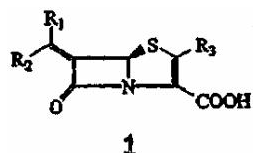


Даний винахід відноситься до певних біциклічних 6-алкіліденпенемів, які діють як інгібітори β-лактамаз широкого спектра. β-Лактамази гідролізують β-лактамні антибіотики і як такі виступають як основна причина бактеріальної резистентності. Сполуки за даним винаходом, коли їх об'єднують з β-лактамними антибіотиками, будуть забезпечувати ефективне лікування небезпечних для життя бактеріальних інфекцій.

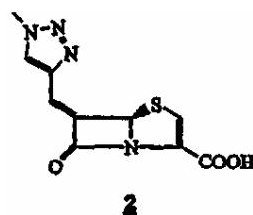
Пеніциліни і цефалоспорины є β-лактамними антибіотиками, що найчастіше і широко застосовуються в клінічній практиці. Однак розвиток резистентності різних патогенів до β-лактамних антибіотиків надає руйнуючої дії на забезпечення ефективного лікування бактеріальних інфекцій [Coleman, K. Expert Opin. Invest. Drugs 1995, 4, 693; Sutherland, R. Infection 1995, 23 (4) 191; Bush, K, Cur. Pharm. Design 1999, 5, 839-845]. Найбільш значним відомим механізмом, що стосується розвитку бактеріальної резистентності до β-лактамних антибіотиків, є продукування серинових β-лактамаз класу-А, класу-В і класу-С. Вказані ферменти руйнують β-лактамні антибіотики, що приводить до втрати антибактеріальної активності. Ферменти класу-А переважно гідролізують пеніциліни, тоді як лактамази класу-С мають профіль субстрату, що сприяє гідролізу цефалоспорины [Bush, K.; Jacoby, G.A.; Medeiros, A.A. Antimicrob. Agents Chemother. 1995, 39, 1211]. На даний момент є відомості про близько 250 різних β-лактамазах [Payne, D J.; Du, W і Bateson, J.H. Exp. Opin. Invest. Drugs 2000, 247] та існує потреба в новому поколінні інгібіторів β-лактамаз широкого спектру. Бактеріальна резистентність до вказаних антибіотиків могла б бути значно зменшена введенням β-лактамного антибіотика в поєднанні зі сполукою, яка інгібує вказані ферменти.

Комерційно доступні інгібітори β-лактамаз, такі як клавуланова кислота, сулбактам і тазобактам, всі ефективні проти патогенів, продукуючих лактамази класу-А. Клавуланова кислота застосовується в клінічній практиці в поєднанні з амоксициліном і тикарциліном, так само як сулбактам з ампіциліном і тазобактам з піперациліном. Однак вказані сполуки неефективні проти організмів, продукуючих лактамази класу-С. Механізм інактивації В-лактамаз класу-А (таких як PCI і TEM-1) пояснений. [Bush, K.; Antimicrob. Agents Chemother. 1993, 37, 851; Yang, Y.; Janota, K.; Tabei, K.; Huang, N.; Seigal, M.M.; Lin, Y.I.; Rasmussen, B.A. і Shlaes, D.M. J. Biol. Chem. 2000, 35, 26674-26682].

У 1981 році група Beecham відкрила 6-алкіліденпеними загальної структури 1 як інгібітори β-лактамаз. [N.F. Osborne, патент США 4485110 (1984); N.F. Osborne, Європейська патентна заявка 81301683.9, 1981]



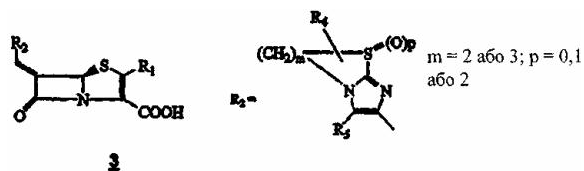
R₁ і R₂ незалежно означають водень або C₁₋₁₀-вуглеводневу групу або моногетероциклічну групу, і R₃ означає водень або органічну групу. Після цього та ж група відкрила сполуки загальної формули 1, де R₁ містить групу 1,2,3-триазолу [N.F. Osborne, Європейська патентна заявка 84301255.0]. Наступного року та ж група подала заявки на 3 патенти на структуру 1, де R₁ означає необов'язково заміщену шестичленну або п'ятичленну систему ароматичного моноколіду [N.F. Osborne, Європейська патентна заявка 85100520.7; Європейська патентна заявка 85100521.5; Європейська патентна заявка 85300456-2]. [Європейська патентна заявка No. 86305585.1] розкриває синтез і придатність (Z)-6-(1-метил-1,2,3-триазол-4-ілметил)пенем-3-карбоксилату 2 як інгібітору β-лактамаз класу-А і класу-С.



[Європейська патентна заявка 86305584.4] розкриває одержання сполук загальної формули і, де R₁ = неароматична гетероциклічна група, і опублікована заявка PCT [N.J. Broom; P.O. Edwards, N.F. Osborne і S. Coulton PCT WO 87/00525], яка розкриває R₁ = конденсовану біциклічну гетероароматичну групу. Подібним чином патентні заявки [N.J. Broom; G. Brooks; S. Coulton, Європейська патентна заявка 88311786.3; N.J. Broom; G. Brooks; B.P. Clarke, Європейська патентна Заявка 88311787.1] описують одержання і застосування сполук загальної структури 1, де R₁ означає заміщене п'ятичленне гетероароматичне кільце. Спосіб одержання сполук загальної формули 1 описаний Coulton та інш. [S. Coulton; J.B. Harbridge; N.F. Osborne і G. Walker, Європейська патентна заявка No 87300193.7].

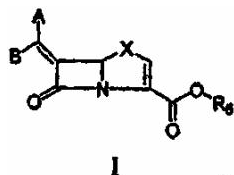
У 1993 році групою Beecham [A.V. Stachulski і R. Walker, PCT WO 93/03042] розкрито одержання і застосування сполук загальної формули 1, де R₁ = (C₁₋₆)-алкіл і R₂ = CH₂X або COY, де X = галоген або CONR₂.

Протягом останнього десятиріччя групою Beecham отримано три патенти, що описують сполуки загальної формули 3. [N.J. Broom; P.P. Harrington, PCT WO 94/10178; K. Coleman; J.E. Neale PCT WO 95/28935; K. Coleman; J.E. Neale, PCT WO 95/17184], де R₁ = водень або органічна група, і R₄ і R₅ обидва можуть означати водень або один або декілька замісників, що заміняють атоми водню в кільцевій системі, показаній нижче.

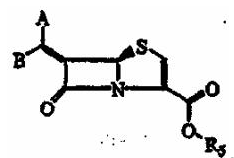


Даний винахід відноситься до нових низькомолекулярних сполук β -лактаму широкого спектру і, особливо, до класу біциклічних гетероарил-заміщених 6-алкіліденпенемів, які мають інгібуючі β -лактамази і антибактеріальні властивості. Сполуки, отже, застосовні у лікуванні бактеріальних інфекцій у людей і тварин, або самі по собі, або в поєднанні з іншими антибіотиками.

Відповідно до даного винаходу запропоновані сполуки загальної формули I або їх фармацевтично прийнятні солі або гідролізовані *in vivo* складні ефіри R_5 :



і переважні сполуки формули



де:

один з A і B означає водень та іншу необов'язково заміщену конденсовану біциклічну гетероарилгрупу. Вираз "конденсована біциклічна гетероарилгрупа", що використовується в описі і формулі винаходу, має на увазі наступне:

група, що містить два конденсованих кільця, одне з яких має ароматичний характер [тобто відповідає правилу Huckel ($4n+2$)], а інше кільце є неароматичним;

конденсована біциклічна гетероарилгрупа містить від одного до шести гетероатомів, вибраних з групи, що складається з O, S, N і N- R_1 ;

Конденсована біциклічна гетероарилгрупа пов'язана з іншою частиною молекули через атом вуглецю в ароматичному кільці, як показано у формулі I;

Ароматичне кільце конденсованої біциклічної гетероарилгрупи містить від п'яти до шести атомів кільця (включаючи головні атоми містечкової групи), вибраних з CR_2 , N, O, S або N- R_1 . Ароматичне кільце конденсованої біциклічної гетероарилгрупи містить від 0 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з O, S, N і N- R_1 .

Неароматичне кільце конденсованої біциклічної гетероарилгрупи містить від п'яти до восьми атомів кільця (включаючи головні атоми містечкової групи), вибраних з CR_4R_4 , N, N- R_1 , O, S(O) $_n$, де $n=0-2$. Неароматичне кільце конденсованої біциклічної гетероарилгрупи містить від 0 до 4 гетероатомів кільця, вибраних з N, n- R_1 , O або S(O) $_n$, де $n=0-2$.

X означає O або S, переважно S;

R_5 означає H, гідролізований *in vivo* складний ефір, такий як C_{1-6} -алкіл, C_{5-6} -циклоалкіл, $CHR_3OCOC1-C6$ або солі, такі як Na, K, Ca; переважно R_5 означає H або сіль;

R_1 означає H, необов'язково заміщений -C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений -арил, необов'язково заміщений -гетероарил або моно- або біциклічні насичені гетероцикли, необов'язково заміщений -C3-C7-циклоалкіл, необов'язково заміщений -C3-C6-алкеніл, необов'язково заміщений -C3-C6-алкініл за умови, що і подвійний зв'язок, і потрійний зв'язок не повинні знаходитись при атомі вуглецю, який безпосередньо пов'язаний з N; необов'язково заміщений -C1-C6-перфторалкіл, необов'язково заміщений групою -S(O) $_p$ алкіл або арил, де p означає 2, необов'язково заміщений -C=O-гетероарил, необов'язково заміщений -C=O-арил, необов'язково заміщений -C \equiv (C 1-C6)-алкіл, необов'язково заміщений -C \equiv (C 3-C6)-циклоалкіл, необов'язково заміщені -C=O моно- або біциклічні насичені гетероцикли, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларил, необов'язково заміщений C1-C6-алкілгетероарил, необов'язково заміщений арил-C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений гетероарил-C1-C6-алкіл, необов'язково заміщені C1-C6-алкіл-моно- або біциклічні насичені гетероцикли, необов'язково заміщений арилалкеніл з 8-16 атомів вуглецю, -CONR $_6$ R $_7$, -SO $_2$ NR $_6$ R $_7$, необов'язково заміщений арилалкілоксиалкіл, необов'язково заміщений -алкіл-O-алкіларил, необов'язково заміщений -алкіл-O-алкілгетероарил, необов'язково заміщений арилоксиалкіл, необов'язково заміщений гетероарилоксиалкіл, необов'язково заміщений арилоксиарил, необов'язково заміщений арилоксигетероарил, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларилоксиарил, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларилоксигетероарил, необов'язково заміщені алкіларилоксиалкіламіни, необов'язково заміщений алкоксикарбоніл, необов'язково заміщений арилоксикарбоніл, необов'язково заміщений гетероарилоксикарбоніл. Переважними R_1 групами є H, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений арил, -C=O(C 1-C6)-алкіл, C3-C6-алкеніл, C3-C6-алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, SO $_2$ -алкіл, SO $_2$ -арил, необов'язково заміщені гетероцикли, -CONR $_6$ R $_7$ і необов'язково заміщений гетероарил.

R₂ означає водень, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений C2-C6-алкеніл, що має 1-2 подвійні зв'язки, необов'язково заміщений C2-C6-алкініл, що має 1-2 потрійні зв'язки, галоген, ціано, N-R₆R₇, необов'язково заміщений C1-C6-алкокси, гідрокси; необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, COOR₆, необов'язково заміщені алкіларилоксіалкіламіни, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщений гетероарилокси, необов'язково заміщений C3-C6-алкенілокси, необов'язково заміщений C3-C6-алкінілокси, C1-C6-алкіламіно-C1-C6-алкокси, алкілендіокси, необов'язково заміщений арилокси-C1-C6-алкіламін, C1-C6-перфторалкіл, необов'язково S(O)_q-заміщений C1-C6-алкіл, необов'язково S(O)_q-заміщений арил, де q означає 0, 1 або 2, -CONR₆R₇, гуанідино або циклічний гуанідино, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларил, необов'язково заміщений арилалкіл, необов'язково заміщений C1-C6-алкілгетероарил, необов'язково заміщений гетероарил-C1-C6-алкіл, необов'язково заміщені C1-C6-алкіл-моно- або біциклічні насичені гетероцикли, необов'язково заміщений арилалкеніл з 8 до 16 атомів вуглецю, SO₂NR₆R₇, необов'язково заміщений арилалкілоксіалкіл, необов'язково заміщений арилоксіалкіл, необов'язково заміщений гетероарилоксіалкіл, необов'язково заміщений арилоксіарил, необов'язково заміщений арилоксигетероарил, необов'язково заміщений гетероарилоксіарил, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларилоксіарил, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларилоксигетероарил, необов'язково заміщений арилоксіалкіл, необов'язково заміщений гетероарилоксіалкіл, необов'язково заміщені алкіларилоксіалкіламіни. Переважними групами R₂ є H, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений гетероарил, галоген, CN, гідрокси, необов'язково заміщений гетероцикл, -CONR₆R₇, COOR₆, необов'язково заміщений арил, S(O)_q-алкіл і S(O)_q-арил.

R₃ означає водень, C1-C6-алкіл, C5-C6-циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил; переважними групами R₃ є H або C1-C6-алкіл;

R₄ означає H, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, один з R₄ означає OH, C1-C6-алкокси, -S-C1-C6-алкіл, COOR₆, -NR₆R₇, -CONR₆R₇; або R₄R₄ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати спіро-систему з п'яти до восьми членів з наявністю або без гетероатомів, вибраних з N, O, S=(O)_n (де n=0 до 2), N-R₁; переважними групами R₄ є H, C1-C6-алкіл, NR₆R₇ або R₄R₄ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати спіро-систему з п'яти до восьми членів з наявністю або без гетероатомів, наприклад, одного або двох атомів кисню, азоту і сірки;

R₆ і R₇ незалежно означають H, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларил, необов'язково заміщений арилалкіл, необов'язково заміщений гетероарилалкіл, необов'язково заміщений C1-C6-алкілгетероарил, R₆ і R₇ разом можуть утворювати 3-7-членну насичену кільцеву систему, що необов'язково має один або два гетероатоми, таких як N-R₁, O, S=(O)_n, n=0-2. Переважними групами R₆, і R₇ є H, C1-C6-алкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл або R₆ і R₇ разом утворюють 3-7-членну насичену кільцеву систему, що необов'язково має один або два гетероатоми.

Термін алкіл означає алкілгрупи з прямим і з розгалуженим ланцюгом, що містять від 1 до 12 атомів вуглецю, переважно від 1 до 6 в ланцюгу атомів вуглецю.

Термін алкеніл означає алкенілгрупи з прямим і з розгалуженим ланцюгом, що містять від 2 до 8 атомів вуглецю в ланцюгу, що містять щонайменше один подвійний зв'язок і що не мають потрібного зв'язку, переважно алкенілгрупа має один або два подвійні зв'язки. Такі алкенілгрупи можуть існувати в E або Z конформації; сполуки за даним винаходом включають обидві конформації. У випадку алкенілу, гетероатоми, такі як O, S або N- R₁, не повинні бути присутніми на атомі вуглецю, який пов'язаний подвійним зв'язком;

Термін алкініл включає алкінілгрупи і з прямою, і з розгалуженим ланцюгом з 2-6 атомів вуглецю, що містять щонайменше один потрійний зв'язок, переважно алкінілгрупа має один або два потрійні зв'язки. У випадку алкінілу, гетероатоми, такі як O, S або N-R₁, не повинні бути присутніми на атомі вуглецю, який пов'язаний подвійним або потрійним зв'язком;

Термін циклоалкіл відноситься до аліциклічної вуглеводневої групи, що має 3-7 атомів вуглецю. Термін перфторалкіл, що використовується тут, відноситься до насичених аліфатичних вуглеводневих груп і з прямим, і з розгалуженим ланцюгом, що має щонайменше один атом вуглецю і два або більше атомів фтору. Приклади включають CF₃, CH₂CF₃, CF₂CF₃ і CH(CF₃)₂. Термін галоген означає Cl, Br, F і I.

Якщо алкіл, алкеніл, алкініл або циклоалкіл є "необов'язково заміщеним", можливими є один або два наступних замісники: нітро, -арил, -гетероарил, алкоксикарбоніл-, -алкокси, -алкоксіалкіл, алкіл-O-C2-C4-алкіл-O-, -ціано, -галоген, -гідрокси, -N-R₆R₇, -COOH, -COO-алкіл, -трифторметил, -трифторметокси, арилалкіл, алкіларил, R₆R₇N-алкіл-, HO-C1-C6-алкіл-, алкоксіалкіл-, алкіл-S-, -SO₂N-R₆R₇, -SO₂NHR₆, -CO₂H, CONR₆R₇, арил-O-, гетероарил-O-, -S(O)_s-арил (де s=0-2), -алкіл-O-алкіл-NR₆R₇, -алкіларил-O-алкіл-N-R₆R₇, C1-C6-алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, алкоксіалкіл-O-, R₆R₇N-алкіл- і -S(O)_s-гетероарил (де s=0-2); Переважні замісники для алкілу, алкенілу, алкінілу і циклоалкілу включають галоген, нітро, арил, гетероарил, -COOH, -COO-алкіл, алкоксикарбоніл-, алкокси, -алкоксіалкіл, -ціано, гідрокси і -N-R₆R₇.

Арил означає ароматичну вуглеводневу частину молекули, вибрану з групи, що складається з наступних груп: феніл, α-нафтил, β-нафтил, біфеніл, антріл, тетрагідронафтил, флуореніл, інданіл, біфеніленіл, аценафтеніл. Переважними арилгрупами є феніл і біфеніл.

Гетероарил означає ароматичну гетероциклічну кільцеву систему (моноциклічну або біциклічну), де гетероарилгрупи вибрані з наступного: (1) фуран, тіофен, індол, азаіндол, оксазол, тіазол, ізоксазол, ізотіазол, імідазол, N-метилімідазол, піридин, піримідин, піразин, пірол, N-метилпірол, піразол, N-метилпіразол, 1,3,4-оксадіазол, 1,2,4-тріазол, 1-метил-1,2,4-тріазол, 1H-тетразол, 1-метилтетразол, бензоксазол, бензотіазол, бензизоксазол, бензімідазол, N-метилбензімідазол, азабензімідазол, індазол, хіназолін, хінолін і ізохінолін; (2) біциклічний ароматичний гетероцикл, де кільце фенілу, піридину, піримідину або піридину є (a) конденсованим з 6-членним ароматичним (ненасиченим) гетероциклічним кільцем, що має один атом азоту; (b) конденсованим з 5- або 6-членним ароматичним (ненасиченим) гетероциклічним кільцем, що має два атоми азоту; (c) конденсованим з 5-членним ароматичним (ненасиченим) гетероциклічним кільцем, що має один атом азоту разом або з одним атомом кисню, або з одним атомом сірки; або (d) конденсованим з 5-членним ароматичним (ненасиченим) гетероциклічним кільцем, що має один гетероатом, вибраний з O, N або S. Переважними гетероарилгрупами є фуран,

оксазол, тіазол, ізоксазол, ізотіазол, імідазол, N-метилімідазол, піридин, піримідин, піразин, пірол, N-метилпірол, піразол, N-метилпіразол, 1,3,4-оксадіазол, 1,2,4-тріазол, 1-метил-1,2,4-тріазол, 1H-тетразол, 1-метилтетразол, хінолін, ізохінолін і нафтиридин.

Якщо арил або гетероарил є "необов'язково заміщеним", можливими замісниками є один або два з наступних: нітро-, -арил-, -гетероарил-, алкоксикарбоніл-, -алкокси-, -алкоксил-, алкіл-О-С2-С4-алкіл-О-, -ціано-, -галоген-, -гідрокси-, -N-R₆R₇-, -трифторметил-, -трифторметокси-, арилалкіл-, алкіларил-, R₆R₇N-алкіл-, HO-С1-С6-алкіл-, алкоксил-, алкіл-S-, -SO₂N-R₆R₇-, -SO₂NHR₆-, -CO₂H-, CONR₆R₇-, арил-О-, гетероарил-О-, -S(O)_s-арил (де s=0-2), -алкіл-О-алкіл-NR₆R₇-, -алкіларил-О-алкіл-N-R₆R₇-, C₁-С6-алкіл-, алкеніл-, аякініл-, циклоалкіл-, алкоксил-, R₆R₇N-алкіл- і -S(O)_s-гетероарил (де s=0-2); Переважні замісники для арилу і гетероарилу включають алкіл-, галоген-, -N-R₆R₇-, трифторметил-, -трифторметокси-, арилалкіл і алкіларил.

Арилалкіл означає арил-С1-С6-алкіл-; арилалкілгрупи включають бензил-, 1-фенілетил-, 2-фенілетил-, 3-фенілпропіл-, 2-фенілпропіл і тому подібне. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками на групі алкіл або арил, які мають значення, вказані вище.

Алкіларил означає С1-С6-алкіларил. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщених або заміщених 1 або 2 замісниками на арильній або алкільній частині молекули, визначення яких подане вище.

Гетероарил-С1-С6-алкіл означає заміщену гетероарилом алкілгрупу, де ланцюг алкілу має 1-6 атомів вуглецю (пряма або розгалужена). Алкілгетероарилгрупи включають гетероарил-(CH₂)₁₋₆ і тому подібне. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками на алкіл- або гетероарилгрупі, визначення яких подане вище.

С1-С6-алкілгетероарил означає ланцюг алкілу з 1-6 атомів вуглецю (пряму або розгалужену), приєднаний до гетероарилгрупи, який зв'язаний з іншою частиною молекули. Наприклад С1-С6-алкілгетероарил-. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками на алкіл- або гетероарилгрупі, визначення яких подане вище.

Насичені або частково насичені гетероциклічні групи визначені як гетероциклічні кільця, вибрані з груп: азиридиніл-, азетидиніл-, 1,4-діоксаніл-, гексагідроазепініл-, піперазиніл-, піперидиніл-, піролідиніл-, морфолініл-, тіоморфолініл-, дигідробензімідазоліл-, дигідробензофураніл-, дигідробензотієніл-, дигідробензоксазоліл-, дигідрофураніл-, дигідроімідазоліл-, дигідроіндоліл-, дигідроізоксазоліл-, дигідротіазоліл-, дигідрооксадіазоліл-, дигідрооксазоліл-, дигідропіразиніл-, дигідропіразоліл-, дигідропіридиніл-, дигідропіримідиніл-, дигідропіроліл-, дигідрохіноліл-, дигідротетразоліл-, дигідротіадазоліл-, дигідротіазоліл-, дигідротієніл-, дигідротріазоліл-, дигідрозетидиніл-, дигідро-1,4-діоксаніл-, тетрагідрофураніл-, тетрагідротієніл-, тетрагідрохіноліл- і тетрагідроізокхінолініл-. Переважними насиченими або частково насиченими гетероциклами є азиридиніл-, азетидиніл-, 1,4-діоксаніл-, гексагідроазепініл-, піперазиніл-, піперидиніл-, піролідиніл-, морфолініл-, тіоморфолініл-, тетрагідрохіноліл-, тетрагідроізокхінолініл-, дигідроімідазоліл- і дигідроізоксазоліл-.

С1-С6-алкіл-моно- або біциклічні насичені або частково насичені гетероцикли визначені як С1-С6-алкілгрупа (з прямим або розгалуженим ланцюгом), приєднана до гетероциклів (визначення яких подане раніше) через атом вуглецю або атом азоту, та інший кінець алкільного ланцюга приєднаний до іншої частини молекули. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на алкілі або на гетероциклічній частині молекули, визначення яких подане вище.

Арилалкілоксил визначений як арил-С1-С6-алкіл-О-С1-С6-алкіл-. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на алкільній і/або арильній частинах, визначення яких подані вище.

Алкілоксил визначений як С1-С6-алкіл-О-С1-С6-алкіл-. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на алкільній частині, визначення якої дане вище.

Арилалкіл визначений як арил-О-С1-С6-алкіл-. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на алкільній або арильній частині, визначення якої подане вище.

Гетероарилалкілоксил визначений як гетероарил-С1-С6-алкіл-О-С1-С6-алкіл-. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на алкільній або гетероарильній частині, визначення яких подане вище.

Арилалкіларил визначений як арил-О-арил-. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на арильній частині, визначення якої подане вище.

Арилалкілгетероарил визначений як арил-О-гетероарил- або -арил-О-гетероарил-. При такому визначенні або арильна частина, або гетероарильна частина може бути приєднана до іншої частини молекули. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на арильній частині або на гетероарильній частині, визначення яких подане вище.

Алкіларилалкіларил визначений як арил-О-арил-С1-С6-алкіл-. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на арильній частині, визначення якої подане вище.

Алкіларилалкілгетероарил визначений як гетероарил-О-арил-С1-С6-алкіл-. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на арильній частині або на гетероарильній частині, визначення яких подані вище.

Алкіларилалкіларил визначений як R₆R₇N-С1-6алкіл-О-арил-С1-С6-алкіл-. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на алкільній або арильній частині, визначення яких подані вище; R₆ і R₇ мають значення, вказані вище.

Алкоксикарбоніл визначений як С1-С6-алкіл-О-С=О-. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на алкільній частині алкоксигрупи, визначення якої подане вище.

Арилалкілкарбоніл визначений як арил-О-С=О-. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на арильній частині, визначення якої подане

вище.

Гетероариліоксикарбоніл визначений як гетероарил-О-СӨ -. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на гетероарильній частині, визначення яких подані вище.

Алкокси визначений як С1-С6-алкіл-О-. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на алкільній частині, визначення якої подане вище.

Арилокси визначений як арил-О-. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на арильній частині, визначення якої подане вище.

Гетероариліокси визначений як гетероарил-О-. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на гетероарильній частині, визначення якої подане вище.

Алкенілокси визначений як С3-С6-алкен-О-. Приклад аліл-О-, групи подібні до бут-2-ен-О-. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на групі алкену, визначення якого подане вище, за умови, що ніяких гетероатомів, таких як О, S або N-R₁, немає на атомі вуглецю, який приєднаний до подвійного зв'язку.

Алкінілокси визначений як С3-С6-алкін-О-. Приклад СН потрійний зв'язок С-СН₂-О-, подібні групи. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на групі алкіну, визначення якого подане вище, за умови, що ніяких гетероатомів, таких як О, S або N-R₁ немає на атомі вуглецю, який приєднаний до подвійного або потрійного зв'язку.

Алкіламіноалкокси визначений як R₆R₇N-С1-С6-алкіл-О-С1-С6-алкіл-, де кінцева алкілгрупа, приєднана до атома кисню, з'єднана з іншою частиною молекули. Значення R₆ і R₇ вказані вище. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на алкільній частині, визначення якої подане вище.

Алкілендіокси визначений як -О-СН₂-О- або -О-(СН₂)₂-О-;

Арилоксіалкіламін визначений як R₆R₇N-С1-С6-алкіл-О-арил-, де арил приєднаний до іншої частини молекули; Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на алкільній або арильній групі, визначення яких подане вище.

Арилалкеніл визначений як арил-С2-С8-алкен-, за умови, що ніякого гетероатома, такого як О, S або N-R₁, немає на атомі вуглецю, який приєднаний до подвійного зв'язку. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на алкеновій або арильній групі, визначення яких подане вище.

Гетероариліоксіалкіл визначений як гетероарил-О-С1-С6-алкіл-. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на гетероарильній частині, визначення якої подане вище.

Гетероариліоксіарил визначений як гетероарил-О-арил-, де арилгрупа приєднана до іншої частини молекули. Термін "необов'язково заміщений" відноситься до незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, присутніми на гетероарилгрупі або на арилгрупі, визначення яких подані вище.

Алкокси, алкоксіалкіл, алкоксіалкілокси і алкілтіоалкілокси є групами, де алкільний ланцюг (прямий або розгалужений) складається з 1-6 атомів вуглецю. Арилокси, гетероарилокси, арилтіо і гетероарилтіо є групами, де арил- і гетероарилгрупи є такими, як вказано вище. Арилалкілокси, гетероарилалкілокси, арилалкілтіо і гетероарилалкілтіо є групами, де арил- і гетероарилгрупи є такими, як вказано вище, і де алкільний ланцюг (прямий або розгалужений) складається з 1-6 атомів вуглецю. Арилоксіалкіл, гетероариліоксіалкіл, арилоксіалкілокси і гетероариліоксіалкілокси є замісниками, де радикал алкіл має 1-6 атомів вуглецю. Терміни моноалкіламіно і діалкіламіно відносяться до груп з однією або двома алкілгрупами, де алкільна ланцюг має 1-6 атомів вуглецю і групи можуть бути однаковими або різними. Терміни моноалкіламіноалкіл і діалкіламіноалкіл відносяться до моноалкіламіно і діалкіламіногруп з однією або двома алкілгрупами (однаковими або різними), пов'язаними з атомом азоту, який приєднаний до алкілгрупи з 1-3 атомів вуглецю.

Прикладами конденсованих біциклічних гетероарилгруп є необов'язково заміщені кільцеві системи, такі як одна з наступних:

4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин, необов'язково заміщений, наприклад, арилалкілом, таким як бензил; алкоксіарилалкілом, таким як 4-метоксибензил; С1-С6-алкілом, таким як метил; гетероарилалкілом, таким як піридин-3-ілметил; групою арилалкіл-СО-, такий як фенілацетил; або групою гетероарил-СО-, такий як піридин-3-ілкарбоніл; наприклад, групою алкіл-СО-, такий як ацетил;

5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин, необов'язково заміщений, наприклад, С1-С6-алкілом, таким як метил;

5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин;

6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол;

5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]оксазин;

5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол;

4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин;

6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин, необов'язково заміщений, наприклад, С1-С6-алкілом, таким як метил;

6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин;

4Н-5-тіа-1,6а-діазапентален;

7Н-імідазо[1,2-с]тіазол;

4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин;

6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піран;

6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]тіопіран;

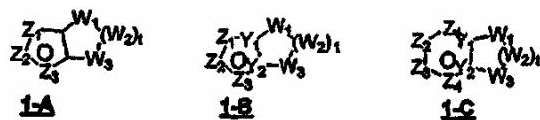
6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піридин, необов'язково заміщений С2-С7-алкоксикарбонілом;

6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепін;

5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин, необов'язково заміщений арилалкілом, таким як бензил;

5,6-діоксо-4,5,6,7-тетрагідро5λ⁶-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин;

4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин;
 5,6-дигідро-4Н-циклопента[б]фуран;
 4,5-дигідро-6-тіа-1,7а-діазаінден;
 5,6-дигідро-8-Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин;
 4Н-5-тіа-1,6а-діазапентален;
 2,3-дигідропіразоло[5,1-б]тіазол;
 2,3-дигідропіразоло[5,1-б]оксазол;
 6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин;
 6,7-5Н-дигідропіразоло[5,1-б]оксазин і
 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин, необов'язково заміщений, наприклад, групою алкоксил-СО-,
 такий як 2-метоксіяцетил, або групою алкілоксил-СО-, такий як метоксіяцетил.
 Додатковими прикладами біциклічних гетероарилгруп є наступні:



У формулі 1-A Z_1 , Z_2 і Z_3 незалежно означають CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ і один з Z_1 - Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, як показано у формулі 1. Коли один з Z означає CR_2 , два інших Z можуть означати або два атоми N, або один атом N і O, S, N- R_1 в будь-яких поєднаннях без порушення ароматичної структури; коли два $Z=CR_2$, інший Z може бути необов'язково вибраний з N, O, S або $N-R_1$ в будь-яких поєднаннях без порушення ароматичної структури;

W_1 , W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4 , S, SO, SO_2 , O, N- R_1 , C=O за умови, що не може виникнути ні S-S, ні O-O, ні S-O зв'язку з утворенням насиченої кільцевої системи; $t=1-4$.

У формулі 1-B Z_1 , Z_2 і Z_3 незалежно означають CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ і один з Z_1 - Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, як показано у формулі 1. Коли один з $Z=CR_2$, тоді два інших Z незалежно можуть бути CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ в будь-яких поєднаннях без порушення ароматичної структури;

коли два $Z=N$, тоді інший атом вуглецю в кільці пов'язаний з групою пенему молекули, як показано у формулі 1.

W_1 , W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4 , S, SO, SO_2 , O, N- R_1 , $t=1-4$;

Y_1 і $Y_2=N$ або C за умови, що коли ароматичним гетероциклом є імідазол, насичене кільце не може містити S по сусідству з атомом вуглецю в голові моста.

У формулі 1-C Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 незалежно означають CR_2 або N і один з Z_1 - Z_4 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули.

W_1 , W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4 , S, SO, SO_2 , O або N- R_1 за умови, що не виникає ні S-S, ні O-O, ні S-O зв'язок з утворенням насиченої кільцевої системи; $t=1-4$.

Y_1 і Y_2 незалежно означають C або N.

Найбільш переважний варіант формули 1-A:

1. $t=1-3$.

2. У формулі 1-A Z_1 означає N, S, N- R_1 або O і один з Z_2 або Z_3 означає CR_2 та інший Z_2 або Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, як показано у формулі 1.

3. У формулі 1-A Z_3 означає N, S, N- R_1 або O і один з Z_2 або Z_1 означає CR_2 та інший Z_2 або Z_1 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, як показано у формулі 1.

4. У формулі 1-A Z_2 означає N, S, N- R_1 або O і один з Z_1 або Z_3 означає CR_2 та інший Z_1 або Z_3 означає вуглець, пов'язаний з іншою частиною молекули, як показано у формулі 1.

