



УКРАЇНА
UA (ID 35562⁽¹⁹⁾)

(i3) C2

(51) 6 C07D401/04, 471/04

МІНІСТЕРСТВО РЕВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

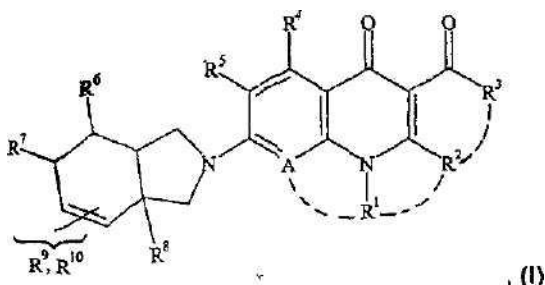
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ 7-ІЗОІНДОЦІНІЛХІНОЛОНУ І 7-ІЗОІНДОЛІНІЛНАФТИРІДОНУ

- (21) 93003253
(22) 14 09 1993
(24) 16 04 2001
(31) P4230804.6
(32) 15.09.1992
(33) DE
(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.
(72) Філіппс Томас, DE, Бартел Стефан, DE, Кребс Андреас, DE, Петерсен Уве, DE, Шенке Томас, DE, Брем Клаус-Дітер, DE, Ендерманн Райнер, DE, Метцгер Карл Георг, DE, Мелке Буркхард, DE
(73) Байер АГ, DE
(56) EP, патент, № 0343560, C07D 401/04, 1989.
(57) Производные 7-изоиндолинилхинолона и 7-изоиндолинилнафтиридоны общей формулы (I)



R - алкил с 1-4 атомами углерода, незамещенный или замещенный 1-3 атомами фтора, циклоалкил с 3-6 атомами углерода, фенил, незамещенный

или замещенный одним или двумя атомами фтора, 3-оксапроп-2-ил, R² - водород; R³ - гидроксил или группа O-R¹¹, где R¹¹ означает алкил с 1-4 атомами углерода, R⁴ - водород, аминогруппа, алкиламиногруппа с 1-4 атомами углерода, диалкиламиногруппа с 1-3 атомами углерода в каждой алкильной группе, R⁵ - водород, галоген; R⁶ - водород, алкил окси карбонил с 1-4 атомами углерода в алкильной части,

12

-N.

группа

или

гидроксил метил,
R¹²

-----CH₂-N

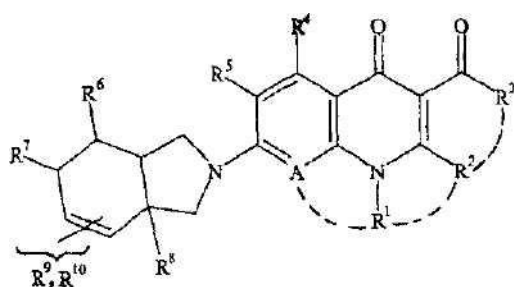
где

R^{1j} означает водород, алкил с 1-3 атомами углерода, незамещенный или замещенный гидроксигруппой, алкилоксикарбонил с 1-4 атомами углерода в алкильной части; R¹ означает водород или метил, R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ означают водород или метил; A означает N или C-R¹⁴ где R¹⁴ означает водород, галоген, метоксигруппа или вместе с R¹ может образовывать мостик структуры -O-CH₂-CH(CH₃)-, ихтаутомеры и солянокислые соли

○

4
CO
Ю
Ю

Изобретение относится к новым производным хинолона и нафтиридоны, в частности, к производным 7-изоиндолинилхинолона и 7-изоиндолинилнафтиридоны общей формулы (I)

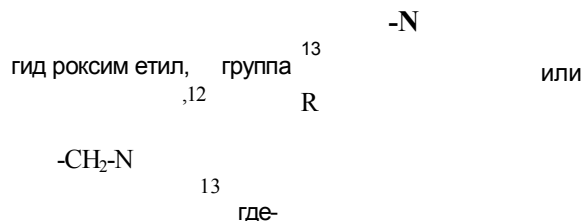


, (I)

где:

R - алкил с 1-4 атомами углерода, незамещенный или замещенный 1-3 атомами фтора, циклоалкил с 3-6 атомами углерода, фенил, незамещенный или замещенный одним или двумя атомами фтора, 3-оксапроп-2-ил, R²-водород, R³ - гидроксил или группа O-R¹¹, где R¹¹ означает алкил с 1-4 атомами углерода; R⁴ - водород, аминогруппа, алкиламиногруппа с 1-4 атомами углерода, диалкиламиногруппа с 1-3 атомами углерода в каждой алкильной группе, R⁵ - водород, галоген, R⁵ - водород, алкилоксикарбонил с 1-4 атомами углерода в алкильной части,

12



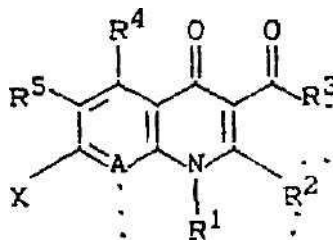
R означает водород, алкил с 1-3 атомами углерода, незамещенный или замещенный гидроксигруппой, алкилоксикарбонил с 1-4 атомами углерода в алкильной части, а R¹³ означает водород или метил;

R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ означают водород или метил; A - N или C-R¹⁴, где R¹⁴ означает водород, галоген, метоксигруппа или вместе с R¹ может образовывать мостик структуры -O-CH₂-CH(CH₃) их таутомерам и солянокислым солям, которые проявляют ценные свойства, в частности, обладают более высокой, по сравнению с известными из европейской заявки EP-A-343560 производными хинолона и нафтиридона, антибактериальной активностью, в частности, в грамположительной области

Предпочтительными являются соединения общей формулы (I), в которой: R¹ означает циклопропил, этил, 2-фторэтил, незамещенный или замещенный одним, двумя или тремя атомами фтора, трет.-бутил или незамещенный или замещенный одним или двумя атомами фтора фенил, 3-оксапроп-2-ил, R⁴ означает водород, аминогруппу; R⁵ означает водород, фтор, хлор или бром; R⁶ означает водород, аминогруппу, метиламино-группу, этоксикарбониламиногруппу, аминометил, этоксикарбониламинометил, гидроксиметил, этоксикарбонил.

Особенно предпочтительными являются соединения формулы (I), в которой: R означает циклопропил, этил, трет.-бутил или 2,4-дифторфенил, R³ означает гидроксильный или этокси, R⁵ означает водород или фтор.

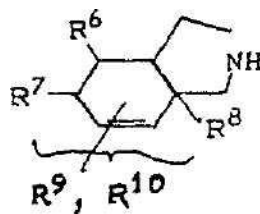
Новые соединения общей формулы (I) можно получать за счет того, что соединение общей формулы (M)



(II)

где:

R, R², R³, R⁴, R⁵ и A имеют указанные выше значения и X означает галоген, в частности, фтор или хлор, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (111)



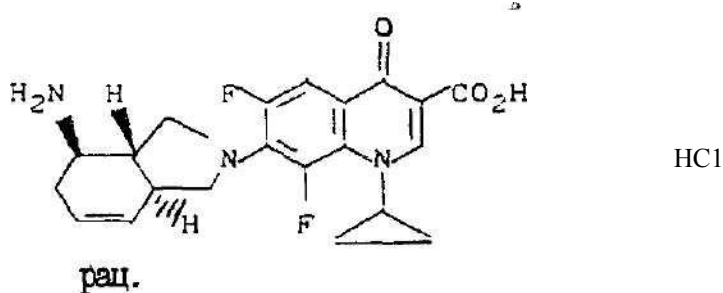
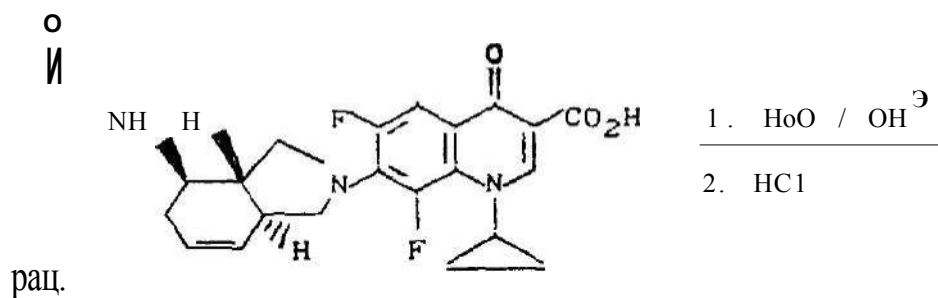
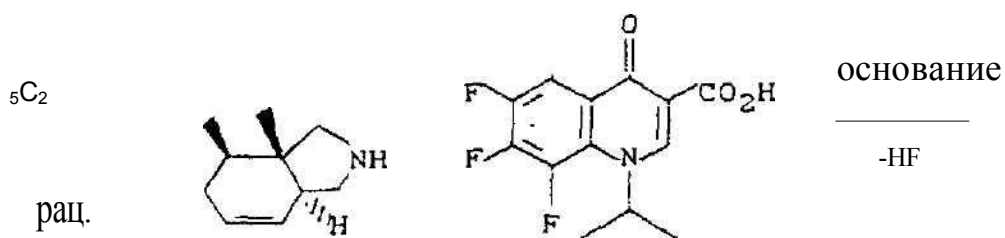
(III)

е:

гд

R, R, R, R и R имеют указанное выше значение, при необходимости в присутствии средств, связывающих кислоту, и при необходимости имеющиеся защитные группы отщепляют щелочным или кислотным гидролизом и полученные соединения выделяют в свободном виде, в виде таутомеров или солянокислых солей.

