



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **110880**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/427 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2014 09319**

(22) Дата подання заявки: **23.01.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **25.02.2016**

(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **12152279.1**

(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **24.01.2012**

(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **EP**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **10.12.2014, Бюл.№ 23**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.02.2016, Бюл.№ 4**

(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **РСТ/EP2013/051217,
23.01.2013**

(72) Винахідник(и):

**Кленке Буркхард (DE),
Віганд Іріт (DE),
Шіффер Гуідо (DE),
Брьоц-Естерхельт Хайке (DE),
Майті Самарендра Н. (CA),
Хан Ехангір (CA),
Редді Андхе (CA),
Ян Чжісян (CA),
Хена Мустафа (CA),
Цзя Гофен (CA),
Лігун Оу (CA),
Лян Хун (CA),
Іп Джуді (CA),
Гао Чуанжун (CA),
Таджаммул Сабіха (CA),
Мухаммад Рахім (CA),
Бісваджит Гангулі (CA)**

(73) Власник(и):

**АЙКУРІС ГМБХ & КО. КГ,
Friedrich-Ebert-Str. 475, 42117 Wuppertal,
Germany (DE)**

(74) Представник:

**Петров Андрій Володимирович, реєстр.
№139**

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

WO 2008/116813 A2, 02.10.2008

WO 02/22613 A1, 21.03.2002

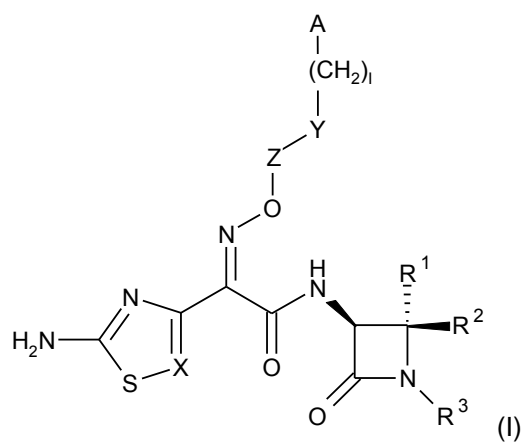
WO 99/10324 A1, 04.03.1999

(54) ЗАМІЩЕНІ АМІДИНОМ БЕТА-ЛАКТАМИ, ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ЯК АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

(57) Реферат:

У заявці описано нові β-лактами формули (I), їх одержання і застосування. Зокрема, у заявці описано нові β-лактами, що є заміщеними амідом похідними монобактаму, які застосовуються як протимікробні засоби, та їх одержання.

UA 110880 C2



Даний винахід відноситься до нових β -лактамів, їх одержання та застосування. Зокрема, даний винахід відноситься до нових β -лактамів, що є заміщеними амідом похідними монобактаму, які застосовуються як протимікробні засоби, та до їх одержання.

Експерти в галузі суспільної охорони здоров'я і посадові особи вважають виникнення і поширення резистентних щодо антибіотиків бактерій однією з важливих проблем суспільної охорони здоров'я в 21 столітті. Хоча це явище саме по собі не є новим, поширення резистентних щодо антибіотиків бактерій досягло безпрецедентного масштабу. У той час як більшість резистентних ізолятів виникає в стаціонарних лікувальних установах, лікарі і епідеміологи виявили зростаючу кількість резистентних бактерій в суспільстві у людей, що не отримували раніше медичне обслуговування. Продовжує зростати кількість пацієнтів, які вмирають від внутрішньолікарняних інфекцій, що не піддаються лікуванню. Терапевтичні засоби є особливо обмеженими для лікування інфекцій, викликаних мультирезистентними грамнегативними патогенами, включаючи кишкові бактерії і неферментуючі бактерії; ситуація ускладнюється тим, що в фармацевтичній промисловості виробляється незначна кількість сполук, які мають перспективний профіль усунення резистентності (H.W. Boucher et al.; Bad bugs, no drugs: No ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America; Clin Inf Dis 2009, 48, 1-12).

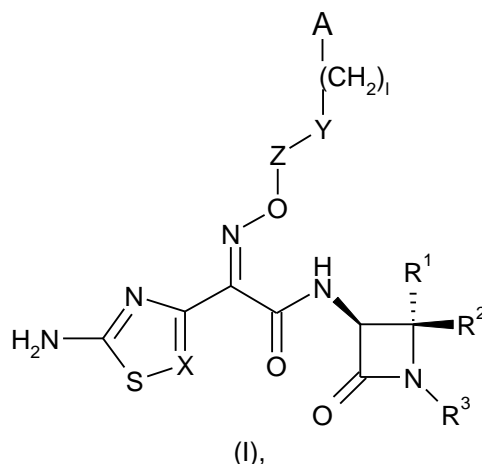
Історично склалося так, що досить результативні і добре переносимі антибіотики класу β -лактамів були основними засобами для лікування інфекцій, викликаних грамнегативними патогенами. З числа таких антибіотиків для лікування інфекцій, викликаних грамнегативними бактеріями, широко використовують головним чином цефалоспорини 3-го покоління, карбапенеми і монобактами. Однак велика кількість, більш ніж 1000 β -лактамаз (постійно оновлюваний перелік β -лактамаз приведений в інтернеті: <http://www.lahey.org/Studies/>), і додаткові механізми резистентності в середньостроковій перспективі являють серйозну загрозу для придатності застосування наявних в даний час сполук, що відносяться до цих підкласів. β -Лактамази широкого спектра дії (БЛШС) і карбапенемази досить помітно сприяють виникненню резистентності. Для подолання цього утруднення наполегливо необхідні нові β -лактами, здатні усувати резистентність.

Монобактами, включаючи азтреонам, єдиний затверджений FDA (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США) монобактам, що використовується в усьому світі, і другий аналог, наявний у продажу тільки в Японії (тигемонам), безсумнівно є недостатньо вивченим підкласом β -лактамів. Огляди з азтреонаму наведені в публікаціях: W.C. Hellinger, N.S. Brewer; Carbapenems and Monobactams-Imipenem, Meropenem and Aztreonam; Mayo Clin. Proc. 1999, 74, 420-434. R.B. Sykes, D.P. Bonner; Discovery and Development of the monobactams; Rev. Infect. Dis. 1985, 7 (Suppl. 4), 579-593.

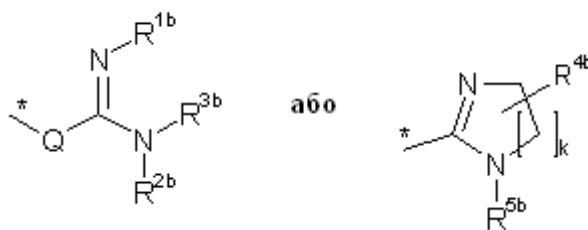
Спроба збільшити доставку β -лактамів в клітини шляхом використання в мікроорганізмах систем сидерофорів, що доставляють залізо, є одним підходом, який розглядали в сфері монобактамів: Basilea (WO 2007065288), Naeja Pharmaceuticals (WO 2002022613) і Squibb & Sons (US 5290929, EP 531976, EP 484881). В публікаціях Squibb & Sons (US 5318963, US 5112968) показано, що гетероарильні ланки, що імітують сидерофори, також можна приєднати до бічного ланцюга гідразидів. Недавно фірма Pfizer провела повторне дослідження монокарбамів, моноциклічних β -лактамів, що містять сульфоніламінокарбонільну активуючу групу в положенні N1 (WO 2010070523). Крім того, Basilea в WO 2008116813 описав методики комбінованої терапії з використанням комбінації монобактамів з карбапенемами.

Внаслідок все більшого розвитку резистентності патогенних бактерій щодо відомих антибактеріальних засобів, включаючи множинну резистентність, постійно необхідний пошук нових антибактеріальних сполук, краще сполук, що містять різні структурні фрагменти.

Даний винахід відноситься до сполук формули (I)



в якій
 R^1 і R^2 незалежно один від одного означають водень, амінокарбоніл або (C_1-C_4) -алкіл, або
 R^1 і R^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють (C_3-C_8) -циклоалкіл,
 R^3 означає $-(CH_2)_m-(SO_2)OH$ або $-O-(CH_2)_o-(SO_2)OH$,
де m і o незалежно один від одного означають цілі числа, що дорівнюють 0, 1, 2 або 3, і
де будь-яка група CH_2 , що міститься в залишках, позначених за допомогою R^3 , може бути
заміщена одним або двома (C_1-C_4) -алкільними залишками,
 X означає CR^4 або N ,
 R^4 означає водень або галоген,
 Z означає зв'язок або алкільний ланцюг, що містить 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю,
при цьому алкільний ланцюг може містити 1, 2, 3 або 4 замісники, які незалежно один від
одного вибрані з групи, яка включає карбоксигрупу, амінокарбоніл і (C_1-C_4) -алкіл,
при цьому алкіл, в свою чергу, може містити замісник, вибраний з групи, яка включає
гідроксигрупу, карбоксигрупу і амінокарбоніл,
 Y означає зв'язок, O , NH або S ,
 A означає (C_6-C_{10}) -арил або 5-10-членний гетероарил,
при цьому арил і гетероарил містять замісник, який описується наступною формулою:



в якій
 R^{1b} , R^{2b} і R^{3b} незалежно один від одного означають водень, аміногрупу, гідроксигрупу, (C_1-C_4) -алкіл, (C_1-C_4) -алкоксигрупу, (C_3-C_6) -циклоалкіл, 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикліл, або 5- або 6-членний гетероарил,
при цьому аміногрупа і гідроксигрупа можуть містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає карбоніл, (C_1-C_4) -алкілкарбоніл, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламінокарбоніл і (C_1-C_4) -алкіл,
при цьому алкоксигрупа, гетероцикліл і гетероарил можуть містити 1, 2 або 3 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, карбоніл, карбоксигрупу, (C_1-C_4) -алкілкарбоніл, (C_1-C_4) -алкоксигрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламіногрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламінокарбоніл, $-NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, $-C(=NH)CH_3$ і (C_1-C_4) -алкіл, і
при цьому алкіл і циклоалкіл можуть містити 1, 2 або 3 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, карбоніл, карбоксигрупу, карбонілоксигрупу, амінокарбоніл, карбоніламіногрупу, (C_1-C_4) -алкілкарбоніл, (C_1-C_4) -алкоксигрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламіногрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламінокарбоніл, $-NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, $-CH(=NH)CH_3$, (C_6-C_{10}) -арил, 5- або 6-членний гетероарил і 5- або 6-членний гетероцикліл,
при цьому гетероарил і гетероцикліл, в свою чергу, можуть бути заміщені (C_1-C_4) -алкілом,

при цьому аміногрупа, в свою чергу, може бути заміщена 5- або 6-членним гетероарилом, або

R^{2b} і R^{3b} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний гетероцикл, що містить 1, 2 або 3 додаткових гетероатомів, що вибрані з групи, яка включає N, O і S, і R^{1b} є таким, як визначено вище,

R^{4b} означає водень, аміногрупу, гідроксигрупу, (C_1-C_4) -алкіл або (C_1-C_4) -алкоксигрупу,

при цьому аміногрупа і гідроксигрупа можуть містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає (C_1-C_4) -алкілкарбоніл, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламінокарбоніл і (C_1-C_4) -алкіл,

при цьому алкоксигрупа може містити 1, 2 або 3 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, карбоніл, карбоксигрупу, (C_1-C_4) -алкілкарбоніл, (C_1-C_4) -алкоксигрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламіногрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламінокарбоніл, $-NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, $-CH(=NH)CH_3$ і (C_1-C_4) -алкіл, і

при цьому алкіл може містити 1, 2 або 3 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, карбоніл, карбоксигрупу, амінокарбоніл, (C_1-C_4) -алкілкарбоніл, (C_1-C_4) -алкоксигрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламіногрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламінокарбоніл, $-NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, $-CH(=NH)CH_3$, (C_1-C_4) -алкіл, (C_6-C_{10}) -арил і 5- або 6-членний гетероарил,

R^{5b} означає водень або (C_1-C_4) -алкіл,

Q означає зв'язок, CH_2 або NH,

k означає ціле число, що дорівнює 1 або 2, і

* означає положення приєднання до залишку, позначеного за допомогою A, і

при цьому арил і гетероарил можуть додатково містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає галоген, ціаногрупу, аміногрупу, гідроксигрупу, (C_1-C_4) -алкіл, (C_1-C_4) -алкоксигрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламіногрупу, аміно- (C_1-C_4) -алкіл, гідроксі- (C_1-C_4) -алкіл або карбоксигрупу,

при цьому алкіл, алкоксигрупа, алкіламіногрупа, аміноалкіл, гідроксіалкіл і карбоксигрупа, в свою чергу, можуть містити замісник, вибраний з групи, яка включає галоген, (C_1-C_4) -алкіл і карбоніл, і

l означає ціле число, що дорівнює 0, 1, 2 або 3, і до їх солей, їх сольватів і сольватів їх солей.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, являють собою сполуки формули (I) і їх солі, сольвати і сольвати їх солей, а також сполуки, які описуються формулою (I) і вказані нижче в даному винаході, як типові варіанти здійснення, і їх солі, сольвати і сольвати їх солей, якщо тільки сполуки, які описуються формулою (I) і зазначені нижче, вже не є солями, сольватами і сольватами солей.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, залежно від своєї структури можуть існувати в стереоізомерних формах (енантіомери, діастереоізомери). Тому даний винахід також відноситься до енантіомерів або діастереоізомерів та відповідних їх сумішей. Стереоізомерно однорідні компоненти можна виділити з таких сумішей енантіомерів і/або діастереоізомерів за допомогою відомих методик.

Якщо сполуки, пропоновані в даному винаході, можуть існувати в таутомерних формах, то до обсягу даного винаходу входять всі таутомерні форми.

Солями, кращими для задач даного винаходу, є фізіологічно прийнятні солі сполук, пропонованих в даному винаході. Однак до обсягу даного винаходу також включені солі, які самі по собі непридатні для використання у фармацевтиці, але які можна використовувати, наприклад, для виділення або очищення сполук, пропонованих в даному винаході.

Приклади фармацевтично прийнятних солей сполук формули (I) включають солі неорганічних основ, такі як солі амонію, солі лужних металів, краще солі натрію або калію, солі лужноземельних металів, краще солі магнію і кальцію; солі органічних основ, краще солі, одержані з циклогексиламіну, бензиламіну, октиламіну, етаноламіну, діетаноламіну, діетиламіну, триетиламіну, етилендіаміну, прокаїну, морфоліну, піроліну, піперидину, N-етилпіперидину, N-метилморфоліну, піперазину, використовуваних як органічні основи; або солі, утворені з основними амінокислотами, краще лізином, аргініном, орнітином і гістидином.

Приклади фармацевтично прийнятних солей сполук формули (I) також включають солі неорганічних кислот, такі як гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, фосфати або фосфонати; солі органічних кислот, краще ацетати, формиати, пропіонати, лактати, цитрати, фумарати, малеати, бензоати, тартрати, малати, метансульфонати, етансульфонати, толуолсульфонати або бензолсульфонати; або солі, утворені з кислими амінокислотами, краще аспартат або глутамат.

Для задач даного винаходу сольвати означають такі форми сполук, пропонувані в даному винаході, які у твердому або рідкому стані утворюють комплекс шляхом координації з молекулами розчинника. Гідрати є особливою формою сольватів, у яких координація відбувається з водою.

5 В контексті даного винаходу замісники, якщо не зазначено інше, мають наступні значення.

Термін алкіл означає (C₁-C₆)-алкіл, краще (C₁-C₄)-алкіл, що має розгалужений або лінійний ланцюг, краще такий як метил, етил, пропіл, бутил, ізопропіл, ізобутил і трет-бутил. Термін алкіламіногрупа означає алкільний замісник, приєднаний через аміногрупу. Термін алкілкарбоніл означає алкільний замісник, приєднаний через карбонільну групу. Термін алкіламінокарбоніл означає алкіламінний замісник, приєднаний через карбонільну групу.

10 Термін циклоалкіл означає аліфатичні кільця C₃-C₈, краще C₃-C₆, краще такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Термін алкоксигрупа означає (C₁-C₆)-алкоксигрупу, що має розгалужений або лінійний ланцюг, краще (C₁-C₄)-алкоксигрупу, краще таку як метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа, бутоксигрупа, ізопропоксигрупа, ізобутоксигрупа і трет-бутоксигрупа. Термін алкоксикарбоніл означає алкоксильний замісник, приєднаний через карбонільну групу.

15 Термін гетероарил означає циклічні гетероароматичні групи, які містять 5-10 кільцевих атомів, краще 5-6 кільцевих атомів, і які містять до 4, краще до 2 гетероатомів, вибраних з групи, яка включає N, O, S, де N також може утворити N-оксид. Кращими є моноциклічні гетероарильні групи, які містять 5-6 кільцевих атомів, що включають до 2 гетероатомів, вибраних з групи, яка включає N, O і S, краще такі як тіофен, бензотіофен, фуран, бензофуран, пірол, піразол, імідазол, тіазол, тіадіазол, оксазол, ізоксазол, піридин, піразин, піримідин, піридазин, індол, ізоіндол, пурин, хінолін або ізохінолін. Багато які інші гетероарильні групи, підходящі для задач даного винаходу, відомі спеціалісту в даній галузі техніки або їх можна легко знайти в літературі.

25 Термін гетероцикліл означає насичені або частково ненасичені гетероциклічні групи, які містять 4-10 кільцевих атомів, краще 5-6 кільцевих атомів, і які містять до 3, краще до 2 гетероатомів, вибраних з групи, яка включає N, O, S, SO і SO₂, де N також може утворити N-оксид. Кращими є насичені моноциклічні гетероциклільні групи, які містять 5-6 кільцевих атомів, що включають до 2 гетероатомів, вибраних з групи, яка включає N, O і S, краще такі як піролідін, піролін, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, тіазолідін, імідазолідін, імідазолін, піперидин, піран, тетрагідропіран, тіопіран, тетрагідротіопіран, морфолін, тіоморфолін, піперазин, піперидазин. Багато які інші гетероциклільні групи, підходящі для задач даного винаходу, відомі спеціалісту в даній галузі техніки або їх можна легко знайти в літературі.

35 Термін галоген означає фтор, хлор, бром або йод; краще фтор або хлор.

Термін амінокарбоніл означає аміногрупу, приєднану через карбонільну групу.

Термін карбоніламіногрупа означає карбонільну групу, приєднану через аміногрупу.

Термін карбоксигрупа означає групу карбонової кислоти, тобто групу -COOH.

Термін карбонілоксигрупа означає карбонільну групу, приєднану через атом кисню.

40 Даний винахід також відноситься до сполук формули (I), в якій

R¹ і R² незалежно один від одного означають водень або (C₁-C₄)-алкіл, або

R¹ і R² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють (C₃-C₈)-циклоалкіл,

R³ означає -(CH₂)_m-(SO₂)OH або -O-(CH₂)_o-(SO₂)OH,

де m і o незалежно один від одного означають цілі числа, що дорівнюють 0 або 1, і

45 де будь-яка група CH₂, що міститься в залишках, позначених за допомогою R³, може бути заміщена одним або двома (C₁-C₄)-алкільними залишками,

X означає CR⁴ або N,

R⁴ означає водень або галоген,

Z означає зв'язок або алкільний ланцюг, що містить 1, 2 або 3 атоми вуглецю,

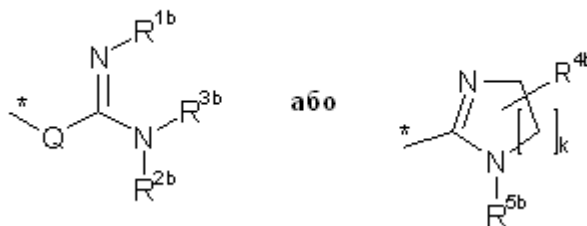
50 при цьому алкільний ланцюг може містити 1, 2 або 3 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає карбоксигрупу, амінокарбоніл і (C₁-C₄)-алкіл,

при цьому алкіл, в свою чергу, може містити замісник, вибраний з групи, яка включає гідроксигрупу і карбоксигрупу,

Y означає зв'язок, O, NH або S,

55 A означає (C₆-C₁₀)-арил або 5-10-членний гетероарил,

при цьому арил і гетероарил містять замісник, який описується наступною формулою:



в якій

R^{1b} , R^{2b} і R^{3b} незалежно один від одного означають водень, аміногрупу, гідроксигрупу, (C_1-C_4) -алкіл, 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикліл, або 5- або 6-членний гетероарил,

5 при цьому гетероцикліл і гетероарил можуть містити 1, 2 або 3 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, карбоніл, карбоксигрупу, (C_1-C_4) -алкілкарбоніл, (C_1-C_4) -алкоксигрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламіногрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламінокарбоніл, $-NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, $-C(=NH)CH_3$ і (C_1-C_4) -алкіл, і

10 при цьому алкіл може містити 1, 2 або 3 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, карбоніл, карбоксигрупу, карбонілоксигрупу, амінокарбоніл, карбоніламіногрупу, (C_1-C_4) -алкілкарбоніл, (C_1-C_4) -алкоксигрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламіногрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламінокарбоніл, $-NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, $-CH(=NH)CH_3$, (C_6-C_{10}) -арил, 5- або 6-членний гетероарил і 5- або 6-членний гетероцикліл,

15 при цьому гетероарил і гетероцикліл, в свою чергу, можуть бути заміщені (C_1-C_4) -алкілом, або

R^{2b} і R^{3b} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний гетероцикл, що містить 1, 2 або 3 додаткових гетероатомів, що вибрані з групи, яка включає N, O і S, і R^{1b} є таким, як визначено вище,

20 R^{4b} означає водень, аміногрупу, гідроксигрупу, (C_1-C_4) -алкіл або (C_1-C_4) -алкоксигрупу,

при цьому аміногрупа і гідроксигрупа можуть містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає (C_1-C_4) -алкілкарбоніл, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламінокарбоніл і (C_1-C_4) -алкіл, і

25 при цьому алкіл може містити 1, 2 або 3 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, карбоніл, карбоксигрупу, амінокарбоніл, (C_1-C_4) -алкілкарбоніл, (C_1-C_4) -алкоксигрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламіногрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламінокарбоніл, $-NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, $-CH(=NH)CH_3$, (C_1-C_4) -алкіл, (C_6-C_{10}) -арил і 5- або 6-членний гетероарил,

30 R^{5b} означає водень або (C_1-C_4) -алкіл,

Q означає зв'язок, CH_2 або NH ,

k означає ціле число, що дорівнює 1 або 2, і

* означає положення приєднання до залишку, позначеного за допомогою A, і

35 при цьому арил і гетероарил можуть додатково містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає галоген, ціаногрупу, аміногрупу, гідроксигрупу, (C_1-C_4) -алкіл, (C_1-C_4) -алкоксигрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламіногрупу, аміно- (C_1-C_4) -алкіл, гідроксі- (C_1-C_4) -алкіл або карбоксигрупу,

при цьому алкіл, алкоксигрупа, алкіламіногрупа, аміноалкіл, гідроксіалкіл і карбоксигрупа, в свою чергу, можуть містити замісник, вибраний з групи, яка включає галоген, (C_1-C_4) -алкіл і карбоніл, і

40 l означає ціле число, що дорівнює 0 або 1,

і до їх солей, їх сольватів і сольватів їх солей.

Даний винахід також відноситься до сполук формули (I), в якій

45 R^1 і R^2 незалежно один від одного означають водень або (C_1-C_4) -алкіл, або

R^1 і R^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють (C_3-C_8) -циклоалкіл,

R^3 означає $-(SO_2)O^-$ або $-O-(CH_2)_0-(SO_2)OH$,

де o означає ціле число, що дорівнює 0 або 1, і

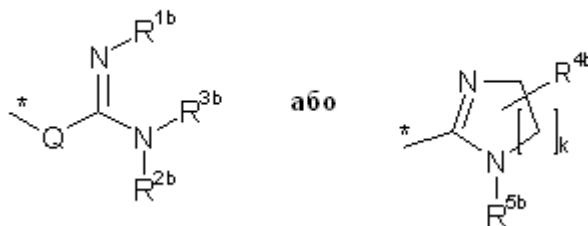
де будь-яка група CH_2 , що міститься в залишках, позначених за допомогою R^3 , може бути заміщена одним або двома (C_1-C_4) -алкільними залишками,

50 X означає CH ,

Z означає алкільний ланцюг, що містить 2 або 3 атоми вуглецю,

при цьому алкільний ланцюг може містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного

вибрані з групи, яка включає карбоксигрупу, амінокарбоніл, метил, гідроксиметил, гідроксіетил,
 Y означає O,
 A означає феніл або 5- або 6-членний гетероарил,
 при цьому феніл і гетероарил містять замісник, який описується наступною формулою:



5

в якій
 R^{1b} , R^{2b} і R^{3b} незалежно один від одного означають водень, аміногрупу, гідроксигрупу, (C_1-C_4) -алкіл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероциклі,
 при цьому гетероциклі може містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного
 10 вибрані з групи, яка включає аміногрупу, карбоксигрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламіногрупу, і (C_1-C_4) -алкіл, і

при цьому алкіл може містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає гідроксигрупу, аміногрупу, карбоксигрупу, карбонілоксигрупу, амінокарбоніл, карбоніламіногрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламіногрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -
 15 алкіламінокарбоніл, $-NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, феніл, 6-членний гетероарил і 5- або 6-членний гетероциклі, або

R^{2b} і R^{3b} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 6-членний гетероцикл, що містить 1 або 2 атоми азоту, і R^{1b} означає водень,

R^{4b} означає водень або аміногрупу,

20 при цьому аміногрупа може бути заміщена одним або двома (C_1-C_4) -алкілами,

R^{5b} означає водень,

Q означає зв'язок,

k означає ціле число, що дорівнює 1 або 2, і

* означає положення приєднання до залишку, позначеного за допомогою A, і

25 при цьому феніл і гетероарил можуть додатково містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає галоген, ціаногрупу, аміногрупу, гідроксигрупу, (C_1-C_4) -алкіл або гідроксі- (C_1-C_4) -алкіл,

при цьому гідроксіалкіл, в свою чергу, може бути заміщений карбонілом, і

l дорівнює 0,

30 і до їх солей, їх сольватів і сольватів їх солей.

Даний винахід також відноситься до сполук формули (I), в якій

R^1 і R^2 незалежно один від одного означають водень або метил,

R^3 означає $-(SO_2)OH$ або $-O-(SO_2)OH$,

X означає CH ,

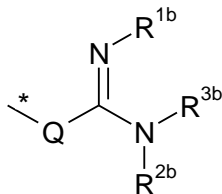
35 Z означає зв'язок або алкільний ланцюг, що містить 2 або 3 атоми вуглецю,

при цьому алкільний ланцюг може містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає карбоксигрупу і метил,

Y означає O,

A означає феніл або 6-членний гетероарил,

40 при цьому феніл і гетероарил містять замісник, який описується наступною формулою:



в якій

R^{1b} і R^{2b} означають водень,

45 R^{3b} означає водень, аміногрупу, гідроксигрупу, (C_1-C_4) -алкіл або 4-, 5- або 6-членний гетероциклі, що містить атом азоту,

при цьому алкіл може містити замісник, вибраний з групи, яка включає гідроксигрупу,

аміногрупу, карбоксигрупу, карбонілоксигрупу, моно- або ді-(C₁-C₄)-алкіламіногрупу, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), 5- або 6-членний гетероарил, що містить атом азоту, і 5- або 6-членний гетероцикліл, що містить атом азоту,

Q означає зв'язок.

5 * означає положення приєднання до залишку, позначеного за допомогою А, і при цьому арил і гетероарил можуть додатково містити 1 замісник, вибраний з групи, яка включає галоген, ціаногрупу, аміногрупу, гідроксигрупу, (C₁-C₄)-алкіл або гідрокси-(C₁-C₄)-алкіл, і дорівнює 0, і до їх солей, їх сольватів і сольватів їх солей.

і до їх солей, їх сольватів і сольватів їх солей.

Даний винахід також відноситься до сполук формули (I), в якій

R^1 і R^2 означають метил,

R^3 означає $-O-(SO_2)OH$.

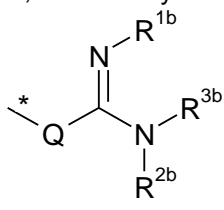
X означає CH_3 ,

Z означає алкільний ланцюг, що містить 2 атоми вуглецю,

при цьому алкільний ланцюг може бути заміщений карбоксигрупою,

Y означає 0,

А означає феніл, що містить замісник, який описується наступною формулою:



в якій

R^{1b} і R^{2b} означають водень.

R^{3b} означає аміноетил, азетидин, піролідін або піперидин,

Q означає зв'язок,

* означає положення приєднання до залишку, позначеного за допомогою A, і

І дорівнює 0,

і до їх солей, їх сольватів і сольватів їх солей.

Даний винахід також відноситься до сполук формули (I), в якій

R^1 і R^2 означають метил,

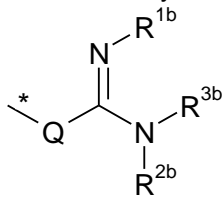
R³ означає -O-(SO₂)OH,

X означає CH,

Z означає алкільний ланцюг, що містить 2 атоми вуглецю, заміщений карбоксигрупою,

Y означає 0,

А означає феніл, що містить замісник, який описується наступною формулою:



В якій

R^{1b} і R^{2b} означають водень,

R^{3b} означає аміноетил, азетидин, піролідін або піперидин,

Q означає зв'язок,

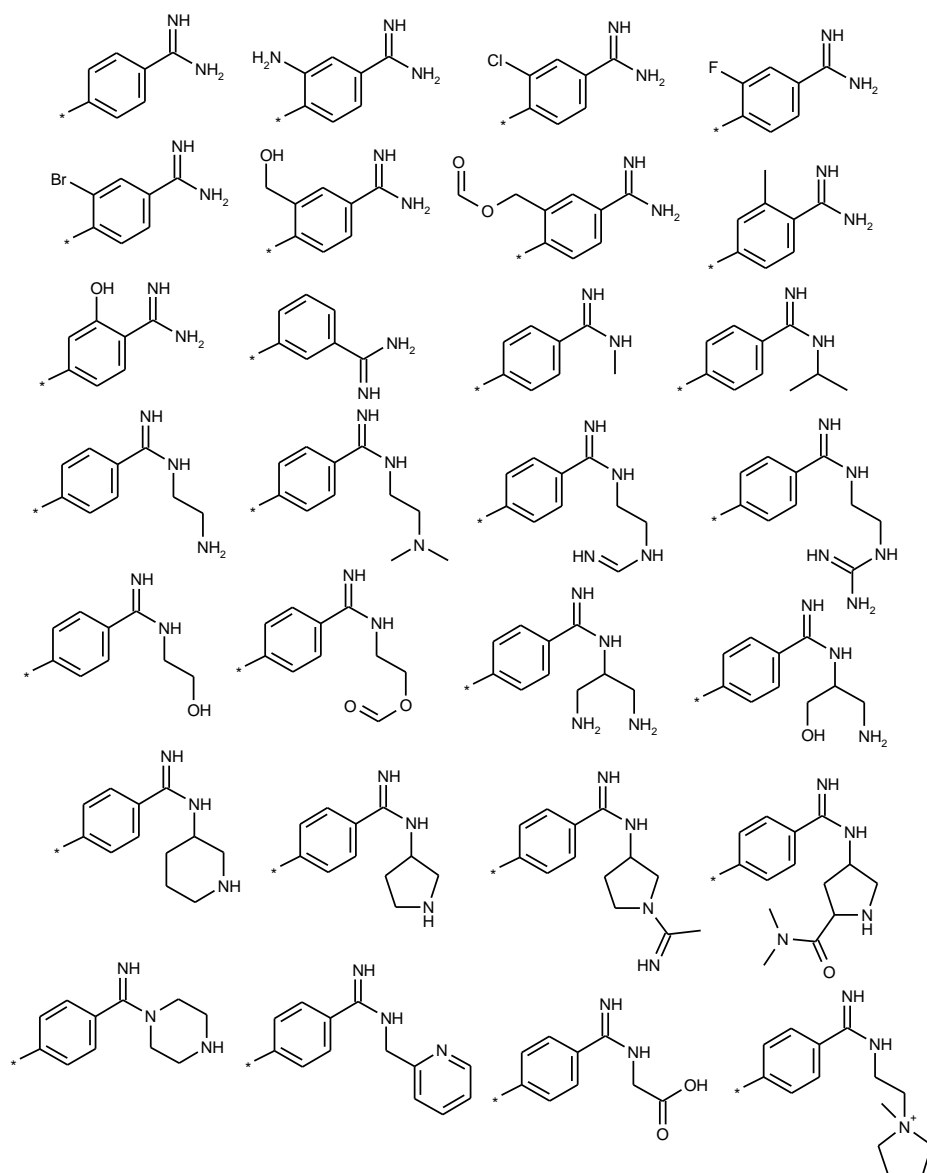
* означає положення приєднання до залишку, позначеного за допомогою A, і

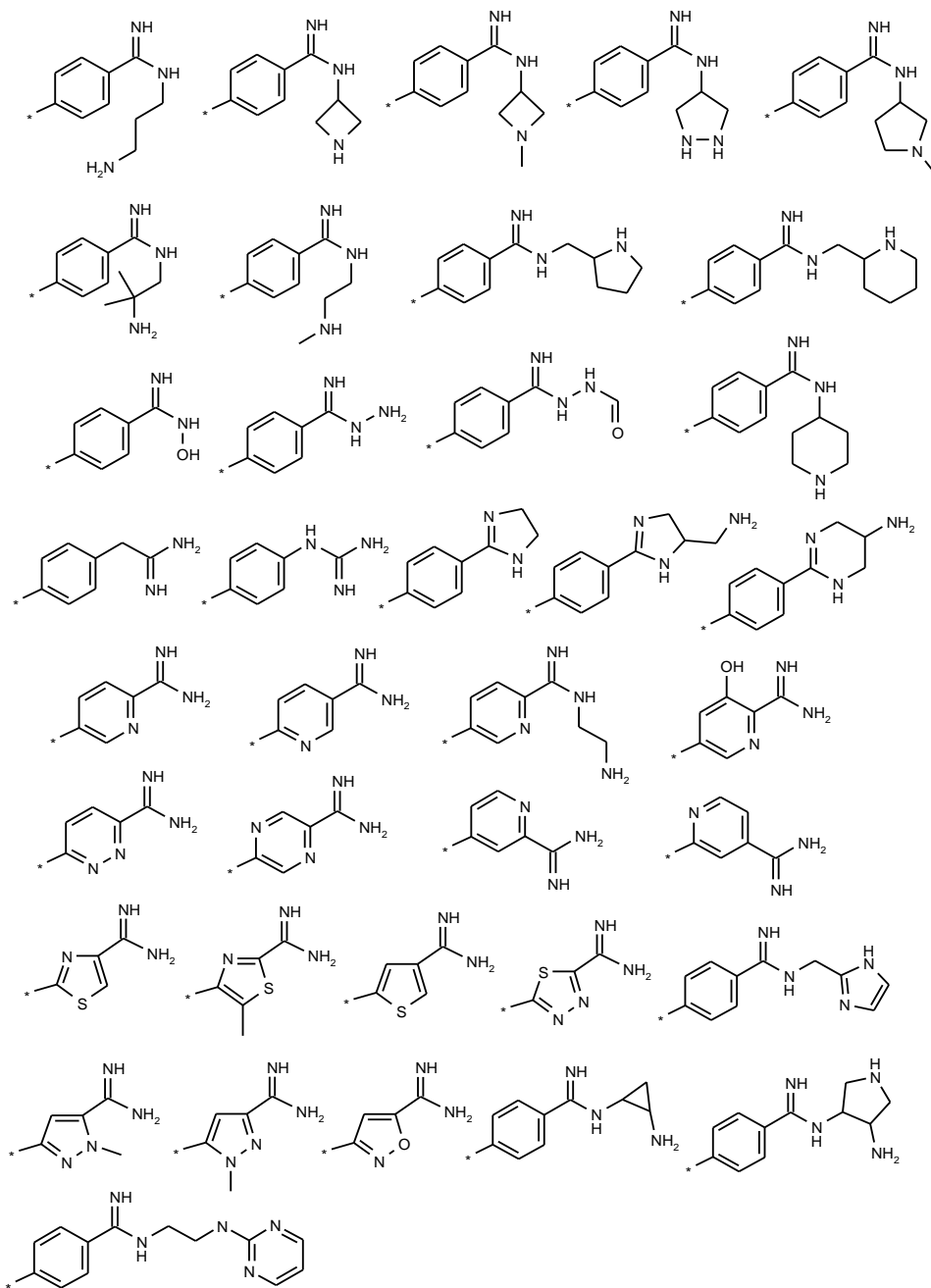
І дорівнює 0,

і до їх солей, їх сольватів і сольватів їх солей.

Зокрема, даний винахід відноситься до сполук формули (I), в якій

А означає групу, вибрану з числа груп, які описуються наступними формулами:

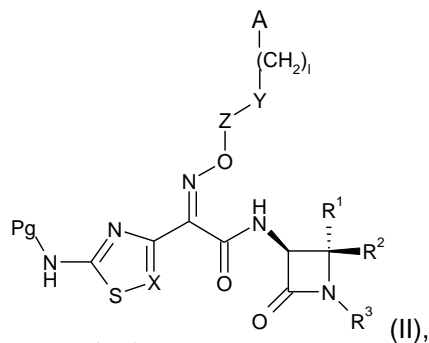




і до їх солей, їх сольватів і сольватів їх солей.

Даний винахід також відноситься до способів одержання сполук формули (I). Сполуки, пропоновані в даному винаході, можна одержати шляхом видалення захисної групи із сполук формули

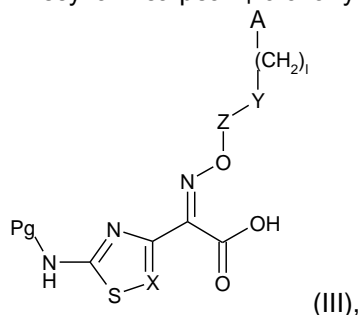
5



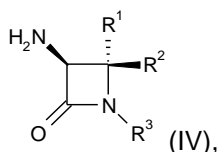
в якій Pg означає захисну групу і R^1 - R^3 , A, I, X, Y і Z є такими, як визначено вище, в кислому середовищі.

Умови проведення реакції в кислому середовищі можуть включати обробку сполук формули (II) мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою або хлористоводневою кислотою при температурах, що знаходяться в діапазоні від 0 до 100 °C, впродовж часу, що знаходиться в діапазоні від 10 хв до 16 год., краще обробку 90 % мурашиною кислотою при температурі, що дорівнює 30-60 °C, впродовж 30-60 хв.

Сполуки формули (II) можна синтезувати за реакцією сполук формули



в якій Pg означає захисну групу і A, I, X, Y і Z є такими, як визначено вище, зі сполуками формули

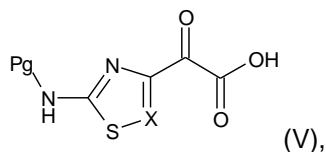


в якій R¹, R² і R³ є такими, як визначено вище.

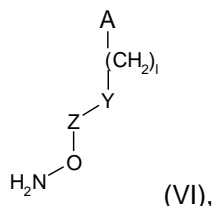
Реакцію звичайно проводять в інертних розчинниках за присутності реагенту сполучення і, якщо це є підходящим, з додаванням основи, при температурі, яка знаходиться у діапазоні від -20 до 80 °C, впродовж 1-24 год., краще при температурі, що дорівнює 20-30 °C, впродовж ночі. Інертними розчинниками є, наприклад, дихлорметан (ДХМ), трихлорметан, бензол, толуол, тетрагідрофуран (ТГФ), 1,4-діоксан, N, N-диметилформамід (ДМФ), N, N-диметилацетамід (ДМА), N-метилпіролідін-2-он (NMP) і ацетонітрил, а також суміші зазначених вище розчинників. Кращим розчинником є N, N-диметилформамід.

Придатними реагентами сполучення є, наприклад, карбодііміди, такі як N, N'-діетил-, N, N'-дипропіл-, N, N'-діізопропіл-, N, N'-дициклогексилкарбодіімід, N-(3-диметиламіноізопропіл)-N'-етилкарбодіімідгідрохлорид (ЕДХ), N-циклогексилкарбодіімід-N'-пропілоксиметилполістирол (ПС-карбодіімід), або карбонільні сполуки, такі як карбонілдіімідазол (КДІ), або 1,2-оксазолієві сполуки, такі як 2-етил-5-феніл-1,2-оксазолій-3-сульфат або 2-трет-бутил-5-метилізоксазолійперхлорат, або ациламінові, такі як 2-етоксі-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін, або пропанфосфоновий ангідрид, або ізобутилхлорформіат, або біс-(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфорилхлорид, або O-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат (НВТУ), 2-(2-оксо-1-(2H)-піридил)-1,1,3,3-тетраметилуронітетрафторборат (ТРТУ) або O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат (ГАТУ), або 1-гідроксибензотриазол (НОВт), або бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонійгексафторфосфат (ВОР), або бензотриазол-1-ілокситрис(піролідино)фосфонійгексафторфосфат (РyВОР), або N-гідроксисукцинімід, а також суміші зазначених вище реагентів сполучення з додаванням або без додавання основи. В останньому випадку можна використовувати і неорганічні, і органічні основи. Придатними основами, є, наприклад, карбонати і бікарбонати, триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін, N-метилпіперидин або 4-диметиламінопіридин. Краще, якщо реакції проводять з використанням суміші карбодііміду і 1-гідроксибензотриазолу з додаванням або без додавання бікарбонату натрію як основи.

Сполуки формули (III) з бажаною Z-орієнтацією оксиму можна селективно одержати за реакцією сполук формули



в якій Pg означає захисну групу, і X є таким, як визначено вище, зі сполуками формули



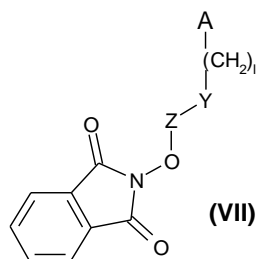
в якій A, l, Y і Z є такими, як визначено вище.

Реакцію звичайно проводять в протонних розчинниках або в сумішах розчинників, що містять принаймні один протонний розчинник, при температурі, яка знаходиться у діапазоні від 0 до 100 °C, впродовж 1-24 год. Придатними протонними розчинниками є, наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, трет-бутанол, вода або оцтова кислота. Розчинниками, придатними для одержання сумішей, є, наприклад, дихлорметан, трихлорметан, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, ацетонітрил і N, N-диметилформамід. Краще, якщо реакції проводять в суміші безводного етанолу і хлороформу при 20-30 °C впродовж ночі.

Сполуки формули (IV) можна синтезувати відповідно до наступної літератури: J. Org. Chem. 1982, 47 (26), 5160-5167; WO 2007/65288; J. Antibiotics 1985, 38 (11), 1536-1549; WO 2008/116813; Org. Proc. Res. Dev. 2002, 6 (6), 863-868; EP 336667; DE 3336262; BE 904699, або за методиками, зміненим порівняно з описаними в зазначених публікаціях, шляхом, відомим спеціалісту в даній галузі техніки.

Сполуки формули (V) можна синтезувати відповідно до наступної літератури: Chem. & Pharm. Bull., 1990, 38(12), 3476 – 3479; Bioorg. Med. Chem., 2007, 38 (21), 6716-6732; Chem. & Pharm. Bull., 1990, 38(12), 3476 – 3479 або Bioorg. Med. Chem., 2007, 38(21), 6716-6732.

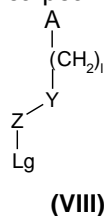
Сполуки формули (VI) можна одержати шляхом видалення захисної групи із сполук формули



в якій A, l, Y і Z є такими, як визначено вище.

Реакцію видалення захисної групи звичайно проводять з використанням гідразину, аміаку або метиламіну, або їх солі або сольвату в протонних розчинниках або в сумішах розчинників, що містять принаймні один протонний розчинник, при температурі, яка знаходиться у діапазоні від 0 до 100 °C, впродовж 1-24 год. Протонними розчинниками є, наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, трет-бутанол, вода або оцтова кислота. Розчинниками, придатними для одержання сумішей, є, наприклад, дихлорметан, трихлорметан, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, ацетонітрил і N, N-диметилформамід. Краще, якщо реакції проводять з використанням гідразинмоногідрату в безводному етанолі при 20-30 °C впродовж 2-6 год.

Сполуки формули (VII) можна одержати за реакцією сполук формули



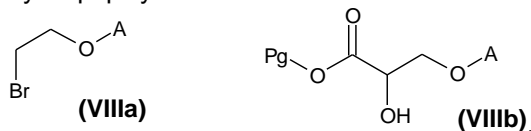
в якій Lg означає групу, що відщеплюється, і A, l, Y та Z є такими, як визначено вище, з N-гідроксифталімідом.

Реакцію можна провести як реакцію типу реакції алкілування (Lg = галогенід, мезилат, тозилат, трифлат або подібна група) або типу реакції Міцунобу (Lg=OH). Реакції типу реакції алкілування звичайно проводять за присутності неорганічної або органічної основи в апротонних розчинниках при температурі, яка знаходиться у діапазоні від 0 до 100 °C, впродовж 1-24 год.

Реакції типу реакції Міцунобу звичайно проводять за присутності трифенілфосфіну і алкілазодикарбоксилату в апротонних розчинниках при температурі, яка знаходиться у діапазоні від 0 до 100 °C, впродовж 1-24 год. Придатними апротонними розчинниками є,

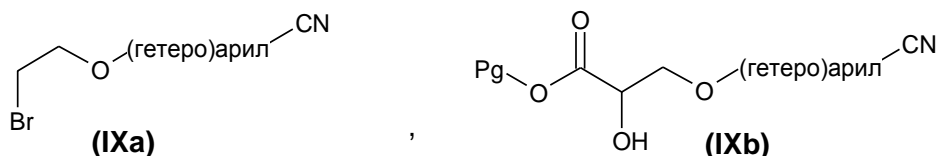
наприклад, ацетонітрил, тетрагідрофуран, дихлорметан, трихлорметан, 1,4-діоксан, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід і N-метилпіролідін-2-он. Краще, якщо реакцію проводять за умов проведення реакції Міцунобу ($\text{Lg}=\text{OH}$) за присутності трифенілфосфіну і діізопропілазодикарбоксилату в безводному тетрагідрофурані при 0-30 °C впродовж 2-6 год.

- 5 При використанні альтернативної кращої методики реакцію проводять за умов проведення реакції алкілювання за присутності карбонату калію або 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (ДБУ) в ацетонітрилі або N, N-диметилформаміді при 20-80 °C впродовж 2-16 год. Прикладами кращих сполук формули (VIII) є сполуки формул



- 10 в яких Pg означає алкіл- або арилалкільную складноефірну захисну групу і A є таким, як визначено вище.

Сполуки формули (VIIIa) і (VIIIb) можна синтезувати шляхом перетворення ціаногрупи, що міститься в сполуках формул



- 15 в яких Pg означає алкіл- або арилалкільную складноефірну захисну групу, на необхідну заміщену або незаміщену амідиновою функціональну групу.

Перетворення ціано(гетеро)арилу на відповідний амідин можна здійснити за ряду різних умов проведення реакцій в кислому і лужному середовищі.

- 20 Однією можливістю є обробка ціано(гетеро)арилу газоподібною хлористоводневою кислотою в протонному розчиннику, такому як метанол або етанол, при 0-30 °C впродовж 2-24 год. Потім проміжний О-алкіламідат, що утворився, обробляють розчином аміаку або аміном в тому ж самому розчиннику при 20-50 °C впродовж 1-16 год. Газоподібна хлористоводнева кислота також може утворитися *in situ* із ацетилхлориду або тіонілхлориду; замість розчину аміаку також можна використовувати хлорид амонію за присутності основи, такої як триетиламін або діізопропілетиламін.

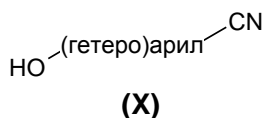
Іншою можливістю є введення ціано(гетеро)арилу в реакцію з аміном, хлоридом амонію або сіллю аміну за присутності триметилалюмінію в непротонному розчиннику, такому як толуол або дихлорбензол, при 20-120 °C впродовж 1-16 год.

- 30 Іншою можливістю є обробка ціано(гетеро)арилу гідроксиламіном в полярних розчинниках, таких як етанол, вода або диметилсульфоксид, або в суміші зазначених вище розчинників при 20-80 °C впродовж 1-16 год. Потім проміжний амідоксим, що утворився, деоксигенують з використанням водню над паладієм на вугіллі в оцтовій кислоті при 20-50 °C впродовж 4-24 год. Замість гідроксиламіну можна використовувати гідроксиламінгідрохлорид за присутності триетиламіну або діізопропілетиламіну; деоксигенування також можна провести з використанням співрозчинника, такого як метанол, етанол або 1,4-діоксан, або з використанням додатково ангідриду оцтової кислоти.

Іншою можливістю є обробка ціано(гетеро)арилу алкоксидом натрію у відповідному спирті, краще метоксидом натрію в метанолі, при 20-50 °C впродовж 2-20 год. Потім проміжний О-алкіламідат, що утворився, обробляють розчином аміаку або аміном так, як описано вище.

- 40 Іншою можливістю є обробка ціано(гетеро)арилу гексаметилдисилазидом літію в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран при 0-20 °C впродовж 2-20 год. Потім із утвореного проміжного амідину, який містить захисну силільну групу, видаляють захисну групу шляхом обробки кислотою в полярному розчиннику, краще хлористоводневою кислотою в етанолі, при 0-20 °C впродовж 1-16 год. При цьому гексаметилдисилазид літію може утворитися *in situ*, наприклад, із н-бутиллітію і гексаметилдисилазану.

Сполуки формули (IXa) і (IXb) можна синтезувати із сполук формули



за методиками алкілювання, зміненими порівняно з описаними в літературі, наприклад, в публікації J. Am. Chem. Soc. 2009, 131 (10), 3762-3771 і в WO 2008096189, або за методиками розкриття циклу епоксидної групи, зміненими порівняно з описаними в літературі, наприклад, в публікаціях ChemMedChem. 2007, 2 (5), 641-654; Heterocycles 2005, 65 (11), 2667-2674 і Tetrahedron Lett. 2001, 42 (50), 8743-8745.

Перед проведенням алкілювання або розкриття циклу епоксидної групи, сполуки формули (X) також можна спочатку перетворити на відповідний амідин за методиками, що докладно описані вище.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, характеризуються цінним діапазоном фармакологічних характеристик, які неможливо було прогнозувати.

Тому вони придатні для застосування як лікарські засоби для лікування і/або профілактики захворювань у людей і тварин.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, зокрема, характеризуються сприятливим діапазоном антибактеріальних характеристик.

Тому даний винахід також відноситься до застосування сполук, пропонованих в даному винаході, для лікування і/або профілактики захворювань, викликаних бактеріями, зокрема грамнегативними бактеріями.

Даний винахід також відноситься до застосування сполук, пропонованих в даному винаході, для лікування і/або профілактики захворювань, краще захворювань, зазначених нижче.

Даний винахід також відноситься до застосування сполук, пропонованих в даному винаході, для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування і/або профілактики захворювань, зокрема бактеріальних інфекцій і краще захворювань, зазначених нижче.

Даний винахід також відноситься до способу лікування і/або профілактики захворювань, зокрема бактеріальних інфекцій і краще захворювань, зазначених нижче, з використанням сполук, пропонованих в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, мають спектр антибактеріального впливу по відношенню до грамнегативних бактерій і деяких грампозитивних бактерій в поєднанні з низькою токсичністю. Сполуки, пропоновані в даному винаході, є особливо придатними для застосування у ветеринарії і медицині для профілактики і лікування місцевих і системних інфекцій, які викликані, наприклад, наступними патогенами або сумішами наступних патогенів:

Аеробні грампозитивні бактерії: включаючи, але не обмежуючись тільки ними, *Staphylococcus* spp. (*S. aureus*), *Streptococcus* spp. (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Streptococcus* груп C і G), а також *Bacillus* spp. і *Listeria monocytogenes*.

Аеробні грамнегативні бактерії: *Enterobacteriaceae*, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, *Escherichia* spp. (*E. coli*), *Citrobacter* spp. (*C. freundii*, *C. diversus*), *Klebsiella* spp. (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*), *Enterobacter* spp. (*E. cloacae*, *E. aerogenes*), *Morganella morganii*, *Hafnia alvei*, *Serratia* spp. (*S. marcescens*), *Proteus* spp. (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. penneri*), *Providencia* spp. (*P. stuartii*, *P. rettgeri*), *Yersinia* spp. (*Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., а також неферментуючі бактерії, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, *Pseudomonas* spp. (*P. aeruginosa*), *Burkholderia* spp. (*B. cepacia*), *Stenotrophomonas maltophilia* і *Acinetobacter* spp. (*A. baumannii*, *Acinetobacter* gen. sp. 13TU, *Acinetobacter* gen. sp. 3), а також *Bordetella* spp. (*B. bronchiseptica*), *Moraxella catarrhalis* і *Legionella pneumophila*; крім того, *Aeromonas* spp., *Haemophilus* spp. (*H. influenzae*), *Neisseria* spp. (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*), а також *Alcaligenes* spp. (включаючи *A. xylosoxidans*), *Pasteurella* spp. (*P. multocida*), *Vibrio* spp. (*V. cholerae*), *Campylobacter jejuni* і *Helicobacter pylori*.

Крім того, до спектру антибактеріального впливу також входять строго анаеробні бактерії, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*), *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*), *Prevotella* spp., *Brucella* spp. (*B. abortus*), *Porphyromonas* spp. і *Clostridium* spp. (*Clostridium perfringens*).

Представлений вище перелік патогенів наведений в основному для прикладу і його жодним чином не слід вважати обмежуючим. Прикладами захворювань, які можуть бути викликані зазначеними патогенами і які можна попередити, перебіг яких можна покращити або які можна вилікувати сполуками, пропонованими в даному винаході, є, наприклад:

Інфекції дихальних шляхів, такі як інфекції нижніх дихальних шляхів, інфекція легень у страждаючих на муковісцидоз пацієнтів, гострий напад хронічного бронхіту, позалікарняна пневмонія (ПЛП), внутрішньолікарняна пневмонія (включаючи пневмонію, пов'язану з штучною вентиляцією легень (ШВЛ)), захворювання верхніх дихальних шляхів, дифузний панбронхіоліт, тонзиліт, фарингіт, гострий синусит і отит, включаючи мастоїдит; інфекції сечових шляхів і геніталій, наприклад, цистит, уретрит, пієлонефрит, ендометрит, простатит, сальпінгіт і епідидиміт; інфекції очей, такі як кон'юнктивіт, язва роговиці, іридоцикліт і післяопераційні

інфекції у пацієнтів після проведення радіальної кератотомії; кров'яні інфекції, наприклад, сепсис; інфекції шкіри і м'яких тканин, наприклад, інфекційний дерматит, інфіковані рани, інфіковані опіки, флегмона, фолікуліт і імпетиго; інфекції кісток і суглобів, такі як остеомієліт і септичний артрит; інфекції шлунково-кишкового тракту, наприклад, дизентерія, ентерит, коліт, некротичний ентероколіт і аноректальні інфекції; внутрішньочеревні інфекції, такі як черевний тиф, інфекційна діарея, перитоніт при апендициті, пельвіоперитоніт і внутрішньочеревні абсцеси; інфекції порожнини рота, наприклад, інфекції після стоматологічних операцій; інші інфекції, наприклад, меліодоз, інфекційний ендокардит, абсцеси печінки, холецистит, холангіт, мастит, а також менінгіт і інфекції нервової системи.

Крім лікування людей, можна лікувати бактеріальні інфекції у тварин, таких як примати, свині, жуйні тварини (корови, вівці, кози), коні, кішки, собаки, домашня птиця (така як кури, індики, перепели, голуби, декоративні птахи), а також продуктивна і декоративна риба, плазуни і амфібії.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, можуть діяти системно і/або місцево. Для забезпечення такого впливу їх можна вводити відповідним шляхом, таким як, наприклад, парентеральний, легеневий, назальний, сублінгвальний, лінгвальний, трансбукальний, ректальний, шкірний, черезшкірний, кон'юнктивальний, вушний, або у вигляді імплантату або стенту.

При використанні цих шляхів введення сполуки, пропоновані в даному винаході, можна вводити в відповідних препаративних формах.

Парентеральне ведення можна проводити з виключенням стадії всмоктування (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньокардіально, внутрішньохребцево або внутрішньопопереково) або із включенням стадії всмоктування (наприклад, внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньошкірно, на шкіру або внутрішньочеревно). Препаративними формами, придатними для парентерального введення, зокрема, є, препарати для ін'єкції і вливання в формі розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошоків.

Придатними для інших шляхів введення є, наприклад, фармацевтичні форми для інгаляції (зокрема, для порошкових інгаляторів, розпилювачів), краплі, розчини, спреї для носу; таблетки, плівки/облатки або капсули для лінгвального, сублінгвального або трансбукального введення, супозиторії, препарати для очей і вух, вагінальні капсули, водні суспензії (лосьйони, збовтувані суміші), ліпофільні суспензії, мазі, креми, черезшкірні терапевтичні системи (такі як, наприклад, пластири), молочко, пасти, плівки, присипки, імплантати або стенти.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, можна перетворити на зазначені препаративні форми. Це можна виконати звичайним чином шляхом змішування з інертними, нетоксичними фармацевтично прийнятними інертними наповнювачами. Ці інертні наповнювачі, зокрема, включають носії (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, лактозу, маніт), розчинники (наприклад, рідкі поліетиленгліколі), емульгатори і диспергуючі засоби або змочувальні агенти (наприклад, додецилсульфат натрію, поліоксисорбітанолеат), зв'язуючі (наприклад, полівінілпіролідон), синтетичні і натуральні полімери (наприклад, альбумін), стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, такі як, наприклад, аскорбінова кислота), барвники (наприклад, неорганічні пігменти, такі як, наприклад, оксиди заліза) і речовини, що виправляють смак і/або запах.

Даний винахід також відноситься до лікарських засобів, які містять принаймні одну сполуку, проповану в даному винаході, звичайно разом з одним або більшою кількістю інертних, нетоксичних фармацевтично прийнятних інертних наповнювачів, а також до їх застосування для зазначених вище цілей.

Даний винахід також відноситься до лікарських засобів, які містять принаймні одну сполуку, проповану в даному винаході, в комбінації принаймні з однією додатковою активною сполукою, а також до їх застосування для зазначених вище цілей.

Приклади додаткової активної сполуки включають інгібітори β-лактамази.

Приклади придатних інгібіторів β-лактамази, що використовуються в комбінації зі сполуками, пропонованими в даному винаході, включають клавуланову кислоту, тазобактам, сулбактам, авібактам (NXL-104) і МК-7655.

Мінімальна кількість сполук, пропонованих в даному винаході, яку необхідно ввести, є терапевтично ефективною кількістю. Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, яка попереджує початок, полегшує симптоми, зупиняє прогресування бактеріальної інфекції і/або усуває її у людей або тварин.

Звичайно ефективний режим дозування сполук, пропонованих в даному винаході, для дорослих включає введення від приблизно 50 до приблизно 3000 мг сполуки формули (I) в разовій дозі; в другому варіанті здійснення ефективна разова доза становить від приблизно 100

до приблизно 2000 мг. В іншому варіанті здійснення ефективна разова доза становить від приблизно 500 до приблизно 1200 мг. Звичайно дози вводять від 1 до 4 разів на добу. В одному варіанті здійснення дози вводять 3 рази на добу. В деяких випадках може виявитися необхідним використання доз, що знаходяться за межами цих значень.

5 Тим не менше за відповідних показань може виявитися необхідним відхилення від зазначених кількостей, зокрема, залежно від маси тіла, шляху введення, індивідуальної реакції на активний інгредієнт, типу препарату і часу або інтервалу між введеннями. Таким чином, в деяких випадках буде достатньо використання кількості, меншої зазначеної мінімальної, а в інших випадках необхідно перевищити зазначену верхню межу. У випадку введення більш значних кількостей може виявитися доцільним їх розділення на декілька окремих доз, що вводяться впродовж доби.

В наведених нижче дослідженнях і прикладах, якщо не зазначено інше, виражені в процентах значення є масовими; виражені в частинах значення також є масовими. Співвідношення кількостей розчинників, співвідношення розбавлення і значення концентрації в розчинах рідина/рідина у всіх випадках є об'ємними. Вираз "мас./об." означає "маса/об'єм". Так, наприклад, "10 % мас./об." означає: 100 мл розчину або суспензії містить 10 г речовини.

Приклади

Абревіатури

δ: хімічний зсув в част./млн

br s: широкий синглет в ЯМР

CDCl₃: дейтерований хлороформ

d: дублет в ЯМР

dd: дублет дублетів в ЯМР

ДХМ: дихлорметан

ДМФ: N, N-диметилформамід

DMCO: диметилсульфоксид

EtOAc: етилацетат

EP⁻: режим негативних іонів в мас-спектрометрії з іонізацією електророзпиленням

EP⁺: режим позитивних іонів в мас-спектрометрії з іонізацією електророзпиленням

г: грам(-и)

ч: година(-и)

ВЕРХ: вискоефективна рідинна хроматографія

Гц: герц

J: константа спин-спінової взаємодії в ЯМР

л: літр(-и)

M: молярна концентрація

m: мультиплет в ЯМР

мг: міліграм(-и)

МГц: мегагерц

хв: хвилина (хвилини)

мл: мілілітр(-и)

ммоль: мілімоль(-и)

моль: моль(-и)

МС: мас-спектрометрія

н.: нормальна концентрація

ЯМР: ядерний магнітний резонанс

q: квартет в ЯМР

s: синглет в ЯМР

t: триплет в ЯМР

t-BuOH: трет-бутиловий спирт

ТФК: трифтороцтова кислота

ТГФ: тетрагідрофуран

ТШХ: тонкошарова хроматографія

ТМС: тетраметилсилан

Аналітичні методики

Всі спектри ¹H і ¹⁹F ЯМР знімали за допомогою спектрометра ЯМР Varian Oxford AS 400, працюючого при 400 МГц у випадку ¹H і при 376 МГц у випадку ¹⁹F відповідно. Дані ЯМР реєстрували у вигляді хімічних зсувів відносно тетраметилсилану (ТМС), що використовувався як внутрішній стандарт. Спектри ЯМР знімали з використанням CDCl₃ з додаванням 0,05 % ТМС, CD₃OD з додаванням 0,05 % ТМС або DMCO-d₆ з додаванням 0,03 % ТМС.

Аналіз за допомогою ВЕРХ проводили з використанням модуля розділення Waters 2695 і детектуючої системи з фотодіодною матрицею Waters 2996 або з використанням блоку керування Waters 600, включаючи автоматичний пробовідбірник Waters 717plus, і детектуючу систему з фотодіодною матрицею Waters 2996, на колонці Atlantis Т3-С18-3 мкм-4,6×150 мм з використанням суміші ацетонітрил/0,1 % водний розчин Н₃РО₄ в градієнтному режимі при 22 °С і швидкості потоку, що дорівнює 1 мл/хв.

Препаративну ВЕРХ проводили за допомогою системи Waters Prep LC 2767 з використанням блоку керування Waters Prep HPLC і детектора поглинання при двох довжинах хвиль Waters 2487 на колонці Gem-С-18-10 мкм-50×100 мм (швидкість потоку: 70 мл/хв), Х-Bridge-С-18-5 мкм 30×100 мм (швидкість потоку: 42 мл/хв), Асе-С-18-5 мкм 30×250 мм (швидкість потоку: 40 мл/хв) або GemNX-С-18-10 мкм-50×250 мм (швидкість потоку: 80 мл/хв) з використанням суміші ацетонітрил/0,1 % водний розчин трифтороцтової кислоти в градієнтному режимі або суміші ацетонітрил/0,1 % водний розчин мурашиної кислоти в градієнтному режимі при 22 °С.

Мас-спектри знімали за допомогою модуля розділення Waters 2795 з використанням режиму іонізації ЕР⁻ або ЕР⁺.

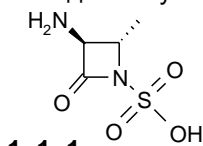
Колонкову хроматографію проводили з використанням силікагелю, що випускається фірмою Desican Inc.: марка СС (230 – 400 меш).

Наявні у продажу розчинники і реагенти звичайно використовували без додаткового очищення. Всі продукти сушили до дослідження характеристик і використання на наступних стадіях синтезу.