5. У формулі 1-A Z_1 означає N, N- R_1 , O або S і Z_2 означає N, O або S і Z_3 означає вуглець, пов'язаний з групою пенему молекули, як показано у формулі 1.

6. У формулі 1-A Z_3 означає N, N- R_1 , O або S і Z_2 означає N, O або S і Z_2 означає вуглець, пов'язаний з групою пенему молекули, як показано у формулі 1.

7. У формулі 1-A Z_1 означає N, N- R_1 , O або S і Z_3 означає N, O або S і Z_2 означає вуглець, пов'язаний з групою пенему молекули, як показано у формулі 1.

8. У формулі 1-A Z_1 означає N, S, N- R_1 або O і Z_2 або Z_3 означає CR_2 та інший Z_2 або Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; W_1 , W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4 .

9. У формулі 1-A Z_3 означає N, S, N- R_1 або O і один з Z_2 або Z_1 означає CR_2 та інший Z_2 або Z_1 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; W_1 , W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4 .

10. У формулі 1-A Z_2 означає N, S, N- R_1 або O і один з Z_1 або Z_3 означає CR_2 та інший Z_1 або Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; W_1 , W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4 .

11. У формулі 1-A Z_1 означає N, N- R_1 , O або S і Z_2 означає N, O або S; Z_3 означає вуглець, пов'язаний з групою пенему молекули; W_1 , W_2 , W_3 незалежно означають CR_4R_4 .

12. У формулі 1-A Z_3 означає N, N- R_1 , O або S; Z_2 означає N, O або S; Z_1 означає вуглець, пов'язаний з групою пенему молекули; W_1 , W_2 , W_3 незалежно означають CR_4R_4 .

13. У формулі 1-A Z_1 означає N, N- R_1 , O або S; Z_3 означає N, O або S; Z_2 означає вуглець, пов'язаний з групою пенему молекули; W_1 , W_2 , W_3 незалежно означають CR_4R_4 .

14. У формулі 1-A Z_3 означає N, N- R_1 , O або S; Z_1 означає N, O або S; Z_2 означає вуглець, пов'язаний з групою пенему молекули; W_1 , W_2 , W_3 незалежно означають CR_4R_4 .

15. У формулі 1-A Z_1 означає N, S, N- R_1 або O; один з Z_2 або Z_3 означає CR_2 та інший Z_2 або Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, $t=1-3$; один W_2 означає N- R_1 , O або $S(O)_n$, $n=0-2$, та інший W_2 означає CR_4R_4 .

16. У формулі 1-A Z_3 означає N, S, N- R_1 або O; один з Z_2 або Z_1 означає CR_2 та інший Z_2 або Z_1 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, $t=1-3$; один W_2 означає N- R_1 , O або $S(O)_n$, $n=0-2$, та інший

$W_2=CR_4R_4$.

17. У формулі 1-A Z_2 означає N, S, N-R₁ або O; один з Z_1 або Z_3 означає CR_2 та інший Z_1 або Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; $t=1-3$; один W_2 означає N-R₁, O або $S(O)_n$, $n=0-2$ та інший W_2 означає CR_4R_4 .

18. У формулі 1-A, коли $Z_1=N$, N-R₁, O або S і $Z_2=N$, O або S і $Z_3=$ вуглець, пов'язаний з групою пенему молекули, де $t=1-3$, тоді один $W_2=N-R_1$, O або $S(O)_n$, $n=0-2$ та інший $W_2=CR_4R_4$.

19. У формулі 1-A $Z_3=N$, N-R₁, O або S і $Z_2=N$, O або S і $Z_1=$ вуглець, пов'язаний з групою пенему молекули, де $t=1-3$, тоді один $W_2=N-R_1$, O або $S(O)_n$; $n=0-2$ та інший $W_2=CR_4R_4$.

20. У формулі 1-A, коли $Z_1=N$, N-R₁, O або S і $Z_3=N$, O або S і $Z_2=$ вуглець, пов'язаний з групою пенему молекули, де $t=1-3$, тоді один $W_2=N-R_1$, O або $S(O)_n$, $n=0-2$ та інший $W_2=CR_4R_4$.

21. У формулі 1-A $Z_1=N$, S, N-R₁ або O і Z_2 або $Z_3=CR_2$ та інший Z_2 або Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; тоді W_1 і $W_3=CH_2$ або обидва атоми водню на метиленового зв'язку можуть бути заміщені з утворенням спіро-системи з наявністю або без гетероатомів, вибраних з O, S=(O)_n ($n=0-2$), N-R₁, з утворенням від п'яти- до восьмичленної циклічної системи; $t=1-3$; один $W_2=N-R_1$, O або $S(O)_n$; $n=0-2$ та інший $W_2=CR_4R_4$.

22. У формулі 1-A $Z_3=N$, S, N-R₁ або O і Z_2 або $Z_1=CR_2$ та інший Z_2 або Z_1 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; тоді W_1 і $W_3=CR_4R_4$; де $t=1-3$, тоді один $W_2=N-R_1$, O або $S(O)_n$, $n=0-2$ та інший $W_2=CR_4R_4$.

23. У формулі 1-A $Z_2=N$, S, N-R₁ або O і Z_1 або $Z_3=CR_2$ та інший Z_1 або Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; тоді W_1 і $W_3=CR_4R_4$, де $t=1-3$, тоді один $W_2=N-R_1$, O або $S(O)_n$, $n=0-2$, та інший $W_2=CR_4R_4$.

24. У формулі 1-A, коли $Z_1=N$, N-R₁, O або S і $Z_2=N$, O або S, тоді $Z_3=$ вуглець, пов'язаний з групою пенему молекули; тоді W_1 і $W_3=CR_4R_4$, де $t=1-3$, тоді один $W_2=N-R_1$, O або $S(O)_n$, $n=0-2$ та інший $W_2=CR_4R_4$.

25. У формулі 1-A $Z_3=N$, N-R₁, O або S і $Z_2=N$, O або S, тоді $Z_1=$ вуглець, пов'язаний з групою пенему молекули; тоді W_1 і $W_3=CR_4R_4$, де $t=1-3$, тоді один $W_2=N-R_1$, O або $S(O)_n$, $n=0-2$, та інший $W_2=CR_4R_4$.

26. У формулі 1-A, коли $Z_1=N$, N-R₁, O або S і $Z_3=N$, O або S, тоді $Z_2=$ вуглець, пов'язаний з групою пенему молекули; тоді W_1 і $W_3=CR_4R_4$; $t=1-3$; один W_2 означає N-R₁, O або $S(O)_n$, $n=0-2$, та інший W_2 означає CR_4R_4 .

27. У формулі 1-A Z_3 означає N, N-R₁, O або S; Z_1 означає N, O або S; Z_2 означає вуглець, пов'язаний з іншою частиною молекули; W_1 і W_3 незалежно означають CR_4R_4 ; $t=1-3$; один W_2 означає N-R₁, O або $S(O)_n$, $n=0-2$, та інший W_2 означає CR_4R_4 .

Найбільш переважні варіанти формули 1-B:

28. У формулі 1-B $t=3$.

29. У формулі 1-B Z_1 і Z_3 означають N; Y_1 означає N; Y_2 означає C і Z_2 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, як показано у формулі I.

30. У формулі 1-B Z_2 і Z_3 означають N; Y_1 означає N; Y_2 означає C і Z_1 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, як показано у формулі I.

31. У формулі 1-B Z_1 означає N, Y_1 означає N, Y_2 означає C, один з Z_2 або Z_3 означає CR_2 та інший Z_2 або Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, як показано у формулі I.

32. У формулі 1-B Z_1 означає N, Y_1 означає C, Y_2 означає N, один з Z_2 або Z_3 означає CR_2 та інший Z_2 або Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, як показано у формулі I.

33. У формулі 1-B Z_1 означає N, Y_1 означає N, Y_2 означає C, один з Z_2 або Z_3 означає CR_2 та інший Z_2 або Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, як показано у формулі I, W_1 і W_3 незалежно означають CR_4R_4 ; $t=1-3$; один W_2 означає N-R₁, O, S=(O)_n ($n=0-2$) та інший W_2 означає CR_4R_4 .

34. У формулі 1-B Z_1 означає N, Y_1 означає C, Y_2 означає N, один з Z_2 або Z_3 означає CR_2 та інший Z_2 або Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, як показано у формулі I; W_1 і W_3 незалежно означають CR_4R_4 ; $t=1-3$; один W_2 означає N-R₁, O, S=(O)_n ($n=0-2$) та інший W_2 означає CR_4R_4 .

35. У формулі 1-B Z_3 означає N; Y_1 означає N; Y_2 означає C; один з Z_1 або Z_2 означає CR_2 та інший Z_1 або Z_2 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, як показано у формулі I.

36. У формулі 1-B Z_2 означає N; Y_1 означає N; Y_2 означає C; один з Z_1 або Z_3 означає CR_2 та інший Z_1 або Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, як показано у формулі I.

37. У формулі 1-B Z_1 і Z_2 означають N; Y_1 означає N; Y_2 означає C і Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, як показано у формулі I.

38. У формулі 1-B Z_1 , Z_2 і Z_3 незалежно означають CR_2 ; Y_1 означає C; Y_2 означає N; за винятком того, що один з Z_1-Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, як показано у формулі I.

39. У формулі 1-B Z_1 і Z_3 означають N; Y_1 означає N; Y_2 означає C; Z_2 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, як показано у формулі I; $t=1-3$.

40. У формулі 1-B Z_2 і Z_3 означають N; Y_1 означає N; Y_2 означає C; і Z_1 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули, $t=1-3$;

41. У формулі 1-B Z_2 і Z_3 означають N, Y_1 означає C і $Y_2=N$ і Z_1 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули $t=1-3$;

42. У формулі 1-B Z_2 і Z_3 означають N, Y_1 означає N; Y_2 означає C; Z_1 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; W_1 і W_3 незалежно означають CH_2 або обидва атоми водню на метиленовому зв'язку можуть бути заміщені з утворенням спіро-системи з наявністю або без гетероатомів, вибраних з O, S(O)_n, $n=0-2$, N-R₁, з утворенням від п'яти- до восьмичленної циклічної системи; $t=1-3$ і W_2 означає CH_2 , N-R₁, O, S(O)_n, де $n=0-2$.

43. У формулі 1-B Z_3 означає N; Y_1 означає N; Y_2 означає C; Z_1 означає CR_2 і Z_2 означає атом вуглецю, пов'язаний з іншою частиною молекули.

44. У формулі 1-B Z_3 означає N; Y_1 означає N; Y_2 означає C; Z_1 означає CR_2 ; Z_2 означає атом вуглецю, пов'язаний з іншою частиною молекули; W_1 , W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4 ; $t=1-3$.

45. У формулі 1-B Z_3 означає N; Y_1 означає N; Y_2 означає C; Z_1 означає CR_2 ; Z_2 означає атом вуглецю, пов'язаний з іншою частиною молекули; W_1 і W_3 незалежно означають CR_4R_4 ; і один з W_2 означає N-R₁, O або S(O)_n та інший W_2 означає CR_4R_4 ; $t=1-3$.

Найбільш переважні варіанти формули 1-С є:

70. У формулі 1-С Z_1, Z_2, Z_3 і Z_4 незалежно означають CR_2 ; один з Z_1-Z_4 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 і Y_2 означають С; $t=1-3$; і W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

71. У формулі 1-С Z_1, Z_2, Z_3 і Z_4 незалежно означають CR_2 і один з Z_1-Z_4 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 і $Y_2=C$ або N ; $t=1-3$; W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

72. У формулі 1-С Z_1, Z_2, Z_3 і Z_4 незалежно означають CR_2 ; Y_1 і Y_2 означають N ; $t=1-3$; W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

73. У формулі 1-С Z_1 означає N і Z_2, Z_3 і Z_4 незалежно означають CR_2 ; Y_1 і Y_2 означають С; $t=1-3$; W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

74. У формулі 1-С Z_1 означає N і Z_2, Z_3 і Z_4 незалежно означають CR_2 ; один з Z_1-Z_4 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 означає С; Y_2 означає N ; $t=1-3$; і W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

75. У формулі 1-С $Z_2=N$ і Z_1, Z_3 і Z_4 незалежно означають CR_2 ; один з Z_1-Z_4 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 і Y_2 означають С; $t=1-3$; і W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

76. У формулі 1-С Z_2 означає N і Z_1, Z_3 і Z_4 незалежно означають CR_2 ; один з Z_1-Z_4 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 означає С; Y_2 означає N ; $t=1-3$; і W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

77. У формулі 1-С Z_3 означає N ; Z_1, Z_2 і Z_4 незалежно означають CR_2 ; один з Z_1-Z_4 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 і Y_2 означають С; $t=1-3$; і W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

78. У формулі 1-С Z_3 означає N і Z_1, Z_2 і Z_4 незалежно означають CR_2 ; один з Z_1-Z_4 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 означає С і Y_2 означає N ; $t=1-3$; і W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

79. У формулі 1-С Z_4 означає N і Z_1, Z_2 і Z_3 незалежно означають CR_2 ; один з Z_1-Z_4 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 і Y_2 означають С; $t=1-3$; і W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

80. У формулі 1-С Z_4 означає N і Z_1, Z_2 і Z_3 незалежно означають CR_2 ; один з Z_1-Z_4 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 означає N ; Y_2 означає С; $t=1-3$; і W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

81. У формулі 1-С Z_1 означає N і Z_2, Z_3 і Z_4 незалежно означають CR_2 ; один з Z_1-Z_4 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 і Y_2 означають С; $t=1-3$; і W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

82. У формулі 1-С Z_1 і Z_2 означають N і Z_3 або Z_4 незалежно означають CR_2 ; один з Z_1-Z_4 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 означає С; Y_2 означає N ; $t=1-3$; і W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

83. У формулі 1-С Z_1 і Z_3 означають N і Z_2 або Z_4 незалежно означають CR_2 ; один з Z_1-Z_4 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 означає С; Y_2 означає N ; $t=1-3$; і W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

84. У формулі 1-С Z_1 і Z_4 означають N і Z_2 або Z_3 незалежно означають CR_2 ; один з Z_1-Z_4 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 означає N ; Y_2 означає С; $t=1-3$; і W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

85. У формулі 1-С Z_1, Z_2, Z_3 означають N і Z_4 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 означає С; Y_2 означає N ; $t=1-3$; і W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

86. У формулі 1-С Z_1, Z_3 і Z_4 означають N і Z_2 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 і Y_2 означають С; $t=1-3$; і W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

87. У формулі 1-С Z_1, Z_2 і Z_4 означають N і Z_3 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 і Y_2 означають С і $t=1-3$; і W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

88. У формулі 1-С Z_2, Z_3, Z_4 означають N і Z_1 означає вуглець і пов'язаний з іншою частиною молекули; Y_1 і Y_2 означають С і $t=1-3$; і W_1, W_2 і W_3 незалежно означають CR_4R_4, S, SO, SO_2, O або $N-R_1$.

Найбільш переважними сполуками за даним винаходом є:

1. (5R,6Z)-6-[(5-бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метилен]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота;

2. (5R),(6Z)-6-(7-метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль;

3. (5R),(6Z)-7-оксо-6-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметилен)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль;

4. (5R,6Z)-6-[[5-(4-метоксibenзил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]]метилен]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль;

5. (5R),(6Z)-6-(5,6-дигідро-8H-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль;

6. (5R),(6Z)-6-(6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-а]імідазол-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль;

7. (5R),(6Z)-6-(5,6-дигідро-8H-імідазо[2,1-с][1,4]оксазин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль;

8. (5R),(6Z)-6-(5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-б]піразол-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль;

9. (5R)(6Z)-7-оксо-6-(4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-2-ілметилен)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль;

10. (5R),(6Z)-6-(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль;

11. (5R)(6Z)-6-(6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль;
12. (5R)(6Z)-7-оксо-6-(4Н-5-тіа-1,6а-діазепентален-2-ілметилен)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль;
13. (5R)(6Z)-6-(7Н-імідазо[1,2-с]тіазол-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль;
14. (5R,6Z)-7-оксо-6-[(4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл)метилен]-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота;
15. 6-(6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піран-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота;
16. 6-(6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]тіопіран-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота;
17. 6-(5-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота;
18. 2-(2-карбокси-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-іліденметил)-6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піридин-5-карбонова кислота, етиловий складний ефір;
19. 7-оксо-6-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепін-2-ілметилен)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота;
20. (5R),(6Z)-6-(7-бензил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота;
21. (5R,6Z)-7-оксо-6-[[5-(піридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]]метилен]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота
22. (5R,6Z)-7-оксо-6-[[5-(піридин-3-ілкарбоніл)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]]метилен]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота
23. (5R,6Z)-7-оксо-6-[[5-(фенілацетил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]]метилен]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота

Сполуки за даним винаходом володіють інгібуючою властивістю відносно β-лактамази і антибактеріальною властивістю і застосовні для лікування інфекційних захворювань людей і тварин. Потрібно зазначити, що застосування сполук за даним винаходом в поєднанні з β-лактамними антибіотиками приводить до підвищеної антибактеріальної активності (синергічний ефект) проти організмів, продукуєних (лактамази) класу-А і класу-С. β-лактамні антибіотики включають пеніцилінові антибіотики, такі як піперацилін, амоксицилін, тикарцилін, бензилпеніциліни, ампіцилін, інші відомі пеніциліни, і цефалоспорины, такі як цефатризин, цефалоридин, цефалотин, цефазолін, цефалексин, цефрадин, інші відомі цефалоспорины, азтреонам і латамоксиф (моксалактам). Найбільш переважно, сполуки за даним винаходом використати з піперациліном або амоксициліном, який має широкий спектр активності проти грампозитивних і грамнегативних патогенів.

Сполуки за даним винаходом можуть використовуватись до, одночасно або послідовно з β-лактамним антибіотиком ("спільне введення"). Під використанням мається на увазі введення сполуки безпосередньо або *in vivo*, наприклад проліки. Коли сполуки за даним винаходом вводять спільно з β-лактамним антибіотиком, відношення кількості сполуки до кількості β-лактамного антибіотика може змінюватись в широкому діапазоні. Відношення β-лактамного антибіотика до інгібітору β-лактамази може змінюватись від 1:1 до 100:1. Переважно відношення β-лактамного антибіотика до інгібітору β-лактамази менше ніж 10:1. Склад за даним винаходом може бути у формі, придатній для перорального (РО), внутрішньовенного (ІВ) або місцевого введення. Склади за винаходом можуть бути у формі таблеток, капсул, кремів, сиропів, суспензії, стерильних розчинів, придатних для ін'єкції або вливання. Переважно, сполуки за даним винаходом вводять разом з піперациліном внутрішньовенно або з амоксициліном внутрішньовенно або перорально.

Структурна формула сполук включає будь-які таутомери, будь-які стереоізомери (крім випадків, коли стереохімія ясно позначена) і всілякі кристалічні форми.

Визначення IC₅₀ для інгібітору на основі пенему

Інгібуючу β-лактамазу активність пенемових інгібіторів визначали спектрофотометрично, як описано Bush: et al., [Bush, K., Macalintal, C, Rasmussen, B. A., Lee, V. and Yang Y. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1993, 37, 851]. В аналізі використали гомогенно очищені β-лактамази TEM-1 з *E. Coli* і Imi-1 з *Enterobacter cloacae* класу А, фермент Ccra класу В з *Bacteroides Fragilis* і фермент AmpC класу С з *Enterobacter cloacae*. Концентрації ферменту TEM-1, Imi-1, Cera і Ampc були 4,3, 7,1, 1,2 і 2,1нМ, відповідно. Концентрації інгібіторів в широкому діапазоні готували в 50мМ PO₄, pH 7,0, щоб включити можливі величини IC₅₀. Субстратом, що використовується для ініціювання ферментної реакції, був нітроцефін при 50мкг/мл в такому ж буфері, як для інгібітору. Спочатку фермент та інгібітор (20мкл кожні) заздалегідь інкубували протягом 10 хвилин при 25°C перед додаванням об'єму 160мкл нітродефіну. Початкові швидкості гідролізу відстежували протягом 5 хвилин за допомогою молекулярних пристроїв Spectra Max 250 з кінетичним протоколом SoftMax Program. Показання від Spectra Max 250 виводили і передавали в Microsoft Excel. Процент інгібування кожної концентрації інгібітору розраховували на основі контрольної активності ферменту. Концентрацію інгібітору, яка викликає 50% зниження ферментативної активності (IC₅₀), визначали графічно.

Таблиця 1

Сполука	IC ₅₀ (нМ)			
	Клас А TEM-1 Imi		Клас В CcR	Клас С АtrC
Приклад 1	4,2	2,1	260	12
Приклад 2	4,4	22	120	5,8
Приклад 3	5,4	28	320	6,2

Приклад 7	0,4	7,8	66	4,8
Приклад 8	1,2	50	14	1,5
Приклад 9	2,2	90	62	3,2
Приклад 10	10	65	140	3,0
Приклад 11	1,0	18	61	1,2
Приклад 12	1,4	56	110	1,5
Приклад 13	2,9	16	160	3,1
Приклад 14	2,5	68	26	3,8
Приклад 15	1,2	8,6	14	3,8
Приклад 16	3,1	25	12	4,2
Приклад 17	12	24	28	26
Приклад 18	2,8	50	120	9,2
Приклад 19	4,8	2700	170	4,6
Приклад 20	1,4	9,6	18	3,1
Приклад 21	9,8	40	280	18
Приклад 22	6,1	42	110	11
Приклад 23	4,6	40	140	7,8
Приклад 24	1,1	56	4	1,5
Приклад 25	1,1	123	162	2,7
Приклад 26	0,73	54	89	2,3
Приклад 27	2	5,5	73	2
Приклад 28	ND	ND	ND	ND
Приклад 29	ND	ND	ND	ND
Приклад 30	2,9	2300	7,8	2,5
Приклад 31	1,4	56	110	1,5
Приклад 32	ND	ND	ND	ND
Приклад 33	1,1	59	41	0,85
Приклад 34	4,2	34	99	6,5
Приклад 35	4,2	230	30	6,1
Приклад 36	6,3	413	140	4,5

ND = не визначено

Випробування антимікробної чутливості. Активність *in vitro* антибіотиків визначали методом розбавлення мікробульйону, як рекомендовано Національним комітетом з клінічних лабораторних стандартів (NCCLS). (NCCLS. 2000. Методи випробувань антимікробної чутливості розбавленням для бактерій, які ростуть аеробно; затверджені стандарти: M7-A5, том 19, Національний комітет з клінічних лабораторних стандартів, Vilanova, PA). Для процедури випробування використали бульйон II Mueller-Hinton (MHBII) (BBL Cockeysville, MD). Мікротитраційні планшети, що містять 50мкл на ямку двократних послідовних розбавлень піперациліну, об'єднаних з постійною кількістю (4мкг/мл) інгібітору β-лактамази, інокулювали 50мкл інокуляту, щоб одержати відповідну щільність (10^5 КОЕ/мл) в кінцевому об'ємі 100мкл. Планшети інкубували протягом 18-22 годин при 35°C у присутності повітря. Мінімальну інгібуючу концентрацію (MIC) для всіх ізолятів визначали як найменшу концентрацію антимікробного агента, яка повністю інгібує зростання організму, що виявляли неозброєним оком. Дані MIC, одержані вказаною вище процедурою, представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Дані мінімальної інгібуючої концентрації (мкг/мл): Інс: 35°C протягом 18 годин

Приклад 1	E.Coli GC2844	E.Coli GC2847 (TEM-1)	E.Coli GC2920 (IRT-2)	E.Coli GC2894 (Ampc)	E. Cloacae GC1477 (Ampc)	P. aeruginos GC1764 (Ampc)	S. Marcescens GC1781 Sme-1+Ampc	E.Coli GC22033	S. aureus GC2216
1	2	2	2	16	32	32	0,5	1	0,12
2	2	16	2	2	>64	8	1	1	0,25
3	2	2	1	2	64	16	1	2	0,5
4	2	8	2	2	64	32	2	2	0,50
7	2	2	4	2	16	1	1	1	<0,06
8	2	2	2	2	8	0,25	2	2	<0,06
9	1	2	1	2	16	4	1	2	<0,06
10	1	32	1	16	>64	4	1	1	<0,06
11	2	4	2	2	32	2	1	1	<0,06
12	2	4	2	2	32	1	1	1	<0,06
13	0,5	1	2	0,5	16	1	0,5	2	<0,06
14	1	32	0,50	64	>64	64	16	2	1
15	2	16	2	8	32	8	2	2	<0,06
16	2	16	1	4	32	16	2	1	0,12
17	2	8	2	4	32	4	1	2	0,25
18	2	16	2	32	>64	64	2	2	0,50

19	2	8	2	8	>64	64	4	2	0,5
20	2	32	2	32	>64	64	2	2	<0,06
21	2	32	2	32	>64	64	2	1	0,25
22	2	>64	2	64	>64	64	4	2	0,5
23	2	64	2	32	>64	64	4	2	0,5
24	2	4	2	4	64	2	1	2	ND
25	2	4	2	2	32	0,5	2	2	ND
26	2	8	2	16	32	8	2	4	ND
27	2	4	2	16	32	16	2	2	ND
28	2	4	2	4	16	2	2	2	ND
29	2	8	2	8	32	8	2	2	ND
30	2	8	1	2	16	8	8	2	0,06
31	2	4	2	2	32	1	0,5	1	0,5
32	2	2	2	2	16	2	1	2	ND
33	2	4	4	2	16	0,5	1	4	0,06
34	4	32	4	32	>64	32	2	2	ND
35	2	4	2	2	64	1	8	2	0,25
36	2	4	2	2	16	1	1	4	0,06

ND=Не визначено

Антибактеріальний захист in vivo

Матеріали:

Тварини:

Самиць мишачої раси CD-1, приблизно 18-22г, одержували від Charles River Laboratories і утримували 7 днів до використання. У доповнення, у миші міг бути зменшений за допомогою цитоксану вміст нейтрофільних гранулоцитів в крові.

Інфекції:

В експерименті використовують клінічні ізоляти, адаптовані для викликання інфекції у мишей, включаючи інфекції штамами *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. morganii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *staphylococci*, *streptococci*, *P. aeruginosa* і *N. gonorrhoeae*.

Підготовка:

Тварин розміщують по п'ять в клітці з вільним доступом до їжі і води відповідно до вказівок NIH.

Експериментальний протокол:

Мишей провокують уприскуванням 0,5мл інтраперитонеально або 0,05мл інтраназально заздалегідь визначеного бактеріального інокуляту, суспендованого в бульйоні, фізіологічному розчині або свинячому шлунковому муцині (збагаченому сухим бичачим гемоглобіном для *N. gonorrhoeae*). Бактеріальний інокулят еквівалентний 10-100 LD₅₀ специфічного інфекційного штаму і буде мати результатом загибель необроблених контрольних тварин в межах 7 днів: "Бактеріальна вірулентність на мишах". Антибактеріальні дози (концентрація дози, одержана двократними послідовними розбавленнями антибіотику) розчиняють або суспендують у 0,2% водному агарі або метоцелі, забуферений фосфатом фізіологічний розчин або ад'ювант вводять перорально, підшкірно або внутрішньовенно таким чином:

а) Перорально або підшкірно: Дозу об'ємом 0,5мл вводять через ½ години після зараження. Друга доза може бути введена через 3год. після зараження для лікування інфекцій, що викликаються більш вірулентними організмами.

б) Внутрішньовенно: Дозу об'ємом 0,2мл вводять через ½ години після зараження. Для лікування інфекцій, що викликаються більш вірулентними організмами, може бути введено більше доз протягом аж до 48год. (Внутрішньовенне дозування не повинне перевищувати 3 дози/24год. період).

с) Пероральна попередня обробка: У конкретних умовах потрібне регулювання pH шлунку для того, щоб підвищити стійкість антибіотика в шлунку. Для цієї мети 0,5мл забуференого фосфатом фізіологічного розчину (pH 7,8, 0,06M) (або конкретного відповідного ад'юванту) вводять перорально через ½ години після зараження, потім, через 5 хвилин, вводять 0,5мл антибіотику (також перорально), що міститься в забуференому фосфатом фізіологічному розчині (pH 7,8, 0,06M).

Різновиди тварин

Далі йде докладне пояснення відносно числа тварин, необхідних для визначення ефективності in vivo:

А) Нові антибіотики випробовують при 5 різних рівнях доз на 5 мишах на рівень дози при кожному з трьох шляхів введення (пероральному, підшкірному і внутрішньовенному). Спочатку три шляхи введення повинні бути досліджені з тим, щоб визначити, чи абсорбуються ліки перорально і/або який з них є найбільш ефективним шляхом. Для цього потрібно 25 мишей/шлях з 3 шляхами/антибіотик або 75 мишей на нову випробовану сполуку. Один-два нових антибіотики можуть бути перевірені за експеримент (75-150 мишей).

В) Ефективність нової сполуки повинна бути вивчена у порівнянні зі стандартом або антибіотиком відомої ефективності. Відомі або заздалегідь перевірені антибіотики випробовують при 5 рівнях доз з 5 мишами на рівень дози єдиним шляхом введення в сумі на 25 мишах/антибіотик. Звичайно 3-6 антибіотиків може бути випробовано за експеримент (75-150 мишей).

С) Необроблені контролі - В кожному з вказаних випробувань необроблених тварин заражають 3 різними концентраціями бактеріального інокуляту з 10 мишами на концентрацію (в цілому 30 мишей на кожне і будь-яке випробування). Ці необроблені контролі використовують для визначення і підтримання рівня інфекції між 10-100 LD₅₀, як потрібно для порівняння випробування з випробуванням і для обґрунтованості.

Визначення захисних ефектів антибактеріальних агентів

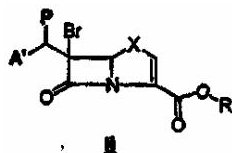
Захисні ефекти антибактеріального агента (агентів) вимірюють за інфікованими необробленими тваринами, що вижили, у порівнянні з обробленими тваринами. Для цього визначення тварин обстежують через 7 днів після обробки. Перепис тих, що вижили, здійснюють двічі на день і в цей час мертвих, а також вмираючих тварин видаляють. Відношення тих, що вижили за 7 днів, з трьох окремих випробувань об'єднують для оцінки середньої ефективної дози (ED_{50}) з використанням комп'ютеризованої програми для пробіт-аналізу [Cleeland, R. and E. Squires. 1991. "Evaluation of New Antimicrobials in Vitro and in Experimental Animal Infections. In Antibiotics in Laboratory Medicine", 3-є видання, видане Victor Lorian. Williams and Wilkins Baltimore, Maryland, стор.752-783]. Випробування проводять три рази в окремі дні, щоб забезпечити статистично обґрунтоване число тварин і звести до мінімуму відхилення в результатах випробувань на основі результатів від одного дня до іншого і від випробування до випробування.

Таблиця 3

Приклад	ED_{50} мг/кг	Відношення піперациліну до інгібітору
1	32-64	2:1
2	>64	2:1
3	16-32	4:1
4	32-64	4:1
7	22,8	4:1
8	18,9	4:1
9	31,3	4:1
10		
11	13,9	4:1
12	20,0	4:1
13	18,0	
14		
15		
16		
17	37,9	4:1
18		
19	59,2	4:1
20		
21		
22	128	4:1
23	128	4:1
24	64	
25	30	
26	30	
27	28	
28	31	
29	46	
30	ND	
31	20	
32	46	
33	>64	
34	32	
35	19	
36	90	

Спосіб за винаходом

Даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули I, який містить піддавання відновному елімінуванню сполуки формули II:



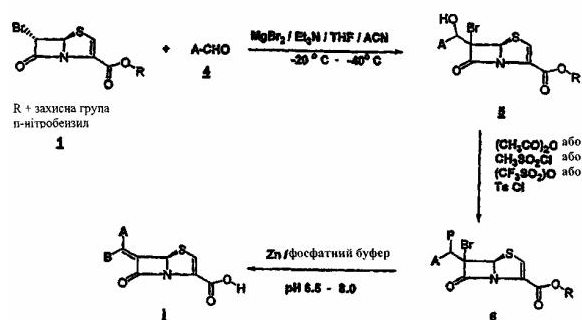
де A' означає A або B, значення яких вказані вище, X означає O або S, P означає складноєфірну відхідну групу, наприклад ацетат, мезилат, трифлат або тозилат, і R означає захисну групу, з подальшим, якщо необхідно, видаленням захисної групи, щоб одержати сполуку формули I, де R_5 означає водень, і, якщо бажано, перетворенням у фармацевтично прийнятну сіль або у складний ефір, де R_5 означає C_1 - C_6 -алкіл, C_5 - C_6 -циклоалкіл або CHR_3OCOC_1 - C_6 -алкіл.

Сполуки загальної формули I зручно можуть бути одержані новим м'яким і легким шляхом, а саме конденсацією відповідно заміщеного альдегіду 4 з похідним 6-бромпенему структури 1 (схема 1) у присутності безводного $MgBr_2$ або $MgBr_2$:ефірату і основи, такої як триетиламін або DBU або DMAP, переважно при температурі від $-20^\circ C$ до $-40^\circ C$. Проміжний альдольний продукт 5 може бути

функціоналізований хлорангідрідами або ангідридами кислот до ацетату, трифлату або тозилату 6. Сполука 6 може бути спокійно перетворена в бажаний продукт в процесі відновного елімінування з використанням металу, такого як активований цинк, і фосфатного буфера при 20°C-35°C при pH від 6,5 до 8,0. Якщо захисною групою на кисні карбоксилату є замісник п-нітробензил, тоді відновне елімінування і видалення захисної групи можуть бути досягнуті за одну стадію. Однак, якщо захисна група інша ніж замісник п-нітробензил, може піти двостадійна процедура в залежності від характеру захисної групи. Продукт може бути ізолюваний як вільна кислота або як сіль лужного металу. Вищезазначена двостадійна процедура може бути здійснена в одну стадію проведенням всього процесу в одну стадію без ізоляції проміжної сполуки 6. Це найбільш широко поширена відносно проста і ефективна процедура у значенні виходу і економічності здійснення. Ця процедура може бути пристосована для синтезу в промисловому масштабі і є узгоджуваною з різноманітними альдегідами. Як варіант, сполука 6 може бути галогенована при тиску 40фунт/кв.дюйм у присутності Pd/C (10%) в THF і 6,5 фосфатного буфера, щоб одержати кінцевий продукт.