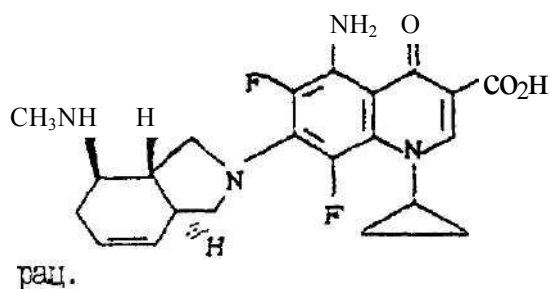
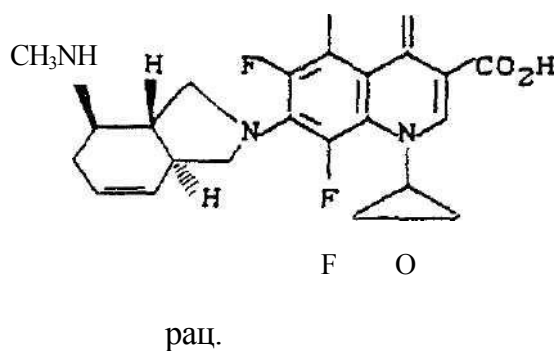
Если применяют в качестве исходных веществ, например, 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-хинолинкарбоновую кислоту и (1SR, 2RS, 6RS)-2-этоксикарбониламино-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен, то протекание реакции может быть изображено следующей схемой:



Если применяют в качестве исходных соединений, например, 1-циклопропил-5,6,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбо-

новую кислоту и аммиак, то реакция протекает по следующей схеме

-HF



Если применяют в качестве исходных веществ, например, этиловый эфир 7-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтири-

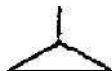
дин-3-карбоновой кислоты и (1SR, 2RS, 6SR)-2-метиламино-8-азабicyclo[4.3.0]нон-4-ен, то реакция протекает по следующей схеме



ОСНОВАНИЕ

H

Cl



-неї

рац.

Взаимодействие (II) с (III), при котором

соединения (III) могут также использоваться в виде их солей, например, гидрохлоридов, проводится, предпочтительно, в разбавителе, например, диме-тилсульфоксиде, M,N-диметилформамиде, N-ме-тил пиррол и др. е, триамиде гексамети л фосфорной кислоты, сульфолане, ацетонитриле, воде, спирте, например, метаноле, этаноле, н-пропаноле, изопропаноле, монометиловом эфире гликоля или пиридине. Также могут применяться смеси этих растворителей.

В качестве связывающего кислоту средства можно применять все обычные неорганические или органические кислотосвязующие. К ним относятся, предпочтительно, гидроокиси щелочных металлов, карбонаты щелочных металлов, органические амины и амидины.

Особенно подходящими следует назвать триэтиламин, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен или избыток амина (III).

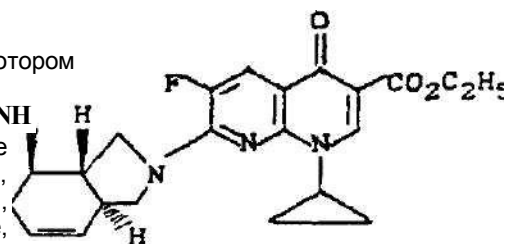
Температура реакции может варьироваться в широком диапазоне. В основном, работают при температуре 20-200°C, предпочтительно, 40-

ЮОХ

Взаимодействие можно проводить при нормальном давлении, но также и при повышенном давлении. В основном, работают при давлении 1-100 бар, предпочтительно 1-10 бар. При осуществлении этого способа вводят на 1 моль соединения (II) от 1 до 15 молей, предпочтительно, от 1 до 6 молей соединения (III).

Свободные аминогруппы могут быть во время взаимодействия защищены подходящими аминозащитными группами, например, трет-бутилокси-карбонилем или этоксикарбонилем или быть в виде азометиновых групп, и после окончания реакции освобождаются обработкой подходящей кислотой, например, хлористоводородной или трифторуксусной кислотой, и подходящим основанием, например, натриевой или калиевой щелочью (T W Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, стр 218-288, изд John Wiley & Sons, 1981).

Получение кислотно-аддитивных солей соединений, согласно изобретению, происходит обы-



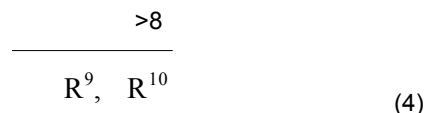
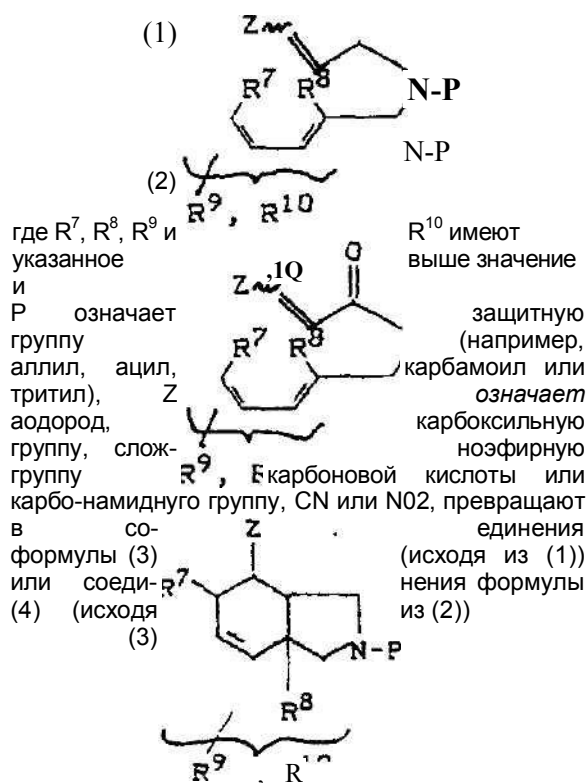
чным образом, например, растворением бетаина в избытке водной кислоты и осаждением соли смешивающимся с водой органическим

растворителем, например, метанолом, этанолом, ацетоном, ацетонитрилом. Можно также нагревать эквивалентные количества бетаина и кислоты в воде или спирте, например, монометиловом эфире гликоля, и затем упарить досуха или отфильтровать выпавшую соль. Под фармацевтически применимыми солями понимают, например, соли соляной кислоты, серной кислоты, уксусной кислоты, глико-левой кислоты, молочной кислоты, янтарной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты, метансульфокислоты, 4-толуолсульфокислоты, галактуроновой кислоты, эмбоновой кислоты, глутаминовой кислоты или аспарагиновой кислоты. Щелочные и щелочноземельные соли кислот, согласно изобретению, получают, например, растворением бетаина в недостаточном количестве основания щелочного или щелочноземельного металла, фильтрацией и упариванием фильтрата досуха.

Фармацевтически пригодными являются соли натрия, калия или кальция. Обработкой щелочной или щелочноземельной соли подходящей серебряной солью, например, нитратом серебра, получают соответствующие соли серебра.

Большинство применяемых в качестве исходных соединений формулы (II) являются известными или могут быть получены известными способами.

Исходные соединения формулы (III) являются новыми. Они могут быть получены тем, что подходящие диены с подходящими диенофилами подвергают реакции Дильса-Альдера, которая протекает как внутримолекулярно, так и межмолекулярно, и затем, при необходимости, проводят другие химические реакции для построения пирролидинового кольца и для введения необходимых для биологической активности заместителей, и в последней операции отщепляют защитные группы у атома азота пирролидина. При внутримолекулярном проведении реакции Дильса-Альдера соединения формулы (1) или (2).



где R^7, R^8, R^9, R^{10}, P и Z имеют указанные выше значения

Внутримолекулярные реакции типа Дильса-Альдера частично известны J M Mellor, A M Wagland / J Chem Soc Perkin I -C 997-1005(1989), W R Roush, S E Hall, / J Am Chem Soc -103 - C 5200 (1981), ECiganek, Organic Reactions 32 - C 1-374 (1984)

Однако в этих работах отсутствует указание на защитные группы, которые одновременно подходят для реакции, и затем без проблем могут быть отщеплены

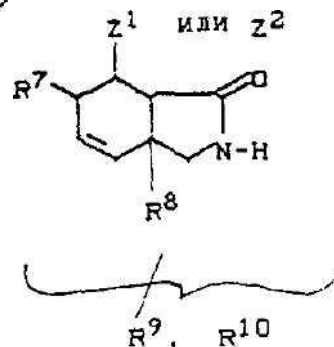
При межмолекулярном проведении реакции Дильса-Альдера диены формулы (5) взаимодействуют с диенофилами формулы (6) с образованием соединений формулы (7) и, при необходимости, после модификации групп Z^1 и Z^2 , например, переводом циклического ангидрида карбоновой кислоты в диэфир с отщеплением защитных групп P^1 или P^2 и циклизацией превращают в лактамы формулы (8)

W

(5)



(6)



(8)