Загальні методики синтезу

1. Синтез β-лактамних структурних фрагментів

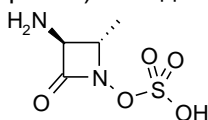
1.1. (3S, 4S)-3-Аміно-4-метил-2-оксоазетидин-1-сульфонова кислота



1_1_1

Сполуку 1_1_1 синтезували відповідно до публікації David M. Floyd, Alan W. Fritz, Josip Pluscec, Eugene R. Weaver, Christopher M. Cimarusti J. Org. Chem., 1982, 47 (26), 5160–5167.

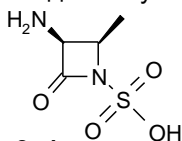
1.2. (3S, 4S)-3-Аміно-4-метил-1-(сульфооксі)азетидин-2-он



1_2_1

Сполуку 1_2_1 синтезували відповідно до WO 2007/65288

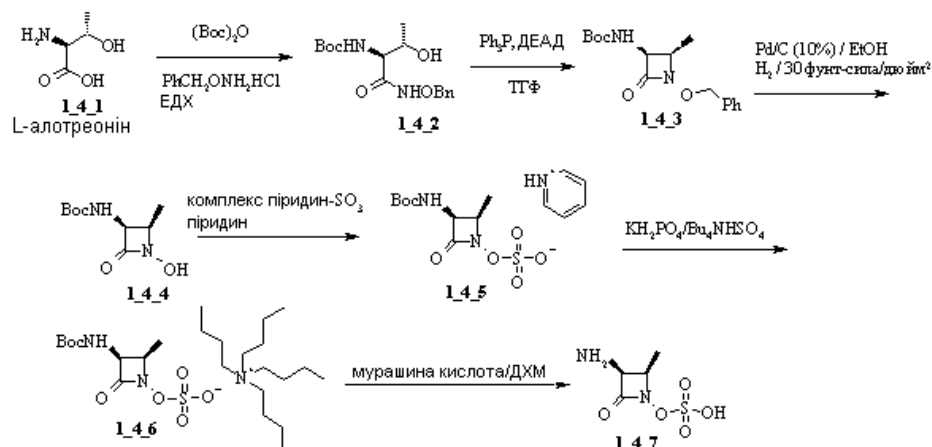
1.3. (3S, 4R)-3-Аміно-4-метил-2-оксоазетидин-1-сульфонова кислота



1_3_1

Сполуку 1_3_1 синтезували відповідно до публікації David M. Floyd, Alan W. Fritz, Josip Pluscec, Eugene R. Weaver, Christopher M. Cimarusti J. Org. Chem., 1982, 47 (26), 5160–5167.

1.4. (3S, 4R)-3-Аміно-4-метил-1-(сульфооксі)азетидин-2-он



До розчину гідроксиду калію (2,53 г, 45,1 ммоль в 28 мл води) при кімнатній температурі додавали L-алотреонін (3,0 мг, 25,1 ммоль) і суміш охолоджували до 24 °С з використанням бані з льодом. Потім до безбарвної реакційної суміші без охолодження впродовж 20 хв порціями додавали розчин ди-трет-бутилдикарбонату (Boc₂O, 6,02 г в 15 мл t-BuOH) і одержували білий каламутний розчин. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 год. до тих пір, поки ТШХ (ацетонітрил/ацетон/оцтова кислота, 15:15:1) не вказувала на повну відсутність вихідної речовини. Потім впродовж 7 хв порціями додавали О-бензилоксигідроксиамінгідрохлорид (6,0 г, 37,6 ммоль), потім порціями додавали 6,0 н. розчин HCl (4 мл), підтримуючи значення рН на рівні 4 (утворюється білий дим), потім до реакційної суміші при охолодженні порціями додавали 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідгідрохлорид (4,81 г, 25,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, насичували хлоридом натрію і екстрагували етилацетатом (2×200 мл). Органічні екстракти об'єднували, сушили над MgSO₄, фільтрували, випарювали насухо і сушили в вакуумі і одержували сполуку 1_4_2 (6,5 г, 79,5 %) у вигляді в'язкого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=1,02 (d, J=5,8 Гц, 3 H), 1,36 (s, 9 H), 3,49-3,83 (m, 1 H), 3,56-3,70 (m, 1 H), 4,70-4,81 (m, 2 H), 4,86 (d, J=4,6 Гц, 1 H), 6,73 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 7,29-7,42 (m, 5 H), 11,09 (s, 1 H).

Діетилазодикарбоксилат (DEAD, 0,51 мл, 3,08 ммоль) при кімнатній температурі впродовж 5 хв по краплях додавали до розчину сполуки 1_4_2 (1,0 г, 3,08 ммоль) і трифенілфосфіну (0,81 г, 3,08 ммоль) в ТГФ (40 мл). Реакційну суміш нагрівали при 50 °С впродовж 6 год. і концентрували і одержували в'язке масло, яке очищали за допомогою колонкової хроматографії при елюванні сумішшю етилацетат/гексан (40:60), і одержували сполуку 1_4_3 (0,30 г, 31,7 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=1,01 (d, J=5,8 Гц, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 3,87-4,11 (m, 1 H), 4,62 (dd, J=9,3 і 5,1 Гц, 1 H), 4,78-5,02 (m, 2 H), 7,21-7,51 (m, 5 H), 7,64 (d, J=9,3 Гц, 1 H).

До розчину сполуки 1_4_3 (1,0 г, 3,26 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали 10 % Pd/C (100 мг, вологий) і суміш гідрували при тиску, що дорівнює 30 фунт-сила/дюйм², впродовж 3 год. ТШХ (1:1, етилацетат в гексанах) вказувала на завершення реакції. Каталізатор видаляли фільтруванням через шар целіту і промивали метанолом (2×50 мл). Фільтрат концентрували в вакуумі і одержували сполуку 1_4_4 у вигляді твердої речовини (0,7 г, 99 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=1,05 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 1,37 (s, 9 H), 3,69-4,09 (m, 1 H), 4,60 (dd, J=8,9 і 5,1 Гц, 1 H), 7,62 (d, J=9,3 Гц, 1 H), 9,92-10,40 (m, 1 H).

До розчину сполуки 1_4_4 (2,0 г, 9,24 ммоль) в безводному піридині (20 мл) додавали комплекс триоксид сірки-піридин (1,76 г, 11,09 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Суміш концентрували в вакуумі і одержували спінену речовину, яку розтирали з дихлорметаном (10 мл) і гексаном (30 мл) і одержували сполуку 1_4_5 у вигляді білої твердої речовини (3,46 г), яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

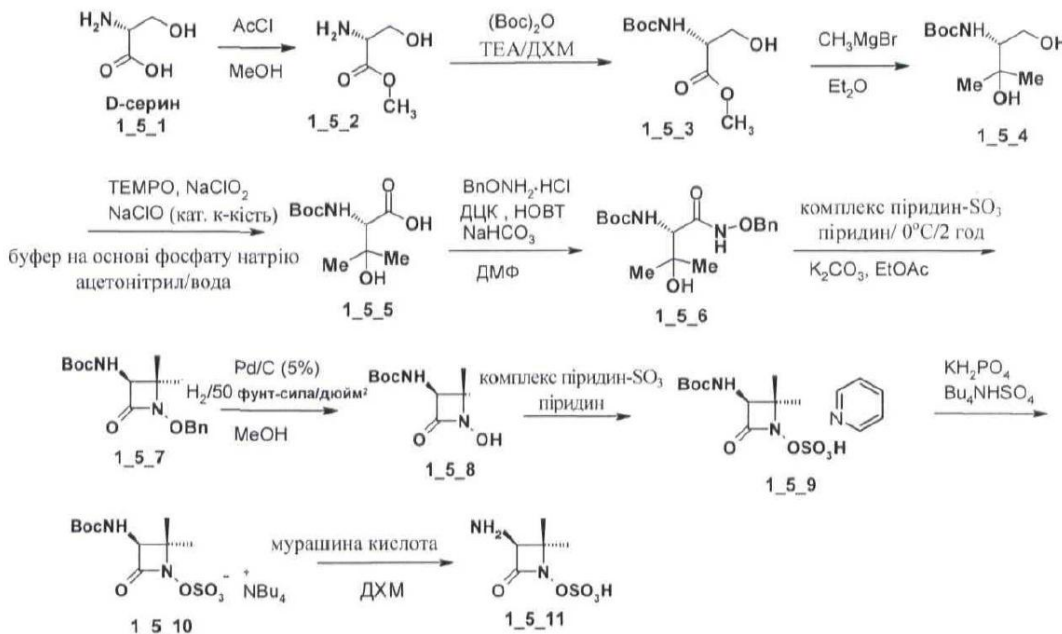
Сполуку 1_4_5 (3,46 г, 9,21 ммоль) розчиняли в 0,5 М розчині дигідрофосфату калію (100 мл), екстрагували етилацетатом (2×100 мл) і екстракт, що містить етилацетат, відкидали. До водного шару однією порцією додавали тетра-н-бутилсульфат амонію (3,13 г, 9,21 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. і екстрагували дихлорметаном (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували в вакуумі і одержували сполуку 1_4_6 у вигляді спіненої речовини

(4,0 г), яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

Сполуку 1_4_6 (4,00 г, 7,41 ммоль) розчиняли в 98 % мурашиній кислоті (16 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Через декілька хвилин починалося утворення білого осаду. До реакційної суміші додавали дихлорметан (30 мл) і суміш охолоджували до 0-5 °С і витримували в холодильнику впродовж ночі. Білий осад, що утворився, виділяли фільтруванням і сушили в вакуумі і одержували сполуку 1_4_7 (1,00 г, 75,8 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,32 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 4,30-4,42 (m, 1 H), 4,50 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 8,31-9,20 (m, 3 H).

1.5. (3S)-3-Аміно-4,4-диметил-1-(сульфоокси)азетидин-2-он



До попередньо охолодженого метанолу (650 мл) при 0 °С впродовж 15 хв по краплях додавали ацетилхлорид (AcCl, 96,0 мл, 1,35 моль). Розчин перемішували впродовж ще 5 хв і потім порціями додавали твердий D-серин (51,0 г, 0,49 моль). Одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 2 год., потім охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли при зниженому тиску. Одержану тверду речовину розтирали з сумішшю гексан/ефір складу 3:1 (300 мл) і одержували сполуку 1_5_2 у вигляді майже білої твердої речовини, яку ретельно сушили в сушильній шафі в вакуумі впродовж ночі, і одержували сполуку 1_5_2 (87,0 г, 99 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ=3,72 (s, 3H), 3,81 (br. s, 2H), 4,07 (s, 1H), 5,6 (br. s, 1H), 8,78 (br. s, 2H).

Триетиламін (TEA, 183 мл, 1,3 моль) при 0 °С по краплях додавали до розчину сполуки 1_5_2 (94,0 г, 0,605 моль) в ТГФ (3 л). До одержаної густої білої суспензії при такій же температурі впродовж 1,5 год. по краплях додавали розчин ди-трет-бутилдикарбонату (135,0 г, 0,65 моль) в ТГФ (500 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок піддавали розподіленню між діетиловим ефіром (3 л) і насиченим водним розчином бікарбонату натрію (3 л). Водний шар екстрагували діетиловим ефіром (3×2 л), органічні екстракти об'єднували і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску і одержували сполуку 1_5_3 (134,0 г, 75 %) у вигляді в'язкого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,42 (s, 9H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 4,38 (br. s, 1H), 5,44 (br. s, 1H).

3,0 М Розчин MeMgBr в діетиловому ефірі (450 мл, 1,35 моль) при -78 °С по краплях додавали до охолодженого розчину сполуки 1_5_3 (50,0 г, 0,23 моль) в діетиловому ефірі (2 л). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, її перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. і потім виливали в насичений водний розчин хлориду амонію (2,5 л). Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували етилацетатом (3×2 л). Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розтирали з сумішшю діетиловий ефір/гексан (1:2, 500 мл) і охолоджували в бані з льодом. Тверду речовину, що залишилася, виділяли

фільтруванням і одержували сполуку 1_5_4 (33,0 г, 66 %) у вигляді безбарвної твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=1,25$ (s, 3 H), 1,35 (s, 3 H), 1,43-1,48 (m, 9 H), 2,49 (br. s, 1 H), 2,62 (br. s, 1 H), 3,47 (d, $J=8,9$ Гц, 1 H), 3,76-3,86 (m, 1 H), 3,98-4,09 (m, 1 H), 5,37 (br. s, 1 H).

- 5 2,2,6,6-Тетраметилпіперидин 1-оксил (ТЕМПО, 2,3 г, 15 ммоль) додавали до суміші сполуки 1_5_4 (33,0 г, 150 ммоль) в ацетонітрилі (750 мл) і буферу на основі фосфату натрію (600 мл, 0,7 М розчин, pH 6-7) і одержану суміш нагрівали при 35 °С. Потім суміш обробляли шляхом одночасного додавання розчину хлориту натрію (34,2 г в 150 мл води) і 60 крапель сильно розведеного розчину гіпохлориту натрію (3 мл наявного в продажу розчину в 100 мл води).
- 10 Суміш перемішували при 35 °С впродовж ночі, охолоджували до кімнатної температури, обробляли лимонною кислотою (~15 г, pH 3), насичували хлоридом натрію і екстрагували етилацетатом (3×2 л). Органічні екстракти об'єднували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 1,5 л 2 М розчину карбонату натрію і промивали етилацетатом (2×2 л). Водний шар охолоджували до 0 °С, 2 М розчином H_3PO_4 значення pH доводили до рівня 3,0 і розчин насичували хлоридом натрію. Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3×2 л), органічні фази об'єднували, сушили, фільтрували і концентрували при зниженому тиску і одержували сполуку 1_5_5 (28,4 г, 81 %) у вигляді безбарвної твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): $\delta=1,15$ (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,39 (s, 9 H), 3,86 (d, $J=8,6$ Гц, 1 H) 6,52 (d, $J=8,9$ Гц, 1 H).

- 20 Дициклогексилкарбодіімід (ДЦК, 19,5 г, 94,3 ммоль) при кімнатній температурі додавали до розчину сполуки 1_5_5 (20,0 г, 85,7 ммоль) в N, N-диметилформаміді, потім додавали 1-гідроксibenзотриазол (HOBt, 12,7 г, 94,3 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хв і додавали О-бензилоксигідроксиламінігидрохлорид (15,1 г, 94,3 ммоль), потім бікарбонат натрію (18,0 г, 214,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при
- 25 кімнатній температурі впродовж 24 год. і фільтрували через шар целіту, промивали етилацетатом (2×50 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії при елююванні за допомогою 30-40 % етилацетату в гексані і одержували сполуку 1_5_6 (24,5 г, 84,5 %) у вигляді безбарвної твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): $\delta=1,05$ (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,26 (s, 9 H), 3,74 (d, $J=9,3$ Гц, 1 H), 4,62 (br. s, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 6,42 (d, $J=8,9$ Гц, 1 H), 7,26-7,47 (m, 5 H), 11,03 (br. s, 1 H).

- 30 До розчину сполуки 1_5_6 (96,0 г, 0,283 моль) в піридині (1 л) при 0 °С порціями додавали комплекс триоксид сірки-піридин (58,7 г, 0,368 моль) і суміш перемішували впродовж 2 год. Піридин видаляли в вакуумі і залишок розтирали з сумішшю діетиловий ефір/гексани (1:10, 1 л) для видалення більшої частини піридину. До твердого проміжного продукту додавали розчин карбонату калію (240 г в 1,2 л води) і 500 мл етилацетату. Одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 2 год., охолоджували до кімнатної температури і шар, що містить етилацетат, відокремлювали. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×200 мл) і об'єднані шари, що містять етилацетат, промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії при елююванні за допомогою 30-40 % етилацетату в гексанах. Цільові фракції об'єднували і концентрували. Залишок розтирали з 10 % ефіром в гексані (~400 мл) і одержували сполуку 1_5_7 (58,1 г, 64 %) у вигляді безбарвної твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=1,08$ (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 4,30 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 7,40 (m, 5H).

- 45 До розчину сполуки 1_5_7 (30,0 г, 93,6 ммоль) в метанолі (600 мл) додавали 5 % Pd/C (6,0 г, вологий, ~50 % води) і суміш гідрували при тиску, що дорівнює 50 фунт-сила/дюйм², впродовж 1 год. ТШХ (1:1, етилацетат в гексанах) вказувала на завершення реакції. Каталізатор видаляли фільтруванням через шар целіту і промивали метанолом (2×100 мл). Фільтрат концентрували в вакуумі і одержану тверду речовину розтирали з 10 % ефіром в гексанах (100 мл), фільтрували і сушили в вакуумі і одержували сполуку 1_5_8 (21,9 г, кількісний вихід) у вигляді безбарвної твердої речовини.

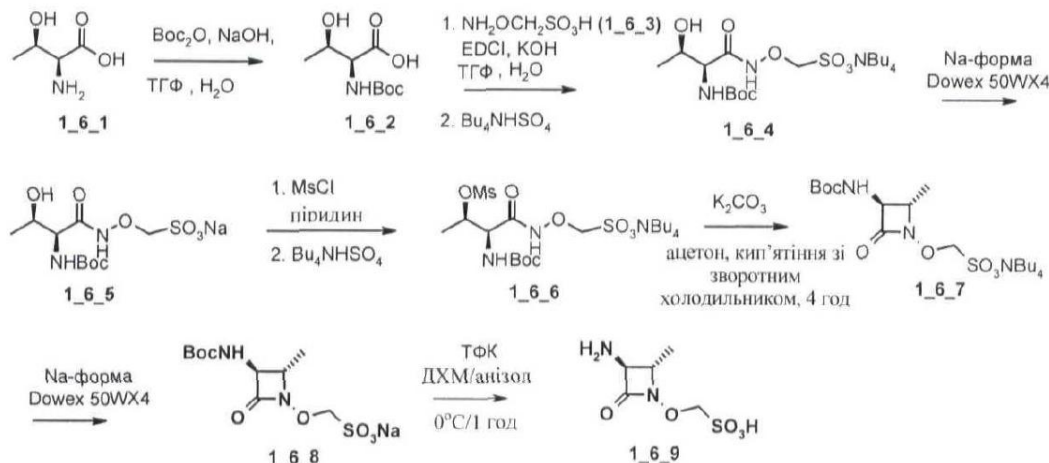
^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): $\delta=1,17$ (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 4,21 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 10,01 (br. s, 1H).

- 55 До розчину сполуки 1_5_8 (50,0 г, 0,217 моль) в піридині (500 мл) при 0 °С додавали комплекс триоксид сірки-піридин (39,7 г, 0,249 моль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 год. і концентрували в вакуумі і одержували сполуку 1_5_9 (106,0 г) у вигляді спіненої речовини, яку розчиняли в 4 л 0,5 М розчину KH_2PO_4 і екстрагували дихлорметаном (2×400 мл). Водний шар охолоджували до 0 °С і додавали тетра-н-бутилсульфат амонію (84,8 г, 0,249 моль). Одержану суміш перемішували при 0-5 °С впродовж
- 60 1 год. і екстрагували дихлорметаном (5×500 мл). Об'єднані шари, що містять дихлорметан,

промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували в вакуумі і одержували проміжний продукт 1_5_10 (115,0 г) у вигляді спіненої речовини, яку розчиняли в 96 % мурашиній кислоті (500 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Через декілька хвилин починалося утворення білого осаду. До реакційної суміші додавали дихлорметан (500 мл) і суміш охолоджували до 0-5 °С і витримували в холодильнику впродовж вихідних днів. Білий осад виділяли фільтруванням і сушили в вакуумі і одержували сполуку 1_5_11 (24,5 г, 53 % за 3 стадії) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,42 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 4,15 (s, 1H), 8,80 (br. s, 2H).

1.6. {[(3S, 4S)-3-Аміно-4-метил-2-оксаазетидин-1-іл]окси}метансульфонова кислота



Ди-трет-бутилдикарбонат (56,7 г, 59,7 мл, 0,23 моль, Aldrich) при 0 °С по краплях додавали до розчину L-треоніну 1_6_1 (23,8 г, 0,2 моль) в ТГФ (200 мл) і 2 н. водному розчині гідроксиду натрію (120 мл). Одержану суміш перемішували при температурі, що дорівнює від 0 °С до кімнатної температури, впродовж ночі і концентрували при зниженому тиску для видалення розчинника. Залишок насичували хлоридом амонію, охолоджували до 0 °С, підкислювали 1 н. хлористоводневою кислотою до pH 3 і екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (200 мл) і розсоллом (200 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли гексаном (300 мл) і фільтрували і одержували сполуку 1_6_2 (39,7 г, 91 %) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,06 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 1,37 (s, 9 H), 3,86 (dd, J=9,1 і 3,3 Гц, 1 H), 3,98-4,08 (m, 1 H), 6,29 (d, J=9,3 Гц, 1 H).

(Аміноокси)метансульфонову кислоту 1_6_3 (5,9 г, 46,4 ммоль) при 0 °С додавали до розчину сполуки 1_6_2 (9,4 г, 42,9 ммоль) в ТГФ (50 мл) і воді (100 мл), 1 н. водним розчином гідроксиду калію значення pH суміші доводили до рівня 4,5 і впродовж 20 хв повільно додавали розчин N-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодіімідгідрохлориду (EDCI, 9,3 г, 47,1 ммоль) у воді (30 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год., підтримуючи значення pH на рівні 4,0-4,5 за допомогою 1 н. сірчаної кислоти. Додавали гідросульфат тетрабутиламонію (14,5 г, 42,9 ммоль, Aldrich), 1 н. сірчаною кислотою значення pH доводили до рівня 3 і суміш екстрагували хлороформом (5×100 мл). Об'єднані шари, що містять хлороформ, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску і одержували неочищену сполуку 1_6_4 (17,5 г), яку розчиняли у воді (20 мл) і очищали на колонці, що містить Na-форму іонообмінної смоли Dowex 50WX4 (200 мл), при елююванні водою. Перші 400 мл водних фракцій збирали і ліофілізували і одержували сполуку 1_6_5 (6,93 г, 46 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,01 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 3,72-3,91 (m, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 4,85 (br. s, 1 H), 6,37 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 11,25 (br. s, 1 H).

Метансульфонілхлорид (MsCl, 0,72 г, 6,3 ммоль) при 0 °С шприцом по краплях додавали до розчину сполуки 1_6_5 (2,0 г, 5,71 ммоль) в піридині (60 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл), додавали гідросульфат тетрабутиламонію (1,87 г, 5,5 ммоль), 1 н. сірчаною кислотою значення pH доводили до рівня 3 і суміш екстрагували хлороформом (5×30 мл). Об'єднані шари, що містять хлороформ, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску і одержували світло-коричневу тверду речовину. МС показувала, що одержаний продукт являв собою суміш сполуки 1_6_6, N, N,N-трибутилбутан-1-амонієвої солі сполуки 1_6_5 і побічного ди-Ms-продукту. Суміш використовували на наступній стадії без

додаткового очищення.

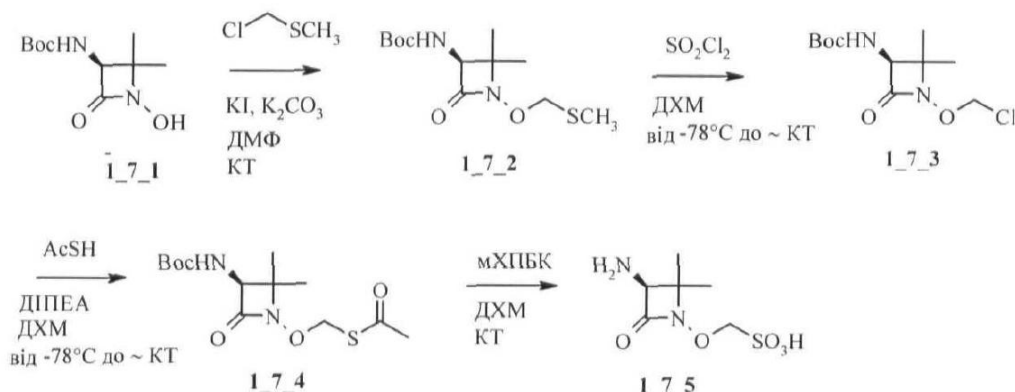
Розчин сполуки 1_6_6 (3,1 г, 4,8 ммоль) в ацетоні (10 мл) при кип'ятінні зі зворотним холодильником по краплях додавали до суспензії карбонату калію (3,0 г, 21,7 ммоль) в ацетоні (90 мл). Одержану суміш витримували при кип'ятінні зі зворотним холодильником впродовж 4 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і одержували неочищений проміжний продукт 1_6_7, який розчиняли в 0,5 М водному розчині KH_2PO_4 (15 мл), 1 н. сірчаною кислотою значення pH доводили до рівня 3 і суміш екстрагували дихлорметаном (6×50 мл). Об'єднані шари, що містять дихлорметан, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і очищали на колонці, що містить Na-форму іонообмінної смоли Dowex 50WX4 (200 мл), при елююванні водою. Перші 500 мл водних фракцій збирали і ліофілізували і одержували 1,3 г неочищеного продукту у вигляді жовтої твердої речовини. МС показувала, що одержаний продукт являв собою суміш сполуки 1_6_8 і сполуки 1_6_5. Цю суміш використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Трифтороцтову кислоту (ТФК, 10 мл) при 0 °С додавали до суспензії сполуки 1_6_8, одержаної на попередній стадії у вигляді суміші (1,2 г, 3,6 ммоль), в дихлорметані (5 мл) і анізолі (5 мл). Одержану суміш перемішували при 0 °С впродовж 1 год. і концентрували при зниженому тиску. Залишок перемішували з бензолом (10 мл) і двічі випарювали, промивали дихлорметаном і сушили в вакуумі і одержували неочищену сполуку 1_6_9 (1,6 г, кількісний вихід, містила невелику кількість залишкової трифтороцтової кислоти). Цю речовину, що має чистоту 47 %, використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Спектр ^1H ЯМР був складним, оскільки одержаний продукт являв собою суміш сполуки 1_6_9 і сполуки 1_6_5.

МС (ЕР⁺) m/z: [M-Na]⁺ розраховано для $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 209,02; знайдено: 209,11.

1.7. $\{[(3\text{S})\text{-}3\text{-Аміно-}4,4\text{-диметил-}2\text{-оксоазетидин-}1\text{-іл}]\text{окси}\}\text{метансульфонова кислота}$



Хлорметилметилсульфід (1,15 мл, 13,8 ммоль) при кімнатній температурі по краплях додавали до розчину йодиду калію (2,29 г, 13,8 ммоль) в N, N-диметилформаміді (40 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 0,5 год. і додавали трет-бутил- $\{[(3\text{S})\text{-}4,4\text{-диметил-}1\text{-гідроксі-}2\text{-оксоазетидин-}3\text{-іл}]\text{карбамат}$ 1_7_1 (1,60 г, 6,94 ммоль), потім карбонат калію (1,90 г, 13,8 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш виливали у воду з льодом (200 мл) і екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані шари, що містять етилацетат, промивали водою, сушили (сульфат натрію) і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан-етилацетат складу 6:1 ~ 3:1 і одержували сполуку 1_7_2 (1,73 г, 86 %) у вигляді жовтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ =1,33 (s, 3 H), 1,45 (s, 9 H), 1,54 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 4,39 (d, J=6,6 Гц, 1 H, 4,96 (s, 2 H), 5,10 (d, J=6,6 Гц, 1 H).

Сульфурилдихлорид (0,71 мл, 8,78 ммоль) при -78 °С по краплях додавали до розчину сполуки 1_7_2 (1,70 г, 5,85 ммоль) в дихлорметані (50 мл). Одержану суміш перемішували при -78 °С впродовж 15 хв і потім при кімнатній температурі впродовж 15 хв. Реакційну суміш охолоджували до -78 °С і по краплях додавали N-етилдіізопропіламін (ДІПЕА, 10,1 мл, 58,5 ммоль), потім тіоцтову кислоту (AcSH , 2,1 мл, 29,3 ммоль). Одержану суміш перемішували при -78 °С впродовж 15 хв і потім при температурі, що дорівнює від -78 °С до кімнатної температури, впродовж 1 год. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин бікарбонату натрію (200 мл) і екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані шари, що містять дихлорметан, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю гексан-етилацетат складу 6:1 ~

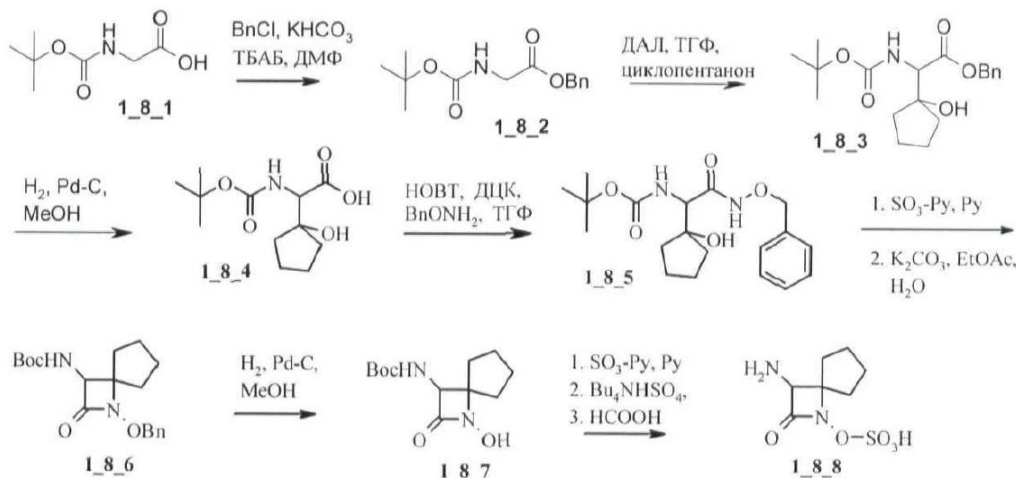
3:1 і одержували сполуку 1_7_4 (1,25 г, 67 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=1,32$ (s, 3 H), 1,45 (s, 9 H), 1,52 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 4,36 (d, $J=6,6$ Гц, 2 H), 5,03 (d, $J=6,6$ Гц, 1 H), 5,36 (s, 2H).

Сполуку 1_7_4 (1,10 г, 3,45 ммоль) додавали до розчину 3-хлорпероксибензойної кислоти (мХПБК, 4,0 г, 13,8 ммоль) в дихлорметані (50 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли мурашиною кислотою (96 %, 20 мл) і перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли дихлорметаном (50 мл), перемішували при кімнатній температурі впродовж 0,5 год. і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і одержували неочищену сполуку 1_7_5 (0,9 г, 100 %, розраховано: 0,77 г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без обробки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta=1,46$ (s, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 4,14 (s, 1 H), 4,42 (AB, $J=8,0$ і 32,0 Гц, 2 H), 8,72 (br s, 1 H).

1.8. 3-Аміно-1-(сульфоокси)-1-азаспіро[3.4]октан-2-он



Суміш N-(трет-бутоксикарбоніл)гліцину 1_8_1 (10 г, 57,14 ммоль), бензилхлориду (BnCl , 7,30 мл, 62,85 ммоль), тетра-н-бутиламонійброміду (ТБАБ, 0,19 г, 0,57 ммоль) і бікарбонату калію (6,87 г, 68,57 ммоль) в N, N-диметилформаміді (100 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 72 год. і фільтрували. Фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок обробляли водою і тверду речовину збирали і сушили, і одержували сполуку 1_8_2 (10 г, 67 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta=1,40$ (s, 9H), 3,75 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,20 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,33 (m, 5H).

н-Бутиллітій (35,85 мл, 1,6 М розчин в гексані) додавали до охолодженого (-40°C) розчину діізопропіламіну (7,23 мл, 51,23 ммоль) в ТГФ (40 мл). Суміш перемішували при -40°C впродовж 30 хв і одержували діізопропіламід літію (ДАЛ). При -78°C додавали розчин сполуки 1_8_2 (5,43 г, 20,49 ммоль) в ТГФ (20 мл). Суміш перемішували при -78°C впродовж 30 хв і додавали циклопентанон (висушений над молекулярними ситами, 2,07 мл, 24,59 ммоль). Одержану суміш перемішували при -78°C впродовж 20 хв, впродовж 30 хв поступово нагрівали до -20°C і потім впродовж 20 хв до 0°C , реакцію зупиняли розчином оцтової кислоти (2,70 мл, 47,13 ммоль) в ТГФ (10 мл), суміш виливали у воду (50 мл), екстрагували етилацетатом (200 мл), сушили і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 1_8_3 (5,65 г, 79 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta=1,40$ (s, 9H), 1,50 – 1,90 (m, 8H), 2,20 (s, 1H), 4,25 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,20 (m, 2H), 5,50 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,40 (m, 5H).

10 % Pd/C (0,52 г) додавали до дегазованого розчину сполуки 1_8_3 (5,65 г, 16,19 ммоль) в метанолі (100 мл). Суміш перемішували в атмосфері водню, що подається з балона, впродовж 3 год., і фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували і одержували сполуку 1_8_4 (4,1 г), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta=1,40$ (s, 9H), 1,50 – 2,00 (m, 8H), 4,20 (br. s, 1H), 5,95 (br. s, 1H).

1-Гідроксибензотриазол (НОВТ, 2,19 г, 16,19 ммоль) і дициклогексилкарбодіімід (ДЦК, 3,34 г, 16,19 ммоль) додавали до охолодженого (0°C) розчину сполуки 1_8_4 (4,1 г) в ТГФ (20 мл). Суміш перемішували при 0°C впродовж 2 год. Додавали розчин О-бензилгідроксиламіну (одержували із 7,76 г його відповідної солі з хлороводнем і водного розчину гідроксиду натрію,

47,89 ммоль) в ТГФ (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 год. і фільтрували. Фільтрат концентрували і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 1_8_5 (4,7 г, 80 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,40 (s, 9H), 1,50-2,00 (m, 8H), 3,60 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,90 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 5,62 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (m, 5H), 9,02 (s, 1H).

Суміш сполуки 1_8_5 (4,66 г, 12,80 ммоль) і комплексу триоксид сірки-піридин (3,71 г, 23,25 ммоль) в піридині (50 мл) нагрівали при 50-55 °С впродовж 2 год. і концентрували. Залишок розбавляли ацетонітрилом (20 мл) і концентрували. Залишок сушили в високому вакуумі впродовж 2 год., розбавляли етилацетатом (150 мл) і обробляли розчином карбонату калію (19,67 г, 143 ммоль) у воді (54 мл). Одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 2 год., охолоджували до кімнатної температури і фази розділяли. Органічну фазу промивали 5 % водним розчином гідросульфату натрію (20 мл), сушили і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 1_8_6 (2,5 г, 56 %) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,42 (s, 9H), 1,43 – 2,00 (m, 8H), 4,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,90 – 5,00 (m, 3H), 7,40 (m, 5H).

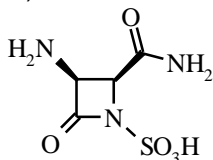
10 % Pd-C (100 мг) додавали до дегазованого розчину сполуки 1_8_6 (1,0 г, 2,89 ммоль) в метанолі (20 мл). Суміш перемішували в атмосфері водню, що подається з балона, впродовж 1 год., і фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували і одержували сполуку 1_8_7 (0,70 г, 100 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=1,39 (s, 9H), 1,50 – 2,00 (m, 8H), 4,28 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J=7,9 Гц, 1H).

Суміш сполуки 1_8_7 (0,74 г, 2,89 ммоль) і комплексу триоксид сірки-піридин (1,43 г, 8,96 ммоль) в піридині (20 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. і концентрували. Залишок обробляли 10 % водним розчином дигідрофосфату калію (10 мл) і суміш перемішували з тетра-н-бутиламонігидросульфатом (1,08 г, 3,18 ммоль) при 0 °С впродовж 30 хв. Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (3×50 мл) і об'єднані органічні фази концентрували. Залишок розчиняли в 98 % мурашиній кислоті (10 мл) і перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год., розбавляли дихлорметаном (30 мл) і витримували в холодильнику впродовж 16 год. Тверду речовину збирали і сушили, і одержували сполуку 1_8_8 (380 мг, 56 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=1,40 – 2,00 (m, 6H), 2,20 (m, 2H), 4,37 (s, 1H).

1.9. (3S, 4S)-3-Аміно-4-(амінокарбоніл)-2-оксо-1-азетидинсульфонова кислота

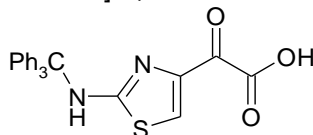


1_9_1

Сполуку 1_9_1 синтезували відповідно до публікацій M. Sendai, S. Hashiguchi, M. Tomimoto, S. Kishimoto, T. Matsuo, M. Ochiai; Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1985, 33 (9), 3798-3810 і EP 73061.

2. Синтез амінотіазольних і амінотіадіазольних структурних фрагментів

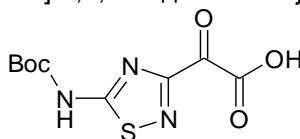
2.1. Оксо[2-(третиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]оцтова кислота



2_1_1

Сполуку 2_1_1 синтезували відповідно до публікації Sakagami, Kenji; Iwamatsu, Katsuyoshi; Atsumi, Kunio; Hatanaka, Minoru; Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1990, 38(12), 3476 – 3479.

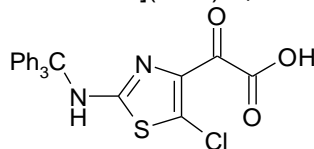
2.2. {5-[(трет-Бutoксикарбоніл)аміно]-1,2,4-тіадіазол-3-іл}(оксо)оцтова кислота



2_2_1

Сполуку 2_2_1 синтезували відповідно до публікації Yamawaki, Kenji; Nomura, Takashi; Yasukata, Tatsuro; Uotani, Koichi; Miwa, Hideaki; Takeda, Kei; Nishitani, Yasuhiro; Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, 38 (21), 6716-6732.

2.3. [5-Хлор-2-(третиламіно)-1,3-тіазол-4-іл](оксо)оцтова кислота



5

2_3_1

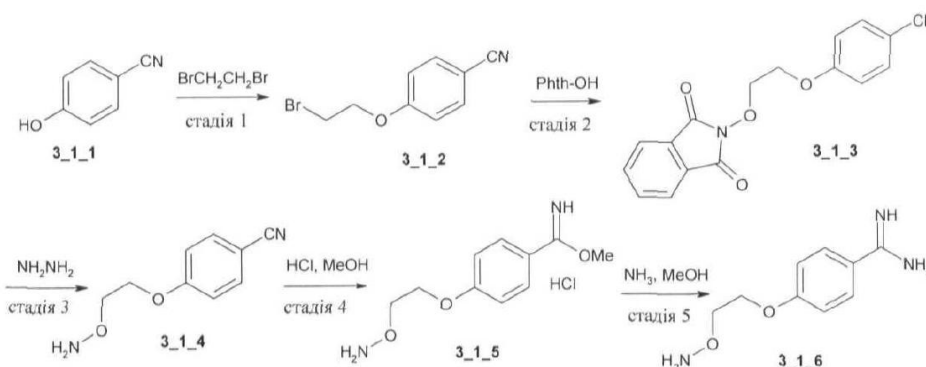
Сполуку 2_3_1 синтезували відповідно до публікацій:

a) Sakagami, Kenji; Iwamatsu, Katsuyoshi; Atsumi, Kunio; Hatanaka, Minoru; Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1990, 38(12), 3476 – 3479.

10 b) Yamawaki, Kenji; Nomura, Takashi; Yasukata, Tatsuro; Uotani, Koichi; Miwa, Hideaki; Takeda, Kei; Nishitani, Yasuhiro; Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, 38(21), 6716-6732.

3. Синтез арил- і гетероариламідинових бічних ланцюгів

3.1. 4-[2-(Амінооксі)етокси]бензолкарбоксимідамід



Стадія 1: 4-(2-Брометокси)бензонітрил (3_1_2)

15

1,2-Диброметан (471 г, 2,52 моль) і карбонат калію (232 г, 1,68 моль) додавали до розчину 4-гідроксибензонітрилу 3_1_1 (100 г, 0,84 моль) в ацетонітрилі (4 л). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 18 год., тверду речовину видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували і одержували залишок, який очищали за допомогою хроматографії (3:1 гексани/етилацетат), і одержували сполуку 3_1_2 (74,4 г, вихід 40 %) у вигляді твердої речовини.

20

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=3,66 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,34 (t, J=6,2 Гц, 2H), 6,97 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,61 (d, J=8,9 Гц, 2H).

Стадія 2: 4-{2-[(1,3-Діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)оксі]етокси}бензонітрил (3_1_3)

25

1,8-Діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (49,4 мл, 0,33 ммоль) впродовж 20 хв повільно додавали до розчину сполуки 3_1_2 (74,3 г, 0,33 моль) і N-гідроксифталіміду (Phth-OH, 53,6 г, 0,33 моль) в N, N-диметилформаміді (470 мл) і суміш нагрівали при 46 °C впродовж 6 год. Після видалення розчинника залишок обробляли 1 н. розчином HCl (1 л), що приводило до утворення осаду. Осад збирали фільтруванням, промивали водою і сушили, і одержували сполуку 3_1_3 (98,0 г, вихід 96 %) у вигляді білої твердої речовини.

30

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=4,31-4,43 (m, 2H), 4,51-4,63 (m, 2H), 6,91 (m, J=8,5 Гц, 2H), 7,57 (m, J=8,5 Гц, 2H), 7,75-7,87 (m, 4H).

Стадія 3: 4-[2-(Амінооксі)етокси]бензонітрил (3_1_4)

35

Гідразингідрат (11,5 мл, 0,236 моль) додавали до суспензії сполуки 3_1_3 (72,7 г, 0,236 моль) в етанолі (800 мл) і суміш перемішували при 45 °C впродовж 14 год. Тверду речовину видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували. Залишок розбавляли етилацетатом (300 мл), тверду речовину видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували і одержували сполуку 3_1_4 (40,0 г, вихід 96 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=4,03 (t, J=4,8 Гц, 2H), 4,21 (t, J=4,8 Гц, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,98 (d, J=6,0 Гц, 2H), 7,59 (d, J=6,0 Гц, 2H).

40

Стадія 4: Метил-4-[2-(амінооксі)етокси]бензолкарбоксімідоат (3_1_5)

Через розчин сполуки 3_1_4 (15,0 г, 84,7 ммоль) в сухому метанолі (330 мл) при 0 °C впродовж 1 год. пропускали газоподібний хлороводень і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 14 год. (ЯМР вказував на те, що ступінь перетворення становив 50 %).

Через розчин при 0 °С пропускали газоподібний хлороводень впродовж ще 40 хв і реакційну суміш перемішували впродовж 24 год. і одержували суспензію. Сполуку 3_1_5 (23,0 г, вихід 96 %, гідрохлорид) збирали фільтруванням у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=3,95-4,08 (m, 2H), 4,13-4,25 (m, 2H), 5,55 (br s, 2H), 6,99 (m, J=8,5 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,59 (m, J=8,5 Гц, 2H).

Стадія 5: 4-[2-(Амінооксі)етокси]бензолкарбоксимідамід (3_1_6)

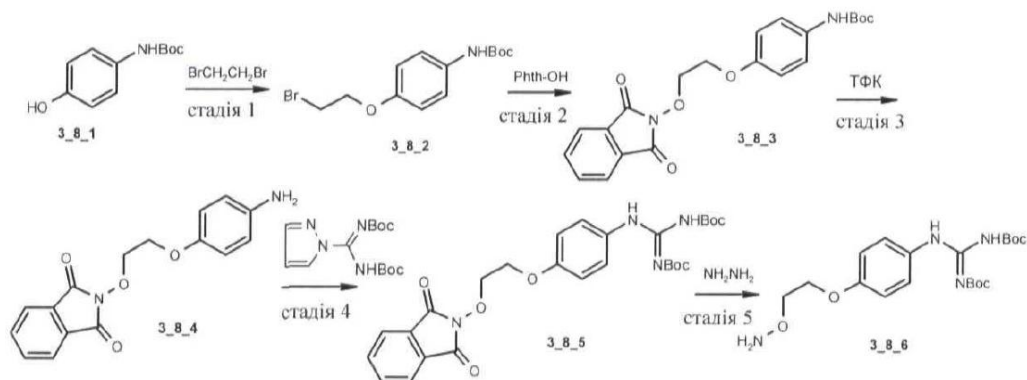
Аміак (7 н. розчин в метанолі, 53,3 мл) додавали до розчину сполуки 3_1_5 (11,5 г, 37,3 ммоль) в сухому метанолі (150 мл). Суміш перемішували при 50 °С впродовж 2 год. і при кімнатній температурі впродовж 14 год. Після видалення розчинника залишок очищали за допомогою хроматографії і одержували сполуку 3_1_6 (6,2 г, вихід 85 %) у вигляді твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ=3,97-4,05 (m, 2H), 4,24-4,37 (m, 2H), 7,16 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,9 Гц, 2H).

З використанням умов, описаних вище в розділі 3.1, одержували наступні амідинові бічні ланцюги:

	Вихідна речовина	Алкілюючий реагент	Продукт
3.2			
3.3			
3.4			
3.5			
3.6			
3.7			

3.8. трет-Бутил-{{4-[2-(амінооксі)етокси]феніл}аміно}[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метиліден}карбамат



Стадія 1: трет-Бутил-[4-(2-брометокси)феніл]карбамат (3_8_2)

Суміш трет-бутил-(4-гідроксифеніл)карбамату 3_8_1 (25 г, 119,6 ммоль), 1,2-диброметану (41 мл, 478,5 ммоль) і карбонату калію (33 г, 239,2 ммоль) в ацетонітрилі (500 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 24 год. (ТШХ показувала, що ступінь перетворення становив 50 %). Додатково додавали 1,2-диброметан (20 мл, 239 ммоль) і карбонат калію (16 г, 120 ммоль) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж ще 23 год. Додатково додавали карбонат калію (16 г, 120 ммоль) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж ще 5 год. Тверду речовину видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували і одержували залишок. Залишок очищали за допомогою хроматографії і одержували сполуку 3_8_2 (15,6 г, вихід 41 %) у вигляді твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta=1,51$ (s, 9H), 3,61 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,26 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,26 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,85 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,27 (d, $J=8,8$ Гц, 2H).

Стадія 2: трет-Бутил-(4-{2-[(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)оксі]етокси}феніл)карбамат (3_8_3)

1,8-Діазабіцикло[5.4.0]-ундец-7-ен (9 мл, 59,3 ммоль) при кімнатній температурі додавали до розчину сполуки 3_8_2 (15,6 г, 49,4 ммоль) і N-гідроксифталіміду (Phth-OH, 12,1 г, 74 ммоль) в N, N-диметилформаміді (80 мл). Суміш перемішували при 45 °C впродовж 15 год., концентрували, екстрагували етилацетатом, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, 1 н. розчином хлористоводневої кислоти і розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишок розтирали з гексанами і тверду речовину збирали і одержували сполуку 3_8_3 (17,1 г, вихід 86 %) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta=1,50$ (s, 9H), 4,32 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,56 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,75 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,22 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,52 (m, 2H).

Стадія 3: 2-[2-(4-Амінофеноксі)етоксі]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон (3_8_4)

Трифтороцтову кислоту (ТФК, 14,3 мл) додавали до розчину сполуки 3_8_3 (7,4 г, 18,6 ммоль) в дихлорметані (150 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 год. і концентрували. Потім залишок розтирали з діетиловим ефіром і тверду речовину збирали і одержували цільову сполуку 3_8_4 (7,5 г, вихід 97 %, сіль з трифтороцтовою кислотою) у вигляді рожевої твердої речовини.

^1H ЯМР ($\text{MeOH}-d_4$): $\delta=4,36$ (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 6,98 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,26 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,83 (s, 4H).

Стадія 4: трет-Бутил-{(E)-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно][(4-{2-[(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)оксі]етокси}феніл)аміно]метиліден}карбамат (3_8_5)

Трифтороцтову кислоту (6 мл, 43,2 ммоль) додавали до суспензії сполуки 3_8_4 (7,4 г, 14,1 ммоль) в ацетонітрилі (200 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хв. Додавали ди-трет-бутил-[(Z)-1H-піразол-1-ілметиліден]біскарбамат (3,2 г, 10,8 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 год., концентрували і залишок екстрагували етилацетатом, промивали розсоллом, фільтрували і концентрували і одержували залишок. Залишок очищали за допомогою хроматографії і одержували сполуку 3_8_5 (3,82 г, вихід 50 %) у вигляді твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta=1,49$ (s, 9H), 1,53 (s, 9H), 4,32 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,57 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 6,78 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 10,18 (s, 1H), 11,63 (s, 1H).

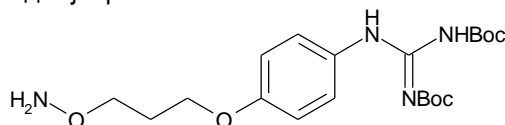
Стадія 5: трет-Бутил-{{{4-[2-(амінооксі)етокси]феніл}аміно}[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метиліден}карбамат (3_8_6)

Гідразингідрат (0,35 мл, 7,1 ммоль) додавали до суспензії сполуки 3_8_5 (3,82 г, 7,1 ммоль) в етанолі (200 мл) і суміш перемішували при 35 °C впродовж 18 год. Тверду речовину видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували і одержували залишок. Залишок очищали за

допомогою хроматографії (етилацетат/гексани 1:1) і одержували неочищений продукт (3,1 г), який промивали дихлорметаном і фільтрували. Фільтрат концентрували і одержували чистий продукт 3_8_6 (2,7 г, вихід 97 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ=1,49 (s, 9H), 1,53 (s, 9H), 4,01 (t, J=4,4 Гц, 2H), 4,14 (t, J=4,4 Гц, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,89 (d, J=9,2 Гц, 2H), 7,49 (d, J=9,2 Гц, 2H), 10,19 (s, 1H), 11,64 (s, 1H).

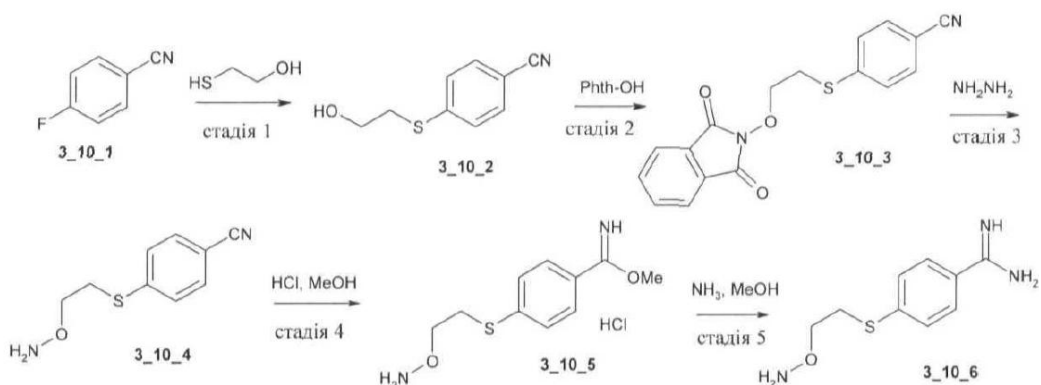
3.9. трет-Бутил-(((4-[2-(аміноокси)пропокси]феніл)аміно)[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метиліден}карбамат



3_9_6

10 Сполуку 3_9_6 одержували за методикою, що описана вище для одержання сполуки 3_8_6, з використанням 1,3-дибромпропану замість 1,2-диброметану на стадії 1.

3.10. 4-[[2-(Амінооксі)етил]сульфаніл]бензолкарбоксимідамід



Стадія 1: 4-[(2-Гідроксіетил)сульфаніл]бензонітрил (3_10_2)

15 2-Меркаптоетанол (4,10 г, 0,0525 ммоль) і карбонат калію (7,25 г, 0,0525 моль) додавали до розчину 4-фторбензонітрилу 3_10_1 (4,22 г, 0,035 моль) в ацетонітрилі (50 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Тверду речовину видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували і одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії, і одержували сполуку 3_10_2 (4,0 г, вихід 64 %) у вигляді масла.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,92 (t, J=6,1 Гц, 1H), 3,22 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,86 (q, J=6,0 Гц, 2H), 7,38 (m, J=8,6 Гц, 2H), 7,55 (m, J=8,2 Гц, 2H).

Стадія 2: 4-[[2-(1,3-Діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)етил]сульфаніл]бензонітрил (3_10_3)

25 Трифенілфосфін (5,85 г, 0,0223 моль) додавали до розчину сполуки 3_10_2 (4,00 г, 0,0223 моль) і N-гідроксифталіміду (Phth-OH, 3,64 г, 0,223 моль) в тетрагідрофурані (100 мл), потім впродовж 20 хв повільно додавали діетилазодикарбоксилат (3,66 мл, 0,0223 моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 год., потім концентрували і одержували залишок. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_10_3 (4,6 г, вихід 62 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=3,42 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,41 (m, J=8,2 Гц, 2H), 7,56 (m, J=8,2 Гц, 2H), 7,79 (d, J=3,1 Гц, 2H), 7,85 (br s, 2H).

30 Стадія 3: 4-[[2-(Амінооксі)етил]сульфаніл]бензонітрил (3_10_4)

35 Гідразин (0,804 мл, 0,0256 моль) додавали до суспензії сполуки 3_10_3 (4,6 г, 0,0256 моль) в етанолі (100 мл) і суміш перемішували при 45 °C впродовж 14 год. Тверду речовину видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували. Залишок розбавляли дихлорметаном (20 мл) і тверду речовину видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували і одержували сполуку 3_10_4 (3,5 г, вихід 70 %) у вигляді масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=3,25 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,88 (t, J=6,6 Гц, 2H), 5,49 (br s., 2H), 7,37 (m, J=8,2 Гц, 2H), 7,54 (m, J=8,6 Гц, 2H).

Стадія 4: 4-[[2-(Амінооксі)етил]сульфаніл]бензолкарбоксимідоат (3_10_5)

40 Через розчин сполуки 3_10_4 (3,5 г, 0,0180 моль) в сухому метанолі (100 мл) при 0 °C впродовж 10 хв пропускали газоподібний хлороводень. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 14 год. і одержували суспензію. Білу тверду речовину (3,0 г, вихід 74 %, гідрохлорид) збирали фільтруванням.

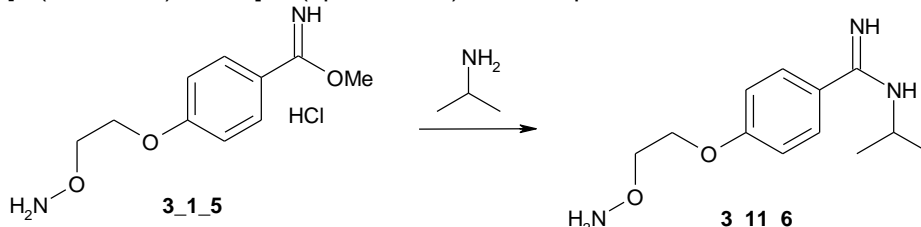
¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ=3,47 (s, 2H), 4,27-4,40 (m, 5H), 7,57 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,98 (d, J=8,6 Гц, 2H).

Стадія 5: 4-[[2-(Амінооксі)етил]сульфаніл]бензолкарбоксимідамід (3_10_6)

Аміак (7 н. розчин в метанолі, 10 мл) додавали до розчину сполуки 3_10_5 (3,0 г, 73,7 моль) в сухому метанолі (20 мл) і суміш нагрівали при 50 °С впродовж 2 год. Після видалення розчинника залишок очищали за допомогою хроматографії і одержували сполуку 3_10_6 (1,5 г, вихід 54 %) у вигляді твердої речовини.

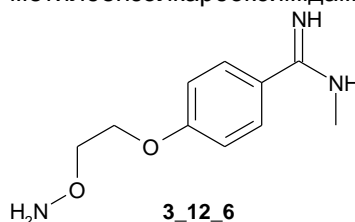
¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ=3,32 (br s, 2H), 3,86 (s, 2H), 7,53 (m, J=8,6 Гц, 2H) 7,71 (m, J=8,60 Гц, 2H).

3.11. 4-[2-(Амінооксі)етокси]-N-(пропан-2-іл)бензолкарбоксимідамід



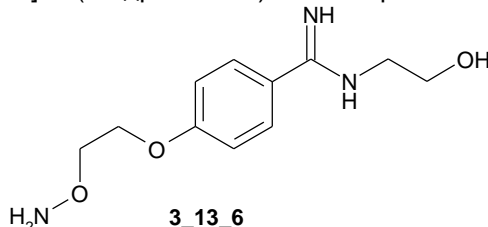
В герметизованій пробірці ізопропіламін (2 мл) при 0 °С по краплях додавали до суспензії сполуки 3_1_5 (1 г, 3,57 ммоль) в метанолі (10 мл) і суміш нагрівали при 50 °С впродовж 16 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок піддавали розподіленню між водою (50 мл) і етилацетатом (50 мл). Водний шар ліофілізували і одержували сполуку 3_11_6 (1,0 г, вихід 75 %) у вигляді жовтої спіненої речовини.

3.12. 4-[2-(Амінооксі)етокси]-N-метилбензолкарбоксимідамід



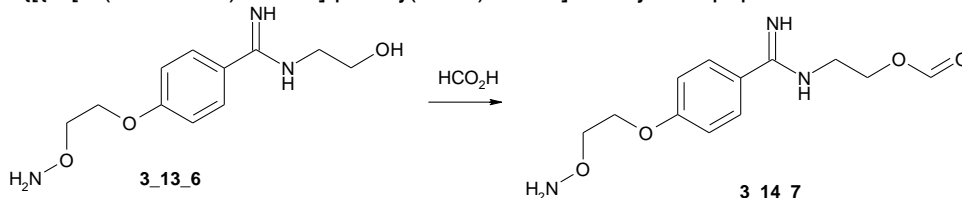
Сполуку 3_12_6 одержували за методикою, що описана вище для одержання сполуки 3_11_6, з використанням метиламіну замість ізопропіламіну.

3.13. 4-[2-(Амінооксі)етокси]-N-(2-гідроксіетил)бензолкарбоксимідамід



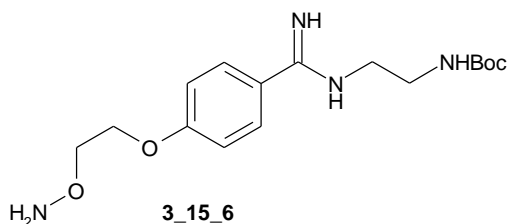
Сполуку 3_13_6 одержували за методикою, що описана вище для одержання сполуки 3_11_6, з використанням 2-аміноетанолу замість ізопропіламіну.

3.14. 2-[[[4-[2-(Амінооксі)етокси]феніл](іміно)метил]аміно]етилформіат



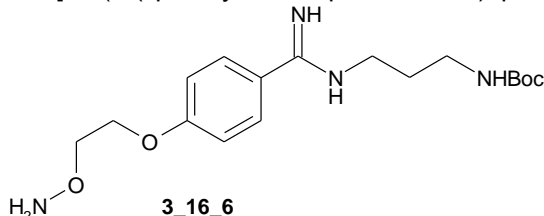
Сполуку 3_14_7 одержували із сполуки 3_13_6 за стандартною методикою формілування, описаною в літературі, з використанням мурашиної кислоти, див., наприклад, Chem. Commun. 2007, (28), 2977-2979.

3.15. N-(2-(трет-Бutoксикарбоніламіно)етил)-4-[2-(амінооксі)етокси]бензолкарбоксимідамід



Сполуку 3_15_6 одержували за методикою, що описана вище для одержання сполуки 3_11_6, з використанням трет-бутил-2-аміноетилкарбамату замість ізопропіламіну.

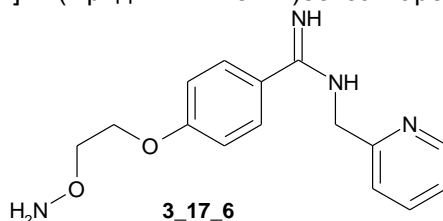
3.16. 4-[2-(Амінооксі)етокси]-N-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропіл)бензолкарбоксимідамід



5

Сполуку 3_16_6 одержували за методикою, що описана вище для одержання сполуки 3_11_6, з використанням трет-бутил-2-амінопропілкарбамату замість ізопропіламіну.

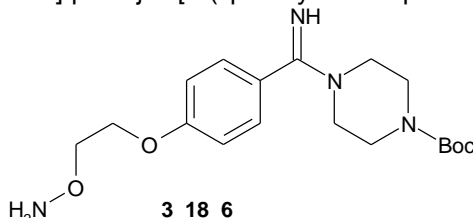
3.17. 4-[2-(Амінооксі)етокси]-N-(піридин-2-ілметил)бензолкарбоксимідамід



10

Сполуку 3_17_6 одержували за методикою, що описана вище для одержання сполуки 3_11_6, з використанням 2-амінометилпіридину замість ізопропіламіну.

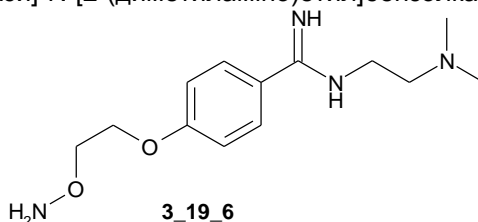
3.18. 1-{4-[2-(Амінооксі)етокси]феніл}-1-[4-(трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)]метанімін



15

Сполуку 3_18_6 одержували за методикою, що описана вище для одержання сполуки 3_11_6, з використанням піперазину, що містить захисну групу N-Вос, замість ізопропіламіну.

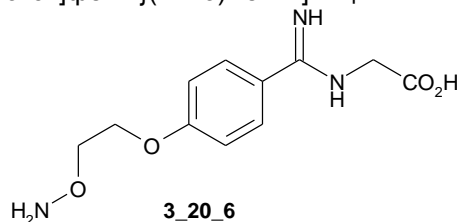
3.19. 4-[2-(Амінооксі)етокси]-N-[2-(диметиламіно)етил]бензолкарбоксимідамід



20

Сполуку 3_19_6 одержували за методикою, що описана вище для одержання сполуки 3_11_6, з використанням 2-(N, N-диметиламіно)етиламіну замість ізопропіламіну.

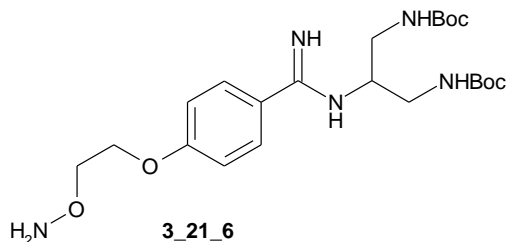
3.20. N-[{4-[2-(Амінооксі)етокси]феніл}(іміно)метил]гліцин



Сполуку 3_20_6 одержували за методикою, що описана вище для одержання сполуки

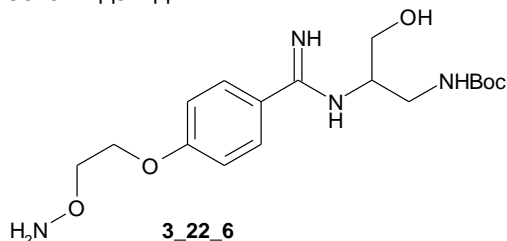
3_11_6, з використанням амінооцтової кислоти замість ізопропіламіну.

3.21. 4-[2-(Амінооксі)етокси]-N-(1,3-ди(трет-бутоксикарбоніламіно)пропан-2-іл)бензолкарбоксимідамід



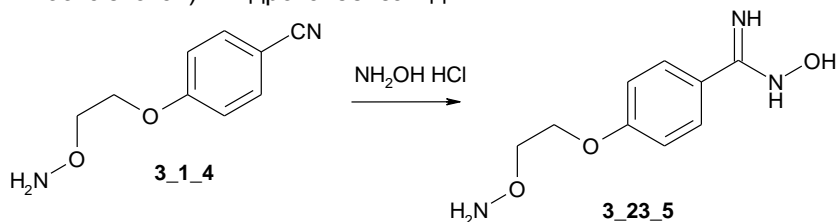
5 Сполуку 3_21_6 одержували за методикою, що описана вище для одержання сполуки 3_11_6, з використанням ди-трет-бутил-(2-амінопропан-1,3-діл)біскарбамату замість ізопропіламіну.

3.22. N-(1-(трет-Бутоксикарбоніламіно)-3-гідроксипропан-2-іл)-4-[2-(амінооксі)етокси]бензолкарбоксимідамід



10 Сполуку 3_22_6 одержували за методикою, що описана вище для одержання сполуки 3_11_6, з використанням трет-бутил-(2-аміно-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропіл)карбамату замість ізопропіламіну.