Вищезазначена реакція альдольної конденсації є дуже гнучкою і може бути застосована до будь-якого похідного бромпенему, де карбоксигрупа захищена іншою групою, ніж 4-нітробензил. Прикладами інших захисних груп є бензил, похідне п-метоксibenзилу, бензідрол, похідні тритилу, алкілу і алілу. Однак, коли захисна група інша, ніж 4-нітробензилгрупа, окрема Стадія видалення захисної групи обов'язково повинна бути проведена після процедури відновного елімінування. Хімічні механізми, пов'язані зі стадією видалення захисної групи, добре відомі фахівцям в цій галузі.

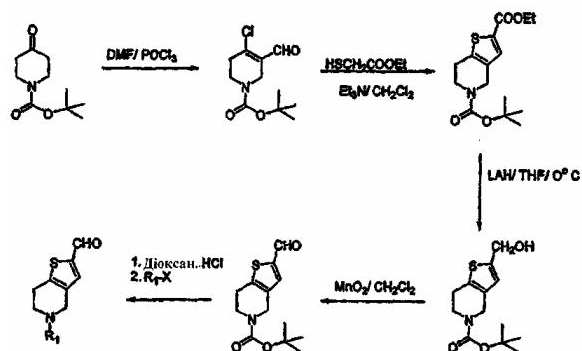
Схема 1



P = -OMs (мезилат), -OTf (трифлат), -OTs (тозилат)

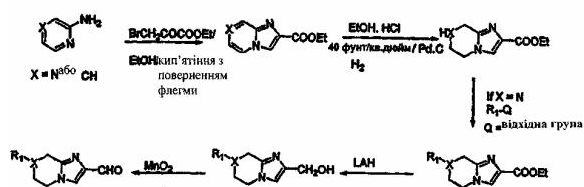
Необхідні альдегіди 4 для вказаних вище перетворень можуть бути одержані з їх відповідних спиртових похідних окисленням MnO_2 або окисленням по Swern. У деяких випадках необхідна альдегідна функціональність може бути введена безпосередньо в гетероциклічну частину молекули реакцією Vilsmeier Haack з використанням DMF/ $POCl_3$. Альдегіди, необхідні для даного дослідження, можуть бути одержані, як зображено на схемах 2-5. N-(трет-бутоксикарбоніл)-(тобто) t-Вос-захищений-4-піперидон обробляють DMF/ $POCl_3$, щоб одержати 4-хлор-3-форміл-похідне (схема 2). Ця реакція може бути проведена на тетрагідро-4Н-піран-4-оні і відповідному похідному тетрагідро-4Н-піран-4-ону, щоб одержати відповідні кисневі і сірчані похідні. Ця реакція також може бути проведена на похідних 5-8-членних циклічних кетонів. Проміжна хлорформіл-сполука може бути піддана взаємодії з 2-меркапто-етилацетатом, щоб одержати тісно-похідне. Складний ефір може бути перетворений в спирт, який може бути перетворений у вихідну альдегідну функціональність. Схема 3 ілюструє одержання похідного імідазолу-тетрагідропіридину і похідну імідазоліпазіну. 2-амінопіридин або 2-амінопіразин можуть бути, піддані взаємодії з етил-бромпіруватом в киплячому етанолі, щоб одержати циклізоване похідне (схема 3). Відновлення одного кільця може бути досягнуте.

Схема 2



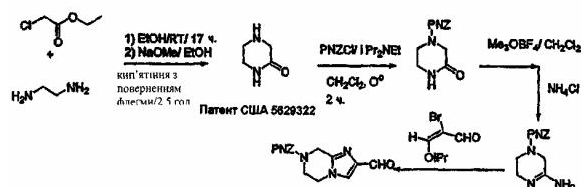
Вказана послідовність може бути проведена, виходячи з тетрагідро-4Н-піран-4-ону і відповідного тетрагідро-4Н-тіопіран-4-ону. Реакція Vilsmeier може бути здійснена на 5-8-членних циклічних кетонах.

Схема 3



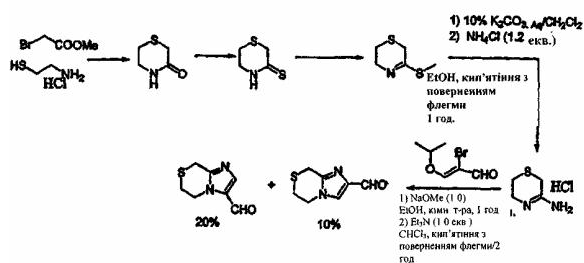
...гідрогенізацією цього над Pd/C при тиску 40 фунт/кв. дюйм в стандартному апараті. Після цього складноєфірна група може бути відновлена до спирту і перетворена в альдегід. У випадку $\text{X}=\text{N}$ проміжний складний аміноєфір може бути дериватизований з використанням відповідного R_1Q (де Q означає відхідну групу або групу, що конденсується). У випадку схеми 3, де $\text{R}_1=\text{H}$, може бути синтез за процедурою, показаною в загальних рисах на схемі 4.

Схема 4



Додаткові альдегіди можуть бути синтезовані, як показано в загальних рисах на схемах 5-7.

Схема 5



Альдегіди, необхідні для прикладів 24-32, 34 і 35 одержують шляхом, показаним на схемах 8-18.

Схема 6

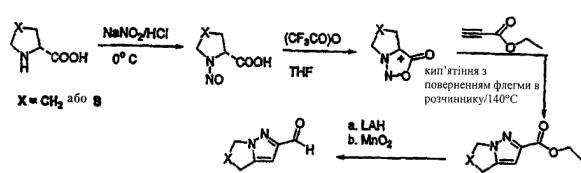


Схема 7

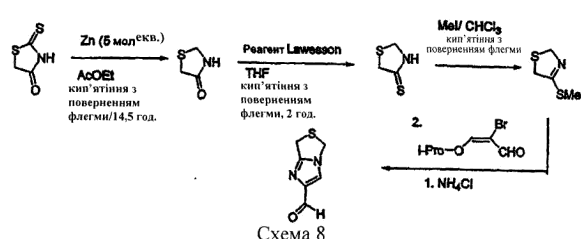


Схема 8

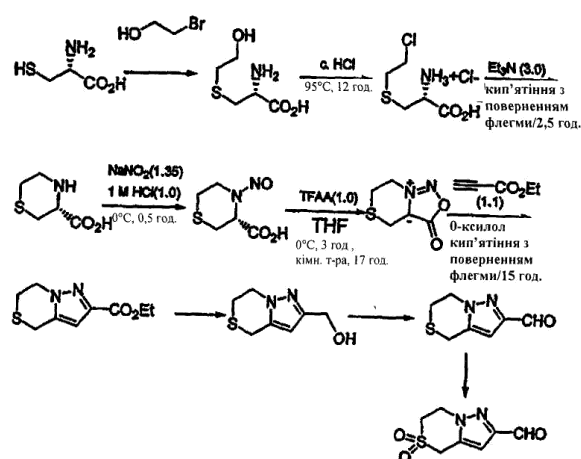


Схема 9

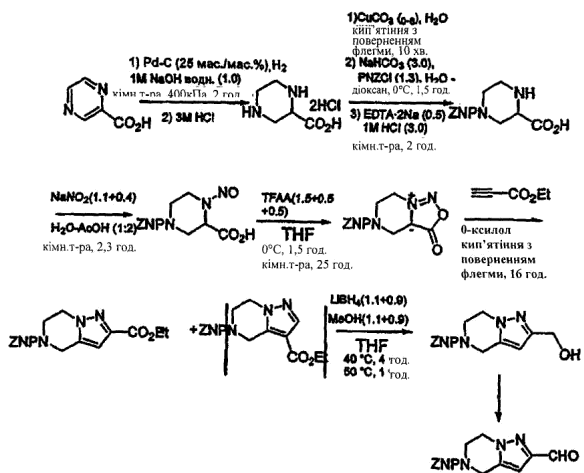


Схема 10

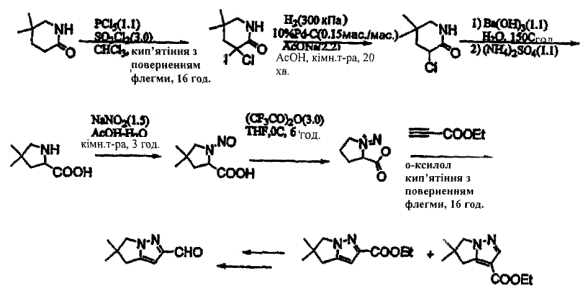


Схема 11

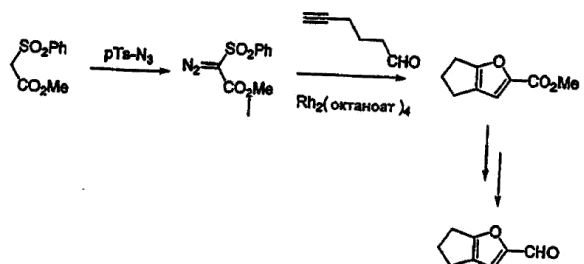


Схема 12

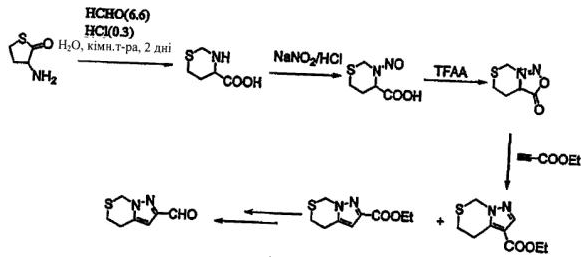


Схема 13

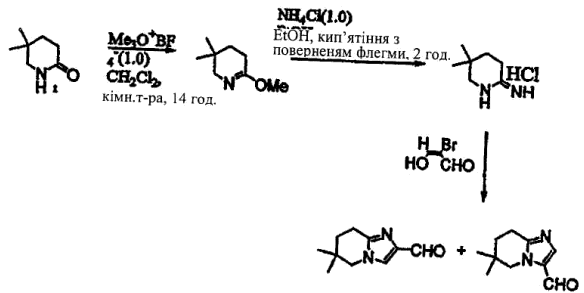


Схема 14

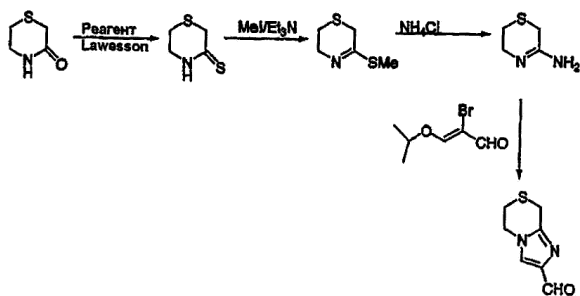


Схема 15

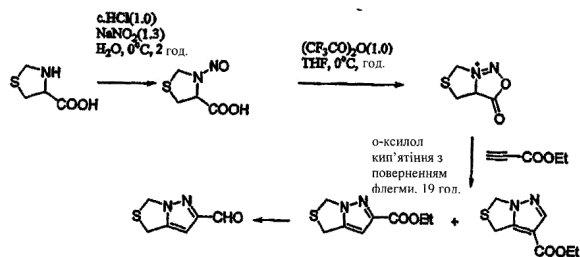


Схема 16

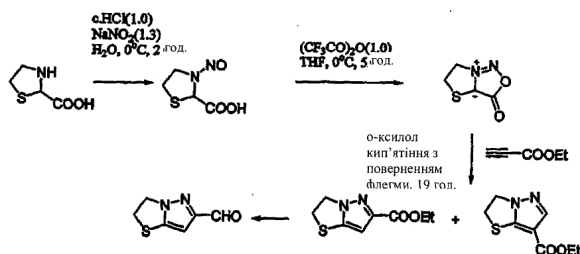


Схема 17

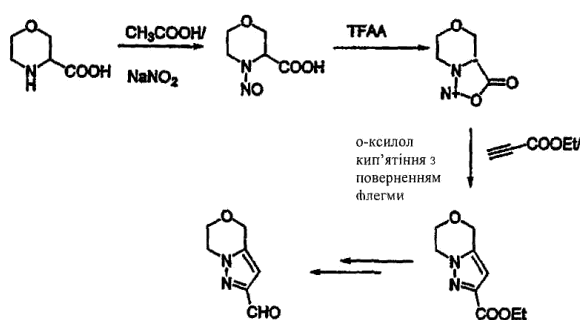
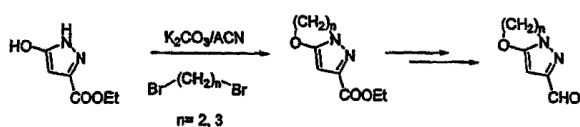


Схема 18



Експериментальна частина

Приклад 1

Одержання (5R,6Z)-6-[(5-бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метилєн]-7оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-єн-2-карбонової кислоти

Стадія 1: етил 5-бензоїл-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксилат:

До сухого DMF (7,3г, 100ммоль), що перемішується, повільно додають POCl₃ (12,25г, 80ммоль) при температурі між 0°C і 5°C. Після додавання отверджену масу розчиняють в CH₂Cl₂ (20мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Знов знижують температуру до 0°C і повільно додають 1-бензоїл-4-піперидон в CH₂Cl₂. Після додавання реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. і виливають на подрібнений лід і ацетат натрію. Все це перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Екстрагують CH₂Cl₂; добре промивають водою, сушать над безводним MgSO₄ і концентрують. Сирий продукт розчиняють в CH₂Cl₂ і повільно додають суміш етилмеркаптоацетату (9,6г, 80ммоль)/Et₃N (10,1г, 100ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш кип'ятять з поверненням флегми протягом 2год. і гасять водою. Шар CH₂Cl₂ добре промивають водою, сушать над безводним MgSO₄, фільтрують і концентрують. Продукт очищують колонковою хроматографією на SiO₂, елюючи сумішшю 50% етилацетат-гексан. Жовта олія. Вихід: 6,4г (25%); M+H 316.

Стадія 2: (5-бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метанол:

До суспензії, що перемішується, ЛАН (2,0г) повільно додають при 0°C розчин етил 5-бензоїл-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-карбоксилату (6,0г, 19ммоль) в THF. Після додавання реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин і гасять насиченим NH₄Cl. Все це розбавляють CHCl₃ і фільтрують. Фільтрат промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним MgSO₄. Це фільтрують і забирають

на наступну стадію без очищень. Вихід: 4,5г, 91%. Жовта рідина.

Стадія 3: 2-форміл (5-бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин:

До розчину (5-бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метанолу, що перемішується, (4,0г, 15,4ммоль) в CH_2Cl_2 (300мл) додають активований MnO_2 (20г, надлишок) і перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. У кінці реакційну суміш фільтрують через целіт і промивають CHCl_3 . Реакційну суміш добре промивають водою, сушать і концентрують. Знаходять, що продукт чистий, і забирають його на наступну стадію без очищень. Вихід: 3,0г (76%). (M+N: 257).

Стадія 4: 4-нітробензил-6-[(ацетилокси)(5-бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат:

2-Форміл (5-бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин (565мг, 2,2ммоль) і розчин в сухому THF (20мл) 4-нітробензилового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (772мг, 2,0ммоль) додають послідовно до розчину в сухому ацетонітрилі (15мл) безводного $\text{MgBr}_2 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$ (390мг, 1,5ммоль) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до -20°C додають Et_3N (2,0мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C . Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують через прокладку целіту. Прокладку промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю етилацетат:гексан (1:1). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і суміш діастереоізомерів забирають на наступну стадію. Блідо-жовта аморфна тверда речовина. Вихід: 550мг, 40%. M+N 687.

Стадія 5: (5R,6Z)-6-[(5-бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота:

4-Нітробензил-6-[(ацетилокси)(5-бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (450мг, 0,65ммоль) розчиняють в THF (20мл) і ацетонітрилі (10мл). Свіжоактивований Zn пил (5,2г) швидко додають з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 28мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C і додають 0,1М NaOH, щоб довести pH до 8,5. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Водний шар концентрують у високому вакуумі при 35°C , одержуючи жовтий осад. Продукт очищають хроматографією з оберненою фазою на колонці зі смолою HP21. Спочатку колонку елюють деіонізованою водою (2л) і пізніше сумішшю 10% CAN:вода. Фракції, що містять продукт, збирають і концентрують при зниженому тиску при кімнатній температурі. Жовту тверду речовину промивають ацетоном і фільтрують. Сушать. Вихід: 50мг, 18% у вигляді жовтих кристалів, т.пл. 198°C . (M+N) 411.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ д 2,7 (м, 2H), 2,8 (уш.м, 2H), 3,4 (м, 2H), 3,8 (с, 2H), 6,3 (с, 1H), 6,5 (с, 1H), 7,1 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,4 (с, 5H).

Приклад 2

Одержання натрієвої солі (5R),(6Z)-6-(7-метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: етиловий ефір імідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти:

Етил-бромпіруват (62,9г) додають до розчину в DME (258мл) 2-амінопіразину (24,8г) при кімнатній температурі і перемішують протягом 2,5год. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і перемішують протягом 30хв., одержуючи біло-коричневий осад. Осад фільтрують і промивають Et_2O , одержуючи біло-коричневі кристали. Суспензію осаду (66,1г) в EtOH (1,29л) нагрівають при температурі кипіння з поверненням флегми до перетворення в прозорий розчин. Після кип'ятіння з поверненням флегми протягом 2год. реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, потім змішують з CHCl_3 і насиченим водним NaHCO_3 . Суміш фільтрують через прокладку целіту і відділений органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють CHCl_3 -MeOH (99/1-97/3) і зібрані фракції концентрують при зниженому тиску з подальшою перекристалізацією з CHCl_3 - Et_2O . Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді біло-рожевих кристалів. Вихід: 10,9г, 22%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ д 1,46 (т, 3H, J=7,2Гц), 4,49 (кв, 2H, J=7,2Гц), 7,96 (д, 1H, J=4,7Гц), 8,08 (дд, 1H, J=1,2, 4,7Гц), 8,26 (с, 1H), 9,21 (д, 1H, J=1,2Гц).

Стадія 2: гідрохлорид етилового ефіру 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти:

0,46М HCl - EtOH (169мл) і 10% Pd-C (50% вологості) (1,37г) додають до розчину в EtOH (546мл) етилового складного ефіру імідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти (13,7г). Суміш гідрогенізують під тиском H_2 40фунт/кв.дюйм при кімнатній температурі протягом 15год. Реакційну суміш фільтрують і Pd-C промивають EtOH. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють CHCl_3 -MeOH (9/1-2/1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді коричневих кристалів Вихід: 10,4г, 63%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ д 1,38 (т, 3H, J=7,1Гц), 3,90 (т, 2H, J=5,7Гц), 4,40 (кв, 2H, J=7,1Гц), 4,59 (т, 2H, J=5,7Гц), 4,80 (с, 2H), 8,20 (с, 1H).

Стадія 3: етиловий складний ефір 7-метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти:

Et_3N (3,44мл), 37% HCHO водний (2,02мл) і NaNH_2CN (1,78г) додають послідовно до розчину в MeOH (75мл) гідрохлориду етилового складного ефіру 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти (5,2г) при кімнатній температурі і перемішують протягом 3,5год. в атмосфері азоту. Суміш розбавляють CH_2Cl_2 і промивають 50% водним K_2CO_3 . Органічний шар сушать (K_2CO_3) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю CHCl_3 -ацетон (1/1~1/2). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді оранжевої олії. Вихід: 2,68г, 57%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ д 1,37 (т, 3H, J=7,1Гц), 2,50 (с, 3H), 2,85 (т, 2H, J=5,5Гц), 3,69 (с, 2H), 4,06 (т, 2H,

J=5,5Гц), 4,36 (т, 2H, J=7,1Гц), 7,52 (с, 1H).

Стадія 4: 7-метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегід:

1,01М розчин DIBAL в толуолі (13,6мл) додають до сухого розчину в CH_2Cl_2 (86мл) етилового складного ефіру 7-метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти (1,8г) в атмосфері азоту при -78°C і перемішують протягом 2год. Суміш гасять 1М HCl. Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту. Фільтрат промивають 50% водним K_2CO_3 і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 три рази. Комбінований органічний шар сушать (K_2CO_3) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю CHCl_3 -MeOH (19/1~9/1). Вказану в заголовку сполуку 5 одержують у вигляді безбарвних кристалів. Вихід: 591мг, 42%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ д 2,51 (с, 3H), 2,87 (т, 2H, J=5,5Гц), 3,70 (с, 2H), 4,10 (т, 2H, J=5,5Гц), 7,53 (с, 1H), 9,82 (д, 1H, J=1,4Гц).

Стадія 5: 4-нітробензиловий складний ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси(7-метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (суміш діастереоізомерів):

7-Метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегід (1,19г) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (97мл) безводного MgBr_2 (4,05г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Розчин в сухому THF (97мл) 4-нітробензилового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (3,32г) додають до суміші, охолоджують до -20°C і додають Et_3N (3,0мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 4,5год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,36мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 17год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю CHCl_3 -ацетон (9/1~2/1). Вказану в заголовку сполуку одержують як суміш двох діастереоізомерів. Червона олія. Вихід: 1,13г.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ д 1,20 (с, 0,81х3H), 2,24 (с, 0,19х3H), 2,48 (с, 3H), 2,80-2,84 (м, 2H), 3,57-3,67 (м, 2H), 3,97-4,02 (м, 2H), 5,27 (д, 1H, J=13,6Гц), 5,42 (д, 0,19х1H, J=13,6Гц), 5,45 (д, 0,81х1H, J=13,6Гц), 6,07 (с, 0,19х1H), 6,30 (с, 0,81х2H), 6,79 (с, 0,19х1H), 6,80 (с, 0,19х1H), 7,02 (с, 0,81х1H), 7,44 (с, 0,19х1H), 7,47 (с, 0,81х1H), 7,60 (д, 0,19х2H, J=8,2Гц), 7,62 (д, 0,81х2H, J=8,6Гц), 8,22-8,26 (м, 2H).

Стадія 6: натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(7-метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти:

4-Нітробензиловий складний ефір (5R, 6RS)-6-[(RS)-ацетокси(7-метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,11г) розчиняють в THF (32мл) і ацетонітрилі (32мл). Свіжоактивованний Zn пил (4,46г) швидко додають з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 48мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту, охолоджують до 3°C і додають 1М NaOH, щоб довести pH до 7,5. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Водний шар концентрують у високому вакуумі при 35°C. Концентрат піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (20мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.) Після адсорбування колонку елюють H_2O -MeCN (1/0~95/5). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини. Вихід: 417мг, 65%; т.пл. 200°C (з розкладанням).

^1H ЯМР (D_2O) δ д 2,32 (с, 3H), 2,79-2,81 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,95 (т, 2H, J=5,6Гц), 6,39 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,26 (с, 1H).

Приклад 3

Одержання натрієвої солі (5R),(6Z)-7-оксо-6-[5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметил]-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

2-Кетопіпазін

2-Кетопіпазін може бути одержаний згідно з процедурами в [патенті США 5629322].

Стадія 1: 4-п-нітробензилоксикарбоніл-2-кетопіпазін

48,7% розчин п-нітробензилоксикарбонілхлориду в 1,4-діоксані (10,7мл) додають до розчину в дихлорметані (110мл) 2-кетопіпазіну (2,21г) і діізопропілетиламіну (4,6мл) при 0°C і перемішують протягом 0,5год. при 0°C. До реакційної суміші додають воду (300мл) і екстрагують дихлорметаном (3х100мл). Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, елюють сумішшю CHCl_3 -метанол (30:1) і вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини (7,1г, кількісний вихід).

^1H ЯМР (д, CDCl_3) δ 3,42-3,45 (м, 2H), 3,74 (т, 2H, J=5,4Гц), 4,19 (с, 2H), 5,26 (с, 2H), 6,39 (уш.с, 1H), 7,52 (д, 2H, J=8,6Гц), 8,24 (д, 2H, J=8,6Гц).

Стадія 2: 5-метокси-4-п-нітробензилоксикарбоніл-1,2,3,6-тетрагідропіпазін:

Тетрафторборат триметилексонію (97%, 3,7г) додають до розчину в сухому дихлорметані (120мл) 4-п-нітробензилоксикарбоніл-2-кетопіпазіну (6,7г) при кімнатній температурі і перемішують протягом 17 годин. Реакційну суміш обробляють насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і органічний шар відділяють. Водний шар екстрагують етилацетатом (3х100мл), потім об'єднаний органічний шар промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. Вихід: 5,7г, 80,6%.

^1H ЯМР (д, CDCl_3) δ 3,48 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,97 (с, 2H), 5,26 (с, 2H), 7,52 (д, 2H, J=8,7Гц), 8,23 (д, 2H, J=8,7Гц).

Стадія 3: 2-іміно-4-п-нітробензилоксикарбоніл-піпазін:

Суміш 5-метокси-4-п-нітробензилоксикарбоніл-1,2,3,6-тетрагідропіпазіну (5,7г) і хлориду амонію (1,6г) в сухому етанолі (100мл) нагрівають до кипіння з поверненням флегми протягом 4 годин. Реакційну суміш потім концентрують при зниженому тиску. Дихлорметан (100мл) додають до залишку і екстрагують водою

(3×50мл), потім об'єднаний органічний шар промивають дихлорметаном. Водний шар нейтралізують 10% водним розчином гідрокарбонату калію і потім екстрагують дихлорметаном (8×50мл). Об'єднаний органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 4,9г, 91,2%.

¹H ЯМР (д, CDCl₃) δ 3,49 (уш.с, 4H), 3,98 (уш.с, 2H), 5,26 (с, 2H), 7,52 (д, 2H, J=8,6Гц), 8,23 (д, 2H, J=8,6Гц).

Стадія 4: 7-п-нітробензилоксикарбоніл-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегід (9) і 7-п-нітробензилоксикарбоніл-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-3-карбальдегід:

Суміш 2-бром-3-гідроксипропеналу (2,8г), моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (33мг) і 2-пропанолу (3,5мл) в циклогексані (28мл) піддають азеотропній перегонці, поки температура пари не підвищиться до 80°C. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в сухому ацетонітрилі (30мл). Розчин в сухому ацетонітрилі (310мл) 2-іміно-4-п-нітробензилоксикарбоніл-піперазину (4,7г) додають при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3год. і потім реакційний розчин видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють в етилацетаті (170мл) і додають триетиламін (2,4мл), потім реакційну суміш нагрівають до температури кипіння з поверненням флегми протягом 1,5год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім додають воду (170мл) до реакційної суміші і розділяють суміш. Водний шар екстрагують дихлорметаном (2×100мл). Об'єднаний органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, елюють сумішшю CHCl₃-метанол (50:1) і вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді коричневої твердої речовини (вихід: 2,9г, 51,6%) і одержують його регоізомер (оранжеву аморфну тверду речовину, вихід: 0,8г, 14,9%).

¹H ЯМР (д, CDCl₃) δ 3,99 (т, 2H, J=5,4Гц), 4,14 (т, 2H, J=5,4Гц), 4,85 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 7,54 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,57 (с, 1H), 8,24 (д, 2H, J=8,6Гц), 9,85 (с, 1H).

Регіоізомер ¹H ЯМР (д, CDCl₃) δ 3,95 (т, 2H, J=5,4Гц), 4,44 (т, 2H, J=5,4Гц), 4,87 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 7,54 (д, 2H, J=8,7Гц), 7,78 (с, 1H), 8,24 (д, 2H, J=8,7Гц), 9,71 (с, 1H).

Стадія 5: п-нітробензиловий складний ефір (5R)-6-[ацетокси(7-п-нітробензилоксикарбоніл-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти:

Розчин в сухому ацетонітрилі (25мл) 7-п-нітробензилоксикарбоніл-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегіду (1,6г) додають до розчину MgBr₂ (2,2г) в сухому ацетонітрилі (55мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім суміш перемішують протягом 10хв. Додають розчин в сухому THF (80мл) 4-нітробензилового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,8г), суміш охолоджують до -20°C, потім додають триетиламін (1,6мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 3 год. при -20°C і обробляють 4,4-диметиламінопіридином (58,3мг) і оцтовим ангідридом (0,89мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C. До реакційної суміші додають 10% водний розчин лимонної кислоти (320мл) і водний шар екстрагують етилацетатом (3×160мл). Органічний шар промивають водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, елюють сумішшю CH₂Cl₂-ацетон (20:1) і вказану в заголовку сполуку одержують як суміш двох діастереоізомерів (81:19, коричнева піниста аморфна тверда речовина. Вихід: 2,1г, 59,9%.

¹H ЯМР (д, CDCl₃) δ 2,01 (с, 2,43 H), 2,24 (с, 0,57H), 3,93-3,96 (м, 2H), 4,02-4,05 (м, 2H), 4,74-4,76 (м, 2H), 5,28 (д, 1H, J=13,5Гц), 5,28 (с, 2H), 5,45 (д, 1H, J=13,5Гц), 6,07 (с, 0,19H), 6,29 (с, 0,81H), 6,31 (с, 0,81H), 6,80 (с, 0,19H), 6,83 (с, 0,19H), 7,08 (с, 0,81H), 7,43 (с, 0,19H), 7,46 (с, 0,81H), 7,54 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,61 (д, 2H, J=8,8Гц), 8,24 (д, 4H, J=8,3Гц).

Стадія 6: натрієва сіль (5R),(6Z)-7-оксо-6-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметил)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти:

п-Нітробензиловий складний ефір (5R)-6-[ацетокси(7-п-нітробензилоксикарбоніл-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (2,0г) розчиняють в THF (63мл). Свіжоактивованний Zn пил (7,9г) швидко додають з 0,5моль/л фосфатним буфером (рН 6,5, 63мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин фільтрують через прокладку целіту і прокладку промивають водою (150мл) і н-бутанолом (150мл). Водний шар відділяють і потім органічний шар екстрагують водою (2×50мл). Об'єднаний органічний шар концентрують до 61г і піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (80мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють водою і потім 5% водним розчином ацетонітрилу. Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини. Вихід: 172мг, 20,1%: т.пл. 150°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (д, D₂O) δ 3,02 (т, 2H, J=5,6Гц), 3,82 (с, 2H), 3,89 (д, 2H, J=5,6Гц), 6,38 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,24 (с, 1H); IR (KBr).

Приклад 4

Одержання (5R,6Z)-6-[[5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]метил]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: 5-трет-бутил-2-етил-6,7-дигідротієно[3,2-с]піридин-2,5(4H)-дикарбоксилат:

5-трет-бутил-2-етил-6,7-дигідротієно[3,2-с]піридин-2,5(4H)-дикарбоксилат одержують згідно з процедурою, яка описана в загальних рисах у прикладі 1, (стадія 1), виходячи з трет-бутил-1-піперидинкарбоксилату (9,9г, 50ммоль), POCl₃ (6,3г, 40ммоль) і DMF (3,8г, 50ммоль). Проміжну хлорформіл-сполуку піддають взаємодії з етилмеркаптоацетатом (6,0г, 50ммоль) і Et₃N. Продукт очищають колонковою хроматографією на SiO₂, елюючи сумішшю 3:1 гексангетилацетат. Вихід: 8,7г, 56%. Біла рідина. (M+H) 312.

Стадія 2: трет-бутил-2-(гідроксиметил)-6,7-дигідротієно[3,2-с]піридин-5(4H)-карбоксилат:

трет-Бутил-2-(гідроксиметил)-6,7-дигідротієно[3,2-с]піридин-5(4Н)-карбоксилат одержують згідно з процедурою, охарактеризованою в загальних рисах у прикладі 1, (Стадія 2). Виходячи з 5-трет-бутил-2-етил-6,7-дигідротієно[3,2-с]піридин-2,5(4Н)-дикарбоксилату (1,0г, 3,21ммоль) і LiAlH₄ (500мг, надлишок), ізолюють 807мг (вихід 92%) спиртового похідного у вигляді білої рідини. (M+N) 270.

Стадія 3: трет-бутил-2-(форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-с]піридин-5(4Н)-карбоксилат:

трет-Бутил-2-(форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-с]піридин-5(4Н)-карбоксилат одержують згідно з процедурою, описаною в загальних рисах у прикладі 1, (стадія 3). Виходячи з трет-бутил-2-(гідроксиметил)-6,7-дигідротієно[3,2-с]піридин-5(4Н)-карбоксилату (1,0г, 3,7ммоль) в метиленхлориді (100мл) і активованого MnO₂ (5г, надлишок), ізолюють 800г (вихід 81%) альдегідного похідного у вигляді коричневої твердої речовини. (M+N) 268.

Стадія 4: 2-(форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-е]-5(4Н)-піридин:

2-(форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-с]-5(4Н)-піридин одержують, виходячи з трет-бутил-2-(форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-с]піридин-5(4Н)-карбоксилату (1,0г, 3,7ммоль), розчиненого в CH₂Cl₂ (20мл), MeOH (90% 20мл) і 1н. HCl в діоксані (10мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 48год. У кінці реакційну суміш концентрують до сухості і забирають на наступну стадію без очищення. Вихід: 750мг (HCl сіль, кількісний вихід). M+N 168.