P^1 означает ацил- или карбамоилзащитную группу, если

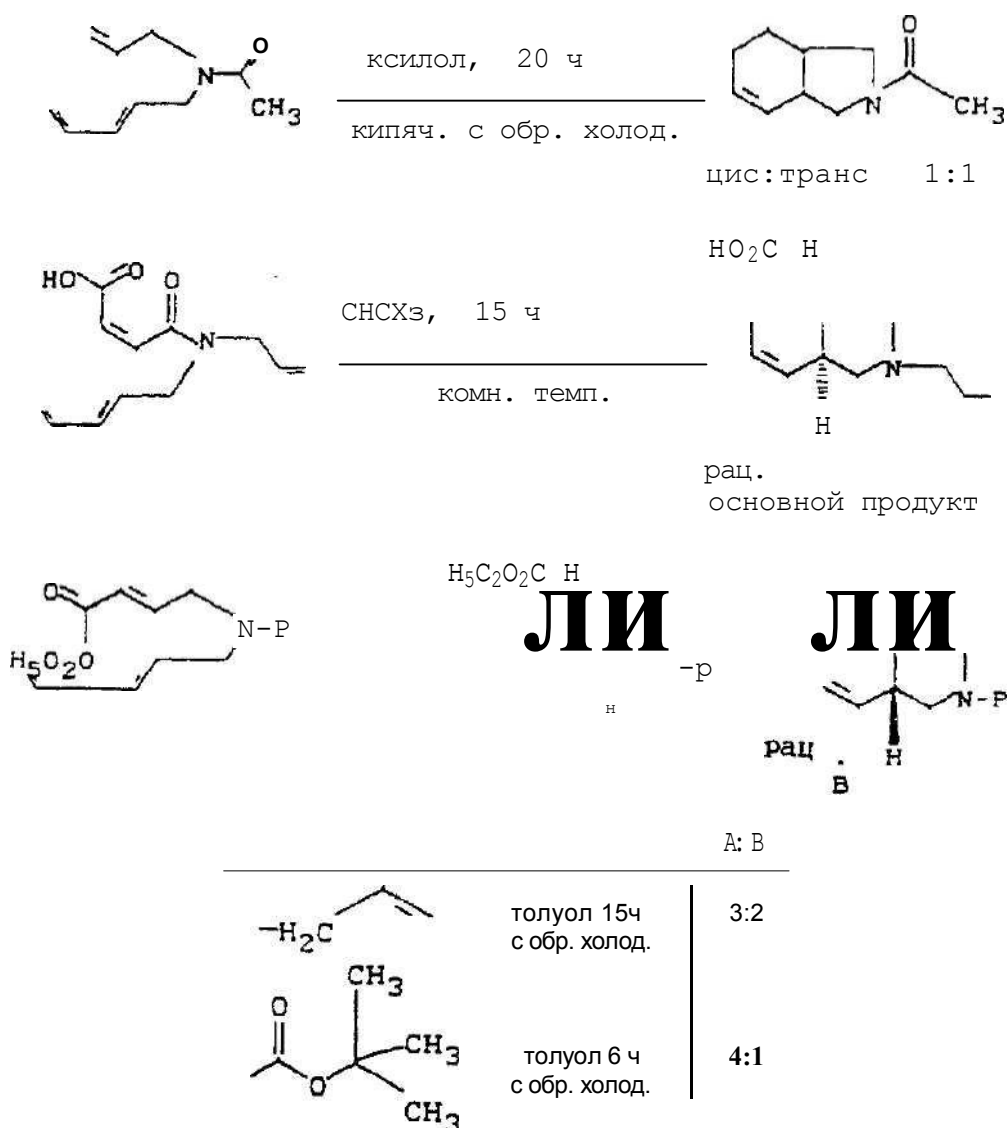
В формулах (5), (6), (7) и (8) заместители R^7, R^8, R^9 и R^{10} имеют указанное выше значение,

P означает водород или P^1 вместе с P^2 образует имид; Z^1 и Z^2 означают водород, карбоксил, сложно-эфирные группы или амидные группы карбоновой кислоты, группы CM или NO_2 , причем, по меньшей мере, одна из двух групп Z^1 или Z^2 должна быть сложноэфирной группой или амидной группой карбоновой кислоты, или группой CN , или Z и Z^2 вместе образуют мостик, таким образом, что образуется ангидрид карбоновой кислоты.

Предпочтительными защитными группами P, P^1 , P являются такие защитные группы, которые при условиях, применяемых для их отщепления, обеспечивают циклизацию до лактама и, при необходимости, этерификацию второй, еще свободной, карбоксильной функции с помощью применяемого в качестве растворителя спирта, таким образом, что все операции способа могут быть

проведены в одну стадию, и не происходит неконтролируемого превращения диастереомерно- и энантиомерно-чистых исходных соединений в неразделимые или трудноразделимые смеси изомеров.

Реакционность и селективность, особенно диастереомерная селективность, как внутримолекулярной, так и межмолекулярной реакции Дильса-Альдера зависят от вида диена и диенофила (например, вид и число активирующих групп, вид и число дополнительных заместителей, цис- или транс-конфигурация двойной связи), а также от вида проведения реакции (меж- или внутримолекулярная) и от вида защитных групп (P, P^1 , P^2). Проводимые, согласно изобретению, реакции Дильса-Альдера и циклизации могут быть пояснены следующей схемой:



35562

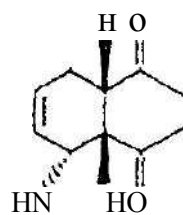


CH-

толуол 15 ч 60°C

H 0-

CH.



$\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}$
5ч с обр. холод.

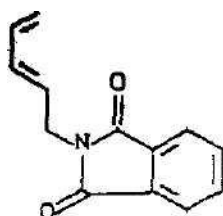
$\text{H}_3\text{CO}_2\text{C H O}$



H
рац

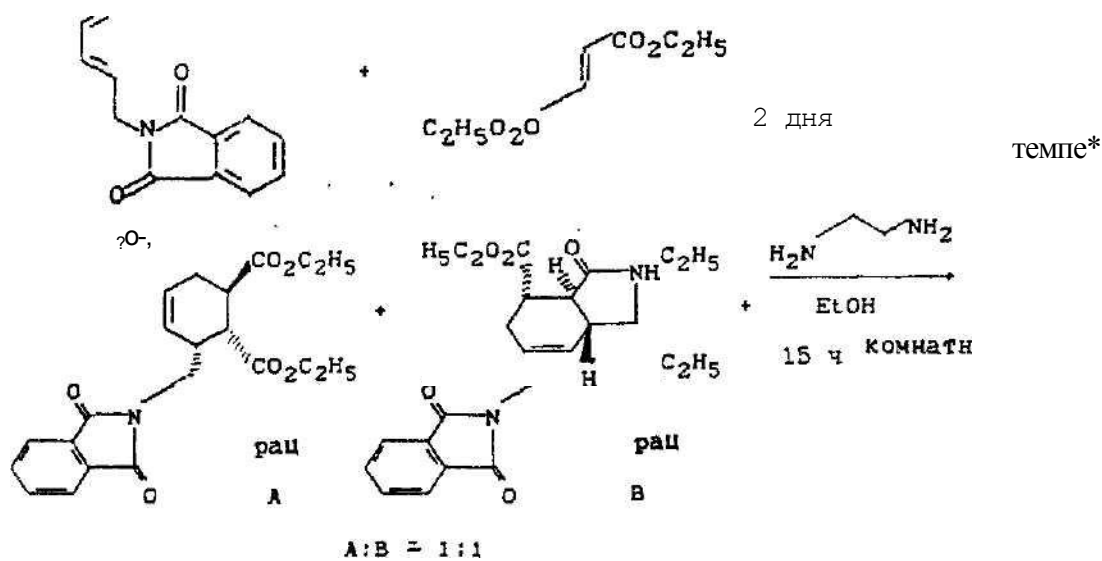
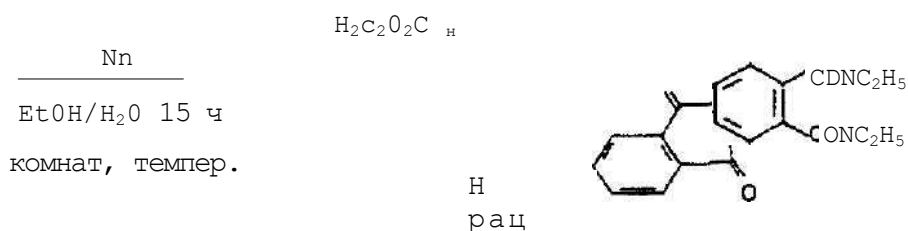
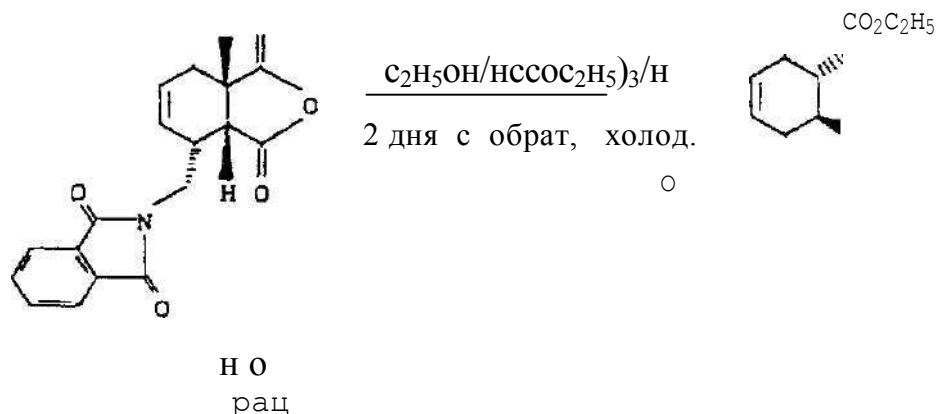
K

CH-

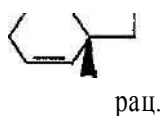


C_4
O

тетрагидрофуран 5 ч
с обр. холод



Н<<С



В качестве растворителя для реакции Дильса-Альдера применяются все инертные органические растворители. К ним относятся, предпочтительно, простые эфиры, например, диизопропиловый эфир, ди-н-бутиловый эфир, диметоксиэтан, тетрагидрофуран и анизол, углеводороды, например, гексан, метилциклогексан, толуол, ксилол и мезитилен, и галогенированные углеводороды, например, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и хлорбензол.