3.23. 4-(2-Амінооксіетокси)-N-гідроксибензамідин

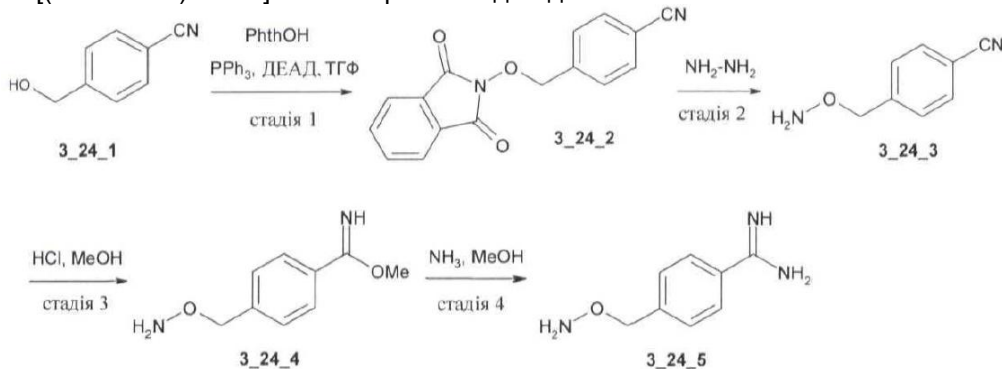


15 Гідроксиламінгідрохлорид (1,36 г, 19,6 ммоль) додавали до суміші сполуки 3_1_4 (1 г, 5,61 ммоль) і карбонату натрію (1,07 г, 10,1 ммоль) в суміші етанол/вода (3 мл:23 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 72 год., розбавляли розсолон (40 мл), екстрагували етилацетатом (3×100 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію і випарювали. Залишок розтирали з дихлорметаном, фільтрували, промивали дихлорметаном і сушили в вакуумі і одержували сполуку 3_23_5 (0,3 г, вихід 25 %) у вигляді білої порошкоподібної речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=3,82 (br s, 2H), 4,11 (br s, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,91 (d, J=8,99 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,99 Гц, 2H), 9,42 (s, 1H).

МС: m/z (EP⁺, %) 212 (M+H, 100), 179 (5), 153 (10), 124 (15), 103 (25).

3.24. 4-[(Аміноокси)метил]бензолкарбоксимідамід



Стадія 1: 4-[[1,3-Діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)окси]метил]бензонітрил (3_24_2)

N-Гідроксифталімід (PhthOH, 7,12 г, 55 ммоль), трифенілфосфін (14,41 г, 55 ммоль) і

діетилазодикарбоксилат (ДЕАД, 9 мл, 55 ммоль) повільно додавали до розчину 4-гідроксиметилбензонітрилу 3_24_1 (8,15 г, 50 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 год. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали тетрагідрофураном і сушили, і одержували сполуку 3_24_2 (10 г, вихід 72 %) у вигляді твердої речовини.

Стадія 2: 4-[(Аміноокси)метил]бензонітрил (3_24_3)

Гідразингідрат (0,336 г, 6,2 ммоль) додавали до суспензії сполуки 3_24_2 (1,55 г, 5,6 ммоль) в етанолі (20 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 год. Тверду речовину видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували. Залишок розбавляли дихлорметаном (30 мл), тверду речовину видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували і одержували сполуку 3_24_3 (0,88 г, вихід 100 %) у вигляді твердої речовини.

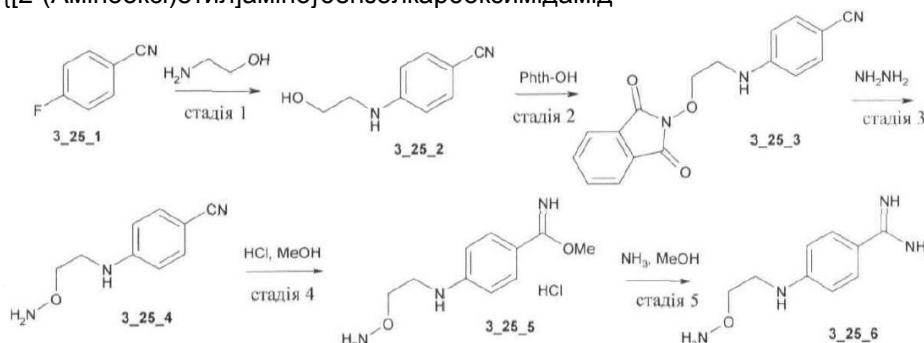
Стадія 3: Метил-4-[(аміноокси)метил]бензолкарбоксимідоат (3_24_4)

Через розчин сполуки 3_24_3 (0,88 г, 5,6 ммоль) в метанолі (30 мл) при 0 °С впродовж 5 хв пропускали газоподібний хлороводень і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 год. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали метанолом і сушили, і одержували сполуку 3_24_4 (0,54 г, вихід 38 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 4: 4-[(Аміноокси)метил]бензолкарбоксимідамід (3_24_5)

Сполуку 3_24_4 (0,54 г, 2,13 ммоль) в метанолі (5 мл) повільно додавали до розчину аміаку (7 н. в метанолі, 7 мл, 21 ммоль) в метанолі (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Після видалення розчинника залишок розбавляли дихлорметаном (30 мл) і тверду речовину збирали фільтруванням і одержували сполуку 3_24_5 (0,42 г, вихід 83 %) у вигляді білої твердої речовини.

3.25. 4-[[2-(Амінооксі)етил]аміно]бензолкарбоксимідамід



Стадія 1: 4-[(2-Гідроксіетил)аміно]бензонітрил (3_25_2)

2-Аміноетанол (3,0 мл, 49,48 ммоль) і карбонат калію (6,84 г, 49,48 ммоль) додавали до розчину 4-фторбензонітрилу 3_25_1 (5,0 г, 41,24 ммоль) в диметилсульфоксиді (30 мл). Суміш перемішували при 100 °С впродовж 18 год., виливали у воду з льодом (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані екстракти промивали розсолем (50 мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували і одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії, і одержували сполуку 3_25_2 (3,0 г, вихід 45 %) у вигляді масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,80 (t, J=5,3 Гц, 1H), 3,34 (q, J=5,5 Гц, 2H), 3,87 (q, J=5,2 Гц, 2H), 4,61 (br. s, 1H), 6,60 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,6 Гц, 2H).

Стадія 2: 4-[(2-[(1,3-Діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)оксі]етил)аміно]бензонітрил (3_25_3)

Трифенілфосфін (1,61 г, 6,16 ммоль) додавали до розчину сполуки 3_25_2 (1,00 г, 6,16 ммоль) і N-гідроксифталіміду (Phth-OH, 1,05 г, 6,16 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл), потім впродовж 20 хв повільно додавали діетилазодикарбоксилат (1,02 мл, 6,16 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 год. і концентрували і одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії, і одержували сполуку 3_25_3 (1,1 г, вихід 58 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=3,50 (d, J=5,5 Гц, 2H), 4,29 (t, J=5,47 Гц, 2H), 6,71 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,47 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,86 (s, 4H).

Стадія 3: 4-[[2-(Амінооксі)етил]аміно]бензонітрил (3_25_4)

Гідразингідрат (0,255 мл, 10,90 ммоль) додавали до суспензії сполуки 3_25_3 (3,35 г, 10,90 ммоль) в етанолі (80 мл) і суміш перемішували при 45 °С впродовж 14 год. Тверду речовину видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували. Залишок розбавляли дихлорметаном (20 мл). Тверду речовину видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували і одержували сполуку 3_25_4 (1,9 г, вихід 97 %) у вигляді масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=3,27 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,58-3,71 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,66 (d, J=8,6 Гц, 3H), 7,43 (d, J=8,9 Гц, 2H).

Стадія 4: 4-{{2-(Амінооксі)етил}аміно}бензолкарбоксимідоат (3_25_5)

Через розчин сполуки 3_25_4 (1,9 г, 10,72 ммоль) в сухому метанолі (50 мл) при 0 °С впродовж 10 хв пропускали газоподібний хлороводень. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 14 год. і одержували сполуку 3_25_5 у вигляді білої твердої речовини (1,0 г, вихід 45 %, гідрохлорид), яку збирали фільтруванням.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ=3,60 (s, 2H), 4,18-4,30 (m, 5H), 6,79 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,86 (d, J=8,9 Гц, 2H).

Стадія 5: 4-{{2-(Амінооксі)етил}аміно}бензолкарбоксимідамід (3_25_6)

Аміак (7 н. розчин в метанолі, 5 мл) додавали до розчину сполуки 3_25_5 (1,0 г, 4,78 ммоль) в сухому метанолі (10 мл) і суміш нагрівали при 50 °С впродовж 2 год. Після видалення розчинника одержаний продукт (930 мг, вихід 100 %) використовували без додаткового очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ=3,40 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,82 (t, J=5,5 Гц, 2H), 6,74 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,61 (d, J=8,6 Гц, 2H).

3.26. 5-{{2-(Амінооксі)етокси}метил}тіофен-3-карбоксимідамід



Стадія 1: (4-Бромтіофен-2-іл)метанол (3_26_2)

Борогідрид натрію (5,20 г, 0,137 моль) при кімнатній температурі додавали до розчину 4-бромтіофен-2-карбальдегіду 3_26_1 (25,0 г, 0,131 моль) в безводному тетрагідрофурани (400 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 год. Реакцію зупиняли шляхом здійснюваного при кімнатній температурі обережного додавання насиченого розчину хлориду амонію (100 мл). Суміш екстрагували етилацетатом і екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували і одержували продукт (25,02 г, вихід 99 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,93 (br. s, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,18 (d, J=1,5 Гц, 1H).

Стадія 2: 5-(Гідроксиметил)тіофен-3-карбонітрил (3_26_3)

Ціанід цинку (15,2 г, 0,129 ммоль) додавали до розчину (4-бромтіофен-2-іл)метанолу 3_26_2 (25,0 г, 0,129 моль) в N, N-диметилформаміді (150 мл). Після дегазування впродовж 10 хв додавали тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (7,48 г, 6,47 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80 °С впродовж 4 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували і фільтрат концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільовий продукт (13,67 г, вихід 76 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,98 (t, 1H), 4,86 (d, J=6,1 Гц, 2H), 7,17 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,88 (d, J=1,2 Гц, 1H).

Стадія 3: 5-(Бромметил)тіофен-3-карбонітрил (3_26_4)

Трифенілфосфін (9,9 г, 37,7 ммоль) і тетрабромід вуглецю (12,59 г, 37,7 ммоль) при кімнатній температурі додавали до розчину 5-гідроксиметилтіофен-3-карбонітрилу 3_26_3 (5,0 г, 35,9 ммоль) в тетрагідрофурани (150 мл). Після перемішування впродовж 4 год. суміш концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільовий продукт (4,85 г, вихід 67 %) у вигляді безбарвного масла.

Стадія 4: 5-[[2-(Гідроксіетокси)метил]тіофен-3-карбонітрил (3_26_5)

До розчину етиленгліколю (14,8 г, 0,239 моль) в тетрагідрофурани (20 мл) при кімнатній температурі додавали натрій (0,824 г, 35,8 ммоль). Після повного витрачання натрію при -10 °С додавали 5-бромметилтіофен-3-карбонітрил 3_26_4 (4,83 г, 23,9 ммоль) в тетрагідрофурани (20 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 9,5 год. Реакційну суміш при 0 °С нейтралізували до pH 7 розведеною хлористоводневою кислотою і суміш екстрагували етилацетатом і екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували насухо і одержували продукт (4,12 г, вихід 9 %) у вигляді безбарвного масла.

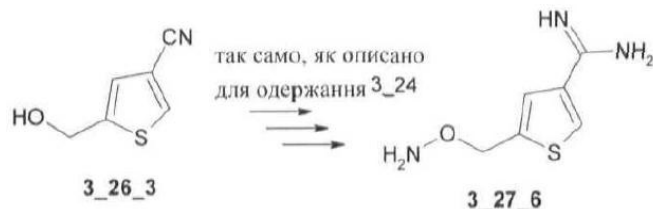
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,90 (t, 1H), 3,58-3,65 (m, 2H), 3,73-3,88 (m, 2H), 4,62-4,81 (m,

2H), 7,18 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,90 (d, J=1,5 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₈H₁₀NO₂S: 184,23; знайдено: 184,93.

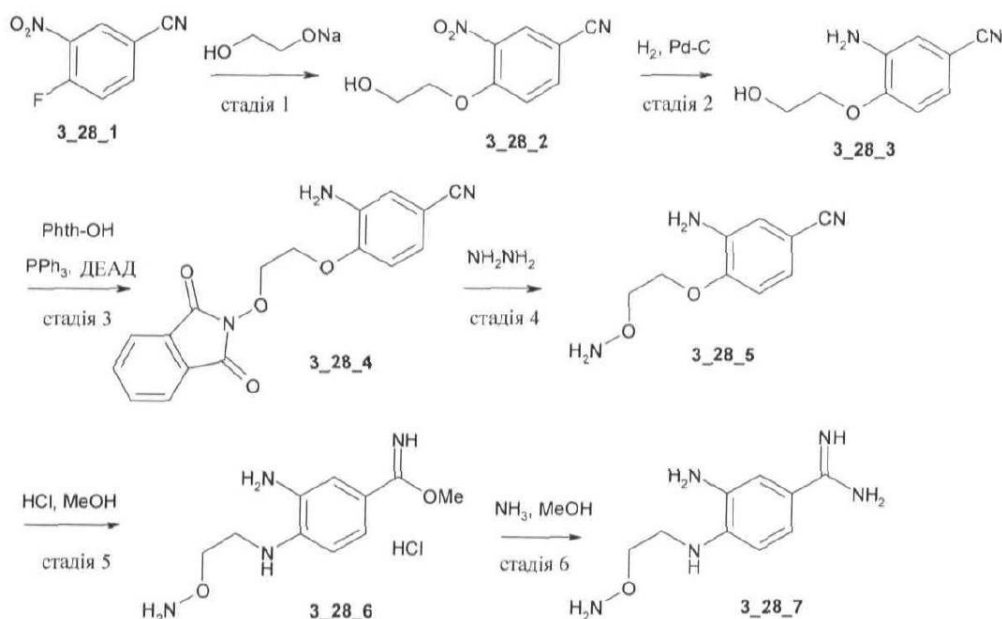
За методиками, описаними для одержання сполуки 3₂₄, і з використанням 5-(2-гідроксietоксиметил)тіофен-3-карбонітрилу (3_{26_5}) замість 4-гідроксиметилбензонітрилу (3_{24_1}) одержували сполуку 3_{26_6}.

3.27. 5-[(Аміноокси)метил]тіофен-3-карбоксимідамід



За методиками, описаними для одержання сполуки 3₂₄, і з використанням 5-(гідроксиметил)тіофен-3-карбонітрилу (3_{26_3}) замість 4-гідроксиметилбензонітрилу (3_{24_1}) одержували сполуку 3_{27_6}.

3.28. 3-Аміно-4-(2-амінооксietокси)бензамідин



Стадія 1: 4-(2-Гідроксietокси)-3-нітробензонітрил (3_{28_2})

До суміші етиленгліколю (28,03 г, 0,451 моль) і тетрагідрофурану (20 мл) при кімнатній температурі додавали натрій (1,038 г, 45,2 ммоль). Після повного витрачання натрію при -10 °С додавали 4-фтор-3-нітробензонітрил 3_{28_1} (5,0 г, 30,1 ммоль) в тетрагідрофурани (10 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Реакцію зупиняли шляхом додавання води з льодом і суміш при 0 °С нейтралізували до рН 7 розведеною хлористоводневою кислотою. Суміш екстрагували етилацетатом і екстракт промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію і концентрували насухо. Залишок очищали шляхом кристалізації з суміші етилацетат/гексани і одержували цільовий продукт (4,45 г, вихід 71 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=3,60-3,79 (m, 2H), 4,17-4,37 (m, 2H), 4,94 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=8,9, 2,2 Гц, 1H), 8,45 (d, J=2,0 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁺ розраховано для C₉H₇N₂O₄: 207,18; знайдено: 206,90.

Стадія 2: 3-Аміно-4-(2-гідроксietокси)бензонітрил (3_{28_3})

Паладій на деревному вугіллі (10 %, 0,4 г) додавали до розчину 4-(2-гідроксietокси)-3-нітробензонітрилу 3_{28_2} (2,7 г, 12,97 ммоль) в етанолі (40 мл) і тетрагідрофурани (40 мл). Суміш гідрували в пристрої для струшування Пара при кімнатній температурі впродовж 3 год. Після фільтрування фільтрат концентрували і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії і одержували цільовий продукт (1,50 г, вихід 65 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=3,71 (m, 2H), 3,98 (t, J=4,7 Гц, 2H), 4,93 (t, J=6,3 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,77-6,98 (m, 3H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₉H₁₁N₂O₂: 179,19; знайдено: 178,99.

Стадія 3: 3-Аміно-4-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілокси)етокси]бензонітрил (3_28_4)

N-Гідроксифталімід (Phth-ОН, 1,44 г, 8,83 ммоль) і трифенілфосфін (2,53 г, 9,63 ммоль) при кімнатній температурі додавали до розчину 3-аміно-4-(2-гідроксіетокси)бензонітрилу 3_28_3 (1,43 г, 8,02 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (40 мл). До одержаного розчину при 20 °С по краплях додавали діетилазодикарбоксилат (1,68 г, 9,63 ммоль) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після упарювання тетрагідрофурану залишок розчиняли в ацетоні (25 мл) і розбавляли гексанами (33 мл). Білий осад збирали і промивали мінімальною кількістю ацетону і одержували цільовий продукт (1,91 г, вихід 74 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=4,34 (m, 2H), 4,54 (ddd, J=3,9, 2,2, 2,0 Гц, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,83-7,03 (m, 3H), 7,86 (s, 4H).

Стадія 4: 3-Аміно-4-(2-амінооксіетокси)бензонітрил (3_28_5)

Гідазинмоногідрат (0,338 г, 6,76 ммоль) при 0 °С додавали до розчину 3-аміно-4-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілокси)етокси]бензонітрилу 3_28_4 (1,90 г, 5,88 ммоль) в безводному етанолі (15 мл) і тетрагідрофурані (30 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 6,5 год. Після концентрування залишок перемішували з ефіром (40 мл) впродовж 1 год. і фільтрували. Фільтрат концентрували і одержували неочищену сполуку 3_28_5 (1,31 г, неочищена) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=3,77-3,91 (m, 2H), 4,12-4,22 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,09 (br s., 2H), 6,82-7,00 (m, 3H).

Стадія 5: Дигідрохлорид метилового ефіру 3-аміно-4-(2-амінооксіетокси)бензімідової кислоти (3_28_6)

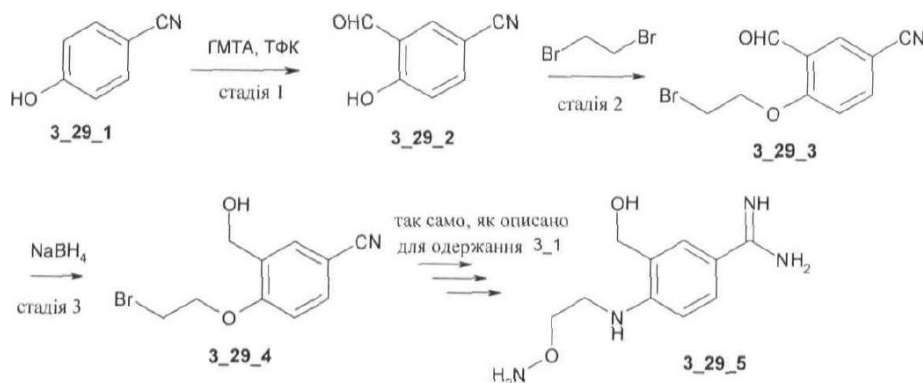
Через розчин 3-аміно-4-(2-амінооксіетокси)бензонітрилу 3_28_5 (1,30 г, 6,73 ммоль) в безводному метанолі (330 мл) при 0 °С впродовж 15 хв пропускали газоподібний хлороводень і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після концентрування залишок перемішували з ефіром (60 мл) впродовж 0,5 год. і осад збирали і сушили, і одержували цільовий продукт (1,33 г, вихід 66 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=4,23 (s, 3H), 4,34-4,51 (m, 8H), 7,12 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,43 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,61 (br s., 1H), 8,05 (br s., 1H).

Стадія 6: 3-Аміно-4-(2-амінооксіетокси)бензамідин (3_28_7)

Аміак (7 н. розчин в метанолі, 9,6 мл, 66,9 ммоль) при 0 °С додавали до суспензії дигідрохлориду метилового ефіру 3-аміно-4-(2-амінооксіетокси)бензімідової кислоти 3_28_6 (1,33 г, 4,46 ммоль) в безводному метанолі (35 мл) і одержану суміш перемішували при 50 °С впродовж 3 год. Після концентрування залишок перемішували з етанолом впродовж 1 год. Після фільтрування фільтрат концентрували насухо і одержували цільовий продукт (1,2 г, вихід >100 %) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

3.29. 4-[2-(Амінооксі)етокси]-3-(гідроксиметил)бензолкарбоксимідамід



Стадія 1: 3-Форміл-4-гідроксибензонітрил (3_29_2)

Гексаметилентетрамін (ГМТА, 117,6 г, 840 ммоль) додавали до охолодженого (0 °С) розчину 4-ціанофенолу 3_29_1 (50 г, 420 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (ТФК, 340 мл). Після додавання суміш нагрівали при 100 °С впродовж 16 год., охолоджували до кімнатної температури, реакцію зупиняли 50 % розчином сірчаної кислоти (210 мл) і водою (1260 мл), суміш екстрагували етилацетатом, сушили і концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії і одержували сполуку 3_29_2 (12 г, вихід 19 %) у вигляді майже білої твердої речовини.

Стадія 2: 4-(2-Брометокси)-3-формілбензонітрил (3_29_3)

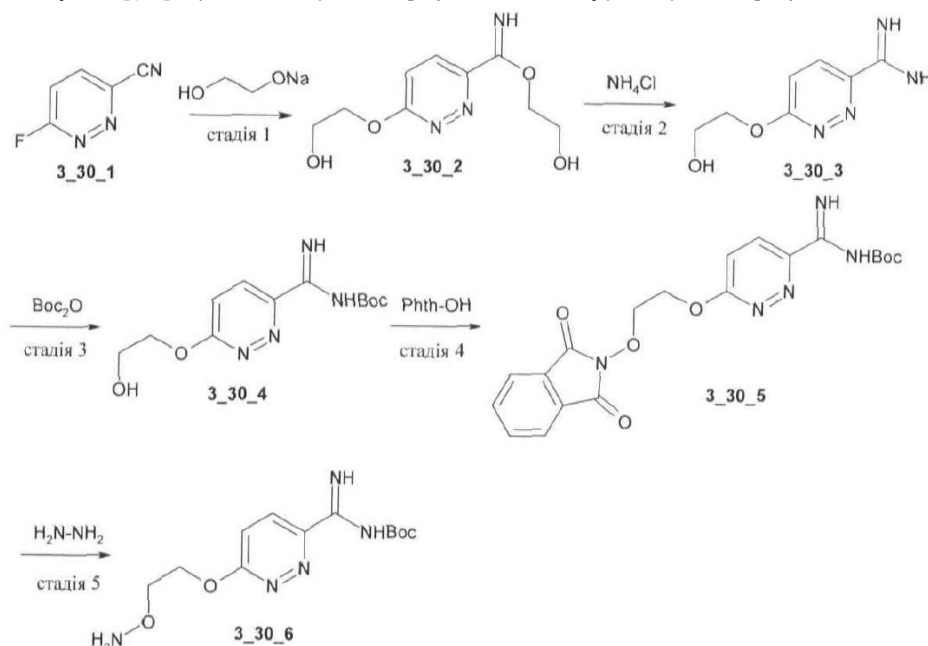
Суміш сполуки 3_29_2 (0,5 г, 3,4 ммоль), 1,2-диброметану (0,85 мл, 10,20 ммоль) і K_2CO_3 (2,35 г, 17 ммоль) в ацетонітрилі кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 2 год., охолоджували до КТ, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії і одержували сполуку 3_29_3 (650 мг, вихід 76 %) у вигляді безбарвного масла.

5 Стадія 3: 4-(2-Брометокси)-3-(гідроксиметил)бензонітрил (3_29_4)

Борогідрид натрію (67 мг, 1,77 ммоль) порціями додавали до охолодженого (0 °С) розчину сполуки 3_29_3 (224 мг, 0,89 ммоль) в метанолі (5 мл). Після додавання суміш перемішували при 0 °С впродовж 40 хв, реакцію зупиняли насиченим розчином хлориду амонію, суміш розбавляли етилацетатом (30 мл), промивали водою (5 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували і одержували сполуку 3_29_4 (170 мг, вихід 75 %) у вигляді смолоподібної речовини.

За методиками, описаними для одержання сполуки 3_1, і з використанням 4-(2-брометокси)-3-(гідроксиметил)бензонітрилу (3_29_4) замість 4-(2-брометокси)бензонітрилу (3_1_2) одержували сполуку 3_29_5.

15 3.30. трет-Бутил-[[6-[2-(амінооксі)етокси]піридазин-3-іл](іміно)метил]карбамат



Стадія 1: 2-Гідроксіетилловий ефір 6-(2-гідроксіетокси)піридазин-3-карбоксимідової кислоти (3_30_2)

В колбу, що містить етиленгліколь (13,34 г, 0,215 моль), при 0 °С додавали натрій (0,593 г, 0,0258 ммоль). Після повного витрачання натрію при 0 °С додавали 6-фторпіридазин-3-карбонітрил 3_30_1 (3,0 г, 0,0215 ммоль) в тетрагідрофурани (10 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували і осад на фільтрі промивали холодним тетрагідрофурани і сушили, і одержували цільовий продукт 3_30_2 (4,32 г, вихід 88 %) у вигляді білої твердої речовини.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ =3,65-3,86 (m, 4H), 4,23-4,34 (m, 2H), 4,47-4,57 (m, 2H), 4,82-5,03 (m, 2H), 7,37 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J=9,0 Гц, 1H), 9,23 (s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для $C_9H_{14}N_3O_4$: 228,22; знайдено: 228,07.

Стадія 2: 6-(2-Гідроксіетокси)піридазин-3-карбоксамідин (3_30_3)

Хлорид амонію (0,899 г, 16,8 ммоль) додавали до суміші 2-гідроксіетилового ефіру 6-(2-гідроксіетокси)піридазин-3-карбоксимідової кислоти 3_30_2 (3,185 г, 14,0 ммоль) і метанолу (120 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж ночі і потім концентрували насуху. Залишок розчиняли у воді, нейтралізували до pH 9 насиченим розчином бікарбонату натрію і ліофілізували і одержували неочищений продукт. Речовину очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії і одержували цільовий продукт (2,1 г, вихід 82 %) у вигляді білої твердої речовини.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ =3,78 (m, 2H), 4,41-4,57 (m, 2H), 4,88-4,99 (m, 1H), 6,87 (br. s, 3H), 7,29 (d, J=9,1 Гц, 1H), 8,24 (d, J=9,4 Гц, 1H).

Стадія 3: трет-Бутил-[[6-(2-гідроксіетокси)піридазин-3-іл](іміно)метил]карбамат (3_30_4)

Насичений розчин бікарбонату натрію (8 мл) і розчин ди-трет-бутилдикарбонату (BOC_2O , 2,753 г, 12,6 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при кімнатній температурі додавали до розчину 6-(2-

гідроксіетокси)піридазин-3-карбоксамідину 3_30_3 (1,915 г, 10,5 ммоль) у воді (10 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі додатково додавали ди-трет-бутилдикарбонат (1,0 г) і суміш перемішували впродовж ще 16 год. Одержану суміш концентрували і білу тверду речовину збирали, промивали водою і сушили, і одержували

цільовий продукт (1,29 г, вихід 44 %) у вигляді майже білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta=1,45$ (s, 9H), 3,68-3,89 (m, 2H), 4,41-4,61 (m, 2H), 4,95 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J=9,4 Гц, 1H), 8,22 (d, J=9,1 Гц, 1H), 9,03 (br s., 2H).

МС (E^+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4$: 283,30 Знайдено: 283,25.

Стадія 4: трет-Бутил-[(6-{2-[(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)оксі]етокси}піридазин-3-іл)(іміно)метил]карбамат (3_30_5)

N-Гідроксифталімід (Phth-ОН, 0,814 г, 4,99 ммоль) і трифенілфосфін (1,427 г, 5,44 ммоль) при кімнатній температурі додавали до розчину трет-бутилового ефіру {[6-(2-гідроксіетокси)піридазин-3-іл]імінометил}карбамінової кислоти 3_30_4 (1,28 г, 4,53 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (40 мл) і до одержаного розчину при 20 °С по краплях додавали розчин діетилазодикарбоксилату (0,948 г, 5,44 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Після упарювання половини тетрагідрофурану білий осад збирали, промивали невеликою кількістю тетрагідрофурану і сушили, і одержували продукт 3_30_5 (1,412 г, вихід 73 %) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta=1,53$ (s, 9H), 4,50-4,66 (m, 2H), 4,73-4,89 (m, 2H), 7,29 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,86 (s, 4H), 8,23 (d, J=9,1 Гц, 1H), 9,03 (br s., 2H).

МС (E^+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_6$: 428,42; знайдено: 428,22.

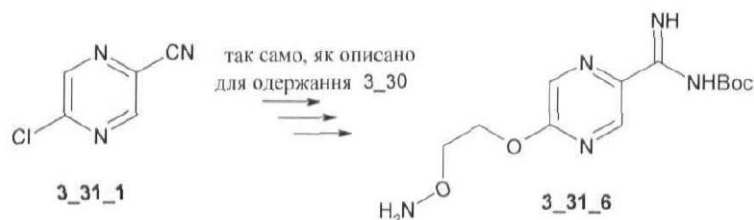
Стадія 5: трет-Бутил-[[6-[2-(амінооксі)етокси]піридазин-3-іл](іміно)метил]карбамат (3_30_6)

Гідазинмоногідрат (0,178 г, 3,55 ммоль) при 0 °С додавали до розчину трет-бутилового ефіру {[6-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілоксі)етокси]піридазин-3-іл]імінометил}карбамінової кислоти 3_30_5 (1,381 г, 3,23 ммоль) в безводному етанолі (20 мл) і тетрагідрофурані (20 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 год. Після концентрування залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії і одержували сполуку 3_30_6 (0,960 г, 100 %) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta=1,44$ (s, 9H), 3,80-3,96 (m, 2H), 4,58-4,70 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 7,31 (d, J=9,4 Гц, 1H), 8,19 (d, J=9,1 Гц, 1H).

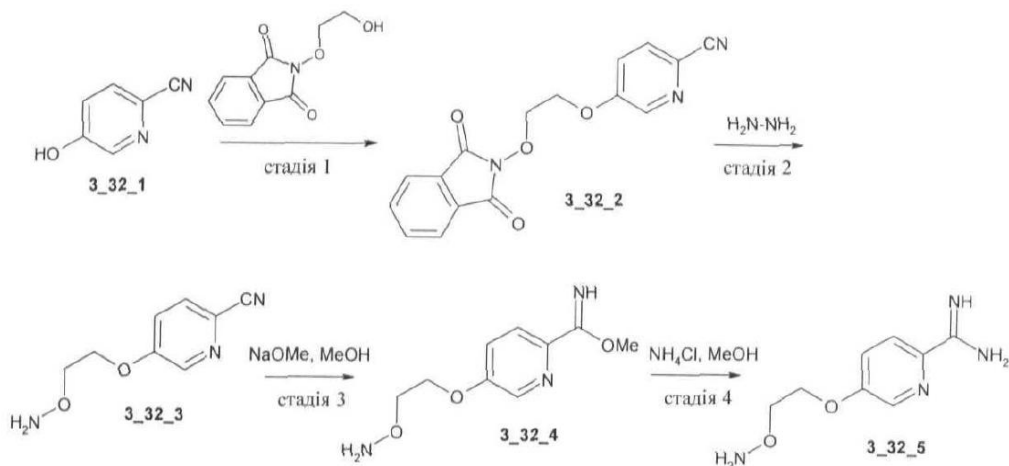
МС (E^+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4$: 298,32; знайдено: 298,27.

3.31. трет-Бутил-[[5-[2-(Амінооксі)етокси]піридин-2-іл](іміно)метил]карбамат



За методикою, описаною в розділі 3.30, але з використанням 5-хлорпіридин-2-карбонітрилу (3_31_1) замість 6-фторпіридазин-3-карбонітрилу (3_30_1) одержували сполуку 3_31_6.

3.32. 5-[2-(Амінооксі)етокси]піридин-2-карбоксимідамід



Стадія 1: 5-[2-(1,3-Діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілоксі)етокси]піридин-2-карбонітрил (3_32_2)
Трифенілфосфін (4,36 г, 16,65 ммоль) додавали до розчину N-(2-гідроксіетокси)фталіміду (3,45 г, 16,65 ммоль) і 2-ціано-5-гідроксіпіридину 3_32_1 (2,0 г, 16,65 ммоль) в тетрагідрофурані (200 мл), потім впродовж 20 хв повільно додавали діетилазодикарбоксилат (2,73 мл, 16,65 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 год. Після видалення розчинника залишок очищали шляхом кристалізації з тетрагідрофурану і одержували сполуку 3_32_2 (3,0 г, вихід 58 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=4,51 (dd, J=17,5, 5,7 Гц, 4H), 7,60 (dd, J=8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,87 (s, 4H), 8,02 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,39 (d, J=2,9 Гц, 1H).

Стадія 2: 5-(2-Амінооксіетокси)піридин-2-карбонітрил (3_32_3)

Гідразингідрат (0,310 мл, 9,69 ммоль) додавали до суспензії сполуки 3_32_2 (3,0 г, 9,69 ммоль) в етанолі (100 мл) і суміш перемішували при 45 °C впродовж 14 год. Тверду речовину видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували. Залишок розбавляли дихлорметаном (20 мл), тверду речовину видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували і одержували сполуку 3_32_3 (1,3 г, вихід 75 %) у вигляді масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=3,80-3,90 (m, 2H), 4,24-4,34 (m, 2H), 6,13 (s, 2H), 7,61 (dd, J=8,7, 3,0 Гц, 1H), 8,00 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,45 (d, J=2,5 Гц, 1H).

Стадія 3: Метильний ефір 5-(2-амінооксіетокси)піридин-2-карбоксимідової кислоти (3_32_4)

Метоксид натрію (23 мг, 0,418 ммоль) додавали до розчину сполуки 3_32_3 (150 мг, 0,837 ммоль) в 5 мл сухого MeOH. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. і розчинник випарювали і одержували сполуку 3_32_4 у вигляді білої твердої речовини (0,176 мг, вихід 100 %).

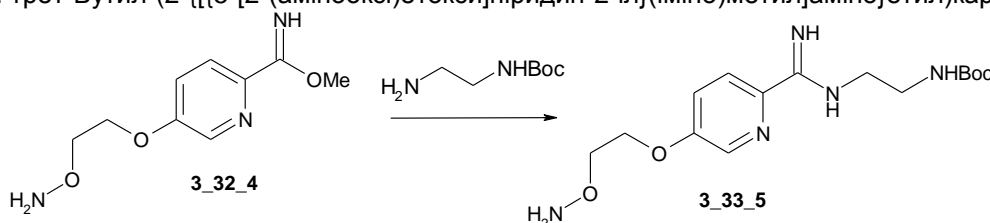
¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ=3,94 (s, 3 H), 3,93-4,03 (m, 2H), 4,19-4,38 (m, 2H), 7,45 (dd, J=8,6, 2,74 Гц, 1H), 7,84 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,35 (d, J=2,7 Гц, 1H).

Стадія 4: 5-(2-Амінооксіетокси)піридин-2-карбоксамідин (3_32_5)

Хлорид амонію (31 мг, 0,568 ммоль) додавали до розчину сполуки 3_32_4 (100 мг, 0,437 ммоль) в метанолі (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 6 год. Після видалення розчинника залишок промивали трет-бутилметильним ефіром (10 мл) і перемішували з аміаком (6 н. розчин в метанолі, 1 мл) впродовж 1 год. Потім розчинники випарювали і одержували сполуку 3_32_5 (0,10 г, неочищена) у вигляді твердої речовини.

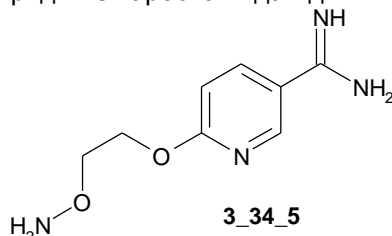
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=4,31 (b. s., 2H), 4,35-4,43 (m, H), 6,01 (br. s, 2H), 7,42-7,51 (m, 1H), 7,74-7,82 (m, 1H), 8,30 (br s., 1H).

3.33. трет-Бутил-2-[[5-[2-(амінооксі)етокси]піридин-2-іл](іміно)метил]аміно}етил)карбамат



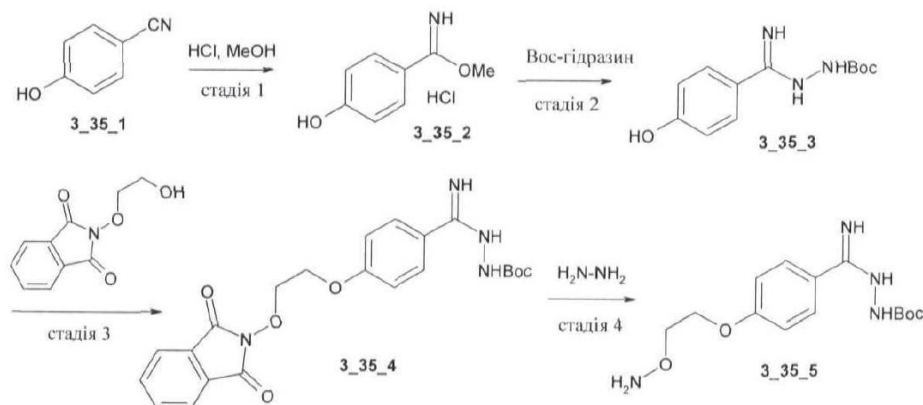
За методикою, описаною в розділі 3.32, але з використанням N-Вос-діетиламіну замість хлориду амонію одержували сполуку 3_33_5.

3.34. 6-[2-(Амінооксі)етокси]піридин-3-карбоксимідамід



За методикою, описаною в розділі 3.32, але з використанням 5-ціано-2-гідроксіпіридину замість 2-ціано-5-гідроксіпіридину (3_32_1) одержували сполуку 3_34_5.

3.35. трет-Бутил-2-[[5-[2-(амінооксі)етокси]феніл](іміно)метил]гідразинкарбоксилат



Стадія 1: 4-Гідроксибензолкарбоксимідоат (3_35_2)

Суспензію 4-ціанофенолу 3_35_1 (20,0 г, 167,9 ммоль) в метанолі (300 мл) охолоджували до 0 °С і через неї пропускали потік газоподібного хлороводню до тих пір, поки розчин не ставав насиченим. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і тверду речовину збирали фільтруванням і одержували сполуку 3_35_2 (28,6 г, вихід 90 %, гідрохлорид) у вигляді білої твердої речовини.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=4,22 (s, 3H), 6,99 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,02 (d, J=9,0 Гц, 2H), 11,18 (br s, 1H), 11,68 (br s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₈H₁₀NO₂: 152,07; знайдено: 152,13.

Стадія 2: трет-Бутил-2-[(5-гідроксифеніл)(іміно)метил]гідразинкарбоксилат (3_35_3)

Триетиламін (5,42 г, 53,3 ммоль) додавали до суспензії сполуки 3_35_2 (10,0 г, 53,3 ммоль) в метанолі (200 мл), потім додавали трет-бутилгідразинкарбоксилат (Вос-гідразин, 14,1 г, 106,6 ммоль). Одержаний прозорий розчин нагрівали при 40 °С впродовж 2 год., потім його випарювали і очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_35_3 (9,2 г, вихід 69 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,42 (s, 9H), 6,08 (br s, 2H), 6,71 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,80 (br s, 1H), 9,60 (s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₂H₁₈N₃O₃: 252,13; знайдено: 252,17.

Стадія 3: трет-Бутил-2-[(5-{2-[(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)оксі]етокси}феніл)(іміно)метил]гідразинкарбоксилат (3_35_4)

До суспензії сполуки 3_35_3 (3,2 г, 12,8 ммоль), трифенілфосфіну (3,7 г, 14,1 ммоль) і N-(2-гідроксіетокси)фталіміду (2,9 г, 14,1 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) при обробці ультразвуком в ультразвуковій ванні по краплях додавали діізопропілазодикарбоксилат (2,8 г, 14,1 ммоль). Суміш обробляли ультразвуком впродовж ще 15 хв, перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, випарювали і очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_35_4 (4,4 г, вихід 79 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,43 (s, 9H), 4,18-4,37 (m, 2H), 4,37-4,57 (m, 2H), 6,15 (s, 2H), 6,81 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,62 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,85 (s, 4H), 8,86 (br s, 1H).

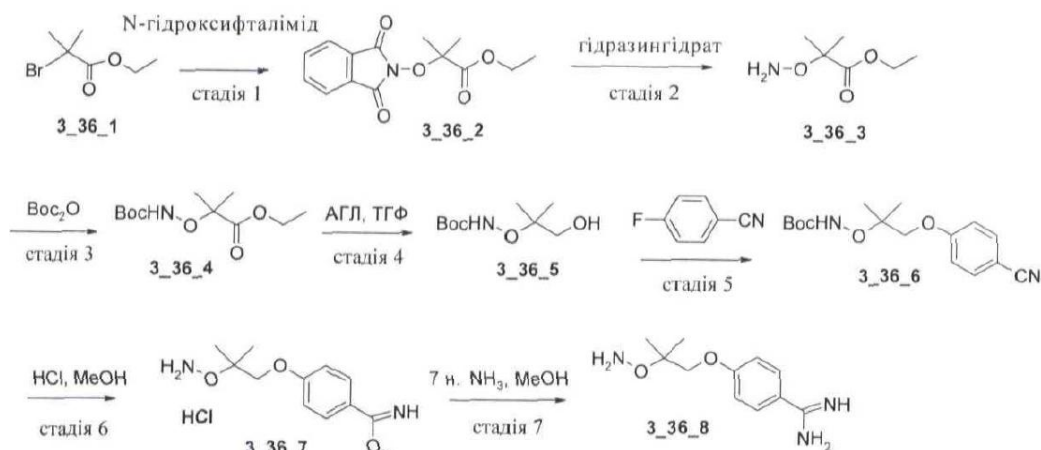
МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₂₂H₂₅N₄O₆: 441,18; знайдено: 441,20.

Стадія 4: трет-Бутил-2-[(5-{2-(амінооксі)етокси}феніл)(іміно)метил]гідразинкарбоксилат (3_35_5)

Гідразингідрат (0,68 г, 20,2 ммоль) додавали до суспензії сполуки 3_35_4 (4,5 г, 10,1 ммоль) в етанолі і одержану суміш при енергійному перемішуванні повільно нагрівали при 45 °С до утворення осаду. Суспензії давали охолонути до кімнатної температури і її перемішували впродовж 4 год. Після видалення твердої речовини фільтруванням фільтрат випарювали і очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_35_5 (2,7 г, вихід 87 %).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,42 (s, 9H), 3,82 (d, J=4,44 Гц, 2H), 4,11 (d, J=4,8 Гц, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,15 (br s, 2H), 6,90 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,64 (d, J=8,9 Гц, 2H), 8,86 (br s, 1H).

3.36. 4-(2-Аміноокси-2-метилпропокси)бензамідин



Стадія 1: Етиловий ефір 2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілокси)-2-метилпропіонової кислоти (3_36_2)

N-Гідроксифталімід (8,36 г, 51,27 ммоль) по краплях додавали до розчину сполуки 3_36_1 (10,0 г, 51,26 ммоль) в сухому N, N-диметилформамід (70 мл), потім впродовж 20 хв додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (7,7 мл, 51,27 ммоль). Суміш перемішували при 35 °С впродовж 3 днів, концентрували в вакуумі і залишок суспендували в етилацетаті (200 мл) і послідовно промивали холодним 0,5 М розчином хлористоводневої кислоти, водою і розсоллом. Органічний екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і випарювали і одержували цільову сполуку 3_36_2 (14,0 г, вихід 98 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,21 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,50 (s, 6H), 4,12 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,86 (s, 4H).

МС: m/z (ЕР⁺, %) 278 (M+H, 35) 204 (100), 186 (20), 164 (35), 115 (45).

Стадія 2: Етиловий ефір 2-аміноокси-2-метилпропіонової кислоти (3_36_3)

Гідразингідрат (1,01 мл, 18,7 ммоль) додавали до суспензії сполуки 3_36_2 (4,95 г, 17,8 ммоль) в абсолютному етанолі (50 мл) і суміш перемішували при 40 °С впродовж 2 год. Суспензію охолоджували до 20 °С, фільтрували, промивали етанолом і фільтрат випарювали. Одержаний залишок розтирали з етилацетатом (50 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували і одержували сполуку 3_36_3 (1,9 г, вихід 73 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,18 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,25 (s, 6H), 4,06 (q, J=7,0 Гц, 2H), 5,81 (br s, 2H).

МС: m/z (ЕР⁺, %) 148 (M+H, 100)

Стадія 3: Етиловий ефір N-Вос-2-аміноокси-2-метилпропіонової кислоти (3_36_4)

Ди-трет-бутилдикарбонат (BOC₂O, 2,82 г, 12,92 ммоль) додавали до розчину сполуки 3_36_3 (1,9 г, 12,92 ммоль) в сухому тетрагідрофурані (25 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. і випарювали в вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії і одержували сполуку 3_36_4 (2,3 г, вихід 72 %) у вигляді густого прозорого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,10-1,29 (m, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 3,96-4,19 (m, 2H), 9,55 (s, 1H).

МС: m/z (ЕР⁺, %) 248 (M+H, 60), 192 (100), 175 (8), 115 (18).

Стадія 4: N-Вос-2-Аміноокси-2-метилпропан-1-ол (3_36_5)

Алюмогідрид літію (АГЛ, 1М розчин в тетрагідрофурані, 13,45 мл, 11,33 ммоль) впродовж 15 хв по краплях додавали до холодного (0 °С) розчину сполуки 3_36_4 (1,9 г, 7,68 ммоль) в сухому діетиловому ефірі (35 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 5 год. і реакцію зупиняли шляхом виливання суміші в холодний (0 °С) насичений розчин хлориду амонію. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×75 мл) і об'єднані органічні екстракти фільтрували через целіт, промивали водою, розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і випарювали і одержували сполуку 3_36_5 (1,1 г, вихід 70 %) у вигляді твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,05 (s, 6H), 1,40 (s, 9H), 3,21 (d, J=6,6 Гц, 2H), 4,43 (t, J=6,6 Гц, 2H), 9,58 (d, J=3,9 Гц, 1H).

Стадія 5: N-Вос-4-(2-Аміноокси-2-метилпропокси)бензонітрил (3_36_6)

Гідрид натрію (60 % в мінеральному маслі, 0,41 г, 10,24 ммоль) в атмосфері азоту порціями додавали до холодного (10 °С) розчину сполуки 3_36_5 (0,7 г, 3,41 ммоль) в сухому

тетрагідрофурані (9 мл). Після перемішування впродовж 15 хв по краплях додавали 4-фторбензонітрил (0,496 г, 4,09 ммоль) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 3 год., перемішували при 50 °С впродовж 16 год., охолоджували до кімнатної температури, виливали в холодну воду, підкислювали оцтовою кислотою (1,5 мл) і екстрагували етилацетатом (3×75 мл). Об'єднані органічні екстракти фільтрували через целіт, промивали водою і розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію, випарювали і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_36_6 (0,75 г, вихід 72 %) у вигляді майже білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,23 (s, 6H), 1,37 (s, 9H), 3,94 (s, 2H), 7,09 (m, J=8,9 Гц, 2H), 7,76 (m, J=8,9 Гц, 2H), 9,55 (s, 1H).

МС: m/z (E⁺, %) 305 (M⁺H, 98), 218 (100), 204 (8).

Стадія 6: Гідрохлорид метилового ефіру 4-(2-аміноокси-2-метилпропокси)бензімідової кислоти (3_36_7)

В реакційній посудині високого тиску (100 мл) при -10 °С розчин сполуки 3_36_6 (0,75 г, 2,45 ммоль) в безводному метанолі (20 мл) насичували сухим воднем і розчин в герметизованій посудині перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Реакційну суміш концентрували до об'єму, що дорівнює половині вихідного, розбавляли діетиловим ефіром (75 мл), перемішували, фільтрували, промивали діетиловим ефіром і сушили в вакуумі і одержували сполуку 3_36_7 (0,7 г, вихід 70 %) у вигляді білої порошкоподібної речовини, яку використовували на наступній стадії без очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,44 (s, 6H), 4,14 (br s, 3H), 4,22-4,38 (m, 2H), 7,24 (m, J=8,9 Гц, 2H), 8,16 (m, J=8,9 Гц, 2H), 11,08 (br s, 3H).

МС: m/z (E⁺, %) 239 (M⁺H, 45), 206 (100), 174 (15), 152 (90), 104 (30)

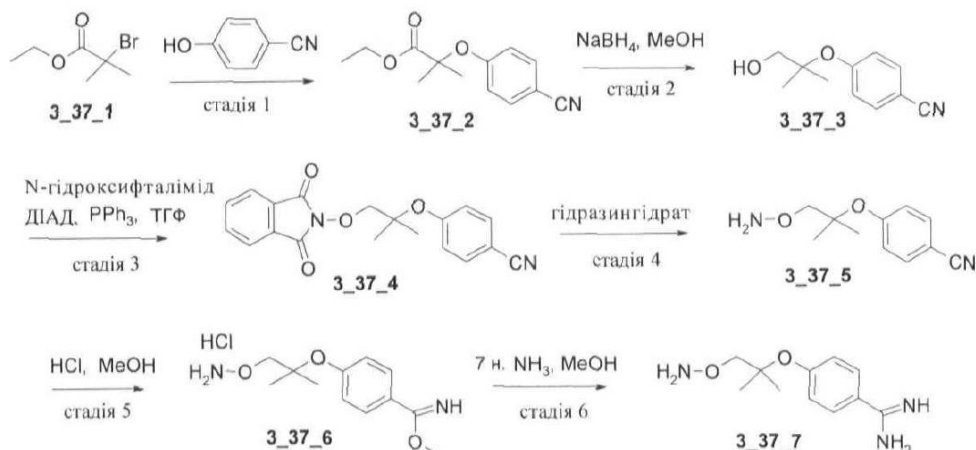
Стадія 7: 4-(2-Аміноокси-2-метилпропокси)бензамідин (3_36_8)

Аміак (7 н. розчин в метанолі, 3,0 мл) при 20 °С додавали до суспензії сполуки 3_36_7 (0,70 г, 2,55 ммоль) в безводному метанолі (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш концентрували і залишок розтирали з сумішшю гексани/ефір (1:1, 50 мл), фільтрували, промивали сумішшю гексани/ефір (1:1) і сушили в вакуумі і одержували цільову сполуку 3_36_8 (0,55 г, кількісний вихід) у вигляді білої порошкоподібної речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,17 (s, 6H), 3,99 (s, 2H), 7,15 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,82 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,96 (br s, 2H), 9,19 (br s, 1H).

МС: m/z (E⁺, %) 224 (M⁺H, 100), 199 (74), 191 (82), 137 (7).

3.37. 4-(2-Аміноокси-1,1-диметилетокси)бензамідин



Стадія 1: Етиловий ефір 2-(4-ціанофенокси)-2-метилпропіонової кислоти (3_37_2)

Карбонат калію (14,16 г, 102,5 ммоль) додавали до розчину сполуки 3_37_1 (10,0 г, 51,27 ммоль) в сухому N, N-диметилформаміді (70 мл), потім при кімнатній температурі додавали 4-ціанофенол (6,7 г, 61,52 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 60 °С впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, промивали N, N-диметилформамідом і фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (300 мл), промивали холодним 0,5 М водним розчином гідроксиду натрію (3×30 мл), водою і розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_37_2 (3,1 г вихід, 26 %) у вигляді прозорої рідини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,12 (t, J=7,03 Гц, 3H), 1,58 (s, 6H), 4,15 (d, J=7,0 Гц, 2H), 6,89

(d, J=9,0 Гц, 2H), 7,73 (d, J=9,0 Гц, 2H).

Стадія 2: 4-(2-Гідрокси-1,1-диметилетокси)бензонітрил (3_37_3)

Борогідрид натрію (2,3 г, 60,76 ммоль) впродовж 10 хв порціями додавали до холодного (5 °C) розчину сполуки 3_37_2 (4,7 г, 20,17 ммоль) в безводному метанолі (50 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. і суспензію концентрували для видалення більшої частини метанолу. Залишок піддавали розподіленню між холодним насиченим розчином хлориду амонію і етилацетатом (по 150 мл кожного). Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію і випарювали. Одержаний неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_37_3 (3,2 г, вихід 79 %) у вигляді безбарвної рідини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,26 (s, 6H), 3,41 (d, J=5,86 Гц, 2H), 5,00 (t, 1H), 7,16 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,72 (d, J=8,6 Гц, 2H).

Стадія 3: 4-[2-(1,3-Діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілокси)-1,1-диметилетокси]бензонітрил (3_37_4)

Трифенілфосфін (2,31 г, 8,79 ммоль) додавали до суміші сполуки 3_37_3 (1,6 г, 8,37 ммоль) і N-гідроксифталіміду (1,43 г, 8,79 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) і суміш обробляли ультразвуком впродовж 20 хв і обробляли діізопропілазодикарбоксилатом (ДІАД, 1,73 мл, 8,79 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 год., концентрували і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_37_4 (1,6 г, вихід 57 %) у вигляді майже білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 4: 4-(2-Аміноокси-1,1-диметилетокси)бензонітрил (3_37_5)

Гідазингідрат (0,24 мл, 4,99 ммоль) додавали до розчину сполуки 3_37_4 (1,6 г, 4,75 ммоль) в абсолютному етанолі (30 мл) і суміш перемішували при 35 °C впродовж 2 год. Одержану суспензію охолоджували до 20 °C, фільтрували, промивали етанолом і випарювали. Залишок розтирали з етилацетатом (50 мл), фільтрували і фільтрат випарювали і одержували сполуку 3_37_5 (1,0 г, вихід 100 %), яку використовували на наступній стадії без очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,29 (s, 6H), 3,61 (s, 2H), 6,17 (s, 2H), 7,16 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,72 (d, J=8,6 Гц, 2H).

Стадія 5: Метилловий ефір 4-(2-аміноокси-1,1-диметилетокси)бензімідової кислоти (3_37_6)

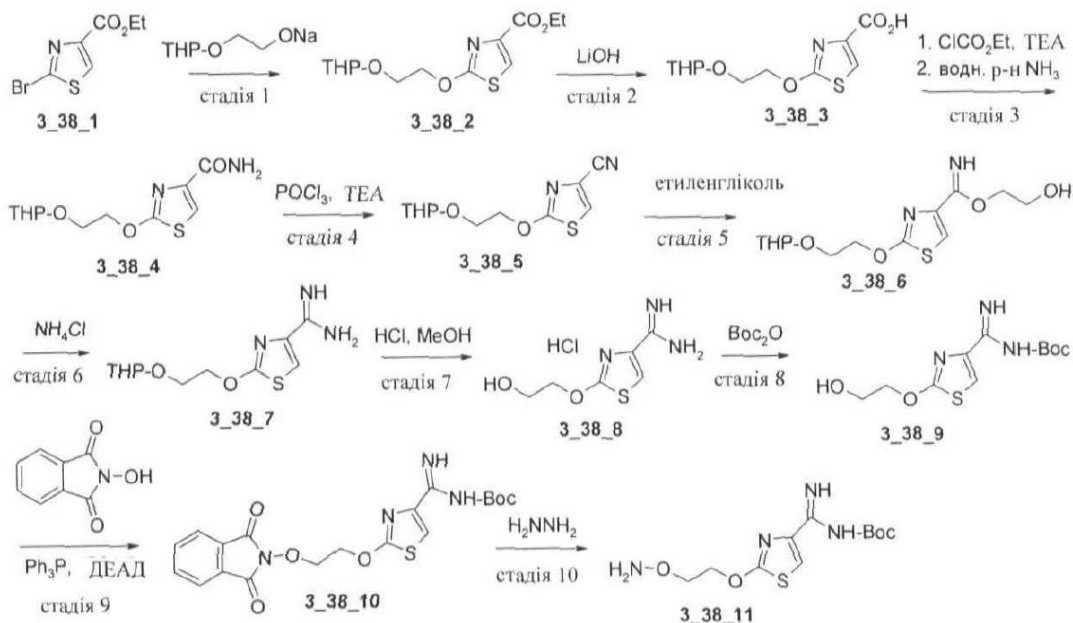
Розчин сполуки 3_37_5 (1,6 г, 4,85 ммоль) в безводному метанолі (20 мл) при -10 °C насичували сухим газоподібним хлороводнем і розчин в герметизованій посудині перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Реакційну суміш концентрували до об'єму, що дорівнює половині вихідного, розбавляли діетиловим ефіром (75 мл), перемішували, фільтрували, промивали діетиловим ефіром і сушили в вакуумі і одержували сполуку 3_37_6 (1,6 г, вихід >100 %) у вигляді білої порошкоподібної речовини, яку використовували на наступній стадії без очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,37 (s, 6H), 4,13 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 7,27 (d, J=8,9 Гц, 2H), 8,07 (d, J=8,9 Гц, 2H).

Стадія 6: 4-(2-Аміноокси-1,1-диметилетокси)бензамідин (3_37_7)

Аміак (7 н. розчин в метанолі, 7,5 мл, 52,5 ммоль) при 20 °C додавали до суспензії сполуки 3_37_6 (1,6 г, 4,85 ммоль) в безводному метанолі (150 мл) і суміш перемішували при 35 °C впродовж 1,5 год. і концентрували. Залишок розтирали з сумішшю гексани/ефір (50 мл, 1:1), фільтрували, промивали сумішшю гексани/ефір (1:1) і сушили в вакуумі і одержували сполуку 3_37_7 (1,0 г, вихід 93 %) у вигляді білої порошкоподібної речовини.

3.38. трет-Бутил-[(2-[2-(амінооксі)етокси]-1,3-тіазол-4-іл](іміно)метил]карбамат



Стадія 1: Етиловий ефір 2-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]тіазол-4-карбонової кислоти (3_38_2)

Гідрид натрію (60 % дисперсія в маслі, 1,69 г, 42,4 ммоль) додавали до розчину 2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етанолу (6,19 г, 42,4 ммоль) в N, N-диметилформаміді (20 мл). Після перемішування при 0 °С впродовж 1 год. при 0 °С додавали етиловий ефір 2-бромтіазол-4-карбонової кислоти 3_38_1 (10,0 г, 42,4 ммоль) в N, N-диметилформаміді (10 мл) і одержану суміш перемішували при 0 °С впродовж 2,5 год. Реакційну суміш при 0 °С нейтралізували до pH 7 оцтової кислотою, розбавляли етилацетатом (150 мл) і промивали розсолем. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільовий продукт (99,4 г, вихід 73 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,28 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,37-1,53 (m, 4H), 1,56-1,78 (m, 2 H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,66-3,80 (m, 2H), 3,85-3,98 (m, 1H), 4,26 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,37-4,46 (m, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 4,64 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H).

Стадія 2: 2-[2-(Тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]тіазол-4-карбонова кислота (3_38_3)

Розчин гідроксиду літію (1,26 г, 52,6 ммоль) у воді (35 мл) додавали до розчину етилового ефіру 2-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]тіазол-4-карбонової кислоти 3_38_2 (3,17 г, 10,5 ммоль) в тетрагідрофурані (45 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. реакційну суміш при 0 °С нейтралізували до pH 7 розведеною хлористоводневою кислотою, розбавляли етилацетатом (150 мл) і промивали розсолем. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільовий продукт (2,9 г, вихід 100 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,35-1,54 (m, 4H), 1,57-1,76 (m, 2H), 3,39-3,47 (m, 1H), 3,67-3,81 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,50-4,58 (m, 2H), 4,64 (br s, 1H), 7,85 (s, 1H).

Стадія 3: Амід 2-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]тіазол-4-карбонової кислоти (3_38_4)

Триетиламін (TEA, 1,22 г, 12,07 ммоль) додавали до розчину 2-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]тіазол-4-карбонової кислоти 3_38_3 (3,0 г, 11,0 ммоль) в тетрагідрофурані (60 мл), потім при -10 °С повільно додавали етилхлорформіат (1,31 г, 12,07 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1,5 год. до реакційної суміші при 0 °С повільно додавали концентрований гідроксид амонію (0,80 г, 13,17 ммоль) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш концентрували, розбавляли етилацетатом (150 мл) і промивали розсолем. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільовий продукт (1,76 г, вихід 59 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,33-1,53 (m, 4H), 1,55-1,79 (m, 2H), 3,38-3,51 (m, 1H), 3,66-3,82 (m, 2H), 3,87-4,00 (m, 1H), 4,43-4,74 (m, 3H), 7,44-7,57 (m, 2H), 7,62 (s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₁H₁₇N₂O₄S: 273,33; знайдено: 273,24.

Стадія 4: 2-[2-(Тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]тіазол-4-карбонітрил (3_38_5)

Триетиламін (TEA, 7,625 г, 75,3 ммоль) при 0 °С додавали до розчину амід 2-[2-

(тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]тіазол-4-карбонової кислоти 3_38_4 (1,71 г, 6,28 ммоль) в дихлорметані (50 мл). До реакційної суміші при 0 °С повільно додавали оксихлорид фосфору (2,407 г, 15,70 ммоль) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакцію зупиняли водою з льодом (20 мл), суміш екстрагували етилацетатом і екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали на колонці з силікагелем і одержували цільовий продукт (1,42 г, 88,9 %) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ =1,38-1,55 (m, 4H), 1,57-1,79 (m, 2H), 3,38-3,51 (m, 1H), 3,67-3,79 (m, 2H), 3,87-4,00 (m, 1H), 4,49-4,71 (m, 3H), 8,25 (s, 1H).

МС (ЕР $^+$) m/z: [M+H] $^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 255,31; знайдено: 255,20.

Стадія 5: 2-Гідроксіетилловий ефір 2-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]тіазол-4-карбоксимідової кислоти

В колбу, що містить етиленгліколь (1,33 г, 5,23 ммоль), при кімнатній температурі додавали натрій (0,036 г, 1,56 ммоль). Після повного витрачання натрію при 0 °С додавали 2-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]тіазол-4-карбонітрил 3_38_5 (1,33 г, 5,23 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш нейтралізували до pH 7 оцтової кислотою і розбавляли етилацетатом. Суміш промивали розсоллом, сушили і концентрували і одержували цільовий продукт (1,52 г, вихід 92 %) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ =1,35-1,53 (m, 4H), 1,58-1,76 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,66-3,79 (m, 4H), 3,89-3,98 (m, 1H), 4,19 (t, J=5,0 Гц, 2H), 4,54-4,61 (m, 3H), 4,64 (d, J=2,9 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 8,31 (br s, 1H).

МС (ЕР $^+$) m/z: [M+H] $^+$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 317,38; знайдено: 317,27.

Стадія 6: 2-[2-(Тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]тіазол-4-карбоксамідин (3_38_7)

Хлорид амонію (0,302 г, 5,65 ммоль) додавали до суміші 2-гідроксіетилового ефіру 2-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]тіазол-4-карбоксимідової кислоти 3_38_6 (1,49 г, 4,71 ммоль) в метанолі (40 мл) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 6,5 год. і концентрували насуху і одержували неочищений продукт, який очищали за допомогою колонкової хроматографії, і одержували цільовий продукт (1,35 г, 100 %) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ =1,44 (m, 4H), 1,54-1,79 (m, 2H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,66-3,80 (m, 1H), 3,85-4,00 (m, 1H), 4,54-4,73 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 9,20 (br s, 4H).

МС (ЕР $^+$) m/z: [M+H] $^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 272,34; знайдено: 272,23.