Стадія 5: 2-форміл-[5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин:

До розчину, що перемішується, 2-(форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-с]-5(4Н)-піридину (1,4г, 5,2ммоль) в DMF (20мл) додають при кімнатній температурі 4-метоксибензилхлорид (0,94г, 6,2ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (10мл, надлишок). Реакційну суміш перемішують протягом 24год. і гасять водою. Реакційну суміш екстрагують хлороформом, добре промивають водою і сушать над безводним MgSO₄. її фільтрують і концентрують. Продукт очищають колонковою хроматографією на SiO₂, елюючи етилацетатом. Біло-жовта олія. Вихід: 470мг, 35%. M+N 288.

Стадія 6: 4-нітробензил-6-[(ацетилокси)[5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-ілметил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат:

2-Форміл-[5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин (574мг, 2,0ммоль) і розчин в сухому THF (20мл) 4-нітробензильового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (772мг, 2,0ммоль) додають послідовно до розчину в сухому ацетонітрилі (15мл) безводного MgBr₂·O(Et)₂ (390мг, 1,5ммоль) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до -20°C додають Et₃N (2,0мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують через прокладку целіту. Прокладку промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю етилацетат:гексан (1:1). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і суміш діастереоізомерів забирають на наступну стадію. Біло-жовта аморфна тверда речовина. Вихід: 550мг, 40%. M+N 714 і 716.

Стадія 7: (5R,6Z)-6-[[5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]метилен]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота:

4-Нітробензил-6-[(ацетилокси)[5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (300мг, 0,42ммоль) розчиняють в THF (20мл) і ацетонітрилі (10мл). Свіжоактивованій Zn пил (5,2г) швидко додають з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 28мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C і додають 0,1М NaOH, щоб довести pH до 8,5. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Водний шар концентрують у високому вакуумі при 35°C, одержуючи жовтий осад. Продукт очищають хроматографією з оберненою фазою на колонці зі смолою HP21. Спочатку колонку елюють деіонізованою водою (2л) і пізніше сумішшю 10% CAN:вода. Фракції, що містять продукт, збирають і концентрують при зниженому тиску при кімнатній температурі. Жовту тверду речовину промивають ацетоном і фільтрують. Сушать. Вихід: 50мг, 18%, у вигляді жовтих кристалів, т.пл. 127°C. (M+N) 441.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ д 2,7 (м, 2H), 2,8 (уш.м, 2H), 3,4 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,8 (с, 2H), 6,6 (с, 1H), 6,88 (дд, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,24 (дд, 2H), 7,4 (с, 1H), 7,59 (с, 1H).

Приклад 5

Одержання натрієвої солі (5R),(6Z)-6-(5,6)-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: гідройодид 5-метилтіо-3,6-дигідро-2Н-[1,4]тіазину

Гідройодид 5-метилтіо-3,6-дигідро-2Н-[1,4]тіазину одержують способом, який описаний в загальних рисах в [патенті США 5629322].

Стадія 2: гідрохлорид 3-імінотіоморфоліну

Гідройодид 5-метилтіо-3,6-дигідро-2Н-[1,4]тіазину (7,1г) розчиняють у 10% водному розчині K₂CO₃ (150мл) і водний шар екстрагують CH₂Cl₂ (5×70мл). Об'єднаний органічний шар сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Хлорид амонію (1,7г) додають до одержаного залишку в сухому етанолі (128мл) і нагрівають до температури кипіння з поверненням флегми протягом 1год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Реакційний розчин видаляють у вакуумі і одержують гідрохлорид імінотіоморфоліну у вигляді коричневої твердої речовини (4,3г, кількісний вихід).

¹H ЯМР (д, DMCO-d₆) δ 3,15 (т, 2H, J=5,9Гц), 3,74 (т, 2H, J=5,9Гц), 3,83 (с, 2H), 8,97 (уш.с, 1H), 9,38 (уш.с, 1H), 9,99 (уш.с, 1H).

Стадія 3: 5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-2-карбальдегід і 5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-3-карбальдегід

Суміш 2-бром-3-гідроксипропеналю (7, 4,3г), моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (52мг) і 2-пропанолу (5,3мл) в циклогексані (43мл) піддають азеотропній перегонці, поки температура пари не досягне

80°C. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в сухому етанолі (28мл). Суміш розчину в сухому етанолі (143мл) гідрохлориду 3-імінотіоморфоліну (4,3г) і 28% розчину в метанолі метилату натрію (5,0мл) додають при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. і потім реакційний розчин видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють в хлороформі (128мл) і додають триетиламін (3,6мл), потім реакційну суміш нагрівають до температури кипіння з поверненням флегми протягом 2,5 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в дихлорметані (300мл) і промивають 50% водним розчином K_2CO_3 (2×100мл). Органічний шар сушать ($MgSO_4$) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, елюють сумішшю $CHCl_3$ -ацетон (10:1) і одержують 5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-2-карбальдегід (коричнева тверда речовина, 445мг, 10,3%) і 5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-3-карбальдегід (коричнева тверда речовина, 872мг, 20,2%).

5,6-Дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-2-карбальдегід: 1H ЯМР (д, $CDCl_3$) δ 3,07 (т, 2Н, J=5,7Гц), 3,95 (с, 2Н), 4,33 (т, 2Н, J=5,7Гц), 7,55 (с, 1Н), 9,83 (с, 1Н).

5,6-Дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-3-карбальдегід: 1H ЯМР (д, $CDCl_3$) δ 3,05 (т, 2Н, J=5,7Гц), 3,98 (с, 2Н), 4,61 (т, 2Н, J=5,7Гц), 7,73 (с, 1Н), 9,69 (с, 1Н).

Стадія 4: (5R),(6Z)-6-(5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-2-ілметиле)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль:

Розчин в сухому ацетонітрилі (20мл) 5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-2-карбальдегіду (392мг) додають до розчину $MgBr_2$ (1,1г) в сухому ацетонітрилі (20мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім суміш перемішують протягом 10хв. Розчин в сухому THF (40мл) 4-нітробензильового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,0г) додають і суміш охолоджують до -20°C, потім додають триетиламін (0,8мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 3,5 год. при -20°C і обробляють 4-диметиламінопіридином (30мг) і оцтовим ангідридом (0,44мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 14 год. при 0°C. До реакційної суміші додають 10% водний розчин лимонної кислоти (240мл) і водний шар екстрагують етилацетатом (3×100мл). Об'єднаний органічний шар промивають водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі, сушать ($MgSO_4$) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок грубо очищають колонковою хроматографією на силікагелі, елюють сумішшю CH_2Cl_2 -ацетон (50:1) і сирий п-нітробензильовий складний ефір (5R)-6-[ацетокси(5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти одержують у вигляді твердої речовини.

Одержану вказану тверду речовину очищають колонковою хроматографією на SiO_2 , елюючи сумішшю 50% етилацетат:гексан. Одержану блідо-жовту тверду речовину розчиняють в THF (17мл). Свіжоактивованний Zn пил (2,2г) швидко додають з 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 17мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2 год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин фільтрують через прокладку целіту і прокладку промивають водою (40мл) і н-бутаном (30мл). Водний шар відділяють і потім органічний шар екстрагують 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 2×100мл). Об'єднаний органічний шар концентрують до 23г, додають 1моль/л NaOH, щоб довести pH до 7,25, і піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (30мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють водою і потім 10% водним розчином ацетонітрилу. Об'єднані активні фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи натрієву сіль (5R),(6Z)-6-(5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-2-ілметиле)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (168мг, 20,9%). т.пл. 135°C (з розкладанням).

1H ЯМР (д, D_2O) δ 3,00 (т, 2Н, J=5,7Гц), 3,80 (AB, 2Н, J=16,7, 18,1Гц), 4,19 (т, 2Н, J=5,7Гц), 6,44 (д, 1Н, J=0,8Гц), 6,89 (с, 1Н), 6,93 (с, 1Н), 7,29 (с, 1Н); M+N=322.

Приклад 6

Одержання натрієвої солі (5R),(6Z)-6-(6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-2-ілметиле)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: 6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-2-карбальдегід

28% Метоксид натрію (5,26г) додають до розчину в EtOH (250мл) гідрохлориду 4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іламіну (3,27г) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 5хв. при кімнатній температурі додають до суміші 2-бром-3-пропоксипропеналь (5,79г) при кімнатній температурі, потім реакційну суміш перемішують протягом 1 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш доводять до сухості у вакуумі. Залишок розчиняють в $CHCl_3$ (300мл) і додають триетиламін (3,8мл). Суміш нагрівають до кипіння з поверненням флегми протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, промивають 50% K_2CO_3 , сушать над безводним K_2CO_3 , фільтрують і випаровують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, елюють сумішшю $CHCl_3$ -ацетон (2:1) і одержують 6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-2-карбальдегід (41%, 1,51г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

1H ЯМР (д, $CDCl_3$) δ 2,62-2,7 (м, 2Н), 2,90-2,94 (м, 2Н), 4,07 (т, 2Н, J=7,2Гц), 7,59 (с, 1Н), 9,80 (с, 1Н).

Стадія 2: (5R),(6Z)-6-(6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-2-ілметиле)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль

6,7-Дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-2-карбальдегід (1,36г) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (155мл) безводного $MgBr_2$ (5,64г) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Розчин в сухому THF (155мл) 4-нітробензильового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (3,86г) додають до суміші, охолоджують до -20°C і додають Et_3N (4,18мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 3 год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,89мл) і DMAP (370мг) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 14,5 год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 1М водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату

натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтр промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в THF (166мл) і ацетонітрилі (77мл). Свіжоактивованій Zn пил (23,2г) швидко додають з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 243мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C і додають 1М NaOH, щоб довести pH до 8. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Знов додають 1М NaOH до водного шару, щоб довести pH до 8. Одержану суміш концентрують у високому вакуумі при 35°C . Концентрат піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (20мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють сумішшю H_2O -MeCN (1/0~9/1), одержуючи очищені активні фракції натрієвої солі (5R),(6Z)-6-(6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-a]імідазол-2-ілметилена)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти. Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (681мг, 24%, pH 7,8). т.пл. 190°C (з розкладанням).

^1H ЯМР (д, D_2O): δ 2,48-2,56 (м, 2H), 2,74-2,79 (м, 2H), 3,94-3,99 (м, 2H), 6,47 (д, 1H, $J=0,7\text{Гц}$), 6,94 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,36 (с, 1H); (M+H) 291.

Приклад 7

Одержання натрієвої солі (5R),(6Z)-6-(5,6-дигідро-8H-імідазо[2,1-с][1,4]оксазин-2-ілметилена)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: морфолін-3-он

Морфолін-3-он одержують способом за [патентом США 5349045].

Стадія 2: морфолін-3-іон

Суміш морфолін-3-ону (4,7г) і реагенту Lawesson (10,3г) в сухому THF (94мл) нагрівають до кипіння з поверненням флегми протягом 1,5год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і реакційний розчинник видаляють у вакуумі. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі і елюють сумішшю CHCl_3 -метанол (50:1), одержуючи жовту тверду речовину. Перекристалізація сирого продукту з гексану-етилацетату дає вказане в заголовку (4,0г, 72,2%) у вигляді жовтого порошку.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,45 (т, 2H, $J=5,1\text{Гц}$), 3,91 (т, 2H, $J=5,1\text{Гц}$), 4,55 (с, 2H).

Стадія 3: 5-метилтіо-3,6-дигідро-2H-[1,4]оксазин

Суміш морфолін-3-іону (4,7г) і метилйодиду (13мл) в сухому CH_2Cl_2 (140мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 15год. Реакційну суміш фільтрують і тверду речовину промивають CH_2Cl_2 . Одержану тверду речовину розчиняють у 50% водному розчині K_2CO_3 (150мл) і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (8×100мл). Об'єднаний шар CH_2Cl_2 сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і вказане в заголовку одержують у вигляді блідо-жовтої олії (3,6г, 67,8%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,32 (с, 3H), 3,71-3,74 (м, 4H), 4,14-4,15 (м, 2H).

Стадія 4: гідрохлорид 3-ініноморфоліну

Суміш 5-метилтіо-3,6-дигідро-2H-[1,4]оксазину (3,6г) і хлориду амонію (1,5г) в сухому етанолі (136мл) нагрівають до кипіння з поверненням флегми протягом 1год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Реакційний розчинник видаляють у вакуумі і вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (3,6г, 97,7%).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) 3,34 (м, 2H), 3,86 (т, 2H, $J=5,2\text{Гц}$), 4,47 (с, 2H).

Стадія 5: 5,6-дигідро-8H-імідазо[2,1-с][1,4]оксазин-2-карбальдегід (9) і 5,6-дигідро-8H-імідазо[2,1-с][1,4]оксазин-3-карбальдегід

Суміш 2-бром-3-гідроксипропеналю (4,1г), моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (52мг) і 2-пропанолу (5,2мл) в циклогексані (42мл) піддають азеотропній перегонці, поки температура пари не досягне 80°C . Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в сухому етанолі (50мл). Суміш розчину в сухому етанолі (200мл) гідрохлориду 3-ініноморфоліну (3,4г) і 28% розчину метилату натрію в метанолі (4,8г) додають при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. і потім реакційний розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють в хлороформі (125мл) і додають триетиламін (3,5мл), потім реакційну суміш нагрівають до температури кипіння з поверненням флегми протягом 2год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в дихлорметані (300мл) і промивають 50% водним розчином K_2CO_3 (2×100мл). Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі і елюють сумішшю CHCl_3 -ацетон (4:1), одержуючи вказане в заголовку (блідо-оранжева тверда речовина, 1,4г, 36,3%) та інший регіоізомер (блідо-оранжева тверда речовина, 609мг, 16,1%).

Бажаний продукт: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,08-4,15 (м, 4H), 4,88 (с, 2H), 7,58 (с, 1H), 9,85 (с, 1H).

Небажаний регіоізомер: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,06 (т, 2H, $J=5,2\text{Гц}$), 4,40 (т, 2H, $J=5,2\text{Гц}$), 4,90 (с, 2H), 7,75 (с, 1H), 9,72 (с, 1H).

Стадія 6: (5R),(6Z)-6-(5,6-дигідро-8H-імідазо[2,1-с][1,4]оксазин-2-ілметилена)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль.

Розчин в сухому ацетонітрилі (66мл) 5,6-дигідро-3H-імідазо[2,1-с][1,4]оксазин-2-карбальдегіду (1,2г) додають до розчину MgBr_2 (3,6г) в сухому ацетонітрилі (66мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім суміш перемішують протягом 10хв. Розчин в сухому THF (132мл) п-нітробензил-(5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату (3,4г) додають і суміш охолоджують до -20°C , потім додають триетиламін (2,8мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 4год. при -20°C і обробляють 4-диметиламінопіридином (100мг) і оцтовим ангідридом (1,5мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 18год. при 0°C . До реакційної суміші додають 10% водний розчин лимонної кислоти (1л) і водний шар екстрагують етилацетатом (3×500мл). Об'єднаний органічний шар промивають водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і сирий п-нітробензиловий складний ефір (5R)-6-[ацетокси(5,6-дигідро-8H-імідазо[2,1-с][1,4]оксазин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти одержують у вигляді

коричневої аморфної твердої речовини.

Свіжоактивованій Zn пил (14г) швидко додають з 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 72мл) до розчину в THF (72мл) п-нітробензильового складного ефіру (5R)-6-[ацетокси(5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]оксазин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2,5год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин фільтрують через прокладку целіту і прокладку промивають водою (170мл) і н-бутанолом (170мл). Водний шар відділяють і потім органічний шар екстрагують 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 2х50мл). Об'єднаний органічний шар концентрують до 90г, додають 1моль/л NaOH, щоб довести pH до 7,5, і піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (120мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють водою і потім 5% водним розчином ацетонітрилу. Об'єднані активні фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказане в заголовку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (756мг, 29,1%). Т.пл. 130°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 3,98-4,01 (м, 2H), 4,04-4,07 (м, 2H), 4,74 (AB, 2H, J=15,3, 22,9Гц), 6,40 (д, 1H, J=0,8Гц), 6,55 (с, 1H), 6,95 (д, 1H, J=0,6Гц), 7,54 (с, 1H); IR (KBr) 3412, 1741, 1672, 1592, 1549см⁻¹; λ_{макс} (H₂O) 304нм.

Приклад 8

Одержання натрієвої солі (5R)/(6Z)-6-(5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: етиловий складний ефір 5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же шляхом як Ranganathan і співробітники [Indian J. Chem. 1991, 30 B, 169-175].

Стадія 2: (5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-ілметанол

MeOH (2,73мл) додають до розчину в THF (180мл) LiBH₄ (1,63г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і потім до суспензії додають етиловий складний ефір 5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-карбонової кислоти (8,11г) і перемішують протягом 2год. при 40°C. Суміш гасять 1моль/л HCl при pH 1 і перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі. Твердий K₂CO₃ додають до розчину, щоб довести pH до 8 і суміш екстрагують AcOEt. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневих кристалів (4,87г, 78%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,44 (т, 1H, J=5,8Гц), 2,54-2,62 (м, 2H), 2,87 (т, 2H, J=7,4Гц), 4,10 (т, 2H, J=7,2Гц), 4,63 (д, 2H, J=5,8Гц), 5,96 (с, 1H).

Стадія 3: 5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-карбальдегід

MnO₂ (активований) (24,4г) додають до розчину в CHCl₃ (350мл) (5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-іл)метанолу (4,87г) і кип'ятять з поверненням флегми протягом 1год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту. Об'єм фільтрату зменшують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю н-гексан-AcOEt (1/1-1/2). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої олії (4,35г, 91%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,63-2,71 (м, 2H), 2,95 (т, 2H, J=7,4Гц), 4,22 (т, 2H, J=7,4Гц), 6,52 (с, 1H), 9,89 (с, 1H).

Стадія 4: (5R),(6Z)-6-(5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль

5,6-Дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-карбальдегід (1,36г додають до розчину в сухому ацетонітрилі (148мл) безводного MgBr₂ (5,52г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Розчин в сухому THF (148мл) 4-нітробензильового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислота (вміст 97%) (3,97г) додають до суміші, охолоджують до -20°C і додають Et₃N (4,18мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 4год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,89мл) і DMAP (123мг) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 14год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску.

Залишок розчиняють в THF (106мл) і ацетонітрилі (49мл). Свіжоактивованій Zn пил (22,5г) швидко додають з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 155мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 1,5год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Водний шар охолоджують до 3°C і додають 1М NaOH, щоб довести pH до 8,0. Суміш концентрують у високому вакуумі при 35°C. Концентрат піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (79мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють сумішшю H₂O-MeCN (1/0-9/1). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (848мг, 29%, pH 7,1). Т.пл. 190°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (D₂O) δ 2,49 (м, 2H), 2,78 (т, 2H, J=7,4Гц), 4,02 (т, 2H, J=7,4Гц), 6,01 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 6,90 (с, 2H).

Приклад 9

Одержання натрієвої солі (5R),(6Z)-7-оксо-6-(4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]пиридин-2-ілметил)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: тетрагідропіридино[1,2-с][1,2,3]оксадіазолон

Концентровану HCl (1,96мл) і NaNO₂ (2,2г) додають до розчину в H₂O (21мл) DL-піпеколінової кислоти (3,04г) в атмосфері азоту при 0°C і перемішують протягом 1год. Розчин екстрагують CH₂Cl₂ і органічний шар промивають насиченим розчином солі. Суміш сушать над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску, одержуючи сиру (2RS)-1-нітрозопіридин-2-карбонову кислоту у вигляді блідо-жовтих кристалів.

Трифтороцтовий ангідрид (1,93г) додають до розчину в THF (92мл) сирий (2RS)-1-нітрозопіридин-2-карбонової кислоти в атмосфері азоту при 0°C і перемішують протягом 5год. при 0°C і протягом 2год. при кімнатній температурі. Розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій

хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю н-гексан-АсОЕт (1/1-0/1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвних кристалів (1,10г, 33%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,93-1,99 (м, 2Н), 2,08-2,15 (м, 2Н), 2,65 (т, 2Н, J=6,5Гц), 4,26 (т, 2Н, J=6,1Гц).

Стадія 2: етиловий складний ефір 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-2-карбонової кислоти

Етилпропіонат (804мг) додають до розчину в о-ксилолі (15мл) тетрагідропіридино[1,2-с][1,2,3]оксадіазолону (1,04г) в атмосфері азоту і кип'яють з поверненням флегми протягом 16год. Розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю н-гексан-АсОЕт (2/1-1/1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої олії (871мг, 65%) і етиловий складний ефір 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонової кислоти одержують у вигляді жовтої олії (345мг, 26%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,39 (т, 3Н, J=7,1Гц), 1,84-1,91 (м, 2Н), 2,02-2,09 (м, 2Н), 2,82 (т, 2Н, J=6,4Гц), 4,22 (т, 2Н, J=6,2Гц), 4,39 (кв, 2Н, J=7,1Гц), 6,53 (с, 1Н).

Стадія 3: (4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-2-іл)метанол

MeOH (0,29мл) додають до розчину в THF (19мл) LiBH_4 (вміст 90%) (174мг) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім до суспензії додають етиловий складний ефір 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-2-карбонової кислоти (862мг) і перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі і 1,5год. при 40°C. Суміш гасять 1моль/л HCl при pH 1 і перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі. Твердий K_2CO_3 додають до розчину, щоб довести pH до 8, і суміш екстрагують АсОЕт. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої олії (691мг, 95%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,80-1,87 (м, 2Н), 1,98-2,05 (м, 2Н), 2,77 (т, 2Н, J=6,4Гц), 2,81-2,84 (уш., 1Н), 4,09 (т, 2Н, J=6,1Гц), 4,62 (д, 2Н, J=5,3Гц), 5,96 (с, 1Н).

Стадія 4: 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-2-карбальдегід

MnO_2 (активований) (3,36г) додають до розчину в CHCl_3 (44мл) (4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-2-іл)метанолу (673мг) і кип'яють з поверненням флегми протягом 1год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту. Об'єм фільтрату зменшують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю н-гексан-АсОЕт (2/1-1/2). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді блідо-жовтої олії (510мг, 77%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,90 (м, 2Н), 2,10 (м, 2Н), 2,84 (т, 2Н, J=6,4Гц), 4,23 (т, 2Н, J=6,2Гц), 6,52 (с, 1Н), 9,92 (с, 1Н).

Стадія 5: (5R),(6Z)-7-оксо-6-(4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-2-ілметилен)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль

4,5,6,7-Тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-2-карбальдегід (483мг) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (48мл) безводного MgBr_2 (1,81г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Розчин в сухому THF (48мл) 4-нітробензилового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (вміст 97%) (1,28г) додають до суміші, охолоджують до -20°C і додають Et_3N (1,35мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (0,61мл) і DMAP (40мг) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 16год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску.

Залишок розчиняють в THF (35мл) і ацетонітрилі (16мл). Свіжоактивованний Zn пил (7,43г) швидко додають з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 51мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 1,5год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Водний шар охолоджують до 3°C і додають 1М NaOH, щоб довести pH до 8,0. Суміш концентрують у високому вакуумі при 35°C. Концентрат піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (105мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють сумішшю H_2O -MeCN (1/0-85/15). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (427мг, 41%, pH 7,7). Т.пл. 190°C (з розкладанням).

^1H ЯМР (D_2O) δ 1,67-1,71 (м, 2Н), 1,85-1,89 (м, 2Н), 2,64 (т, 2Н, J=6,3Гц), 3,97 (т, 2Н, J=6,1Гц), 5,97 (с, 1Н), 6,25 (с, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 6,88 (с, 1Н).

Приклад 10

Одержання натрієвої солі (5R),(6Z)-6-(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: 5-метокси-1-метил-3,6-дигідро-1Н-піразин-2-он

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же шляхом як S.Rajappa і B.G.Advani [Tetrahedron. 1973, 29, 1299-1302].

Стадія 2: 5-аміно-1-метил-3,6-дигідро-1Н-піразин-2-он

Суміш 5-метокси-1-метил-3,6-дигідро-1Н-піразин-2-ону (2,3г) і хлориду амонію (936мг) в сухому етанолі (32мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. і потім кип'яють з поверненням флегми протягом 2год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і випаровують при зниженому тиску. Залишок розтирають з хлороформом при кімнатній температурі протягом 30хв. Осад відфільтровують і сушать у вакуумі. Гідрохлорид 5-аміно-1-метил-3,6-дигідро-1Н-піразин-2-ону одержують у вигляді блідо-коричневого порошку (1,7г, 66%).

Розчин гідрохлориду 5-аміно-1-метил-3,6-дигідро-1Н-піразин-2-ону (662мг) в метанолі (10мл) доповнюють 10% водним розчином гідрокарбонату калію при 0°C і потім перемішують протягом 40хв. при 0°C. Суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розтирають з хлороформом (18мл) і метанолом (2мл) при кімнатній температурі протягом 30хв. Осад відфільтровують і сушать у вакуумі. Сполуку одержують у вигляді блідо-коричневого порошку (515мг, кількісний вихід).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,88 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 4,42 (с, 2H).

Стадія 3: 7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегід і 7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-3-карбальдегід

Розчин 2-бром-3-ізопропоксипропеналу (1,3г) в сухому ацетонітрилі (60мл) додають до розчину 5-аміно-1-метил-3,6-дигідро-1H-піразин-2-ону (782мг) в сухому ацетонітрилі (60мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 год., додають триетиламін (0,95мл) і потім кип'ятять з поверненням флегми протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім випаровують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в хлороформі (10мл) і промивають 50% водним розчином K₂CO₃ (10мл). Водний шар екстрагують хлороформом. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат випаровують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі і елюють сумішшю CHCl₃-MeOH (95:5), одержуючи вказану в заголовку сполуку 7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегід у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (541мг, 49,1%) і його регіоізомер 7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-3-карбальдегід у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (128мг, 11,6%).

7-Метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегід: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,17 (с, 3H), 4,68 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 7,66 (с, 1H), 9,83 (с, 1H).

7-Метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-3-карбальдегід: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,16 (с, 3H), 4,70 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 7,82 (с, 1H), 9,73 (с, 1H).

Стадія 4: (5R,6RS)-6-[ацетокси(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, 4-нітробензиловий складний ефір

7-Метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегід (319мг) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (32мл) безводного MgBr₂ (786мг) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Розчин в сухому THF (32мл) 4-нітро-бензилового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоної кислоти (687мг) додають до суміші, охолоджують до -20°C і додають триетиламін (0,60мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 3 год. при -20°C і обробляють 4-диметиламінопіридином (44мг) і оцтовим ангідридом (0,35мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 20 год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і H₂O. Після відділення органічного шару водний шар екстрагують етилацетатом. Органічні шари об'єднують і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім елюють хлороформом. Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді суміші діастереоізомерів (жовтої аморфної твердої речовини; 410мг, 38%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,03 (с, 0,7х3H), 2,09 (с, 0,3х3H), 3,15 (с, 3H), 4,59-4,62 (м, 2H), 4,66 (с, 0,3х2H), 4,67 (с, 0,7х2H), 5,28 (д, 1H, J=13,5Гц), 5,43 (д, 0,3х1H, J=13,5Гц), 5,45 (д, 0,7х1H, J=13,5Гц), 6,07 (с, 0,3х1H), 6,28 (с, 0,7х1H), 6,32 (с, 0,7х1H), 6,83 (с, 0,3х1H), 6,86 (с, 0,3х1H), 7,10 (с, 0,7х1H), 7,44 (с, 0,3х1H), 7,47 (с, 0,7х1H), 7,60 (д, 0,7х2H, J=8,6Гц), 7,61 (д, 0,3х2H, J=8,6Гц), 8,24 (д, 2H, J=8,6Гц).

Стадія 5: натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоної кислоти і натрієва сіль (5R),(6E)-6-(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоної кислоти

4-Нітробензиловий складний ефір (5R,6RS)-6-[ацетокси(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоної кислоти (481мг) розчиняють в THF (6,7мл) і ацетонітрилі (3,1мл). Свіжоактивованний Zn пил (1,92г) і 0,5М фосфатний буфер (рН 6,5, 9,9мл) додають до суміші. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2 год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин змішують з етилацетатом і фільтрують через прокладку ціліту. Прокладку промивають водою і водний шар відділяють. Водний шар охолоджують до 3°C і додають 1М NaOH, щоб довести рН до 8,0. Суміш концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують. Залишок відділяють препаративною ВЕРХ (Inertsil ODS-2, GL Science Inc., 10х250мм, 0,05моль/л фосфатний буфер (рН 7,1):CH₃CH=93:7, 4,0мл/хв.). Відділені фракції натрієвої солі (5R),(6Z)-6-(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоної кислоти і натрієвої солі (5R),(6E)-6-(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоної кислоти охолоджують до 3°C і додають 1М NaOH, щоб довести рН до 8,0, відповідно. Кожний розчин концентрують у високому вакуумі при 35°C. Кожний концентрат піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (60мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють водою і потім сумішшю 5% ацетонітрил-вода. Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку - натрієву сіль (5R),(6Z)-6-(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоної кислоти у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (125мг, 44,4%, т.пл. 115-117°C (з розкладанням)) і сполуку - натрієву сіль (5R),(6E)-6-(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоної кислоти у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (19мг, 6,7%) відповідно.

Сполука (5R),(6Z)-6-(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль ¹H ЯМР (δ, D₂O) 2,99 (с, 3H), 4,54 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 6,38 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,30 (с, 1H).

Сполука (5R),(6E)-6-(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль ¹H ЯМР (δ, D₂O) 2,94 (с, 3H), 4,45 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 6,22 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,69 (с, 1H).

Приклад 11

Одержання натрієвої солі (5R),(6Z)-6-(6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоної кислоти

Стадія 1: (3R)-тіоморфолін-3-карбонова кислота
Вказану в заголовку сполуку одержують таким же шляхом, як Shiraiwa і співробітники [Biosci. Biotechnol. Biochem. 1998, 62, 2382-2387].

Стадія 2: 3-оксо-3а,4,6,7-тетрагідро-3Н-2-окса-5-тіа-1-аза-7а-азоніоінденід

NaNO₂ (3,14г) додають до розчину в 1моль/л HCl (33,7мл) (3R)-тіоморфолін-3-карбонової кислоти (4,96г) в атмосфері азоту при 0°C і перемішують протягом 0,5год. Розчин екстрагують CHCl₃ (5 разів) і органічний шар промивають насиченим розчином солі. Суміш сушать над MgSO₄ і концентрують при зниженому тиску, одержуючи сиру (3R)-4-нітрозотіоморфолін-3-карбонову кислоту у вигляді блідо-жовтих кристалів.

Трифтороцтовий ангідрид (7,07г) додають до розчину в THF (169мл) сирий (3R)-4-нітрозотіоморфолін-3-карбонової кислоти в атмосфері азоту при 0°C і перемішують протягом 3год. при 0°C і протягом 17год. при кімнатній температурі. Розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силкагелі, потім колонку елюють сумішшю н-гексан-АсОEt (1/1-0/1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді блідо-коричневих кристалів (3,41г, 64%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,15 (т, 2Н, J=5,5Гц), 3,71 (с, 2Н), 4,54 (т, 2Н, J=5,5Гц).

Стадія 3: етиловий складний ефір 6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-карбонової кислоти

Етилпропіонат (2,33г) додають до розчину в о-ксилолі (72мл) 3-оксо-3а,4,6,7-тетрагідро-3Н-2-окса-5-тіа-1-аза-7а-азоніоінденіду (3,41г) в атмосфері азоту і кип'ятять з поверненням флегми протягом 15год. Розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силкагелі, потім колонку елюють сумішшю н-гексан-АсОEt (2/1-1/1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої олії (3,13г, 68%) та інший небажаний регіоізомер етиловий складний ефір 6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-3-карбонової кислоти одержують у вигляді жовтої олії (556мг, 12%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,31 (т, 3Н, J=7,1Гц), 3,04 (т, 2Н, J=5,7Гц), 3,81 (с, 2Н), 4,32 (кв, 2Н, J=7,1Гц), 4,40 (т, 2Н, J=5,7Гц), 6,54 (с, 1Н).

Стадія 4: (6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-іл)метанол

LiBH₄ (вміст 90%) (536мг) і MeOH (0,9мл) додають до розчину в THF (59мл) етилового складного ефіру 6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-карбонової кислоти (3,13г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і перемішують протягом 3год. при 40°C. Суміш гасять 1моль/л HCl при рН 1 і перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі. Твердий K₂CO₃ додають до розчину, щоб довести рН до 8, і суміш екстрагують АсОEt. Органічний шар сушать (K₂CO₃) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої олії (2,51г, кількісний вихід).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,58 (уш., 1Н), 3,07 (т, 2Н, J=5,7Гц), 3,84 (с, 2Н), 4,33 (т, 2Н, J=5,7Гц), 4,63 (д, 2Н, J=3,9Гц), 6,05 (с, 1Н).

Стадія 5: 6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-карбальдегід

MnO₂ (активований) (11,46г) додають до розчину в CHCl₃ (135мл) (6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-іл)метанола (2,31г) і кип'ятять з поверненням флегми протягом 1год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силкагелі, потім колонку елюють сумішшю н-гексан-АсОEt (1/1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді блідо-жовтих кристалів (1,78г, 78%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,15 (т, 2Н, J=5,8Гц), 3,90 (с, 2Н), 4,48 (т, 2Н, J=5,8Гц), 6,58 (с, 1Н), 9,92 (с, 1Н).