Реакцию Дильса-Альдера можно проводить и без растворителя. Температура реакции может варьироваться в широком диапазоне. В основном, работают в интервале от -20°C до +200°C, предпочтительно от -20°C до +150°C. Обычно реакцию

рац.

Дильса-Альдера проводят при нормальном давлении. Однако для ускорения реакции можно применять давления до 1,5 ГПа.

Дальнейшее превращение соединений формулы (7) до соединений формулы (8) происходит, как это описано в примерах, или известными способами органической химии.

Для того чтобы из соединений формул (3), (4) или (8) получить соединения формулы (III), необходимы дополнительные реакции.

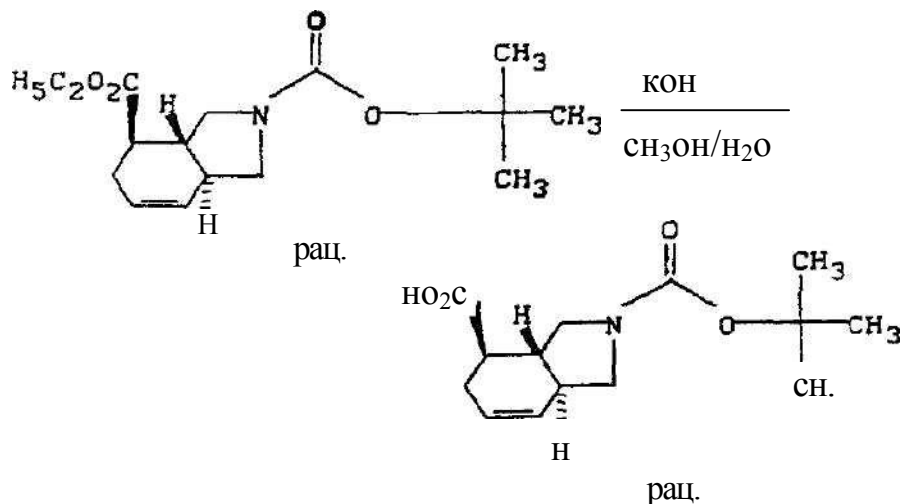
Например, следует назвать гидролиз сложного эфира до карбоновой кислоты, восстановление карбонильных групп, например, сложных эфиров до альдегидов или спиртов, или лактамовых групп.

до пирролидинов, перевод гидроксильной функции в аминофункцию, перевод карбоксильной функции или ее производного при расщеплении у атома углерода в аминофункцию, восстановительное аминирование альдегида имеющейся в молекуле аминофункции, восстановительное аминирование имеющейся в молекуле альдегидной функции амином, введение защитных групп, отщепление защитной группы у азота пирролидина,

чтобы остались возможно находящиеся в молекуле другие защитные группы

Эти превращения происходят, как описано в примерах, или известными в органической химии методами

Дальнейшее превращение соединений формулы (3), (4) или (8) в соединения формулы (III) может быть пояснено следующей реакционной схемой

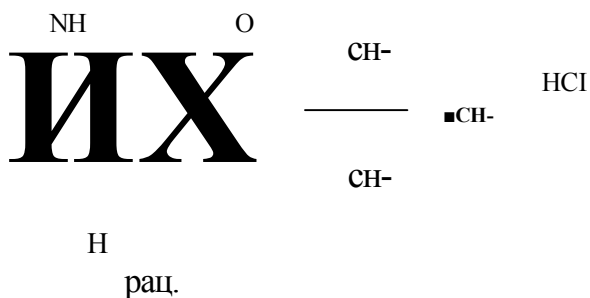


о

1. $C^H^O C O C l / N E t$, $H=C-, 0$

2, $NaN.$

3. Д, $EtOH$



Н
рац.

о

H_5C_2O

$ib>$

$LiAlH_4$

$H-, CNH H$

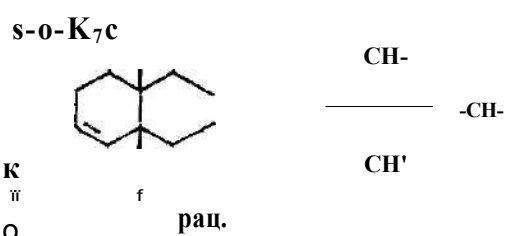
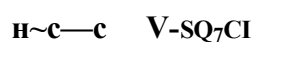
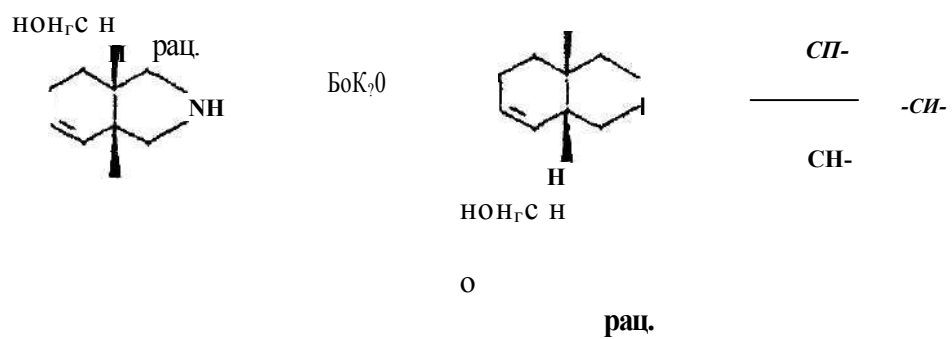
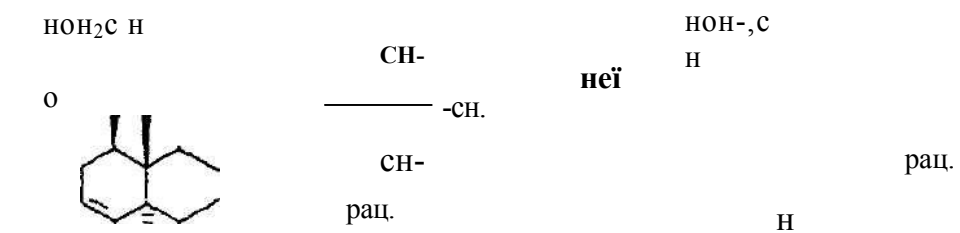
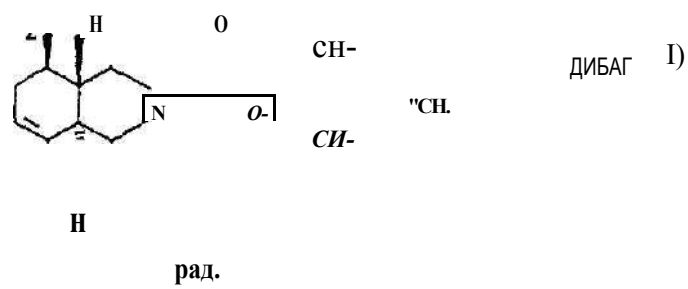
Н

рац.

рац.

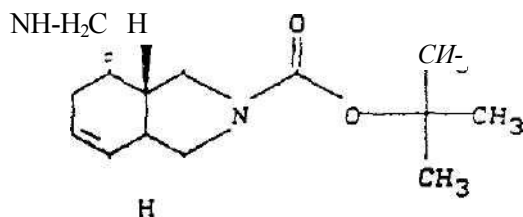
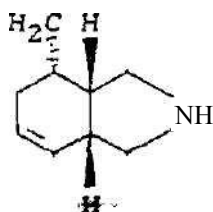
1) триэтиламин
2) этанол

35562



- 1) гидрид диизобутил алюминия
- 2) ди-трет -бутилдикарбонат

O

1. NaN_3 $\text{H}_5\text{C}_2\text{O}$ 2. PPh_3 3. $\text{H}_2\text{O}/\text{H}$ 4. C_2H_5  HCl $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ 

рад.

- 1) трифенилфосфин
- 2) триэтиламин

Большинство исходных соединений формул (1), (2), (5) и (6) являются известными или могут быть получены известными в органической химии способами

Соединения формулы (III) могут использоваться как в виде рацематов, так и в виде энантиомерных или диастереомерных соединений

Заявленные соединения формулы (I) проявляют сильную антибиотическую активность и, при незначительной токсичности, обладают широким спектром действия против грамположительных и грам отрицательных микробов, особенно, против эндобактерий, прежде всего, против таких, которые устойчивы к различным антибиотикам, например, пенициллину, цефалоспорино, аминогликозидам, сульфамидам, тетрациклину и другим хинолонам Заявленные соединения проявляют хорошую переносимость

Благодаря этим ценным свойствам, соединения могут применяться в медицине, а также для консервирования органических и неорганических материалов, в особенности, всех видов органических материалов, например, полимеров, смазочных веществ, красок, волокон, кожи, бумаги и древесины, пищевых продуктов и воды

Соединения, согласно изобретению, активны против очень широкого спектра микроорганизмов

С их помощью борются с грамположительными и грамотрицательными бактериями и бактериоподобными микроорганизмами, а также с вызываемыми ими болезнями

Соединения, согласно изобретению, проявляют сильную активность в отношении покоящихся и резистентных микроорганизмов В случае покоящихся бактерий, т е тех, у которых не наблюдается роста, соединения активны при концентрациях значительно более низких, чем известные

соединения Это относится не только к вводимым количествам, но и к скорости умерщвления Такие результаты наблюдались у грамположительных и грамотрицательных бактерий, в частности, у *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*

Также по отношению к бактериям, значительно менее восприимчивым к веществам, взятым для сравнения, в особенности, к резистентным *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecalis*, заявленные соединения проявляют значительное повышение активности

Особенно активны соединения по отношению к бактериям и бактериоподобным микроорганизмам Поэтому они особенно пригодны в медицине и ветеринарии для профилактики и химиотерапии локальных и системных инфекций, вызываемых этими возбудителями

Также соединения годятся для борьбы с протозоозом и гельминтозом Кроме того, соединения, по изобретению, пригодны для лечения опухолевых заболеваний

Предложенные соединения могут применяться в различных препаративных формах Особенно предпочтительными являются таблетки, драже, капсулы, пилюли, гранулы, суппозитории, растворы, суспензии и эмульсии, пасты, мази, гели, кремы, лосьоны, пудры и аэрозоли

Минимальные концентрации торможения (МКТ) определялись способом последовательного разбавления на Iso-sensitest агаре (оксид) При этом готовили ряд агаровых пластин, которые при двойном разбавлении содержали уменьшающиеся концентрации активного вещества Агаровые пластины прививали с помощью многоточечного инокулятора типа Денлей Для прививки применяли выращенные в течение ночи культуры возбудите-

ля, которые сначала разбавляли так, чтобы каждая точка прививки содержала около 10^4 образующих колонию частиц. Привитые агаровые пластины инкубировали при 37°C и, спустя приблизительно 20 часов, считывали рост микроорганизмов.