Стадія 7: 2-(2-Гідроксіетокси)тіазол-4-карбоксамідингідрохлорид (3_38_8)

Концентровану хлористоводневу кислоту (0,1 мл) додавали до суміші 2-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]тіазол-4-карбоксамідину 3_38_7 (1,25 г, 4,61 ммоль) в метанолі (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. і концентрували насуху і одержували неочищений продукт, сполуку 3_38_8 (0,92 г, вихід 91 %), у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ =3,67-3,77 (m, 2H), 4,43-4,53 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,24 (s, 2H).

МС (ЕР $^+$) m/z: [M+H] $^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 188,22; знайдено: 188,20.

Стадія 8: трет-Бутиловий ефір {[2-(2-гідроксіетокси)тіазол-4-іл]імінометил}карбамінової кислоти (3_38_9)

Насичений розчин бікарбонату натрію (15 мл) і розчин ди-трет-бутилдикарбонату (BOC_2O , 1,346 г, 6,17 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при кімнатній температурі додавали до розчину 2-(2-гідроксіетокси)тіазол-4-карбоксамідингідрохлориду 3_38_8 (0,92 г, 4,11 ммоль) у воді (5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі одержану суміш концентрували і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували насуху. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільовий продукт (0,68 г, вихід 58 %) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ =1,42 (s, 9H), 3,65-3,78 (m, 2H), 4,47 (t, J=4,7 Гц, 2H), 4,96 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 9,09 (br s, 1H).

МС (ЕР $^+$) m/z: [M+H] $^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 288,34; знайдено: 288,20.

Стадія 9: трет-Бутиловий ефір {[2-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілоксі)етокси]тіазол-4-іл]імінометил}карбамінової кислоти (3_38_10)

N-Гідроксифталімід (0,393 г, 2,41 ммоль) і трифенілфосфін (0,690 г, 2,63 ммоль) при кімнатній температурі додавали до розчину трет-бутилового ефіру {[2-(2-гідроксіетокси)тіазол-4-іл]імінометил}карбамінової кислоти 3_38_9 (0,63 г, 2,19 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (40 мл). До одержаного розчину при 20 °С по краплях додавали розчин

діетилазодикарбоксилату (ДЕАД, 0,458 г, 2,63 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після упарювання тетрагідрофурану неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільовий продукт (1,02 г, вихід 100 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,41 (s, 9 H), 4,53-4,65 (m, 2 H), 4,70-4,83 (m, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,85 (s, 4 H).

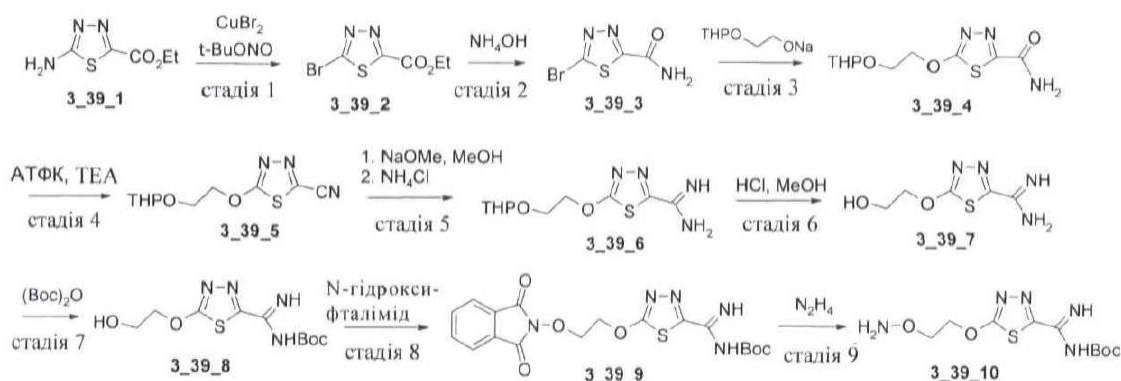
МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₉H₂₁N₄O₆S: 433,46; знайдено: 433,34.

Стадія 10: трет-Бутил-[(2-[2-(амінооксі)етокси]-1,3-тіазол-4-іл](іміно)метил]карбамат (3_38_11)

Гідазинмоногідрат (0,127 г, 2,54 ммоль) при 0 °С додавали до розчину трет-бутилового ефіру (2-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілокси)етокси]тіазол-4-іл]імінометил]карбамінової кислоти 3_38_10 (1,0 г, 2,31 ммоль) в безводному етанолі (15 мл) і тетрагідрофурані (10 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 год. Після концентрування залишок перемішували з сумішшю етилацетат/гексани (2:1, 20 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували і одержували цільовий продукт (0,6 г, вихід 86 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,42 (s, 9H), 3,78-3,89 (m, 2H), 4,57-4,64 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 9,09 (br s, 1H).

3.39. трет-Бутил-[(5-[2-(амінооксі)етокси]-1,3,4-тіадіазол-2-іл](іміно)метил]карбамат



Стадія 1: Етиловий ефір 5-бром-[1,3,4]тіадіазол-2-карбонової кислоти (3_39_2)

CuBr₂ (18,06 г, 80,1 ммоль) додавали до суспензії етилового ефіру 5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-карбонової кислоти 3_39_1 (7 г, 40,5 ммоль) в 150 мл ацетонітрилу, суміш перемішували впродовж 15 хв, впродовж 20 хв додавали t-BuONO (9,6 мл, 80,1 ммоль) і суміш нагрівали при 60 °С впродовж 0,5 год. Додавали воду і етилацетат, суміш перемішували до зникнення темного забарвлення і фільтрували через целіт і органічний шар промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували і одержували сполуку 3_39_2 (7,56 г, вихід 79 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,32 (t, J=7,14 Гц, 3 H), 4,41 (q, J=7,30 Гц, 2 H);

Стадія 2: Амід 5-бром-[1,3,4]тіадіазол-2-карбонової кислоти (3_39_3)

NH₄OH (50 % водний розчин, 6,45 мл) додавали до розчину сполуки 3_39_2 (7,56 г, 31,8 ммоль) в 70 мл тетрагідрофурану і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. і концентрували і одержували тверду речовину, яку розтирали з ефіром, відфільтровували і сушили, і одержували сполуку 3_39_3 (6,5 г, вихід 98 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,26 (br. s, 1 H), 8,64 (br. s, 1 H).

Стадія 3: Амід 5-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]-[1,3,4]-тіадіазол-2-карбонової кислоти (3_39_4)

NaH (1,6 г, 40,2 ммоль) додавали до розчину сполуки 3_39_3 (4,16 г, 20,1 ммоль) в 20 мл N, N-диметилформаміду і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хв. Додавали 2-(тетрагідропіран-2-ілокси)етанол (3,81 мл, 26,1 ммоль) і суміш нагрівали при 50-60 °С впродовж 3 год., концентрували, розбавляли етилацетатом, промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували і одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії, і одержували сполуку 3_39_4 (2,15 г, вихід 40 %) у вигляді смолоподібної речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,45-1,70 (m, 4 H), 1,69-1,92 (m, 2 H), 3,54 (m, 1 H), 3,79-3,94 (m, 2 H), 4,05-4,15 (m, 1 H), 4,68 (t, J=3,49 Гц, 1 H), 4,77 (dt, J=6,03, 3,01 Гц, 2 H), 5,90 (br. s, 1 H), 7,08 (br. s, 1 H).

Стадія 4: 5-[2-(Тетрагідропіран-2-ілокси)етокси]-[1,3,4]тіадіазол-2-карбонітрил (3_39_5)

Ангідрид трифтороцтової кислоти (АТФК, 1,13 мл, 8,46 ммоль) при 0 °С додавали до розчину сполуки 3_39_4 (2,1 г, 7,69 ммоль) і триетиламіну (ТЕА, 1,13 мл, 8,64 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) і суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували впродовж 1 год. Додавали ще 0,4 мл ангідриду трифтороцтової кислоти і 3 мл триетиламіну і суміш

перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год., розбавляли етилацетатом, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували і одержували залишок. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_39_5 (1,3 г, вихід 68 %) у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,48-1,66 (m, 4 H), 1,68-1,88 (m, 2 H), 3,55 (t, J=5,39 Гц, 1 H), 3,81-3,91 (m, 2H), 4,06-4,17 (m, 1 H), 4,67 (t, J=2,86 Гц, 1 H), 4,78-4,93 (m, 2 H).

Стадія 5: 5-[2-(Тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]-[1,3,4]тіадіазол-2-карбоксамідин (3_39_6)

NaOMe (0,08 г, 1,5 ммоль) додавали до розчину сполуки 3_39_5 (0,77 г, 3,02 ммоль) в 15 мл сухого MeOH і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 0,5 год. Додавали NH₄Cl (7,6 г, 30,1 ммоль) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 20 год., концентрували, розбавляли етилацетатом, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували і одержували сполуку 3_39_6 (0,41 г, вихід 50 %) у вигляді коричневої смоли.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ з додаванням 1 краплі трифтороцтової кислоти): δ=1,32-1,52 (m, 4 H), 1,53-1,72 (m, 2 H), 3,42 (m, 1 H), 3,67-3,87 (m, 2 H), 3,93-4,04 (m, 1 H), 4,59-4,69 (m, 1 H), 4,75 (m, 2 H), 9,66 (br. s, 2 H), 9,87 (br. s, 2 H).

Стадія 6: 5-(2-Гідроксіетокси)-[1,3,4]тіадіазол-2-карбоксамідин (3_39_7)

3 мл 1 н. Розчину HCl при 0 °С додавали до розчину сполуки 3_39_6 (0,41 г, 1,5 ммоль) в 15 мл MeOH і суміш перемішували при 20 °С впродовж 2 год., концентрували і ліофілізували і одержували неочищену сполуку 3_39_7 (0,51 г, вихід >100 %) у вигляді твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ з додаванням 1 краплі трифтороцтової кислоти): δ=3,77 (d, J=4,12 Гц, 2 H), 4,59 (t, J=4,44 Гц, 2 H), 9,64 (br. s, 2 H), 9,88 (br. s, 2 H).

Стадія 7: трет-Бутиловий ефір {[5-(2-гідроксіетокси)-[1,3,4]тіадіазол-2-іл]імінометил}карбамінової кислоти (3_39_8)

Ди-трет-бутилдикарбонат (Woc₂O, 0,5 г, 2,25 ммоль) додавали до розчину сполуки 3_39_7 (0,5 г неочищеної сполуки, одержаної вище) в 3 мл насиченого розчину бікарбонату натрію, 5 мл діоксану і 2,5 мл води і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год., концентрували, розбавляли етилацетатом, промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували і одержували сполуку 3_39_8 (0,3 г, вихід 69 % за 2 стадії) у вигляді коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=1,42 (s, 9 H), 3,75 (d, J=4,12 Гц, 2 H), 4,52 (d, J=4,12 Гц, 2 H), 5,06 (s, 1 H).

Стадія 8: трет-Бутиловий ефір {[5-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілоксі)етокси]-[1,3,4]тіадіазол-2-іл]імінометил}карбамінової кислоти (3_39_9)

Трифенілфосфін (0,37 г, 1,5 ммоль) і діізопропілазодикарбоксилат (0,3 мл, 1,5 ммоль) при 0 °С додавали до розчину сполуки 3_39_8 (0,3 г, 1 ммоль) і N-гідроксифталіміду (0,17 г, 1 ммоль) в 10 мл тетрагідрофурану і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 год., розбавляли етилацетатом, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували і одержували залишок. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_39_9 (0,4 г, вихід 92 %).

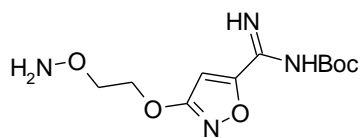
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,55 (s, 9 H), 4,55-4,67 (m, 2 H), 4,88-5,00 (m, 2 H), 7,70-7,91 (m, 4 H).

Стадія 9: трет-Бутил-[[5-[2-(амінооксі)етокси]-1,3,4-тіадіазол-2-іл](іміно)метил]карбамат (3_39_10)

Гідразингідрат (0,1 мл, 2 ммоль) додавали до суспензії сполуки 3_39_9 (1,5 г, 2 ммоль) в 6 мл EtOH і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Тверду речовину видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували і одержували залишок. Залишок розчиняли в дихлорметані, фільтрували для видалення твердої речовини і фільтрат концентрували і одержували сполуку 3_39_10 (0,43 г, вихід 71 %) у вигляді масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,54 (s, 9 H), 4,04 (d, J=4,44 Гц, 2 H), 4,79 (d, J=4,12 Гц, 2 H), 6,34 (br. s, 2 H).

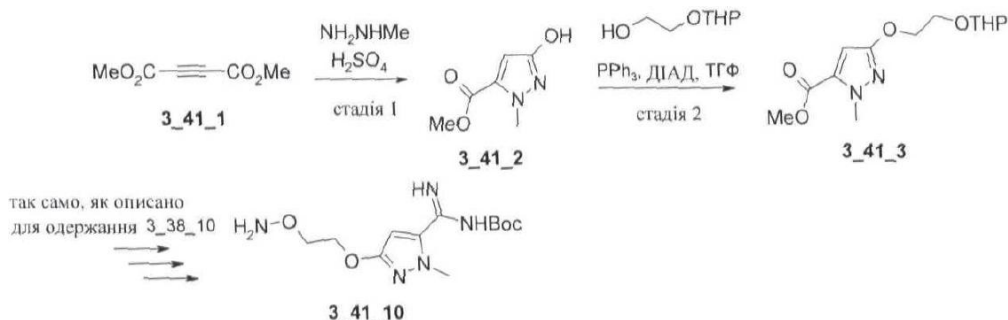
3.40. трет-Бутил-[[3-[2-(амінооксі)етоксі]-1,2-оксазол-5-іл](іміно)метил]карбамат



3_40_10

За методикою, описаною в розділі 3.38, але з використанням етил-3-бромізоксазол-5-карбоксилату замість етил-2-бромтіазол-4-карбоксилату 3_38_1 одержували сполуку 3_40_10.

3.41. трет-Бутил-[[3-[2-(амінооксі)етокси]-1-метил-1H-піразол-5-іл](іміно)метил]карбамат



5

Стадія 1: Метил-3-гідрокси-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилат (3_41_2)

Триетиламін (66 мл, 474,4 ммоль) при кімнатній температурі додавали до розчину солі метилгідразину з сірчаною кислотою (30,4 г, 211 ммоль) у воді (150 мл) і метанолі (300 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 0,5 год., додавали диметиловий ефір бут-2-індикарбонової кислоти (30 г, 211 ммоль) і суміш перемішували при 70 °С впродовж 18 год. Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі впродовж 2 днів і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили, і одержували 12 г цільової сполуки. Фільтрат концентрували, обробляли льодом і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили, і одержували додатково 5 г цільової сполуки 3_41_2 (17 г, вихід 52 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

10

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=3,79 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,01 (s, 1H), 10,05 (s, 1H).

15

Стадія 2: Етиловий ефір 2-метил-5-[2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етокси]-2H-піразол-3-карбонової кислоти (3_41_3)

Діізопропілазодикарбоксилат (ДІАД, 41,6 мл, 205,8 ммоль) при 0 °С додавали до розчину сполуки 3_41_2 (10,7 г, 68,6 ммоль), 2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етанолу (17 мл, 102,9 ммоль) і трифенілфосфіну (53,9 г, 205,8 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. Реакційну суміш нагрівали при 80 °С впродовж 16 год., додатково додавали 2-(тетрагідропіран-2-ілоксі)етанол (3,75 мл), трифенілфосфін (5,3 г) і діізопропілазодикарбоксилат (3 мл) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 16 год., концентрували і обробляли діетиловим ефіром і гексанами (2:3, 500 мл) і одержували осад, який видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували і одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_41_3 (26,6 г, вихід >100 %, містила домішку діізопропілазодикарбоксилату) у вигляді жовтого масла.

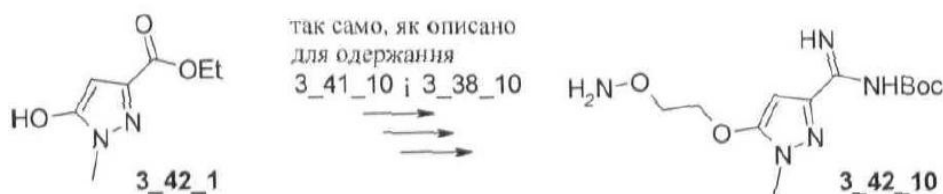
20

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,45-1,90 (m, 6H), 3,52 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,79-3,92 (m, 5H), 3,95-4,10 (m, 5H), 4,31 (t, J=4,9 Гц, 2H), 4,69 (t, J=3,5 Гц, 1H), 6,21 (s, 1H).

30

За методикою, описаною в розділі 3.38, проміжний продукт 3_41_3 перетворювали на сполуку 3_41_10.

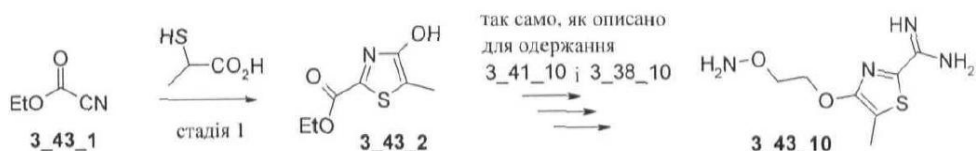
3.42. трет-Бутил-[[5-[2-(амінооксі)етокси]-1-метил-1H-піразол-3-іл](іміно)метил]карбамат



35

З використанням як вихідної речовини етил-5-гідрокси-1-метил-1H-піразол-3-карбоксилату 3_42_1 (EP 1990336, 2008) і за умов, описаних в розділах 3.41 і 3.38, одержували сполуку 3_42_10.

3.43. 4-[2-(Амінооксі)етокси]-5-метил-1,3-тіазол-2-карбоксимідамід



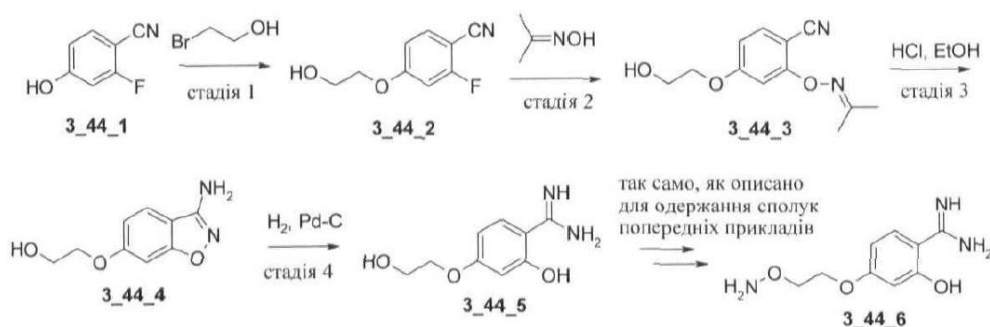
Стадія 1: Етиловий ефір 5-гідрокси-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (3_43_2)

Піридин (2 мл) при 0 °С повільно додавали до суміші 2-меркаптопропіонової кислоти (10 г, 94 ммоль) і етилового ефіру нітрилооцтової кислоти 3_43_1 (8,77 г, 94 ммоль) і суміш перемішували впродовж 1 год. і потім нагрівали при 100 °С впродовж 2 год. Після охолодження додавали етанол (100 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. і одержували суспензію, яку збирали фільтруванням, промивали діетиловим ефіром і сушили, і одержували сполуку 3_43_2 (104 г, вихід 60 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,27 (td, J=7,2, 1,9 Гц, 3H), 2,23 (d, J=1,9 Гц, 3H), 4,29 (dd, J=7,0, 1,9 Гц, 2H).

За умов, описаних в розділах 3.41 і 3.38, проміжний продукт 3_43_2 перетворювали на сполуку 3_43_10.

3.44. 4-[2-(Амінооксі)етокси]-2-гідроксибензолкарбоксимідамід



Стадія 1: 2-Фтор-4-(2-гідроксіетокси)бензонітрил (3_44_2)

Безводний карбонат калію (10,0 г, 72,4 ммоль) додавали до розчину 2-фтор-4-гідроксибензонітрилу 3_44_1 (5,0 г, 36,5 ммоль) в N, N-диметилформаміді (50 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хв і впродовж 15 хв по краплях додавали 2-брометанол (13,5 г, 7,7 мл, 108,0 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 днів. ТШХ показувала, що реакція не завершувалася. Додатково додавали 2-брометанол (3 мл) і реакційну суміш перемішували впродовж ще 1 дня, виливали у воду (300 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані шари, що містять етилацетат, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і розсолем, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_44_2 (5,0 г, вихід 76 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ = □3,99-4,01 (m, 2H), 4,02-4,14 (m, 2H), 6,73-6,81 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 12H).

Стадії 2 і 3: 2-(3-Амінобензо[d]ізоксазол-6-ілокі)етанол (3_44_4)

Трет-бутоксид калію (6,5 г, 58,0 ммоль) порціями додавали до розчину оксиму ацетону (4,2 г, 58,05 ммоль) в N, N-диметилформаміді (100 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. і по краплях додавали розчин сполуки 3_44_2 (5,0 г, 27,6 ммоль) в N, N-диметилформаміді (20 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Реакційну суміш виливали в насичений розчин хлориду амонію (600 мл) і екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані шари, що містять етилацетат, промивали водою, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску і одержували неочищений проміжний продукт 3_44_3 (5,3 г, жовте масло). Проміжний продукт 3_44_3 розчиняли в етанолі (100 мл) і 2 н. розчині хлористоводневої кислоти (100 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли в етилацетаті (200 мл) і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і розсолем, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_44_4 (1,9 г, вихід 35 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (MeOH-d₄, 400 МГц): δ = □3,90 (t, J=4,8 Гц, 2H), 4,11 (t, J=4,8 Гц, 2H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,45 (d, J=8,4 Гц, 1H).

Стадія 4: 2-Гідрокси-4-(2-гідроксіетокси)бензамідин (3_44_5)

Паладій на деревному вугіллі (5 %, вологий, 1,5 г, ~50 % води) додавали до розчину сполуки 3_44_4 (1,9 г, 7,7 ммоль) в метанолі (100 мл) і суміш гідрували при тиску водню, що подається з балона, на рівні 1 атм впродовж 31 год. ТШХ вказувала на завершення реакції. Каталізатор видаляли фільтруванням через шар целіту і промивали метанолом (2×10 мл). Фільтрат концентрували при зниженому тиску і одержували сполуку 3_44_5 (1,4 г, вихід 73 %) у вигляді майже білої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

^1H ЯМР (MeOH- d_4 , 400 МГц): δ = 3,84 (t, J=4,8 Гц, 2H), 4,03 (t, J=4,8 Гц 2H), 6,14-6,19 (m, 2H), 7,45 (d, J=8,8 Гц, 1H).

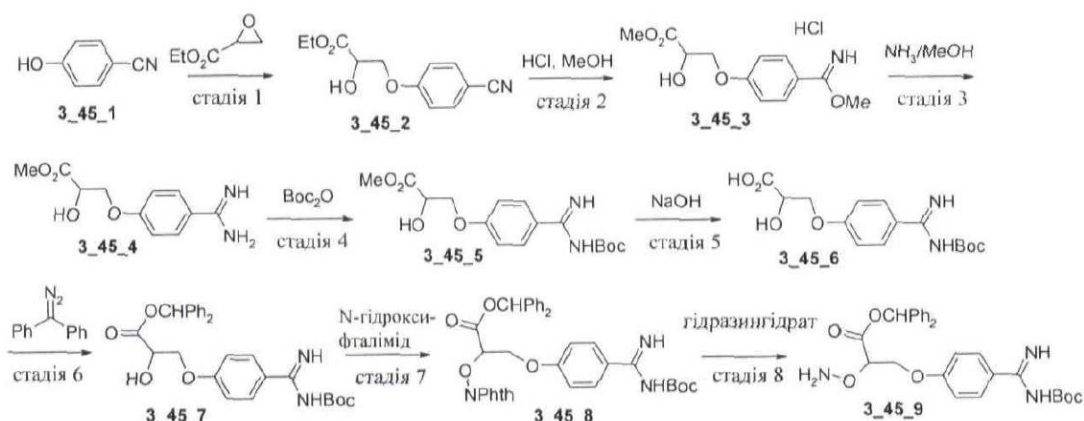
МС: m/z (EP⁺, %) 197 (M⁺⁺H, 100).

За умов, що описані в попередніх прикладах, проміжний продукт 3_44_5 перетворювали на сполуку 3_44_6 за допомогою реакції Міцунобу з N-гідроксифталімідом і наступного видалення фталімідної захисної групи.

3.45.

Дифенілметил-2-(аміноокси)-3-{4-[N-(трет-

бутоксикарбоніл)карбамімідоїл}фенокси}пропаноат



Стадія 1: Етиловий ефір 3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропіонової кислоти (3_45_2)

Карбонат калію (10,705 г, 77,5 ммоль), перхлорат літію (5,497 г, 51,7 ммоль) і етил-2,3-епоксипропаноат (3,0 г, 25,8 ммоль) додавали до розчину 4-гідроксибензонітрилу 3_45_1 (12,31 г, 0,103 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником впродовж 4 год. одержану суміш охолоджували і фільтрували. Фільтрат розбавляли водою з льодом і нейтралізували до pH 7 розведеною хлористоводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільову сполуку 3_45_2 (2,92 г, вихід 48 %) у вигляді густого безбарвного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =1,18 (t, J=1,7 Гц, 3H), 4,03-4,19 (m, 2H), 4,25 (d, J=4,4 Гц, 2H), 4,38-4,51 (m, 1H), 5,89 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,77 (d, J=8,8 Гц, 2H).

МС (EP⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₂H₁₄NO₄: 236,24; знайдено: 236,16.

Стадія 2: Гідрохлорид метилового ефіру 2-гідрокси-3-(4-метоксикарбонімідоїлфенокси)пропіонової кислоти (3_45_3)

Газоподібний хлороводень при 0 °C впродовж 10 хв пропускали через розчин етилового ефіру 3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропіонової кислоти 3_45_2 (2,10 г, 8,93 ммоль) в безводному метанолі (70 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після концентрування залишок перемішували з діетиловим ефіром (20 мл) впродовж 0,5 год. і осад збирали і сушили, і одержували цільовий продукт (2,43 г, вихід 94 %) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ =3,66 (s, 3H), 4,24 (s, 3H), 4,27-4,30 (m, 2H), 4,48 (t, J=4,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J=9,1 Гц, 2H), 8,09 (d, J=9,1 Гц, 2H).

Стадія 3: Метильовий ефір 3-(4-карбамімідоїлфенокси)-2-гідроксипропіонової кислоти (3_45_4)

Аміак (7 н. розчин в метанолі, 3,0 мл, 20,97 ммоль) при 0 °C додавали до суміші гідрохлориду метилового ефіру 2-гідрокси-3-(4-метоксикарбонімідоїлфенокси)пропіонової кислоти 3_45_3 (2,43 г, 8,39 ммоль) в безводному метанолі (30 мл) і одержану суміш перемішували при 40 °C впродовж 5 год. Реакційну суміш концентрували насухо і одержували неочищений продукт, сполуку 3_45_4 (2,39 г, вихід >100 %), у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): $\delta=3,65$ (s, 3H), 4,22-4,31 (m, 2H), 4,47 (q, $J=4,7$ Гц, 1H), 5,99 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,85 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 9,16 (br. s, 3H).

МС (E^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$: 239,25; знайдено: 239,23.

Стадія 4: Метилловий ефір 3-[4-(трет-бутоксикарбоніламіноімінометил)фенокси]-2-гідроксипропіонової кислоти (3_45_5)

Насичений розчин карбонату натрію (10 мл) і ди-трет-бутилдикарбонат (BOC_2O , 2,197 г, 10,07 ммоль) при кімнатній температурі додавали до розчину метилового ефіру 3-(4-карбамімідоілфенокси)-2-гідроксипропіонової кислоти 3_45_4 (2,35 г, неочищена речовина, одержана на попередній стадії, 8,39 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 3,5 год. одержану суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом, сушили і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільовий продукт (2,0 г, вихід 66 %) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): $\delta=1,42$ (s, 9H), 3,66 (s, 3H), 4,14-4,25 (m, 2H), 4,45 (t, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,98 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,92 (d, $J=8,8$ Гц, 2H).

Стадія 5: 3-[4-(трет-Бутоксикарбоніламіноімінометил)фенокси]-2-гідроксипропіонова кислота (3_45_6)

Розчин гідроксиду натрію (0,189 г, 4,73 ммоль) у воді (4 мл) при 0 °C додавали до розчину метилового ефіру 3-[4-(трет-бутоксикарбоніламіноімінометил)фенокси]-2-гідроксипропіонової кислоти 3_45_5 (0,8 г, 2,36 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл). Після перемішування при цій температурі впродовж 15 хв реакційну суміш нейтралізували до pH 7 оцтовою кислотою та концентрували насуху, і одержували неочищений цільовий продукт (1,12 г) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): $\delta=3,77$ -3,79 (m, 2H), 3,84-3,95 (m, 1H), 4,13-4,29 (m, 1H), 6,94 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,90 (d, $J=8,2$ Гц, 2H).

МС (E^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$: 325,34; знайдено: 325,22.

Стадія 6: Бензгідріловий ефір 3-[4-(трет-бутоксикарбоніламіноімінометил)фенокси]-2-гідроксипропіонової кислоти (3_45_7)

Розчин діазо(дифеніл)метану (0,459 г, 2,36 ммоль) повільно додавали до розчину 3-[4-(трет-бутоксикарбоніламіноімінометил)фенокси]-2-гідроксипропіонової кислоти 3_45_6 (1,12 г, неочищена, 2,36 ммоль) в метанолі (10 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і концентрували насуху. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільовий продукт (0,571 г, вихід 49 %) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): $\delta=1,42$ (s, 9H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,30-4,43 (m, 1H), 4,61 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,00 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,20-7,45 (m, 10H), 7,93 (d, $J=8,8$ Гц, 2H).

МС (E^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$: 491,56; знайдено: 491,23.

Стадія 7: Бензгідріловий ефір 3-[4-(трет-бутоксикарбоніламіноімінометил)фенокси]-2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілокси)пропіонової кислоти (3_45_8)

N-Гідроксифталімід (0,205 г, 1,26 ммоль) і трифенілфосфін (0,359 г, 1,37 ммоль) при кімнатній температурі додавали до розчину бензгідрілового ефіру 3-[4-(трет-бутоксикарбоніламіноімінометил)фенокси]-2-гідроксипропіонової кислоти 3_45_7 (0,56 г, 1,14 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (10 мл). До одержаного розчину при 20 °C по краплях додавали розчин діетилазодикарбоксилату (0,238 г, 1,37 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після упарювання тетрагідрофурану неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільовий продукт (0,79 г, вихід 88 %) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): $\delta=1,43$ (s, 9H), 4,51-4,66 (m, 2H), 5,43 (t, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,95 (d, $J=2,6$ Гц, 2H), 7,19-7,46 (m, 10H), 7,85 (s, 4H), 7,94 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,98 (br s, 2H).

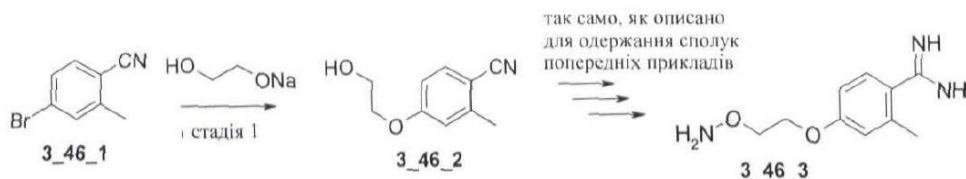
МС (E^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_8$: 366,68; знайдено: 366,34.

Стадія 8: Дифенілметил-2-(аміноокси)-3-[4-[N-(трет-бутоксикарбоніл)карбамімідоіл]фенокси]пропаноат (3_45_9)

Гідазинмоногідрат (0,067 г, 1,35 ммоль) при 0 °C додавали до розчину бензгідрілового ефіру 3-[4-(трет-бутоксикарбоніламіноімінометил)фенокси]-2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілокси)пропіонової кислоти 3_45_8 (0,78 г, 1,23 ммоль) в безводному етанолі (15 мл) і тетрагідрофурані (10 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Після концентрування залишок перемішували з дихлорметаном (10 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували і одержували цільовий продукт (0,76 г, вихід >100 %) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=1,42 (s, 9H), 4,28-4,46 (m, 2H), 4,60 (t, J=4,1 Гц, 1H), 6,43 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,94 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,19-7,47 (m, 10H), 7,92 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,98 (br s, 2H).

3.46. 4-[2-(Аміноокси)етокси]-2-метилбензолкарбоксимідамід



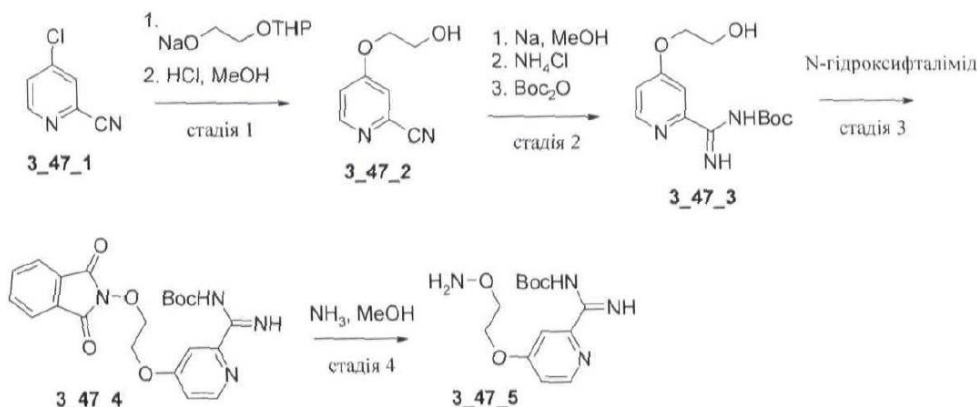
5 Стадія 1: 4-(2-Гідроксіетокси)-2-метилбензонітрил (3_46_2)

Гідрид натрію (60 %, 0,62 г, 40,8 ммоль) повільно додавали до етиленгліколю (40 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 0,5 год. Потім додавали 4-бром-2-метилбензонітрил 3_46_1 (2,0 г, 10,2 ммоль), потім бромід міді(І) (0,44 г, 3,06 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 120 °С впродовж 2 год., охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду (300 мл) і екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані шари, що містять етилацетат, промивали водою (2×200 мл) і розсолем (1×200 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_46_2 (1,6 г, вихід 88 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=2,51 (s, 3H), 3,94-4,04 (m, 2H), 4,07-4,15 (m, 2H), 6,74-6,87 (m, 2H), 7,53 (d, J=8,6 Гц, 1H).

З використанням проміжного продукту 3_46_2 і за умов, що описані в попередніх прикладах, одержували сполуку 3_46_3.

3.47. трет-Бутил-[[4-[2-(аміноокси)етокси]піридин-2-іл](іміно)метил]карбамат



20 Стадія 1: 4-(2-Гідроксіетокси)піридин-2-карбонітрил (3_47_2)

2-(Тетрагідропіран-2-ілокси)етанол (3,50 г, 22 ммоль) по краплях додавали до охолодженої (0 °С) суспензії гідриду натрію (530 мг, 60 % в мінеральному маслі, 21 ммоль) в N, N-диметилформаміді. Після завершення додавання суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хв. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і однією порцією додавали 4-хлорпіридин-2-карбонітрил 3_47_1 (2,77 г, 20 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. і реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію, суміш екстрагували етилацетатом, промивали водою, сушили і концентрували. Залишок розчиняли в метанолі (30 мл) і при 0 °С обробляли 1 н. розчином хлористоводневої кислоти (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год., екстрагували етилацетатом (150 мл), сушили і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували 3_47_2 (2,04 г, вихід 62 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=8,60 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 2,00 (t, 1H).

35 Стадія 2: трет-Бутиловий ефір [[4-(2-гідроксіетокси)піридин-2-іл]імінометил]карбамінової кислоти (3_47_3)

40 Розчин сполуки 3_47_2 (1,0 г, 6,10 ммоль) в метанолі (10 мл) при 0 °С додавали до свіжоприготованого розчину метоксиду натрію (0,28 г натрію в метанолі (10 мл)) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 90 хв. Додавали хлорид амонію (1,30 г, 24,4 ммоль) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 16 год. До охолодженої (0 °С) суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (20 мл) і ди-трет-бутилдикарбонат (Boc₂O, 4,17 г, 18,3 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній

температурі впродовж 16 год., екстрагували етилацетатом (150 мл), сушили і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_47_3 (1,53 г, вихід 90 %) у вигляді в'язкого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=9,40 (br s, 1H), 8,44 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,00 (m, 2H), 2,00 (br s, 1H), 1,60 (s, 9H).

Стадія 3: трет-Бутиловий ефір ({4-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілокси)етокси]піридин-2-іл}(іміно)метил)карбамінової кислоти (3_47_4)

Діізопропілазодикарбоксилат (1,28 мл, 6,53 ммоль) по краплях додавали до охолодженої суміші сполуки 3_47_3 (1,53 г, 5,44 ммоль), N-гідроксифталіміду (0,98 г, 5,98 ммоль) і трифенілфосфіну (1,71 г, 6,53 ммоль) в тетрагідрофурані. Після додавання суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_47_4 (1,66 г, вихід 72 %) у вигляді білої твердої речовини.

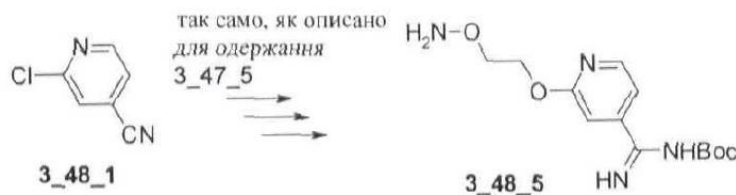
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=9,40 (br s, 1H), 8,37 (d, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,49 (m, 2H).

Стадія 4: трет-Бутил-{{4-[2-(амінооксі)етокси]піридин-2-іл}(іміно)метил)карбамат (3_47_5)

Аміак (2,5 мл, 2 н. розчин в метанолі) додавали до розчину сполуки 3_47_4 (210 мг, 0,5 ммоль) в метанолі (1 мл). Суміш перемішували впродовж 16 год., фільтрували і фільтрат концентрували. Залишок розбавляли дихлорметаном і фільтрували. Фільтрат концентрували і одержували сполуку 3_47_5 (160 мг, вихід >100 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ=9,30 (br s, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 1,60 (s, 9H).

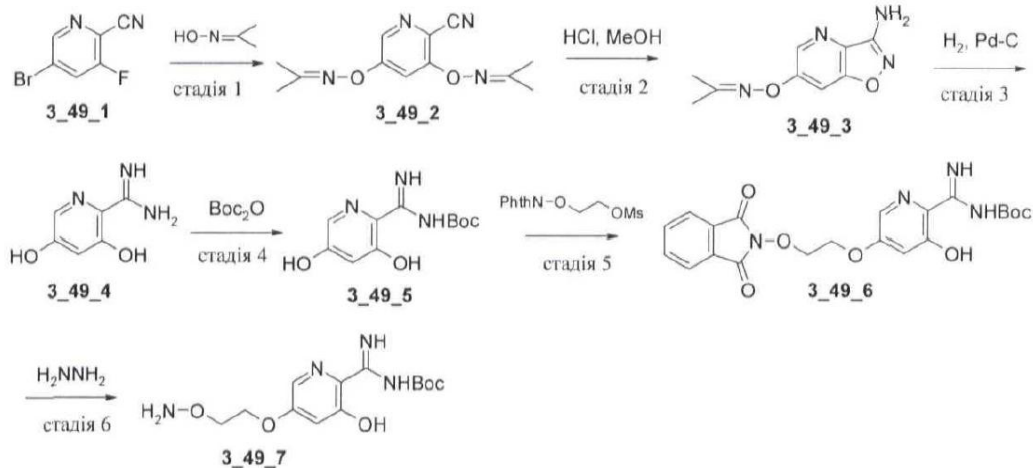
3.48. трет-Бутил-{{2-[2-(амінооксі)етокси]піридин-4-іл}(іміно)метил)карбамат



25

За методикою, описаною в розділі 3.47, але з використанням як вихідної речовини 2-хлор-4-ціанопіридину 3_48_1 замість 4-хлор-2-ціанопіридину 3_47_1 одержували сполуку 3_48_5.

3.49. трет-Бутил-{{5-[2-(амінооксі)етокси]-3-гідроксипіридин-2-іл}(іміно)метил)карбамат



30

Стадія 1: 3,5-Біс-ізопропіліденамінооксипіридин-2-карбонітрил (3_49_2)

Гідрид натрію (0,875 г, 21,89 ммоль, 60 % в мінеральному маслі) при 0 °C додавали до розчину оксиму ацетону (1,60 г, 9,95 ммоль) в N, N-диметилформаміді (30 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. При 0 °C додавали розчин 5-бром-3-фторпіридин-2-карбонітрилу 3_49_1 (2,0 г, 9,95 ммоль) в N, N-диметилформаміді (10 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після видалення більшої частини N, N-диметилформаміду суміш охолоджували до 0 °C і додавали воду (40 мл) і суміш перемішували впродовж 0,5 год. Білий осад збирали, промивали холодною водою і сушили, і одержували цільовий продукт (2,55 г, вихід 100 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=2,05 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 7,69 (d,

$J=2,3$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=2,3$ Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_{12}H_{15}N_4O_2$: 247,27; знайдено: 247,12.

Стадія 2: Пропан-2-он-О-(3-аміноізоксазол[4,5-*b*]піридин-6-іл)оксим (3_49_3)

Концентровану хлористоводневу кислоту (1:1, 32 мл) додавали до суміші 3,5-біс-ізопропіліденамінооксипіридин-2-карбонітрилу 3_49_2 (4,8 г, 19,49 ммоль) в метанолі (80 мл) і одержану суміш перемішували при 60 °С впродовж 4 год. Після охолодження до кімнатної температури білий осад збирали, промивали водою і сушили, і одержували цільовий продукт (3,50 г, вихід 87 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): $\delta=2,01$ -2,04 (m, 3H), 2,06-2,09 (m, 3H), 6,42 (s, 2H), 7,63 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,40 (d, $J=2,0$ Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_9H_{11}N_4O_2$: 207,21; знайдено: 207,11.

Стадія 3: 3,5-Дигідроксипіридин-2-карбоксамідин (3_49_4)

Паладій на вугіллі (2,0 г, 10 мас. %, вологий) додавали до розчину пропан-2-он-О-(3-аміноізоксазол[4,5-*b*]піридин-6-іл)оксиму 3_49_3 (3,67 г, 17,80 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (30 мл), метанолі (30 мл) і N, N-диметилформаміді (150 мл) і одержану суміш гідрували при тиску водню, що дорівнює 1 атм, при кімнатній температурі впродовж 3 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували насухо і одержували неочищену сполуку 3_49_4 (4,08 г, вихід >100 %) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta=6,08$ (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,53 (br s, 2H).

МС (ЕР⁺) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_6H_8N_3O_2$: 154,14; знайдено: 154,15.

Стадія 4: трет-Бутиловий ефір [(3,5-дигідроксипіридин-2-іл)імінометил]карбамінової кислоти (3_49_5)

Ди-трет-бутилдикарбонат (Вос₂О, 5,826 г, 26,70 ммоль) додавали до суспензії 3,5-дигідроксипіридин-2-карбоксамідину 3_49_4 (4,08 г, неочищений, 17,8 ммоль) в метанолі (40 мл) і тетрагідрофурані (60 мл), потім при кімнатній температурі додавали карбонат натрію (3,77 г, 35,61 ммоль) у воді (20 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі одержану суміш фільтрували і фільтрат концентрували, розбавляли етилацетатом, промивали насиченим водним розчином хлориду амонію і розсоллом, сушили і концентрували і одержували цільовий продукт (2,90 г, вихід 64 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta=1,48$ (s, 9H), 6,55 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,85 (br s, 2H).

МС (ЕР⁺) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_{11}H_{14}N_3O_4$: 252,26; знайдено: 252,19.

Стадія 5: трет-Бутиловий ефір ({5-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілоксі)етокси]-3-гідроксипіридин-2-іл}імінометил)карбамінової кислоти (3_49_6)

Триетиламін (1,465 г, 14,47 ммоль) при 0 °С додавали до розчину N-(2-гідроксіетокси)фталіміду (2,0 г, 9,65 ммоль) в дихлорметані (20 мл). До реакційної суміші при 0 °С повільно додавали метансульфонілхлорид (1,657 г, 14,47 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 3 год. реакційну суміш промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували насухо і одержували 2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілоксі)етилловий ефір метансульфонової кислоти (2,46 г, вихід 89 %) у вигляді білої твердої речовини.

Карбонат калію (0,994 г, 7,19 ммоль) додавали до розчину трет-бутилового ефіру [(3,5-дигідроксипіридин-2-іл)імінометил]карбамінової кислоти 3_49_5 (0,911 г, 3,60 ммоль) в N, N-диметилформаміді (20 мл). Після перемішування при 60 °С впродовж 15 хв при 60 °С повільно додавали розчин 2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілоксі)етилового ефіру метансульфонової кислоти (1,026 г, 3,60 ммоль) в N, N-диметилформаміді (30 мл) і суміш перемішували при 60 °С впродовж 4 год., потім її нейтралізували до рН 7 розведеною хлористоводневою кислотою і розбавляли холодною водою. Осад збирали і очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільовий продукт (0,243 г, вихід 15 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,49$ (s, 9H), 4,39 (br s, 2H), 4,44-4,57 (m, 2H), 6,76 (br s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,87 (s, 4H), 9,03 (br s, 2H).

МС (ЕР⁺) m/z : $[M+H]^+$ розраховано для $C_{21}H_{23}N_4O_7$: 443,43; знайдено: 443,11.

Стадія 6: трет-Бутил-[(5-[2-(амінооксі)етокси]-3-гідроксипіридин-2-іл)(іміно)метил]карбамат (3_49_7)

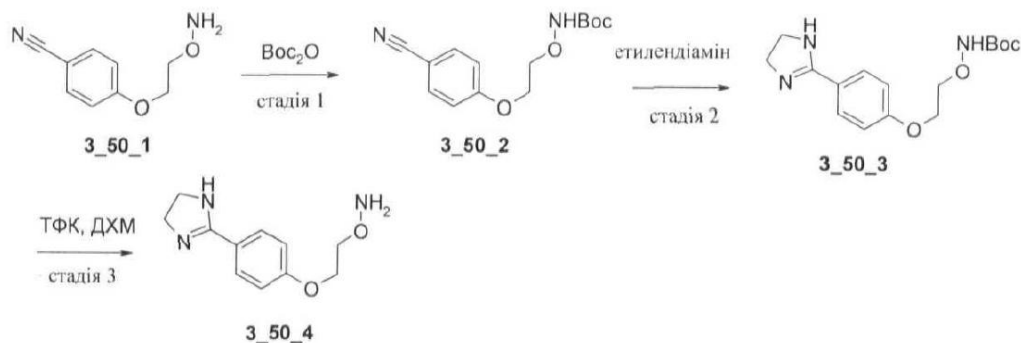
Гідразинмоногідрат (0,0445 г, 0,890 ммоль) повільно додавали до розчину трет-бутилового ефіру ((5-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілоксі)етокси]-3-гідроксипіридин-2-іл)імінометил)карбамінової кислоти 3_49_6 (0,358 г, 0,809 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) і етанолі (5 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. і концентрували. Одержану тверду речовину перемішували з дихлорметаном (25 мл) впродовж

15 хв і відфільтровували. Фільтрат концентрували і одержували цільовий продукт (0,320 г, вихід >100 %) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,49 (s, 9H), 3,77-3,91 (m, 2H), 4,10-4,26 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 6,79 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₃H₂₁N₄O₅: 313,33; знайдено: 313,13.

3.50. 2-{4-[2-(Амінооксі)етокси]феніл}-4,5-дигідро-1H-імідазол



Стадія 1: трет-Бутил-[2-(4-ціанофеноксі)етокси]карбамат (3_50_2)

Суміш 4-[2-(амінооксі)етокси]бензонітрилу 3_50_1 (5,0 г, 28,0 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (Boc₂O, 6,1 г, 28,0 ммоль) і триетиламіну (2,8 г, 28,0 ммоль) в дихлорметані (300 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш випарювали і залишок суспендували в ефірі (200 мл). Одержаний білий осад збирали і одержували сполуку 3_50_2 (7,1 г, вихід 91 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,36 (s, 9H), 4,02 (dd, J=5,2, 3,0 Гц, 2H), 4,21 (dd, J=5,2, 3,3 Гц, 2H), 7,10 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,75 (d, J=8,9 Гц, 2H), 10,08 (br s, 1H)

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₄H₁₉N₂O₄: 279,13; знайдено: 279,12.

Стадія 2: трет-Бутил-{2-[4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)феноксі]етокси}карбамат (3_50_3)

Гідросульфід натрію (0,16 г, 2,16 ммоль) додавали до суспензії трет-бутил-[2-(4-ціанофеноксі)етокси]карбамату 3_50_2 (6,0 г, 21,6 ммоль) і етилендіаміну (20 мл). Одержану суміш нагрівали при 120 °C впродовж 2 год., охолоджували до кімнатної температури і виливали в подрібнений лід і одержували білу тверду речовину. Тверду речовину збирали і сушили в вакуумі і одержували сполуку 3_50_3 (3,8 г, 55 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,14-1,67 (m, 9H), 3,55 (s, 4H), 3,91-4,10 (m, 2H), 4,08-4,29 (m, 2H), 6,79-7,09 (m, 3H), 7,54-7,87 (m, 3H)

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₆H₂₄N₃O₄: 322,18; знайдено: 322,15

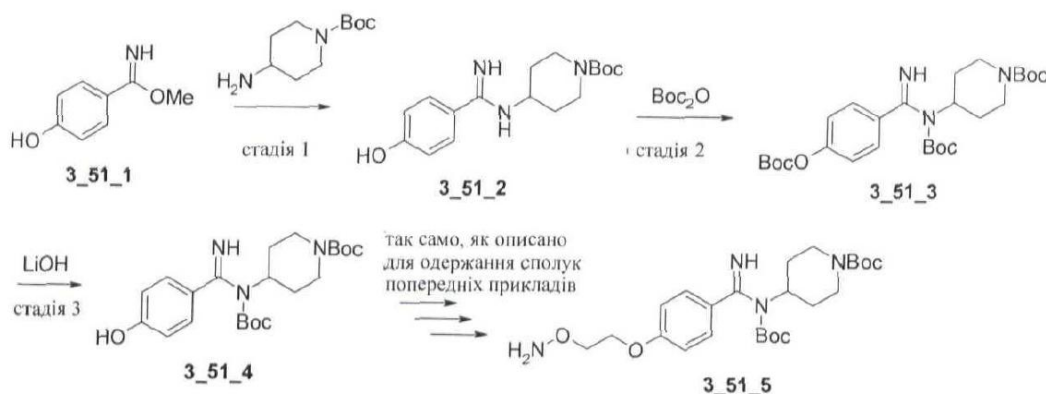
Стадія 3: 2-{4-[2-(Амінооксі)етокси]феніл}-4,5-дигідро-1H-імідазол (3_50_4)

Розчин трет-бутил-{2-[4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)феноксі]етокси}карбамату 3_50_3 (3,8 г, 12,0 ммоль) в дихлорметані (50 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (ТФК, 3,8 мл). Одержаний розчин при кімнатній температурі перемішували впродовж ночі, випарювали для видалення надлишку трифтороцтової кислоти і розбавляли дихлорметаном (200 мл). Розчин промивали водним розчином бікарбонату натрію (10 мл), сушили і випарювали і одержували сполуку 3_50_4 (2,17 г, вихід 81 %) у вигляді смолоподібної речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=3,69 (s, 4H), 3,77-3,94 (m, 2H), 4,10-4,30 (m, 2H), 6,11 (br s, 2H), 6,90-7,17 (m, 2H), 7,59-7,96 (m, 3H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₁H₁₆N₃O₂: 222,12; знайдено: 222,14.

3.51. трет-Бутил-4-[[{4-[2-(амінооксі)етокси]феніл}(іміно)метил](трет-бутоксикарбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат



Стадія 1: трет-Бутил-4-[[4-гідроксифеніл](іміно)метил]аміно}піперидин-1-карбоксилат (3_51_2)

Суспензію сполуки 3_51_1 (1,0 г, 4,46 ммоль) в метанолі (10,0 мл) при 0 °С обробляли триетиламіном (1,20 мл, 0,86 ммоль) і одержували прозорий жовтий розчин. Розчин обробляли трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилатом (0,90 г, 4,46 ммоль) в метанолі (2,0 мл) і перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш концентрували в вакуумі і одержували жовту спінену речовину. Спінену речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_51_2 (1,20 г, вихід 85 %) у вигляді майже білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,22 (t, J=7,03 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,88-1,93 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 1H), 3,80-4,11 (m, 2H), 6,95 (d, J=8,99 Гц, 2H), 7,61 (d, J=8,99 Гц, 2H), 9,02 (br s, 1H), 10,53 (br s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₇H₂₆N₃O₃: 320,20; знайдено: 320,21.

Стадія 2: трет-Бутил-4-[(трет-бутоксикарбоніл){4-[(трет-бутоксикарбоніл)окси]феніл}(іміно)метил]аміно}піперидин-1-карбоксилат (3_51_3)

Розчин сполуки 3_51_2 (2,40 г, 7,51 ммоль) в 1,4-діоксані (100 мл) при 0 °С обробляли насиченим розчином карбонату натрію (100 мл), потім ди-трет-бутилдикарбонатом (Boc₂O, 8,20 г, 37,57 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і потім екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти фільтрували через тонкий шар силікагелю і шар промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували і одержували сполуку 3_51_3 (2,40 г, вихід 62 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,18 (s, 9H), 1,24-1,40 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 1,84-1,89 (m, 2H), 2,67-2,90 (m, 2H), 3,81-3,90 (m, 3H), 7,26 (d, J=8,60 Гц, 2H), 7,38 (d, J=8,60 Гц, 2H), 7,75 (d, J=6,25 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₂₇H₄₂N₃O₇: 520,30; знайдено: 520,30.

Стадія 3: трет-Бутил-4-[(трет-бутоксикарбоніл){4-гідроксифеніл}(іміно)метил]аміно}піперидин-1-карбоксилат (3_51_4)

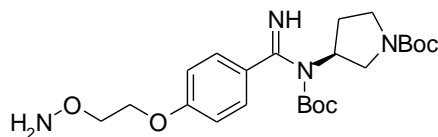
Безбарвний розчин сполуки 3_51_3 (2,40 г, 4,62 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) і метанолі (50 мл) при 0 °С обробляли моногідратом гідроксиду літію (0,58 г, 13,86 ммоль) у воді (5,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. і концентрували в вакуумі для видалення органічних розчинників. Залишок розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували в вакуумі і одержували білу тверду речовину, яку очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_51_4 (1,70 г, вихід 88 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,19 (s, 9H), 1,21-1,31 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,80-3,95 (m, 3H), 6,74 (d, J=8,60 Гц, 2H), 7,17 (d, J=8,60 Гц, 2H), 7,40-7,50 (m, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₂₂H₃₄N₃O₅: 420,25; знайдено: 420,25.

З використанням проміжного продукту 3_51_4 і за умов, що описані в попередніх прикладах, одержували сполуку 3_51_5.

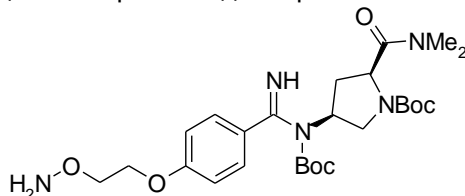
3.52. трет-Бутил-4-[[4-[(3S)-3-(амінооксі)етокси]феніл](іміно)метил](трет-бутоксикарбоніл)аміно}піролідин-1-карбоксилат



3_52_5

За умов, описаних в розділі 3.51, але з використанням трет-бутил-(3S)-3-амінопіролідін-1-карбоксилату замість трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержували сполуку 3_52_5.

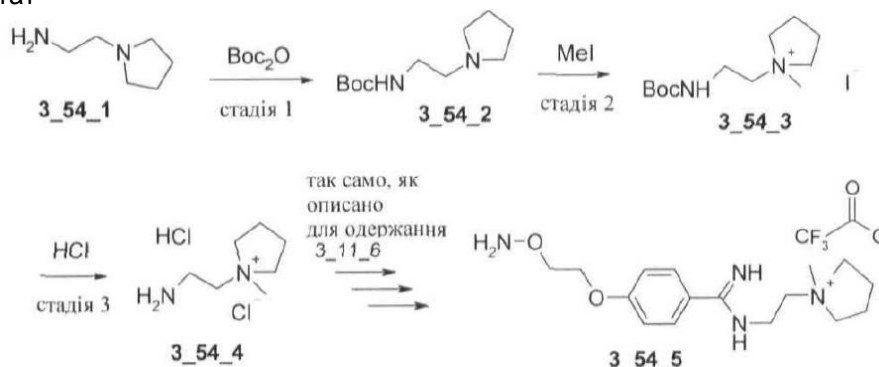
3.53. трет-Бутил-(2S, 4S)-4-[[[4-[2-(амінооксі)етокси]феніл](іміно)метил](трет-бутоксикарбоніл)аміно]-N, N-диметилпролінамід-1-карбоксилат



3_53_5

За умов, описаних в розділі 3.51, але з використанням трет-бутил-(2S, 4S)-4-аміно-2-(диметилкарбамоїл)піролідін-1-карбоксилату замість трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержували сполуку 3_53_5.

3.54. 1-(2-[[[4-[2-(Амінооксі)етокси]феніл](іміно)метил]аміно]етил)-1-метилпіролідиній трифторацетат



Стадія 1: трет-Бутиловий ефір (2-піролідін-1-ілетил)карбамінової кислоти (3_54_2)

Розчин ди-трет-бутилдикарбонату (Boc_2O , 10,512 г, 48,2 моль) в тетрагідрофурани (20 мл) при 0 °C додавали до розчину 2-піролідін-1-ілетиламіну 3_54_1 (5,0 г, 43,8 моль) в тетрагідрофурани (40 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі одержану суміш концентрували і одержували цільовий продукт (9,45 г, вихід 100 %) у вигляді безбарвного масла, що використовували на наступній стадії без очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ =1,45 (s, 9H), 1,74-78 (m, 4H), 2,48-2,58 (m, 6H), 3,22-3,26 (3, 2H), 5,08 (br s, 1H).

Стадія 2: 1-(2-трет-Бутоксикарбоніламіноетил)-1-метилпіролідиніййодид (3_54_3)

Йодметан (20 мл) при -10 °C додавали до розчину сполуки 3_54_2 (9,45 г, неочищена, 43,8 ммоль) в дихлорметані (30 мл). Одержаний розчин герметизували, перемішували при 60 °C впродовж ночі і концентрували і одержували цільовий продукт (16,79 г, вихід >100 %) у вигляді світло-жовтої липкої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ =1,38 (s, 9H), 2,06 (br s, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,34-3,37 (m, 4H), 3,42-3,46 (m, 2H), 3,47-3,54 (m, 2H), 7,18 (br s, 1H).

Стадія 3: 1-(2-Аміноетил)-1-метилпіролідинійхлоридгідрохлорид (3_54_4)

Газоподібний хлороводень при 0 °C впродовж 10 хв пропускали через розчин сполуки 3_54_3 (16,79 г, неочищена, 47,1 ммоль) в дихлорметані (100 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 год. одержану тверду речовину відфільтровували, промивали дихлорметаном і потім розчиняли в метанолі (10 мл). До розчину додавали ефір (30 мл) і осад збирали і сушили, і одержували цільовий продукт (10,1 г, вихід 100 %) у вигляді майже білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ =2,06-2,11 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,27-3,33 (m, 2H), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,57-3,65 (m, 4H), 8,60 (br s, 2H).

З використанням проміжного продукту 3_54_4 і за методикою, описаною в розділі 3.11,

одержували сполуку 3_54_5.

3.55. трет-Бутил-2-{4-[2-(амінооксі)етокси]феніл}-1-трет-бутоксикарбоніл-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-5-карбамат



5 Стадія 1: трет-Бутил-2-[4-(бензилокси)феніл]-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-5-іл}карбамат (3_55_2)

4-(Бензилокси)бензальдегід 3_55_1 (1,00 г, 4,71 ммоль) обробляли трет-бутил-(1,3-діамінопропан-2-іл)карбаматом (0,94 г, 4,97 ммоль) в дихлорметані (47,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 7 год., охолоджували до 0 °C і обробляли N-бромсукцинімідом (0,88 г, 4,94 ммоль). Суспензію перемішували при температурі, що дорівнює від 0 °C до кімнатної температури, впродовж ночі і реакцію зупиняли насиченим розчином метабісульфіту натрію і 1 н. розчином гідроксиду натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували в вакуумі і одержували жовте масло. Масло очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_55_2 (1,05 г, вихід 59 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ=1,45 (s, 9H), 3,42 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 2H), 3,65 (dd, J=12,9, 3,9 Гц, 2H), 4,05-4,09 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 7,15 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,30-7,75 (m, 5H), 7,66 (d, J=9,0 Гц, 2H).

20 Стадія 2: трет-Бутил-2-[4-(бензилокси)феніл]-5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5,6-дигідропіримідин-1(4H)-карбоксилат (3_55_3)

Розчин сполуки 3_55_2 (1,05 г, 2,75 ммоль) в суміші діоксан/метанол/тетрагідрофуран (1,0 мл/2,0 мл/53,0 мл) і насичений розчин карбонату натрію (50,0 мл) охолоджували до 0 °C і порціями обробляли ди-трет-бутилдикарбонатом (Boc₂O, 2,86 г, 13,1 ммоль). Суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, концентрували в вакуумі для видалення органічних розчинників і розбавляли етилацетатом. Екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували і одержували жовте масло. Масло очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_55_3 (1,10 г, вихід 87 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

30 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ=1,08 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 3,37 (dd, J=16,0, 5,9 Гц, 1H), 3,68-3,81 (m, 3H), 3,84-3,37 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,00 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,25-7,45 (m, 7H).

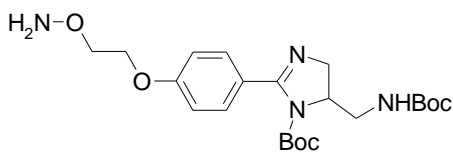
Стадія 3: трет-Бутил-5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(4-гідроксифеніл)-5,6-дигідропіримідин-1(4H)-карбоксилат (3_55_4)

35 Розчин сполуки 3_55_3 (2,50 г, 5,19 ммоль) в метанолі обробляли паладієм на вугіллі (10 %, вологий, 0,25 г) і гідрували при тиску водню, що дорівнює 15 фунт-сила/дюйм², впродовж 3 год. Суміш фільтрували через шар целіту і фільтрат концентрували в вакуумі і одержували жовте масло. Масло очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_55_4 (1,50 г, вихід 74 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=1,09 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 3,25-3,39 (m, 2H), 3,64-3,73 (m, 3H), 6,73 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,27 (d, J=9,0 Гц, 2H), 9,67 (br s, 1H).

40 Одержаний вище проміжний продукт 3_55_4 використовували для одержання сполуки 3_55_5 за умов, описаних вище.