Стадія 6: натрієва сіль (5R)(6Z)-6-(6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-ілметиле)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

6,7-Дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-карбальдегід (841мг) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (39мл) безводного MgBr₂ (1,88г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Розчин в сухому THF (39мл) 4-нітробензилового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (вміст 99,7%) (1,93г) додають до суміші, охолоджують до -20°C і додають Et₃N (2,79мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 3год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (0,94мл) і DMAP (61мг) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 17год. при 0°C.

Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску.

Залишок розчиняють в THF (83мл) і ацетонітрилі (39мл). Свіжоактивований Zn пил (7,72г) швидко додають з 0,5М фосфатним буфером (рН 6,5, 122мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 1,5год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Водний шар охолоджують до 3°C і додають 1М NaOH, щоб довести рН до 8,0. Суміш концентрують у високому вакуумі при 35°C. Концентрат піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (150мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють сумішшю H₂O-MeCN (1/0-85/15). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (371мг, 22%, рН 8,0). Т.пл. 190°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (D₂O) δ 3,03 (т, 2Н, J=5,7Гц), 3,75 (с, 2Н), 4,22 (т, 2Н, J=5,7Гц), 6,07 (с, 1Н), 6,27 (с, 1Н), 6,86 (с, 1Н), 6,89 (с, 1Н).

Приклад 12

Одержання натрієвої солі (5R)(6Z)-7-оксо-6-(4Н-5-тіа-1,6а-діазепентален-2-ілметиле)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: 3-оксо-3а,4-дигідро-3Н,6Н-2-окса-5-тіа-1-аза-6а-азоніо-3а-пенталенід

Концентровану HCl (15мл) і NaNO₂ (16,6г) додають до розчину в H₂O (166мл) L-тіопроліну (24,3г) в атмосфері азоту при 0°C і перемішують протягом 2год. Розчин екстрагують CH₂Cl₂, органічний шар сушать над MgSO₄ і концентрують при зниженому тиску, одержуючи сире N-нітросо-похідне у вигляді жовтої

твердої речовини.

Трифтороцтовий ангідрид (5,0мл) додають до розчину в THF (350мл) сирого N-нітрозотіопроліну в атмосфері азоту при 0°C і перемішують протягом 5год. при 0°C. Розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю н-гексан-АсОЕт (1:1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (4,0г, 15,1%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,04 (т, 2H, J=1,7Гц), 5,40 (т, 2H, J=1,7Гц).

Стадія 2: етиловий складний ефір 4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-карбонової кислоти

Етилпропіолат (3,1мл) додають до розчину в о-ксилолі (130мл) 3-оксо-3а,4-дигідро-3H,6H-2-окса-5-тіа-1-аза-6а-азоніо-3а-пенталеніду (4,0г) в атмосфері азоту і кип'ятять з поверненням флегми протягом 19год. Розчин охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю н-гексан-АсОЕт (4:1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої твердої речовини (2,7г, 49,3%) і етиловий складний ефір 4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-3-карбонової кислоти одержують у вигляді блідо-жовтих кристалів (1,2г, 21,7%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,40 (т, 3H, J=7,1Гц), 4,11 (д, 2H, J=2,1Гц), 4,40 (кв, 2H, J=7,1Гц), 5,24 (т, 2H, J=1,6Гц), 6,61 (с, 1H).

Стадія 3: (4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-іл)метанол

LiBH₄ (вміст 90%) (459мг) додають до розчину в простому ефірі (126мл) етилового складного ефіру 4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-карбонової кислоти (2,5г) і MeOH (0,77мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім кип'ятять з поверненням флегми протягом 1,5год. Суміш гасять 1моль/л HCl (25мл) і перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі.

Суміш нейтралізують насиченим розчином гідрокарбонату натрію і розділяють. Водний шар екстрагують дихлорметаном (10×25мл). Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють АсОЕт. Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,7г, 87,9%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,95 (т, 1H, J=5,6Гц), 4,07 (с, 2H), 4,62 (д, 2H, J=5,1Гц), 5,13 (т, 1H, J=1,6Гц), 6,04 (с, 1H).

Стадія 4: 4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-карбальдегід

Розчин в сухому дихлорметані (8мл) диметилсульфоксиду (2,2мл) додають краплями до розчину в сухому дихлорметані (110мл) оксалілхлориду (2,0мл) при -78°C. Реакційну суміш перемішують протягом 15хв. при тій же температурі. Розчин в сухому дихлорметані (40мл) (4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-іл)метанолу (1,7г) додають краплями до реакційної суміші при -78°C і перемішування продовжують протягом додаткових 15хв. Реакційній суміші дозволяють нагрітись до -45°C і перемішують протягом 1год. Триетиламін (11,3мл) додають краплями і реакційній суміші дозволяють нагрітись до 0°C. Через 20хв. додають насичений розчин хлориду амонію (50мл) і воду (100мл) і проводять розділення. Водний шар екстрагують АсОЕт (3×150мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (200мл) і насиченим розчином солі (200мл), сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю гексан - АсОЕт (1:1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої твердої речовини (1,7г, кількісний вихід).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,13 (с, 2H), 5,26 (д, 2H, J=1,4Гц), 6,59 (с, 1H), 9,90 (с, 1H).

Стадія 5: (5R)(6Z)-7-оксо-6-(4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-ілметил)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль

Розчин в сухому ацетонітрилі (92мл) 4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-карбальдегіду (1,7г) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (92мл) MgBr₂ (5,0г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім суміш перемішують протягом 10хв. Розчин в сухому THF (184мл) п-нітробензил-5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату (4,3г) додають і суміш охолоджують до -20°C, потім додають триетиламін (7,4мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 3год. при -20°C і обробляють 4-диметиламінопіридином (138мг) і оцтовим ангідридом (2,1мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C. Водний розчин 1моль/л лимонної кислоти (1000мл) додають до реакційної суміші і водний шар екстрагують етилацетатом (3×400мл). Об'єднані органічні шари промивають водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і сирий п-нітробензиловий складний ефір (5R)-6-[ацетокси(4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти одержують у вигляді коричневої аморфної твердої речовини.

Свіжоактивований Zn пил (19,3г) швидко додають з 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 100мл) до розчину в THF (100мл) сирого п-нітробензилового складного ефіру (5R)-6-[ацетокси(4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2,5год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин фільтрують через прокладку целіту і прокладку промивають водою (200мл) і н-бутанолом (200мл). Водний шар відділяють і потім органічний шар екстрагують 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 2×50мл). Об'єднані органічні шари концентрують до 90г, додають 1моль/л NaOH, щоб довести pH до 8,0, і піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 resin (180мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють водою і потім 15% водним розчином ацетонітрилу. Об'єднані активні фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (634мг, 17,4%, pH 7,25). Т.пл. 150°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (D₂O) δ 4,00 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 6,14 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,92 (с, 1H); IR (KBr) 3381, 1752, 1683, 1600, 1558cm⁻¹; λ_{макс.} (H₂O) 292, 196нм.

Приклад 13

Одержання натрієвої солі (5R)(6Z)-6-(7H-імідазо[1,2-с]тіазол-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: тіазолідин-4-он

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же шляхом як Marvin M. і Alien R. Harkness. [Tetrahedron Letters. 1994, 35, 6971-6974].

Стадія 2: тiazолідин-4-тіон

Реагент Lawesson (33,5г) додають до розчину тiazолідин-4-ону (14,2г) в сухому THF (690мл) і реакційну суміш кип'ятять з поверненням флегми протягом 2год. Суміш охолоджують до кімнатної температури і випаровують при зниженому тиску. Залишок розтирають з розчином CHCl_3 :MeOH=7:3 (65мл) при кімнатній температурі протягом 30хв. Осад відфільтровують, промивають розчином CHCl_3 :n-гексан=7:3 (15мл) і сушать у вакуумі. Тiazолідин-4-тіон одержують у вигляді блідо-жовтого порошку (10,7г, 65%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,08 (с, 2H), 4,70 (с, 2H).

Стадія 3: 4-метилтіо-2,5-дигідротіазол

Метилйодид (28,4г) додають до киплячого розчину тiazолідин-4-тіону (9,5г) в хлороформі (400мл) і реакційну суміш кип'ятять з поверненням флегми протягом 1,5год. До реакційної суміші додають додатковий метилйодид (56,8г) 5-ма порціями з інтервалами 30-60хв. Після додаткового кип'ятіння з поверненням флегми протягом 1год. реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Потім додають 10% водний розчин гідрокарбонату калію (200мл) і перемішують протягом 15хв. при кімнатній температурі. Після відділення органічного шару водний шар екстрагують CHCl_3 (100мл \times 3). Органічні шари об'єднують, сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і сушать у вакуумі. Після сушіння Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді коричневої олії (11,0г, кількісний вихід).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,51 (с, 3H), 3,91 (т, 2H, J=3,5Гц), 5,21 (т, 2H, J=3,5Гц).

Стадія 4: тiazолідин-4-іліденамін

Суміш 4-метилтіо-2,5-дигідротіазолу (10,7г) і хлориду амонію (6,4г) в сухому етанолі (400мл) кип'ятять з поверненням флегми протягом 27,5год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і випаровують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в хлороформі (300мл) і 10% водному розчині гідрокарбонату калію (200мл), потім перемішують протягом 20хв. при кімнатній температурі. Після відділення органічного шару водний шар екстрагують хлороформом (100мл \times 5). Органічні шари об'єднують, сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і сушать у вакуумі, одержуючи сирий тiazолідин-4-іліденамін (5,5г) у вигляді коричневої твердої речовини, яка міститься в продукті, якою є етоксипохідне 4-метилтіо-2,5-дигідротіазол, який є вихідним матеріалом. Співвідношення вказаних трьох сполук визначене ^1H -ЯМР як 61:34:5, відповідно.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,75 (т, 2H, J=2,8Гц), 4,97 (т, 2H, J=2,9Гц).

Стадія 5: 7H-імідазо[1,2-с]тіазол-2-карбальдегід

Розчин 2-бром-3-ізопропоксипропеналу (6,9г) в сухому ацетонітрилі (326мл) додають до розчину сирого тiazолідин-4-іліденаміну (3,3г) в сухому ацетонітрилі (326мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 19,5год., додають триетиламін (4,9мл) і потім кип'ятять з поверненням флегми протягом 2год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім випаровують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в дихлорметані (300мл) і промивають 50% водним розчином гідрокарбонату калію (20г). Після фільтрування і розділення водний шар екстрагують дихлорметаном (50мл \times 4). Органічні шари об'єднують, сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат випаровують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі і елюють сумішшю CHCl_3 :MeOH (100:3), одержуючи сирий 7H-імідазо[1,2-с]тіазол-2-карбальдегід у вигляді коричневої твердої речовини. Сирий продукт піддають перекристалізації двічі з суміші CHCl_3 :n-гексан (1-ий раз: 30:5, 2-ий: 30:60) при 0°C, одержуючи необхідний альдегід у вигляді блідо-коричневих кристалів (Вихід: 1,84г, 15%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,09 (т, 2H, J=1,3Гц), 5,08 (т, 2H, J=1,2Гц), 7,63 (с, 1H), 9,81 (с, 1H).

Стадія 6: (5R,6Z)-6-(7H-імідазо[1,2-с]тіазол-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота, натрієва сіль

7H-імідазо[1,2-с]тіазол-2-карбальдегід (841мг) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (116мл) безводного MgBr_2 (2,93г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Розчин в сухому THF (116мл) 4-нітробензилового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (вміст 99,7%) (2,51г) додають до суміші, охолоджують до -20°C і додають Et_3N (2,20мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 4год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,26мл) і DMAP (160мг) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску.

Залишок розчиняють в THF (53мл) і ацетонітрилі (25мл). Свіжоактивованний Zn пил (15,1г) і 0,5M фосфатний буфер (pH 6,5, 78мл) додають до суміші. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 1,5год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Водний шар охолоджують до 3°C і додають 1M NaOH, щоб довести pH до 8,0. Суміш концентрують у високому вакуумі при 35°C. Концентрат піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (321мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють сумішшю H_2O -MeCN (10/9/1). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (1,1г, 51%, pH 7,5). Т.пл. 145°C (з розкладанням).

^1H ЯМР (D_2O) δ 3,85 (с, 2H), 4,88 (с, 2H), 6,32 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 7,27 (с, 1H).

Приклад 14

Одержання (5R,6Z)-7-оксо-6-[(4-оксо-6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл)метил]-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: діетил 1-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)-1H-тразол-3,5-дикарбоксилат

До розчину діетил-3,5-піразолдикарбоксилату (2,17г, 10ммоль) в ацетонітрилі (10мл) в атмосфері азоту додають карбонат калію (2,07г, 15ммоль) і 2-брометокси-трет-бутилдиметилсилан (2,90г, 12ммоль). Суміш

перемішують при кип'ятінні з поверненням флегми протягом 18 год. Потім її охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом (20 мл) і фільтрують через Magnesol. Фільтрувальну прокладку елюють 2×10 мл етилацетатом і об'єднаний фільтрат випаровують. Залишок розчиняють в гексанах і пропускають через колонку силікагелю (70 г). Після елювання гексанами (100 мл) колонку елюють етилацетатом. Етилацетатний елюент випаровують, одержуючи 3,71 г безбарвної олії. МС m/e 371 (МН+).

Стадія 2: 1-(2-([трет-бутил(диметил)силіл)окси]етил)-1Н-піразол-3,5-диметанол

До розчину діетил-1-(2-([трет-бутил(диметил)силіл)окси]етил)-1Н-піразол-3,5-дикарбоксилату (0,74 г, 2 ммоль) в метиленхлориді (8 мл) в атмосфері азоту додають 12 мл 1,0 М розчину гідриду дізобутилалюмінію в метиленхлориді при 0°C. Після перемішування при 0°C протягом 0,5 год. суміш нагрівають до кімнатної температури протягом 0,5 год. Потім її гасять 15 мл насиченого розчину хлориду амонію і екстрагують етилацетатом. Органічний екстракт промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і випаровують, одержуючи 0,44 г білої твердої речовини. Т.пл. 82-83°C; МС m/e 287 (МН+).

Стадія 3: 1-(2-([трет-бутил(диметил)силіл)окси]етил)-1Н-піразол-3,5-дикарбальдегід

До розчину, що перемішується, 1-(2-([трет-бутил(диметил)силіл)окси]етил)-1Н-піразол-3,5-диметанолу (1,18 г, 4 ммоль) в метиленхлориді (20 мл) додають 4-метилморфолін-N-оксид (2,89 г, 24 ммоль) і молекулярне сито 4А (4 г). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хв. і потім обробляють пірутенатом тетрапропіламонію (0,15 г, 0,4 ммоль). Перемішування продовжують протягом 2 год. Розчин метиленхлориду концентрують і розбавляють простим ефіром (40 мл). Суміш фільтрують через прокладку силікагелю (40 г) і фільтрувальну прокладку елюють 2×20 мл простим ефіром. Об'єднаний елюент промивають 1Н. НСІ і насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і випаровують, одержуючи 0,79 г білої твердої речовини. Т.пл. 63-64°C, МС m/e 283 (МН+).

Стадія 4: 4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-карбальдегід

До розчину 1-(2-([трет-бутил(диметил)силіл)окси]етил)-1Н-піразол-3,5-дикарбальдегіду (1,02 г, 6,07 ммоль) в THF (30 мл) додають 6,68 мл 1,0 М розчину фториду тетрабутиламонію в THF при 0°C. Після перемішування протягом 1 год. суміш обробляють 10 мл насиченого розчину хлориду амонію і екстрагують етилацетатом. Органічний розчин промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують через Magnesol і випаровують. Сиру клейку речовину промивають гексанами, сушать у вакуумі і потім розчиняють в метиленхлориді (20 мл). До цього розчину додають 4-метилморфолін-N-оксид (2,89 г, 24 ммоль) і молекулярне сито 4А (6 г). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хв. і потім обробляють пірутенатом тетрапропіламонію (0,11 г, 0,3 ммоль). Перемішування продовжують протягом 2 год. Розчин метиленхлориду концентрують і розбавляють етилацетатом (40 мл). Суміш фільтрують через прокладку силікагелю (40 г) і фільтрувальну прокладку елюють 2×20 мл етилацетатом. Об'єднаний елюент промивають 1Н. НСІ і насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і випаровують, одержуючи 0,30 г білої твердої речовини. Т.пл. 135-136°C, МС m/e 167 (МН+).

Стадія 5: 4-нітробензил-(5R)-6-[(ацетилокси)(4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат

До розчину $MgBr_2$ (0,46 г, 2,52 ммоль) в ацетонітрилі (13 мл) в атмосфері азоту додають 4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-карбальдегід (0,14 г, 0,84 ммоль) при кімнатній температурі при перемішуванні. Потім додають розчин 4-нітробензильового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (0,32 г, 0,84 ммоль) в THF (13 мл) і суміш охолоджують до -20°C. Додають триетиламін (0,35 мл, 2,52 ммоль) і суміш перемішують при -20°C в темряві протягом 4 год. Потім її обробляють оцтовим ангідридом (0,2 мл, 2,0 ммоль) і 4-N,N-диметиламінопіридином (12 мг, 0,1 ммоль) і витримують при 0°C протягом 18 год. Суміш концентрують і залишок розчиняють в етилацетаті. Етилацетатний розчин промивають 5% лимонною кислотою, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і випаровують. Сирий матеріал піддають хроматографії на силікагелі ($EtOAc-CH_2Cl_2$ 1:5), одержуючи 0,27 г не зовсім білої твердої речовини. Т.пл. 107-110°C, МС m/e 595 (МН+).

Стадія 6: (5R,6Z)-7-оксо-6-[(4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл)метил]-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота

До розчину 4-нітробензил-(5R)-6-[(ацетилокси)(4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилату (0,22 г, 0,37 ммоль) в THF (15 мл) в атмосфері азоту додають 15 мл розчину фосфатного буфера (0,5 М, рН 6,5) і 80 мг 10% Pd/C. Суміш гідрогенізують при 40-50 фунт/кв.дюйм протягом 3 год. і потім фільтрують через целіт. Фільтрувальну прокладку промивають THF і фільтрат екстрагують етилацетатом. Органічний екстракт сушать над безводним сульфатом магнію і випаровують. Залишок промивають простим ефіром, одержуючи 0,07 г жовтої твердої речовини. МС m/e 320 (МН+).

¹Н ЯМР (DMCO-d₆) δ 4,55-4,57 (м, 2Н), 4,76-4,80 (м, 2Н), 6,50 (с, 1Н), 6,63 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 7,76 (с, 1Н).

Приклад 15

Одержання 6-(6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піран-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: Одержання 6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піран-2-карбальдегіду

POCl₃ (3,83 мл, 50 ммоль) додають краплями до DMF, що охолоджується на крижаній бані, (3,85 мл, 50 ммоль) протягом 3 хвилин. Додають DCM (20 мл) і баню видаляють, коли реакційне середовище стає в'язким. Реакцію підтримують при 23°C протягом 2 год. Потім знов охолоджують до 0°C. Потім 4Н-піран-4-он (5 г, 50 ммоль) в 10 мл DCM додають краплями протягом 3 хвилин. Реакцію підтримують при 0°C протягом 2 год. Суміш виливають на розчин ацетату натрію з льодом і екстрагують DCM (2×200). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію. Відфільтровують осушувальний агент і концентрують, одержуючи 5,0 г продукту. Сполуку розчиняють в DCM (200 мл) і додають 6,0 г етил 2-6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]тіопіран-2-карбальдегідацетату і 10 мл TEA. Суміш кип'ятять з поверненням флегми протягом 18 год. Потім її промивають водою і сушать над сульфатом магнію. Потім її фільтрують, концентрують і

піддають флеш-хроматографії з 20% етилацетатом в гексані. Зібраний матеріал розчиняють в 100мл THF і вприскують LАH (150мл, 0,5М в THF) і залишають при 23°C на 10 хвилин. Потім його кип'ятять з поверненням флегми протягом 18год. Гасять при 23°C додаванням води і в кінці 1н. HCl, щоб освітлити суміш. Екстрагують етилацетатом (2×200мл) і об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію. Фільтрування і концентрування дають 2,3г продукту. Сирий матеріал розчиняють в DCM (300мл) і додають діоксид марганцю (15г). Реакцію проводять при 23°C протягом 0,5год. Потім додають 2×15г оксиданту через кожні півгодини. Матеріал потім фільтрують через прокладку целіту і концентрують. Колонкова флеш-хроматографія дає 1,206г (14% вихід) маслянистого продукту.

Н-ЯМР: δ 9,84 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,00 (т, 2H, J=5,6Гц), 2,96 (т, 2H, 1=5,6Гц); МС: 169,1 (М+).

Стадія 2: Одержання 6-(6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піран-2-ілметилєн)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-єн-2-карбонової кислоти

6,7-Дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піран-2-карбальдегід (336мг, 2ммоль) розчиняють в 20мл ацетонітрилу і потім додають бромід магнію (516мг, 2ммоль) в атмосфері N₂. Суміш перемішують при 23°C протягом півгодини. Потім 4-нітробензиловий складний ефір 6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-єн-2-карбонової кислоти (770мг, 2ммоль) в 20мл THF вприскують весь відразу і суміш негайно охолоджують до -20°C. Потім вприскують триетиламін (1мл) і суміш перемішують при -20°C протягом трьох годин. Потім вприскують оцтовий ангідрид (0,4мл) і суміш перемішують при 0°C протягом 18год. Реакційне середовище потім розбавляють 400мл етилацетату і промивають 100мл 5% лимонної кислоти, 100мл насиченого розчину бікарбонату натрію і 100мл насиченого розчину солі. Органічний шар потім сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Колонкова флеш-хроматографія з використанням 20% етилацетату в гексані дає 491мг (41%) продукту. Цей продукт потім розчиняють в 15мл THF і 15мл водного фосфатного буфера (рН=6,5). Суміш потім піддають впливу водню при 45фунт/кв.дюйм протягом однієї години з 0,5г 10% паладію на вуглєці. Потім її фільтрують через прокладку целіту і концентрують у вакуумі, щоб видалити велику частину THF. Розчин потім охолоджують до нуля градусів і підлюговують до рН=8 1н. гідроксидом натрію. Потім її очищають за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою з використанням 2 літрів води і потім 5% ацетонітрилу у воді. Воду потім видаляють концентруванням у вакуумі і збирають 100мг (38%) продукту. Т.пл.: >250°C.

Н-ЯМР: δ 7,36 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,88 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 2,27 (м, 2H), 1,43 (т, 3H); МС: 320,3 (М+).

Приклад 16

Одержання 6-(6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]тіопіран-2-ілметилєн)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-єн-2-карбонової кислоти

Стадія 1: Одержання 6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]тіопіран-2-карбальдегіду

POCl₃ (4,02мл, 43ммоль) додають краплями до DMF, що охолоджується на крижаній бані, (3,34мл, 43ммоль) протягом 3 хвилин. Додають DCM (20мл) і баню видаляють, коли реакційне середовище стає в'язким. Реакційне середовище підтримують при 23°C протягом 2год. Потім її охолоджують до 0°C знов. Тетрагідротіопіран-4-он (5г, 43ммоль) в 10мл DCM потім додають краплями протягом 3 хвилин. Реакційне середовище підтримують при 0°C протягом 2год. Розбавляють DCM (250мл) і потім промивають 200мл охолодженого льодом насиченого водного розчину ацетату натрію. Органічний шар сушать над сульфатом натрію. Відфільтровують осушувальний агент, концентрування і колонкова флеш-хроматографія з використанням 10% етилацетату в гексані дають 1,3г (8ммоль) продукту. Сполуку розчиняють в DCM (100мл) і додають 1,2мл (11ммоль) етил-2-меркаптоацетату і 1мл TEA. Суміш кип'ятять з поверненням флегми протягом 18год. Потім її промивають водою і сушать над сульфатом магнію. Фільтрування, концентрування і флеш-хроматографія з 20% етилацетатом в гексані дають 1,1г (11% вихід) продукту.

Н-ЯМР: δ 6,68 (с, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,04 (т, 2H, J=1,6Гц), 2,91 (т, 2H, 1=1,6Гц); МС (EI): 185,99 (М+).

1,1г етилового складного ефіру (4,8ммоль) 6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]тіопіран-2-карбонової кислоти розчиняють в 100мл THF і вприскують LАH (40мл, 0,5М в DMG) і реакційну суміш залишають при 23°C на 10 хвилин. Потім її кип'ятять з поверненням флегми протягом 18год. Гасять при 23°C водою (10мл). Органічний шар декантують та решту промивають 20мл DCM. Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію. Фільтрування, концентрування і колонкова флеш-хроматографія з 10-20% етилацетатом дають 940мг сирого продукту. Цей сирий матеріал розчиняють в DCM (40мл) і додають діоксид марганцю (2 грами). Реакцію проводять при 23°C протягом півгодини. Матеріал потім фільтрують через прокладку целіту і концентрують. Колонкова флеш-хроматографія дає 320мг (36%) продукту.

Н-ЯМР: δ 9,82 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,15 (т, 2H, J=7,2Гц), 2,95 (т, 2H, J=7,2Гц); МС (EI): 228,02 (М+).

Стадія 2: Одержання 6-(6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]тіопіран-2-ілметилєн)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-єн-2-карбонової кислоти

6,7-Дигідро-4Н-тієно[3,2-с]тіопіран-2-карбальдегід (320мг, 1,72ммоль) розчиняють в 17мл ацетонітрилу і потім додають ефірат броміду магнію (450мг, 1,74ммоль) в атмосфері N₂. Суміш перемішують при 23°C протягом півгодини. Потім вприскують 4-нітробензиловий складний ефір 6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-єн-2-карбонової кислоти (660мг, 1,72ммоль) в 17мл THF весь відразу і суміш негайно охолоджують до -20°C. Після цього вприскують триетиламін (1мл) і суміш перемішують при -20°C протягом трьох годин. Потім вприскують оцтовий ангідрид (0,4мл) і суміш перемішують при 0°C протягом 18год. Реакційне середовище потім розбавляють 400мл етилацетату і промивають 100мл 5% лимонної кислоти, 100мл насиченого розчину бікарбонату натрію і 100мл насиченого розчину солі. Органічний шар потім сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Колонкова флеш-хроматографія з використанням 20% етилацетату в гексані дає 461мг (44%) продукту. Цей продукт потім розчиняють в 20мл THF і 20мл водного фосфатного буфера (рН=6,5). Суміш потім піддають впливу водню під тиском 40фунт/кв.дюйм протягом півтори годин з 0,5г 10% паладію на вуглєці. Потім фільтрують через прокладку целіту і концентрують у вакуумі, щоб видалити велику частину THF. Розчин потім охолоджують до нуля

градусів і підлюговують до pH=8 1н. гідроксидом натрію. Потім його очищають за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою з використанням 2 літрів води і потім 5% ацетонітрилу у воді. Воду потім видаляють концентруванням у вакуумі і збирають 21мг (8,6%) продукту. Т.пл.: >250°C

Н-ЯМР: 7,34 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 3,71 (с, 2H), 2,93 (с, 2H), 2,50 (с, 2H); МС: 338,0 (М+Н).

Приклад 17

Одержання 6-(5-Метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: Одержання 5-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)-метанолу

Діетиловий складний ефір 6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піридин-2,5-дикарбонової кислоти (46грам, 163ммоль) розчиняють в 200мл THF. У розчин вприскують LАH (1М, THF) 300мл при 23°C. Потім все це перемішують при 23°C протягом 18год. Реакційну суміш гасять 10мл води і сушать безпосередньо над сульфатом натрію. Фільтрування і концентрування дають 29,3 грами (160ммоль, 98%) сирого продукту.

Н-ЯМР: 6,55 (с, 1H), 4,70 (с, 2H), 3,41 (с, 2H), 2,86 (т, 2H, J=5,6Гц), 2,73 (т, 2H, J=5,6Гц), 2,38 (с, 3H); МС: 184,0 (М+Н).

Стадія 2: Одержання 5-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду

DMCO (1,7мл, 24ммоль) в 5мл CH₂Cl₂ охолоджують до -50 - -60°C. Оксалілхлорид (1мл, 11ммоль) в 20мл DCM потім додають протягом 5 хвилин при 50°C. Суміш витримують при -50°C протягом 5 хвилин і потім додають 1,67г (9ммоль) (5-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метанолу в 20мл DCM при 50°C і суміш перемішують протягом інших 15 хвилин при 50°C. Потім додають яриетиламін (7мл) при -50°C і, через 5 хвилин, баню видаляють і суміш природним чином нагрівається аж до 23°C. Її промивають 100мл води і екстрагують 100мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію. Фільтрування, концентрування і колонкова флеш-хроматографія з використанням 0-15% метанолу в етилацетаті дають 736мг (45% вихід) продукту.

Н-ЯМР: 9,81 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,00 (т, 2H, J=5,6Гц), 2,91 (т, 2H, J=5,6Гц), 2,51 (с, 3H); МС: 182,1 (М+Н).

Стадія 3: Одержання 6-(5-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Етиловий складний ефір 2-форміл-6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піридин-5-карбонової кислоти (724мг, 4ммоль) розчиняють в 40мл ацетонітрилу і потім додають ефірат броміду магнію (1,2г, 4,65ммоль) в атмосфері N₂. Суміш перемішують при 23°C протягом півгодини. Потім вприскують 4-нітробензиловий складний ефір 6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,54г, 4ммоль) в 40мл THF весь відразу і суміш негайно охолоджують до -20°C. Потім вприскують триетиламін (2мл) і суміш перемішують при -20°C протягом 3год. Потім вприскують оцтовий ангідрид (0,66мл) і суміш перемішують при 0°C протягом 48год. Реакційне середовище потім розбавляють 500мл етилацетату і промивають 50мл 5% лимонної кислоти, 50мл насиченого розчину бікарбонату натрію і 50мл насиченого розчину солі. Інші 300мл етилацетату використовують для промивання кожного водного розчину. Об'єднані органічні шари потім сушать над сульфатом натрію. Фільтрування, концентрування і флеш-хроматографія з використанням 20% етилацетату в гексані дають 1,56 грами (64% вихід) продукту. Цей продукт потім розчиняють в 20мл THF і 20мл водного фосфатного буфера (pH=6,5). Суміш потім піддають впливу водню під тиском 40фунт/кв.дюйм протягом двох годин з 0,5г 10% паладію на вуглеці. Потім її фільтрують через прокладку целіту і концентрують у вакуумі, щоб видалити велику частину THF. Розчин потім охолоджують до нуля градусів і підлюговують до pH=8 1н. гідроксидом натрію. Потім його очищають за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою, використовуючи 2 літри води, а потім 5% ацетонітрил у воді. Воду потім видаляють концентруванням у вакуумі і збирають 112мг (13%) продукту. Т.пл.: >250°C.

Н-ЯМР: δ 7,48 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,41 (с, 2H), 2,88 (с, 2H), 2,68 (с, 2H), 2,37 (с, 3H); МС: 335,0 (М+Н).

Приклад 18

Одержання етилового складного ефіру 2-(2-карбокси-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-ілденметил)-6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піридин-5-карбонової кислоти

Етиловий складний ефір 2-форміл-6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піридин-5-карбонової кислоти (480мг, 2ммоль) розчиняють в 20мл ацетонітрилу і потім додають ефірат броміду магнію (516мг, 2ммоль) в атмосфері N₂. Суміш перемішують при 23°C протягом півгодини. Потім вприскують 4-нітробензиловий складний ефір 6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (770мг, 2ммоль) в 20мл THF весь відразу і суміш негайно охолоджують до -20°C. Потім вприскують триетиламін (1мл) і суміш перемішують при -20°C протягом 3год. Потім вприскують оцтовий ангідрид (0,4мл) і суміш перемішують при 0°C протягом 48год. Реакційне середовище потім розбавляють 200мл етилацетату і промивають послідовно 50мл 5% лимонної кислоти, 50мл насиченого розчину бікарбонату натрію і 50мл насиченого розчину солі. Органічний шар потім сушать над сульфатом натрію. Фільтрування, концентрування і флеш-хроматографія з використанням 20% етилацетату в гексані дає 690мг (50% вихід) продукту. Фракцію цього продукту (456мг, 0,69ммоль) потім розчиняють в 15мл THF і 15мл водного фосфатного буфера (pH=6,5). Суміш потім піддають впливу водню під тиском 40фунт/кв.дюйм протягом двох годин з 0,5г 10% паладію на вуглеці. Потім її фільтрують через прокладку целіту і концентрують у вакуумі, щоб видалити велику частину THF. Розчин потім охолоджують до нуля градусів і підлюговують до pH=8 1н. гідроксидом натрію. Потім його очищають за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою, використовуючи 2 літри води, а потім 5% ацетонітрил у воді. Воду потім видаляють концентруванням у вакуумі і збирають 18мг (5%) продукту. Т.пл.: >250°C.

Н-ЯМР: 7,35 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,08 (кв, 2H, J=7,2Гц), 3,68 (м, 2H), 2,87 (м, 2H), 1,20 (т, 3H, J=7,2Гц); МС: 393,0 (М+Н).

Приклад 19

Одержання 7-оксо-6-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепін-2-ілметилен)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: Одержання 6,1,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепін-2-карбальдегіду

Тіокапролактан (6,45г, 50ммоль) розчиняють в 400мл CH₂Cl₂ і потім додають метилйодид (16мл, 5екв.).