Значение МКТ (мкг/мл) дает самую низкую концентрацию активного вещества, при которой

невооруженным глазом не наблюдалось никакого роста

В нижеследующей таблице приведены значения МКТ некоторых заявленных соединений, в сравнении с 7-(4-амино-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислотой (заявка на европейский патент EP-A-343 560, пример 2).

Таблица

Значения МКТ (мкг/мл)

Пример	*	4	6	12	14	19	22
E coli Neumann	0,5	0,0078	< 0,015	0,0039	0,03	< 0,015	0,03
Klebsiella sp. 8085	4	0,015	0,03	0,015	0,125	0,03	0,06
Enterobacter cloacae 2427	-	0,015	0,06	0,015	0,125	0,03	0,125
Morganella morg. 932	1	0,015	-	0,015	0,125	0,03	0,125
Providencia sp. 12012	1	0,015	0,03	0,015	0,125	< 0,015	0,125
Micrococcus luteus 9341	-	0,015	0,06	0,015	0,125	0,06	0,125
Staphylococcus aureus ICB 25701	-	0,03	0,125	0,015	0,25	0,03	0,125
Staphylococcus aureus 1756	0,03	0,0039	< 0,015	и 0,0019	0,0078	< 0,015	£0,015
Enterococcus faecalis 27 101	0,5	0,15	0,03	0,0078	0,03	< 0,015	0,03
Pseudomonas aeruginosa Walter	> 128	0,25	0,5	0,25	1	1	2

* соединение для сравнения; 7-(4-амино-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота (EP 343560, пример 2)

Получение промежуточных продуктов:

Пример А

8-азабицикло[4.3.0]нон-2-ен А.1.

(Е)-1-бром-2,4-пентадиен

К 84 г (1,0 моль) находящегося при 0°C 1,4-пентадиен-3-ола прикапывают при перемешивании 150 мл (около 1,3 моль) 48%-ной водной бромистоводородной кислоты так, чтобы внутренняя температура не превышала 5°C. После окончания добавления продолжают перемешивать 1 час при комнатной температуре Органическую фазу отделяют и без очистки подвергают дальнейшему превращению.

Выход 107-129 г (73-88% от теории)

А.2. (Е)-1-(2-пропениламино)-2,4-пентадиен

К 22В г (4,0 моль) 1-амино-2-пропена прикапывают при перемешивании 58,8 г (0,4 моль) (Е)-1-бром-2,4-пентадиена (целевое соединение по примеру А.1). Путем охлаждения поддерживают внутреннюю температуру в диапазоне 20-30°C, в течение 5 часов перемешивают при комнатной температуре Смесь сгущают при 150 мбар, добавляют 20 г (0,5 моль) гидроокиси натрия, рас-

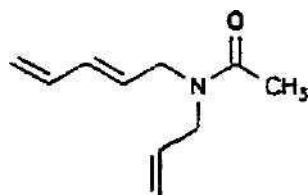
творенной в 200 мл воды, дважды экстрагируют по 100 мл метиленхлорид а, сушат над сульфатом натрия, прибавляют 0,1 г 4-гидрокси анизол а, сгущают, перегоняют при 40 мбар Для стабилизации к дистилляту прибавляют 10-20 ч/млн 4-гидроксианизола

Выход: 33-35 г (67-72% от теории)

Т.кип 77-82°C при 40 мбар.

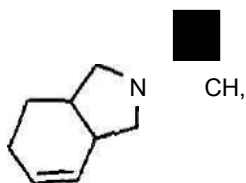
¹H-ЯМР (дейтер.хлороформ). S = 6,07-6,48 (м, 2H); 5,64-6,07 (м, 2H), 5,00-5,27 (м, 4H), 3,19-3,36 = 1 ч/млн (м, 4H).

А3. Ы-[(Е)-2,4-пентадиенил]-М-(2-пропенил)-ацетамид



Берут 24,6 г (0,2 моль) (Е)-1-(2-пропениламино)-2,4-пентадиена (целевое соединение по примеру А 2), прикапывают 22,4 г уксусного ангидрида и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре Сгущают и применяют дальше в сыром виде.

А.4. 8-ацетил-8-азабицикло[4.3.0]нон-2-ен



33,1 г (0,2 моль) М-[(Е)-2,4-пентадиенил]-Ы-(2-пропенил)-ацетамида (целевое соединение примера А 3) растворяют в 200 мл ксилола, в течение 15 мин пропускают сильный ток азота, прибавляют 0,1 г 4-гидроксианизола, затем нагревают в течение ночи с обратным холодильником. Сгущают и перегоняют в глубоком вакууме

Выход 23,1 г (70% от теории, считая на целевое соединение по примеру А 2).

Т.кип 88-93°C (0,05 мбар)

А.5. 8-азабицикло[4.3.0]нон-2-ен



16,5 г (0,1 моль) 8-ацетил-8-азабицикло[4.3.0]нон-2-ена (целевое соединение по примеру А 4) нагревают с обратным холодильником в смеси из 100 мл 45%-ной натриевой щелочи, 50 мл воды и 100 мл 1,2-этандиола в течение 3 часов. После охлаждения экстрагируют четыре раза по 50 мл диэтилового эфира Объединенные органические фазы сушат сульфатом натрия, перегоняют в глубоком вакууме

Выход: 6,6 г (54% от теории).

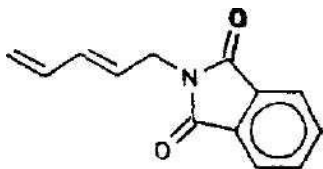
Т.кип : 36-44°C при 0,35 мбар.

¹Н-ЯМР (дейтер.хлороформ): δ = 5,79 (м, 1Н), 5,74 (м, 1Н); 3,02-3,17 (м, 2Н); 2,47-2,72 (м, 2Н), 2,06-2,30 (м, 2Н); 1,91-2,06 (м, 2Н), 1,68 (м, 1Н); 1,45 ч/милл (м, 1Н).

Пример Б

Этиловый эфир (1RS, 2RS, 6SR)-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен-2-карбоновой кислоты (диастереомер А) и этиловый эфир (1RS, 2RS, 6SR)-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен-2-карбоновой кислоты (диастереомер В)

Б 1 Г^Λ[(Е)-2,4-пентадиенил]-фталимид



Берут 185 г (1,0 моль) фталимида калия в 800 мл диметилформамида, прикапывают при перемешивании 147 г (1,0 моль) (Е)-1-бром-2,4-пентадиена (целевое соединение по примеру А.1), при этом внутреннюю температуру поддерживают охлаждением ниже 30°C В течение ночи перемешивают при комнатной температуре Затем смесь выливают при перемешивании в 1,6 л ледяной во-ды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат при комнатной температуре до постоянного веса

веса.

Выход. 177-200 г (83-94% от теории).

Тпл' 118-12ГС (проба перекрист из этанола)

¹Н-ЯМР (дейтер. хлороформ). δ = 7,85 и 7,72 (м, 4Н, арил-Н); 6,2-6,4 (м, 2Н, Н у С-3 и С-4), 5,75 (дт, 1Н, Н_уС-2, J = 14 и 62 Гц); 5,20 (д, 1Н, Н_а у С-5, J = 15 Гц), 5,10 (д, 1Н, Н_б у С-5, J = 8 Гц); 4,33 ч/милл (д, 2Н, Н у С-1, J = 6 Гц)

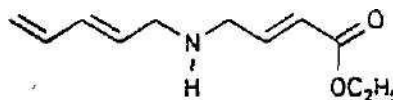
Б.2. (Е)-1-амино-2,4-пантадиен

В 2 л перегонный аппарат с колонкой (10 см) типа Vigreux помещают 400 г бис-(2-аминоэтил)-амин и 213 г (1,0 моль) М-[(Е)-2,4-пентадиенил]-фталимида (целевое соединение по примеру Б.1) и нагревают до кипения при 60 мбар.

Продукт отгоняют в интервале 45-60°C при 60 мбар. Для стабилизации к дистилляту прибавляют 10-20 ч/милл 4-гидроксианизола.