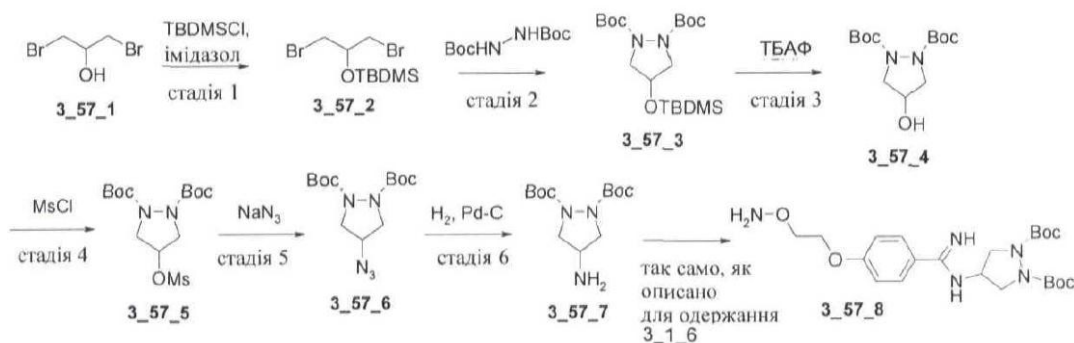
3.56. трет-Бутил-1-(2-{4-[2-(амінооксі)етокси]феніл}-1-трет-бутоксикарбоніл-4,5-дигідро-1H-імідазол-5-іл)метанкарбамат



3_56_5

45 За умов, описаних в розділі 3.55, але з використанням трет-бутил-(2,3-діамінопропан-1-

іл)карбамату замість трет-бутил-(1,3-діамінопропан-2-іл)карбамату одержували сполуку 3_56_5.
3.57. Ди-трет-бутил-4-[[4-[2-(амінооксі)етокси]феніл](іміно)метил]аміно}піразолідин-1,2-дикарбоксилат



5 Стадія 1: трет-Бутил[(1,3-дибромпропан-2-іл)окси]диметилсилан (3_57_2)

Імідазол (19,69 г, 289 ммоль) порціями додавали до охолодженого льодом розчину 1,3-дибромпропан-2-олу 3_57_1 (25,2 г, 115 ммоль) і трет-бутилдиметилсилілхлориду (TBDMSCl, 20,92 г, 138 ммоль) в N, N-диметилформаміді (116 мл) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 год. Суміш розбавляли етилацетатом, і промивали водою і розсоллом. Органічну фазу сушили і концентрували при зниженому тиску. Перегонка в вакуумі давала сполуку 3_57_2 (27,6 г, вихід 72 %).

10 Стадія 2: Ди-трет-бутил-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піразолідин-1,2-дикарбоксилат (3_57_3)

15 Розчин ди-трет-бутилгідразин-1,2-дикарбоксилату (BocNH-NHBoc, 1,51 г, 6,492 ммоль) в N, N-диметилформаміді (32 мл) обробляли гідридом натрію (60 % в мінеральному маслі, 0,262 г, 6,446 ммоль) і одержували жовту суспензію. Суміш перемішували впродовж 1,75 год., обробляли сполукою 3_57_2 (2,135 г, 6,428 ммоль) і перемішували впродовж ще 1,75 год. Додавали ще одну порцію гідриду натрію (60 % в мінеральному маслі, 0,270 г, 8,484 ммоль) і суміш нагрівали при 90 °C впродовж 2 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали ще одну порцію гідриду натрію (60 %, в мінеральному маслі, 0,103 г, 2,57 ммоль) і суміш нагрівали при 90 °C впродовж 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і реакцію зупиняли метанолом і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт промивали водою і розсоллом, сушили і концентрували в вакуумі і одержували неочищену сполуку 3_57_3 (2,1 г, вихід 80 %) у вигляді масла.

25 Стадія 3: Ди-трет-бутил-4-гідроксипіразолідин-1,2-дикарбоксилат (3_57_4)

30 Розчин сполуки 3_57_3 (9,05 г, 22,48 ммоль) в тетрагідрофурани (225 мл) охолоджували до 0 °C, потім обробляли льодяною оцтовою кислотою (3,87 мл, 67,46 ммоль), потім додавали тетра-н-бутиламонійфторид (ТБАФ, 1 н. розчин в тетрагідрофурани, 47,6 мл, 47,6 ммоль). Суміш нагрівали при 50 °C впродовж 4,5 год., охолоджували до кімнатної температури і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили і концентрували в вакуумі і одержували неочищену сполуку 3_57_4 (6,48 г, вихід 100 %), яку використовували без очищення.

Стадія 4: Ди-трет-бутил-4-[(метилсульфоніл)окси]піразолідин-1,2-дикарбоксилат (3_57_5)

35 Розчин сполуки 3_57_4 (6,48 г, 22,48 ммоль) в дихлорметані (112 мл) при 0 °C обробляли триетиламіном (TEA, 6,27 мл, 44,96 ммоль), потім метансульфонілхлоридом (MsCl, 2,62 мл, 11,24 ммоль). Одержану суміш перемішували впродовж 1,5 год., промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і розсоллом. Екстракт сушили і концентрували в вакуумі і одержували неочищену сполуку 3_57_5 (8,24 г, вихід 100 %).

40 Стадія 5: Ди-трет-бутил-4-азидопіразолідин-1,2-дикарбоксилат (3_57_6)

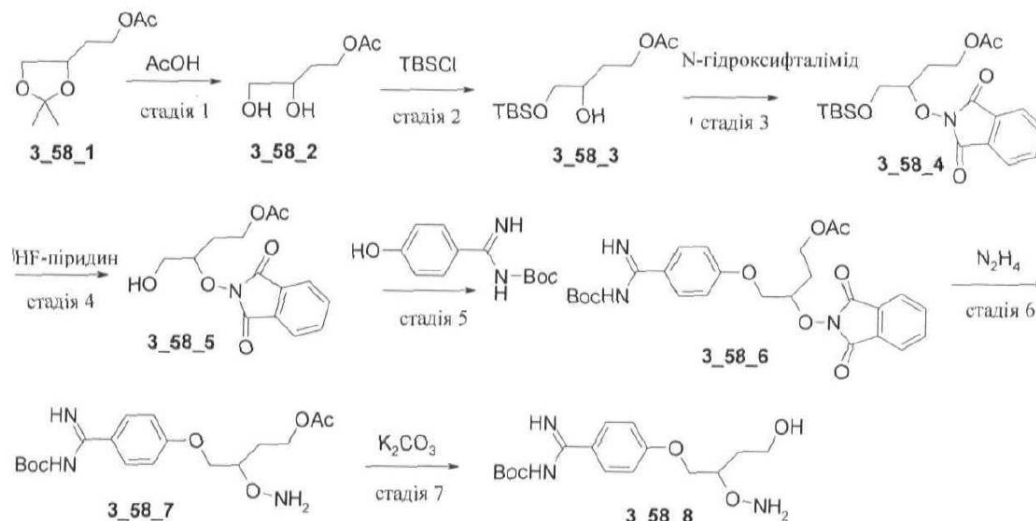
Розчин сполуки 3_57_5 (8,24 г, 22,48 ммоль) в N, N-диметилформаміді обробляли азидом натрію (4,38 г, 67,44 ммоль). Одержану суміш нагрівали при 50 °C впродовж 20 год., потім екстрагували етилацетатом (225 мл) і промивали водою і розсоллом. Екстракт сушили і концентрували в вакуумі і одержували неочищену сполуку 3_57_6 (7,02 г, вихід 100 %).

45 Стадія 6: Ди-трет-бутил-4-амінопіразолідин-1,2-дикарбоксилат (3_57_7)

Розчин сполуки 3_57_6 (0,125 г, 0,40 ммоль) і паладій на деревному вугіллі (5 %, 0,10 г) в метанолі (6 мл) гідрували при тиску водню, що дорівнює 42 фунт-сила/дюйм², впродовж 4,5 год. Суміш фільтрували через шар целіту і фільтрат концентрували в вакуумі і одержували неочищену сполуку 3_57_7 (0,103 г, вихід 90 %).

50 Обробка проміжного продукту 3_1_5 одержаною вище сполукою 3_57_7 замість аміаку, як це описано в розділі 3.1, давала цільову сполуку 3_57_8.

3.58. трет-Бутил-[(4-{[2-(аміноокси)-4-гідроксибутан-1-іл]окси}феніл)(іміно)метил]карбамат



Стадія 1: 3,4-Дигідроксибутилацетат (3_58_2)

Суміш сполуки 3_58_1 (WO2005/70874, 30 г, 159,6 ммоль) з оцтовою кислотою (150 мл) і водою (100 мл) нагрівали при 60 °C впродовж 2,5 год. і концентрували насухо і одержували неочищену сполуку 3_58_2 (25 г, вихід >100 %) у вигляді масла, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,78 (m, 2H), 1,97-2,18 (m, 5H), 3,45 (m, 1H), 3,67 (dd, J=11,3, 3,1 Гц, 1H), 3,80 (tt, J=8,0, 3,7 Гц, 1H), 4,03-4,25 (m, 1H), 4,38 (m, 1H).

Стадія 2: 4-{[трет-Бутил(диметил)силіл]окси}-3-гідроксибутилацетат (3_58_3)

Трет-бутилдиметилхлорсилан (TBSCl, 24 г, 152,0 ммоль) порціями додавали до розчину сполуки 3_58_2 (неочищена, 25 г), триетиламіну (32,7 г, 235,2 ммоль) і 4-диметиламінопіридину (1,2 г, 9,8 ммоль) в дихлорметані (250 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, фільтрували і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті, повторно фільтрували для видалення твердої речовини і фільтрат концентрували і одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії, і одержували сполуку 3_58_3 (13 г, вихід 30 %) у вигляді масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=0,01 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 1,70 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,41 (d, J=3,6 Гц, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,16 (m, 1H). □

Стадія 3: 4-{[трет-Бутил(диметил)силіл]окси}-3-[(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)окси]бутилацетат (3_58_4)

Трифенілфосфін (16,4 г, 62,8 ммоль) додавали до розчину сполуки 3_58_3 (13 г, 48,3 ммоль) і N-гідроксифталіміду (11 г, 67,6 ммоль) в тетрагідрофурані (200 мл) і при 0 °C додавали діізопропілазодикарбоксилат (14,6 мл, 72,5 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. і концентрували і одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії, і одержували сполуку 3_58_4 (20 г, вихід 99 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=0,02 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 2,10 (m, 5H), 3,81 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,42 (m, 3H), 7,78 (m, 2H), 7,82 (m, 2H).

Стадія 4: 3-[(1,3-Діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)окси]-4-гідроксибутилацетат (3_58_5)

Комплекс фторид водню-піридин (HF-піридин, 5 мл) при охолодженні додавали до розчину сполуки 3_58_4 (10 г, 24,1 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. і концентрували і одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії, і одержували сполуку 3_58_5 (6,4 г, вихід 91 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,96 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,86 (m, 2H).

Стадія 5: 4-{4-[N-(трет-Бутоксикарбоніл)карбамімідоіл]фенокси}-3-[(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)окси]бутилацетат (3_58_6)

Діізопропілазодикарбоксилат (5,93 мл, 29,4 ммоль) при 0 °C додавали до розчину сполуки 3_58_5 (5,74 г, 19,58 ммоль), трет-бутил-N-[(4-гідроксифеніл)імінометил]карбамату (4,64 г, 19,58 ммоль) і трифенілфосфіну (6,1 г, 23,49 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. і концентрували і одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії, і одержували сполуку 3_58_6

(8,76 г, вихід 78 %) у вигляді смолоподібної речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=1,54$ (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 6,78 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,81 (m, 6H).

Стадія 6: 3-(Аміноокси)-4-{4-[N-(трет-бутоксикарбоніл)карбамімідоіл]фенокси}бутилацетат (3_58_7)

Гідразинмоногідрат (0,13 г, 2,6 ммоль) при охолодженні додавали до розчину сполуки 3_58_6 (1,4 г, 2,73 ммоль) в безводному етанолі (15 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год., фільтрували і фільтрат концентрували і одержували неочищену сполуку 3_58_7 (1 г, вихід 96 %) у вигляді білої твердої речовини.

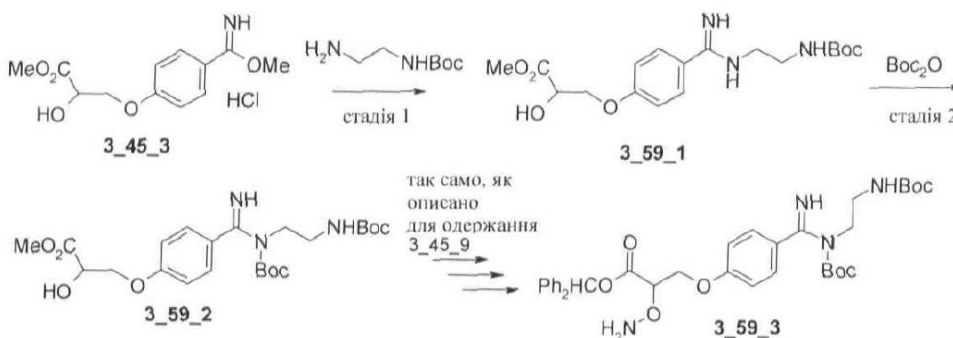
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=1,54$ (s, 9H), 1,98 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 5,42 (br s, 2H), 6,85 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,81 (d, $J=6,4$ Гц, 2H).

Стадія 7: трет-Бутил-[{4-[2-(аміноокси)-4-гідроксибутоксифеніл](іміно)метил]карбамат (3_58_8)

Карбонат калію (0,13 г, 2,6 ммоль) при охолодженні додавали до розчину сполуки 3_58_7 (1 г, 2,62 ммоль) в безводному метанолі (30 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Одержану суміш концентрували, екстрагували етилацетатом, промивали розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_58_8 (0,18 г, вихід 20 %) у вигляді смолоподібної речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=1,42$ (s, 9H), 1,43 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 7,22 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,96 (d, $J=6,4$ Гц, 2H).

3.59. Дифенілметил-2-(аміноокси)-3-{4-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-{2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]етил}карбамімідоіл]фенокси}пропаноат



Стадія 1: Метилловий ефір 3-{4-[N-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетил)карбамімідоіл]фенокси}-2-гідроксипропіонової кислоти (3_59_1)

Триетиламін (1,295 г, 12,8 ммоль) і трет-бутиловий ефір (2-аміноетил)карбамінової кислоти (1,76 г, 11,0 ммоль) при 0°C додавали до суміші сполуки 3_45_3 (3,09 г, 10,7 ммоль) і безводного метанолу (50 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували насухо і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільовий продукт (3,09 г, вихід 76 %) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=1,35$ (s, 9H), 3,18-3,27 (m, 2H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,23-4,28 (m, 2H), 4,44-4,50 (m, 1H), 5,95 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,72 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,96 (br s, 1H), 9,36 (br s, 1H), 9,55 (br s, 1H).

Стадія 2: Метилловий ефір 3-(4-{[трет-бутоксикарбоніл-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетил)аміно]імінометил}фенокси)-2-гідроксипропіонової кислоти (3_59_2)

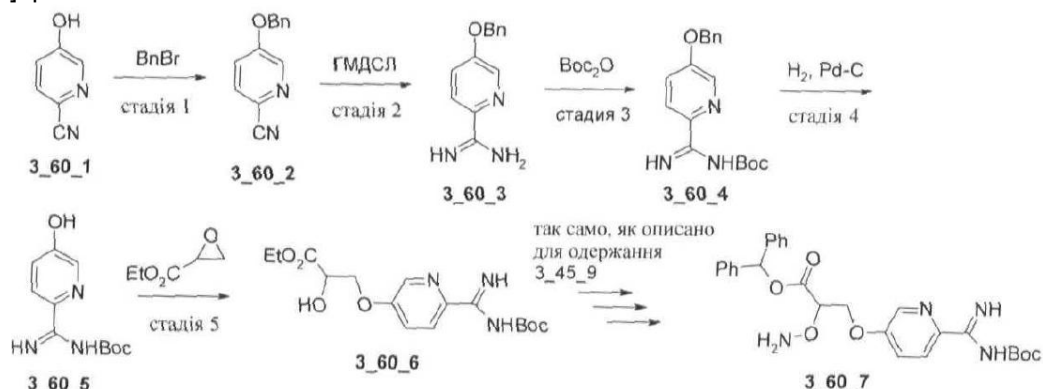
Насичений розчин карбонату натрію (20 мл) і ди-трет-бутилдикарбонат (Boc_2O , 3,519 г, 16,1 ммоль) в 1,4-діоксані (25 мл) при 0°C додавали до розчину сполуки 3_59_1 (2,05 г, 5,37 ммоль) у воді (30 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 4,5 год. одержану суміш екстрагували етилацетатом і екстракт промивали розсоллом, сушили і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільовий продукт (0,66 г, вихід 26 %) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta=1,21$ (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 3,05-3,14 (m, 2H), 3,17-3,25 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,13-4,19 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,95 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J=8,8$ Гц, 2H).

З використанням сполуки 3_59_1 і за методикою, описаною в розділі 3.45, одержували сполуку 3_59_3.

3.60. Дифенілметил-2-(аміноокси)-3-[(6-{трет-бутоксикарбонілкарбамімідоіл}піридин-3-

іл)окси]пропаноат



Стадія 1: 5-Бензилоксипіридин-2-карбонітрил (3_60_2)

Суміш 5-гідроксипіридин-2-карбонітрилу 3_60_1 (14 г, 116 ммоль) і карбонату калію (32,2 г, 233 ммоль) в N, N-диметилформаміді (140 мл) нагрівали при 60 °С впродовж 0,5 год. Додавали бензилбромід (13,9 г, 116 ммоль) і суміш перемішували при 66 °С впродовж 1 год., фільтрували і фільтрат концентрували, екстрагували етилацетатом, промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок розтирали з діетиловим ефіром і гексанами і одержували осад, який збирали і одержували сполуку 3_60_2 (21 г, вихід 85 %) у вигляді твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=5,27 (s, 2H), 7,33-7,50 (m, 5H), 7,65 (dd, J=8,8, 2,9 Гц, 1H), 8,00 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,50 (d, J=3,2 Гц, 1H).

Стадія 2: 5-Бензилоксипіридин-2-карбоксамідин (3_60_3)

Бутиллітій (1,6 н. розчин в гексані, 168 мл, 269 ммоль) при 0 °С додавали до розчину гексаметилдисилазану (56,5 мл, 269 ммоль) в тетрагідрофурані (250 мл) і перемішували при 0 °С впродовж 1 год. і одержували гексаметилдисилазид літію (ГМДСЛ). При 0 °С повільно додавали розчин сполуки 3_60_2 (22,6 г, 107,6 ммоль) в тетрагідрофурані (250 мл) і суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. До реакційної суміші додавали 1 н. розчин хлористоводневої кислоти (300 мл) і одержували осад, який збирали і одержували чисту сполуку 3_60_3 (17 г, вихід 70 %). Із маточного розчину вилучали додаткову кількість неочищеної сполуки 3_60_3 (10 г) у вигляді смолоподібної речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=5,32 (s, 2H), 7,32-7,52 (m, 5H), 7,78 (dd, J=8,8, 2,9 Гц, 1H), 8,25 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,54 (d, J=2,7 Гц, 1H), 9,18 (s, 2H), 9,32 (s, 2H).

Стадія 3: трет-Бутиловий ефір аміно-(5-бензилоксипіридин-2-іл)метиле]карбамінової кислоти (3_60_4)

Бікарбонат натрію (7,78 г, 92,5 ммоль) при кімнатній температурі додавали до суспензії сполуки 3_60_3 (14 г, 61,67 ммоль) в суміші діоксану (200 мл) і води (200 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хв. Додавали ди-трет-бутилдикарбонат (Вос₂O, 13,4 г, 61,44 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. і одержували осад. Осад збирали, розчиняли в етилацетаті і промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували і одержували чисту сполуку 3_60_4 (5 г, вихід 25 %). Фільтрат концентрували для видалення діоксану, екстрагували етилацетатом, промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували і одержували тверду речовину, яку розтирали з діетиловим ефіром, і одержували додаткову кількість сполуки 3_60_4 (6,2 г, вихід 31 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,56 (d, J=5,1 Гц, 9H), 7,31 (dd, J=8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 8,32 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,40 (d, J=9,0 Гц, 1H), 9,33 (br s, 1H).

Стадія 4: трет-Бутиловий ефір аміно-(5-гідроксипіридин-2-іл)метиле]карбамінової кислоти (3_60_5)

Суміш сполуки 3_60_4 (5 г, 15,3 ммоль) і паладію на деревному вугіллі (10 %, вологий, 1 г) в суміші метанолу (80 мл) і етилацетату (10 мл) гідрували при кімнатній температурі і при тиску, що дорівнює 35 фунт-сила/дюйм², впродовж 3 год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували і одержували сполуку 3_60_5 (3,4 г, вихід 97 %) у вигляді коричневого твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,57 (s, 9H), 5,15 (s, 2H), 7,51 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,27 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,73 (d, J=9,0 Гц, 1H).

Стадія 5: Етиловий ефір 3-[6-(трет-бутоксикарбоніламіноімінометил)піридин-3-ілокси]-2-

гідроксипропіонової кислоти (3_60_6)

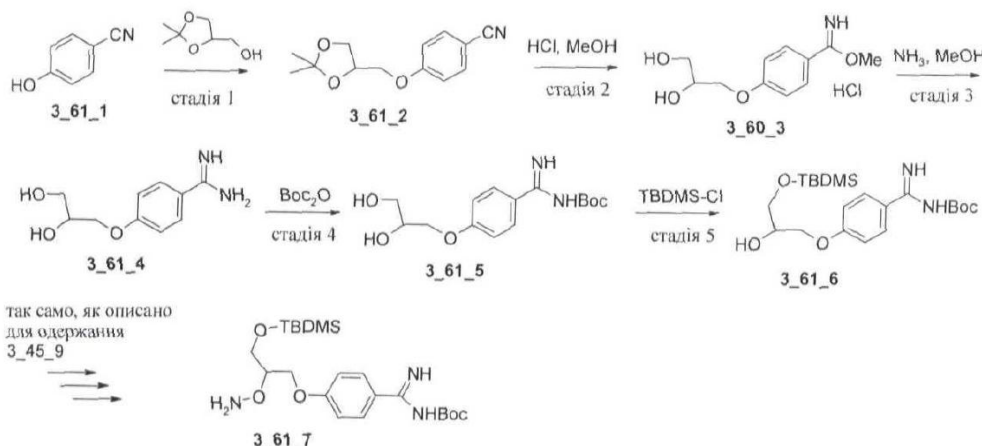
Карбонат калію (5,46 г, 39,6 ммоль) додавали до розчину сполуки 3_60_5 (3 г, 13,2 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) і суміш нагрівали при 93 °С впродовж 0,5 год. До реакційної суміші додавали етил-2,3-епоксипропаноат (4,6 г, 39,6 ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним

холодильником впродовж 48 год. одержану суміш охолоджували і фільтрували і фільтрат концентрували і одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії, і одержували сполуку 3_60_6 (2 г, вихід 21 %) у вигляді коричневого твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,18 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,45 (m, 9H), 4,15 (dd, J=7,0, 1,5 Гц, 2H), 4,29-4,37 (m, 2H), 4,48 (q, J=4,7 Гц, 1H), 5,92 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8,8, 2,9 Гц, 1H), 8,19 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,35 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,75 (br. s, 1H), 9,02 (br. s, 1H).

З використанням одержаного вище спирту 3_60_6 і за методикою, описаною в розділі 3.45, одержували сполуку 3_60_7.

3.61. трет-Бутил-(1-{4-[2-(аміноокси)-3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)пропокси]феніл}імінометил)карбамат



Стадія 1: 4-(2,2-Диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметокси)бензонітрил (3_61_2)

2,2-Диметил-1,3-діоксолан-4-метанол (3,66 г, 27,7 ммоль) і трифенілфосфін (7,93 г, 30,2 ммоль) при кімнатній температурі додавали до розчину 4-гідроксибензонітрилу 3_61_1 (3,0 г, 25,2 ммоль) в безводному тетрагідрофурани (80 мл). До одержаного розчину при 20 °С по краплях додавали діетилазодикарбоксилат (5,26 г, 30,2 ммоль) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після упарювання тетрагідрофурани неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільовий продукт (5,65 г, вихід 96 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = □1,28 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,99-4,18 (m, 3H), 4,33-4,47 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H).

Стадія 2: Гідрохлорид метилового ефіру 4-(2,3-дигідроксипропокси)бензімідової кислоти (3_61_3)

Через розчин сполуки 3_61_2 (3,02 г, 12,9 ммоль) в безводному метанолі (80 мл) при 0 °С впродовж 10 хв пропускали газоподібний хлороводень і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після концентрування залишок перемішували з діетиловим ефіром (60 мл) впродовж 0,5 год. і осад збирали і сушили, і одержували цільовий продукт (3,26 г, вихід 97 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = □3,37-3,48 (m, 2H), 3,75-3,84 (m, 1H), 4,00 (dd, J=10,1, 6,3 Гц, 1H), 4,13 (dd, J=10,3, 3,8 Гц, 1H), 4,23 (s, 3H), 7,14-7,19 (m, 2H), 8,06 (d, J=8,8 Гц, 2H).

Стадія 3: 4-(2,3-Дигідроксипропокси)бензамідин (3_61_4)

Аміак (27 мл, 7 н. розчин в метанолі, 0,187 моль) при 0 °С додавали до розчину сполуки 3_61_3 (3,26 г, 12,5 ммоль) в безводному метанолі (20 мл) і одержану суміш перемішували при 40 °С впродовж 3 год. Реакційну суміш концентрували насухо і одержували неочищений цільовий продукт (2,92 г, вихід >100 %) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = □3,45 (br s, 2H), 3,81 (br. s, 1H), 3,99 (dd, J=10,3, 6,2 Гц, 1H), 4,12 (dd, J=10,1, 4,0 Гц, 1H), 4,74 (br. s, 1H), 5,04 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,79-7,86 (m, 2H), 8,90 (s, 2H), 9,19 (s, 2H).

Стадія 4: трет-Бутиловий ефір {[4-(2,3-дигідроксипропокси)феніл]імінометил}карбамінової кислоти (3_61_5)

Насичений розчин карбонату натрію (8 мл) і ди-трет-бутилдикарбонат (Boc₂O, 6,52 г, 30

ммоль) при 0 °C додавали до розчину сполуки 3_61_4 (3,70 г, неочищена, 12,5 ммоль) в метанолі (30 мл) і тетрагідрофурані (20 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі одержану суміш екстрагували етилацетатом і екстракт промивали розсоллом, сушили і концентрували. Залишок промивали невеликою кількістю холодного етилацетату і одержували цільовий продукт (3,10 г, вихід 80 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = □1,44 (s, 9H), 3,41-3,48 (m, 2H), 3,80 (d, J=5,0 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=9,8, 6,3 Гц, 1H), 3,99-4,11 (m, 1H), 4,70 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,99 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,94 (d, J=9,1 Гц, 2H).

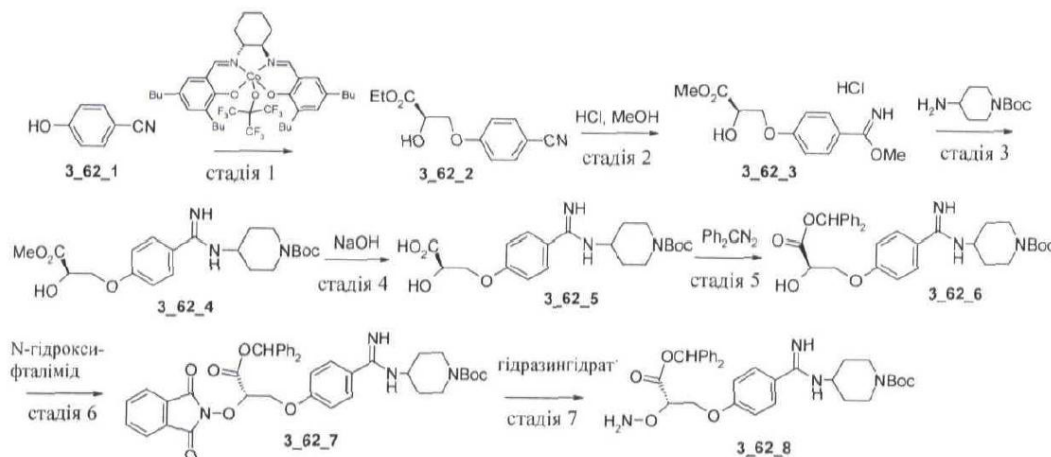
Стадія 5: трет-Бутиловий ефір ({4-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-гідроксипропокси]феніл}імінометил)карбаминової кислоти (3_61_6)

Імідазол (1,44 г, 21,1 ммоль) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (TBDMSCl, 1,592 г, 10,6 ммоль) при 0 °C додавали до розчину сполуки 3_61_5 (2,98 г, 9,60 ммоль) в N, N-диметилформаміді (15 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі реакцію зупиняли шляхом додавання води з льодом (30 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували насухо і одержували неочищений цільовий продукт (4,81 г, вихід >100 %) у вигляді майже білої липкої твердої речовини, яку використовували без очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = □0,05-0,14 (m, 6H), 0,87-0,92 (m, 9H), 1,48 (s, 9H), 3,68 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,05-4,14 (m, 1H), 5,11 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,94-8,01 (m, 2H).

З використанням одержаного вище спирту 3_61_6 і за методикою, описаною в розділі 3.45, одержували сполуку 3_61_7.

3.62. трет-Бутил-4-[[4-[(2S)-2-(аміноокси)-3-(дифенілметоксі)-3-оксипропіл]окси]феніл](іміно)метил]аміно}піперидин-1-карбоксилат



Стадія 1: Етиловий ефір (R)-3-(4-ціанофенокси)-2-гідроксипропіонової кислоти (3_62_2)

Суміш каталізатора на основі Co(III) (0,26 г, 0,31 ммоль, публікація: J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6086-6087) і молекулярних сит 4А (2 г) у струмі азоту обробляли 4-гідроксибензонітрилом 3_62_1 (1,0 г, 8,4 ммоль) і етилоксиран-2-карбоксилатом (2,0 г, 17 ммоль), потім трет-бутилметиловим ефіром (3,0 мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і фільтрували через шар целюти. Фільтрат концентрували і одержували темну коричневу рідину. Рідину очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_62_2 (1,9 г, вихід 96 %) у вигляді коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,18 (t, J=1,7 Гц, 3H), 4,03-4,19 (m, 2H), 4,25 (d, J=4,4 Гц, 2H), 4,38-4,51 (m, 1H), 5,89 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,77 (d, J=8,8 Гц, 2H).

Стадія 2: Гідрохлорид метилового ефіру (R)-2-гідрокси-3-(4-метоксикарбонімідоїлфенокси)пропіонової кислоти (3_62_3)

В герметичній посудині суміш сполуки 3_62_2 (1,1 г, 4,7 ммоль) в метанолі (50 мл) охолоджували до 0 °C. Через розчин пропускали безводний газоподібний хлороводень до насичення суміші. Колбу герметизували і суміш перемішували при температурі, що дорівнює від 0 °C до кімнатної температури, впродовж ночі. Суміш концентрували в вакуумі і розбавляли діетиловим ефіром і одержували суспензію. Суспензію перемішували впродовж 15 хв і після сушіння у високому вакуумі збирали сполуку 3_62_3 (1,1 г, вихід 81 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=3,66 (s, 3H), 4,24 (s, 3H), 4,27-4,30 (m, 2H), 4,48 (t, J=4,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J=9,1 Гц, 2H), 8,09 (d, J=9,1 Гц, 2H).

Стадія 3: (R)-трет-Бутил-4-(4-(2-гідрокси-3-метоксі-3-оксипропокси)бензімідамідо)піперидин-1-карбоксилат (3_62_4)

Триетиламін (1,537 г, 15,2 ммоль) і трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилат (2,765 г, 13,8 ммоль) при 0 °C додавали до суміші сполуки 3_62_3 (4,0 г, 13,8 ммоль) в безводному метанолі (50 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували насухо і одержували неочищений цільовий продукт (7,81 г, вихід >100 %) у вигляді білої спіненої речовини, яку використовували без очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,38 (s, 9H), 1,54–1,43 (m, 2H), 1,82–1,93 (m, 2H), 2,60–2,90 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,90–4,00 (m, 3H), 4,12–4,28 (m, 2H), 4,44–4,50 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,69 (d, J=8,8 Гц, 2H).

Стадія 4: (R)-3-(4-(N-(1-(трет-Бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)карбамімідоїл)фенокси)-2-гідроксипропанова кислота (3_62_5)

Розчин гідроксиду натрію (0,552 г, 13,8 ммоль) у воді (20 мл) при 0 °C додавали до розчину сполуки 3_62_4 (3,905 г, неочищена, 6,90 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл). Після перемішування при цій температурі впродовж 90 хв реакційну суміш нейтралізували 4 н. розчином хлороводню в діоксані до pH 7. Суміш концентрували і сушили, і одержували неочищений цільовий продукт (5,20 г, вихід >100 %) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без очищення.

Стадія 5: (R)-трет-Бутил-4-(4-(3-(бензгідрилокси)-2-гідроксі-3-оксипропокси)бензімідамідо)піперидин-1-карбоксилат (3_62_6)

Розчин діазо(дифеніл)метану (Ph₂CN₂, 2,00 г, 10,35 ммоль) в метанолі (15 мл) повільно додавали до розчину сполуки 3_62_5 (5,20 г, неочищена, 6,90 ммоль) в метанолі (100 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільовий продукт (1,8 г, вихід 46 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,39 (s, 9H), 1,42–1,52 (m, 2H), 1,87–1,92 (m, 2H), 2,82 (br. s, 2H), 3,90–4,00 (m, 3H), 4,30–4,42 (m, 2H), 4,62–4,65 (m, 1H), 6,48 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,22–7,41 (m, 10H), 7,69 (d, J=8,8 Гц, 2H), 9,10 (br. s, 1H), 9,38 (br. s, 1H).

МС: 574,14 (M+1).

Стадія 6: (S)-трет-Бутил-4-(4-(3-(бензгідрилокси)-2-((1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)оксі)-3-оксипропокси)бензімідамідо)піперидин-1-карбоксилат (3_62_7)

N-Гідроксифталімід (0,573 г, 3,51 ммоль) і трифенілфосфін (1,005 г, 3,83 ммоль) при кімнатній температурі додавали до розчину сполуки 3_62_6 (1,831 г, 3,19 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (60 мл). До одержаного розчину при 20 °C по краплях додавали розчин діетилазодикарбоксилату (0,667 г, 3,83 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 год. Після упарювання тетрагідрофурану неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували цільовий продукт (1,5 г, вихід 65 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,42 (s, 9H), 1,44–1,53 (m, 2H), 1,92–1,96 (m, 2H), 2,82 (br. s, 2H), 3,92–4,16 (m, 3H), 4,68 (br. s, 2H), 5,48 (br. m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,26–7,48 (m, 10H), 7,75 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,86 (s, 4H), 9,24 (br. s, 1H), 9,40 (b. s, 1H).

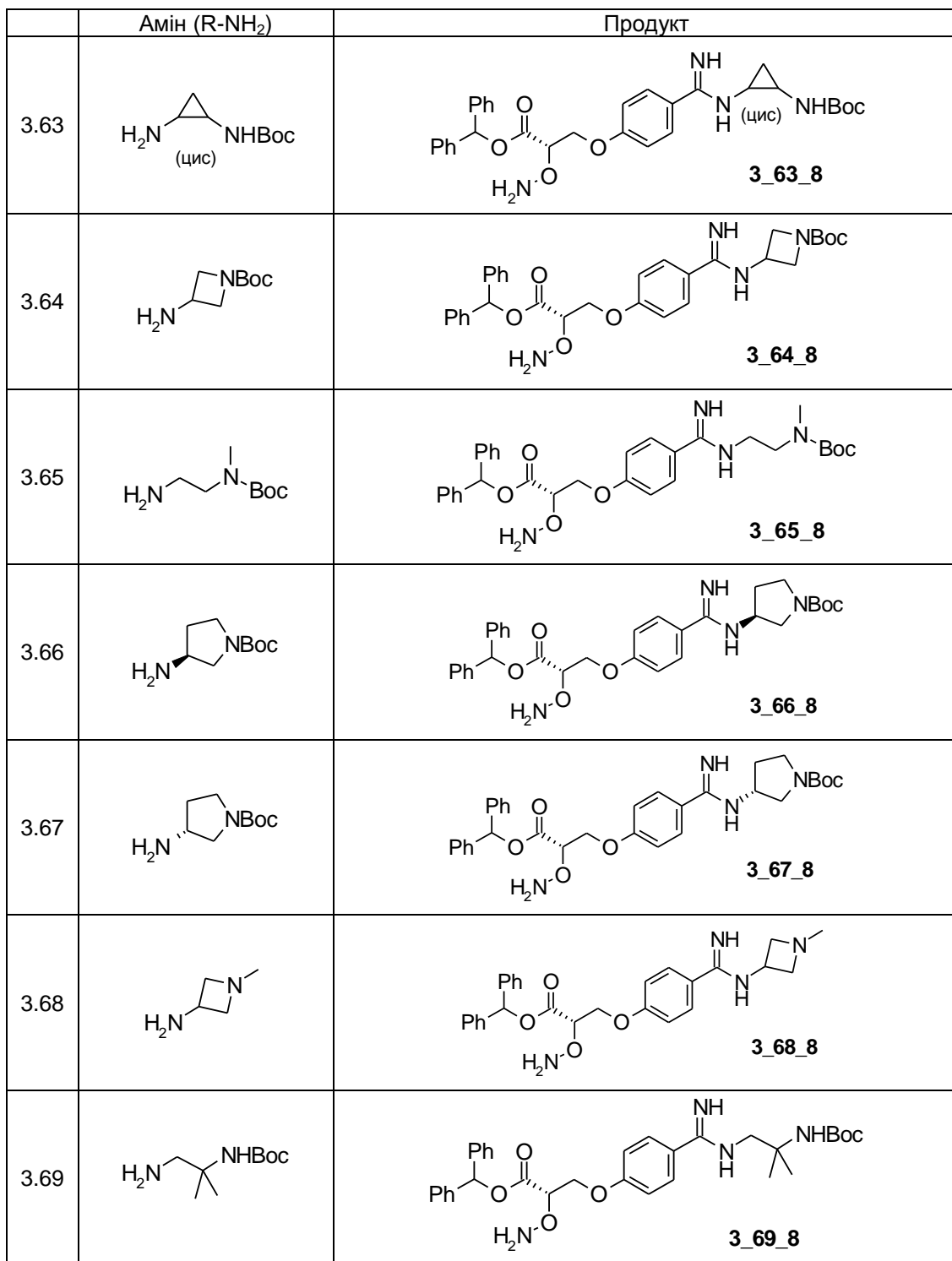
МС: 719,18 (M+1).

Стадія 7: Бензгідриловий ефір 2-аміноокси-3-(4-{{трет-бутоксикарбоніл-(2-трет-бутоксикарбоніламіноетил)аміно}імінометил}фенокси)пропіонової кислоти (3_62_8)

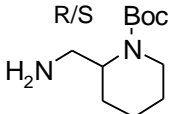
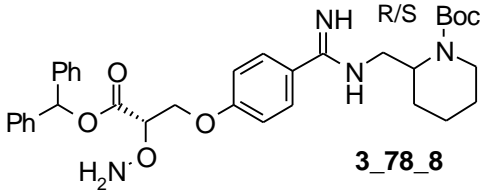
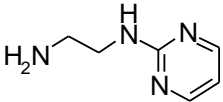
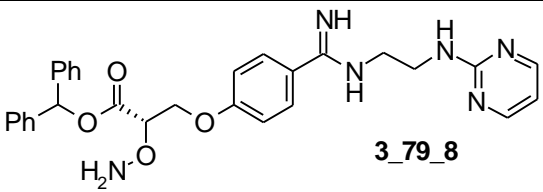
Гідазинмоногідрат (0,114 г, 2,28 ммоль) при 0 °C додавали до розчину сполуки 3_62_7 (1,49 г, 2,07 ммоль) в безводному етанолі (35 мл) і тетрагідрофурані (20 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Суміш концентрували насухо і залишок перемішували з дихлорметаном (10 мл) при кімнатній температурі впродовж 15 хв і фільтрували. Фільтрат концентрували і одержували неочищений цільовий продукт (1,4 г, вихід >100 %) у вигляді майже білої спіненої речовини, яку використовували на наступній стадії без очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,42 (s, 9H), 1,44–1,53 (m, 2H), 1,89–1,94 (m, 2H), 2,85 (br. s, 2H), 3,92–4,02 (m, 3H), 4,36–4,47 (m, 2H), 4,62–4,66 (m, 1H), 6,45 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,26–7,45 (m, 10H), 7,72 (d, J=8,8 Гц, 2H), 9,25 (br. s, 2H).

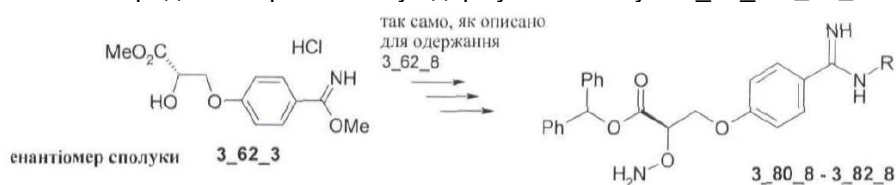
За методикою, що докладно описана вище в розділі 3.62, але з використанням на стадії 3 синтезу амінів R-NH₂, наведених у представленій нижче таблиці, замість трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату одержували сполуки 3_63_8-3_79_8.

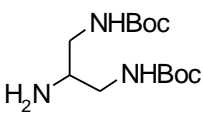
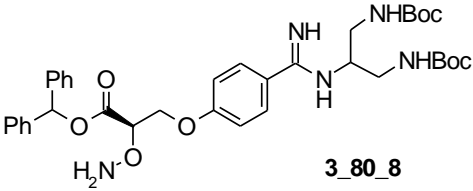
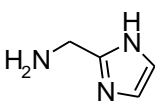
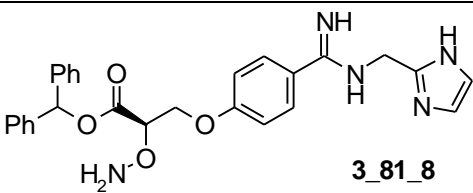
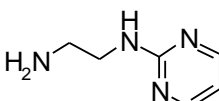
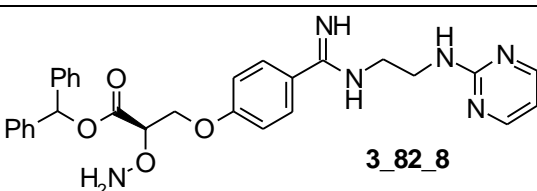


	Амін (R-NH ₂)	Продукт
3.70		
3.71		
3.72		
3.73		
3.74		
3.75		
3.76		
3.77		

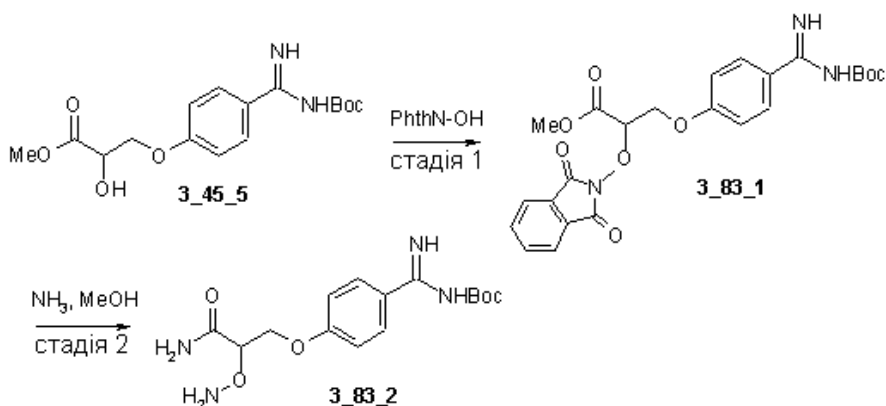
	Амін (R-NH ₂)	Продукт
3.78		 3_78_8
3.79		 3_79_8

За методикою, що докладно описана вище в розділі 3.62, але з використанням на стадії 3 синтезу енантіомера 3_62_3 і амінів R-NH₂, наведених у представленій нижче таблиці, замість трет-бутил-4-амінопіридин-1-карбоксилату одержували сполуки 3_80_8-3_82_8.



	Амін (R-NH ₂)	Продукт
3.80		 3_80_8
3.81		 3_81_8
3.82		 3_82_8

3.83. трет-Бутил-[[4-[3-аміно-2-(амінооксі)-3-оксопропокси]феніл](іміно)метил]карбамат



Стадія 1: Метил 3-{4-[N-(трет-бутоксикарбоніл)карбамімідоїл]фенокси}-2-[(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)окси]пропаноат (3_83_1)

Діізопропілазодикарбоксилат (0,39 г, 2,41 ммоль) по краплях додавали до суміші метил-3-{4-[N-(трет-бутоксикарбоніл)карбамімідоїл]фенокси}-2-гідроксипропаноату 3_45_5 (0,68 г, 2,01 ммоль), N-гідроксифталіміду (PhthN-OH, 0,68 г, 2,01 ммоль) і трифенілфосфіну (0,63 г, 2,41 ммоль) в тетрагідрофурані. Після завершення додавання суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_83_1 (1,0 г, вихід 100 %) у вигляді жовтої спіненої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): $\delta=1,42$ (s, 9H), 3,77 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 6,97 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,85 (9s, 4H), 7,92 (d, $J=8,2$ Гц, 2H).

МС (m/z, EP^+): 484,17

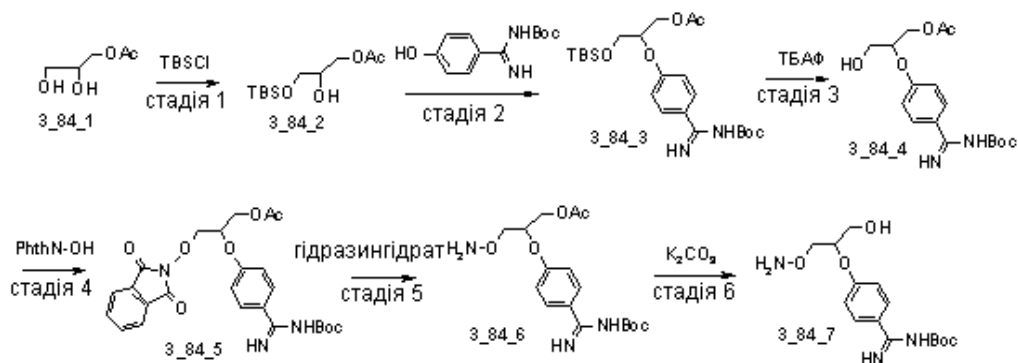
Стадія 2: трет-Бутил-[[4-{3-аміно-2-(амінооксі)-3-оксопропокси]феніл}(іміно)метил]карбамат (3_83_2)

Сполуку 3_83_1 (1,0 г, 4,29 ммоль) розчиняли в 7 н. метанольному розчині аміаку (10 мл), перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 год. і фільтрували. Фільтрат концентрували і одержували сполуку 3_83_2 (0,7 г, вихід 100 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): $\delta=1,42$ (s, 9H), 4,20–4,50(m, 3H), 6,40 (br. s, 2H), 6,97 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,85 (s, 4H), 7,92 (d, $J=8,2$ Гц, 2H).

МС (m/z, EP^+): 339,11

3.84. трет-Бутил-[[4-{[1-(амінооксі)-3-гідроксипропан-2-іл]окси}феніл}(іміно)метил]карбамат



Стадія 1: 3-{[трет-Бутил(диметил)силіл]окси}-2-гідроксипропілацетат (3_84_2)

Трет-бутилдиметилхлорсилан (TBSCl, 28,2 г, 180,1 ммоль) порціями додавали до суміші сполуки 3_84_1 (27 г, 189,6 ммоль; публікація: J. Med. Chem. 1989, 2104-2110), триетиламіну (36,9 мл, 265,4 ммоль) і 4-диметиламінопіридину (1,38 г, 11,4 ммоль) в дихлорметані (250 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, фільтрували і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc, повторно фільтрували для видалення всіх твердих речовин, і фільтрат концентрували і одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії при елююванні за допомогою 30 % EtOAc в гексані, і одержували сполуку 3_84_2 (22 г, вихід 46 %) у вигляді масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=0,07$ (s, 6 H), 0,89 (s, 9 H), 2,08 (s, 3 H), 2,49 (d, $J=5,5$ Гц, 1 H), 3,57-3,65 (m, 1 H), 3,65-3,73 (m, 1 H), 3,82-3,93 (m, 1 H), 4,04-4,21 (m, 2 H).

Стадія 2: 2-{4-[N-(трет-Бутоксикарбоніл)карбамімідоіл]фенокси}-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропілацетат (3_84_3)

Трифенілфосфін (4,33 г, 16,53 ммоль) додавали до суміші сполуки 3_84_2 (3,5 г, 14,11 ммоль) і трет-бутил-[(4-гідроксифеніл)(іміно)метил]карбамату (3,26 г, 13,78 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) і при 0 °C додавали діізопропілазодикарбоксилат (4,17 мл, 20,67 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. Суміш концентрували і одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії при елююванні за допомогою 30 % EtOAc в гексані, і одержували сполуку 3_84_3 (6,5 г, вихід 99 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=0,09 (m, 6 H), 0,87 (s, 9 H), 1,55 (s, 9 H), 2,04 (s, 3 H), 3,75-3,86 (m, 2 H), 4,25-4,41 (m, 2 H), 4,51-4,64 (m, 1 H), 6,98 (d, J=9,0 Гц, 2 H), 7,83 (d, J=9,0 Гц, 2 H).

Стадія 3: 2-{4-[N-(трет-Бутоксикарбоніл)карбамімідоіл]фенокси}-3-гідроксипропілацетат (3_84_4)

Тетра-н-бутиламонійфторид (ТБАФ, 1 н. розчин в тетрагідрофурані, 39,9 мл, 39,9 ммоль) при охолодженні додавали до розчину сполуки 3_84_3 (9,3 г, 19,9 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. і концентрували і одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії, і одержували сполуку 3_84_4 (3,6 г, вихід 51 %) у вигляді смолоподібної речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,55 (s, 9 H), 2,06 (s, 3 H), 3,85 (dd, J=5,1, 2,3 Гц, 2 H), 4,24-4,32 (m, 1 H), 4,35-4,45 (m, 1 H), 4,62 (t, J=5,1 Гц, 1 H), 7,01 (d, J=9,0 Гц, 2 H), 7,84 (d, J=9,0 Гц, 2 H).

Стадія 4: 2-{4-[N-(трет-Бутоксикарбоніл)карбамімідоіл]фенокси}-3-[(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)окси]пропілацетат (3_84_5)

Діізопропілазодикарбоксилат (3,11 мл, 15,42 ммоль) при 0 °C додавали до розчину сполуки 3_84_4 (3,62 г, 10,28 ммоль), N-гідроксифталіміду (PhthN-OH, 2,34 г, 14,39 ммоль) і трифенілфосфіну (3,50 г, 13,36 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Суміш концентрували, екстрагували за допомогою EtOAc, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушили над сульфатом натрію і концентрували і одержували залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії, і одержували сполуку 3_84_5 (3,4 г, вихід 66 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,54 (s, 9 H), 2,08 (s, 3 H), 4,41-4,50 (m, 4 H), 4,91-5,00 (m, 1 H), 6,98 (d, J=9,0 Гц, 2 H), 7,70-7,86 (m, 6 H).

Стадія 5: 3-(Аміноокси)-2-{4-[N-(трет-бутоксикарбоніл)карбамімідоіл]фенокси}пропілацетат (3_84_6)

Гідразинмоногідрат (0,34 г, 6,84 ммоль) при охолодженні додавали до розчину 3_84_5 (3,4 г, 6,84 ммоль) в безводному етанолі (40 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 год. і фільтрували і фільтрат концентрували і одержували неочищену сполуку 3_84_6 (2,4 г, вихід 96 %) у вигляді твердої речовини, яку використовували без очищення.

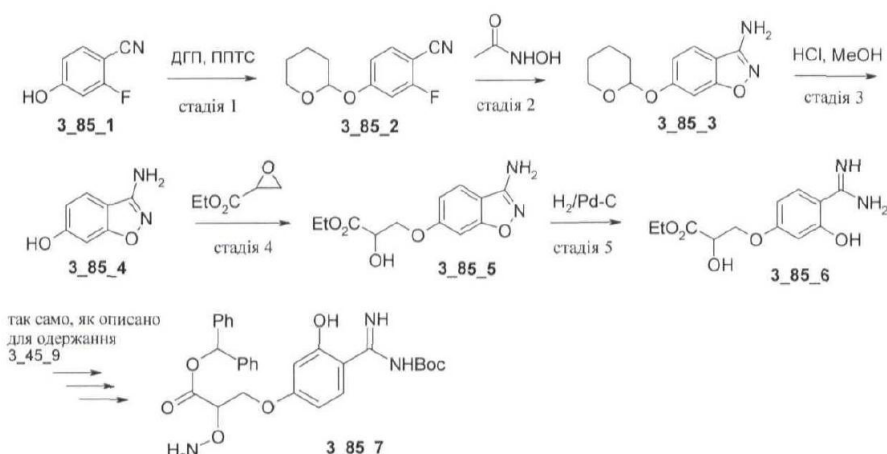
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,55 (s, 9 H), 2,05 (s, 3 H), 3,81-3,94 (m, 2 H), 4,26-4,37 (m, 2 H), 4,82-4,87 (m, 1 H), 7,04 (d, J=9,0 Гц, 2 H), 7,83 (d, J=9,0 Гц, 2 H).

Стадія 6: трет-Бутил-[(4-{1-(аміноокси)-3-гідроксипропан-2-іл}окси)феніл](іміно)метил]карбамат (3_84_7)

Карбонат калію (0,9 г, 6,53 ммоль) при охолодженні додавали до розчину сполуки 3_84_6 (2,4 г, 6,53 ммоль) в безводному метанолі (40 мл) і одержану суміш перемішували впродовж 1 год., концентрували, екстрагували за допомогою EtOAc, промивали розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і фільтрували і фільтрат концентрували і одержували сполуку 3_84_7 (1,57 г, вихід 74 %) у вигляді смолоподібної речовини, яку використовували без додаткового очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 1,42 (s, 9 H), 3,56 (m, 2 H), 3,72 (m, 2 H), 4,62 (t, J=5,2 Гц, 1 H), 4,90 (s, 1 H), 6,10 (s, 2 H), 7,02 (d, J=8,4 Гц, 2 H), 7,90 (d, J=8,4 Гц, 2 H).

3.85. Дифенілметил-2-(аміноокси)-3-{3-гідрокси-4-[N-(трет-бутоксикарбоніл)карбамімідоіл]фенокси}пропаноат



Стадія 1: 2-Фтор-4-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)бензонітрил (3_85_2)

3,4-Дигідро-2Н-піран (ДГП, 7,20 мл, 79,12 ммоль) додавали до суміші 2-фтор-4-гідроксибензонітрилу (5,42 г, 39,56 ммоль) і піридиній-п-толуолсульфонату (ППТС, 170 мг, 0,68 ммоль) в сухому дихлорметані (100 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_85_2 (8,9 г, вихід 100 %) у вигляді прозорого масла.

Стадія 2: 6-(Тетрагідропіран-2-ілокси)бензо[д]ізоксазол-3-іламін (3_85_3)

Трет-бутоксид калію (8,96 г, 80 ммоль) порціями додавали до розчину N-гідроксіацетаміду (6,00 г, 80 ммоль) в N, N-диметилформаміді (40 мл). Після завершення додавання одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Додавали розчин 2-фтор-4-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)бензонітрилу 3_85_2 (8,90 г, 40 ммоль) в N, N-диметилформаміді (20 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 год. і концентрували. Залишок розбавляли етилацетатом (200 мл), промивали водою (20 мл) і розсоллом (20 мл), сушили і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_85_3 (6,5 г, вихід 69 %).

Стадія 3: 3-Аміно-1,2-бензоксазол-6-ол (3_85_4)

1 н. Розчин хлористоводневої кислоти (10 мл) додавали до розчину 6-(тетрагідропіран-2-ілокси)бензо[д]ізоксазол-3-іламіну 3_85_3 (6,5 г, 27,77 ммоль) в метанолі (30 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_85_4 (4,10 г, вихід 100 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ=6,20 (br. s, 2H), 6,70 (m, 2H), 7,59 (d, J=9,4 Гц, 1H), 10,05 (br. s, 1H).

Стадія 4: 3-[(3-Аміно-1,2-бензоксазол-6-іл)окси]-2-гідроксипропаноат (3_85_5)

Суміш сполуки 3_85_4 (7,31 г, 63 ммоль) і карбонату калію (11,60 г, 84 ммоль) в сухому ацетонітрилі (40 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 5 год. і фільтрували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 3_85_5 (1,43 г, вихід 26 %) у вигляді липкої смоли.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,27 (t, J=9,5 Гц, 3H), 3,20 (d, J=2 Гц, 1H), 4,20–4,40 (m, 4H), 4,59 (m, 1H), 6,83 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,6 Гц, 1H).

Стадія 5: 3-(4-Карбамімідоіл-3-гідроксифенокс)-2-гідроксипропаноат (3_85_6)

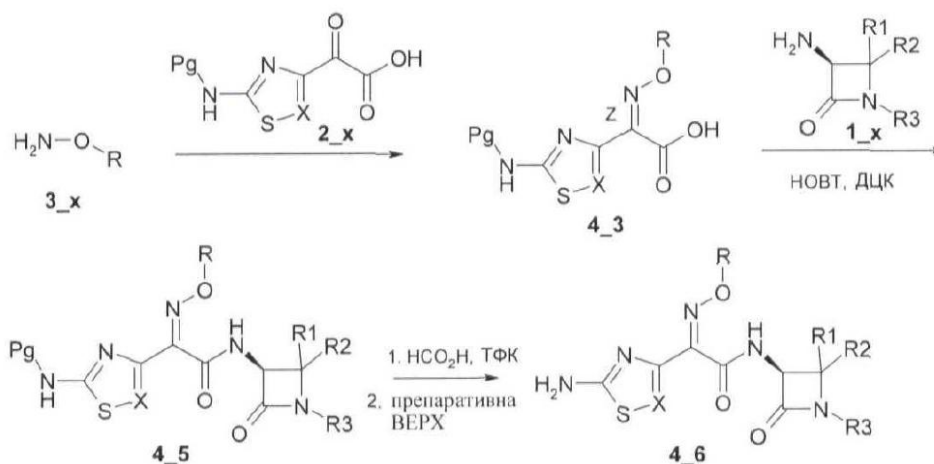
5 % Паладій на деревному вугіллі (140 мг) додавали до дегазованого розчину сполуки 3_85_5 (330 мг, 1,24 ммоль) в метанолі (30 мл). Суміш перемішували в атмосфері водню, що подається з балона, впродовж 2 год., і фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували і одержували сполуку 3_85_6 (310 мг, вихід 93 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ=1,23 (t, J=8,8 Гц, 3H), 4,20–4,30 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 6,15 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,43 (d, J=9,2 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺): 269,10 (розраховано: 268,11)

За методикою, аналогічній описаній в розділі 3.45, але з використанням проміжного продукту 3_85_6 замість 3_45_4 одержували сполуку 3_85_7.

4. Утворення оксиму, реакція сполучення і видалення захисної групи



Кетокислоту 2_x (1,7 ммоль) додавали до розчину сполуки 3_x (1,7 ммоль) в безводному етанолі (30 мл) і хлороформі (10 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували із етанолу або очищали за допомогою колонкової хроматографії і одержували сполуку 4_3 (вихід 24-91 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Дициклогексилкарбодіімід (ДЦК, 0,29 г, 1,41 ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (НОВТ, 0,14 г, 1,41 ммоль) при кімнатній температурі додавали до розчину сполуки 4_3 (0,706 ммоль) в N, N-диметилформаміді (15 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 30 хв додавали 3-аміноазетидин-2-он 1_x (1,06 ммоль), потім бікарбонат натрію (0,23 г, 2,8 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і концентрували при 40 °С при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії при елююванні за допомогою 5-10 % метанолу в дихлорметані і одержували сполуку 4_5 (вихід 8-90 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Розчин сполуки 4_5 (0,42 ммоль) в 90 % мурашиній кислоті (15 мл) або в суміші трифтороцтова кислота/дихлорметан (1:1, 10 мл) перемішували при 40 °С впродовж 40 хв. Після концентрування насухо при зниженому тиску залишок перемішували з водою (20 мл) впродовж 20 хв. Після фільтрування фільтрат ліофілізували і одержували неочищений продукт, який очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, і одержували сполуку 4_6 (вихід 5-78 %) у вигляді форміату або солі з ТФК, безбарвної твердої речовини.

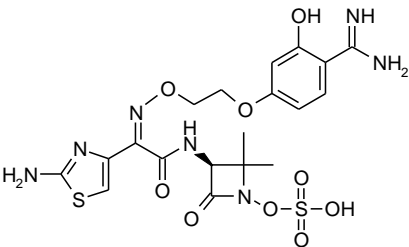
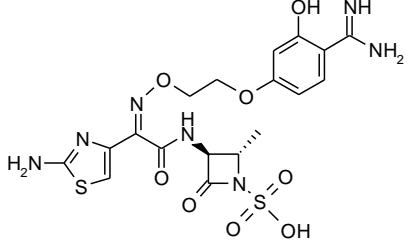
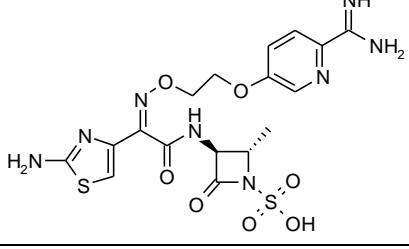
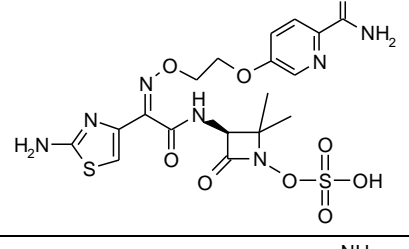
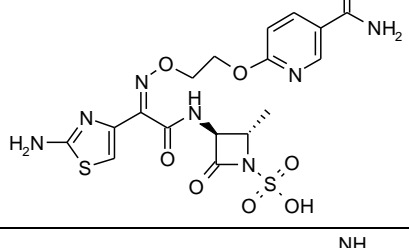
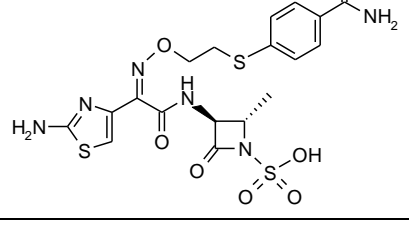
Сполуки 4_6 прикладів 1-111 одержували відповідно до методик, що докладно описані вище. Сполуку прикладу 38 одержували шляхом обробки сполуки прикладу 24 ізопропілформімідатгідрохлоридом за присутності карбонату калію (умови див., наприклад, в US 2009/0012054). Сполуку прикладу 43 одержували шляхом обробки сполуки прикладу 39 етанімідоатгідрохлоридом за присутності карбонату калію (умови див., наприклад, в US 2009/0012054). Сполуку прикладу 46 одержували шляхом окиснення сполуки прикладу 81 реагентом Джонса (умови див., наприклад, в публікації Kenneth Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones and B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc., 1946, 39-45). Сполуки прикладу 87 одержували шляхом окиснення сполуки прикладу 112 реагентом Джонса (умови див., наприклад, в публікації Kenneth Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones and B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc., 1946, 39-45) з наступними видаленням захисної групи і розділенням за допомогою ВЕРХ за стандартними методиками.

Сполуку прикладу 78 одержували шляхом обробки сполуки прикладу 24 діізопропілетиламіном, потім ди-трет-бутил-[(Z)-1H-піразол-1-ілметиліліден]біскарбаматом при кімнатній температурі впродовж 15 год. (умови див., наприклад, в WO 2009/49028 A1). Сполуку прикладу 60 одержували шляхом обробки сполуки прикладу 59 мурашиною кислотою, що використовується як формілюючий реагент. Сполуку прикладу 63 одержували шляхом обробки сполуки прикладу 64 мурашиною кислотою, що використовується як формілюючий реагент.

Для зручності читача в таблиці 3 наведені структури кінцевих сполук, а також використовуваних структурних фрагментів (1_x, 2_x і 3_x), після таблиці наведені дані аналізу для всіх сполук прикладів.