Суміш перемішують в атмосфері азоту протягом 18 год. Потім її обробляють 100 мл карбонату калію (50%, водний). Органічний шар потім сушать над сульфатом магнію. Після фільтрування і концентрування одержують 7,3 г матеріали. Цей матеріал розчиняють в 300 мл етанолу і додають 2,83 г хлориду амонію. Суміш кип'ятять з поверненням флегми протягом 1 год. Потім розчинник видаляють у вакуумі. До половини матеріалу додають 200 мл етанолу з подальшим додаванням 1,35 г (25 ммоль) метоксиду натрію і 4,8 г (25 ммоль) 2-бром-3-ізопропоксипропеналю і суміші перемішують при 23°C протягом 2 год. Потім розчинник видаляють і 200 мл хлороформу додають поряд з 10 мл триетиламіну. Суміш кип'ятять з поверненням флегми протягом 2 год. і потім охолоджують до 23°C. Реакційне середовище розподіляють між 300 мл DCM і 2×150 карбонату калію (50%). Органічний шар сушать над сульфатом магнію. Після фільтрування і концентрування одержують 2,1 г маслянистого продукту.

¹H-NMR: 9,62 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,58 (с, 2H), 2,96 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,72 (м, 2H); MS: 164,9 (M+H).

Стадія 2: Одержання 7-оксо-6-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,2-а]азепін-2-ілметилена)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

6,7,8,9-Тетрагідро-5H-імідазо[1,2-а]азепін-2-карбальдегід (1,312 г, 8 ммоль) розчиняють в 80 мл ацетонітрилу і потім додають ефірат броміду магнію (2,94 г, 8 ммоль) в атмосфері N₂. Суміш перемішують при 23°C протягом півгодини. Потім вприскують 4-нітробензиловий складний ефір 6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,155 г, 3 ммоль) в 60 мл THF весь відразу і суміш негайно охолоджують до -20°C. Потім вприскують триетиламін (4 мл) і суміш перемішують при -20°C протягом 4 год. Потім оцтовий ангідрид (1 мл) вприскують і суміш перемішують при 0°C протягом 20 год. Реакційне середовище потім розбавляють 500 мл етилацетату і промивають 100 мл 5% лимонної кислоти, 100 мл насиченого розчину бікарбонату натрію і 100 мл насиченого розчину солі. Органічний шар потім сушать над сульфатом натрію. Фільтрування, концентрування і флеш-хроматографія з використанням 20% етилацетату в гексані дає 800 мг продукту. Цей продукт потім розчиняють в 20 мл THF і 20 мл водного фосфатного буфера (pH=6,5). Суміш потім піддають впливу водню під тиском 40 фунт/кв. дюйм протягом 1 год. з 0,5 г 10% паладію на вуглєці. Потім її фільтрують через прокладку целіту і концентрують у вакуумі, щоб видалити велику частину THF. Розчин потім охолоджують до нуля градусів і підлогувають до pH=8 1н. гідроксидом натрію. Потім його очищують за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою, використовуючи 2 літри води, а потім 5% ацетонітрил у воді. Воду потім видаляють за допомогою концентрування у вакуумі і збирають 131 мг (31%) продукту. Т.пл.: >250°C.

¹H-NMR: δ 7,78 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 3,92 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,54 (м, 2H); MS: 318,2 (M+H).

Приклад 20

Одержання натрієвої солі (5R),(6Z)-6-(7-бензил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметилена)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: етиловий складний ефір 7-бензил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти

Et₃N (6,27 мл), PhCHO (4,92 мл) додають послідовно до розчину в EtOH (81 мл) гідрохлориду етилового складного ефіру 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти (9,47 г) при кімнатній температурі і перемішують протягом 3 год. в атмосфері азоту. Потім NaBH₃CN (2,97 г) додають до реакційної суміші і перемішують протягом 19 год. Суміш фільтрують через прокладку целіту і розбавляють CH₂Cl₂ і промивають 50% водним розчином K₂CO₃. Органічний шар сушать (K₂CO₃) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю CHCl₃-ацетон (1/0-9/1) і CHCl₃-MeOH (19/1-9/1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді біло-жовтих кристалів (4,16 г, 36%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,36 (т, 3H, J=7,1 Гц), 2,87 (т, 2H, J=5,2 Гц), 3,71 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 4,01 (м, 2H), 4,34 (кв, 2H, J=7,1 Гц), 7,25-7,34 (м, 5H), 7,51 (с, 1H).

Стадія 2: 7-бензил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегід

1,01 M розчин DIBAL в толуолі (1 мл+0,2 мл+0,3 мл) додають до розчину в сухому CH₂Cl₂ (5 мл) етилового складного ефіру 7-бензил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти (283 мг) в атмосфері азоту при -78°C і перемішують протягом 1,5 год. Суміш гасять 1 M HCl (5 мл). Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту. Фільтрат промивають 50% водним розчином K₂CO₃ водний шар екстрагують CH₂Cl₂. Об'єднаний органічний шар сушать (K₂CO₃) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю CHCl₃-ацетон (9/1-4/1) і CHCl₃-MeOH (19/1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвних кристалів (148 мг, 61%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2,90 (т, 2H, J=5,5 Гц), 3,74 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 4,06 (т, 2H, J=5,5 Гц), 7,28-7,35 (м, 5H), 7,53 (с, 1H), 9,80 (с, 1H).

Стадія 3: 4-нітробензиловий складний ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси(7-бензил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (суміш діастереоізомерів)

7-Бензил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегід (139 мг) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (8,7 мл) безводного MgBr₂ (325 мг) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Розчин в сухому THF (8,7 мл) 4-нітробензинового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (223 мг) додають до суміші, охолоджують до -20°C і додають Et₃N (0,24 мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 5 год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (0,11 мл) і DMAP (7 мг) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 15 год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю н-гексан-АсОEt (3/1-1/1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді суміші двох діастереоізомерів (80/20, пурпурна аморфна тверда речовина, 233 мг, 61%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,99 (с, 0,8х3Н), 2,23 (с, 0,2х3Н), 2,83-2,89 (м, 2Н), 3,68 (д, 2Н, J=4,9Гц), 3,71 (с, 2Н), 3,94-4,13 (м, 2Н), 5,27 (д, 1Н, J=13,6Гц), 5,41 (д, 0,2х1Н, J=13,6Гц), 5,45 (д, 0,8х1Н, J=13,6Гц), 6,05 (с, 0,2х1Н), 6,28 (с, 0,8х1Н), 6,31 (с, 0,8х1Н), 6,790 (с, 0,2х1Н), 6,793 (с, 0,2х1Н), 7,01 (с, 0,8х1Н), 7,27-7,36 (м, 5Н), 7,42 (с, 0,2х1Н), 7,46 (с, 0,8х1Н), 7,61 (д, 2Н, J=8,6Гц), 8,22 (д, 2Н, J=8,6Гц).

Стадія 4: натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(7-бензил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4-Нітробензиловий складний ефір (5R,6S)-6-[(RS)-ацетокси(7-бензил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,27г) розчиняють в THF (55мл) і ацетонітрилі (25мл). Свіжоактивований Zn пил (5,08г) швидко додають з 0,5М фосфатним буфером (рН 6,5, 80мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Водний шар охолоджують до 3°C і додають 1М NaOH, щоб довести рН до 8,0. Суміш концентрують у високому вакуумі при 35°C. Концентрат піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (79мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють сумішшю H₂O-MeCN (1/0-4/1). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (390мг, 49%, рН 7,7). Т.пл. 180°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (D₂O) δ 2,84~2,95 (м, 2Н), 3,61 (д, 2Н, J=7,2Гц), 3,67 (с, 2Н), 3,96 (т, 2Н, J=5,7Гц), 6,43 (с, 1Н), 6,89 (с, 1Н), 6,93 (с, 1Н), 7,28-7,37 (м, 6Н).

Приклад 21

Одержання (5R,6Z)-7-оксо-6-[[5-(піридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-ілметил]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: 2-форміл-[5-(піридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин

До розчину, що перемішується, 2-(форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-с]-5(4Н)піридину (1,05г, 5,2ммоль) в DMF (20мл), додають гідрохлорид 3-піколілхлориду (0,852г, 5,2ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (10мл, надлишок) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 24год. і гасять водою. Реакційну суміш екстрагують хлороформом, добре промивають водою і сушать над безводним MgSO₄. Її фільтрують і концентрують. Продукт очищають колонковою хроматографією на SiO₂, елюючи етилацетатом. Блідо-жовта напівтверда речовина. Вихід: 800мг, 59%. М+Н 259.

Стадія 2: 4-нітробензил-6-[(ацетилокси)[5-(піридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат

2-Форміл-[5-(піридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин (516мг, 2,0ммоль) і розчин в сухому THF (20мл) 4-нітробензинового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (772мг, 2,0ммоль) додають послідовно до розчину в сухому ацетонітрилі (15мл) безводного MgBr₂·O(Et)₂ (390мг, 1,5ммоль) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до -20°C, додають Et₃N (2,0мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують через прокладку целіту. Прокладку промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю етилацетаттуксан (1:1). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і суміш діастереоізомерів забирають на наступну стадію. Блідо-жовта аморфна тверда речовина. Вихід: 700мг, 51%. М+Н 685 і 687.

Стадія 3: (5R,6Z)-6-[[5-(піридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)]метил]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4-Нітробензил-6-[(ацетилокси)[5-(піридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (686мг, 1,0ммоль) розчиняють в THF (20мл) і ацетонітрилі (10мл). Свіжоактивований Zn пил (5,2г) швидко додають з 0,5М фосфатним буфером (рН 6,5, 28мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C і додають 0,1М NaOH, щоб довести рН до 8,5. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Водний шар концентрують у високому вакуумі при 35°C, одержуючи жовтий осад. Продукт очищають хроматографією з оберненою фазою на колонці зі смолою HP-21. Спочатку колонку елюють деіонізованою водою (2 літри) і пізніше сумішшю 10% CAN:вода. Фракції, що містять продукт, збирають і концентрують при зниженому тиску при кімнатній температурі. Жовту тверду речовину промивають ацетоном і фільтрують. Сушать. Вихід: 50мг, 12%, у вигляді жовтих кристалів. Т.пл. 134-136°C. (М+Н) 412.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ д 2,8 (м, 2Н), 2,92 (уш.м, 2Н), 3,6 (м, 2Н), 3,86 (с, 2Н), 6,3 (с, 1Н), 6,41 (с, 1Н), 7,17 (с, 1Н), 7,29 (с, 1Н), 7,35 (м, 1Н), 7,7 (м, 1Н), 8,48 (д, 1Н), 8,54 (с, 1Н).

Приклад 22

Одержання (5R,6Z)-7-оксо-6-[[5-(піридин-3-карбоніл)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти:

Стадія 1: 2-форміл-[5-(піридин-3-ілкарбоніл)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин

До розчину, що перемішується, 2-(форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-с]-5(4Н)піридину (606мг, 3,0ммоль) в DMF (20мл), додають гідрохлорид нікотинілхлориду (531мг, 3,0ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (10мл, надлишок) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 24год. і гасять водою. Реакційну суміш екстрагують хлороформом, добре промивають водою і сушать над безводним MgSO₄. Її фільтрують і концентрують. Продукт очищають колонковою хроматографією на SiO₂, елюючи етилацетатом. Блідо-жовта напівтверда речовина. Вихід: 600мг, 73%. М+Н 273.

Стадія 2: 4-нітробензил-6-[(ацетилокси)[5-(піридин-3-ілкарбоніл)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)карбоніл]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат

2-Форміл-[5-(піридин-3-ілкарбоніл)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин (400мг, 1,4ммоль) і розчин в

сухому THF (20мл) 4-нітробензилового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (772мг, 2,0ммоль) додають послідовно до розчину в сухому ацетонітрилі (15мл) безводного $MgBr_2 \cdot O(Et)_2$ (619мг, 2,4ммоль) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до $-20^\circ C$, додають Et_3N (2,0мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при $-20^\circ C$ і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до $0^\circ C$ і перемішують протягом 15год. при $0^\circ C$. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать ($MgSO_4$) і фільтрують через прокладку целіту. Прокладку промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю етилацетат.тексан (1:1). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і суміш діастереоізомерів забирають на наступну стадію. Біло-жовта аморфна тверда речовина. Вихід: 300мг, 30%. Т.пл. $71^\circ C$. М+Н 701.

Стадія 3: натрієва сіль (5R,6Z)-6-[[5-(піридин-3-ілкарбоніл)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]метилен]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4-Нітробензил-6-[(ацетилокси)][5(піридин-3-ілкарбоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-тієно[3,2-с]піридин-2-іл]метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (800мг, 1,14ммоль) розчиняють в THF (20мл) і ацетонітрилі (10мл). Свіжоактивований Zn пил (5,2г) швидко додають з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 28мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до $3^\circ C$ і додають 0,1М NaOH, щоб довести pH до 8,5. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Водний шар концентрують у високому вакуумі при $35^\circ C$, одержуючи жовтий осад. Продукт очищують хроматографією з оберненою фазою на колонці зі смолою HP-21. Спочатку колонку елюють деіонізованою водою (2 літри) і пізніше сумішшю 10% CAN:вода. Фракції, що містять продукт, збирають і концентрують при зниженому тиску при кімнатній температурі. Жовту тверду речовину промивають ацетоном і фільтрують. Сушать. Вихід: 50мг, 12%, у вигляді жовтих кристалів. Т.пл. $195^\circ C$. (М+Н) 426.

Приклад 23

Одержання (5R,6Z)-7-оксо-6-[[5-(фенілацетат)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]метилен]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: 2-форміл-5-(фенілацетил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин

До розчину, що перемішується, 2-(форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-с]-5(4Н)-піридину (0,41мг, 2ммоль) в DMF (20мл) додають фенілацетилхлорид (0,35мг, 2,2ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (10мл, надлишок) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 24год. і гасять водою. Реакційну суміш екстрагують хлороформом, добре промивають водою і сушать над безводним $MgSO_4$. Її фільтрують і концентрують. Продукт очищують колонковою хроматографією на SiO_2 , елюючи етилацетатом. Біла тверда речовина. Вихід: 510мг, 89%. М+Н 286.

Стадія 2: 4-нітробензил-6-[(ацетилокси)][5-(фенілацетил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат

2-Форміл-5-(фенілацетил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин (340мг, 1,2ммоль) і розчин в сухому THF (20мл) 4-нітробензилового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (390мг, 1,0ммоль) додають послідовно до розчину в сухому ацетонітрилі (15мл) безводного $MgBr_2 \cdot O(Et)_2$ (310мг, 1,2ммоль) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до $-20^\circ C$ додають Et_3N (2,0мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при $-20^\circ C$ і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до $0^\circ C$ і перемішують протягом 15год. при $0^\circ C$. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать ($MgSO_4$) і фільтрують через прокладку целіту. Прокладку промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю етилацетат.тексан (1:1). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і суміш діастереоізомерів забирають на наступну стадію. Біло-жовта аморфна тверда речовина. Вихід: 360мг, 50%. М+Н 713.

Стадія 3: (5R,6Z)-6-[[5-(фенілацетил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]метилен]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота

4-Нітробензил-6-[(ацетилокси)][5-(фенілацетил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (300мг, 0,4ммоль) розчиняють в THF (50мл) і 0,5М фосфатному буфері (pH 6,5, 28мл). Проводять гідрогенізацію під тиском 40фунт/кв.дюйм у присутності 10% Pd/C (80мг) протягом 2год., в кінці реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту і концентрують. Відділену жовту тверду речовину розчиняють в етилацетаті і добре промивають водою. Органічний шар сушать і концентрують. Відділену жовту тверду речовину розтирають з діетиловим простим ефіром і фільтрують. Жовту тверду речовину промивають ретельно діетиловим простим ефіром і одержують сполуки 95% чистоти. Вихід: 160мг, 91%. Жовта тверда речовина, т.пл. $166-169^\circ C$. (М+Н) 439.

Приклад 24

Одержання натрієвої солі (5R),(6Z)-6-(5,5-діоксо-4,5,6,7-тетрагідро-5 λ^6 -піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: 5,5-діоксо-4,5,6,7-теірагідро-5 λ^6 -піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-карбальдегід

м-Хлорпербензойну кислоту (вміст 69%) (6,36г) додають до розчину в CH_2Cl_2 (111мл) 6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-карбальдегіду (1,86г) при $0^\circ C$. Реакційну суміш перемішують протягом 0,5год. при тій же температурі і перемішують протягом 18год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розтирають з 10мл THF і фільтрують, одержуючи кристали. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок розтирають з 5мл THF і фільтрують, одержуючи кристали. Об'єднані кристали сушать при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвних кристалів (1,96г, 89%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,60 (т, 2H, J=6,1Гц), 4,47 (с, 2H), 4,87 (т, 2H, J=6,1Гц), 6,71 (с, 1H), 9,94 (с, 1H).

Стадія 2: 4-нітробензиловий складний ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси(5,5-діоксо-4,5,6,7-тетрагідро-5λ⁶-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

5,5-Діоксо-4,5,6,7-тетрагідро-5λ⁶-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-карбальдегід (1,95г) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (112мл) безводного MgBr₂ (вміст 98%) (5,48г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Розчин в сухому THF (112мл) 4-нітробензилового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (вміст 96,5%) (3,88г) додають до суміші, охолоджують до -20°C і додають Et₃N (вміст 99%) (3,79мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 3год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (вміст 97%) (3,79мл) і DMAP (вміст 99%) (120мг) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 16год. при 0°C. До реакційної суміші додають оцтовий ангідрид (вміст 97%) (0,95мл) і DMAP (вміст 99%) (120мг) однією порцією. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO₄), а потім концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (CHCl₃:ацетон=19:1-4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-коричневої аморфної твердої речовини (діастереосуміш (8:2), 1,35г, 22%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,07 (с, 3HxO,2), 2,25 (с, 3HxO,8), 3,45-3,60 (м, 2H), 4,39 (д, 1H, J=17,0Гц), 4,65-4,78 (м, 2H), 5,28 (д, 1H, J=13,5Гц), 5,43 (д, 1Hx0,8, J=13,5Гц), 5,44 (д, 1Hx0,2, J=13,5Гц), 6,05 (с, 1Hx0,8), 6,20 (с, 1Hx0,8), 6,22 (с, 1Hx0,2H), 6,38 (с, 1Hx0,2), 6,39 (с, 1Hx0,2), 6,79 (с, 1Hx0,8), 7,42 (с, 1Hx0,8), 7,44 (с, 1Hx0,2), 7,60 (д, 2H, J=8,7Гц), 8,24 (д, 2H, J=8,7Гц).

Стадія 3: натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(5,5-діоксо-4,5,6,7-тетрагідро-5λ⁶-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4-Нітробензиловий складний ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси(5,5-діоксо-4,5,6,7-тетрагідро-5λ⁶-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,33г) розчиняють в THF (19мл) і ацетонітрилі (9мл). Свіжоактивованний Zn пил (5,32г) швидко додають з 0,5M фосфатним буфером (pH 6,5, 27мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 1,5год. при кімнатній температурі. Нерозчинний матеріал відфільтровують і промивають H₂O (27мл). До фільтрату додають H₂O (27мл) і промивають етилацетатом (27мл) і водний шар охолоджують до 3°C і додають 1M HCl, щоб довести pH до 2,5. Суміш перемішують протягом 1год. при тій же температурі і додають H₂O (55мл), потім перемішують протягом 4год. при тій же температурі. Суміш перемішують протягом 10год. при кімнатній температурі. Одержану суміш охолоджують до 3°C і додають 1M NaOH, щоб довести pH до 8. Суміш концентрують у високому вакуумі при 35°C. Концентрат обробляє колонковою хроматографією на смолі Diaion HP-21 (80мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють сумішшю H₂O-MeCN (1/0-9/1). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (306мг, 38%, pH 7,4). Т.пл. 180°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (D₂O) δ 3,83 (т, 2H, J=6,1Гц), 4,68 (с, 2H), 4,72 (т, 2H, J=6,1Гц), 6,37 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,98 (с, 1H).

Приклад 25

Одержання натрієвої солі (5R),(6Z)-7-оксо-6-(4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-2-ілметил)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Піперазин-2-карбонова кислота, дигідрохлорид;

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же шляхом, як М. Т. Wu і співробітники [Bioorg. Med. Chem. Lett. 1993, 3, 2023-2028].

Стадія 1: 1-(4-нітробензиловий) складний ефір піперазин-1,3-дикарбонової кислоти

CuCO₃·Cu(OH)₂·H₂O (15,8г) додають до розчину в H₂O (275мл) дигідрохлориду піперазин-2-карбонової кислоти (22,3г), потім суміш кип'ятять з поверненням флегми і перемішують протягом 10хв. Нерозчинний матеріал відфільтровують і промивають гарячою H₂O (165мл). Фільтрат охолоджують до кімнатної температури і NaHCO₃ (9,2г) і 1,4-діоксан (220мл) додають до темно-синього розчину. Суміш охолоджують до 0°C і NaHCO₃ (18,5г) і 50% розчин 4-нітробензил-хлороформіат в 1,4-діоксані (61,7г) додають до суміші протягом 0,5год. Після перемішування протягом додаткових 1,5год. при 0°C осад відфільтровують і промивають холодною H₂O (140мл), EtOH (100мл), ацетоном (200мл) і Et₂O (100мл), потім йому дозволяють сохнути при зниженому тиску до одержання блідо-голубих кристалів. Кристали додають до розчину в 1моль/л HCl (330мл) EDTA-2Na (20,5г) протягом 30хв. і перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Суспензію фільтрують і відфільтровують матеріал розбавляють EtOH-H₂O (7:3, 550мл) і кип'ятять з поверненням флегми протягом 10хв. Реакційну суміш фільтрують, одержуючи безбарвні кристали. Перекристалізацію з фільтрату проводять 3 рази, одержуючи додаткові кристали. Об'єднані кристали сушать при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (26,25г, 77%) у вигляді безбарвних кристалів.

¹H ЯМР (D₂O) δ 2,54-2,61 (м, 1H), 2,89 (дт, 2H, J=12,7, 3,4Гц), 2,97 (уш., 1H), 3,13 (уш., 1H), 3,62-4,04 (м, 2H), 5,16 (с, 2H), 7,49 (д, 2H, J=8,6Гц), 8,14 (д, 2H, J=8,6Гц).

Стадія 2: 5-(4-нітробензилоксикарбоніл)-3-оксо-3а,4,6,7-тетрагідро-3H-2-окса-1,5-діаза-7а-азоніаїнден-3а-ід

Розчин в H₂O (300мл) NaNO₂ (вміст 98,5%) (6,66г) додають до розчину в оцтовій кислоті (864мл) 1-(4-нітробензилового) складного ефіру піперазин-1,3-дикарбонової кислоти (26,72г) в атмосфері азоту при 0°C протягом 0,5год. і перемішують протягом 1год. Додатково розчин в H₂O (132мл) NaNO₂ (вміст 98,5%) (2,41г) додають до розчину при 0°C протягом 0,5год. і перемішують протягом 1год. Розчин концентрують при зниженому тиску і до залишку додають H₂O (500мл). Розчин екстрагують AcOEt (5 разів) і органічний шар промивають насиченим розчином солі. Суміш сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи сирий 1-(4-нітробензиловий) складний ефір 4-нітрозопіперазин-1,3-дикарбонової кислоти у вигляді блідо-коричневої аморфної речовини (27,83г (брутто), 25,77г (нетто), 88,2%).

Розчин в THF (10мл) трифтороцтового ангідриду (24,0г) додають до розчину в THF (371мл) сирого 1-(4-нітробензилового) складного ефіру 4-нітрозопіперазин-1,3-дикарбонової кислоти в атмосфері азоту при 0°C протягом 15хв. Розчин перемішують протягом 1,5год. при 0°C і протягом 1год. при кімнатній температурі. Розчин в THF (5мл) трифтороцтового ангідриду (8,0г) додають до розчину протягом 5хв. і перемішують протягом 20год. при кімнатній температурі. До розчину додають трифтороцтовий ангідрид (8,0г) протягом 5хв. і розчин перемішують протягом 4год. Осад фільтрують і промивають THF і Et₂O. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок розтирають з THF, фільтрують і промивають Et₂O. Ці матеріали об'єднують і сушать при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвних кристалів (22,3г, 91%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,06 (т, 2H, J=5,4Гц), 4,37 (т, 2H, J=5,4Гц), 4,63 (с, 2H), 5,30 (с, 2H), 7,54 (д, 2H, J=8,7Гц), 8,25 (д, 2H, J=8,7Гц).

Стадія 3: 5-(4-нітробензиловий) складний ефір 2-етилового складного ефіру 6,7-дигідро-4Н-піразоло[1,5-а]піразин-2,5-дикарбонової кислоти

Етилпропіонат (вміст 99%) (8,28г) додають до розчину в о-ксилолі (348мл) 5-(4-нітробензилоксикарбоніл)-3-оксо-3а,4,6,7-тетрагідро-3Н-2-окса-1,5-діаза-7а-азоніаінден-3а-їду (22,3г) в атмосфері азоту і кип'ятять з поверненням флегми протягом 16год. Розчин концентрують при зниженому тиску, потім піддають колонковій хроматографії на силікагелі 3 рази (н-гексан/АсОЕ=2/1-1/3). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді блідо-жовтих кристалів (16,78г, 64%). Крім цього, одержують 5-(4-нітробензиловий) складний ефір 3-етилового складного ефіру 6,7-дигідро-4Н-піразоло[1,5-а]піразин-3,5-дикарбонової кислоти у вигляді блідо-жовтих кристалів (6,18г, 24%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,39 (т, 3H, J=7,1Гц), 4,01 (т, 2H, J=5,5Гц), 4,31 (т, 2H, J=5,5Гц), 4,40 (кв, 2H, J=7,1Гц), 4,79 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 6,64 (с, 1H), 7,54 (д, 2H, J=8,6Гц), 8,24 (д, 2H, J=8,6Гц).

Стадія 4: 4-нітробензиловий складний ефір 2-гідроксиметил-6,7-дигідро-4Н-піразоло[1,5-а]піразин-5-карбонової кислоти

LiBH₄ (640мг) і MeOH (1,2мл) додають до розчину в THF (267мл) 5-(4-нітробензилового) складного ефіру 2-етилового складного ефіру 6,7-дигідро-4Н-піразоло[1,5-а]піразин-2,5-дикарбонової кислоти (10г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і перемішують протягом 3год. при 40°C. Додатковий LiBH₄ (523мг) і MeOH (1,0мл) додають до розчину і перемішують протягом 1год. при 40°C і 1год. при 50°C. Суміш підкисляють 3моль/л HCl до pH 2 і перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі, потім твердий K₂CO₃ додають до розчину, щоб довести pH до 8. Нерозчинний матеріал відфільтровують і фільтрат екстрагують. АсОЕт. Органічний шар сушать (K₂CO₃) і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (CHCl₃/MeOH=49/1-19/1), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтих кристалів (8,44г, 95%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,69 (уш, 1H), 3,98 (т, 2H, J=5,5Гц), 4,19 (т, 2H, J=5,5Гц), 4,65 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 5,28 (с, 2H), 6,08 (с, 1H), 7,53 (д, 2H, J=8,7Гц), 8,24 (д, 2H, J=8,7Гц).

Стадія 5: 4-нітробензиловий складний ефір 2-форміл-6,7-дигідро-4Н-піразоло[1,5-а]піразин-5-карбонової кислоти

MnO₂ (активований) (84,2г) додають до розчину в CHCl₃-MeOH (95:5, 253мл) 4-нітробензилового складного ефіру 2-гідроксиметил-6,7-дигідро-4Н-піразоло[1,5-а]піразин-5-карбонової кислоти (8,42г) і суміш кип'ятять з поверненням флегми протягом 1год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту. До фільтрату додають силікагель (20г) і розчинник видаляють при зниженому тиску, одержуючи силікагель, покритий сирим реагентом. Вказаний силікагель піддають адсорбції в процесі колонкової хроматографії на силікагелі і колонку елюють CHCl₃-MeOH (49/1 до 19/1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтих кристалів (2,82г, 34%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,05 (т, 2H, J=5,5Гц), 4,32 (т, 2H, J=5,5Гц), 4,81 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 6,62 (с, 1H), 7,54 (д, 2H, J=8,7Гц), 8,24 (д, 2H, J=8,7Гц), 9,93 (с, 1H).

Стадія 6: 4-нітробензиловий складний ефір 2-((RS)-ацетокси((5R,6RS)-6-бром-2-(4-нітробензилоксикарбоніл)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-іл)метил)-6,7-дигідро-4Н-піразоло[1,5-а]піразин-5-карбонової кислоти

4-Нітробензиловий складний ефір 2-форміл-6,7-дигідро-4Н-піразоло[1,5-а]піразин-5-карбонової кислоти (2,71г) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (164мл) безводного MgBr₂ (вміст 98%) (6,17г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Розчин в сухому THF (164мл) 4-нітробензилового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (вміст 96,5%) (3,27г) додають до суміші, охолоджують до -20°C і додають Et₃N (вміст 99%) (9,24мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 1,5год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (вміст 97%) (3,19мл) і DMAP (вміст 99%) (203мг) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 1год. при 0°C. Оцтовий ангідрид (3,19мл) додають до розчину і перемішують протягом 15год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO₄) з подальшим концентруванням при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі три рази (н-гексан - АсОЕт (1/1 до 2/3), CHCl₃-ацетон (29/1 до 19/1) і CHCl₃-ацетон (29/1)). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої аморфної речовини (діастерео-суміш (64:36), 3,30г, 53%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,06 (с, 3Hx0,36), 2,26 (с, 3Hx0,64), 3,95-4,04 (м, 2H), 4,18 (с, 2H), 4,73 (д, 1H, J=18,2Гц), 4,78 (д, 1H, J=18,2Гц), 5,28 (д, 1H, J=13,5Гц), 5,28 (с, 2H), 5,43 (д, 1Hx0,64, J=13,5Гц), 5,44 (д, 1Hx0,36), 6,06 (с, 1Hx0,64), 6,08 (с, 1Hx0,64), 6,24 (с, 1Hx0,36), 6,27 (с, 1Hx0,36), 6,41 (с, 1Hx0,36), 6,79 (с, 1Hx0,64), 7,42 (с, 1Hx0,64), 7,44 (с, 1Hx0,36), 7,53 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,60 (д, 2H, J=8,8Гц), 8,24 (д, 2H, J=8,8Гц), 8,24 (д, 2H, J=8,6Гц).

Стадія 7: натрієва сіль (5R),(6Z)-7-оксо-6-(4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піразин-2-ілметил)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

До розчину в THF (43мл) і ацетонітрилі (20мл) 4-нітробензилового складного ефіру 2-((RS)-ацетокси((5R,6RS)-6-бром-2-(4-нітробензилоксикарбоніл)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-

іл]метил]-6,7-дигідро-4Н-піразоло[1,5-а]піразин-5-карбонової кислоти швидко додають Zn пил (12,36г) з 0,5М фосфатним буфером (рН 6,5, 63мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 1,5год. при кімнатній температурі. Нерозчинний матеріал відфільтровують і промивають H₂O (63мл). Фільтрат промивають етилацетатом (63мл) і водний шар охолоджують до 3°C і додають 1М HCl, щоб довести рН до 2,5. Суміш перемішують протягом 4год. при тій же температурі і додають H₂O (63мл) і 1М HCl, щоб довести рН до 2,5, потім перемішують протягом 17год. при тій же температурі. До суміші додають 1М NaOH, щоб довести рН до 8. Суміш концентрують у високому вакуумі при 35°C. Концентрат обробляє колонковою хроматографією на смолі Diaion HP-21 (124мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють сумішшю H₂O-MeCN (1/0-95/5). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (288мг, 22%, рН 8,8). Т.пл. 160°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (D₂O) δ 2,94 (т, 2H, J=5,6Гц), 3,67 (д, 1H, J=17,2Гц), 3,70 (д, 1H, J=17,2Гц), 3,82 (т, 2H, J=5,6Гц), 5,84 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,67 (с, 1H).

Приклад 26

Одержання похідного 5,5-диметил-2-піперидону натрієвої солі (5R,6Z)-6-(5,5-диметил-4Н-1,6а-діазапентален-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

5-5-Диметил-2-піперадинон одержують за методом Nagasawa [J. Med. Chem., 20, 1176(1977)].

Стадія 1: 3,3-дихлор-5,5-диметил-2-піперидон

До холодного (0°C) розчину, що перемішується, 5,5-диметил-2-піперидону (30,2г, 0,24моль) в 475мл CHCl₃ додають PCl₅ (57,1г, 0,26моль) з такою швидкістю, що температура ніколи не перевищує 7°C. Після завершення додавання перемішування продовжують протягом 10хв. Сульфурилхлорид (96,6г, 0,72моль) повільно додають і суміш нагрівають з поверненням флегми протягом 1год. Розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок охолоджують на крижаній бані і розбавляють 250мл води з льодом. Продукт потім екстрагують CHCl₃ (6×250мл) і органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі і потім колонку елюють сумішшю CHCl₃-MeOH (50:1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини (41,3г, 88,8%). [J. Med. Chem., 20, 1176 (1977)].

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,17 (с, 6H), 2,76 (с, 2H), 3,19 (д, 2H, J=3,0Гц), 6,82 (уш.с, 1H).

Стадія 2: 3-хлор-5,5-диметил-2-піперидон

До 40,8г (0,21моль) 3,3-дихлор-5,5-диметил-2-піперидону, розчиненого в 410мл AcOH, додають 10% Pd/C (вологість 50%, 6,2г) і NaOAc·3H₂O (62,4г, 0,46моль) і суміш гідрогенізують під тиском 300кПа протягом 20хв. Тиск водно доводять до 300кПа кожні 5хв. Каталізатор видаляють фільтруванням і фільтрат концентрують при зниженому тиску. До залишку додають CHCl₃ (400мл) і воду (300мл) і водний шар нейтралізують 4моль/л NaOH. Суміш відділяють і водний шар екстрагують CHCl₃ (5×300мл) і органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі і потім колонку елюють сумішшю гексан-AcOEt (1:1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини (20,4г, 59,9%). [J. Med. Chem., 20, 1176 (1977)].