Выход: 71-80 г (86-96% от теории)

Б.3 Этиловый (Е)-4-[(Е)-2 4-пентадиенилами-но]-2-бутеновой кислоты



Берут 41,6 г (0,5 моль) (Е)-1-амино-2,4-пентадиена {целевое соединение по примеру Б.2) и 50,6 г (0,5 моль) триэтиламина в 250 мл тетрагидрофурана при 0°C и прикапывают 96,5 г (0,5 моль) этилового эфира (Е)-4-бром-2-бутеновой кислоты, растворенного в 250 мл тетрагидрофурана Внутреннюю температуру поддерживают охлаждением льдом ниже 5°C. Перемешивают 5 часов при 0°C, затем - ночь - при комнатной температуре

Прибавляют 500 мл трет бутил метилового эфира, затем 500 мл 1 М натриевой щелочи, встряхивают, разделяют фазы, водную фазу экстрагируют один раз 100 мл трет бутил метилового эфира, объединенные органические фазы сушат сульфатом натрия, прибавляют 100 мл толуола и 0,1 г 4-гидроксианизола, сгущают (при этом температура не должна превышать 40°C) Остаток очищают хроматографией на колонке с 1 кг силикагеля (63-200 мкм) со смесью циклогексана и ацетона (2.1) Перед сгущением снова добавляют 0,1 г 4-гидроксианизола и во время сгущения не превышают температуру 40°C.

Выход¹ 52,7-58,6 г (54-60% от теории), желтоватое масло *

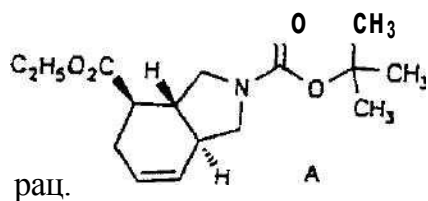
R_f = 0,24

¹Н-ЯМР (дейтер.хлороформ)- δ = 6,99 (дт, 1Н, J = 15 и 5,5 Гц); 6,1-6,45 (м, 2Н), 5,98 (д, 1Н, J = 15 Гц), 5,75 (дт, 1Н, J = 15 и 6,5 Гц) 5,18 (д, 1Н, J = 15 Гц), 5,06 (д, 1Н, J = 10 Гц), 4,19 (к, 2Н), 3,42 (дд, 2Н), 3,31 (д, 2Н), 1,29 ч/милл (т, 3Н)

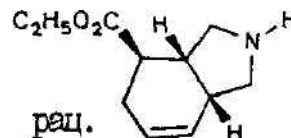
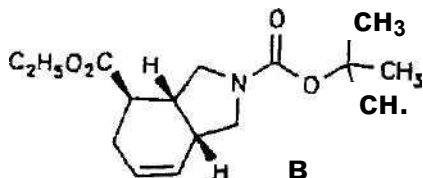
Б 4. Этиловый эфир (1RS, 2RS, 6SR)-8-Трег -бутилоксикарбонил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен-2-карбоновой кислоты (диастереомер А) и этиловый эфир (1RS, 2RS, 6SR)-8-ТреТ-бутилоксикарбонил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен-2-карбоновой кислоты

(диастереомер В)

рац.



рац.



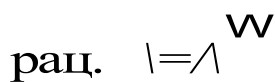
Растворяют 97,5 г (0,5 моль) этилового эфира (Е)-4-[(Е)-2,4-пентадиениламино]-2-бутеновой кислоты (целевое соединение Б 3) в 250 мл толуола. Прикапывают 114,5 г (0,525 моль) дитрет-бутилдикарбоната, растворенного в 250 мл толуола, перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем в течение 15 минут пропускают сильный ток азота, добавляют 0,1 г 4-гидроксианизола, затем нагревают 6 часов с обратным холодильником. Сгущают, остаток очищают колоночной хроматографией на 1 кг силикагеля (63-200 мкм) со смесью циклогексана и ацетона (8/1).

Выход 109-134 (74 - 91% от теории) желтоватого масла, смесь двух диастереомеров А и В в соотношении *4/1.

 $R_f = 0,25$

$^1\text{H-NMR}$ (дейтер тетрахлоретан, 80°C) δ = 5,77 (м, 1H(A) и 1H(B)), 5,68 (м, 1H(A) и 1H(B)), 4,14 (м, 2H(A) и 2H(B)), 3,65 (м, 2H(A) и 1H(B)), 3,48 (дд, 1H(B)), 3,27 (дд, 1H(B)), 3,00 (м, 1H(A) и 1H(B)), 2,85 (дд, 1H(A)), 2,76 (м, 1H(B)), 2,60 (м, 1H(A)), 2,25-2,55 (м, 3H(A) и 4H(B)), 1,93 (м, 1H(A)), 1,51 (с, 9H(B)), -1M (с, 9H(A)), 1,25 ч/мл (т, 3H(A) и 3H(B)).

Б 5 Этиловый эфир (1RS, 2RS, 6SR)-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен-2-карбоновой кислоты (диастереомер А) и этиловый эфир (1RS, 2RS, 6SR)-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен-2-карбоновой кислоты (диастереомер В).



: C

H - N ,

Берут 6,0 г (20 ммоль) целевого соединения по примеру Б 4, растворенного в 20 мл диоксана.

H /

При охлаждении прикапывают 20 мл конц соляной кислоты таким образом, чтобы внутренняя температура не превышала 30°C. После завершения добавления перемешивают 10 минут, добавляют 40 мл метиленхлорида и прикапывают при охлаждении льдом 40 мл 20%-ной охлажденной натриевой щелочи. Органическую фазу отделяют, водную фазу однократно промывают метиленхлоридом, объединенные органические фазы сушат сульфатом натрия, сгущают. Получают 3,0 г сырого продукта, который очищают хроматографией на колонке с 100 г силикагеля смесью циклогексана, этанола и 17%-ного водного аммиака (1:2:0,1).

Выход 0,8 г диастереомера А и

0,8 г диастереомера В

R_f = 0,79 целевое соединение по примеру Б 4

0,21 диастереомер В 0,11 диастереомер А

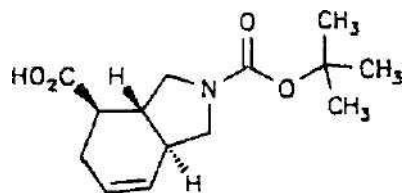
¹H-ЯМР (деутер хлороформ)

диастереомер А δ = 5,83 (д, 1H), 5,69 (м, 1H), 4,15 (к, 2H), 3,21-3,38 (м, 2H), 2,52-2,89 (м, 3H), 2,21-2,52 (м, 3H), 1,95 (м, 1H), 1,28 ч/милл (т, 3H)
диастереомер В δ = 5,64-5,87 (м, 2H), 4,16 (к, 2H), 3,14-3,33 (м, 2H), 2,86 (дд, 1H), 2,15-2,74 <м, 6H), 1,28 ч/милл (т, 3H)

Пример В

(1R, 2R, 6S)-2-этилокси карбониламино-8-азабицикло[4,3,0]нон-4-ен

В 1 (1R, 2R, 6S)-8-ТрeT-6}HWTOKCKКарбо-
нил-8-азабицикло[4,3,0]нон-4-ен-2-карбоновая кислота



рац.

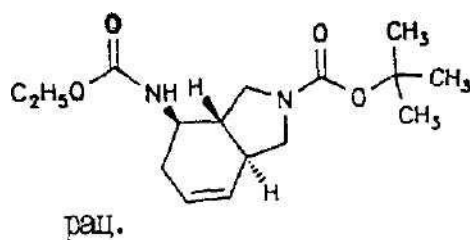
Берут 30,8 г (0,55 моль) гидроокиси калия, растворенной в 500 мл воды, прибавляют 147,7 (0,5 моль) целевого соединения по примеру Б 4, растворенного в 500 мл метанола, и перемешивают 8 часов при 60°C в среде азота. После охлаждения реакционный раствор разбавляют 500 мл воды и медленно приливают при перемешивании 125 мл уксусной кислоты. После окончания прибавления выдерживают 30 минут на ледяной бане. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат при 50°C до постоянного веса.

Выход 84-98 г (63-73% от теории)

Т пл 174-176°C (проба перекристал из смеси изопропанола и воды (1:1))

¹H-ЯМР (дейтер тетрафлорэтан, 80°C) δ = 5,83 (м, 1H, H у C-5), 5,74 (м, 1H, H у C-4), 3,65-3,80 (м, 2H, H_a у C-7 и H_a у C-9), 3,09 (дд, 1H, H_b у C-9), 2,92 (дд, 1H, H_b у C-7), 2,70 (м, 1H, H у C-2), 2,35-2,60 (м, 3H, H_a и H_b у C-3 и H у C-6), 2,01 (м, 1H, H у C-1), 1,5 ч/милл (с, 9H)

В 2 (1R, 2R, 6S)-8-ТрeT-6-гpмiOKCHКарбо-
нил-2-этилоксикарбониламино-8-азабицикло-
[4,3,0]нон-4-ен



Берут 53,3 г (0,2 моль) целевого соединения по примеру В 1 и 22,2 г (0,22 моль) триэтиламина, растворенного в 200 мл безводного тетрагидрофурана. При охлаждении смесью льда с поваренной солью прикапывают 22,8 г (0,21 моль) этилового эфира хлормуравьиной кислоты в 40 мл тетрагидрофурана таким образом, чтобы внутренняя температура не превышала -1°C . После окончания прибавления продолжают перемешивать 1 час при низкой температуре. Затем охлажденный льдом раствор 15,6 г (0,24 моль) азидата натрия в 50 мл воды прикапывают при сильном перемешивании таким образом, чтобы внутренняя температура не превышала -10°C . После завершения добавления продолжают перемешивать 1 час при низкой температуре. Затем прикапывают охлажденный льдом раствор 15,6 г (0,24 моль) азидата натрия в 50 мл воды при сильном перемешивании так, чтобы внутренняя температура не превышала -10°C . После окончания добавления продолжают перемешивать 30 минут при низкой температуре. Затем прибавляют последовательно 300 мл воды и 400 мл толуола.