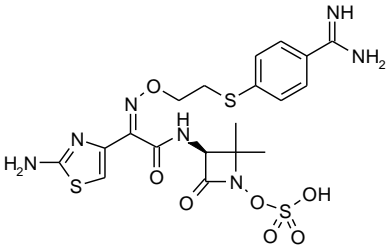
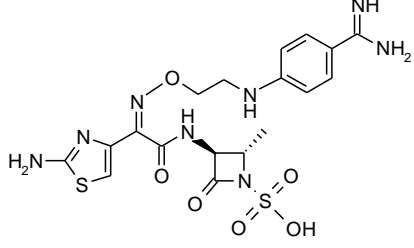
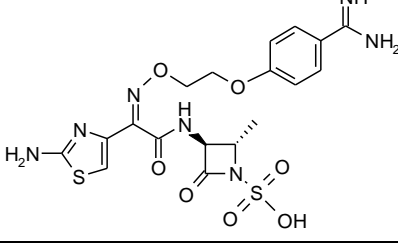
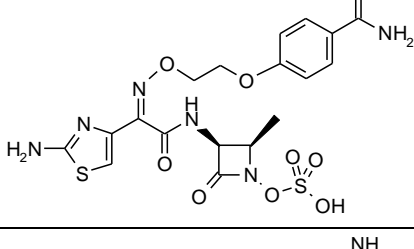
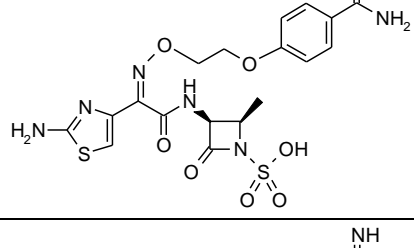
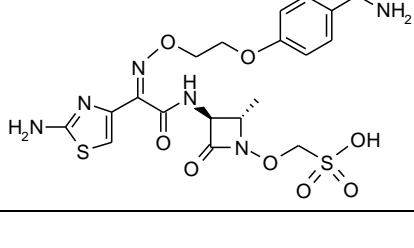
Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
1		1_5_11	2_1_1	3_44_6
2		1_1_1	2_1_1	3_44_6
3		1_1_1	2_1_1	3_32_5
4		1_5_11	2_1_1	3_32_5
5		1_1_1	2_1_1	3_34_5
6		1_1_1	2_1_1	3_10_6

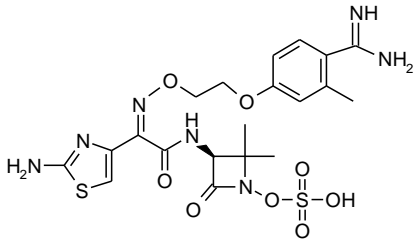
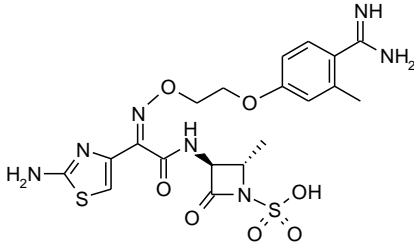
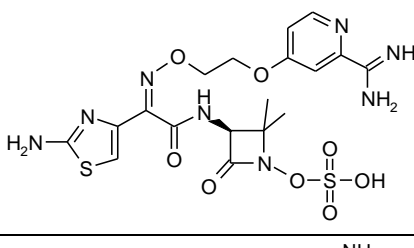
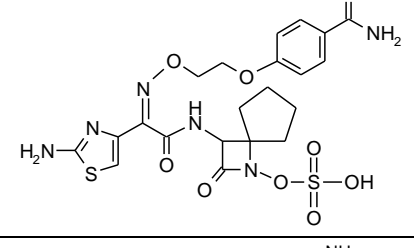
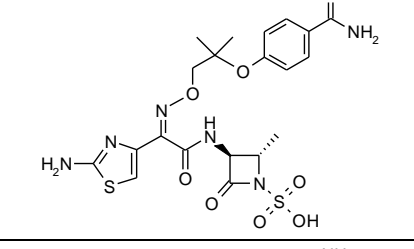
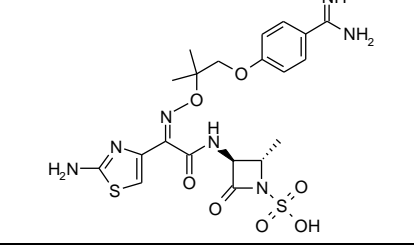
Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
7		1_5_11	2_1_1	3_10_6
8		1_1_1	2_1_1	3_25_6
9		1_1_1	2_1_1	3_01_6
10		1_4_7	2_1_1	3_01_6
11		1_3_1	2_1_1	3_01_6
12		1_6_9	2_1_1	3_01_6

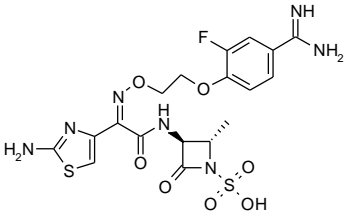
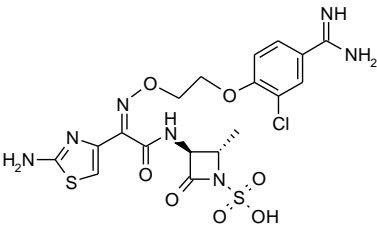
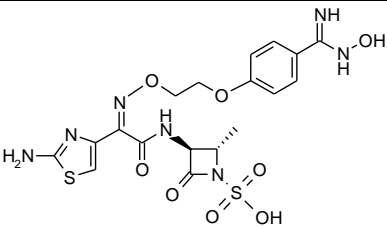
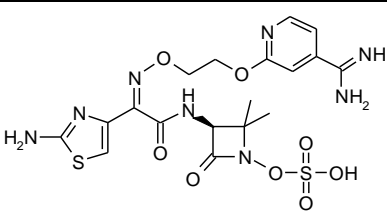
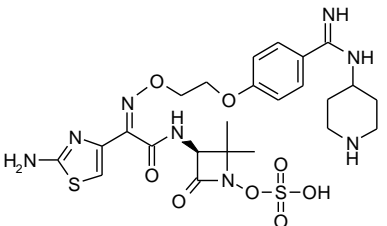
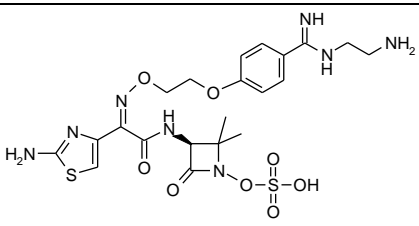
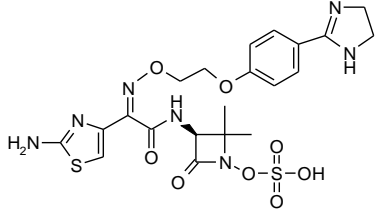
Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
13		1_5_11	2_1_1	3_46_3
14		1_1_1	2_1_1	3_46_3
15		1_5_11	2_1_1	3_47_5
16		1_8_8	2_1_1	3_01_6
17		1_1_1	2_1_1	3_37_7
18		1_1_1	2_1_1	3_36_8

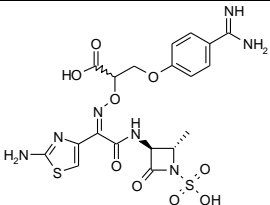
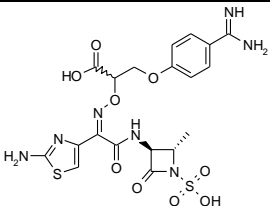
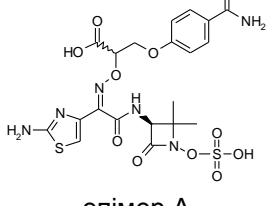
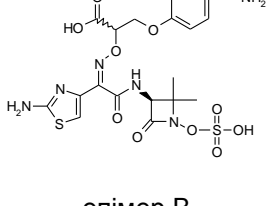
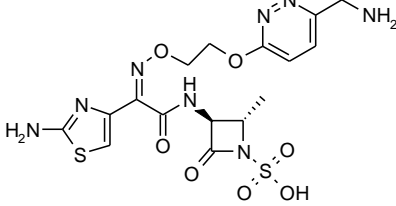
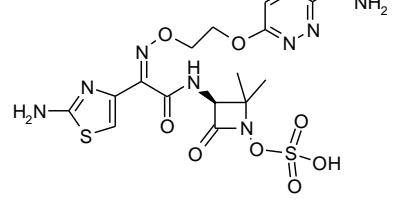
Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
19		1_1_1	2_1_1	3_06_6
20		1_1_1	2_1_1	3_04_6
21		1_1_1	2_1_1	3_23_5
22		1_5_11	2_1_1	3_48_5
23		1_5_11	2_1_1	3_51_5
24		1_5_11	2_1_1	3_15_6
25		1_5_11	2_1_1	3_50_4

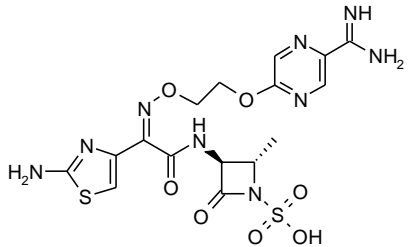
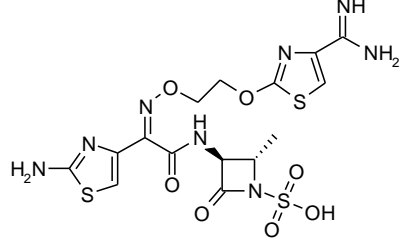
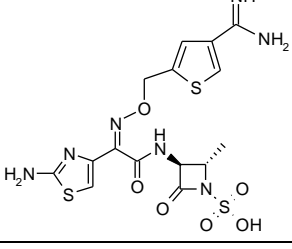
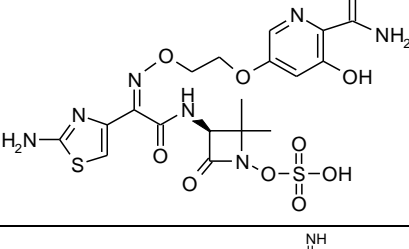
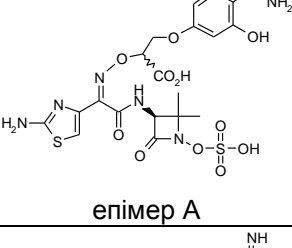
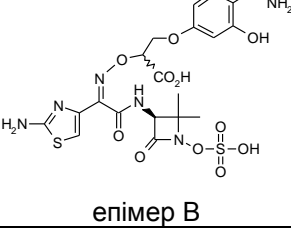
Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
26A	 <p>епімер А</p>	1_1_1	2_1_1	3_45_9
26B	 <p>епімер В</p>	1_1_1	2_1_1	3_45_9
27A	 <p>епімер А</p>	1_5_11	2_1_1	3_45_9
27B	 <p>епімер В</p>	1_5_11	2_1_1	3_45_9
28		1_1_1	2_1_1	3_30_6
29		1_5_11	2_1_1	3_30_6

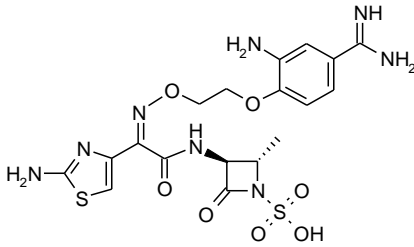
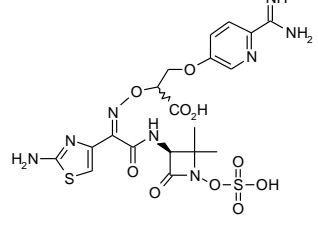
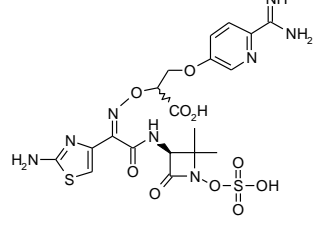
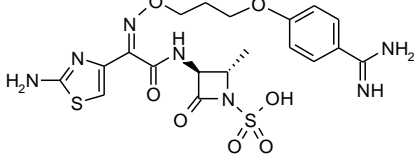
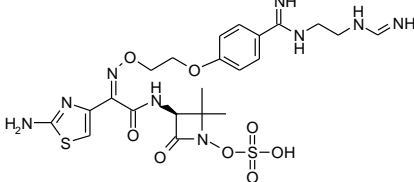
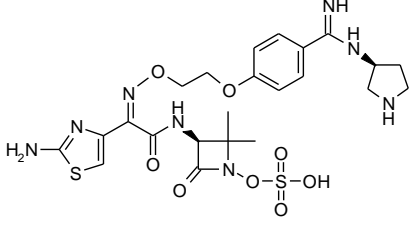
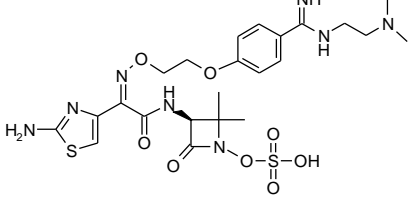
Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
30		1_1_1	2_1_1	3_31_6
31		1_1_1	2_1_1	3_38_11
32		1_1_1	2_1_1	3_27_6
33		1_5_11	2_1_1	3_49_7
34A	 епімер А	1_5_11	2_1_1	3_85_7
34B	 епімер В	1_5_11	2_1_1	3_85_7

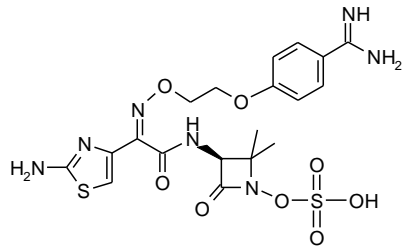
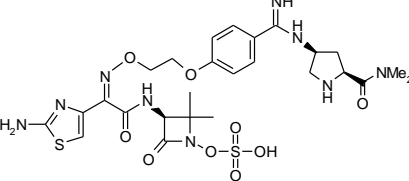
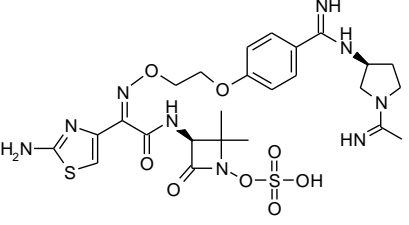
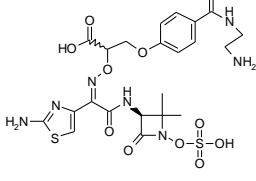
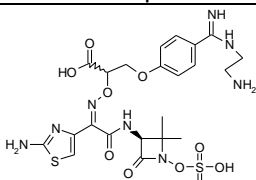
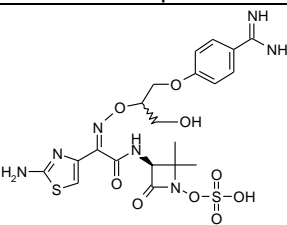
Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

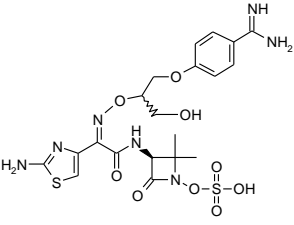
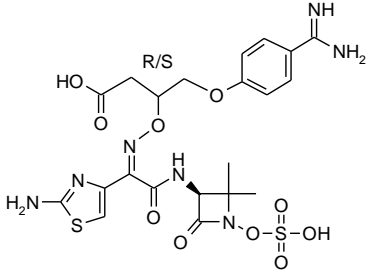
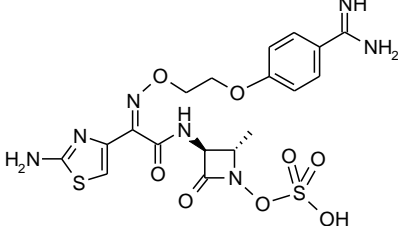
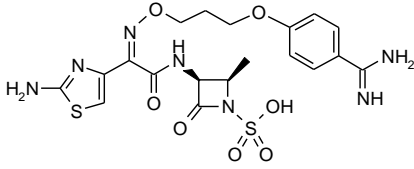
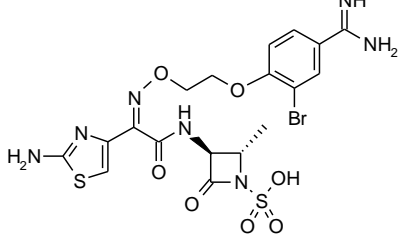
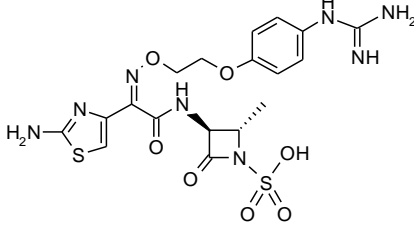
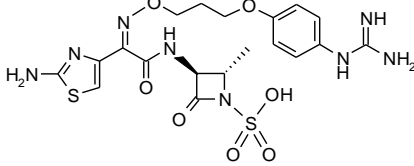
Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
35		1_1_1	2_1_1	3_28_7
36A	 епімер А	1_5_11	2_1_1	3_60_7
36B	 епімер В	1_5_11	2_1_1	3_60_7
37		1_1_1	2_1_1	3_07_6
38		із сполуки прикладу 24		
39		1_5_11	2_1_1	3_52_5
40		1_5_11	2_1_1	3_19_6

Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

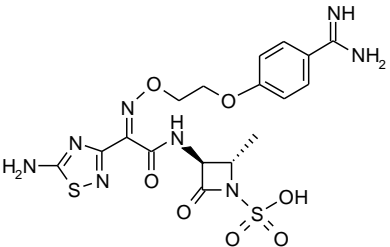
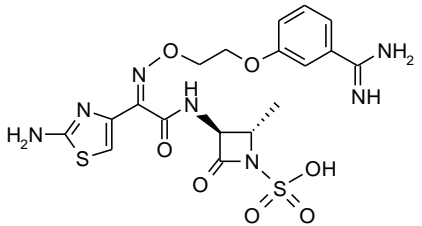
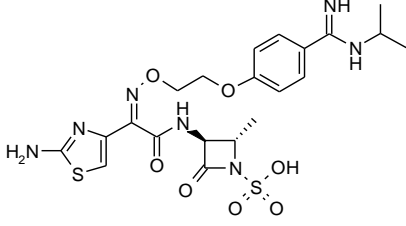
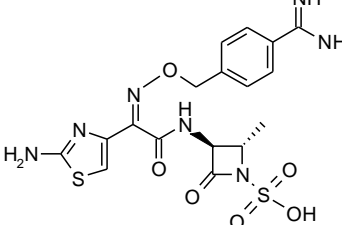
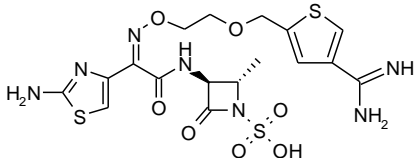
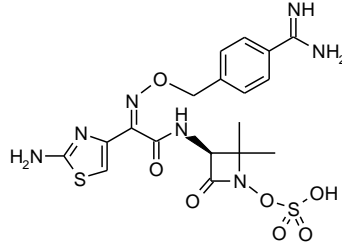
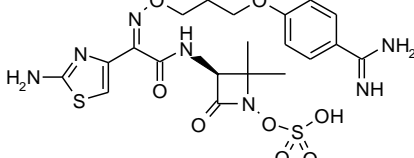
Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
41		1_5_11	2_1_1	3_01_6
42		1_5_11	2_1_1	3_53_5
43		із сполуки прикладу 39		
44A	 епімер A	1_5_11	2_1_1	3_59_3
44B	 епімер B	1_5_11	2_1_1	3_59_3
45A	 епімер A	1_5_11	2_1_1	3_61_7

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
45B	 <p>епімер В</p>	1_5_11	2_1_1	3_61_7
46		із сполуки прикладу 81 (суміш епімерів)		
47		1_2_1	2_1_1	3_01_6
48		1_3_1	2_1_1	3_07_6
49		1_1_1	2_1_1	3_02_6
50		1_1_1	2_1_1	3_08_6
51		1_1_1	2_1_1	3_09_6

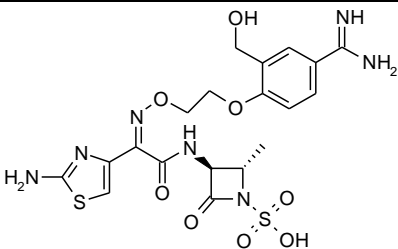
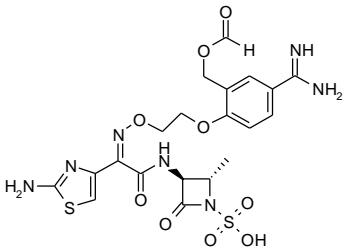
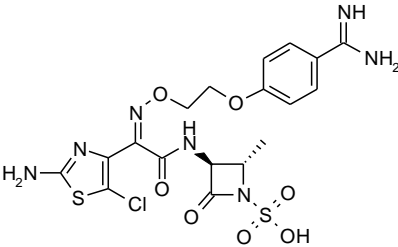
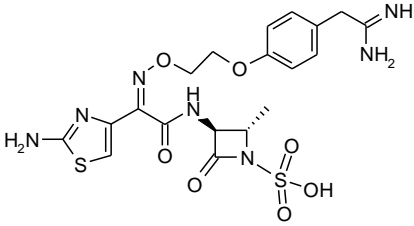
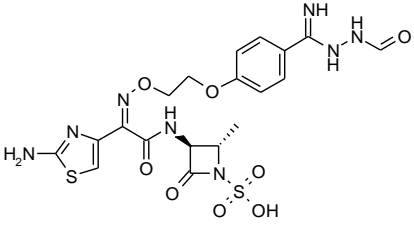
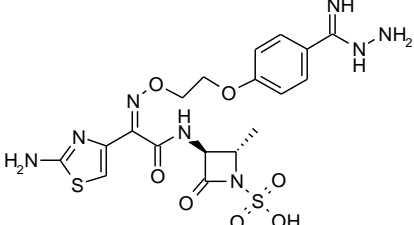
Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
52		1_1_1	2_2_1	3_01_6
53		1_1_1	2_1_1	3_03_6
54		1_1_1	2_1_1	3_11_6
55		1_1_1	2_1_1	3_24_5
56		1_1_1	2_1_1	3_26_5
57		1_5_11	2_1_1	3_24_5
58		1_5_11	2_1_1	3_07_6

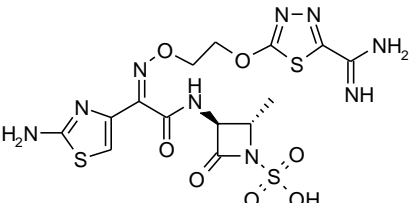
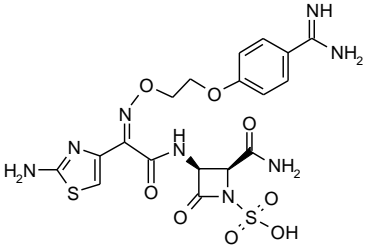
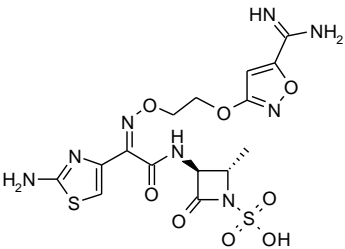
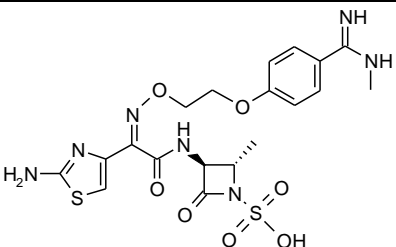
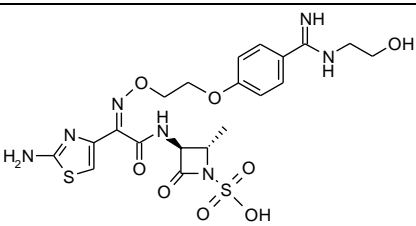
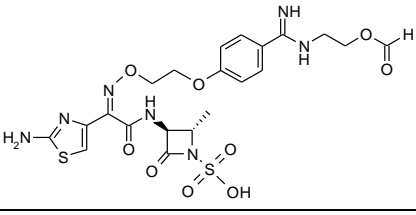
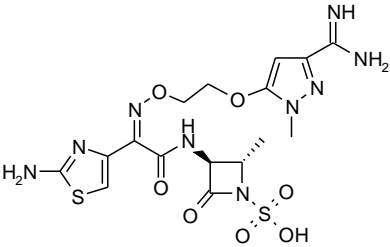
Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
59		1_1_1	2_1_1	3_29_5
60		із сполуки прикладу 59		
61		1_1_1	2_3_1	3_01_6
62		1_1_1	2_1_1	3_05_6
63		із сполуки прикладу 64		
64		1_1_1	2_1_1	3_35_5

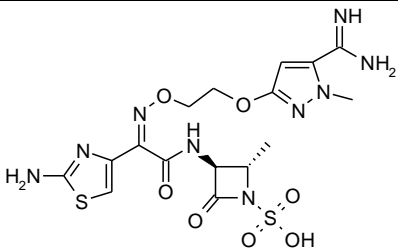
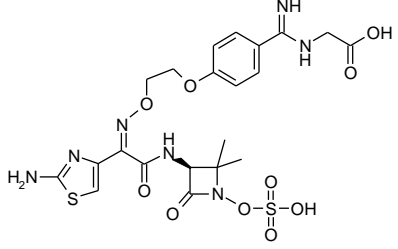
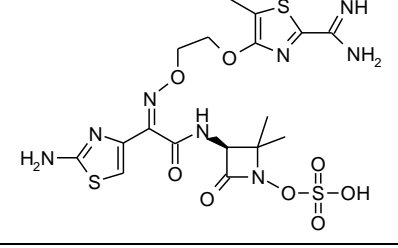
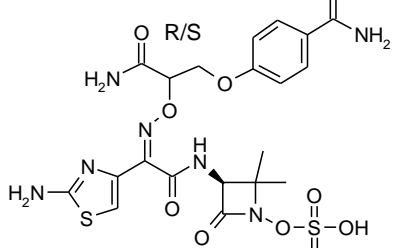
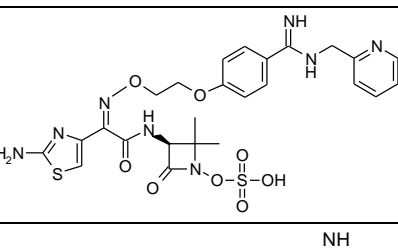
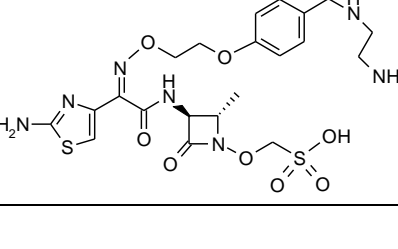
Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
65		1_1_1	2_1_1	3_39_10
66		1_9_1	2_1_1	3_01_6
67		1_1_1	2_1_1	3_40_10
68		1_1_1	2_1_1	3_12_6
69		1_1_1	2_1_1	3_13_6
70		1_1_1	2_1_1	3_14_7
71		1_1_1	2_1_1	3_42_10

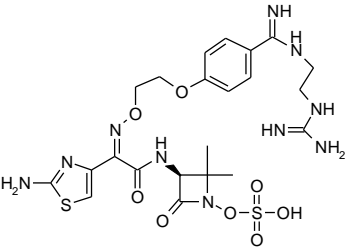
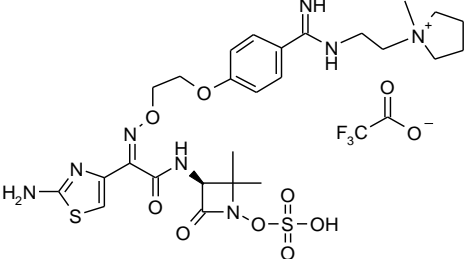
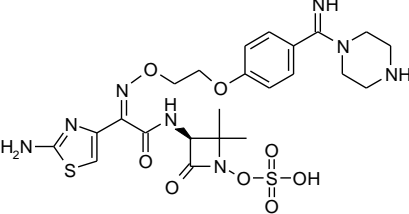
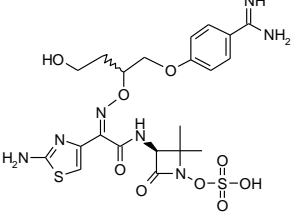
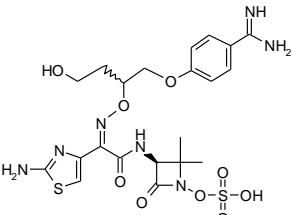
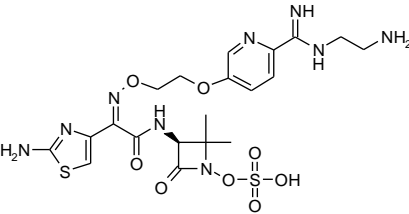
Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
72		1_1_1	2_1_1	3_41_10
73		1_5_11	2_1_1	3_20_6
74		1_5_11	2_1_1	3_43_10
75		1_5_11	2_1_1	3_83_2
76		1_5_11	2_1_1	3_17_6
77		1_6_9	2_1_1	3_15_6

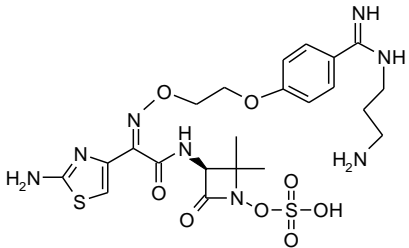
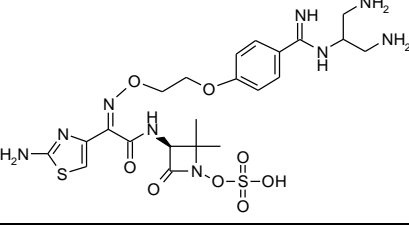
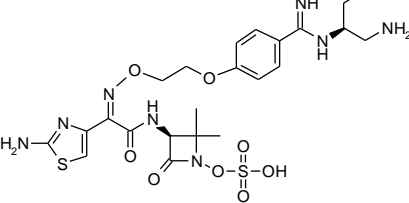
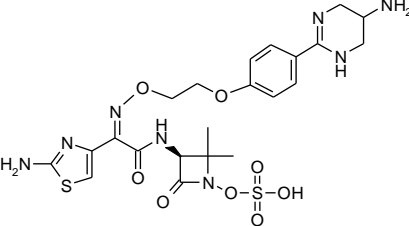
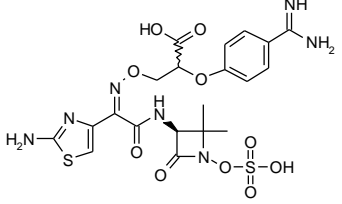
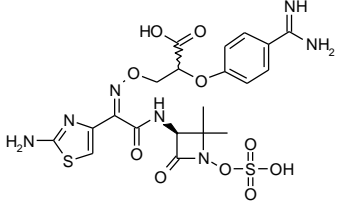
Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
78		із сполуки прикладу 24		
79		1_5_11	2_1_1	3_54_5
80		1_5_11	2_1_1	3_18_6
81A	 епімер А	1_5_11	2_1_1	3_58_8
81B	 епімер В	1_5_11	2_1_1	3_58_8
82		1_5_11	2_1_1	3_33_5

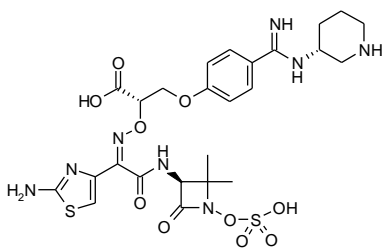
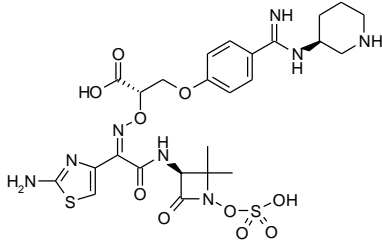
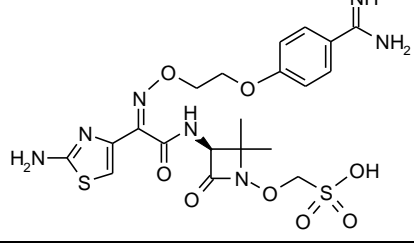
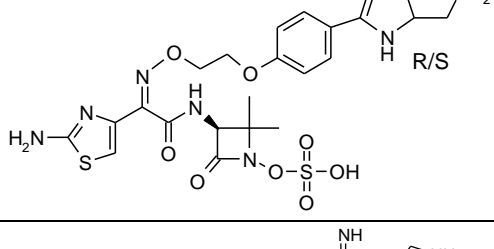
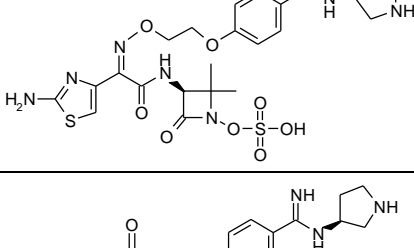
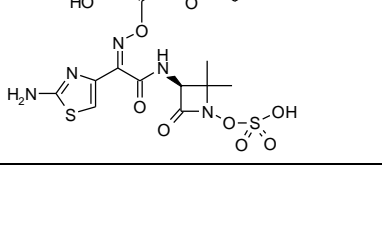
Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
83		1_5_11	2_1_1	3_16_6
84		1_5_11	2_1_1	3_21_6
85		1_5_11	2_1_1	3_22_6
86		1_5_11	2_1_1	3_55_5
87A	 епімер А	із сполуки прикладу 112		
87B	 епімер В	із сполуки прикладу 112		

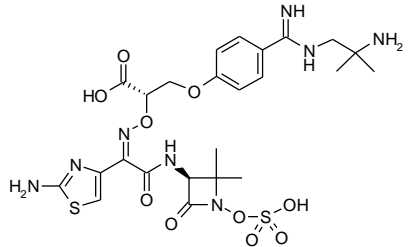
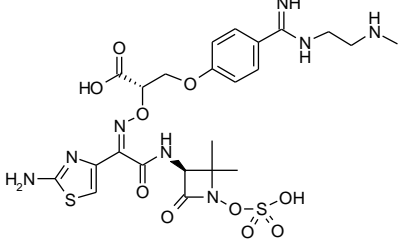
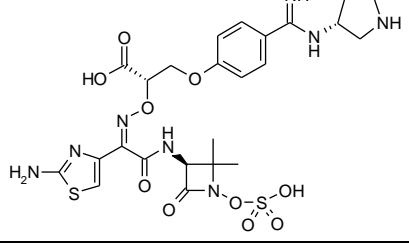
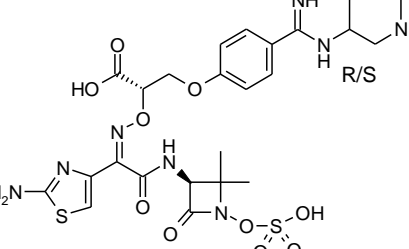
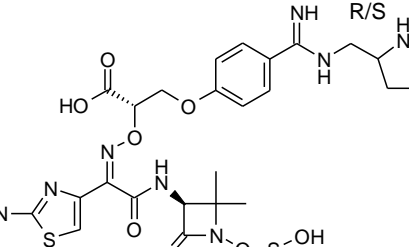
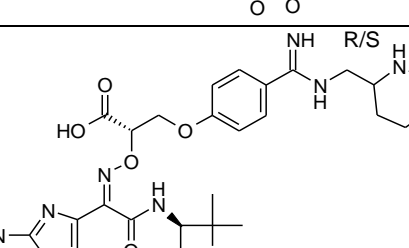
Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
88		1_5_11	2_1_1	3_72_8
89		1_5_11	2_1_1	3_73_8
90		1_7_5	2_1_1	3_01_6
91		1_5_11	2_1_1	3_56_5
92		1_5_11	2_1_1	3_57_8
93		1_5_11	2_1_1	3_66_8

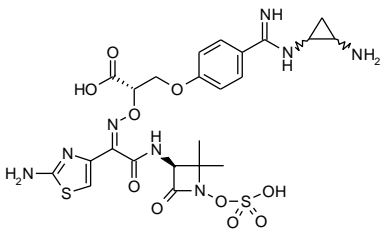
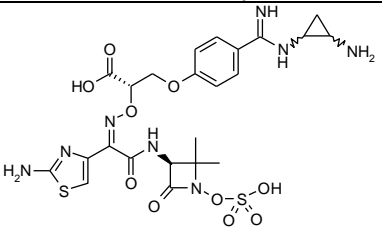
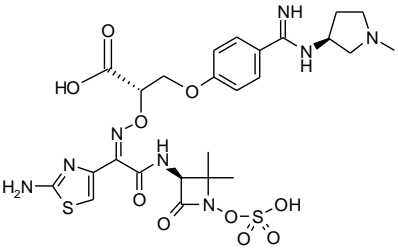
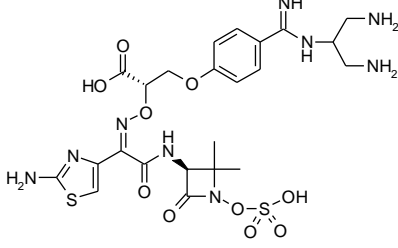
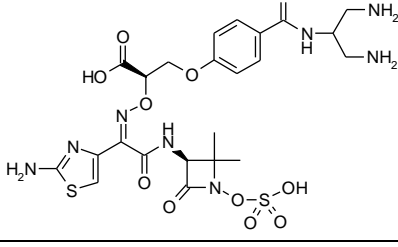
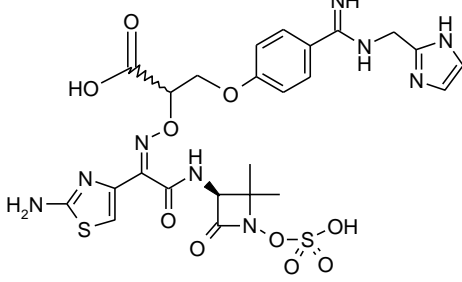
Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
94		1_5_11	2_1_1	3_69_8
95		1_5_11	2_1_1	3_65_8
96		1_5_11	2_1_1	3_67_8
97		1_5_11	2_1_1	3_74_8
98		1_5_11	2_1_1	3_75_8
99		1_5_11	2_1_1	3_78_8

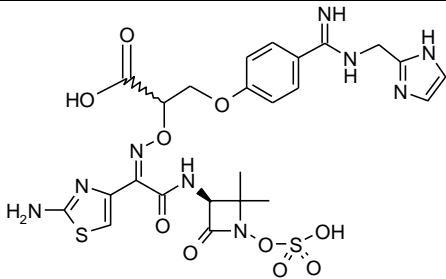
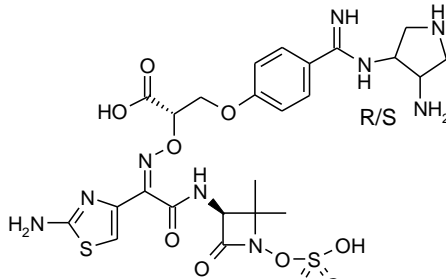
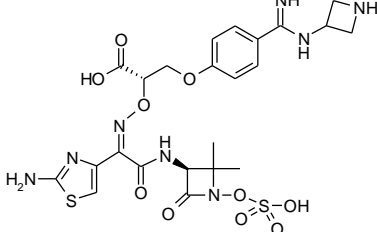
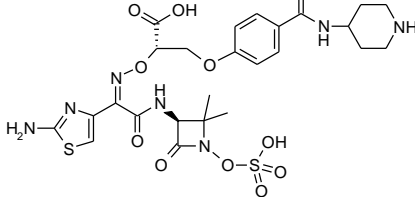
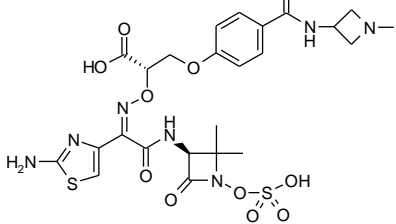
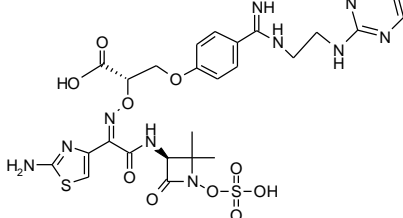
Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
100A	 <p>анти-епімер А</p>	1_5_11	2_1_1	3_63_8
100B	 <p>анти-епімер В</p>	1_5_11	2_1_1	3_63_8
101		1_5_11	2_1_1	3_76_8
102		1_5_11	2_1_1	3_70_8
103		1_5_11	2_1_1	3_80_8
104	 <p>епімер А</p>	1_5_11	2_1_1	3_71_8

Таблиця 3

Структури кінцевих сполук і використовуваних структурних фрагментів (BB)

Приклад	Структура	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
105	 <p>епімер В</p>	1_5_11	2_1_1	3_81_8
106		1_5_11	2_1_1	3_77_8
107		1_5_11	2_1_1	3_64_8
108		1_5_11	2_1_1	3_62_8
109		1_5_11	2_1_1	3_68_8
110		1_5_11	2_1_1	3_79_8

(d, J=1,9 Гц, 1 H), 8,86 (s, 4 H), 9,12-9,43 (m, 2 H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₁₇H₁₉N₈O₇S₂: 511,08; знайдено: 511,13.

ВЕРХ: 96,6 %.

Приклад 6

5 (2S, 3S)-3-(((2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-((4-карбамімідоілфеніл)сульфаніл)етоксі)іміно)ацетил)аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,40 (d, J=5,8 Гц, 3 H), 3,28-3,40 (m, 2 H), 3,73 (dd, J=6,0 і 2,5 Гц, 1 H), 4,25 (t, J=6,2 Гц, 2 H), 4,44 (dd, J=7,8 і 2,3 Гц, 1 H), 6,78 і 8,16 (2s, 1 H), 7,22 (br. s, 2 H), 7,57 (m, 2 H), 7,76 (m, 2 H), 8,85 (br. s, 2 H), 9,26 (s, 2 H), 9,21 (s, 1 H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₈H₂₂N₇O₆S₃: 528,08; знайдено: 527,97.

ВЕРХ: 98,3 %.

Приклад 7

15 (2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-((4-карбамімідоілфеніл)сульфаніл)етоксі)іміно)-N-((3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл)етанамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,29 (s, 3 H), 1,43 (s, 3 H), 3,38 (t, J=6,6 Гц, 2 H), 4,25 (t, J=6,6 Гц, 2 H), 4,61 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 7,5 (br. s, 2H), 7,55 (d, J=8,6 Гц, 2 H), 7,75 (d, J=8,6 Гц, 2 H), 8,82 (s, 2 H), 9,23 (s, 2 H), 9,46 (d, J=7,8 Гц, 1 H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₉H₂₄N₇O₇S₃: 558,09; знайдено: 558,09.

ВЕРХ: 92,85 %.

Приклад 8

(2S, 3S)-3-(((2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-((4-карбамімідоілфеніл)аміно)етоксі)іміно)ацетил)аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

25 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,36 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 3,45 (t, J=4,8 Гц, 2 H), 3,66 (dd, J=6,2 і 2,3 Гц, 1 H), 4,20 (t, J=5,0 Гц, 2 H), 4,45 (dd, J=8,0 і 2,5 Гц, 1 H), 6,66-6,86 (m, 3 H), 7,65 (d, J=8,9 Гц, 2 H), 8,28 (br. s, 2 H), 8,77 (s, 2 H), 9,27 (d, J=7,8 Гц, 1 H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₈H₂₃N₈O₆S₂: 511,12; знайдено: 510,96.

ВЕРХ: 95,40 %.

Приклад 9

30 (2S, 3S)-3-(((2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-(4-карбамімідоілфеноксі)етоксі)іміно)ацетил)аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

35 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,33 (d, J=6,3 Гц, 3 H), 3,64 (dd, J=6,1 і 2,7 Гц, 2 H), 4,34 (d, J=5,3 Гц, 2 H), 4,36-4,49 (m, 3 H), 6,78 (s, 1 H), 7,21 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 8,67 (s, 2 H), 9,13 (s, 2 H), 9,31 (d, J=9,2 Гц, 1 H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₈H₂₁N₇O₇S₂: 512,09; знайдено: 512,13.

ВЕРХ: 99,00 %.

Приклад 10

40 (2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-(4-карбамімідоілфеноксі)етоксі)іміно)-N-((2R, 3S)-2-метил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл)етанамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,11 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 4,20-4,44 (m, 5 H), 4,85-5,04 (m, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 7,18 (d, J=8,2 Гц, 3 H), 7,80 (d, J=8,9 Гц, 2 H), 8,67 (s, 2 H), 9,15 (s, 2 H), 9,34 (d, J=8,6 Гц, 1 H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₈H₂₂N₇O₈S₂: 528,10; знайдено: 527,90.

ВЕРХ: 92,10 %.

Приклад 11

(2R, 3S)-3-(((2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-(4-карбамімідоілфеноксі)етоксі)іміно)ацетил)аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

50 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,33 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 3,64 (dd, J=6,0 і 2,1 Гц, 1 H), 4,33 (br. s, 2 H), 4,35-4,47 (m, 3 H), 6,76 (s, 1 H), 7,15-7,27 (m, 4 H), 7,80 (d, J=8,5 Гц, 2 H), 8,65 (br. s, 2 H), 9,12 (br. s, 2 H), 9,29 (d, J=8,2 Гц, 1 H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₁₈H₂₀N₇O₇S₂: 510,09; знайдено: 510,02.

ВЕРХ: 95,60 %.

Приклад 12

55 {(2S, 3S)-3-(((2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-(4-карбамімідоілфеноксі)етоксі)іміно)ацетил)аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-іл)оксі}метансульфонова кислота

60 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,30 (d, J=7,8, 1 H), 3,96 (dd, J=6,2 і 1,9 Гц, 1 H), 4,25-4,35 (m, 2 H), 4,35-4,47 (m, 4 H), 6,76 (s, 1 H), 7,11-7,29 (m, 4 H), 7,82 (d, J=8,9 Гц, 2 H), 9,03 (br. s, 4 H), 9,25 (d, J=7,8 Гц, 1 H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₁₉H₂₂N₇O₈S₂: 540,10; знайдено: 540,10.

ВЕРХ: 98,51 %.

Приклад 13

5 (2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{[2-(4-карбамімідоїл-3-метилфенокси)етоксі]іміно}-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,23 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 4,20-4,31 (m, 2 H), 4,40 (t, J=4,3 Гц, 2 H), 4,59 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,89-7,06 (m, 1 H), 7,40 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 8,85 (s, 2 H), 9,11 (s, 2 H), 9,48 (d, J=7,8 Гц, 1 H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₀H₂₄N₇O₈S₂: 554,11; знайдено: 554,14.

10 ВЕРХ: 97,18 %.

Приклад 14

(2S, 3S)-3-{{(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{[2-(4-карбамімідоїл-3-метилфенокси)етоксі]іміно}ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

15 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,34 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 3,60 (dd, J=6,0 і 2,5 Гц, 1 H), 4,24-4,31 (m, 2 H), 4,35-4,40 (m, 2 H), 4,43 (dd, J=8,2 і 2,7 Гц, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,92-7,05 (m, 2 H), 7,21 (s, 2 H), 7,39 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 8,90 (br. s, 2 H), 9,09 (br. s, 2 H), 9,27 (d, J=8,2 Гц, 1 H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₁₉H₂₂N₇O₇S₂: 524,10; знайдено: 524,06.

ВЕРХ: 96,56 %.

Приклад 15

20 (2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{[2-(4-карбамімідоїлпіридин-4-іл)оксі]етоксі]іміно}-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,22 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,36 – 4,44 (m, 4H), 4,57 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 9,20 – 9,40 (br. s, 2H), 9,45 (m, J=8,2 Гц, 1H).

25 МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₈H₂₃N₈O₈S₂: 543,11; знайдено: 543,08.

ВЕРХ: 98,52 %.

Приклад 16

(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{[2-(4-карбамімідоїлфенокси)етоксі]іміно}-N-[2-оксо-1-(сульфооксі)-1-азаспіро[3.4]окт-3-ил]етанамід

30 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,20 – 1,60 (m, 4H), 1,70 – 1,90 (m, 3H), 2,10 – 2,20 (m, 1H), 4,30 (br. s, 2H), 4,40 (br. s, 2H), 4,65 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,80 (d, J=9,2 Гц, 2H), 8,80 (br. s, 2H), 9,10 (br. s, 2H), 9,48 (d, J=8,3 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₂₁H₂₆N₇O₈S₂: 568,13; знайдено: 568,17.

ВЕРХ: 97,04 %.

35 Приклад 17

(2S, 3S)-3-{{(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{[2-(4-карбамімідоїлфенокси)-2-метилпропокси]іміно}ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

40 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,24-1,47 (d, 3H), 3,71 (br. s, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,44 (br. s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,22 (br. s, 2H), 7,77 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,96 (br. s, 1H), 9,36 (br. s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₂₀H₂₆N₇O₇S₂: 540,13; знайдено: 540,17.

ВЕРХ: 92,38 %.

Приклад 18

45 (2S, 3S)-3-{{(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{[1-(4-карбамімідоїлфенокси)-2-метилпропан-2-іл]оксі]іміно}ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,28-1,46 (m, 9H), 3,66 (dd, J=6,1 і 2,3 Гц, 1H), 4,10 (d, J=1,9 Гц, 2H), 4,44 (dd, J=7,9 і 2,5 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,09-7,31 (m, 4H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,65 (br. s, 2H), 8,98-9,20 (m, 3H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₂₀H₂₆N₇O₇S₂: 540,13; знайдено: 540,08.

50 ВЕРХ: 97,8 %.

Приклад 19

(2S, 3S)-3-{{(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{[2-(4-карбамімідоїл-2-фторфенокси)етоксі]іміно}ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

55 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,34 (d, J=6,0 Гц, 3H), 4,27-4,52 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 7,40-7,54 (m, 1H), 7,78 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,75 (s, 1 H), 8,80 (br. s, 2H), 9,19 (br. s, 2H), 9,31 (s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₁₈H₁₉N₇O₇S₂: 528,08; знайдено: 528,06.

ВЕРХ: 97,7 %.

Приклад 20

60 (2S, 3S)-3-{{(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{[2-(4-карбамімідоїл-2-хлорфенокси)етоксі]іміно}ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,35$ (d, $J=5,8$ Гц, 3H), 3,66 (dd, $J=6,0$ і 2,5 Гц, 1H), 4,44 (s, 4H), 6,76 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,41 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,69-7,89 (m, 1H), 7,96 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 9,28 (d, $J=7,4$ Гц, 4H).

МС (E^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 546,06; знайдено: 546,15.

5 ВЕРХ: 99,0 %.

Приклад 21

(2S, 3S)-3-[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2-[4-(N-гідроксикарбамімідоїл)феноксі]етоксі)іміно]ацетил]аміно]-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

10 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,33$ (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 3,64 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,40-4,42 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,40 (br. s, 2H), 7,68 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 8,85 (br. s, 1H), 9,20 (br. s, 1H), 9,31 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 10,97 (s, 1H).

МС (E^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_8\text{S}_2$: 528,10; знайдено: 528,15.

ВЕРХ: 95,6 %.

15 Приклад 22

(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2-[(4-карбамімідоїлпіридин-2-іл)оксі]етоксі)іміно]-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід

20 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,23$ (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,38-4,41 (m, 2H), 4,50-4,54 (m, 2H), 4,58 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,32 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,40 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 9,30 (br. s, 1H), 9,45 (d, $J=8,2$ Гц, 1H).

МС (E^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 543,11; знайдено: 542,98.

ВЕРХ: 91,72 %.

Приклад 23

25 (2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]-2-[(2-{4-[N-(піперидин-4-іл)карбамімідоїл]феноксі}етоксі)іміно]етанамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,21$ (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,51-1,57 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,52-2,68 (m, 2H), 3,04-3,13 (m, 2H), 3,66-3,79 (m, 1H), 4,26-4,32 (m, 2H), 4,40-4,43 (m, 2H), 4,58 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,16 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,70 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 9,44 (d, $J=8,2$ Гц, 1H).

30 МС (E^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 623,17; знайдено: 622,94.

ВЕРХ: 96,71 %.

Приклад 24

(2Z)-2-[(2-{4-[N-(2-Аміноетил)карбамімідоїл]феноксі}етоксі)іміно]-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід

35 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 + ТФК): $\delta=1,18$ (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,48 (t, $J=1,7$ Гц, 2H), 3,95 (s, 4H), 4,29-4,45 (m, 2H), 4,44-4,58 (m, 2H), 4,59 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,14-7,27 (m, 4H), 7,89 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 9,68 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 10,27 (s, 1H).

МС (E^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 583,14; знайдено: 583,14.

ВЕРХ: 98,64 %.

40 Приклад 25

(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2-[4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)феноксі]етоксі)іміно]-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід

45 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 + ТФК): $\delta=1,19$ (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,94 (s, 4H), 4,33-4,43 (m, 2H), 4,47-4,56 (m, 2H), 4,60 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,18 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,89 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 9,69 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 10,26 (s, 1H), 12,05-12,49 (m, 3H).

МС (E^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_8\text{S}_2$: 566,11; знайдено: 566,16.

ВЕРХ: 98,64 %.

Приклад 26

50 (2S і 2R)-2-[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2S, 3S)-2-метил-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл]аміно]-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-(4-карбамімідоїлфенокси)пропанова кислота

Епімер А

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,29$ (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 3,61 (dd, $J=5,7$ і 2,8 Гц, 1H), 4,31-4,55 (m, 3H), 4,82 (br. s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,11-7,30 (m, 4H), 7,78 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 8,85 (br. s, 2H), 9,08 (br. s, 2H).

55 МС (E^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{O}_9\text{S}_2$: 554,08; знайдено: 554,20.

ВЕРХ: 99,59 % (RT (час утримання): 11,050 хв).

Епімер В

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,33$ (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 3,75 (br. s, 1H), 4,33-4,58 (m, 3H), 4,85 (br. s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,15-7,29 (m, 4H), 7,78 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 8,75-8,91 (m, 2H), 9,09 (s, 2H).

60

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₁₉H₂₀N₇O₉S₂: 554,08; знайдено: 554,20.

ВЕРХ: 98,82 % (RT: 11,168 хв).

Приклад 27

- 5 (2S, i 2R)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-(4-карбамімідоілфеноксипропанова кислота

Епімер А

- 10 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,10 (s, 3H) 1,40 (s, 3H), 4,40 (m, 2H), 4,60 (d, J=6,6 Гц, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,17 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,24 (br. s, 2H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,60 (s, 2H), 9,27 (s, 2H), 9,40 (d, J=6,6 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР: - 74.

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₀H₂₂N₇O₁₀S₂: 584,09; знайдено: 584,08.

ВЕРХ: 97,15 %.

Епімер В

- 15 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,24 (s, 3H) 1,420 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,60 (d, J=6,6 Гц, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,24 (br. s, 2H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,64 (s, 2H), 9,18 (s, 2H), 9,40 (d, J=6,6 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР: - 74.

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₀H₂₂N₇O₁₀S₂: 584,09; знайдено: 584,08.

ВЕРХ: 97,08 %.

Приклад 28

- 20 (2S, 3S)-3-({[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(6-карбамімідоілпіридазин-3-іл)оксі]етоксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,35 (d, J=6,2 Гц, 3H), 3,62 (dd, J=6,3 і 2,8 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=7,9 і 2,6 Гц, 1H), 4,48 (t, J=4,4 Гц, 2H), 4,69-4,85 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,64 (d, J=9,4 Гц, 1H), 8,31 (d, J=9,4 Гц, 1H), 9,26 (d, J=7,9 Гц, 1H).

- 25 МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₁₆H₁₈N₉O₇S₂: 512,51; знайдено: 512,08.

ВЕРХ: 92,31 %.

Приклад 29

- 30 (2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(6-карбамімідоілпіридазин-3-іл)оксі]етоксі}іміно)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,24 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,45-4,52 (m, 2H), 4,56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,68-4,84 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,4 Гц, 1H), 8,31 (d, J=9,4 Гц, 1H), 9,23 (br. s, 2H), 9,46 (br. s, 1H), 9,69 (br. s, 2H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₁₇H₂₀N₉O₈S₂: 542,54; знайдено: 542,13.

ВЕРХ: 91,40 %.

- 35 Приклад 30

(2S, 3S)-3-({[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(5-карбамімідоілпіразин-2-іл)оксі]етоксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

- 40 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,36 (d, J=6,2 Гц, 3H), 3,64 (dd, J=6,3 і 2,5 Гц, 1H), 4,32-4,54 (m, 3H), 4,60-4,77 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,2 Гц, 1H), 9,01 (d, J=1,2 Гц, 1H), 9,11 (s, 2H), 9,31 (d, J=7,9 Гц, 1H), 9,47 (s, 2H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₁₆H₁₈N₉O₇S₂: 512,51; знайдено: 512,20.

ВЕРХ: 95,45 %.

Приклад 31

- 45 (2S, 3S)-3-({[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(4-карбамімідоіл-1,3-тіазол-2-іл)оксі]етоксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,37 (d, J=6,2 Гц, 3H), 3,58-3,72 (m, 1H), 4,36-4,55 (m, 3H), 4,64-4,76 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 9,14 (s, 2H), 9,33 (d, J=7,9 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₁₅H₁₇N₈O₇S₃: 517,55; знайдено: 517,23.

ВЕРХ: 98,78 %.

- 50 Приклад 32

(2S, 3S)-3-({[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(4-карбамімідоілтіофен-2-іл)метоксі]іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

- 55 ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,38 (d, J=6,2 Гц, 3H), 3,68 (dd, J=6,2 і 2,6 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=7,9 і 2,6 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,49 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,17 (s, 2H), 9,34 (d, J=7,6 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₅H₁₈N₇O₆S₃: 488,54; знайдено: 488,00.

ВЕРХ: 95,07 %.

Приклад 33

- 60 (2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(6-карбамімідоіл-5-гідроксипіридин-3-іл)оксі]етоксі}іміно)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,23$ (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,34 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,44 (t, $J=4,1$ Гц, 2H), 4,60 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,97 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,84 (s, 2H), 9,45 (d, $J=7,9$ Гц, 1H).

МС (ЕР $^+$) m/z : [M-H] $^-$ розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_9\text{S}_2$: 557,55; знайдено: 557,08.

5 ВЕРХ: 94,21 %.

Приклад 34

(2S, i 2R)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-(4-карбамімідоіл-3-гідроксифеноксипропанова кислота

10 Епімер А

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,19$ (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 4,30 – 4,40 (m, 2H), 4,60 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,95 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,25 (br s, 2H), 7,57 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,82 (s, 2H), 9,40 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 11,29 (s, 1H). ^{19}F ЯМР: - 74 част./млн.

МС (ЕР $^+$) m/z : [M-H] $^-$ розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_{11}\text{S}_2$: 600,08; знайдено: 600,06.

15 ВЕРХ: 91,6 %.

Епімер В

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,24$ (s, 3H), 1,420 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,60 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,24 (br s, 2H), 7,80 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,64 (s, 2H), 9,18 (s, 2H), 9,40 (d, $J=6,6$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР: - 74 част./млн.

20 МС (ЕР $^+$) m/z : [M-H] $^-$ розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_{11}\text{S}_2$: 600,08; знайдено: 600,06.

ВЕРХ: 95,4 %.

Приклад 35

(2S, 3S)-3-{{[(2Z)-2-{{[2-(2-Аміно-4-карбамімідоілфенокс)етоксі]іміно}-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

25 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,32$ (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,52-3,69 (m, 1H), 4,25-4,35 (m, 2H), 4,37-4,50 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,92-7,12 (m, 3H), 8,56 (s, 2H), 8,99 (s, 2H), 9,32 (d, $J=7,3$ Гц, 1H).

МС (ЕР $^+$) m/z : [M-H] $^-$ розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_2$: 525,55; знайдено: 525,16.

ВЕРХ: 98,17 %.

Приклад 36

30 (2S, i 2R)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-{{(6-карбамімідоілпіридин-3-іл)окси}пропанова кислота

Епімер А

35 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,21$ (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 4,56 (m, 2H), 4,66 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,76-4,98 (br, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,78 (dd, $J=8,8$ і 2,9 Гц, 2H), 8,25 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,53 (s, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,09 (br. s, 2H), 9,34 (br. s, 2H).

МС (ЕР $^+$) m/z : [M-H] $^-$ розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 585,10; знайдено: 585,15.

ВЕРХ: 92,9 %.

Епімер В

40 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,28$ (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 4,35-4,49 (m, 1H), 4,59 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,72-4,91 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,80 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,51 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,13 (br. s, 2H), 9,33 (br. s, 2H).

МС (ЕР $^+$) m/z : [M-H] $^-$ розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 585,10; знайдено: 585,15.

ВЕРХ: 91,5 %.

45 Приклад 37

(2S, 3S)-3-{{[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3-4-карбамімідоілфеноксипропокси]іміно}ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

50 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,27$ (d, $J=8,20$ Гц, 3H), 2,01-2,11 (m, 2H), 3,58-3,68 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 2H), 4,22 (t, $J=5,66$ Гц, 2H), 4,43 (dd, $J=8,20$, 2,73 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,14 (d, $J=8,98$ Гц, 2H), 7,78 (d, $J=8,59$ Гц, 2H), 8,66 (br. s, 2H), 9,07 (br. s, 2H), 9,33 (d, $J=8,20$ Гц, 1H).

МС (ЕР $^+$) m/z : [M+H] $^+$ розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 525,57; знайдено: 526,27.

ВЕРХ: 98,74 %.

Приклад 38

55 (2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-{{(3S)-1-гідрокси-2,2-диметил-4-оксоазетидин-3-іл}-2-{{[4-(N-2-{{(імінометил)аміно}етил}карбамімідоіл)фенокс]етоксі]іміно}етанамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 + ТФК): $\delta=1,18$ (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,56 (br s, 4H), 4,340-4,37 (m, 2H), 4,50 – 4,52 (m, 2H), 4,60 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 9,00 – 9,10 (m, 2H), 9,32 – 9,53 (m, 2H), 9,61 – 9,69 (m, 2H).

60 МС (ЕР $^+$) m/z : [M+H] $^+$ розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}_2$: 612,17; знайдено: 612,01.

ВЕРХ: 90,08 %.

Приклад 39

(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]-2-[[2-(4-{N-[(3S)-піролідин-3-іл]карбамімідоїл}феноксі)етоксі]іміно]етанамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,21 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,79-1,97 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,80-2,97 (m, 1H), 3,00-3,15 (m, 3H), 4,14-4,20 (m, 1H), 4,26-4,30 (m, 2H), 4,38-4,42 (m, 2H), 4,58 (d, J=7,82 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,14 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,71 (d, J=9,0 Гц, 2H), 9,44 (d, J=7,8 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₃H₂₉N₈O₈S₂: 609,16; знайдено: 609,00.

ВЕРХ: 91,82 %.

Приклад 40

(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[[2-(4-{N-[2-(диметиламіно)етил]карбамімідоїл}феноксі)етоксі]іміно]-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,19 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,50 (s, 6H), 3,34-3,53 (m, 2H), 3,68-3,84 (m, 2H), 4,21-4,37 (m, 2H), 4,37-4,50 (m, 2H), 4,59 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,19 (d, J=8,99 Гц, 2H), 7,53 (br. s, 1H), 7,79 (d, J=8,9 Гц, 2H), 9,10 (s, 1H), 9,48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 9,57 (br. s, 2H), 9,84 (br. s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₃H₃₁N₈O₈S₂: 611,17; знайдено: 611,01.

ВЕРХ: 97,87 %.

Приклад 41

(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[[2-(4-карбамімідоїлфеноксі)етоксі]іміно]-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,21 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 4,19-4,50 (m, 4H), 4,59 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,06-7,31 (m, 2H), 7,81 (d, J=8,9 Гц, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,14 (s, 2H), 9,47 (d, J=7,8 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₉H₂₃N₇O₈S₂: 542,10; знайдено: 542,01.

ВЕРХ: 92,4 %.

Приклад 42

(4S)-4-[[[4-[2-((1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно]-2-оксоетиліден]аміно]оксі)етокси]феніл](іміно)метил]аміно]-N-диметил-L-пролінамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,19 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,80-3,10 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,27-4,32 (m, 2H), 4,40-4,43 (m, 2H), 4,44-4,53 (m, 1H), 4,57 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,65-4,75 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,20-7,39 (m, 1H), 7,73 (d, J=8,2 Гц, 2H), 8,71-8,85 (m, 1H), 9,18 (br. s, 1H), 9,35-9,47 (m, 2H), 9,59 (br. s, 1H), 9,89-10,01 (m, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₆H₃₄N₉O₉S₂: 680,19; знайдено: 680,05.

ВЕРХ: 91,92 %.

Приклад 43

(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]-2-[[2-(4-{N-[(3S)-1-етанімідоїлпіролідин-3-іл]карбамімідоїл}феноксі)етоксі]іміно]етанамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,19 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,25 (d, J=5,4 Гц, 3H), 3,49-3,65 (m, 2H), 3,69-3,83 (m, 3H), 3,85-3,98 (m, 1H), 4,28-1,30 (m, 2H), 4,40-4,42 (m, 2H), 4,47-4,49 (m, 1H), 4,57 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,24-7,40 (m, 1H), 7,72 (d, J=8,2 Гц, 2H), 8,45 (s, 1H), 9,15-9,35 (m, 2H), 9,44 (d, J=7,4 Гц, 1H), 9,45-9,55 (m, 1H), 9,61-9,70 (m, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₂₅H₃₄N₉O₈S₂: 652,20; знайдено: 651,92.

ВЕРХ: 86,7 %.