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,10 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 2,02 (дд, 1H, J=10,8, 13,6Гц), 2,20 (ддд, 1H, J=2,2, 6,7, 13,6Гц), 2,97 (ддд, 1H, J=2,3, 3,9, 12,1Гц), 3,22 (д, 1H, J=12,1Гц), 4,44 (дд, 1H, J=6,8, 10,7Гц), 6,66 (уш.с, 1H).

Стадія 3: 4,4-диметилпіролідін-2-карбонова кислота

Суспензію 20,4г (0,13моль) 3-хлор-5,5-диметил-2-піперидону і 45,2г (0,14моль) Ba(OH)₂·8H₂O в 252мл води нагрівають в апараті Рагг при 150°C протягом 6год. Потім додають 18,6г (0,14моль) сульфату амонію. Осад відфільтровують і розчин концентрують при зниженому тиску до сухості. Сирю 4,4-диметилпіролідін-2-карбонову кислоту одержують у вигляді білої твердої речовини (37,5г). [J. Med. Chem., 20, 1176 (1977), EP 0447704 A1, стор.17].

¹H ЯМР (D₂O) δ 1,10 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,88 (дд, 1H, J=7,8, 13,2Гц), 2,21 (дд, 1H, J=9,2, 13,2Гц), 3,12 (дд, 2H, J=11,5, 23,5Гц), 4,22 (дд, 1H, J=8,1, 8,9Гц).

Стадія 4: 5,5-диметил-3-оксо-3а,4-дигідро-3Н,6Н-2-окса-5-1-аза-6а-азоніо-3а-пенталенід

До суспензії 37,5г сирової 4,4-диметилпіролідін-2-карбонової кислоти в 420мл AcOH додають розчин 13,3г (0,19моль) NaNO₂ в 210мл води протягом 15хв. при кімнатній температурі і перемішують протягом 3год. Розчин концентрують при зниженому тиску. До залишку додають ацетон (250мл) і осад відфільтровують і розчин концентрують при зниженому тиску до сухості і одержують сирю 4,4-диметил-1-нітрозопіролідін-2-карбоніву кислоту у вигляді коричневої олії.

До розчину сирової 4,4-диметил-1-нітрозопіролідін-2-карбонової кислоти в 252мл сухого THF додають трифтороцтовий ангідрид (81,3г, 0,39моль) в атмосфері азоту при 0°C і перемішують протягом 6год. при 0°C. Розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі і потім колонку елюють сумішшю н-гексан - AcOEt (2:1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді коричневої твердої речовини (12,0г, 61,7%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,38 (с, 6H), 2,71 (с, 2H), 4,12 (с, 2H).

Стадія 5: етиловий складний ефір 5,5-диметил-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-карбонової кислоти

Розчин 5,5-диметил-3-оксо-3а,4-дигідро-3Н,6Н-2-окса-5-1-аза-6а-азоніо-3а-пенталеніду (10,8г, 0,07моль) і етилпропіолату (10,8мл, 0,11моль) в о-ксилолі (350мл) кип'ятять з поверненням флегми в атмосфері азоту протягом 16год. Розчин охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі і потім колонку елюють сумішшю н-гексан - AcOEt (3:1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (4,63г, 31,7%) і етиловий складний ефір 5,5-диметил-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-карбонової кислоти одержують у вигляді жовтої твердої речовини (4,73г, 32,4%).

Етиловий складний ефір 5,5-диметил-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-2-карбонової кислоти: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,29 (с, 6H), 1,40 (т, 3H, J=7,1Гц), 2,71 (с, 2H), 3,93 (с, 2H), 4,39 (кв, 2H, J=7,1Гц), 6,54 (с, 1H).

Етиловий складний ефір 5,5-диметил-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-б]піразол-3-карбонової кислоти: ¹H ЯМР

(CDCI₃) CDCI₃ 1,32 (с, 6H), 1,33 (т, 3H, J=7,1Гц), 2,89 (с, 2H), 3,90 (с, 2H), 4,26 (кв, 2H, J=7,1Гц), 7,90 (с, 1H).

Стадія 6: 5,5-диметил-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбальдегід

До 4,63г (22,2ммоль) етилового складного ефіру 5,5-диметил-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбонової кислоти в 222мл сухого THF додають LiAlH₄ (0,85г, 22,3ммоль) в атмосфері азоту при 0°C і потім перемішують протягом 1год. Суміш гасять водою (5,0мл) і осад фільтрують через прокладку целіту і прокладку промивають водою (50мл) і THF (150мл). Фільтрат концентрують при зниженому тиску і потім додають воду (50мл). Водний шар екстрагують CHCl₃ (5×100мл). Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і сирий 5,5-диметил-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)метанол одержують у вигляді жовтої твердої речовини (3,19г).

До 3,19г сирого (5,5-диметил-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)метанолу в 222мл CHCl₃ додають активований MnO₂ (18,5г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і потім кип'ятять з поверненням флегми протягом 1год. Суміш фільтрують через прокладку целіту і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі і потім колонку елюють сумішшю гексан-АсОEt (3:1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді коричневої твердої речовини (2,48г, 68,0% від складного ефіру).

¹H ЯМР (CDCI₃) δ 1,32 (с, 6H), 2,73 (с, 2H), 3,95 (с, 2H), 6,52 (с, 1H), 9,90 (с, 1H).

Стадія 7: натрієва сіль (5R)(6Z)-6-(5,5-диметил-4H-1,6а-діазапентален-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Розчин в сухому ацетонітрилі (16мл) 5,5-диметил-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбальдегід (2,48г, 15,1ммоль) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (90мл) MgBr₂ (3,07г, 16,4ммоль) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і потім суміш перемішують протягом 15хв. Розчин в сухому THF (106мл) п-нітробензил-(5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату (5,30г, 13,8ммоль) додають і суміш охолоджують до -20°C і потім додають триетиламін (4,6мл, 33,0ммоль) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 3год. при -20°C і обробляють 4-диметиламінопіридином (172мг, 1,4ммоль) і оцтовим ангідридом (2,6мл, 27,6ммоль) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 16год. при 0°C. Етилацетат (420мл) і водний розчин 1моль/л лимонної кислоти (210мл) додають до реакційної суміші і розділяють її. Органічний шар промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і сирий п-нітробензиловий складний ефір (5R)-6-[ацетокси(5,5-диметил-4H-1,6а-діазапентален-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти одержують у вигляді коричневої аморфної речовини.

Свіжоактивований Zn пил (32,0г) швидко додають з 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 167мл) до розчину в THF (114мл) і ацетонітрилі (53мл) сирого п-нітробензинового складного ефіру (5R)-6-[ацетокси(5,5-диметил-4H-1,6а-діазапентален-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 1,5год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин охолоджують при 0°C і потім pH доводять до 8,0. Етилацетат (85мл) додають до суміші і фільтрують через прокладку целіту. Прокладку промивають водою (120мл). Водний шар відділяють і потім органічний шар екстрагують 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 2×50мл). Об'єднані органічні шари охолоджують при 0°C і потім pH доводять до 8,5. Суміш концентрують до 325г і потім піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (240мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють водою (480мл) і потім водним розчином ацетонітрилу (10%, 480мл, 20%, 720мл). Об'єднані активні фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (2,00г, 42,8%, pH 7,16). Т.пл. 150°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (D₂O) δ 1,19 (с, 6H), 2,67 (с, 2H), 3,85 (с, 2H), 6,15 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,03 (с, 1H); IR (KBr) 3422, 1752, 1683, 1598, 1557cm⁻¹; λ_{макс.} (H₂O) 296,198нм.

Приклад 27

Одержання натрієвої солі (5R),(6Z)-6-(5,6-дигідро-4H-циклопента[b]фуран-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: метиловий складний ефір 5,6-дигідро-4H-циклопента[b]фуран-2-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують згідно з процедурою Tim Johnson і співробітників [Synlett 2001, 5, 646-648].

Стадія 2: (5,6-дигідро-4H-циклопента[b]фуран-2-іл)метанол

Метиловий складний ефір 5,6-дигідро-4H-циклопента[b]фуран-2-карбонової кислоти (2,24г) додають до розчину в THF (59мл) LiAlH₄ (511мг) в атмосфері азоту при 0°C і перемішують протягом 1год. при 0°C. Суміш гасять 10мл води і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і одержаний водний розчин екстрагують CHCl₃. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над MgSO₄ і фільтрують. Фільтрат концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої олії (1,86г, кількісний вихід).

¹H ЯМР (CDCI₃) δ 1,66 (т, 1H, J=5,9Гц), 2,38-2,46 (м, 2H), 2,50-2,55 (м, 2H), 2,65-2,70 (м, 2H), 4,54 (д, 2H, J=5,9Гц), 6,15 (с, 1H).

Стадія 3: 5,6-дигідро-4H-циклопента[b]фуран-2-карбальдегід

Активований MnO₂ (9,3г) додають до розчину в CHCl₃ (135мл) (5,6-дигідро 4H-циклопента[b]фуран-2-іл)метанолу (1,86г) і кип'ятять з поверненням флегми протягом 1год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю н-гексан-АсОEt (9/1-7/1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтих кристалів (1,51г, 77%).

¹H ЯМР (CDCI₃) δ 2,47-2,57 (м, 2H), 2,63 (т, 2H, J=6,8Гц), 2,78 (т, 2H, J=7,3Гц), 7,06 (с, 1H), 9,44 (с, 1H).

Стадія 4: 4-нітробензиловий складний ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси(5,6-дигідро-4H-циклопента[b]фуран-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Розчин в ацетонітрилі (50мл) 5,6-дигідро-4H-циклопента[b]фуран-2-карбальдегід (1,33г) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (101мл) безводного MgBr₂ (вміст 98%) (5,52г) в атмосфері азоту при

кімнатній температурі. Розчин в сухому THF (151мл) 4-нітробензилового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (вміст 96,5%) (3,91г) додають до суміші, охолоджують до -20°C і додають Et₃N (вміст 99%) (8,28мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (вміст 97%) (4,13мл) і DMAP (вміст 99%) (121мг) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 16год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO₄), потім фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (н-гексан:AcOEt=4:1-3:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої аморфної твердої речовини (3,34г, 61%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,21 (с, 3H), 2,40-2,48 (м, 2H), 2,53 (т, 2H, J=7,0Гц), 2,69 (т, 2H, J=7,0Гц), 5,28 (д, 1H, J=13,5Гц), 5,43 (д, 1H, J=13,5Гц), 6,00 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,60 (д, 2H, J=8,1Гц), 8,24 (д, 2H, J=8,1Гц).

Стадія 5: натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(5,6-дигідро-4H-циклопента[b]фуран-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4-Нітробензиловий складний ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси(5,6-дигідро-4H-циклопента[b]фуран-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (3,28г) розчиняють в THF (46мл) і ацетонітрилі (21мл). Свіжоактивованій Zn пил (13,12г) швидко додають з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 67мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 1,25год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Водний шар охолоджують до 3°C і додають 1М NaOH, щоб довести pH до 8,0. Суміш концентрують у високому вакуумі при 35°C. Концентрат піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (181мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють сумішшю H₂O-MeCN (1/0-85/15). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказаний в заголовку сирий продукт (288мг). Його очищають колонковою хроматографією на смолі Diaion HP-21 (100мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють сумішшю H₂O-MeCN (1/0-85/15). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (185мг, 10%, pH 7,2). Т.пл. 170°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (D₂O) δ 2,24-2,30 (м, 2H), 2,37 (т, 2H, J=6,5Гц), 2,52-2,57 (т, 2H, J=7,1Гц), 6,32 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,86 (с, 1H).

Приклад 28

Одержання натрієвої солі (5R)(6Z)-6-(4,5-дигідро-6-тіа-1,7а-діазаінден-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: гідрохлорид DL-тетрагідро-1,3-тіазин-4-карбонової кислоти

Гідрохлорид DL-тетрагідро-1,3-тіазин-4-карбонової кислоти одержують згідно з методом Lewis [J. Med. Chem., 21, 1070 (1978)].

Стадія 2: 4,5-дигідро-3аН,7Н-2-окса-3-оксо-6-тіа-1-аза-7а-азоніоінден

До суспензії гідрохлориду DL-тетрагідро-1,3-тіазин-4-карбонової кислоти (48,6г, 0,26моль) в 666мл AcOH додають розчин 27,4г (0,40моль) NaNO₂ в 333мл води протягом 16хв. при кімнатній температурі і перемішують протягом 3год. Розчин концентрують при зниженому тиску. Ацетон (300мл) додає до залишку і осад відфільтровують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску до сухості і сирю 3-нітрозоз[1,3]тіазинан-4-карбонову кислоту одержують у вигляді коричневої аморфної твердої речовини.

До розчину сирі 3-нітрозоз[1,3]тіазинан-4-карбонової кислоти в 530мл сухого THF додають трифтороцтовий ангідрид (168,4г, 0,80моль) протягом 60хв. в атмосфері азоту при 0°C і перемішують протягом 5год. при 0°C. Розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі і потім колонку елюють сумішшю н-гексан - AcOEt (1:2). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді коричневого порошку (28,0г, 67,0%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,00 (т, 2H, J=5,7Гц), 3,07 (т, 2H, J=5,7Гц), 5,16 (с, 2H).

Стадія 3: етиловий складний ефір 4,5-дигідро-6-тіа-1,7а-діазаінден-2-карбонової кислоти

Розчин 4,5-дигідро-3аН,7Н-2-окса-3-оксо-6-тіа-1-аза-7а-азоніоіндену (28,0г, 0,18моль) і етилпропіолату (27,0мл, 0,27моль) в о-ксилолі (590мл) кип'ятять з поверненням флегми в атмосфері азоту протягом 16год. Розчин охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі і потім колонку елюють сумішшю н-гексан-AcOEt (3:1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді блідо-коричневих голчатих кристалів (22,1г, 58,7%) і етиловий складний ефір 4,5-дигідро-6-тіа-1,7а-діазаінден-3-карбонової кислоти одержують у вигляді блідо-коричневих кристалів (12,7г, 33,9%).

Етиловий складний ефір 4,5-дигідро-6-тіа-1,7а-діазаінден-2-карбонової кислоти: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,39 (т, 3H, J=7,1Гц), 2,98 (т, 2H, J=6,1Гц), 3,21 (т, 2H, J=6,1Гц), 4,40 (кв, 2H, J=7,1Гц), 5,17 (с, 2H), 6,60 (с, 1H).

Етиловий складний ефір 4,5-дигідро-6-тіа-1,7а-діазаінден-3-карбонової кислоти: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,34 (т, 3H, J=7,1Гц), 2,99 (т, 2H, J=6,1Гц), 3,45 (т, 2H, J=6,1Гц), 4,28 (кв, 2H, J=7,1Гц), 5,11 (с, 2H), 7,85 (с, 1H).

Стадія 4: 4,5-дигідро-6-тіа-1,7а-діазаінден-2-карбальдегід

До 22,1 грамів (0,10моль) етилового складного ефіру 4,5-дигідро-6-тіа-1,7а-діазаінден-2-карбонової кислоти в 520мл сухого THF додають LiAlH₄ (3,95г, 0,10моль) в атмосфері азоту при 0°C і потім перемішують протягом 45хв. Суміш гасять водою (20мл) і осад фільтрують через прокладку целіту і прокладку промивають водою (100мл) і THF (250мл). Фільтрат концентрують при зниженому тиску і потім додають воду (300мл). Водний шар екстрагують CH₂Cl₂ (6×500мл). Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і сирий продукт одержують у вигляді блідо-жовтих кристалів (17,2г).

До 17,2г сирого (4,5-дигідро-6-тіа-1,7а-діазаінден-2-іл)метанолу в 520мл CHCl₃ додають активований MnO₂ (88,0г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і потім кип'ятять з поверненням флегми протягом 2год. Суміш фільтрують через прокладку целіту і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок

піддають колонковій хроматографії на силікагелі і потім колонку елюють сумішшю гексан-АсОЕт (2:1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтих кристалів (13,0г, 74,5%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,00 (т, 2H, J=6,0Гц), 3,23 (т, 2H, J=6,0Гц), 5,18 (с, 2H), 6,58 (с, 1H), 9,92 (с, 1H).

Стадія 5: натрієва сіль (5R)(6Z)-6-(4,5-дигідро-6-тіа-1,7а-діазаінден-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Розчин в сухому ацетонітрилі (11мл) 4,5-дигідро-6-тіа-1,7а-діазаінден-2-карбальдегіду (1,70г, 10,1ммоль) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (60мл) MgBr₂ (2,03г, 11,0ммоль) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і потім суміш перемішують протягом 10хв. Розчин в сухому THF (71мл) п-нітробензил-(5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату (3,55г, 9,2ммоль) додають і суміш охолоджують до -20°C і потім додають триетиламін (3,1мл, 22,2ммоль) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 3год. при -20°C і обробляють 4-диметиламінопіридином (0,11г, 0,9ммоль) і оцтовим ангідридом (1,8мл, 18,6ммоль) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C. Етилацетат (280мл) і водний розчин 1моль/л лимонної кислоти (140мл) додають до реакційної суміші і розділяють її. Органічний шар промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і сирий п-нітробензиловий складний ефір (5R)-6-[ацетокси(4,5-дигідро-6-тіа-1,7а-діазаінден-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти одержують у вигляді коричневої аморфної твердої речовини.

Свіжоактивованний Zn пил (21,4г) швидко додають з 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 112мл) до розчину в THF (76мл) і ацетонітрилі (36мл) сирого п-нітробензилового складного ефіру (5R)-6-[ацетокси(4,5-дигідро-6-тіа-1,7а-діазаінден-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 1,5год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин охолоджують при 0°C і потім pH доводять до 8,0. Етилацетат (56мл) додають до суміші і фільтрують через прокладку целіту. Прокладку промивають водою (150мл). Водний шар відділяють і потім органічний шар екстрагують 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 2×30мл). Об'єднані органічні шари охолоджують при 0°C і потім pH доводять до 8,0. Суміш концентрують до 236г і потім піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (480мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють водою (960мл) і потім водним розчином ацетонітрилу (5%, 960мл, 10%, 960мл, 20%, 960мл). Об'єднані активні фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (1,28г, 40,5%, pH 7,45). Т.пл. 200°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (D₂O) δ 2,95 (т, 2H, J=6,1Гц), 3,12 (т, 2H, J=6,1Гц), 5,08 (с, 2H), 6,23 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,01 (с, 1H); IR (KBr) 3382, 1752, 1684, 1597, 1554см⁻¹; λ_{макс.} (H₂O) 366, 292, 197нм.

Приклад 29

Одержання натрієвої солі (5R),(6Z)-6-(6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-2-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: Одержання 5,5-диметил-2-піперидону

5,5-Диметил-2-піперадинон (1) одержують за методом Nagasawa [J. Med. Chem., 23, 1176(1977)].

Стадія 2: Одержання 3,3-диметил-6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину

Тетрафторборат триметилексонію (97%, 11,9г, 78ммоль) додають до розчину в сухому дихлорметані (156мл) 5,5-диметил-2-піперидону (9,93г, 78ммоль) при кімнатній температурі і перемішують протягом 14год. Реакційну суміш нейтралізують 10% водним розчином гідрокарбонату натрію і органічний шар відділяють. Водний шар екстрагують етилацетатом (3×120мл), потім об'єднаний органічний шар промивають 10% водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді біло-жовтої олії (9,0г, 82,0%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,92 (с, 6H), 1,49 (т, 2H, J=7,0Гц), 2,18 (т, 2H, J=7,0Гц), 3,19 (с, 2H), 3,63 (с, 3H).

Стадія 3: моногідрохлорид 5,5-диметилпіперидин-2-ілденаміну

Суміш 3,3-диметил-6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (9,0г, 64ммоль) і хлориду амонію (3,4г, 64ммоль) в сухому етанолі (160мл) нагрівають до кипіння з поверненням флегми протягом 2год. Реакційну суміш потім концентрують при зниженому тиску і вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини (9,9г, 94,6%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,95 (с, 6H), 1,52 (т, 2H, J=6,9Гц), 2,55 (т, 2H, J=6,9Гц), 2,99 (д, 2H, J=2,1Гц).

Стадія 4: 6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-2-карбальдегід і 6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-3-карбальдегід

Суміш 2-бром-3-гідроксипропеналу (10,1г, 67ммоль), моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (0,13г, 0,6ммоль) і 2-пропанолу (12,6мл, 165ммоль) в циклогексані (100мл) піддають азеотропній перегонці, поки температура пари не перевищить 80°C. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в сухому EtOH (200мл). Розчин в сухому EtOH (350мл) моногідрохлориду 5,5-диметилпіперидин-2-ілденаміну (9,9г, 61ммоль) і розчин в сухому EtOH (50мл) NaOMe (28%, 11,7г, 61ммоль) додають при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. і потім реакційний розчин видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють в CHCl₃ (300мл) і додають триетиламін (8,5мл, 61ммоль) і потім реакційну суміш нагрівають до температури кипіння з поверненням флегми протягом 2год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім реакційний розчин видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють в CH₂Cl₂ (600мл) і промивають 50% водним розчином K₂CO₃ (2×200мл). Об'єднаний водний розчин екстрагують CH₂Cl₂ (2×200мл). Об'єднаний органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, елюють сумішшю CHCl₃-метанол (50:1) і одержують вказану в заголовку сполуку 6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-2-карбальдегід (коричнева тверда речовина, 4,4г, 40,7%) і 6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-3-карбальдегід (оранжева тверда речовина, 1,7г, 15,8%).

6,6-Диметил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-2-карбальдегід: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,09 (с, 6H), 1,78

(т, 2H, J=6,9Гц), 2,95 (т, 2H, J=6,9Гц), 3,71 (с, 2H), 7,46 (с, 1H), 9,83 (с, 1H).

6,6-Диметил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-3-карбальдегід: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,09 (с, 6H), 1,74 (т, 2H, J=6,8Гц), 2,97 (т, 2H, J=6,8Гц), 4,05 (с, 2H), 7,74 (с, 1H), 9,64 (с, 1H).

Стадія 5: натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Розчин в сухому ацетонітрилі (28мл) 6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-2-карбальдегіду (4,55г, 26ммоль) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (152мл) MgBr_2 (5,22г, 28ммоль) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і потім суміш перемішують протягом 10хв. Розчин в сухому THF (180мл) п-нітробензил-(5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату (8,94г, 23ммоль) додають і суміш охолоджують до -20°C і потім додають триетиламін (7,8мл, 56ммоль) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 3год. при -20°C і обробляють 4-диметиламінопіридином (0,29г, 2,4ммоль) і оцтовим ангідридом (4,4мл, 47ммоль) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 16год. при 0°C . Етилацетат (715мл) додають до реакційної суміші і потім органічний шар промивають 1моль/л водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і сирий п-нітробензиловий складний ефір (5R)-6-[ацетокси(6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти одержують у вигляді коричневої аморфної твердої речовини.

Свіжоактивований Zn пил (53,6г) швидко додають з 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 282мл) до розчину в THF (192мл) і ацетонітрилі (90мл) п-нітробензилового складного ефіру (5R)-6-[ацетокси(6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 1,5год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджують при 0°C і потім pH доводять до 7,6. Етилацетат (140мл) додають до реакційної суміші і потім суміш фільтрують через прокладку целіту і прокладку промивають водою (200мл). Водний шар відділяють і потім органічний шар екстрагують 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 2x50мл). pH об'єднаного органічного шару доводять до 8,1 і суміш концентрують до 584р. 1моль/л NaOH додають, щоб довести pH до 8,2 і піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (420мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють 2,5% (2 об'єми шару), 5% (2 об'єми шару), 10% (1 об'єм шару) і 20% водним розчином ацетонітрилу. Об'єднані активні фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи сиру натрієву сіль (5R),(6Z)-6-(6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (1,19г).

Сиру натрієву сіль (5R),(6Z)-6-(6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти очищують препаративною ВЕРХ (Mightysil RP-18 GP (5), Kanto Chemical Co. Inc, 35x250мм, 0,05моль/л фосфатний буфер (pH 7,2): CH_3CN =70:30, 20мл/хв.). Очищений продукт знеособлюють колонковою хроматографією на смолі Diaion HP-21 (50мл) і вказану в заголовку сполуку одержують в кількості 230мг (2,8%) у вигляді жовтої аморфної твердої речовини. Т.пл. 210°C (з розкладанням).

^1H ЯМР (D_2O) δ 0,91 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 1,63 (т, 2H, J=6,8Гц), 2,72 (т, 2H, J=6,8Гц), 3,60 (с, 2H), 6,44 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,19 (с, 1H).

Приклад 30

Одержання (5R),(6Z)-6-(5,6-дигідро-8H-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-3-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Розчин в сухому ацетонітрилі (40мл) 5,6-дигідро-8H-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-3-карбальдегіду (813мг) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (40мл) MgBr_2 (2,2г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім суміш перемішують протягом 10хв. Додають розчин в сухому THF (80мл) п-нітробензил-(5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату (2,1г), суміш охолоджують до -20°C , потім додають триетиламін (1,7мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 3,5год. при -20°C і обробляють 4,4-диметиламінопіридином (64мг) і оцтовим ангідридом (0,9мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 14год. при 0°C . До реакційної суміші додають 10% водний розчин лимонної кислоти (500мл) і водний шар екстрагують етилацетатом (3x200мл). Органічний шар промивають водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі і елюють сумішшю CH_2Cl_2 -ацетон (20:1), одержуючи сирий п-нітробензиловий складний ефір (5R)-6-[ацетокси(5,6-дигідро-8H-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-3-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти у вигляді коричневої твердої речовини.

Тверду речовину, одержану вказаною хроматографією, розчиняють в THF (11мл). Свіжоактивований Zn пил (1,4г) швидко додають з 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 11мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин фільтрують через прокладку целіту і прокладку промивають водою (26мл) і н-бутанолом (26мл). Водний шар відділяють і потім органічний шар екстрагують 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 2x5мл). Об'єднаний органічний шар концентрують до 18г, додають 1моль/л NaOH, щоб довести pH до 7,3 і піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (20мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють водою і потім 5% водним розчином ацетонітрилу. Об'єднані активні фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (81мг). Т.пл. 145°C (з розкладанням).

^1H ЯМР (D_2O) δ 3,05-3,08 (м, 1H), 3,83 (с, 1H), 4,13-4,16 (м, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,04 (с, 1H); IR (KBr) 3371, 1770, 1672, 1613 cm^{-1} ; $\lambda_{\text{макс}}$ (H_2O) 314нм.

Приклад 31

Одержання натрієвої солі (5R)(6Z)-7-оксо-6-(4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-ілметилена)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: Одержання 3-оксо-3а,4-дигідро-3H,6H-2-окса-5-тіа-1-аза-6а-азоніо-3а-пенталеніду

Концентровану HCl (15мл) і NaNO₂ (16,6г) додають до розчину в H₂O (166мл) L-тіопроліну (24,3г) в атмосфері азоту при 0°C і перемішують протягом 2год. Розчин екстрагують CH₂Cl₂, органічний шар сушать над MgSO₄ і концентрують при зниженому тиску, одержуючи сиру N-нітросо-сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

Трифтороцтовий ангідрид (5,0мл) додають до розчину в THF (350мл) сирого N-нітросо-тіопроліну в атмосфері азоту при 0°C і перемішують протягом 5год. при 0°C. Розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю н-гексан-АсОЕт (1:1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (4,0г, 15,1%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,04 (т, 2H, J=1,7Гц), 5,40 (т, 2H, J=1,7Гц).

Стадія 2: Одержання етилового складного ефіру 4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-карбонової кислоти

Етилпропіолат (3,1мл) додають до розчину в о-ксилолі (130мл) 3-оксо-3а,4-дигідро-3H,6H-2-окса-5-тіа-1-аза-6а-азоніо-3а-пенталеніду (4,0г) в атмосфері азоту і кип'ятять з поверненням флегми протягом 19год. Розчин охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю н-гексан-АсОЕт (4:1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої твердої речовини (2,7г, 49,3%) і етиловий складний ефір 4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-3-карбонової кислоти одержують у вигляді блідо-жовтих кристалів (1,2г, 21,7%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,40 (т, 3H, J=7,1Гц), 4,11 (д, 2H, J=2,1Гц), 4,40 (кв, 2H, J=7,1Гц), 5,24 (т, 2H, J=1,6Гц), 6,61 (с, 1H).

Стадія 3: Одержання (4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-іл)метанолу

LiBH₄ (вміст 90%) (459мг) додають до розчину в простому ефірі (126мл) етилового складного ефіру 4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-карбонової кислоти (2,5г) і MeOH (0,77мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім кип'ятять з поверненням флегми протягом 1,5год. Суміш гасять 1моль/л HCl (25мл) і перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі. Суміш нейтралізують насиченим розчином гідрокарбонату натрію і розділяють. Водний шар екстрагують дихлорметаном (10×25мл). Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють АсОЕт. Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,7г, 87,9%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,95 (т, 1H, J=5,6Гц), 4,07 (с, 2H), 4,62 (д, 2H, J=5,1Гц), 5,13 (т, 1H, J=1,6Гц), 6,04 (с, 1H).

Стадія 4: Одержання 4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-карбальдегіду

Розчин в сухому дихлорметані (8мл) диметилсульфоксиду (2,2мл) додають краплями до розчину в сухому дихлорметані (110мл) оксалілхлориду (2,0мл) при -78°C. Реакційну суміш перемішують протягом 15хв. при тій же температурі. Розчин в сухому дихлорметані (40мл) (4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-іл)метанолу (1,7г) додають краплями до реакційної суміші при -78°C і перемішування продовжують протягом додаткових 15хв. Реакційній суміші дозволяють нагрітись до -45°C і перемішують протягом 1год. Триетиламін (11,3мл) додають краплями і реакційній суміші дозволяють нагрітись до 0°C. Через 20хв. додають насичений розчин хлориду амонію (50мл) і воду (100мл) і розділяють суміш. Водний шар екстрагують АсОЕт (3×150мл). Об'єднані органічні шар промивають водою (200мл) і насиченим розчином солі (200мл), сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю гексан-АсОЕт (1:1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої твердої речовини (1,7г, кількісний вихід).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,13 (с, 2H), 5,26 (д, 2H, J=1,4Гц), 6,59 (с, 1H), 9,90 (с, 1H).

Стадія 5: Одержання натрієвої солі (5R)(6Z)-7-оксо-6-(4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-ілметилена)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Розчин в сухому ацетонітрилі (92мл) 4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-карбальдегіду (1,7г) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (92мл) MgBr₂ (5,0г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім суміш перемішують протягом 10хв. Розчин в сухому THF (184мл) п-нітробензил-(5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату (4,3г) додають і суміш охолоджують до -20°C, потім додають триетиламін (7,4мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 3год. при -20°C і обробляють 4-диметиламінопіридином (138мг) і оцтовим ангідридом (2,1мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C. Водний розчин 1моль/л лимонної кислоти (1000мл) додають до реакційної суміші і водний шар екстрагують етилацетатом (3×400мл). Об'єднані органічні шари промивають водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і сирий п-нітробензиловий складний ефір (5R)-6-[ацетокси(4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти одержують у вигляді коричневої аморфної речовини.

Свіжоактивованний Zn пил (19,3г) швидко додають з 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 100мл) до розчину в THF (100мл) сирого п-нітробензилового складного ефіру (5R)-6-[ацетокси(4H-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2,5год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин фільтрують через прокладку целіту і прокладку промивають водою (200мл) і н-бутанолом (200мл). Водний шар відділяють і потім органічний шар екстрагують 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 2×50мл). Об'єднані органічні шари концентрують до 90г, додають 1моль/л NaOH, щоб довести pH до 8,0, і піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (180мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють водою і потім 15% водним розчином ацетонітрилу. Об'єднані активні фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (634мг, 17,4%, pH 7,25). Т.пл. 150°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (D₂O) δ 4,00 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 6,14 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,92 (с, 1H); IR (KBr) 3381, 1752, 1683, 1600, 1558 cm⁻¹; λ_{макс.} (H₂O) 292, 196 nm.

Приклад 32

Одержання натрієвої солі (5R)(6Z)-6-(2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-6-ілметилена)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: Одержання 3-оксо-3а,4-дигідро-3H,6H-2-окса-4-тіа-1-аза-6а-азоніо-3а-пенталеніду

До суспензії тіазолідин-2-карбонової кислоти (39,9г, 0,30моль) в 1000мл оцтової кислоти додають розчин 31,0г (0,45моль) нітриту натрію в 500мл води протягом 13 хвилин при кімнатній температурі і перемішують протягом 5 годин. Реакційний розчин концентрують при зниженому тиску. До залишку додають ацетон (500мл) і осад фільтрують через прокладку целіту. Прокладку промивають ацетоном (500мл). Фільтрат концентрують при зниженому тиску до сухості і сиру 3-нітрозотіазолідин-2-карбонову кислоту одержують у вигляді жовтої твердої речовини.

До розчину сирові 3-нітрозотіазолідин-2-карбонової кислоти в 600мл сухого тетрагідрофурану додають трифтороцтовий ангідрид (189,6г, 0,90моль) протягом 20 хвилин в атмосфері азоту при 0°C і перемішують протягом 19 годин при 0°C. Розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі і потім колонку елюють сумішшю н-гексан-етилацетат (1:1). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді блідо-коричневих кристалів (19,2г, 44,5%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,98 (т, 2H, J=7,7Гц), 4,65 (т, 2H, J=7,7Гц).