Отделяют органическую фазу, сушат сульфатом натрия, сгущают при 15 мбар до половины первоначального объема (температура бани до 25°C). Добавляют 100 мл этанола, при перемешивании медленно нагревают (до такой степени, чтобы выделялся азот) и после окончания выделения азота кипятят с обратным холодильником 4 часа. Сгущают и сырой продукт перекристаллизовывают из смеси метанола с водой (85/15), сушат при 50°C до постоянного веса.

Выход- 24,2-28,5 г (39-46% от теории) целевого соединения.

Топ.: $120-122^{\circ}\text{C}$.

^1H -ЯМР (дейтер. хлороформ): δ = 5,78 и 5,73 (2д, 1H, H у C-5); 5,64 (м, 1H, H у C-4), (4,59 шир.с, 1H, NH), 4,12 (м, 2H, этокси- CH_2); 3,90 (м, 1H, H у C-2); 3,74 и 3,67 (2м, 1H, H_a у C-7); 3,67 и 3,56 (2м, 1H, H_b у C-9), 3,12 (м, 1H, H_c у C-9), 2,92 (м, 1H, H_d у C-7), 2,67 (м, 1H, H_e у C-3), 2,49 (м, 1H, H у C-6), 1,95 (м, 1H, H_f у C-3), 1,83 (м, 1H, H у C-1); 1,46 (с, 9H), 1,24 ч/милл (м, 3H, этокси- CH_3).

Добавкой 10%-ной соляной кислоты устанавливают pH водной фазы равное 2-3, выдерживают 30 минут на ледяной бане, отфильтровывают осадок, промывают водой, сушат при 50°C до постоянного веса.

Выход. 16,0-19,2 г (30-36% целевого соединения по примеру В.1) (возвращенное исходное соединение)

В.3. (1RS, 2RS, 6S)-2-этилоксикарбонил-амино-6-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен



Берут 31,0 г (0,1 моль) целевого соединения по примеру В.2 в 100 мл смеси метанола с водой (1:1) (суспензия). Быстро прибавляют 100 мл концентрированной соляной кислоты (происходит легкий разогрев до 40°C), получают гомогенный раствор и продолжают перемешивать до конца выделения газа (около 10 минут). Прибавляют 200 мл ледяной воды и прикапывают 70 мл 45%-ной натриевой щелочи при перемешивании и охлаждении льдом.

Четыре раза экстрагируют метилхлоридом (по 50 мл), объединенные органические фазы сушат сульфатом натрия, сгущают, отгоняют в глубоком вакууме остатки растворителя. Вещество при сгущении затвердевает.

Выход. 13,7-16,6 г (65-79% от теории) розово-коричневое, аморфное твердое вещество.

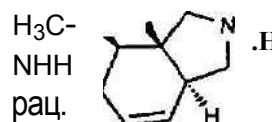
Rt = 0,81 целевое соединение по примеру В 2
0,11 целевое соединение

Метилхлорид/метанол/17%-ный водный аммиак (15/40/5)

^1H -ЯМР (дейтер. хлороформ) δ = 5,78 (д, 1H, H у C-5); 5,63 (м, 1H, H у C-4), 4,94 (шир д, 1H, NH); 4,10 (м, 2H, этокси- CH_2), 3,88 (м, 1H, H у C-2), 3,28 (м, 1H, H_a у C-7); 3,19 (м, 1H, H_a у C-9); 2,84 (м, 1H, H_e у C-9), 2,57-2,62 (м, 2H, H_a у C-3 и H_b у C-7), 2,43 (м, 1H, H у C-6); 1,95 (м, 1H, H_f у C-3); 1,79 (м, 1H, H у C-1), 1,23 ч/милл (м, 3H, этокси- CH_3).

Пример Г

(1RS, 2RS, 6SR)-2-MemnaMHHO-8-а3а6Н4НКпо-[4.3.0]нон-4-ен



Берут 1,9 г (50 ммоль) литийалюминийгидрида в 25 мл безводного диэтилового эфира в среде азота, прикапывают 5,25 г (25 ммоль) целевого соединения по примеру В 3, растворенного в 50 мл безводного тетрагидрофурана, и нагревают 3 часа с обратным холодильником. Дополнительно прибавляют 0,95 г (25 ммоль) литийалюминийгидрида и еще раз нагревают 3 часа с обратным холодильником. При охлаждении льдом медленно прикапывают воду до образования белого осадка. Осадок отфильтровывают, дважды кипятят со 100 мл этанола. Этанольные экстракты объединяют с маточником реакции, прибавляют 50 мл толуола, сгущают, остатки растворителя удаляют в глубоком вакууме.

Выход: 1,95 г (77% от теории) аморфного твердого вещества.

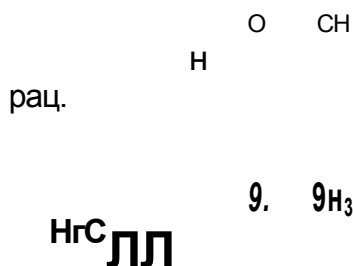
$R_f = 0,11$, метиленхлорид/метанол/17%-ный аммиак (2.4:1)

^1H -ЯМР (дейтер. хлороформ): $\delta = 5,77$ (д, 1H, H у C-5); $5,67$ (м, 1H, H у C-4); $3,33$ (дд, 1H, H_a у C-7); $3,26$ (дд, 1H, H_a у C-9); $2,73$ - $2,82$ и $2,54$ - $2,63$ (2м, 4H, H у C-2, H_a у C-3, H_b у C-7 и H_b у C-9); $2,41$ (с, 3H, CH_3N); $2,34$ (м, 1H, H у C-6); $1,90$ (м, 1H, H_b у C-3); $1,70$ ч/милл (м, 1H, H у C-1).

Пример Д

(1RS, 2RS, 68P)-2-гидроксиметил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен

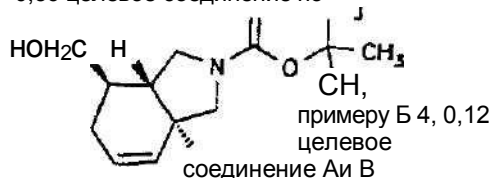
Д1 (1RS, 2RS, 68SR)-В-ТреТ -бутилоксикарбонил-2-гидроксиметил - 8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен (диастереомер А) и (1RS, 2RS, 68SR)-8-ТреТ.-6уwt-оксикарбонил - 2 - гидроксиметил - 8 - азабицикло[4.3.0]нон-4-ен (диастереомер В)



Берут 29,5 г (0,1 моль) целевого соединения по примеру Б.4 в 200 мл безводного 1,2-диметоксизтана в атмосфере азота, прикапывают при внутренней температуре ниже -65°C 1,5 М раствора диизобутилалюминийгидрида в толуоле (0,225 моль). После окончания прибавления удаляют охлаждающую баню, доводят до комнатной температуры и перемешивают при ней 2 часа. При сильном перемешивании прикапывают 60 мл метанола (экзотермическая реакция), внутреннюю температуру поддерживают охлаждением холодной водяной баней между 35 и 45°C . Затем прикапывают 20 мл 5%-ной натриевой щелочи. После окончания прибавления продолжают перемешивать 10 минут. Осадок отфильтровывают, дважды подвергают обработке кипячением с 150 мл этанола. Этанольные экстракты и реакционный раствор объединяют, сгущают, в глубоком вакууме удаляют растворитель. Остаток очищают колоночной хроматографией на 250 г силикагеля (63-200 мкм) смесью растворителей циклогексан/ацетон(4-1).

Выход: 12,9-17,7 г (51-70% от теории) желтоватого масла, смесь диастереомеров А и В (4 1).

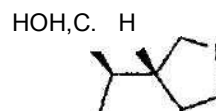
$R_f = 0,36$ целевое соединение по



Сырой продукт при длительном стоянии затвердевает. Перекристаллизацией из смеси эфира с петролейным эфиром может быть получена диастереомерночистая проба основного диастереомера А

^1H -ЯМР (дейтер. хлороформ)- (диастереомер А) $\delta = 5,67$ - $5,82$ (м, 2H, H у C-4 и C-5); $3,50$ - $3,77$ (м, 4H, H_a у C-7, H_a у C-9 и гидроксиметил- CH_2); $3,02$ (дт, 1H, H_b у C-9); $2,85$ (м, 1H, H_b у C-7); $2,2$ - $2,4$ (м, 3H). $1,87$ - $2,00$ (м, 3H); $1,62$ (м, 1H, H у C-1); $1,46$ ч/милл (с, 9H).

Д2 (1RS, 2RS, 68SR)-2-mflpoKCMMeTnn-8-a3a-бицикло[4.3.0]нон-4-ен



рац.

Берут 2,5 г (10 ммоль) целевого соединения по примеру Д.1 в 10 мл метанола, быстро прибавляют 10 мл концентрированной соляной кислоты и перемешивают 30 минут. Разбавляют водой до двойного объема, затем прикапывают 45%-ную натриевую щелочь при перемешивании и охлаждении льдом до установления $\text{pH} > 12$. Сгущают, остаток дважды подвергают кипячению с этанолом при перемешивании. Этанольные экстракты сгущают, в глубоком вакууме удаляют остатки растворителя.

Выход: 2,1 г (продукт содержит остатки хлористого натрия).

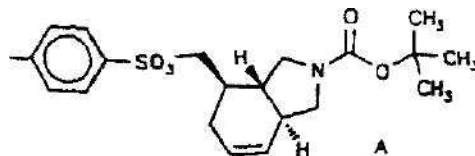
$R_f = 0,20$, метиленхлорид/метанол/17%-ный водный аммиак (2.4:1).