Приклад 44

(2R і 2S)-3-{4-[N-(2-Аміноетил)карбамімідоїл]феноксі}-2-[[[1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно]-2-оксоетиліден]аміно]окси]пропанова кислота

Епімер А

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,26 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 3,14-3,21 (m, 2H), 3,57 – 3,62 (m, 2H), 4,37-4,46 (m, 2H), 4,57 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,95-4,96 (m, 1H), 6,51 (br. s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,23 (br. s, 2H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,87 (br. s, 3H), 8,98 (br. s, 1H), 9,38 (d, J=7,3 Гц, 1H), 9,48 (br. s, 2H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₂H₂₇N₈O₁₀S₂: 627,13; знайдено: 626,99.

ВЕРХ: 97,08 % (RT: 8,435 хв).

Епімер В

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,22$ (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 3,15-3,22 (m, 2H), 3,57 – 3,62 (m, 2H), 4,42-4,44 (m, 2H), 4,56 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,95-4,99 (m, 1H), 6,50 (br. s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,18 – 7,22 (m, 4H), 7,80 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,84 (br. s, 3H), 8,98 (br. s, 1H), 9,35 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 9,43-9,47 (br. s, 2H).

5 МС (ЕР $^-$) m/z: [M-H] $^-$ розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 627,13; знайдено: 626,99.
ВЕРХ: 97,02 % (RT: 8,793 хв).

Приклад 45

(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-([[(2R і 2S)-1-(4-карбамімідоїлфенокси)-3-гідроксипропан-2-іл]оксі]іміно)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід

10 Епімер А

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,20$ (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,59-3,77 (m, 2H), 4,21-4,29 (m, 2H), 4,38-4,44 (m, 1H), 4,56 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,81 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 8,66 (s, 2H), 9,14 (s, 2H), 9,37 (d, $J=7,6$ Гц, 1H).

МС (ЕР $^-$) m/z: [M-H] $^-$ розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_9\text{S}_2$: 570,11; знайдено: 570,08.

15 ВЕРХ: 87,39 % (RT: 2,210 хв).

Епімер В

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,21$ (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 3,65-3,72 (m, 2H), 4,15-4,22 (m, 1H), 4,24-4,30 (m, 1H), 4,38-4,44 (m, 1H), 4,56 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,16 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,79 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 8,64 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 9,34 (d, $J=7,6$ Гц, 1H).

МС (ЕР $^-$) m/z: [M-H] $^-$ розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_9\text{S}_2$: 570,11; знайдено: 570,08.

ВЕРХ: 92,48 % (RT: 2,317 хв).

Приклад 46

3-([[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно]-2-оксоетиліден]аміно)окси)-4-(4-карбамімідоїлфенокси)бутанова кислота

25 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,24$ (d, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,65-2,76 (m, 2H), 4,26 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,57 (dd, $J=7,6$ і 3,7 Гц, 1H), 4,77 (br. s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,18 (dd, $J=9,0$ і 3,1 Гц, 2H), 7,23-7,32 (br. s, 2H), 7,81 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 8,70 (br. s, 2H), 9,13 (s, 2H), 9,36 (m, 1H).

МС (ЕР $^+$) m/z: [M+H] $^+$ розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2$: 600,11; знайдено: 599,98.

ВЕРХ: 95,2 %.

30 Приклад 47

(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-([2-(4-карбамімідоїлфеноксі)етоксі]іміно)-N-[(2S, 3S)-2-метил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,32$ (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,28-4,48 (m, 2H), 4,40-4,48 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,28 – 7,32 (m, 3H), 7,80 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,15 (s, 2H), 9,44 (d, $J=8,6$ Гц, 1H).

МС (ЕР $^+$) m/z: [M+H] $^+$ розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_8\text{S}_2$: 528,10; знайдено: 528,10.

ВЕРХ: 92,75 %.

Приклад 48

(2R, 3S)-3-([[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-([3-(4-карбамімідоїлфенокси)пропоксі]іміно)ацетил]аміно]-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,30$ (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 2,08 (m, 2H), 3,17 – 4,25 (m, 5H), 4,44 (dd, $J=2,4$ і 7,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,11 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 8,68 (s, 2H), 9,09 (s, 2H), 9,35 (d, $J=8,2$ Гц, 1H).

МС (ЕР $^+$) m/z: [M+H] $^+$ розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 526,12; знайдено: 526,08.

ВЕРХ: 94,79 %.

Приклад 49

(2S, 3S)-3-([[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-([2-(2-бром-4-карбамімідоїлфеноксі)етоксі]іміно)ацетил]аміно]-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,36$ (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 3,67 (dd, $J=2,7$ і 5,8 Гц, 1H), 4,36-4,52 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 7,37 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,80 (br. s, 2H), 9,20 (br. s, 2H), 9,30 (br. s, 1H).

МС (ЕР $^-$) m/z: [M-H] $^-$ розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 590,00; знайдено: 589,88.

ВЕРХ: 93,93 %.

55 Приклад 50

(2S, 3S)-3-([[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-([2-(4-карбамімідамідофеноксі)етоксі]іміно)ацетил]аміно]-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,35$ (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,64 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,03 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,17 (s, 6H), 9,34 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

60

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₈H₂₂N₈O₇S₂: 527,10; знайдено: 527,02.

ВЕРХ: 93,93 %.

Приклад 51

(2S,

3S)-3-(((2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((3-(4-

5 карбамімідамідофенокси)пропокси)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,35 (d, J=6,0 Гц, 2H,), 2,07 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 4,06 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,23 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,50 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,01 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,16 (br. s, 6H), 9,33 (s, 1H), 9,36 (d, J=8,8 Гц, 1H).

10 МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₉H₂₄N₈O₇S₂: 541,12; знайдено: 541,01.

ВЕРХ: 95,00 %.

Приклад 52

(2Z)-2-(5-Аміно-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-((2-(4-карбамімідоїлфенокси)етокси)іміно)-N-((2S, 3S)-1-гідрокси-2-метил-4-оксоазетидин-3-іл)етанамід

15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,32 (d, J=6,0 Гц, 3H), 3,57 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,40 (dd, J=2,4 і 7,6 Гц, 2H), 4,49 (m, 2H), 7,21 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,16 (s, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,13 (s, 2H), 9,33 (s, 2H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₇H₂₀N₈O₇S₂: 512,09; знайдено: 512,85.

ВЕРХ: 91,20 %.

Приклад 53

(2S,

3S)-3-(((2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-(3-

карбамімідоїлфенокси)етокси)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,33 (d, J=6,0 Гц, 3H), 3,66 (qd, J=2,5 і 6,0 Гц, 1H), 4,26-4,36 (m, 2H), 4,36-4,51 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,51 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,94 (br. s, 2H), 9,25 (br. s, 2H), 9,37 (d, J=7,9 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₁₈H₂₁N₇O₇S₂: 512,09; знайдено: 511,97.

ВЕРХ: 90,81 %.

Приклад 54

(2S,

3S)-3-(((2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-{4-[N-(пропан-2-

30 іл)карбамімідоїлфенокси)етокси)іміно]ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,23 (d, J=6,4 Гц, 6H), 1,31 (d, J=6,4 Гц, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,29 (d, J=4,0 Гц, 2H), 4,39 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,65 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,68 (s, 2H), 9,06 (br. s, 1H), 9,26 (d, J=8,0 Гц, 1H).

35 МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₁H₂₆N₇O₇S₂: 552,13; знайдено: 551,90.

ВЕРХ: 94,27 %.

Приклад 55

(2S,

3S)-3-(((2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((4-

40 карбамімідоїлбензил)оксі)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,38 (d, J=6,4 Гц, 3H), 3,65 (dd, J=2,5 і 6,0 Гц, 1H), 4,45 (dd, J=2,9 і 7,9 Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,28 (br. s, 2H), 7,59 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,86 (s, 2H), 9,24 (s, 1H), 9,44 (d, J=7,9 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₇H₂₀N₇O₆S₂: 482,09; знайдено: 481,93.

ВЕРХ: 96,47 %.

Приклад 56

(2S,

3S)-3-(((2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-((4-карбамімідоїлтіофен-2-

іл)метокси)етокси)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

50 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,36 (d, 3H), 3,61-3,80 (m, 3H), 4,16-4,28 (m, 2H), 4,41 (dd, J=7,9, 2,6 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,45 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,70 (br. s, 2H), 9,10 (br. s, 2H), 9,28 (d, J=7,6 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₁₇H₂₀N₇O₇S₃: 530,59; знайдено: 530,07.

ВЕРХ: 97,62 %.

Приклад 57

(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-(((4-карбамімідоїлбензил)оксі)іміно)-N-((3S)-2,2-диметил-4-

55 оксо-1-(сульфоокси)азетидин-3-іл)етанамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,22 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 4,60-4,66 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,59 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,78 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,22 (s, 1H), 9,07-9,17 (m, 2H), 9,19-9,27 (m, 1H), 9,59 (d, J=7,9 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₁₈H₂₀N₇O₇S₂: 510,08; знайдено: 510,16.

ВЕРХ: 99,75 %.

Приклад 58

(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[[3-(4-карбамімідоїлфенокси)пропокси]іміно]-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфоокси)азетидин-3-іл]етанамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ =1,23 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,03-2,13 (m, 2H), 4,17 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,23 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,60 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,16 (d, J=9,2 Гц, 2H), 7,81 (d, J=8,9 Гц, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 9,49 (d, J=7,9 Гц, 1H).

МС (ЕР $^+$) m/z: [M+H] $^+$ розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_8\text{S}_2$: 556,12; знайдено: 556,14.

ВЕРХ: 98,10 %.

Приклад 59

(2S, 3S)-3-(((2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-([4-карбамімідоїл-2-(гідроксиметил)фенокси]етоксі)іміно)ацетил)аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4): δ =1,45 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,82 (dd, J=2,7 і 6,1 Гц, 1H), 4,39-4,49 (m, 1H), 4,50-4,62 (m, 2H), 4,66-4,81 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,19 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=2,3 і 8,7 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,9 Гц, 1H).

МС (ЕР $^+$) m/z: [M-H] $^-$ розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_8\text{S}_2$: 540,1; знайдено: 540,1.

ВЕРХ: 86,90 %.

Приклад 60

(2S, 3S)-3-(((2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-([4-карбамімідоїл-2-((формілокси)метил)фенокси]етоксі)іміно)ацетил)аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ =1,33 (d, J=6,2 Гц, 3H), 3,62 (dd, J=2,5 і 6,0 Гц, 1H), 4,27-4,50 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,75 (s, 2H), 7,21 (s, 0H), 7,31 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,65-7,93 (m, 3H), 8,27-8,43 (m, 2H), 9,11 (br. s, 1H), 9,28 (d, 2H).

МС (ЕР $^-$) m/z: [M-H] $^-$ розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_9\text{S}_2$: 568,09; знайдено: 568,09.

ВЕРХ: 86,60 %.

Приклад 61

(2S, 3S)-3-(((2Z)-2-(2-Аміно-5-хлор-1,3-тіазол-4-іл)-2-([4-карбамімідоїлфенокси]етоксі)іміно)ацетил)аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ =1,31 (d, J=6,3 Гц, 3H), 3,60 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 7,21 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,80 (d, J=9,2 Гц, 2H), 8,66 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 9,30 (d, J=8,4 Гц, 1H).

МС (ЕР $^-$) m/z: [M-H] $^-$ розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 544,05; знайдено: 544,14.

ВЕРХ: 97,10 %.

Приклад 62

(2S, 3S)-3-(((2Z)-2-([2-([4-(2-Аміно-2-іміноетил)фенокси]етоксі)іміно)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)ацетил)аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ =1,23-1,46 (m, 3H), 2,49 (br. s, 1H), 3,56-3,75 (m, 2H), 4,09-4,27 (m, 2H), 4,27-4,52 (m, 2H), 6,56-6,83 (m, 1H), 6,86-7,04 (m, 2H), 7,17-7,43 (m, 3H), 8,32-8,53 (m, 2H), 8,82-9,10 (m, 2H), 9,26 (s, 1H).

МС (ЕР $^+$) m/z: [M+H] $^+$ розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 526,12; знайдено: 526,13.

ВЕРХ: 95,50 %.

Приклад 63

(2S, 3S)-3-(((2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-([2-([4-(формілгідразиніл)(іміно)метил]фенокси]етоксі)іміно)ацетил)аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ =1,34 (d, J=6,2 Гц, 3H), 3,44 (br. s, 2H), 3,61-3,73 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 2H), 4,38-4,48 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,78 (d, J=8,9 Гц, 2H), 8,23 (s, 1H), 9,32 (d, J=7,8 Гц, 1H), 9,41 (br. s, 1H), 9,80 (br. s, 1H), 10,73 (s, 1H).

МС (ЕР $^+$) m/z: [M+H] $^+$ розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 555,56; знайдено: 555,23.

ВЕРХ: 92,05 %.

Приклад 64

(2S, 3S)-3-(((2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-([2-([4-(гідразиніл)(іміно)метил]фенокси]етоксі)іміно)ацетил)аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ =1,40 (d, J=6,2 Гц, 3H), 3,58-3,71 (m, 1H), 4,26-4,36 (m, 2H), 4,35-4,51 (m, 3H), 5,13-5,31 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,28 (br. s, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,78 (d, J=8,9 Гц, 2H), 8,72 (br. s, 1H), 9,26 (br. s, 2H), 10,75 (br. s, 1H).

МС (ЕР $^-$) m/z: [M-H] $^-$ розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_2$: 525,54; знайдено: 525,31.

ВЕРХ: 96,80 %.

Приклад 65

(2S, 3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(5-карбамімідоіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)оксі]етоксі}іміно)ацетил]аміно]-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,39 (d, J=6,25 Гц, 3H), 3,64 (dd, J=6,1 і 2,5 Гц, 1H), 4,38-4,52 (m, 3H), 4,81 (d, J=4,7 Гц, 2H), 6,78 (s, 1H), 9,29 (d, J=8,2 Гц, 1H), 9,42 (s, 2H), 9,78 (s, 2H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₄H₁₇N₉O₇S₃: 518,04; знайдено: 518,17.

ВЕРХ: 94,0 %.

Приклад 66

(2S, 3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-(4-карбамімідоілфеноксі)етоксі}іміно)ацетил]аміно]-2-карбамоіл-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=4,35 (m, 4H), 5,26-5,43 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 8,55-8,82 (m, 2H), 9,05-9,33 (m, 2H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₈H₂₁N₈O₈S₂: 541,09; знайдено: 541,23.

ВЕРХ: 91,2 %.

Приклад 67

(2S, 3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(3-карбамімідоіл-1,2-оксазол-5-іл)оксі]етоксі}іміно)ацетил]аміно]-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,38 (d, J=6,2 Гц, 3H), 3,67 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,32-4,51 (m, 5H), 6,76 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,23 (s, 3H), 8,32 (s, 2H), 9,31 (d, J=8,2 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₅H₁₈N₈O₈S₂: 503,06; знайдено: 503,20.

ВЕРХ: 91,9 %.

Приклад 68

(2S, 3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[4-(N-метилкарбамімідоіл)феноксі]етоксі}іміно)ацетил]аміно]-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,33 (d, J=6,2 Гц, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,61-3,67 (m, 1H), 4,29-4,35 (m, 2H), 4,38-4,42 (m, 2H), 4,43 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,72 (d, J=8,9 Гц, 2H), 8,41-8,47 (m, 1H), 9,28 (d, J=8,2 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁺ розраховано для C₁₉H₂₂N₇O₇S₂: 524,55; знайдено: 524,25.

ВЕРХ: 97,51 %.

Приклад 69

(2S, 3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[4-(N-(2-гідроксіетил)карбамімідоіл)феноксі]етоксі}іміно)ацетил]аміно]-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,32 (d, J=6,2 Гц, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,56-3,71 (m, 2H), 4,22-4,36 (m, 3H), 4,36-4,51 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 7,11-7,26 (m, 4H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,30 (s, 1H), 9,27 (d, J=7,8 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁺ розраховано для C₂₀H₂₄N₇O₈S₂: 554,58; знайдено: 554,26.

ВЕРХ: 97,00 %.

Приклад 70

(2S, 3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[4-(N-[2-(формілокси)етил]карбамімідоіл)феноксі]етоксі}іміно)ацетил]аміно]-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,31 (d, J=6,2 Гц, 3H), 3,40-3,42 (m, 2H), 3,58-3,71 (m, 2H), 4,26-4,36 (m, 4H), 4,36-4,44 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 7,15-7,24 (m, 4H), 7,68 (d, J=8,9 Гц, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,27 (d, J=7,8 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁺ розраховано для C₂₁H₂₄N₇O₉S₂: 582,59; знайдено: 582,27.

ВЕРХ: 91,79 %.

Приклад 71

(2S, 3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(3-карбамімідоіл-1-метил-1H-піразол-5-іл)оксі]етоксі}іміно)ацетил]аміно]-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,37 (d, J=5,8 Гц, 3H), 3,65-3,68 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,30-4,37 (m, 2H), 4,41 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 8,36 (br. s, 1H), 9,34 (d, J=8,0 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₁₆H₂₁N₉O₇S₂: 516,10; знайдено: 516,10.

ВЕРХ: 96,30 %.

Приклад 72

(2S, 3S)-3-[[[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(5-карбамімідоіл-1-метил-1H-піразол-3-іл)оксі]етоксі}іміно)ацетил]аміно]-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,35$ (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 3,53-3,72 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,34 (d, $J=5,5$ Гц, 4H), 4,38-4,51 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,21 (br. s, 2H), 8,17 (s, 1H), 9,27 (d, $J=8,0$ Гц, 1H).

МС (E^+) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2$: 514,10; знайдено: 514,16.

5 ВЕРХ: 97,70 %.

Приклад 73

N-[[4-[2-((1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден]аміно]оксі]етокси]феніл}(іміно)метил]гліцин

10 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,22$ (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,31 (dt, $J=1,9$ і 3,6 Гц, 1H), 2,61-2,68 (m, 2H), 4,24-4,31 (m, 2H), 4,35-4,41 (m, 2H), 6,58 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,14 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,71 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 8,42 (br. s, 1H), 9,43 (d, $J=8,2$ Гц, 1H).

МС (E^+) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2$: 598,59; знайдено: 598,12.

ВЕРХ: 84,19 %.

Приклад 74

15 (2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-((2-карбамімідоіл-5-метил-1,3-тіазол-4-іл)оксі]етоксі)іміно)-N-((3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл)етанамід

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,22$ (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,38 (d, $J=4,7$ Гц, 2H), 4,54 (q, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,57 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 9,45 (d, $J=7,8$ Гц, 1H).

20 МС (E^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_3$: 563,07; знайдено: 563,09.

ВЕРХ: 98,60 %.

Приклад 75

2-((1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден]аміно]окси)-3-(4-карбамімідоілфеноксі)пропанамід

25 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,15$ (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 4,33-4,47 (m, 1H), 4,56-4,66 (m, 2H), 4,80-4,91 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,12-7,23 (m, 2H), 7,74-7,90 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

МС (E^+) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_9\text{S}_2$: 583,10; знайдено: 582,90.

ВЕРХ: 75,70 %.

30 Приклад 76

(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-((3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл)-2-((2-{4-[N-(піридин-2-ілметил)карбамімідоіл]феноксі]етоксі)іміно]етанамід

35 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,22$ (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,29 (br. s, 2H), 4,41 (d, $J=4,6$ Гц, 2H), 4,59 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,11-7,25 (m, 4H), 7,36 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,71-7,92 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,58 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 9,45 (d, $J=7,8$ Гц, 1H).

МС (E^+) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 631,66; знайдено: 631,06.

ВЕРХ: 95,66 %.

Приклад 77

40 {(2S, 3S)-3-((2Z)-2-((2-{4-[N-(2-Аміноетил)карбамімідоіл]феноксі]етоксі)іміно)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-іл]окси}метансульфонова кислота

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,37$ (d, $J=5,8$ Гц, 3H), 3,17-3,31 (m, 2H), 3,64-3,76 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 1H), 4,33-4,53 (m, 6H), 4,60 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,26 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,82-7,92 (m, 2H), 8,00 (br. s, 2H), 9,08 (br. s, 1H), 9,46-9,64 (m, 3H).

МС (E^+) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 583,14; знайдено: 582,75.

45 ВЕРХ: 87,53 %.

Приклад 78

(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-{4-[N-(2-карбамімідамодіетил)карбамімідоіл]феноксі]етоксі)іміно)-N-((3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл)етанамід

50 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,19$ (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,47-3,53 (m, 4H), 4,25-4,35 (m, 2H), 4,36-4,46 (m, 2H), 4,58 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,25 (br. s, 2H), 7,71-7,77 (m, 3H), 8,96 (s, 1H), 9,41 (br. s, 1H), 9,44 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 9,57 (t, $J=5,0$ Гц, 1H).

МС (E^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}_2$: 627,18; знайдено: 626,92.

55 ВЕРХ: 91,16 %.

Приклад 79

1-(2-((4-[2-((1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл)аміно)-2-

оксоетиліден]аміно]оксі]етокси]феніл}(іміно)метил]аміно)етил)-1-метилпіролідинійхлорид

60 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=1,17$ (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,13 (br. s, 4H), 3,49-3,56 (m, 2H),

3,59 – 3,63 (m, 2H), 3,67 – 3,71 (m, 2H), 3,87 – 3,89 (m, 2H), 4,31 – 4,33 (m, 2H), 4,41 – 4,43 (m, 2H), 4,57 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,26 (br. s, 2H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2H), 9,14 (br. s, 1H), 9,43 (d, J=7,6 Гц, 1H), 9,60 – 9,63 (m, 2H).

МС (ЕР⁺) m/z: М⁺ розраховано для C₂₆H₃₇N₈O₈S₂: 653,22; знайдено: 653,05.

5 ВЕРХ: 96,65 %.

Приклад 80

(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]-2-[(2-{4-[іміно(піперазин-1-іл)метил]феноксі}етоксі)іміно]етанамід

10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,16 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,26 (br. s, 2H), 3,59 (br. s, 2H), 3,88 (br. s, 2H), 4,30 (br. s, 2H), 4,42 (d, J=4,6 Гц, 2H), 4,57 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,19 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,60 (d, J=8,5 Гц, 2H), 9,09 (br. s, 2H), 9,32 (br. s, 1H), 9,44 (d, J=7,8 Гц, 1H), 9,64 (s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₃H₂₉N₈O₈S₂: 609,15; знайдено: 609,13.

ВЕРХ: 89,11 %.

15 Приклад 81

(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-([1-(4-карбамімідоїлфенокси)-4-гідроксибутан-2-іл]оксі)іміно)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід

Епімер А

20 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,27 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,14 (, J=8,8 Гц, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,46 (br. s, 4H), 9,42 (d, J=7,2 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₁H₂₇N₇O₉S₂: 584,13; знайдено: 584,01.

ВЕРХ: 95,20 %.

Епімер В

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,23 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,60 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,14 (, J=8,8 Гц, 2H), 7,221 (s, 2H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,49 (br. s, 4H), 9,38 (d, J=7,2 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₁H₂₇N₇O₉S₂: 584,13; знайдено: 584,01.

ВЕРХ: 92,70 %.

30 Приклад 82

(2Z)-2-([2-([6-[N-(2-Аміноетил)карбамімідоїл]піридин-3-іл]оксі)етоксі]іміно)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід

35 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=3,15 (dd, J=4,1 і 10,4 Гц, 2H), 3,69 (dd, J=5,9 і 12,1 Гц, 2H), 4,41-4,45 (m, 4H), 4,58 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,76-7,86 (m, 4H), 8,25 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,51 (d, J=2,7 Гц, 1H), 9,25 (br. s, 1H), 9,43 (d, J=7,8 Гц, 1H), 9,72 (br. s, 1H), 9,80 (s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₂₀H₂₈N₉O₈S₂: 586,15; знайдено: 586,14.

ВЕРХ: 94,78 %.

Приклад 83

40 (2Z)-2-[(2-{4-[N-(3-Амінопропіл)карбамімідоїл]феноксі}етоксі)іміно]-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід

45 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,20 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,81-1,98 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 2H), 4,24-4,36 (m, 2H), 4,37-4,47 (m, 2H), 4,58 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,76-7,89 (m, 2H), 8,92 (br. s, 1H), 9,37 (br. s, 1H), 9,46 (d, J=7,8 Гц, 1H), 9,59 (br. s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₂₂H₃₁N₈O₈S₂: 599,17; знайдено: 599,23.

ВЕРХ: 90,78 %.

Приклад 84

50 (2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2-{4-[N-(1,3-діамінопропан-2-іл)карбамімідоїл]феноксі}етоксі)іміно]-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід

55 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,17 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 3,10-3,32 (m, 4H), 3,57-3,64 (m, 4H), 4,25-4,37 (m, 2H), 4,37-4,47 (m, 2H), 4,58 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,23-7,33 (m, 1H), 7,89 (d, J=8,9 Гц, 2H), 8,09 (br. s, 2H), 9,03 (br. s, 1H), 9,32 (d, J=7,0 Гц, 1H), 9,44 (d, J=7,8 Гц, 1H), 9,76 (br. s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₂H₃₀N₉O₈S₂: 612,17; знайдено: 612,20.

ВЕРХ: 90,51 %.

Приклад 85

60 (2Z)-2-[(2-{4-[N-[(2R)-1-Аміно-3-гідроксипропан-2-іл]карбамімідоїл]феноксі}етоксі)іміно)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,22 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,60 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,00 (br. s, 3H), 9,00 (s, 1H), 9,38 (d, J=7,2 Гц, 1H), 9,50 (m, 2H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₂H₂₉N₈O₉S₂: 613,15; знайдено: 613,10.

5 ВЕРХ: 92,70 %.

Приклад 86

(2Z)-2-({2-[4-(5-Аміно-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-іл)феноксі]етоксі}іміно)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід

10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,16 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,50-3,57 (m, 2H), 3,72-3,79 (m, 2H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,28-4,32 (m, 2H), 4,41-4,45 (m, 2H), 4,57 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,22-7,44 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,22-8,42 (br. m, 3H), 9,44 (d, J=7,8 Гц, 1H), 10,00 (br. s, 2H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₂H₂₇N₈O₈S₂: 595,14; знайдено: 595,09.

ВЕРХ: 93,67 %.

15 Приклад 87

3-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно]-2-оксоетиліден]аміно}окси)-2-(4-карбамімідоїлфенокси)пропанова кислота

Епімер А

20 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,20 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 4,4-4,5 (m, 2H), 4,57 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,02 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,05 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,2 (s, 2H), 7,8 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,9 (s, 2H), 9,1 (s, 2H), 9,43 (d, J=8,0 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₂₀H₂₃N₇O₁₀S₂: 584,09; знайдено: 584,13.

ВЕРХ: 87,90 %.

Епімер В

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,20 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 4,37-4,52 (m, 2H), 4,56 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,90-5,09 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,06 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,75 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,87 (s, 2H), 9,08 (s, 2H), 9,47 (d, J=7,2 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₀H₂₃N₇O₁₀S₂: 584,09; знайдено: 584,13.

ВЕРХ: 91,10 %.

30 Приклад 88

(2S)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно]-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-(4-{N-[(3R)-піперидин-3-іл]карбамімідоїл}фенокси)пропанова кислота

35 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,24 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,64-1,76 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,84-2,98 (m, 2H), 3,06-3,16 (m, 1H), 3,86 (br. s, 1H), 4,19 (d, J=10,55 Гц, 1H), 4,35-4,46 (m, 1H), 4,69-4,77 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,99 Гц, 2H), 7,19 (br. s, 2H), 7,61 (d, J=8,60 Гц, 2H), 8,17 (s, 2H), 8,97 (br. s, 1H), 9,24-9,82 (m, 3H), 10,59 (br. s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₅H₃₂N₈O₁₀S₂: 668,17; знайдено: 667,05.

ВЕРХ: 98,6 %.

40 Приклад 89

(2R)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно]-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-(4-{N-[(3R)-піперидин-3-іл]карбамімідоїл}фенокси)пропанова кислота

45 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,22 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,69 (br. s, 2H), 1,71-1,83 (m, 2H), 1,83-2,00 (m, 2H), 2,74-2,88 (m, 2H), 2,87-3,03 (m, 2H), 3,81-3,95 (m, 2H), 3,95-4,08 (m, 1H), 4,18-4,36 (m, 1H), 4,67 (d, J=8,59 Гц, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,98 Гц, 2H), 7,16 (br. s, 1H), 7,71 (d, J=8,98 Гц, 2H), 8,14 (s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₅H₃₂N₈O₁₀S₂: 668,17; знайдено: 667,05.

ВЕРХ: 98,0 %.

50 Приклад 90

{{(3S)-3-[(2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(4-карбамімідоїлбензил)оксі]іміно}ацетил]аміно}-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-іл]окси]метансульфонова кислота

55 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,16 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 4,22-4,32 (m, 3H), 4,37-4,43 (m, 3H), 4,54 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,80 (d, J=8,0 Гц, 2H), 8,66 (br. s, 2H), 9,13 (br. s, 2H), 9,39 (d, J=7,6 Гц, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₂₀H₂₆N₇O₈S₂: 556,13; знайдено: 556,06.

ВЕРХ: 98,76 %.

Приклад 91

60 (2Z)-2-[(2-{4-[5-(Амінометил)-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл]феноксі]етоксі}іміно)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,16 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 3,16 (t, J=5,0 Гц, 2H), 3,44 (br. s, 2H), 3,87 (dd, J=7,2 і 11,5 Гц, 1H), 4,13 (t, J=11,7 Гц, 1H), 4,29-4,36 (m, 2H), 4,39-4,45 (m, 2H), 4,57 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,91 (d, J=9,3 Гц, 2H), 8,03 (br. s, 2H), 9,43 (d, J=8,2 Гц, 1H), 10,37 (br. s, 1H), 10,55 (br. s, 1H).

5 МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁺ розраховано для C₂₂H₂₇N₈O₈S₂: 595,14; знайдено: 595,22.
ВЕРХ: 93,28 %.

Приклад 92

(3S)-3-(((2Z)-2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2-{4-[N-(піразолідин-4-іл)карбамімідоїл]феноксі}етоксі)іміно]ацетил}аміно)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-сульфонова

10 кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,17 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 3,00-3,80 (4H, замаскований піком Н₂O), 4,26-4,48 (m, 5H), 4,56 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,12 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,64 (d, J=8,0 Гц, 2H), 9,03 (d, J=2,3 Гц, 1H), 9,34-9,45 (m, 3H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁺ розраховано для C₂₂H₂₉N₉O₈S₂: 610,16; знайдено: 610,19.

15 ВЕРХ: 90,14 %.

Приклад 93

(2S)-2-(((1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-(4-{N-[(3S)-піролідин-3-іл]карбамімідоїл]феноксі)пропанова кислота

20 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,08 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,08-2,36 (m, 2H), 3,17-3,62 (m, 4H), 4,35-4,48 (m, 3H), 4,60 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,88-5,04 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,35 (br. s, 1H), 7,76 (d, J=8,9 Гц, 2H), 8,82-9,10 (m, 1H), 9,15 (br. s, 1H), 9,45 (d, J=8,2 Гц, 1H), 9,57 (br. s, 2H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁺ розраховано для C₂₄H₃₀N₈O₁₀S₂: 653,15; знайдено: 652,99.

25 ВЕРХ: 94,26 %.

Приклад 94

(2S)-3-{4-[N-(2-Аміно-2-метилпропіл)карбамімідоїл]феноксі}-2-(((1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)пропанова кислота

30 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,09 (s, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,37 (s, 3H), 3,58 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,37-4,42 (m, 1H), 4,44-4,50 (m, 1H), 4,60 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,95-5,01 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,21 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,39 (br. s, 1H), 7,85 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,00 (br. s, 2H), 9,09 (br. s, 1H), 9,46 (d, J=7,8 Гц, 1H), 9,55 (br. s, 1H), 9,61 (br. s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁺ розраховано для C₂₄H₃₁N₈O₁₀S₂: 655,16; знайдено: 654,93.

35 ВЕРХ: 94,85 %.

Приклад 95

(2S)-2-(((1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-(4-{N-[2-(метиламіно)етил]карбамімідоїл]феноксі)пропанова кислота

40 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,20 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,35 (s, 1H), 3,65-3,75 (m, 3H), 3,60-3,80 (m, 2H), 4,30-4,50 (m, 2H), 4,60 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,95-5,00 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,27 (br. s, 2H), 7,80 (d, J=8,9 Гц, 2H), 8,45 (br. s, 2H), 9,05 (br. s, 1H), 9,40-9,60 (m, 3H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₂₃H₃₁N₈O₁₀S₂: 643,16; знайдено: 643,02.

ВЕРХ: 95,18 %.

45 Приклад 96

(2S)-2-(((1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-(4-{N-[(3R)-піролідин-3-іл]карбамімідоїл]феноксі)пропанова кислота

50 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,24 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,23-2,34 (m, 1H), 3,19-3,27 (m, 2H), 3,54 (d, J=1,6 Гц, 2H), 4,05 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,20-4,29 (m, 1H), 4,48 (br. s, 1H), 4,66 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,71 (dd, J=2,0 і 8,6 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,19 (br. s, 2H), 7,76 (d, J=9,0 Гц, 2H), 10,51 (br. s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁺ розраховано для C₂₄H₃₀N₈O₁₀S₂: 653,15; знайдено: 653,02.

ВЕРХ: 97,20 %.

55 Приклад 97

(2S)-2-(((1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-(4-{N-(піперидин-3-іл)карбамімідоїл]феноксі}пропанова кислота

60 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,08 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,53-2,11 (m, 4H), 2,77-3,54 (m, 4H), 3,94 (br. s, 1H), 4,41-4,57 (m, 2H), 4,62 (dd, J=1,5 і 7,8 Гц, 1H), 5,08 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,93-7,26 (m,

3H), 7,71 (br. s, 2H), 8,02 (d, J=16,7 Гц, 1H), 8,56 (br. s, 1H), 8,84 (br. s, 1H), 9,13 (br. s, 1H), 9,33-9,57 (m, 2H), 9,57-9,76 (m, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₅H₃₁N₈O₁₀S₂: 667,16; знайдено: 667,02.

ВЕРХ: 96,60 %.

5 Приклад 98

(2S)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-{4-[N-(піролідин-2-ілметил)карбамімідоіл]фенокси}пропанова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,24 (d, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,52-1,67 (m, 1H), 1,77-1,98 (m, 2H), 2,05-2,17 (m, 1H), 3,08-3,25 (m, 2H), 3,46-3,76 (m, 2H), 3,77-3,90 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 1H), 4,64-4,75 (m, 2H), 6,82-6,87 (m, 1H), 7,05 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (br. s, 2H), 7,26-7,26 (m, 1H), 7,72-7,80 (m, 2H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₅H₃₁N₈O₁₀S₂: 667,16; знайдено: 667,02.

ВЕРХ: 89,04 %.

15 Приклад 99

(2S)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-{4-[N-(піперидин-2-ілметил)карбамімідоіл]фенокси}пропанова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,08 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,36-1,62 (m, 3H), 1,62-1,81 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,30-3,42 (m, 2H), 3,42-3,61 (m, 2H), 4,38-4,49 (m, 2H), 4,60 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,96-5,00 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,21-7,40 (br. s, 2H), 7,83 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,40-8,60 (br. s, 2H), 9,05 (br. s, 1H), 9,41 (d, J=7,8 Гц, 1H), 9,56 (br. s, 2H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₂₆H₃₃N₈O₁₀S₂: 681,18; знайдено: 681,05.

ВЕРХ: 96,45 %.

25 Приклад 100

(2S)-3-{4-[N-(транс-2-Аміноциклопропіл)карбамімідоіл]фенокси}-2-({[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)пропанова кислота

Анти-епімер А

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,07 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,37-1,42 (m, 2H), 2,90-3,07 (m, 1H), 3,08-3,17 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 4,42-4,49 (m, 1H), 4,59 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,96-5,00 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,19 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,73 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,29 (br. s, 3H), 9,04 (br. s, 1H), 9,45 (d, J=7,8 Гц, 1H), 9,67 (br. s, 1H), 9,78 (br. s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₂₃H₂₇N₈O₁₀S₂: 639,13; знайдено: 639,08.

ВЕРХ: 96,02 %.

Анти-епімер В

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,23 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,37-1,43 (m, 2H), 2,90-3,07 (m, 1H), 3,08-3,17 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 2H), 4,58 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,97-5,02 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,19 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,73 (d, J=9,0 Гц, 2H), 8,31 (br. s, 3H), 9,05 (br. s, 1H), 9,43 (d, J=7,8 Гц, 1H), 9,68 (br. s, 1H), 9,79 (br. s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₂₃H₂₇N₈O₁₀S₂: 639,13; знайдено: 639,01.

ВЕРХ: 93,77 %.

Приклад 101

(2S)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл]аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-(4-{N-[(3S)-1-метилпіролідин-3-іл]карбамімідоіл]фенокси)пропанова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,07 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 2,16-2,33 (m, 1H), 2,65 (br. s, 1H), 2,90 (br. s, 3H), 3,39 (br. s, 6H), 3,75 (br. s, 1H), 4,30-4,54 (m, 3H), 4,58 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,96 (t, J=3,7 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,23 (br. s, 2H), 7,75 (d, J=7,8 Гц, 2H), 9,12 (br. s, 1H), 9,38 (d, J=7,4 Гц, 1H), 9,55 (br. s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₅H₃₂N₈O₁₀S₂: 667,17; знайдено: 666,99.

ВЕРХ: 97,10 %.

Приклад 102

(2S)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-{4-[N-(1,3-діамінопропан-2-іл)карбамімідоіл]фенокси}пропанова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,04 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,64-2,71 (m, 1H), 3,08-3,29 (m, 4H), 4,22-4,35 (m, 1H), 4,35-4,54 (m, 2H), 4,60 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,93-5,02 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,24 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,28 (br. s, 1H), 7,90 (d, J=8,9 Гц, 2H), 8,01 (br. s, 2H), 8,86-9,10 (m, 1H), 9,32 (d, J=9,7 Гц, 1H), 9,42 (d, J=7,4 Гц, 1H), 9,71-9,82 (m, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M+H]⁺ розраховано для C₂₃H₃₂N₉O₁₀S₂: 658,17; знайдено: 657,94.

ВЕРХ: 81,08 %.

Приклад 103

5 (2R)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-{4-[N-(1,3-діамінопропан-2-іл)карбамімідоіл]фенокси}пропанова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,23 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,25-2,39 (m, 3H), 2,64-2,73 (m, 2H), 3,56-3,79 (m, 2H), 4,47 (br. s, 3H), 4,59 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,98 (br. s, 1H), 6,58 (br. s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,28 (br. s, 1H), 7,80 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,97 (br. s, 2H), 8,20 (br. s, 1H), 8,93-9,18 (m, 1H), 9,42 (br. s, 1H), 9,69 (br. s, 1H).

10 МС (ЕР⁻) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₃H₃₀N₉O₁₀S₂: 656,16; знайдено: 656,06.

ВЕРХ: 83,70 %.

Приклад 104

15 (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-{4-[N-(1H-імідазол-2-ілметил)карбамімідоіл]фенокси}пропанова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,28 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 4,39-4,42 (m, 2H), 4,49 – 4,55 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,18 (s, 2H), 7,22 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,76 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,18 (br. s, 1H).

20 МС (ЕР⁻) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₄H₂₆N₉O₁₀S₂: 664,12; знайдено: 663,95.

ВЕРХ: 92,00 %.

Приклад 105

25 (2R)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-{4-[N-(1H-імідазол-2-ілметил)карбамімідоіл]фенокси}пропанова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,25 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 4,18 (m, 1H), 4,45-4,65 (m, 5H), 6,62 (br. s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,05 (br. s, 2H), 7,18 (s, 2H), 7,22 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,78 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,18 (br. s, 1H).

30 МС (ЕР⁻) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₄H₂₆N₉O₁₀S₂: 664,12; знайдено: 664,01.

ВЕРХ: 80,60 %.

Приклад 106

35 (2S)-3-{4-[N-(4-Амінопіролідін-3-іл)карбамімідоіл]феноксі}-2-({[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)пропанова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,03 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,65-3,83 (m, 1H), 4,08-4,22 (m, 1H), 4,38-4,68 (m, 4H), 5,01 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,19-7,38 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 8,40 (m, 1H), 9,38-9,48 (m, 1H), 9,60 (m, 1H), 9,70 (m, 1H).

МС (ЕР⁻) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₄H₃₀N₉O₁₀S₂: 668,16; знайдено: 668,05.

ВЕРХ: 92,04 %.

Приклад 107

40 (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-{4-[N-(азетидин-3-іл)карбамімідоіл]фенокси}пропанова кислота

45 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,06 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 4,14-4,33 (m, 4H), 4,35-4,51 (m, 2H), 4,57 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,63-4,80 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,25 (br. s, 2H), 7,76 (d, J=8,9 Гц, 2H), 8,85-9,03 (br. s, 2H), 9,02 (s, 1H), 9,39 (d, J=7,8 Гц, 1H), 9,61 (br. s, 1H), 10,11 (d, J=7,8 Гц, 1H).

МС (ЕР⁻) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₃H₂₇N₈O₁₀S₂: 639,13; знайдено: 638,92.

ВЕРХ: 95,07 %.

Приклад 108

50 (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-{4-[N-(піперидин-4-іл)карбамімідоіл]фенокси}пропанова кислота

55 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,27 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,71 (br. s, 2H), 1,98 (br. s, 2H), 2,78 (br. s, 2H), 3,23 (br. s, 2H), 3,83 (br. s, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,65-4,75 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,15 (br. s, 2H), 7,20 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,70 (d, J=8,7 Гц, 2H)□.

МС (ЕР⁻) m/z: [M-H]⁻ розраховано для C₂₅H₃₁N₈O₁₀S₂: 667,16; знайдено: 666,93.

ВЕРХ: 95,80 %.

Приклад 109

60 (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-

3-іл]аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-{4-[N-(азетидин-3-іл)карбамімідоїл]фенокси}пропанова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,04 (s, 3H), 1,36 (s, 4H), 2,68 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3,27 (d, J=11,7 Гц, 4H), 3,77-4,00 (m, 3H), 4,15 (t, J=11,7 Гц, 3H), 4,31-4,81 (m, 8H), 4,99 (br. s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,6 Гц, 5H), 7,92 (d, J=8,9 Гц, 3H), 8,63 (br. s, 2H), 9,38 (d, J=7,8 Гц, 1H), 10,37 (br. s, 1H), 10,62 (br. s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁺ розраховано для C₂₄H₃₀N₈O₁₀S₂: 653,15; знайдено: 652,96.

ВЕРХ: 91,44 %.

Приклад 110

(2S)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфоокси)азетидин-3-іл]аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-(4-{N-[2-(піримідин-2-іламіно)етил]карбамімідоїл}фенокси)пропанова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,09 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 3,30 – 3,60 (m, 4H), 4,59-4,35 (m, 2H), 4,95 (d, J=11,2 Гц, 1H), 4,96 (br. s, 1H), 6,61 (t, J=4,8 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,25 (d, J=9,2 Гц, 2H), 7,36 (br. s, 2H), 7,68 (d, J=9,2 Гц, 2H), 8,28 (d, J=4,8 Гц, 2H), 8,91 (br. s, 2H), 9,32 (br. s, 1H), 9,42 (d, J=11,2 Гц, 1H), 9,60 (br. s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁺ розраховано для C₂₆H₃₀N₁₀O₁₀S₂: 706,72; знайдено: 705,14.

ВЕРХ: 96,03 %.

Приклад 111

(2R)-2-({[(1Z)-1-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфоокси)азетидин-3-іл]аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-(4-{N-[2-(піримідин-2-іламіно)етил]карбамімідоїл}фенокси)пропанова кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,39 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,57 – 3,51 (m, 4H), 4,45 – 4,43 (m, 2H), 4,60 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,00-4,97 (m, 1H), 6,64 (t, J=4,4 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,40 (br. s, 2H), 7,70 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,30 (d, J=4,4 Гц, 2H), 8,95 (br. s, 2H), 9,35 (br. s, 1H), 9,43 (d, J=7,6 Гц, 1H), 9,62 (br. s, 1H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁺ розраховано для C₂₆H₃₀N₁₀O₁₀S₂: 706,72; знайдено: 705,14.

ВЕРХ: 79,11 %.

Приклад 112

трет-Бутил-[[4-({[1-{{(1Z)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфоокси)азетидин-3-іл]аміно}-2-оксо-1-[2-(триетиламіно)-1,3-тіазол-4-іл]етиліден]аміно}окси]-3-гідроксипропан-2-іл]окси)феніл](іміно)метил}карбамат

¹H (400 МГц, ДМСО-d₆): δ=1,16 (s, 1,5H), 1,17 (s, 1,5H), 1,27 (s, 3H), 1,5 (s, 9H), 3,6-3,7 (m, 2H), 4,2-4,3 (m, 2H), 4,5 (t, J=7,6 Гц, 1H), 4,7 (br. s, 1H), 5,0 (br. s, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,1 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,2-7,4 (m, 16H), 7,8 (d, J=9,0 Гц, 2H), 9,35 (d, J=7,6, 0,5H), 9,38(d, J=7,6, 0,5H).

МС (ЕР⁺) m/z: [M-H]⁺ розраховано для C₃₈H₄₃N₇O₁₁S₂: 837,93; знайдено: 836,44.

ВЕРХ: 90,05 %.

Фармакологічні методики

Абревіатури

МІК: мінімальна інгібуюча концентрація

КУО: колонієутворююча одиниця

ED₁₀₀: 100 % захисна доза

Антимікробну активність сполук, пропонованих в даному винаході, по відношенню до групи різних бактерій можна оцінити за допомогою ряду досліджень, включаючи визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) in vitro або визначення ефективності in vivo в моделях інфікування на мишах.

Визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК):

Антимікробну активність сполук, пропонованих в даному винаході, досліджували шляхом визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК, в мкг/мл) за методикою мікророзведень бульйону відповідно до інструкцій Інституту клінічних і лабораторних стандартів ("Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Approved standard, 7th ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A8, Wayne, Pa., USA, 2009.). Досліджувані сполуки розчиняли в ДМСО. Потім сполуки розводили в середовищі для вирощування мікробів (бульйон Мюллера-Хінтона II, збалансований за катіонним складом) і одержували двократні серійні розведення до кінцевого діапазону концентрацій, що становить 0,063-32 мкг/мл. Кінцева концентрація ДМСО у всіх випадках становила менше 0,5 %. В 96-лункові планшети для мікротитрування, що містять двократні серійні розведення сполук, додавали бактерії; кінцева концентрація клітин становила приблизно 5×10⁵ колонієутворюючих одиниць/мл (КУО/мл). Планшети інкубували при 37 °С впродовж 18-24 год. і результати оцінювали візуально. Реєстрували МІК, тобто найменшу концентрацію досліджуваної сполуки,

при якій вона інгібує видимий ріст бактерій. Аналогічні умови проведення дослідження використовували у випадку, коли сполуки, пропоновані в даному винаході, досліджували у комбінації з інгібіторами β -лактамази. Тоді як сполуки, пропоновані в даному винаході, серійно розводили так, як описано вище, інгібітори β -лактамази використовували при постійній концентрації, що дорівнює 4 мкг/мл.

Штами бактерій, які використовували для оцінювання антимікробної активності за методикою визначення МІК, включають, але не обмежуються тільки ними, *E. coli* ATCC25922, *K. pneumoniae* 60, *E. cloacae* 34654, *C. freundii* K21/3034, *M. morganii* I26/3048, *P. aeruginosa* PAO1, *P. aeruginosa* 2297 (AmpC дикого типу), *P. aeruginosa* 2297-con (дерепресований AmpC), *A. baumannii* ATCC15308, *S. maltophilia* ICB7569, *S. aureus* 133, *M. catarrhalis* ICB489, *H. influenzae* ATCC 49247, *S. pneumoniae* 113, *B. fragilis* 6688, *C. perfringens* DSM756, *E. coli* J62 і *E. coli* J62-TEM-3.

Таблиця 4

Біологічні характеристики

Сполука прикладу №	Штам 1 МІК [мг/л]	Штам 2 МІК [мг/л]	Штам 3 МІК [мг/л]	Штам 4 МІК [мг/л]	Штам 5 МІК [мг/л]	Штам 6 МІК [мг/л]	Штам 7 МІК [мг/л]	Штам 8 МІК [мг/л]	Штам 9 МІК [мг/л]	Штам 10 МІК [мг/л]	Штам 11 МІК [мг/л]
1	0,25	0,25	0,5	0,5	0,125	4	8	4	8	8	
2	0,125	0,125	0,25	0,125	$\leq 0,063$	2			4	0,125	0,25
3	0,125	$\leq 0,063$	0,125	$\leq 0,063$	0,125	2	4	16	1		$\leq 0,063$
4	0,125	0,25	0,5	0,125	0,25	4	16	8	1	4	$\leq 0,063$
5	0,25	$\leq 0,063$	0,125	0,25	0,125	4	4	32	1		0,125
6	0,125	0,25	0,125	$\leq 0,125$	$\leq 0,125$	4	8	16	1	32	
7	0,5	1	1	0,5	0,5	8	16	8	2	4	$\leq 0,063$
8	1	0,5	2	0,5	0,25	8	32	32	4		0,25
9	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	2	2	16	0,5	32	$\leq 0,063$
10	0,5	2	1	1	4	8	8		8		
11	0,125	$\leq 0,125$	$\leq 0,063$	$\leq 0,125$	$\leq 0,063$	1	2	16	0,5	32	0,125
12	0,5	0,25	0,5	0,25	0,25	4	8		4	8	0,125
13	0,5	1	1	0,25	0,5	8	16	8	1		$\leq 0,063$
14	0,5	1	0,5	0,25	0,5	4	8	32	2		$\leq 0,063$
15	0,5	1	1	0,5	0,5	8	8	8	2	4	$\leq 0,063$
16	1	1	1	2	0,5	32	32	32	4	8	$\leq 0,063$

Сполука прикладу №	Штам 12 МІК [мг/л]	Штам 13 МІК [мг/л]	Штам 14 МІК [мг/л]	Штам 15 МІК [мг/л]	Штам 16 МІК [мг/л]	Штам 17 МІК [мг/л]	Штам 18 МІК [мг/л]	Штам 19 МІК [мг/л]	Штам 20 МІК [мг/л]	Штам 21 МІК [мг/л]
1			16			0,25	16	0,25	0,25	0,25
2	$\leq 0,063$	0,5	16	16		0,25	32	0,125	0,125	0,25
3	0,125	0,5	8	8		0,25	16	0,125	0,125	0,25
4	$\leq 0,063$	$\leq 0,063$	16	2	2	0,25	8	0,125	0,25	0,25
5	0,25	0,5	4	8		0,5	16	0,25	0,25	0,25
6			4			0,25	16	0,25	0,25	0,25
7	0,25	$\leq 0,063$	2	1	2	1	8	0,5	1	1
8	0,5	1	8	16		4		2	4	4
9	$\leq 0,063$	0,25	4	8		0,25	16	0,125	0,125	0,125
10			2			0,5		0,5	0,5	0,5
11	0,125	0,5	4	8		0,25	8	0,25	0,25	0,25
12	0,25	$\leq 0,063$	32	8	16	0,5	8	0,5	0,25	0,25
13	0,125	$\leq 0,063$	4	4	2	0,5	32	0,5	0,5	0,5
14	0,25	0,5	8	16		1	32	0,5	0,5	0,5
15	$\leq 0,063$	$\leq 0,063$	2	2	0,5	1	8	0,5	0,5	0,5
16	1	$\leq 0,063$		8	4	2	4	1	1	1

Сполука прикладу №	Штам 1 МІК [мг/л]	Штам 2 МІК [мг/л]	Штам 3 МІК [мг/л]	Штам 4 МІК [мг/л]	Штам 5 МІК [мг/л]	Штам 6 МІК [мг/л]	Штам 7 МІК [мг/л]	Штам 8 МІК [мг/л]	Штам 9 МІК [мг/л]	Штам 10 МІК [мг/л]	Штам 11 МІК [мг/л]
17	2	2	2	1	≤0,063	8	16	32	8		2
18	1	1	2	1	1	4	4	16	16	16	0,25
19	0,5	0,125	0,5	0,5	0,25	8	16		4		
20	2	2	2	1	2	8	8	32	2		0,125
21	1	0,25	1	0,25	0,5	16	16		8		0,5
22	1	1	1	0,5	1	16	32	16	4	4	≤0,063
23	0,125	0,25	0,5	0,125	0,5	2	2	2	0,5	16	≤0,063
24	0,125	0,25	0,25	0,125	0,125	2	4	2	1	8	≤0,063
25	0,125	0,25	0,25	0,125	0,125	2	4	4	2	8	≤0,063
26A	≤0,063	0,031	0,125	≤0,063	≤0,063	1	2	8	8	16	≤0,063
26B	2	0,5	1	2	0,5	4	8	32	16		
27A	0,25	0,125	0,25	0,25	0,125	4	4	4	4	4	≤0,063
27B	2	1	4	1	1	16	32	16	16	8	0,125
28	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	4	8	32	0,5		0,125
29	0,25	0,25	0,5	0,25	0,25	8	16	8	2	8	
30	0,125	≤0,063	0,25	≤0,063	≤0,063	4	4	32	1		0,125

Сполука прикладу №	Штам 12 МІК [мг/л]	Штам 13 МІК [мг/л]	Штам 14 МІК [мг/л]	Штам 15 МІК [мг/л]	Штам 16 МІК [мг/л]	Штам 17 МІК [мг/л]	Штам 18 МІК [мг/л]	Штам 19 МІК [мг/л]	Штам 20 МІК [мг/л]	Штам 21 МІК [мг/л]
17	2	1	2	4		2	32	1	2	2
18	0,5	0,5	4	4		2	4	2	2	2
19			16			0,5	32	0,5	1	1
20	0,5	0,5	16	16		2	32	2	2	1
21	0,25	1	32	32		2	16	0,5	1	1
22	0,125	≤0,063	2	4	2	1	8	0,5	1	1
23	≤0,063	≤0,063	1	4	2	0,25	1	0,125	0,125	0,25
24	≤0,063	≤0,063	2	2	2	0,125	2	0,125	0,25	0,5
25	≤0,063	≤0,063	4	2	2	0,25	4	0,125	0,125	0,125
26A	≤0,063	2	32	8		0,125	32	≤0,063	0,125	0,125
26B	2					2	32	1	2	2
27A	≤0,063	0,5		8	4	0,25	8	0,25	0,25	0,25
27B	0,25	0,5		32	32	2	8	1	2	2
28	0,25	0,5	2	8		0,25	32	0,25	0,25	0,25
29			4			0,5	8	0,5	0,5	0,5
30	0,25	0,5	4	8		0,25	16	0,25	0,25	0,25

Сполука прикладу №	Штам 1 МІК [мг/л]	Штам 2 МІК [мг/л]	Штам 3 МІК [мг/л]	Штам 4 МІК [мг/л]	Штам 5 МІК [мг/л]	Штам 6 МІК [мг/л]	Штам 7 МІК [мг/л]	Штам 8 МІК [мг/л]	Штам 9 МІК [мг/л]	Штам 10 МІК [мг/л]	Штам 11 МІК [мг/л]
31	0,125	≤0,063	0,25	≤0,063	0,25	8	8	32	1		≤0,063
32	1		0,5	0,5	0,5	16	32		2		≤0,063
33	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	8	16	8	8	16	≤0,063
34A	1	1	0,5	1	0,25	8	8	16	32	8	≤0,063
34B	8	8	4	8	4	32	32	32	32	32	0,25
35	2	2	4	2	1	16	16	32	2		0,25
36A	0,125	≤0,063	≤0,063	0,125	≤0,063	4	4	4	4	2	≤0,063
36B	2	1	2	0,5	2	16		32	32	16	0,125
37	2	2	2	2	1	8	8		4		1
38	0,125	0,25	0,25	0,125	0,5	4	8	4	0,25	32	≤0,063

Сполука прикладу №	Штам 1 МІК [мг/л]	Штам 2 МІК [мг/л]	Штам 3 МІК [мг/л]	Штам 4 МІК [мг/л]	Штам 5 МІК [мг/л]	Штам 6 МІК [мг/л]	Штам 7 МІК [мг/л]	Штам 8 МІК [мг/л]	Штам 9 МІК [мг/л]	Штам 10 МІК [мг/л]	Штам 11 МІК [мг/л]
39	0,25	0,5	0,5	0,25	0,5	2	4	2	0,5	16	≤0,063
40	0,125	0,25	0,5	0,125	0,5	4	8	4	2	16	≤0,063
41	0,25	0,5	0,25	0,125	0,25	4	4	4	1	4	≤0,063
42	1	1	2	1	2	16	16	16	8	16	≤0,063
43	0,5	0,5	1	0,25	1	8	8	8	0,5	32	
44A	≤0,063	≤0,063	0,125	≤0,063	0,125	1	2	1	2	2	≤0,063

Сполука прикладу №	Штам 12 МІК [мг/л]	Штам 13 МІК [мг/л]	Штам 14 МІК [мг/л]	Штам 15 МІК [мг/л]	Штам 16 МІК [мг/л]	Штам 17 МІК [мг/л]	Штам 18 МІК [мг/л]	Штам 19 МІК [мг/л]	Штам 20 МІК [мг/л]	Штам 21 МІК [мг/л]
31	0,25	0,25	8	4		0,25	32	0,125	0,25	0,25
32	0,75	0,5	8	3		2	32	1	2	1
33	0,125	≤0,063	32	4	2	0,5	32	0,25	0,25	0,5
34A	≤0,063	0,5		16	2	1	32	0,5	0,5	0,5
34B	0,5	8			32	16	32	4	4	8
35	1	1	32	16		4	32	2	8	4
36A	≤0,063	0,5		8	2	0,125	8	0,125	≤0,063	0,125
36B	0,5	4		32	32	4	32	2	2	2
37	0,5	1	4	16		4		2	2	2
38	≤0,063	≤0,063	2	4	2	0,25	4	0,125	0,25	0,25
39	0,25	0,25	2	16	8	0,25	4	0,125	0,25	0,25
40	≤0,063	≤0,063		4	2	0,25	8	0,125	0,25	0,25
41	≤0,063	≤0,063	4	2	1	0,25	8	0,25	0,25	0,25
42	0,25	0,125	16	8	4	1	16	1	1	1
43	0,125	≤0,063	4	8	2	0,5	8	0,25	0,5	0,5
44A	≤0,063	0,5	32	8	1	0,125	2	≤0,063	≤0,063	≤0,063

Сполука прикладу №	Штам 1 МІК [мг/л]	Штам 2 МІК [мг/л]	Штам 3 МІК [мг/л]	Штам 4 МІК [мг/л]	Штам 5 МІК [мг/л]	Штам 6 МІК [мг/л]	Штам 7 МІК [мг/л]	Штам 8 МІК [мг/л]	Штам 9 МІК [мг/л]	Штам 10 МІК [мг/л]	Штам 11 МІК [мг/л]
44B	2	1	4	2	4	8	16	8	8	16	≤0,063
45A	0,5	0,5	1	0,25	0,5	8	16	8	2	8	
45B	2	2	4	1	4	16	32	32	4	32	≤0,063
46	2	1	2	1	1	8	32	32	16	8	
47	0,25	0,5	1	0,5	2	4	2		2		≤0,063
48	2	4	4	2	1	8	16	32	8		0,5
49	1	2	2	1	2	8	16	32	4		0,125
50	0,5	0,5	1	1	0,5	8	16	32	2		0,125
51	2	4	2	2	2	16	16	32	4		0,5
52	1	0,5	1	0,25	1	4	4	16	1		2
53	0,5		0,5	0,5	2	16	16	32	4		
54	0,5	0,5	0,5	0,25	1	4	8		4		
55	0,5	1	0,5	0,25	0,25	16		32	4		0,25
56	2	0,5	4	0,5	0,5	32	32		4		1
57	1	2	2	1	1	32	32	16	2	32	≤0,063
58	2	4	4	1	1	16	32	16	16		≤0,063

Сполука прикладу №	Штам 12 МІК [мг/л]	Штам 13 МІК [мг/л]	Штам 14 МІК [мг/л]	Штам 15 МІК [мг/л]	Штам 16 МІК [мг/л]	Штам 17 МІК [мг/л]	Штам 18 МІК [мг/л]	Штам 19 МІК [мг/л]	Штам 20 МІК [мг/л]	Штам 21 МІК [мг/л]
44B	0,5	4				2	4	2	2	4
45A			8			0,5	1	0,5	0,5	0,5
45B	0,5	0,125	16	4	2	4	16	2	4	4
46	0,25	1		32	4	2	16	1	1	1
47	0,125	0,125	1	16	1	0,5	32	0,5	0,5	0,5
48	0,5	1	4	16		2		2	2	2
49	0,5	0,5	16	16		2		2	2	2
50	0,25	1	8	16		1		1	1	1
51	0,5	1	8	16		4		4	4	4
52	8	16	8	32		2		2	2	2
53			32			1		1	1	1
54			2			0,5	16	0,5	0,25	0,5
55	1	0,125	8	8		1		1	0,5	0,5
56	2	4	8	32		2	32	1	4	4
57	0,125	≤0,063	4	1	2	2	32	1	1	2
58	0,5	≤0,063	4	4	4	4	32	2	2	2

Сполука прикладу №	Штам 1 МІК [мг/л]	Штам 2 МІК [мг/л]	Штам 3 МІК [мг/л]	Штам 4 МІК [мг/л]	Штам 5 МІК [мг/л]	Штам 6 МІК [мг/л]	Штам 7 МІК [мг/л]	Штам 8 МІК [мг/л]	Штам 9 МІК [мг/л]	Штам 10 МІК [мг/л]	Штам 11 МІК [мг/л]
59	1	1	1	0,5	1	16	16	32	1		0,25
60	1	1	2	1	0,5	16	16	32	4		0,25
61	2	2	2	1	0,5	2	2	16	2	16	≤0,063
62	1	0,5	1	0,5	0,125	4	8	32	2		0,125
63	0,5	0,25	0,5	0,25	0,5	8	8		16	16	0,5
64	0,5	0,25	0,5	0,5	0,5	8	16		8	32	16
65	0,5	0,25	0,5	0,25	0,125	16	32		8		0,25
66	2	1	4	2	2	32	32		4		1
67	0,5	2	0,5	0,25	0,125	8	32		4		0,25
68	0,125	0,25	0,125	0,125	0,125	2	8	32	2		≤0,063
69	0,125	0,25	0,25	0,125	0,125	4	8		2		≤0,063
70	0,125	0,25	0,25	0,125	0,125	4	4		2		0,125
71	2	1	4	1	1	16	32		4	4	0,25
72	0,5	0,25	1	0,5	0,25	8	8		4		0,25
73	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	16	32	32	16	32	≤0,063
74	1	2	4	1	1	16	32	32	2	16	≤0,063

Сполука прикладу №	Штам 12 МІК [мг/л]	Штам 13 МІК [мг/л]	Штам 14 МІК [мг/л]	Штам 15 МІК [мг/л]	Штам 16 МІК [мг/л]	Штам 17 МІК [мг/л]	Штам 18 МІК [мг/л]	Штам 19 МІК [мг/л]	Штам 20 МІК [мг/л]	Штам 21 МІК [мг/л]
59	1	0,5	32	16		2	32	2	2	2
60	1	1	16	16		2	32	2	2	2
61	0,25	≤0,063	8	8	8	2	8	2	2	2
62	0,25	1	8	16		1	16	1	1	1
63	0,125	0,5	16	16		0,5	8	0,25	0,5	0,5
64	8	32	8			1	32	1	1	2
65	0,5	1	8	16		1	32	0,5	1	2
66	2	1		16	16	2	4	2	2	2
67	0,5	0,5	4	8		0,5	32	0,5	1	1
68	0,125	0,5	2	8		0,25	16	0,125	0,25	0,25
69	≤0,063	≤0,063	4	1	1	0,25	16	0,25	0,25	0,25

Сполука прикладу №	Штам 12 МІК [мг/л]	Штам 13 МІК [мг/л]	Штам 14 МІК [мг/л]	Штам 15 МІК [мг/л]	Штам 16 МІК [мг/л]	Штам 17 МІК [мг/л]	Штам 18 МІК [мг/л]	Штам 19 МІК [мг/л]	Штам 20 МІК [мг/л]	Штам 21 МІК [мг/л]
70	0,125	0,5	8	16		0,25	16	0,25	0,25	0,5
71	1	0,5		8		8	32	2	4	4
72	0,5	2	16	16		1	32	1	1	1
73	0,25	≤0,063	32	8	4	1	32	0,5	0,5	1
74	0,25	≤0,063	32	2	2	4	16	1	1	2