Стадія 2: Одержання етилового складного ефіру 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-6-карбонової кислоти і етилового складного ефіру 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-7-карбонової кислоти

Етилпропіонат (20,3мл, 0,20моль) додають до розчину в о-ксилолі (600мл) 3-оксо-3а,4-дигідро-3H,6H-2-окса-4-тіа-1-аза-6а-азоніо-3а-пенталеніду (19,2г, 0,13моль) в атмосфері азоту і кип'яять з поверненням флегми протягом 21 години. Розчин охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі і потім колонку елюють сумішшю н-гексан-етилацетат (2:1 до 1:1). Суміш етилового складного ефіру 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-6-карбонової кислоти і етилового складного ефіру 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-7-карбонової кислоти одержують у вигляді коричневої олії в співвідношенні 1:1,5, відповідно. (21,2г, Вихід: 80,0%).

Етиловий складний ефір 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-6-карбонової кислоти: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,39 (т, 3H, J=7,1Гц), 3,82 (т, 2H, J=7,5Гц), 4,39 (кв, 2H, J=7,1Гц), 4,42 (т, 2H, J=7,5Гц), 6,52 (с, 1H).

Етиловий складний ефір 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-7-карбонової кислоти: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,34 (т, 3H, J=7,1Гц), 3,85 (т, 2H, J=7,8Гц), 4,28 (кв, 2H, J=7,1Гц), 4,39 (т, 2H, J=7,8Гц), 7,87 (с, 1H).

Стадія 3: 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-6-карбальдегід і 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-7-карбальдегід

До суміші [21г 2г (0,11моль)] етилового складного ефіру 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-6-карбонової кислоти і етилового складного ефіру 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-7-карбонової кислоти в 540мл сухого тетрагідрофурану додають LiAlH₄ (4,05г, 0,11моль) в атмосфері азоту при 0°C і потім перемішують протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Суміш гасять водою (15мл) і осад фільтрують через прокладку целіту. Прокладку промивають водою (100мл) і тетрагідрофураном (500мл). Фільтрат концентрують при зниженому тиску і потім додають воду (150мл). Водний шар екстрагують диетилметаном (15×250мл). Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і суміш (2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-6-іл)метанолу і (2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-7-іл)метанолу одержують у вигляді блідо-коричневої олії (15,5г).

До суміші [15,5г (0,10моль)] (2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-6-іл)метанолу і (2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-7-іл)метанолу в 500мл хлороформу додають активований MnO₂ (77,7г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і потім кип'яють з поверненням флегми протягом 3 годин. Суміш фільтрують через прокладку целіту і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі і потім колонку елюють сумішшю гексан-етилацетат (2:1 до 1:1). Вказану в заголовку сполуку 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-6-карбальдегід одержують у вигляді жовтих кристалів (2,50г, 15,2%) і 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-7-карбальдегід одержують у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (5,57г, 33,8%).

2,3-Дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-6-карбальдегід: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,86 (т, 2H, J=7,5Гц), 4,45 (т, 2H, J=7,5Гц), 6,50 (с, 1H), 9,83 (с, 1H).

2,3-Дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-7-карбальдегід: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,92 (т, 2H, J=7,9Гц), 4,40 (т, 2H, J=7,9Гц), 7,91 (с, 1H), 9,76 (с, 1H).

Стадія 4: Одержання натрієвої солі (5R)(6Z)-6-(2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-6-ілметилена)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Розчин в сухому ацетонітрилі (19мл) 2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-6-карбальдегіду (2,50г, 16,2ммоль) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (106мл) MgBr₂ (3,67г, 19,9ммоль) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім суміш перемішують протягом 10 хвилин. Розчин в сухому тетрагідрофурані (125мл) п-нітробензил-(5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату (6,23г, 16,2ммоль) додають і суміш охолоджують до -20°C, потім додають триетиламін (5,4мл, 38,7ммоль) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при -20°C і обробляють 4-диметиламінопіридином (198мг, 1,62ммоль) і оцтовим ангідридом (3,1мл, 32,9ммоль) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 16 годин при 0°C. Етилацетат (500мл) додають до реакційної суміші і потім органічний шар промивають водним розчином 1моль/л лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і сирій п-нітробензиловий складний ефір (5R)-6-[ацетокси(2,3-дигідропіразоло[5,1-b]тіазол-6-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти одержують у вигляді коричневої аморфної твердої речовини.

Свіжоактивованій Zn пил (37,4г) швидко додають з 0,5моль/л фосфатним буфером (pH 6,5, 196мл) до розчину в тетрагідрофурані (134мл) і ацетонітрилі (62мл) п-нітробензинового складного ефіру (5R)-6-

[ацетокси(2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]піазол-6-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 1,5 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджують при 0°C і потім рН доводять до 8,0. Етилацетат (100мл) додають до реакційної суміші. Суміш фільтрують через прокладку целіту і прокладку промивають водою (300мл). Водний шар відділяють і потім органічний шар екстрагують 0,5моль/л фосфатним буфером (рН 6,5, 2×50мл). рН об'єднаного органічного шару доводять до 8,0 і суміш концентрують до 426р. Концентрат доводять до рН 8,0 і піддають колонковій хроматографії на смоли Diaion HP-21 (540мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють водою (1 об'єм шару) і потім 5% (2 об'єми шару), 10% (2 об'єми шару) і 20% водним розчином ацетонітрилу. Об'єднані активні фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді оранжевої аморфної твердої речовини (2,09г, 39,2%, рН 7,10). Т.пл. 150°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (D₂O) δ 3,75 (т, 2H, J=7,5Гц), 4,27 (т, 2H, J=7,5Гц), 6,00 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,94 (с, 1H); IR (KBr) 3392, 1755, 1596, 1554см⁻¹; λ_{макс.} (H₂O) 290, 223нм.

Приклад 33

Одержання натрієвої солі (5R)(6Z)-6-(2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*]оксазол-6-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: Одержання етил-2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*][1,3]оксазол-6-карбоксилату

До суспензії, що перемішується, етил-5-гідрокси-1H-піразол-3-карбоксилату (10,34г, 0,66моль) і 36,62г карбонату калію в 500мл ацетонітрилу додають 13,68г 1,2-дибромметану і кип'ятять з поверненням флегми протягом 16 годин. Реакційну суміш дозволяють вихолонити до кімнатної температури, потім фільтрують, тверду речовину промивають ацетонітрилом. Фільтрат концентрують до олії. Залишок розчиняють в етилацетаті і екстрагують водою. Органічну фазу сушать над MgSO₄ і випаровують до сухості. Одержують 5,80г бажаного продукту (48%).

Стадія 2: Одержання 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*][1,3]оксазол-6-метанолу

До розчину, що перемішується, етил-2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*][1,3]оксазол-6-карбоксилату (5,47г, 35ммоль) в 100мл THF додають 1,05г боргідриду літію і 1,54г метанолу. Розчин нагрівають при 40°C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш гасять 1н. HCl і доводять до рН 1,3 і перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш доводять K₂CO₃ до рН 8. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над MgSO₄ і концентрують до олії і піддають колонковій хроматографії, одержуючи 2,68г бажаного продукту (65%).

Стадія 3: Одержання 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*][1,3]оксазол-6-карбальдегіду

До розчину, що перемішується, 2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*][1,3]оксазол-6-метанолу (2,60г, 18,5ммоль) в 60мл CH₃Cl додають 12,9г MnO₂. Суспензію кип'ятять з поверненням флегми протягом 1,5 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту. Фільтрат концентрують, одержуючи жовту олію. Продукт очищають хроматографією. Одержують 2,15г продукту (84,3%).

Стадія 4: 4-нітробензил-(5R)-6-[(ацетилокси)(2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*][1,3]оксазол-6-іл)-метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат

2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*][1,3]оксазол-6-карбальдегід (607мг, 4,3ммоль) і розчин в сухому THF (20мл) 4-нітробензилового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,54г, 4,6ммоль) додають послідовно до розчину в сухому ацетонітрилі (15мл) безводного MgBr₂·O(Et)₂ (2,21г, 8,5ммоль) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до -20°C додають Et₃N (2,0мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідроксиду натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують через прокладку целіту. Прокладку промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю етилацетат:гексан (1:1). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і суміш діастереоізомерів забирають на наступну стадію. Біло-жовта аморфна тверда речовина. Вихід: 1,9г, 81%. М+Н 566.

¹H ЯМР (CDCl₃) 8,24 (2H, д, J=6,6Гц), 7,60 (2H, д, J=6,6Гц), 7,44 (1H, с), 6,34 (1H, с), 6,23 (1H, с), 5,56 (1H, с), 5,44 (1H, д, J=10,2Гц), 5,27 (1H, д, J=10,2Гц), 5,04 (2H, м), 4,30 (2H, м), 2,10 (3H, с).

Аналіз. Розраховано для C₂₁H₁₇BrN₄O₈S: C 44,61, H 3,03, N 9,91

Виявлено: C 45,00, H 3,14, N 9,53.

Стадія 5: натрієва сіль (5R,6Z)-6-(2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*][1,3]оксазол-6-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4-Нітробензил-6-[(ацетилокси)(2,3-дигідропіразоло[5,1-*b*][1,3]оксазол-6-іл)-метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (700мг, 1,2ммоль) розчиняють в THF (20мл), ацетонітрилі (10мл) і 0,5М фосфатному буфері (рН 6,5, 28мл) і гідрогенізують над 10% Pd/C під тиском 40фунт/кв.дюйм. Через 4год. реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C і додають 0,1М NaOH, щоб довести рН до 8,5. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Водний шар концентрують у високому вакуумі при 35°C, одержуючи жовтий осад. Продукт очищають хроматографією з оберненою фазою на колонці зі смолою HP21. Спочатку колонку елюють деіонізованою водою (2 літри) і пізніше сумішшю 10% ацетонітрил:вода. Фракції, що містять продукт, збирають і концентрують при зниженому тиску при кімнатній температурі. Жовту тверду речовину промивають ацетоном і фільтрують. Сушать. Вихід: 276мг, 73%, у вигляді жовтої аморфної твердої речовини. (М+Н+Na) 314.

¹H ЯМР (D₂O) δ 6,97 (1H, с), 6,95 (1H, с), 6,46 (1H, с), 5,56 (1H, с), 5,07 (2H, д, J=6,3Гц), 4,30 (2H, т, J=6,3Гц).

Приклад 34

Одержання (5R,6Z)-6-[(5-ацетил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-*c*]піридин-2-іл)-метил]оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (суміш Е+Z ізомерів, натрієва сіль)

Стадія 1: 5-ацетил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-карбальдегід

До холодної (0°C) суспензії 1,5г (7,4ммоль) гідрохлориду 4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду в 50мл метиленхлориду в атмосфері N₂ в сухих умовах додають краплями при перемішуванні 2,6мл (2,5екв.) триетиламіну. PC перемішують протягом 30хв. при 0°C і розчин 0,7г (8,1ммоль, 1,1екв.) ацетилхлориду в 15мл метиленхлориду додають краплями, PC дозволяють досягнути КТ і перемішують протягом 3 годин. Фільтрують через прокладку целіту, фільтрат промивають 3×50мл води, сушать, випаровують, одержуючи 1,1г (71,4%) вказаної в заголовку сполуки, в'язка олія, (M+N)⁺ 210,3.

Стадія 2: Одержання 4-нітробензил-(5R)-6-[(ацетилокси)(5-ацетил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилату

5-ацетил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-карбальдегід (540мг, 2,57ммоль) і розчин в сухому THF (20мл) 4-нітробензильового охладного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (950мг, 2,5ммоль) додають послідовно до розчину в сухому ацетонітрилі (15мл) безводного MgBr₂·O(Et)₂ (2,21г, 8,5ммоль) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до -20°C, додають Et₃N (2,0мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують через прокладку целіту. Прокладку промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю етилацетат-гексан (1:1).

Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і суміш діастереоізомерів забирають на наступну стадію. Біло-жовта аморфна тверда речовина. Вихід: 870мг, 53%. Т.пл. 46-48°C. (M+N)⁺ 637,6.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,15 (т, 6H), 2,8-3,0 (м, 2H), 3,7-3,9 (м, 2H), 4,58-4,68 (м, 2H), 5,30-5,45 (дд, 2H), 5,85 (д, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,35-7,45 (д, 1H), 7,60 (дд, 2H), 8,25 (дд, 2H).

Стадія 3: (5R,6Z)-6-[(5-ацетил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)-метилен]оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота (Суміш E+Z ізомерів. Натрієва сіль)

Розчин 0,77г (1,21ммоль) 4-нітробензил-(5R)-6-[(ацетилокси)(5-ацетил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилату в 40мл THF і 40мл розчину фосфатного буфера (pH=6,36) гідрогенізують під тиском 40фунт/кв.дюйм протягом 3 годин у присутності 0,4г каталізатора 10% паладію на вуглі. Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту, фільтрат доводять до pH=8,0, концентрують у вакуумі, залишок очищають на колонці з оберненою фазою (амберліт), використовуючи суміш 5%-10% АСМ/вода як розчинник, одержуючи 0,107г (23%) вказаної в заголовку сполуки, червонуватих кристалів, т.пл. 362,4°C, (M+N)⁺ 409,5.

¹H ЯМР: δ 2,08 (с, 3H), 2,80-2,95 (м, 1H), 3,74 (м, 2H), 3,9-4,06 (д, 2H), 6,32-6,42 (с, 1H), 6,50-6,60 (с, 1H), 6,98-7,20 (с, 1H), 7,30-7,40 (с, 1H).

Приклад 35

Одержання (5R,6Z)-6-(6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: 4-нітрозоморфолін-3-карбонова кислота

До розчину морфолін-3-карбонової кислоти (6,96г, 52ммоль) у воді (20мл) при 0°C в атмосфері азоту додають концентровану хлористоводневу кислоту (4мл), а потім нітрит натрію (5,0г, 72ммоль) маленькими порціями. Суміш перемішують при 0°C протягом 1год. і потім концентрують у вакуумі при 30-35°C. Залишок перемішують з 200мл ацетону і фільтрують. Фільтрат випаровують і залишок обробляють 50мл THF і концентрують. Процес повторюють з 2×50мл THF, одержуючи 11,87г світло-жовтої піни. МС (ESI) m/z 159,2 (M-H).

Стадія 2: 6,7-дигідро-4H-[1,2,3]оксидіазоло[4,3-с][1,4]оксазин-8-ій-3-олат

Сиру 4-нітрозоморфолін-3-карбонову кислоту (11,0г) зі стадії 1 розчиняють в THF (250мл) і охолоджують до 0°C. Розчин трифтороцтового ангідриду (7,4мл, 52ммоль) в THF (20мл) додають при перемішуванні протягом 10хв. Одержану суміш перемішують при 0°C протягом 5год. і нагрівають до кімнатної температури протягом 16год. Розчинник випаровують і залишок розбавляють 250мл етилацетату і перемішують з 30г безводного карбонату калію. Суміш фільтрують через прокладку силікагелю і фільтрат випаровують. Залишок промивають сумішшю етилацетат-простий ефір, одержуючи 3,80г білої твердої речовини. Т.пл. 132-133°C, МС (ESI) m/z 143,1 (M+H).

Стадія 3: етил-6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-карбоксилат

До часткового розчину 6,7-дигідро-4H-[1,2,3]оксидіазоло[4,3-с][1,4]оксазин-8-іл-3-олату (3,41г, 24ммоль) в о-ксилолі (80мл) додають етилпропіонат (2,7мл, 26ммоль). Суміш перемішують при 140°C протягом 3год. Потім додають додаткові 2,0мл (19ммоль) етилпропіолату і суміш перемішують при кип'ятінні з поверненням флегми протягом 18год. Кінцевий розчин випаровують у вакуумі і залишок розчиняють в суміші метиленхлориду і гексанів (1:5). Розчин пропускають через прокладку силікагелю і фільтрувальну прокладку елюють сумішшю метиленхлорид-гексани, а потім етилацетатом. Етилацетатний елюент випаровують і залишок промивають гексанами, одержуючи 4,10г білої твердої речовини. Т.пл. 63°C; МС (ESI) m/z 197,1 (M+H).

Стадія 4: 6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-ілметанол

До розчину етил-6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-карбоксилату (1,57г, 8,0ммоль) в метиленхлориді (30мл) додають 24мл 1,0М розчину гідриду діізобутилалюмінію в метиленхлориді при 0°C в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 0,5год. при 0°C суміш нагрівають до кімнатної температури протягом 2год. Потім її обробляють 30мл насиченого розчину хлориду амонію і екстрагують етилацетатом. Органічний розчин промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і випаровують, одержуючи 1,27г безбарвної олії. МС (ESI) m/z 155,3 (M+H).

Стадія 5: 6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-карбальдегід

До розчину 6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-ілметанолу (1,08г, 7,0ммоль) в 1,2-дихлоретані

(30мл) додають 5,4г активованого діоксиду марганцю при кімнатній температурі при перемішуванні. Суміш нагрівають до 60°C протягом 1год. і потім перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Кінцеву суміш фільтрують через колонку силікагелю з целітом, що знаходиться на самій горі. Фільтрувальну прокладку елюють метиленхлоридом, а потім етилацетатом. Етилацетатний елюент випаровують і залишок розтирають, одержуючи 0,81г білої твердої речовини. Т.пл. 91°C. МС (ESI) m/z 153,2 (M+H).

Стадія 6: 4-нітробензил-(5R)-6-[(ацетилокси)(6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с]-[1,4]оксазин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат

До розчину $MgBr_2$ (0,94г, 5,1ммоль) в ацетонітрилі (25мл) в атмосфері азоту додають 6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с]-[1,4]оксазин-2-карбальдегід (0,26г, 1,7ммоль) при кімнатній температурі при перемішуванні. Потім додають розчин 4-нітробензилового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (0,58г, 1,5ммоль) в THF (25мл) і суміш охолоджують до -20°C. Вводять триетиламін (0,71мл, 5,1ммоль) і суміш перемішують при -20°C в темряві протягом 5год. Потім її обробляють оцтовим ангідридом (0,6мл, 6,0ммоль) і 4-N,N-диметиламінопіридином (24мг, 0,2ммоль) і витримують при 0°C протягом 18год. Суміш концентрують і залишок розчиняють в етилацетаті. Етилацетатний розчин промивають 5% лимонною кислотою, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію і випаровують. Сирий матеріал піддають хроматографії на силікагелі (EtOAc-CH₂Cl₂/1:5) одержуючи 0,77г білої піни. МС (ESI) m/z 578,9 (M+H).

Стадія 7: (5R,6Z)-6-(6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с]-[1,4]оксазин-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота

До розчину 4-нітробензил-(5R)-6-[(ацетилокси)(6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с]-[1,4]оксазин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилату (0,35г, 0,6ммоль) в THF (20мл) в атмосфері азоту додають 20мл розчину фосфатного буфера (0,5М, рН 6,5) і 120мг 10% Pd/C. Суміш гідрогенізують під тиском 40-50фунт/кв.дюйм протягом 3год. і потім фільтрують через целіт. Фільтрувальну прокладку промивають THF і фільтрат екстрагують етилацетатом. Органічний екстракт сушать над безводним сульфатом магнію і випаровують. Залишок промивають простим ефіром, одержуючи 0,09г жовтої твердої речовини. HRMS: розраховано для C₁₃H₁₁N₃O₄S 305,0470; виявлено (ESI+), 306,05434.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 4,07-4,09 (т, 2H), 4,13-4,17 (т, 2H), 4,82 (с, 2H), 6,36 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 12,80 (уш.с, 1H).

Приклад 36

Одержання натрієвої солі (5R)(6Z)-6-(6,7-5Н-дигідропіразоло[5,1-б]оксазин-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1: Одержання етил-6,7-дигідро-5Н-піразоло[5,1-б]-[1,3]оксазин-2-карбоксилату

До суспензії, що перемішується, етил-5-гідрокси-1Н-піразол-3-карбоксилату (10,34г, 0,66ммоль) і 36,62г карбонату калію в 500мл ацетонітрилу додають 14,7г 1,3-дибромпропану і кип'яють з поверненням флегми протягом 16 годин. Реакційну суміш дозволяють вихолонити до кімнатної температури, потім фільтрують, тверду речовину промивають ацетонітрилом. Фільтрат концентрують до олії. Залишок розчиняють в етилацетаті і екстрагують водою. Органічну фазу сушать над $MgSO_4$ і випаровують до сухості. Одержують 8,80г бажаного продукту (68%). Т.пл. 44-46°C. (M+H)⁺ 197,1.

Стадія 2: Одержання 2,3-дигідро-5Н-піразоло[5,1-б]-[1,3]оксазин-2-ілметанолу

До розчину, що перемішується, 6,7-дигідро-5Н-піразоло[5,1-б]-[1,3]оксазин-2-карбоксилату (4,0г, 20ммоль) в 100мл THF додають 0,71г боргидриду літію і 1,03г метанолу. Розчин нагрівають при 40°C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш гасять 1н. HCl і доводять до рН 1,3 і перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш доводять до рН 8 за допомогою K₂CO₃. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над $MgSO_4$ і концентрують до олії і піддають колонковій хроматографії, одержуючи 2,08г бажаного продукту (67%). (M+H) 155.

Стадія 3: Одержання 6,7-дигідро-5Н-піразоло[5,1-б]-[1,3]оксазин-2-карбальдегіду

До розчину, що перемішується, 2,3-дигідро-5Н-піразоло[5,1-б]-[1,3]оксазин-2-ілметанолу (2,08г, 13,5ммоль) в 60 мл CH₂Cl₂ додають 9,38г MnO₂. Суспензію кип'яють з поверненням флегми протягом 2 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрують через прокладку целіту. Фільтрат концентрують, одержуючи жовту олію. Продукт очищають хроматографією. Одержують 2,15г продукту (78%).

Стадія 4: 4-нітробензил-(5R)-6-[(ацетилокси)(6,7-дигідро-6Н-піразоло[5,1-б]-[1,3]оксазин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат

6,7-Дигідро-5Н-піразоло[5,1-б]-[1,3]оксазин-2-карбальдегід (330мг, 2ммоль) і розчин в сухому THF (20мл) 4-нітробензилового складного ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (0,794г, 2,2ммоль) додають послідовно до розчину в сухому ацетонітрилі (15мл) безводного $MgBr_2 \cdot O(Et)_2$ (1,2г) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до -20°C додають Et₃N (2,0мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать ($MgSO_4$) і фільтрують через прокладку целіту. Прокладку промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють сумішшю етилацетат:гексан (1:1). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і суміш діастереоізомерів забирають на наступну стадію. Блідо-жовта аморфна тверда речовина. Вихід: 0,76г, 65%. M+H 579.

Стадія 5: натрієва сіль (5R)(6Z)-6-(6,7-5Н-дигідропіразоло[5,1-б]оксазин-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4-Нітробензил-(5R)-6-[(ацетилокси)(6,7-дигідро-6Н-піразоло[5,1-б]-[1,3]оксазин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (350мг, 0,6ммоль) розчиняють в THF (20мл), ацетонітрилі (10мл) і 0,5М фосфатному буфері (рН 6,5, 28мл) і гідрогенізують над 10% Pd/C під тиском 40фунт/кв.дюйм. Через 4год. реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C і додають 0,1М NaOH, щоб довести рН до 8,5. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Водний шар концентрують

у високому вакуумі при 35°C, одержуючи жовтий осад. Продукт очищають хроматографією з оберненою фазою на колонці зі смолою HP21. Спочатку колонку елюють деіонізованою водою (2 літри) і пізніше сумішшю 10% ацетонітрил:вода. Фракції, що містять продукт, збирають і концентрують при зниженому тиску при кімнатній температурі. Жовту тверду речовину промивають ацетоном і фільтрують. Сушать. Вихід: 103мг, 52%, у вигляді жовтої аморфної твердої речовини. (M+H+Na) 327.

¹H ЯМР (D₂O) δ 6,97 (1H, c), 6,93 (1H, 8), 6,47 (1H, c), 5,65 (1H, c) 4,28 (2H, м), 4,10 (2H, м), 2,21 (2H, м).

Приклад 37

Одержання динатрієвої солі (5R),(6Z)-6-[5-(3-карбоксипропіоніл)-4,5,6,7-тетрагідротразоло[1,5-а]празин-2-ілметиле́н]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-карбонової кислоти

Вказану сполуку одержують процедурами, описаними в загальних рисах у наведених вище прикладах. Виходячи з натрієвої солі (5R),(6Z)-6-[5-[3-(4-нітробензилоксикарбоніл)пропіоніл]-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]празин-2-ілметиле́н]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (467мг) і гідрогенізуючи її над Pd/C (10%), ізолюють 276мг (74%) динатрієвої солі (5R),(6Z)-6-[5-(3-карбоксипропіоніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]празин-2-ілметиле́н]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-карбонової кислоти у вигляді жовтої аморфної твердої речовини. Т.пл. 180°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (D₂O) δ 2,41 (т, 2H), 2,42 (т, 2H), 2,67 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 3,95-4,09 (м, 2H), 4,18 (т, 2H), 4,28 (т, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,87 (с, 2H), 6,33 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,09 (с, 1H).

Приклад 38

Одержання натрієвої солі (5R),(6Z)-6-[5-(2-метоксіяцетил)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]празин-2-ілметиле́н]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-карбонової кислоти

Натрієва сіль (5R),(6Z)-7-оксо-6-(4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]празин-2-ілметиле́н)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (Приклад 25)

До розчину в THF (64мл) і H₂O (64мл) натрієвої солі (5R),(6Z)-7-оксо-6-(4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]празин-2-ілметиле́н)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (Приклад 25) (638мг) повільно додають 0,1М водний NaOH, щоб довести рН до 12,5, при 0°C. До суміші додають метоксіяцетилхлорид (0,28мл) протягом 5хв. Суміш перемішують протягом 0,5год. при 0°C і метоксіяцетилхлорид (0,09мл) додають до суміші. Після перемішування суміші протягом 0,5год. при тій же температурі додають 0,1М водн. NaOH, щоб довести рН до 8,05. Суміш концентрують у високому вакуумі при 35°C. Концентрат піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (78мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють H₂O-MeCN (1:0 до 9:1). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (509мг, 65%, рН 7,58). Т.пл. 170°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (D₂O) δ 3,28 (с, 3Hx1/2), 3,29 (с, 3Hx1/2), 3,78 (т, 2Hx1/2, J=5,4Гц), 3,89-3,93 (м, 2Hx1/2), 4,09 (т, 2Hx1/2, J=5,4Гц), 4,14 (т, 2Hx1/2, J=5,4Гц), 4,20 (с, 2Hx1/2), 4,25 (с, 2Hx1/2), 4,61 (с, 2Hx1/2), 4,66 (с, 2Hx1/2), 6,19 (с, 1Hx1/2), 6,22 (с, 1Hx1/2), 6,37 (с, 1Hx1/2), 6,372 (с, 1Hx1/2), 6,87 (с, 1H), 6,93 (с, 1H).

Приклад 39

Одержання натрієвої солі (5R),(6Z)-6-[5-(4,5дигідротіазол-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]празин-2-ілметиле́н]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-карбонової кислоти (4,5,6,7-Тетрагідропіразоло[1,5-а]празин-2-іл)метанол

Метанол (150мл) додають до суміші 4-нітробензинового складного ефіру 2-гідроксиметил-6,7-дигідро-4Н-піразоло[1,5-а]празин-5-карбонової кислоти (Приклад 25) (2,38г) і 10% Pd/C (50% вокість, 1,19г). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин в атмосфері водню. Суміш фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють 50% метанолом в хлороформі. Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини (1,08г, 98%).

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 3,22-3,25 (м, 2H), 3,99 (с, 2H), 4,03-4,06 (м, 2H), 4,52 (с, 2H), 6,06 (с, 1H).

[5-(4,5-Дигідротіазол-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]празин-2-іл]метанол

Розчин хлориду водню (2моль/л) в простому діетиловому ефірі (0,7мл) додають до розчину в метанолі (20мл) (4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]празин-2-іл)метанолу (1,08г) і 2-метилсульфаніл-4,5-дигідротіазолу (1,03г). Реакційну суміш кип'ятять з поверненням флегми протягом 4 днів. Суміш гасять невеликою кількістю насиченого розчину карбонату калію, сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім колонку елюють 10% метанолом в хлороформі. Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини (1,49г, 89%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,04 (уш.с, 1H), 3,39 (т, 2H, J=7,5Гц), 3,90 (т, 2H, J=5,3Гц), 4,06 (т, 2H, J=7,5Гц), 4,21 (т, 2H, J=5,3Гц), 4,66 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 6,07 (с, 1H).

Натрієва сіль (5R),(6Z)-6-[5-(4,5-дигідротіазол-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло-[1,5-а]празин-2-ілметиле́н]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Активованій оксид марганцю (IV) (16,75г) додають до суміші розчину в хлороформі (180мл) [5-(4,5-дигідротіазол-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]празин-2-іл]метанолу (3,35г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш кип'ятять з поверненням флегми протягом 1год. Після кип'ятіння з поверненням флегми суміш фільтрують через прокладку целіту і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок сушать у вакуумі і сирий 5-(4,5-дигідротіазол-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]празин-2-карбальдегід одержують у вигляді безбарвної твердої речовини. Одержаним таким чином сирий альдегід (2,56г) додають до розчину в сухому ацетонітрилі (200мл) MgBr₂ (7,36г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім суміш перемішують протягом 10 хвилин. Розчин в сухому THF (200мл) WLJ 20,014 (4,16г) додають і суміш охолоджують до -20°C. Потім додають триетиламін (11,3мл) однією порцією. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш перемішують протягом 1,5 годин при -20°C і обробляють 4-диметиламінопіридином (132мг) і оцтовим ангідридом (4,2мл) однією порцією. Реакційну суміш нагрівають до 0°C і перемішують протягом 20 годин при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і

насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають колонковій хроматографії на силікагелі, потім елюють сумішшю н-гексан- AcOEt (1:2) і сумішшю хлороформ-метанол (9:1). Одержують 4-нітробензиловий складний ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси[5-(4,5-дигідротіазол-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло-[1,5-a]піразин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (5,41г, 75,4%).

4-Нітробензиловий складний ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси[5-(4,5-дигідротіазол-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло-[1,5-a]піразин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (5,41г) розчиняють в THF (76мл) і ацетонітрилі (35мл). Свіжоактивованій Zn пил (21,6г) і 0,5моль/л фосфатний буфер (рН 6,5, 111мл) додають до суміші. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити світло. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2 годин при 30-35°C. Реакційну суміш охолоджують при 0°C і потім рН доводять до 7,6. Етилацетат додають до реакційної суміші і фільтрують через прокладку целіту. Прокладку промивають водою і водний шар відділяють. Водний шар концентрують у високому вакуумі при 35°C. Концентрат піддають колонковій хроматографії на смолі Diaion HP-21 (170мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбування колонку елюють водою і потім 5%-15% водним розчином ацетонітрилу. Об'єднані активні фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліюфілізують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді сирої жовтої аморфної твердої речовини (1,60г).

Сиру сполуку очищають препаративною BEPX (Mightysil RP-18GP, KANTO CHEMICAL CO., INC., 35×250мм, 0,05моль/л фосфатний буфер (рН 7,1):ацетонітрил=80:20, 25мл/хв.) з подальшим знесолюванням на смолі Diaion HP-21 (150мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (1,06г, 31,5%, рН 8,33). Т.пл. 100°C (з розкладанням).

^1H ЯМР (D_2O) δ 3,18 (т, 2H, J=7,6Гц), 3,60 (т, 2H, J=5,3Гц), 3,73 (т, 2H, J=7,6Гц), 3,94 (т, 2H, J=5,3Гц), 4,37 (с, 2H), 6,01 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,78 (с, 1H); IR (KBr) 3381, 1752, 1606 cm^{-1} ; $\lambda_{\text{макс.}}$ (H_2O) 369, 291, 208нм.

Приклад 40

Одержання натрієвої солі (5R),(6Z)-6-[[6-(етоксикарбоніл)-4,5,6,7-тетрагідрофурос[2,3-с]піридин-2-іл]метилен]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Одержання етил-2-[(ацетилокси)(5R)-6-бром-2-[[4-нітробензил)окси]-карбоніл]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-іл)метил]-4,7-дигідрофурос[2,3-с]піридин-6(5H)-карбоксилату

Вказану в заголовку сполуку одержують з 0,669г метил-2-форміл-4,7-дигідрофурос[2,3-е]піридин-6(5H)-карбоксилату і 1,155г 4-нітробензил-(5R)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилату з виходом 1,65 грама продукту (84%), який використовують безпосередньо на наступній стадії. МС: 652,2 (M+H)

Одержання (5R,6Z)-6-[[6-(етоксикарбоніл)-4,5,6,7-тетрагідрофурос[2,3-с]піридин-2-іл]метилен]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують з 1,65г етил-2-[(ацетилокси)(5R)-6-бром-2-[[4-нітробензил)окси]карбоніл]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-іл)метил]-4,7-дигідрофурос[2,3-с]піридин-6(5H)карбоксилату з виходом 0,386г продукту (41%). Т.пл.: розкладається при 175°C. МС: 375,0 (M+H).

^1H ЯМР (D_2O) δ 6,91 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 4,41 (уш., 2H), 4,04 (кв, 2H, J=5Гц), 3,52 (уш., 2H), 2,42 (уш., 2H), 1,14 (т, 3H, J=5Гц).