Сполука прикладу №	Штам 1 МІК [мг/л]	Штам 2 МІК [мг/л]	Штам 3 МІК [мг/л]	Штам 4 МІК [мг/л]	Штам 5 МІК [мг/л]	Штам 6 МІК [мг/л]	Штам 7 МІК [мг/л]	Штам 8 МІК [мг/л]	Штам 9 МІК [мг/л]	Штам 10 МІК [мг/л]	Штам 11 МІК [мг/л]
75	0,25	0,5	0,5	0,125	0,25	8	16	8	2	4	
76	0,5	0,5	1	0,5	1	16	16	32	4	16	≤0,063
77	0,5	2	2	0,5	2	8	16		8		
78	0,25	0,25	0,5	0,25	0,5	4	4	2	0,25	8	≤0,063
79	0,5	0,5	0,5	0,25	1	8	8	4	0,5		≤0,063
80	0,25	0,5	1	0,25		16	16	8	2	32	
81A	4	8	16	4	8				8	16	
81B	2	4	4	2	4				8	16	
82	0,25	0,125	0,5	0,25	0,5	8	16	8	4	32	≤0,063
83	0,125	0,25	0,25	0,125	0,5	2	4	4	0,25	16	≤0,063
84	≤0,063	0,125	0,125	≤0,063	0,25	1	2	2	1	32	≤0,063
85	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	4	8	8	2	32	≤0,063
86	0,25	0,5	0,5	0,25	0,5	4	8	8	2	32	≤0,063
87A	1	1	1	1	0,25	32			8		≤0,063
87B	0,5	0,5	1	0,5	0,25	16	32	32	16	16	≤0,063
88	≤0,063	0,125	≤0,063	≤0,063	≤0,063	1	1	1	2	4	

Сполука прикладу №	Штам 12 МІК [мг/л]	Штам 13 МІК [мг/л]	Штам 14 МІК [мг/л]	Штам 15 МІК [мг/л]	Штам 16 МІК [мг/л]	Штам 17 МІК [мг/л]	Штам 18 МІК [мг/л]	Штам 19 МІК [мг/л]	Штам 20 МІК [мг/л]	Штам 21 МІК [мг/л]
75			16			0,5	1	0,25	0,5	0,5
76	0,25	≤0,063	4	4	2	0,5	8	0,5	0,5	0,5
77						0,5	16	1	1	1
78	≤0,063	≤0,063	1	4	2	0,5	4	0,25	0,5	0,5
79	≤0,063	≤0,063	2	4	2	0,5	8	0,5	0,5	0,5
80			4			0,5	16	0,5	0,5	0,5
81A	2	0,25	32	16	8	8	32	8	8	8
81B	2	0,125	32	16	4	4	4	4	4	4
82	≤0,063	≤0,063	8	4	4	0,25	8	0,25	0,25	0,5
83	≤0,063	≤0,063	2	4	2	0,25	4	0,125	0,25	0,25
84	≤0,063	≤0,063	2	4	2	0,125	4	≤0,063	0,125	0,125
85	≤0,063	≤0,063	8	4	4	0,5	8	0,25	0,25	0,5
86	≤0,063	≤0,063	4	4	2	0,25	16	0,25	0,25	0,5
87A	0,25	0,5		32	8	2	32	1	1	2
87B	0,125	1		16	16	1	32	0,5	1	2
88	≤0,063	0,5	32	8	0,5	0,125	2	≤0,063	≤0,063	≤0,063

Сполука прикладу №	Штам 1 МІК [мг/л]	Штам 2 МІК [мг/л]	Штам 3 МІК [мг/л]	Штам 4 МІК [мг/л]	Штам 5 МІК [мг/л]	Штам 6 МІК [мг/л]	Штам 7 МІК [мг/л]	Штам 8 МІК [мг/л]	Штам 9 МІК [мг/л]	Штам 10 МІК [мг/л]	Штам 11 МІК [мг/л]
89	0,125	0,25	0,125	0,125	≤0,063	1	1	1	1	4	
90	0,5		1	0,25	0,5	32	32	32		4	0,5
91	0,125	0,125	0,25	0,125	0,25	2	4	2	1	16	≤0,063
92	0,5	0,5	1	0,5	0,5	8	8	8	4	32	≤0,063
93	≤0,063	0,125	0,125	≤0,063		1	1	1	1	4	
94	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	2	2	2	2	4	≤0,063
95	0,125	0,125	0,125	0,125	≤0,063	1	2	2	2	4	≤0,063
96	0,125	≤0,063	≤0,063	≤0,063	≤0,063	1	1	1	1	4	≤0,063
97	≤0,063	0,125	0,125	≤0,063	≤0,063	1	1	1	1	4	≤0,063
98	0,125	0,125	0,125	0,125	≤0,063	1	2	2	1	4	≤0,063
99	0,125	0,25	0,25	0,125	≤0,063	2	2	2	2	4	≤0,063
100A	0,125	0,25	0,125	0,125	≤0,063	2	4	4	8	8	≤0,063
100B	2	2	4	2		16	32	16	32	32	
101	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	2	4	2	4	8	≤0,063
102	0,125	≤0,063	0,25	≤0,063	≤0,063	1	2	2	4	4	≤0,063
103	2				2	16			32		≤0,063

Сполука прикладу №	Штам 12 МІК [мг/л]	Штам 13 МІК [мг/л]	Штам 14 МІК [мг/л]	Штам 15 МІК [мг/л]	Штам 16 МІК [мг/л]	Штам 17 МІК [мг/л]	Штам 18 МІК [мг/л]	Штам 19 МІК [мг/л]	Штам 20 МІК [мг/л]	Штам 21 МІК [мг/л]
89	≤0,063	0,5	32	8	1	0,125	4	≤0,063	≤0,063	0,125
90	0,5	0,5		4	16	1	0,5	0,5	0,5	1
91	≤0,063	≤0,063	2	4	2	0,125	4	0,125	0,125	0,125
92	0,125	≤0,063	8	8	2	1	32	0,5	0,5	0,5
93			32			0,125	4	0,125	0,125	0,125
94	≤0,063	0,5	32	8	0,5	0,25	8	0,125	≤0,063	0,125
95	≤0,063	0,5		8	2	0,125	4	0,125	≤0,063	0,125
96	≤0,063	0,5	32	8	1	0,125	4	≤0,063	≤0,063	≤0,063
97	≤0,063	0,5	32	4	0,5	0,125	4	≤0,063	≤0,063	≤0,063
98	≤0,063	0,5	32	8	2	0,125	8	0,125	0,125	0,125
99	≤0,063	0,5	32	8	0,5	0,25	4	0,125	0,125	0,25
100A	≤0,063	0,5		8	2	0,25	32	0,125	0,125	0,25
100B						4	16	2	2	2
101	≤0,063	0,5		8	2	0,125	8	≤0,063	≤0,063	0,125
102	≤0,063	0,5		8	2	0,125	4	≤0,063	≤0,063	0,125
103	0,25	4			32					

Сполука прикладу №	Штам 1 МІК [мг/л]	Штам 2 МІК [мг/л]	Штам 3 МІК [мг/л]	Штам 4 МІК [мг/л]	Штам 5 МІК [мг/л]	Штам 6 МІК [мг/л]	Штам 7 МІК [мг/л]	Штам 8 МІК [мг/л]	Штам 9 МІК [мг/л]	Штам 10 МІК [мг/л]	Штам 11 МІК [мг/л]
104	1	1	1	1	0,5	16				16	≤0,063
105	16										
106	0,125	0,125	0,125	0,125	≤0,063	1	2	1	2	4	≤0,063
107	≤0,063	0,125	0,25	≤0,063	≤0,063	1	1	1	1	4	≤0,063
108	0,125	0,125	0,125	≤0,063	≤0,063	0,5	1	1	1	4	≤0,063
109	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	2	2	2	2	8	≤0,063
110	0,5	1	1	0,5	0,25	8	8	16	32	8	≤0,063
111	8	8	16	4	8	32	32	32	32		

Сполука прикладу №	Штам 12 МІК [мг/л]	Штам 13 МІК [мг/л]	Штам 14 МІК [мг/л]	Штам 15 МІК [мг/л]	Штам 16 МІК [мг/л]	Штам 17 МІК [мг/л]	Штам 18 МІК [мг/л]	Штам 19 МІК [мг/л]	Штам 20 МІК [мг/л]	Штам 21 МІК [мг/л]
104	≤0,063	1			8	1	32	1	1	1
105										
106	≤0,063	0,5		8	1	0,125	8	0,125	≤0,063	0,125
107	≤0,063	0,5	32	8	0,125	0,125	4	≤0,063	≤0,063	≤0,063
108	≤0,063	0,5	32	8	1	0,125	4	≤0,063	≤0,063	0,125
109	≤0,063	0,5		16	4	0,125	2	≤0,063	0,25	0,125
110	≤0,063	0,25		16	8	1	32	0,5	0,5	0,5
111	0,25	2				16	32	8	8	8

Штам 1	E. coli ATCC25922
Штам 2	K. pneumoniae 60
Штам 3	E. cloacae 34654
Штам 4	C. freundii K21/3034
Штам 5	M. morganiі I26/3048
Штам 6	P. aeruginosa PAO1
Штам 7	P. aeruginosa 2297 (AmpC дикого типу)
Штам 8	P. aeruginosa 2297-con (дерепресований AmpC)
Штам 9	A. baumannii ATCC15308
Штам 10	S. maltophilia ICB7569
Штам 11	M. catarrhalis ICB489
Штам 12	H. influenzae ATCC 49247
Штам 13	S. pneumoniae 113
Штам 14	S. aureus 133
Штам 15	B. fragilis 6688
Штам 16	C. perfringens DSM756
Штам 17	E. coli J62
Штам 18	E. coli J62-TEM-3
Штам 19	E. coli J62-TEM-3+4 мкг/мл клавуланової кислоти
Штам 20	E. coli J62-TEM-3+4 мкг/мл сулбактаму
Штам 21	E. coli J62-TEM-3+4 мкг/мл тазобактаму

Визначення активності in vivo в моделях інфікування на мишах
Препарати

- 5 Наявний у продажу 10 % водний розчин маніту розбавляли дистильованою водою і одержували 3 % водний розчин маніту. Сполуки, пропоновані в даному винаході, розчиняли при 20-45 °C і одержували прозорі розчини для введення, що мають концентрацію, яка знаходиться у діапазоні від 0,02 до 3 мг/мл.
 - 10 Наявний у продажу 10 % водний розчин маніту розбавляли дистильованою водою і одержували 3 % водний розчин маніту. Додавали твердий ацетат натрію і одержували 2-20 мМ розчини ацетату натрію в 3 % водному розчині маніту. Сполуки, пропоновані в даному винаході, розчиняли при 20-45 °C і одержували прозорі розчини для введення, що мають концентрацію, яка знаходиться у діапазоні від 0,02 до 3 мг/мл.
 - 15 Сполуки, пропоновані в даному винаході, при 20-25 °C розчиняли в ДМСО і одержували прозорі вихідні розчини, що мають концентрацію близько 60 мг/мл. Вихідні розчини при 20-25 °C розбавляли 3 % водним розчином маніту і одержували прозорі розчини для введення, що мають концентрацію близько 2,1 мг/мл.
 - 20 Сполуки, пропоновані в даному винаході, при 20-45 °C розчиняли в наявному у продажу лактованому розчині Рінгера і одержували прозорі розчини для введення, що мають концентрацію, яка знаходиться у діапазоні від 0,02 до 3 мг/мл.
- Сполуки, пропоновані в даному винаході, при 20-45 °C розчиняли в наявному у продажу забуференому фосфатом фізіологічному розчині Дульбекко (ЗФФД), який не містить кальцію та магнію, і одержували прозорі розчини для введення, що мають концентрацію, яка знаходиться у

діапазоні від 0,02 до 3 мг/мл.

Моногідрат D(+)-глюкози розчиняли в дистильованій воді і одержували 5 % водний розчин глюкози. Сполуки, пропоновані в даному винаході, розчиняли при 20-45 °C і одержували прозорі розчини для введення, що мають концентрацію, яка знаходиться у діапазоні від 0,02 до 3 мг/мл.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, при 20-45 °C розчиняли в наявному у продажу 0,9 % фізіологічному розчині і одержували прозорі розчини для введення, що мають концентрацію, яка знаходиться у діапазоні від 0,02 до 3 мг/мл.

Моделі перитоніту

Самок мишей CD-1 інфікували внутрішньочеревно за допомогою бактеріального інокулята в 5 % муцині, що приводило до загибелі тварин групи, в якій не проводили лікування (n=5), впродовж перших 24 год. проведення експерименту ($\sim 1 \times 10^4$ КУО - $\sim 5 \times 10^7$ КУО/миша залежно від вірулентності штаму, що використовувався). Штами, що використовувалися, включали, але не обмежувалися тільки ними *E. coli* Neumann дикого типу, *P. aeruginosa* Walther дикого типу, *A. baumannii* ATCC15308 дикого типу і резистентний *K. pneumoniae* CL5761 (продуцент KPC-3). Через 30, 60 і 120 хв після інфікування мишам шляхом внутрішньовенної ін'єкції вводили сполуки, пропоновані в даному винаході (окремо або у комбінації з інгібітором β -лактамази), а також контрольні антибіотики, включаючи, але не обмежуючись тільки ним, меропенем. Загибель тварин реєстрували впродовж 5 днів і визначали 100 % захисну дозу (ED_{100}).

Модель інфекції легень

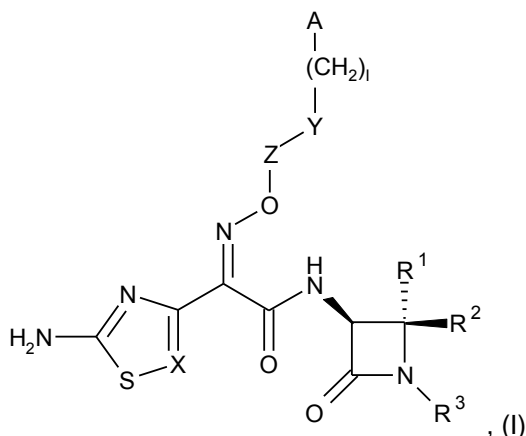
Самок мишей BALB/c анестезували ізофлураном і інфікували інтраназально за допомогою 32 мкл бактеріального інокулята (наприклад, $\sim 3,5 \times 10^7$ КУО/миша для *P. aeruginosa* PAO1). Через 30, 60 і 120 хв після інфікування мишам шляхом внутрішньовенної ін'єкції вводили сполуки, пропоновані в даному винаході, а також контрольні антибіотики, включаючи, але не обмежуючись тільки ним, меропенем. Через 24 год. після інфікування тварин, включаючи тварин групи, в якій не проводили лікування, умертвляли. Для визначення значень КУО легені видаляли в асептичних умовах, гомогенізували, серійно розводили і поміщали у агарові планшети з кров'ю вівці.

Модель інфекції сечових шляхів

За 16 год. до початку і до самого кінця проведення експерименту самкам мишей CD-1 як єдине джерело пиття давали 5 % розчин глюкози. Анестезованих мишей інфікували через уретру за допомогою уропатогенного штаму *E. coli* (наприклад, *E. coli* 70430001) в 0,9 % NaCl з додаванням 0,25 % агар-агару при об'ємі, що дорівнює 25 мкл ($\sim 5 \times 10^6$ КУО/миша). Через 1, 5, 23 і 30 год. після інфікування мишам шляхом внутрішньовенної ін'єкції вводили сполуки, пропоновані в даному винаході, а також контрольні антибіотики, включаючи, але не обмежуючись тільки ним, меропенем. Через 48 год. після інфікування мишей, включаючи мишей групи, в якій не проводили лікування, умертвляли. Для визначення значень КУО сечові міхури видаляли в асептичних умовах, гомогенізували, серійно розводили та поміщали у агарові планшети з середовищем Мюллера-Хінтона.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

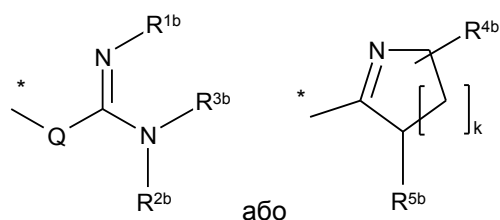
1. Сполука формули



в якій

R^1 і R^2 незалежно один від одного означають водень, амінокарбоніл або (C_1 - C_4)-алкіл, або

R^1 і R^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють (C_3-C_8) -циклоалкіл,
 R^3 означає $-(CH_2)_m-(SO_2)OH$ або $-O-(CH_2)_o-(SO_2)OH$,
 де m і o незалежно один від одного означають цілі числа, що дорівнюють 0, 1, 2 або 3, і
 де будь-яка група CH_2 , що міститься в залишках, позначених за допомогою R^3 , може бути
 5 заміщена одним або двома (C_1-C_4) -алкільними залишками,
 X означає CR^4 або N ,
 R^4 означає водень або галоген,
 Z означає зв'язок або алкільний ланцюг, що містить 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю, при цьому
 алкільний ланцюг може містити 1, 2, 3 або 4 замісники, які незалежно один від одного вибрані з
 10 групи, яка включає карбоксигрупу, амінокарбоніл і (C_1-C_4) -алкіл,
 при цьому алкіл, в свою чергу, може містити замісник, вибраний з групи, яка включає
 гідроксигрупу, карбоксигрупу і амінокарбоніл,
 Y означає зв'язок, O , NH або S ,
 A означає (C_6-C_{10}) -арил або 5-10-членний гетероарил,
 15 при цьому арил і гетероарил містять замісник, який описується наступною формулою:



в якій

20 R^{1b} , R^{2b} і R^{3b} незалежно один від одного означають водень, аміногрупу, гідроксигрупу, (C_1-C_4) -
 алкіл, (C_1-C_4) -алкоксигрупу, (C_3-C_6) -циклоалкіл, 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикліл або 5- або
 6-членний гетероарил, при цьому аміногрупа і гідроксигрупа можуть містити 1 або 2 замісники,
 які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає карбоніл, (C_1-C_4) -алкілкарбоніл,
 моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламінокарбоніл і (C_1-C_4) -алкіл, при цьому алкоксигрупа, гетероцикліл і
 25 гетероарил можуть містити 1, 2 або 3 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи,
 яка включає галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, карбоніл, карбоксигрупу, (C_1-C_4) -алкілкарбоніл,
 (C_1-C_4) -алкоксигрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламіногрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -
 алкіламінокарбоніл, $-NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, $-CH(=NH)CH_3$ і (C_1-C_4) -алкіл, і
 при цьому алкіл і циклоалкіл можуть містити 1, 2 або 3 замісники, які незалежно один від одного
 30 вибрані з групи, яка включає галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, карбоніл, карбоксигрупу,
 карбонілоксигрупу, амінокарбоніл, карбоніламіногрупу, (C_1-C_4) -алкілкарбоніл, (C_1-C_4) -
 алкоксигрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламіногрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламінокарбоніл, $-$
 $NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, $-CH(=NH)CH_3$, (C_6-C_{10}) -арил, 5- або 6-членний гетероарил і 5-
 35 або 6-членний гетероцикліл,
 при цьому гетероарил і гетероцикліл, в свою чергу, можуть бути заміщені (C_1-C_4) -алкілом, і
 при цьому аміногрупа, в свою чергу, може бути заміщена 5- або 6-членним гетероарилом, або
 R^{2b} і R^{3b} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний гетероцикл, що
 містить 1, 2 або 3 додаткових гетероатомів, що вибрані з групи, яка включає N , O і S , і R^{1b} є
 40 таким, як визначено вище,
 R^{4b} означає водень, аміногрупу, гідроксигрупу, (C_1-C_4) -алкіл або (C_1-C_4) -алкоксигрупу, при цьому
 аміногрупа і гідроксигрупа можуть містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного
 вибрані з групи, яка включає (C_1-C_4) -алкілкарбоніл, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламінокарбоніл і $(C_1-$
 $C_4)$ -алкіл, при цьому алкоксигрупа може містити 1, 2 або 3 замісники, які незалежно один від
 45 одного вибрані з групи, яка включає галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, карбоніл, карбоксигрупу,
 (C_1-C_4) -алкілкарбоніл, (C_1-C_4) -алкоксигрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламіногрупу, моно- або ді-
 (C_1-C_4) -алкіламінокарбоніл, $-NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, $-CH(=NH)CH_3$ і (C_1-C_4) -алкіл, і при
 цьому алкіл може містити 1, 2 або 3 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи,
 яка включає галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, карбоніл, карбоксигрупу, амінокарбоніл, (C_1-C_4) -
 алкілкарбоніл, (C_1-C_4) -алкоксигрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламіногрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -
 50 алкіламінокарбоніл, $-NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, $-CH(=NH)CH_3$, (C_1-C_4) -алкіл, (C_6-C_{10}) -арил і
 5- або 6-членний гетероарил,
 R^{5b} означає водень або (C_1-C_4) -алкіл,
 Q означає зв'язок, CH_2 або NH ,
 k означає ціле число, що дорівнює 1 або 2, і

* означає положення приєднання до залишку, позначеного за допомогою А, і при цьому арил і гетероарил можуть додатково містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає галоген, ціаногрупу, аміногрупу, гідроксигрупу, (C₁-C₄)-алкіл, (C₁-C₄)-алкоксигрупу, моно- або ді-(C₁-C₄)-алкіламіногрупу, аміно-(C₁-C₄)-алкіл, гідроксі-(C₁-C₄)-алкіл або карбоксигрупу,

при цьому алкіл, алкоксигрупа, алкіламіногрупа, аміноалкіл, гідроксіалкіл і карбоксигрупа, в свою чергу, можуть містити замісник, вибраний з групи, яка включає галоген, (C₁-C₄)-алкіл і карбоніл, і

І означає ціле число, що дорівнює 0, 1, 2 або 3,

і її солі, її сольвати і сольвати її солей.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R¹ і R² незалежно один від одного означають водень або (C₁-C₄)-алкіл, або

R¹ і R² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють (C₃-C₈)-циклоалкіл,

R³ означає -(CH₂)_m-(SO₂)OH або O-(CH₂)_o-(SO₂)OH,

де m і o незалежно один від одного означають цілі числа, що дорівнюють 0 або 1, і де будь-яка група CH₂, що міститься в залишках, позначених за допомогою R³, може бути заміщена одним або двома (C₁-C₄)-алкільними залишками,

X означає CR⁴ або N,

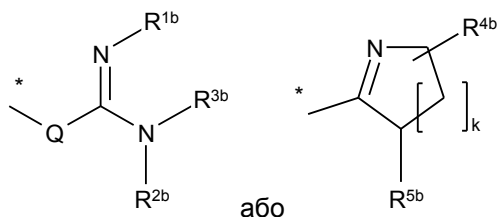
R⁴ означає водень або галоген,

Z означає зв'язок або алкільний ланцюг, що містить 1, 2 або 3 атоми вуглецю, при цьому алкільний ланцюг може містити 1, 2 або 3 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає карбоксигрупу, амінокарбоніл і (C₁-C₄)-алкіл,

при цьому алкіл, в свою чергу, може містити замісник, вибраний з групи, яка включає гідроксигрупу і карбоксигрупу,

Y означає зв'язок, O, NH або S,

A означає (C₆-C₁₀)-арил або 5-10-членний гетероарил, при цьому арил і гетероарил містять замісник, який описується наступною формулою:



в якій

R^{1b}, R^{2b} і R^{3b} незалежно один від одного означають водень, аміногрупу, гідроксигрупу, (C₁-C₄)-алкіл, 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикліл або 5- або 6-членний гетероарил, при цьому гетероцикліл і гетероарил можуть містити 1, 2 або 3 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, карбоніл, карбоксигрупу, (C₁-C₄)-алкілкарбоніл, (C₁-C₄)-алкоксигрупу, моно- або ді-(C₁-C₄)-алкіламіногрупу, моно- або ді-(C₁-C₄)-алкіламінокарбоніл, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -C(=NH)CH₃ і (C₁-C₄)-алкіл, і

при цьому алкіл може містити 1, 2 або 3 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, карбоніл, карбоксигрупу, карбонілоксигрупу, амінокарбоніл, карбоніламіногрупу, (C₁-C₄)-алкілкарбоніл, (C₁-C₄)-алкоксигрупу, моно- або ді-(C₁-C₄)-алкіламіногрупу, моно- або ді-(C₁-C₄)-алкіламінокарбоніл, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃, (C₆-C₁₀)-арил, 5- або 6-членний гетероарил і 5- або 6-членний гетероцикліл,

при цьому гетероарил і гетероцикліл, в свою чергу, можуть бути заміщені (C₁-C₄)-алкілом, або

R^{2b} і R^{3b} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний гетероцикл, що містить 1, 2 або 3 додаткових гетероатомів, що вибрані з групи, яка включає N, O і S, і R^{1b} є таким, як визначено вище,

R^{4b} означає водень, аміногрупу, гідроксигрупу, (C₁-C₄)-алкіл або (C₁-C₄)-алкоксигрупу, при цьому аміногрупа і гідроксигрупа можуть містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає (C₁-C₄)-алкілкарбоніл, моно- або ді-(C₁-C₄)-алкіламінокарбоніл і (C₁-C₄)-алкіл, і

при цьому алкіл може містити 1, 2 або 3 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає галоген, гідроксигрупу, аміногрупу, карбоніл, карбоксигрупу, амінокарбоніл, (C₁-C₄)-алкілкарбоніл, (C₁-C₄)-алкоксигрупу, моно- або ді-(C₁-C₄)-алкіламіногрупу, моно- або ді-

(C₁-C₄)-алкіламінокарбоніл, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃, (C₁-C₄)-алкіл, (C₆-C₁₀)-арил і 5- або 6-членний гетероарил,
R^{3b} означає водень або (C₁-C₄)-алкіл,
Q означає зв'язок, CH₂ або NH,

5 k означає ціле число, що дорівнює 1 або 2, і

* означає положення приєднання до залишку, позначеного за допомогою А, і при цьому арил і гетероарил можуть додатково містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає галоген, ціаногрупу, аміногрупу, гідроксигрупу, (C₁-C₄)-алкіл, (C₁-C₄)-алкоксигрупу, моно- або ді-(C₁-C₄)-алкіламіногрупу, аміно-(C₁-C₄)-алкіл, гідроксі-(C₁-C₄)-алкіл або карбоксигрупу,

при цьому алкіл, алкоксигрупа, алкіламіногрупа, аміноалкіл, гідроксіалкіл і карбоксигрупа, в свою чергу, можуть містити замісник, вибраний з групи, яка включає галоген, (C₁-C₄)-алкіл і карбоніл, і l означає ціле число, що дорівнює 0 або 1, і її солі, її сольвати і сольвати її солей.

3. Сполука за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що

15 R¹ і R² незалежно один від одного означають водень або (C₁-C₄)-алкіл, або

R¹ і R² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють (C₃-C₈)-циклоалкіл,

R³ означає -(SO₂)OH або -O-(CH₂)_o-(SO₂)OH,

де o означає ціле число, що дорівнює 0 або 1, і

20 де будь-яка група CH₂, що міститься в залишках, позначених за допомогою R³, може бути заміщена одним або двома (C₁-C₄)-алкільними залишками,

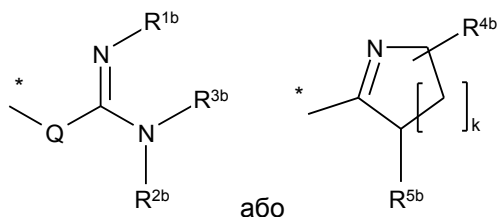
X означає CH,

Z означає алкільний ланцюг, що містить 2 або 3 атоми вуглецю, при цьому алкільний ланцюг може містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає карбоксигрупу, амінокарбоніл, метил, гідроксиметил, гідроксіетил,

25 Y означає O,

A означає феніл або 5- або 6-членний гетероарил,

при цьому феніл і гетероарил містять замісник, який описується наступною формулою:



30

в якій

R^{1b}, R^{2b} і R^{3b} незалежно один від одного означають водень, аміногрупу, гідроксигрупу, (C₁-C₄)-алкіл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикліл, при цьому гетероцикліл може містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає аміногрупу, карбоксигрупу, моно- або ді-(C₁-C₄)-алкіламіногрупу і (C₁-C₄)-алкіл, і

35 при цьому алкіл може містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає гідроксигрупу, аміногрупу, карбоксигрупу, карбонілоксигрупу, амінокарбоніл, карбоніламіногрупу, моно- або ді-(C₁-C₄)-алкіламіногрупу, моно- або ді-(C₁-C₄)-алкіламінокарбоніл, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), феніл, 6-членний гетероарил і 5- або 6-членний гетероцикліл, або

40 R^{2b} і R^{3b} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 6-членний гетероцикл, що містить 1 або 2 атоми азоту, і R^{1b} означає водень,

R^{4b} означає водень або аміногрупу, при цьому аміногрупа може бути заміщена одним або двома (C₁-C₄)-алкілами,

45 R^{5b} означає водень,

Q означає зв'язок,

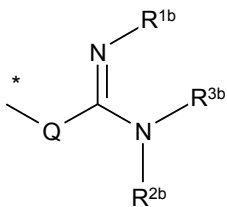
k означає ціле число, що дорівнює 1 або 2, і

* означає положення приєднання до залишку, позначеного за допомогою А, і при цьому феніл і гетероарил можуть додатково містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає галоген, ціаногрупу, аміногрупу, гідроксигрупу, (C₁-C₄)-алкіл або гідроксі-(C₁-C₄)-алкіл, при цьому гідроксіалкіл, в свою чергу, може бути заміщений карбонілом, і l дорівнює 0,

і її солі, її сольвати і сольвати її солей.

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що

R^1 і R^2 незалежно один від одного означають водень або метил,
 R^3 означає $-(SO_2)OH$ або $-O-(SO_2)OH$, X означає CH ,
 Z означає алкільний ланцюг, що містить 2 або 3 атоми вуглецю, при цьому алкільний ланцюг може містити 1 або 2 замісники, які незалежно один від одного вибрані з групи, яка включає карбоксигрупу і метил,
 Y означає O ,
 A означає феніл або 6-членний гетероарил, при цьому феніл і гетероарил містять замісник, який описується наступною формулою:



в якій
 R^{1b} і R^{2b} означають водень,
 R^{3b} означає водень, аміногрупу, гідроксигрупу, (C_1-C_4) -алкіл або 4-, 5- або 6-членний гетероцикліл, що містить атом азоту,
при цьому алкіл може містити замісник, вибраний з групи, яка включає гідроксигрупу, аміногрупу, карбоксигрупу, карбонілоксигрупу, моно- або ді- (C_1-C_4) -алкіламіногрупу, $-NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, 5- або 6-членний гетероарил, що містить атом азоту, і 5- або 6-членний гетероцикліл, що містить атом азоту,

Q означає зв'язок,
 $*$ означає положення приєднання до залишку, позначеного за допомогою A , і при цьому арил і гетероарил можуть додатково містити 1 замісник, вибраний з групи, яка включає галоген, ціаногрупу, аміногрупу, гідроксигрупу, (C_1-C_4) -алкіл або гідроксі- (C_1-C_4) -алкіл, і I дорівнює 0,

і її солі, її сольвати і сольвати її солей.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що

R^1 і R^2 означають метил,

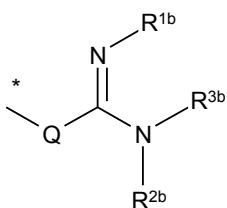
R^3 означає $-O-(SO_2)OH$,

X означає CH ,

Z означає алкільний ланцюг, що містить 2 атоми вуглецю, при цьому алкільний ланцюг може бути заміщений карбоксигрупою,

Y означає O ,

A означає феніл, що містить замісник, який описується наступною формулою:



в якій

R^{1b} і R^{2b} означають водень,

R^{3b} означає аміноетил, азетидин, піролідин або піперидин,

Q означає зв'язок,

$*$ означає положення приєднання до залишку, позначеного за допомогою A , і I дорівнює 0,

і її солі, її сольвати і сольвати її солей.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що

R^1 і R^2 означають метил,

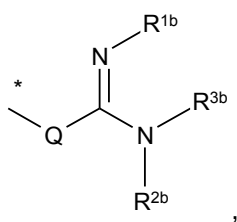
R^3 означає $-O-(SO_2)OH$,

X означає CH ,

Z означає алкільний ланцюг, що містить 2 атоми вуглецю, заміщений карбоксигрупою,

Y означає O ,

A означає феніл, що містить замісник, який описується наступною формулою:



5

в якій

R^{1b} і R^{2b} означають водень,

R^{3b} означає аміноетил, азетидин, піролідин або піперидин,

Q означає зв'язок,

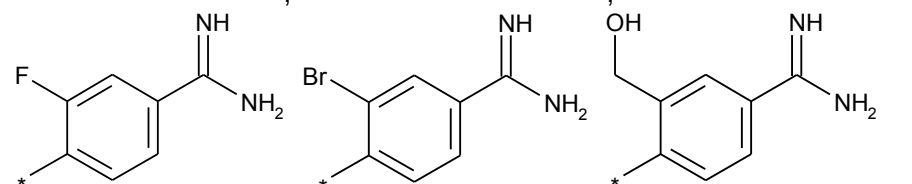
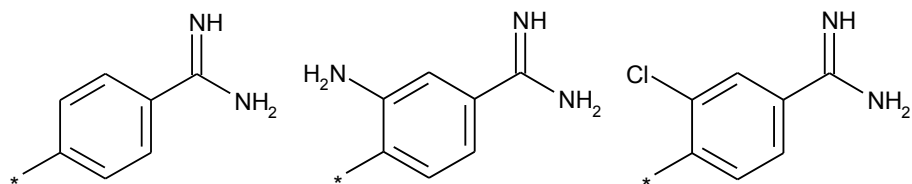
* означає положення приєднання до залишку, позначеного за допомогою A, і I дорівнює 0,

10

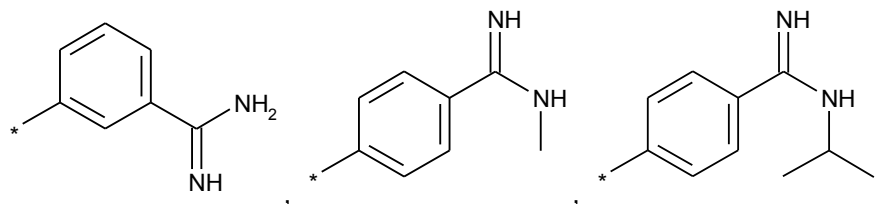
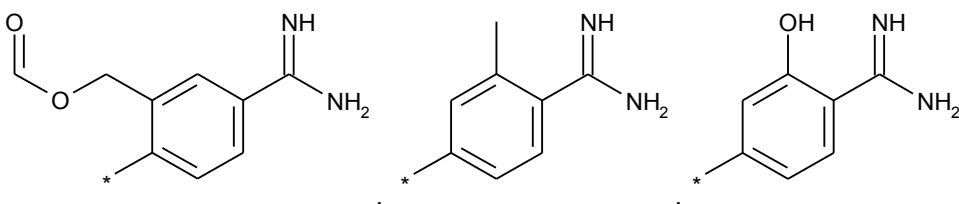
і її солі, її сольвати і сольвати її солей.

7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що

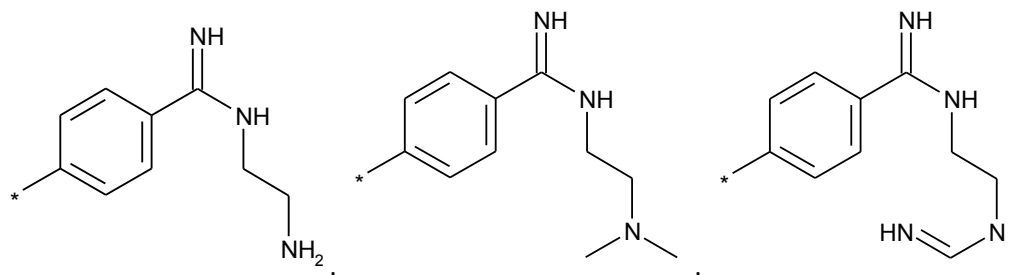
A означає групу, вибрану з числа груп, які описуються наступними формулами:

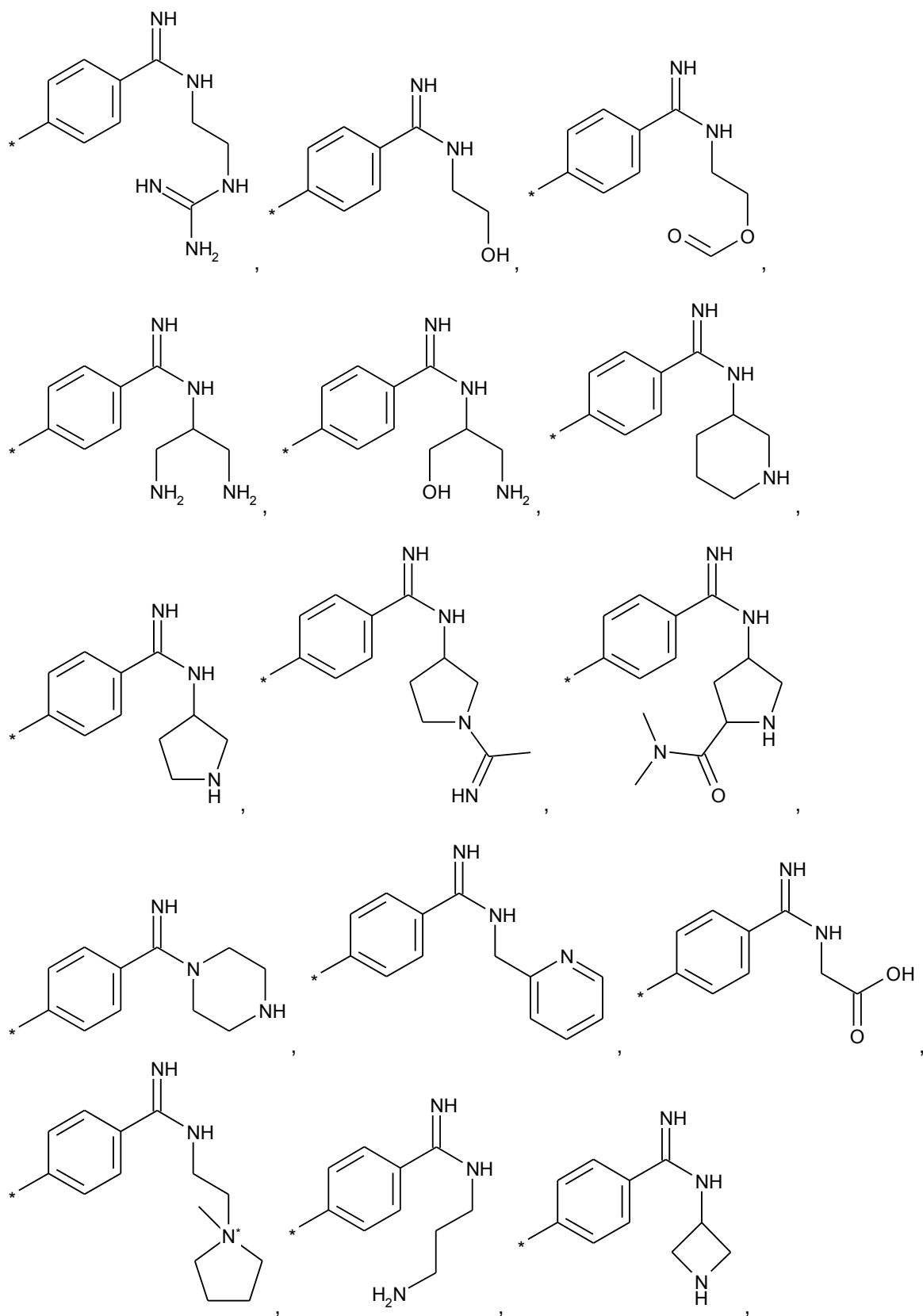


15

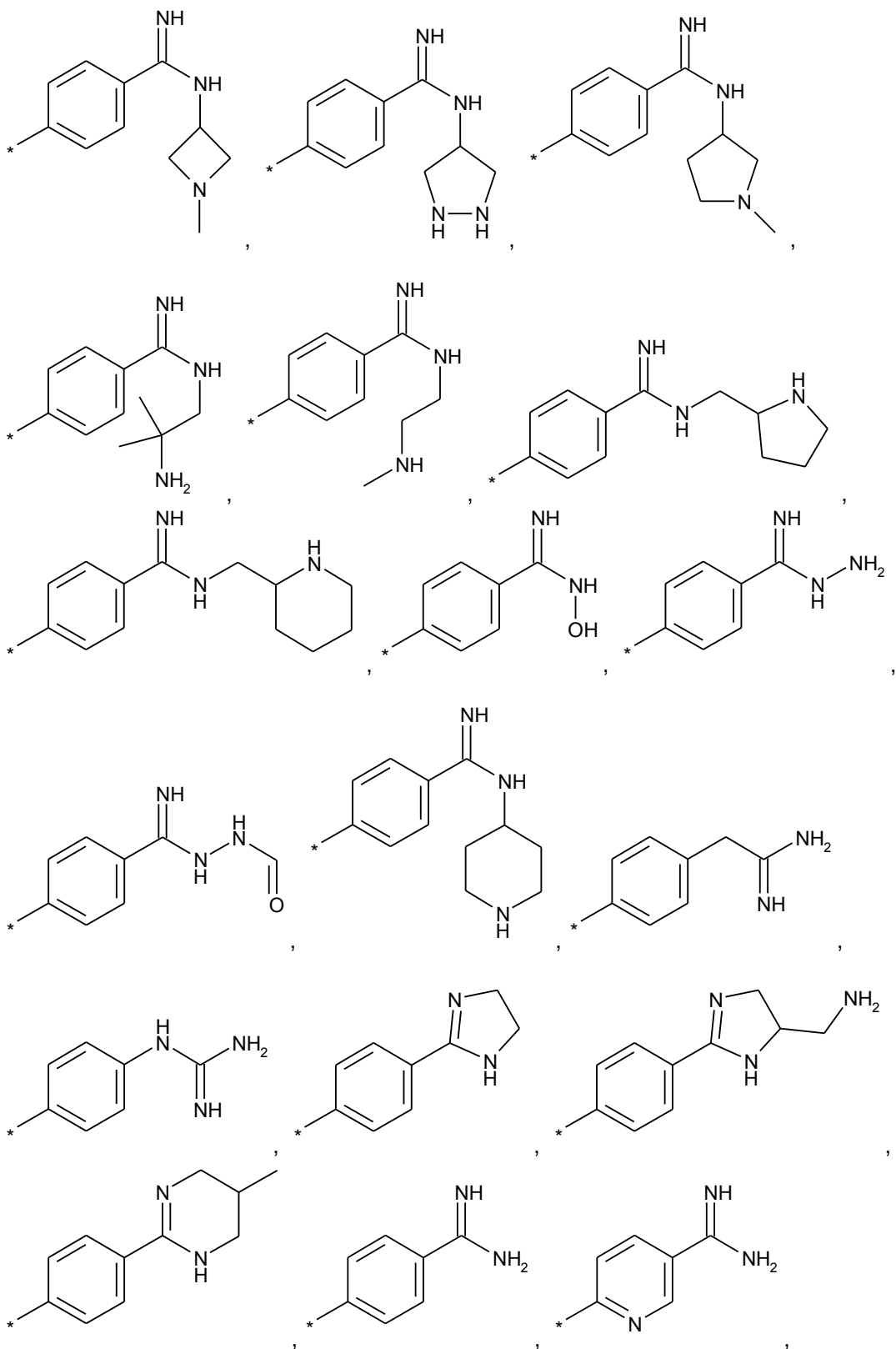


20



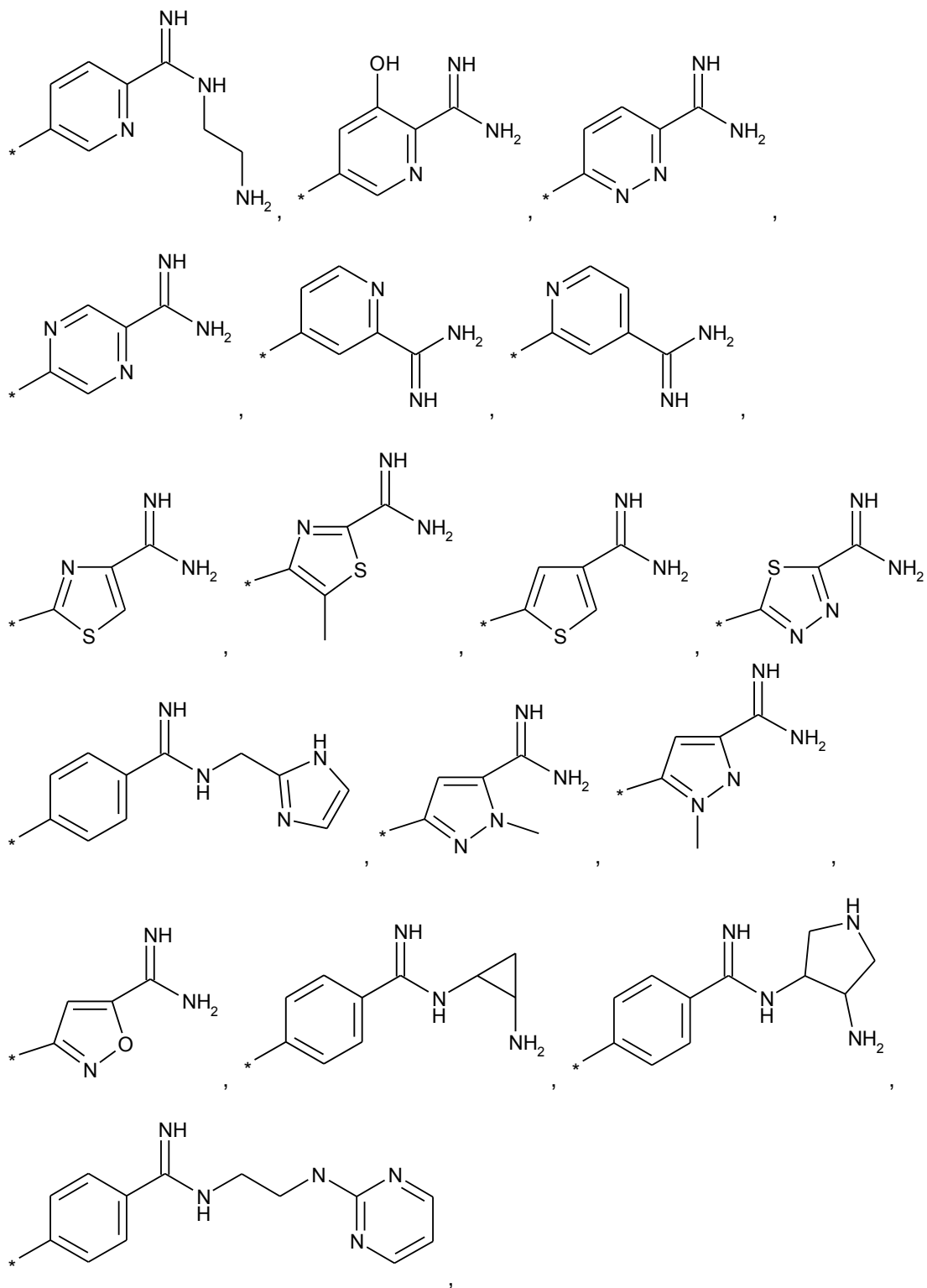


5



5

10



і її солі, її сольвати і сольвати її солей.

8. Сполука, яка є однією з наступних:

(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[[2-(4-карбамімідоіл-3-гідроксифеноксі)етоксі]іміно]-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,

(2S,3S)-3-[[2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[[2-(4-карбамімідоіл-3-гідроксифеноксі)етоксі]іміно]ацетил]аміно]-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,

(2S,3S)-3-[[2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[[2-[(6-карбамімідоїлпіридин-3-іл)оксі]етоксі]іміно]ацетил]аміно]-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,

(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2-[(6-карбамімідоїлпіридин-3-іл)оксі]етоксі]іміно)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,

- (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(5-карбамімідоїлпіридин-2-іл)оксі]етоксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(4-карбамімідоїлфеніл)сульфаніл]етоксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-
 5 сульфонова кислота,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(4-карбамімідоїлфеніл)сульфаніл]етоксі}іміно)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(4-карбамімідоїлфеніл)аміно]етоксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова
 10 кислота,
 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-(4-карбамімідоїлфеноксі)етоксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова
 кислота,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-(4-карбамімідоїлфеноксі)етоксі}іміно)-N-[(2R,3S)-2-метил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 15 (2R,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-(4-карбамімідоїлфеноксі)етоксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова
 кислота,
 {(2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-(4-карбамімідоїлфеноксі)етоксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-
 20 іл]окси)метансульфонова кислота,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-(4-карбамімідоїл-3-метилфеноксі)етоксі}іміно)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-(4-карбамімідоїл-3-метилфеноксі)етоксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 25 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(2-карбамімідоїлпіридин-4-іл)оксі]етоксі}іміно)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-(4-карбамімідоїлфеноксі)етоксі}іміно)-N-[2-оксо-1-(сульфооксі)-1-азаспіро[3.4]окт-3-ил]етанамід,
 30 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-(4-карбамімідоїлфенокси)-2-метилпропокси}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({1-(4-карбамімідоїлфенокси)-2-метилпропан-2-іл]оксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-(4-карбамімідоїл-2-фторфеноксі)етоксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 35 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-(4-карбамімідоїл-2-хлорфеноксі)етоксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[4-(N-гідроксикарбамімідоїл)феноксі]етоксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова
 40 кислота,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(4-карбамімідоїлпіридин-2-іл)оксі]етоксі}іміно)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]-2-[(2-{4-[N-(піперидин-4-іл)карбамімідоїл]феноксі}етоксі}іміно)етанамід,
 45 (2Z)-2-[(2-{4-[N-(2-аміноетил)карбамімідоїл]феноксі}етоксі}іміно)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)феноксі]етоксі}іміно)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 (2S i 2R)-2-({[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2S,3S)-2-метил-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл]аміно}-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-(4-карбамімідоїлфенокси)пропанова кислота,
 50 (2S i 2R)-2-({[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно}-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-(4-карбамімідоїлфенокси)пропанова кислота,
 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(6-карбамімідоїлпіридазин-3-іл)оксі]етоксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 55 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(6-карбамімідоїлпіридазин-3-іл)оксі]етоксі}іміно)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(5-карбамімідоїлпіразин-2-іл)оксі]етоксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-({2-[(4-карбамімідоїл-1,3-тіазол-2-іл)оксі]етоксі}іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 60

- (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(4-карбамімідоїлтіофен-2-іл)метоксі]іміно]ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2-[(6-карбамімідоїл-5-гідроксипіридин-3-іл)оксі]етоксі]іміно)-N-
 5 [(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 (2S і 2R)-2-[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)-
 азетидин-3-іл]аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-(4-карбамімідоїл-3-
 гідроксифеноксипропанова кислота,
 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-[(2-аміно-4-карбамімідоїлфеноксі)етоксі]іміно}-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-
 10 іл)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 (2S і 2R)-2-[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)-
 азетидин-3-іл]аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-[(6-карбамімідоїлпіридин-3-іл)оксі]пропанова
 кислота,
 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3-(4-
 15 карбамімідоїлфеноксипропоксі]іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова
 кислота,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-1-гідрокси-2,2-диметил-4-оксоазетидин-3-іл]-2-[(2-[4-(N-{2-
 [(імінометил)аміно]етил]карбамімідоїл)феноксі]етоксі]іміно]етанамід,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]-2-[(2-[4-
 {N-[(3S)-піролідин-3-іл]карбамімідоїл)феноксі]етоксі]іміно]етанамід,
 20 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2-[4-{N-[2-
 (диметиламіно)етил]карбамімідоїл)феноксі]етоксі]іміно)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-
 (сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2-[4-карбамімідоїлфеноксі)етоксі]іміно)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-
 оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 25 (4S)-4-[(4-[2-[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-
 (сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)етоксі]феніл}(іміно)метил]аміно)-
 N,N-диметил-L-пролінамід,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]-2-[(2-[4-
 {N-[(3S)-1-етанімідоїлпіролідин-3-іл]карбамімідоїл)феноксі]етоксі]іміно]етанамід,
 30 (2R і 2S)-3-[4-[N-(2-аміноетил)карбамімідоїл]феноксі]-2-[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-
 2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)пропанова
 кислота,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2R і 2S)-1-(4-карбамімідоїлфеноксипропан-2-
 іл)оксі]іміно)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 35 3-[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-
 іл]аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-4-(4-карбамімідоїлфеноксипропан-2-іл)пропанова кислота,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2-[4-карбамімідоїлфеноксі]етоксі]іміно)-N-[(2S,3S)-2-метил-4-
 оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 40 (2R,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3-(4-
 карбамімідоїлфеноксипропоксі]іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова
 кислота,
 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2-(2-бром-4-
 карбамімідоїлфеноксі)етоксі]іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова
 кислота,
 45 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2-(4-
 карбамімідамідофеноксі)етоксі]іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова
 кислота,
 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3-(4-
 карбамімідамідофеноксипропоксі]іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова
 50 кислота,
 (2Z)-2-(5-аміно-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-[(2-[4-карбамімідоїлфеноксі]етоксі]іміно)-N-[(2S,3S)-1-
 гідрокси-2-метил-4-оксоазетидин-3-іл]етанамід,
 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2-(3-карбамімідоїлфеноксі)етоксі]іміно)-
 ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 55 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2-[4-[N-(пропан-2-
 іл)карбамімідоїл]феноксі]етоксі]іміно)ацетил]аміно}-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова
 кислота,
 (2S,3S)-3-[(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(4-карбамімідоїлбензил)оксі]іміно)ацетил]аміно}-2-
 метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,

- (2S,3S)-3-((2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-((4-карбамімідоїлтіофен-2-іл)метоксі)етоксі)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((4-карбамімідоїлбензил)оксі)іміно)-N-((3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл)етанамід,
 5 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((3-(4-карбамімідоїлфенокси)пропокси)іміно)-N-((3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл)етанамід,
 (2S,3S)-3-((2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-(4-карбамімідоїл-2-(гідроксиметил)феноксі)етоксі)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 10 (2S,3S)-3-((2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-(4-карбамімідоїл-2-((формілокси)метил)феноксі)етоксі)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 (2S,3S)-3-((2Z)-2-(2-аміно-5-хлор-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-(4-карбамімідоїлфеноксі)етоксі)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 15 (2S,3S)-3-((2Z)-2-((2-(4-(2-аміно-2-іміноетил)феноксі)етоксі)іміно)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 (2S,3S)-3-((2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-(4-(2-формілгідазиніл)(іміно)метил)феноксі)етоксі)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 20 (2S,3S)-3-((2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-(4-гідазиніл)(іміно)метил)феноксі)етоксі)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 (2S,3S)-3-((2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-((5-карбамімідоїл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)оксі)етоксі)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 25 (2S,3S)-3-((2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-(4-карбамімідоїлфеноксі)етоксі)іміно)ацетил]аміно)-2-карбамоїл-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 (2S,3S)-3-((2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-((3-карбамімідоїл-1,2-оксазол-5-іл)оксі)етоксі)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 30 (2S,3S)-3-((2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-(4-(N-метилкарбамімідоїл)феноксі)етоксі)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 (2S,3S)-3-((2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-(4-(N-(2-гідроксіетил)карбамімідоїл)феноксі)етоксі)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 35 (2S,3S)-3-((2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-(4-(N-(2-формілокси)етил)карбамімідоїл)феноксі)етоксі)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 (2S,3S)-3-((2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-((3-карбамімідоїл-1-метил-1Н-піразол-5-іл)оксі)етоксі)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 40 (2S,3S)-3-((2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-((5-карбамімідоїл-1-метил-1Н-піразол-3-іл)оксі)етоксі)іміно)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 N-((4-[2-((1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден]аміно)оксі)етоксі]феніл)(іміно)метил]гліцин,
 45 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-((2-карбамімідоїл-5-метил-1,3-тіазол-4-іл)оксі)етоксі)іміно)-N-((3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл)етанамід,
 2-((1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-(4-карбамімідоїлфенокси)пропанамід,
 50 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-((3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл)-2-((2-(4-[N-(піридин-2-ілметил)карбамімідоїл]феноксі)етоксі)іміно)етанамід,
 ((2S,3S)-3-((2Z)-2-((2-(4-[N-(2-аміноетил)карбамімідоїл]феноксі)етоксі)іміно)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)ацетил]аміно)-2-метил-4-оксоазетидин-1-іл)окси)метансульфонова кислота,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((2-(4-[Z-(2-карбамімідамодіетил)карбамімідоїл]феноксі)етоксі)іміно)-N-((3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл)етанамід,
 55 1-(2-((4-[2-((1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-((3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден]аміно)оксі)етоксі]феніл)(іміно)метил]аміно)етил)-1-метилпіролідинійхлорид,

- (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]-2-[(2-{4-[іміно(піперазин-1-іл)метил]феноксі}етоксі)іміно]етанамід,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-([1-(4-карбамімідоїлфенокси)-(2R і 2S)-4-гідроксибутан-2-іл]оксі)іміно)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 5 (2Z)-2-[(2-{(6-[N-(2-аміноетил)карбамімідоїл]піридин-3-іл)оксі}етоксі)іміно}-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 (2Z)-2-[(2-{4-[N-(3-амінопропіл)карбамімідоїл]феноксі}етоксі)іміно]-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 (2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2-{4-[N-(1,3-діамінопропан-2-іл)карбамімідоїл]феноксі}етоксі)іміно]-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 10 (2Z)-2-[(2-{4-{N-[(2R)-1-аміно-3-гідроксипропан-2-іл]карбамімідоїл]феноксі}етоксі)іміно}-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 (2Z)-2-[(2-{4-{(5-аміно-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-іл)феноксі}етоксі)іміно}-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-4-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 15 (2R і 2S)-3-([(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)-азетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)-2-(4-карбамімідоїлфенокси)пропанова кислота,
 (2S)-2-([(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-(4-{N-[(3R)-піперидин-3-іл]карбамімідоїл]фенокси)пропанова кислота,
 20 (2R)-2-([(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-(4-{N-[(3R)-піперидин-3-іл]карбамімідоїл]фенокси)пропанова кислота,
 [(3S)-3-([(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(4-карбамімідоїлбензил)оксі]іміно)ацетил]аміно)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-іл]окси}метансульфонова кислота,
 25 (2Z)-2-[(2-{4-[5-(амінометил)-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл]феноксі}етоксі)іміно]-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]етанамід,
 (3S)-3-([(2Z)-2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(2-{4-[N-(піразолідин-4-іл)карбамімідоїл]феноксі}етоксі)іміно]ацетил]аміно)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота,
 30 (2S)-2-([(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-(4-{N-[(3S)-піролідин-3-іл]карбамімідоїл]фенокси)пропанова кислота,
 (2S)-3-(4-[N-(2-аміно-2-метилпропіл)карбамімідоїл]феноксі)-2-([(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)пропанова кислота,
 35 (2S)-2-([(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-(4-{N-[2-(метиламіно)етил]карбамімідоїл]фенокси)пропанова кислота,
 40 (2S)-2-([(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-(4-{N-[(3R)-піролідин-3-іл]карбамімідоїл]фенокси)пропанова кислота,
 (2S)-2-([(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-(4-[N-(піперидин-3-іл)карбамімідоїл]фенокси)пропанова кислота,
 45 (2S)-2-([(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-{4-[N-(піролідин-2-ілметил)карбамімідоїл]фенокси}пропанова кислота,
 (2S)-2-([(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-{4-[N-(піперидин-2-ілметил)карбамімідоїл]фенокси}пропанова кислота,
 50 (2S)-3-(4-[N-(транс-(R,R і S,S)-2-аміноциклопропіл)карбамімідоїл]феноксі)-2-([(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)пропанова кислота,
 55 (2S)-2-([(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-(4-{N-[(3S)-1-метилпіролідин-3-іл]карбамімідоїл]-фенокси)пропанова кислота,
 (2S)-2-([(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-[(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл]аміно)-2-оксоетиліден]аміно)окси)-3-{4-[N-(1,3-діамінопропан-2-іл)карбамімідоїл]фенокси}пропанова кислота,
 60

(2R)-2-({[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-{4-[N-(1,3-діамінопропан-2-іл)карбамімідоїл]фенокси}пропанова кислота,

5 (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-{4-[N-(1H-імідазол-2-ілметил)карбамімідоїл]фенокси}пропанова кислота,

(2R)-2-({[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-{4-[N-(1H-імідазол-2-ілметил)карбамімідоїл]фенокси}пропанова кислота,

10 (2S)-3-{4-[N-(4-амінопіролідін-3-іл)карбамімідоїл]фенокси}-2-({[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)пропанова кислота,

(2S)-2-({[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-{4-[N-(азетидин-3-іл)карбамімідоїл]фенокси}пропанова кислота,

15 (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-{4-[N-(піперидин-4-іл)карбамімідоїл]фенокси}пропанова кислота,

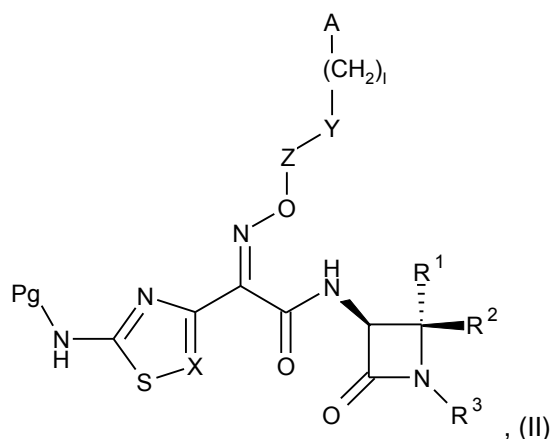
20 (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-{4-[N-(азетидин-3-іл)карбамімідоїл]фенокси}пропанова кислота,

(2S)-2-({[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-(4-{N-[2-(піримідин-2-іламіно)етил]карбамімідоїл}фенокси)пропанова кислота,

25 (2R)-2-({[(1Z)-1-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-{{(3S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфооксі)азетидин-3-іл}аміно}-2-оксоетиліден]аміно}окси)-3-(4-{N-[2-(піримідин-2-іламіно)етил]карбамімідоїл}фенокси)пропанова кислота; і її солі, її сольвати і сольвати її солей.

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, призначена для застосування в способі лікування і/або попередження захворювань, краще бактеріальних інфекцій, особливо краще викликаних грамнегативними бактеріями.

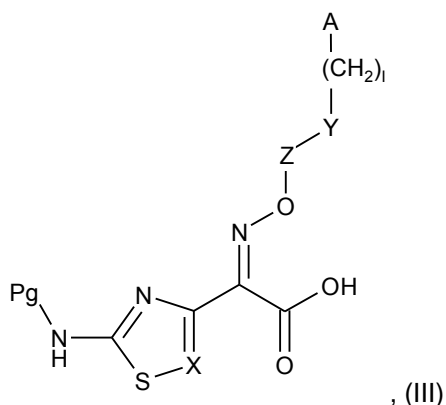
30 10. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, при якому видаляють захисну групу із сполуки формули



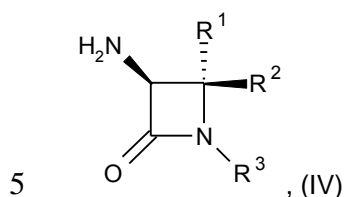
35

в якій Pg означає захисну групу і R^1 - R^3 , A, I, X, Y і Z є такими, як визначено в п. 1.

11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що сполуку (II) одержують за реакцією сполуки формули



в якій Pg означає захисну групу і A, l, X, Y і Z є такими, як визначено в п. 1, зі сполукою формули



в якій R¹, R² і R³ є такими, як визначено в п. 1.

12. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-9 для лікування і/або профілактики захворювань.

10 13. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-9 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування і/або профілактики захворювань.

14. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-9 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування і/або профілактики бактеріальних інфекцій.

15. Лікарський засіб, який містить принаймні одну сполуку за будь-яким із пп. 1-9 в комбінації принаймні з однією додатковою активною сполукою.

15 16. Лікарський засіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що додатковою активною сполукою є інгібітор β-лактамази.

17. Лікарський засіб, який містить принаймні одну сполуку за будь-яким із пп. 1-9 в комбінації принаймні з одним інертним, нетоксичним, фармацевтично прийнятним наповнювачем.

20 18. Лікарський засіб за будь-яким із пп. 15-17, призначений для застосування в способі лікування і/або попередження бактеріальних інфекцій.

19. Спосіб боротьби з бактеріальними інфекціями у людей і тварин, при якому вводять принаймні одну сполуку за будь-яким із пп. 1-9 або лікарський засіб за будь-яким із пп. 15-18 в антибактеріально ефективній кількості.