^1H -ЯМР (дейтер. диметилсульфоксид) $\delta = 5,76$ (д, 1H), $5,62$ (д, 1H); $3,47$ - $3,56$ (м, 2H, H_a у C-7 и H_a у C-9); $3,32$ - $3,47$ (м, 1H, H_a у гидроксиметил- CH_2); $3,23$ - $3,32$ (м, 1H, H_b у гидроксиметил- CH_2); $2,77$ (т, 1H, H_b у C-9); $2,64$ (т, 1H, H_b у C-7); $2,10$ - $2,24$ (м, 2H, H_a у C-3 и H у C-6); $1,77$ - $1,88$ (м, 1H, H_b у C-3); $1,69$ (м, 1H, H у C-2); $1,40$ ч/милл (м, 1H, H у C-1).

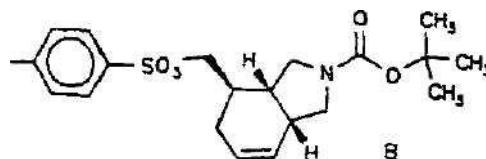
Пример Е

(1RS, 2RS, 68SR)-2-3TMiOKCHKap6oHnnaMHHO-метил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен

Е.1. (1RS, 2RS, 68SR)-8-ТреТ.-6уTMiOKCMKap6oHnл-2-(4-толуолсульфонил-оксиметил)-8 -азабицикло[4.3.0]нон-4-ен (диастереомер А) и (1RS, 2RS, 68SR)-8-ТреТ.-6уTMHnoKCHKap6oHwi-2 - (4-толуолсульфонил-оксиметил) - 8 - азабицикло[4.3.0]нон - 4 - ен (диастереомер В)



H.C



рац.

Берут 12,7 г (0,05 моль) целевого соединения по примеру Д 1 (сырая смесь диастереомеров А и В) в 25 мл безводного пиридина и охлаждают до -15°C. Порциями прибавляют 11,0 г (0,0575 моль) 4-толуолсульфохлорида так, чтобы внутренняя температура не превышала -5°C. После окончания прибавления продолжают перемешивать 2 часа при температуре от -5 до -15°C, затем 3 часа при комнатной температуре. Прибавляют 5 г льда, перемешивают 5 минут, выливают в 50 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат при 50°C до постоянного веса.

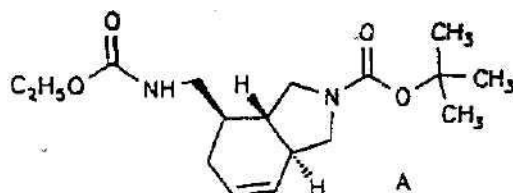
Выход: 14,4-16,3 г (71-80% от теории) бледно-розового твердого вещества, смесь диастереомеров А и В.

Перекристаллизацией из метанола можно получить диастереомерночистую пробу основного диастереомера А.

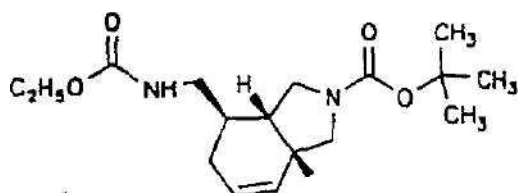
Т.пл.: 111-113°C.

¹H-ЯМР (дейтер. хлороформ): (диастереомер А) 8= 7,79 (м, 2H, арил-Н), 7,36 (д, 2H, арил-Н), 5,74 и 5,78 (2д, 1H, Н у С-5), 5,64 (м, 1H, Н у С-4), 3,87-3,97 (м, 2H, тозил-ОСНг); 3,59 и 3,67 (2дд, 1H, Н_а у С-7); 3,48 (дд, 1H, Н_а у С-9); 2,78-2,96 (м, 2H, Н_б у С-7 и Н_б у С-9), 2,47 (с, 3H, арил-СН₃), 2,22-2,36 (м, 2H, Н₃ у С-3 и Н у С-6), 2,06 (м, 1H, Н у С-2), 1,80-1,98 (м, 1H, Н_буС-3), 1,59 (м, 1H, Н у С-1), 1,45 и 1,47 4/милл (2с, 9H).

Е.2. (1RS, 2RS, 6SR)-8-Трет.-бутилноксикарбонил-2-этилоксикарбониламинометил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен (диастереомер А) и (1RS, 2RS, 6SR)-8-трет.-бутилоксикарбонил-2-этилоксикарбониламинометил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен (диастереомер В)



рац.



рац.

20,5 г (0,05 моль) целевого соединения по примеру Е 1 (сырая смесь диастереомеров А и В) и 6,5 г (0,1 моль) азида натрия нагревают в 100 мл диметилформамида 4 часа при 70°C. Реакционный раствор выливают в 200 мл воды, экстрагируют один раз 200 мл петролейного эфира, фазу петролейного эфира промывают 50 мл воды, сушат сульфатом натрия и сгущают при комнатной температуре. Остаток поглощают 80 мл тетрагидрофурана и прикапывают 13,1 г (0,05 моль) трифенилфосфина, растворенного в 80 мл тетрагидрофурана. После окончания прибавления перемешивают 20 часов при комнатной температу-

ре, затем медленно прикапывают 150 мл воды, после окончания прибавления продолжают перемешивать 15 минут. При охлаждении прикапывают соляную кислоту (конц соляная кислота/вода 1'3) до установления pH = 3-4. Тетрагидрофуран отгоняют в вакууме при комнатной температуре, реакционный раствор охлаждают до 0°C, выпавший трифенилфосфин оксид отфильтровывают или поглощают метил-трет.-бутиловым эфиром в случае маслянистого продукта.

Добавкой 10%-ной натриевой щелочи устанавливают в водной фазе значение pH > 12, дважды экстрагируют по 100 мл метилхлорида, объединенные экстракты сушат сульфатом натрия, затем прибавляют 6,0 г (0,06 моль) триэтиламина, при перемешивании прикапывают 6,0 г (0,055 моль) этилового эфира хлормуравьиной кислоты, растворенного в 20 мл метилхлорида. Перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, реакционный раствор промывают один раз 100 мл воды, сушат сульфатом натрия и сгущают.

Получают 23 г сырого продукта, который очищают колоночной хроматографией на 100 г силикагеля (63-200 мкм) смесью циклогексана с ацетоном (4:1).

Выход: 12,4 г (76% от теории) вязкого масла, смесь диастереомеров А и В

Rf= 0,32 диастереомер А

0,29 диастереомер В (циклогексан/ацетон

2:1).

Диастереомеры А и В очищают колоночной хроматографией на 250 г силикагеля (35-70 мкм) с смесью циклогексана и ацетона (8:1)

Выход- 4,3 г (26% от теории) диастереомера А (вязкое масло)

2,4 г (15% от теории) смешанная фракция

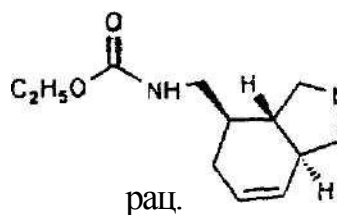
0,6 г (4% от теории) диастереомера В.

¹H-ЯМР (дейтер тетрахлоэтан; 80°C):

Диастереомер А: 5 = 5,75 (д, 1H, Н у С-5), 5,66 (м, 1H, Н у С-4); 4,67 (шир, 1H, NH); 4,08 (к, 2H, этокси-СНг); 3,62 (шир, 2H, Н_а у С-7 и Н_а у С-9); 3,19 (шир, 1H, Н_а у СН_а-NH); 3,05 (шир, Н_б у СНг-NH); 2,96 (дд, 1H, Н_е у С-9); 2,81 (дд, 1H, Н_б у С-7); 2,24-2,34 (м, 2H, Н_а у С-3 и Н у С-6); 1,78-1,94 (м, 2H, Н у С-2 и Н_б у С-3); 1,54 (м, 1H, Н у С-1); 1,43 (с, 9H); 1,22 ч/милл (т, 3H, этокси-СН₃)

Диастереомер В 5 = 5,69 (м, 1H, Н у С-4); 5,57 (м, 1H, Н у С-5); 4,65 (шир, 1H, NH); 4,08 (к, 2H, этокси-СН₂); 3,52 (дд, 1H, Н_а у С-7); 3,41 (дд, 1H, Н_а у С-9); 3,29 (дд, 1H, Н_б у С-9); 3,24 (дд, 1H, Н_а у СНг-NH); 3,03-3,12 (м, 2H, Н_б у С-7 и Н_б у СН₂-NH); 2,68 (м, 1H, Н у С-6); 2,12-2,22 (м, 2H, Н у С-1 и Н_а у С-3); 1,74-1,87 (м, 2H, Н у С-2 и Н_б у С-3); 1,43 (с, 9H); 1,22 ч/милл (т, 3H, этокси-СН₃)

Е3. (1RS, 2RS, 6S R)-2-этилокси карбон ила минометил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен



рац.

Берут 1,6 г (5,7 ммоль) целевого соединения А по примеру Е 2 в 10 мл метанола, быстро приливают 8 мл концентрированной соляной кислоты и перемешивают 30 минут. Разбавляют водой до двойного объема, затем прикапывают 45%-ную натриевую щелочь при перемешивании и охлаждении льдом до установления $\text{pH} > 12$. Четыре раза экстрагируют метилхлоридом, объединенные органические фазы сушат сульфатом натрия, остатки растворителя отгоняют в глубоком вакууме.

Выход. 0,8 г (63% от теории) вязкого масла.

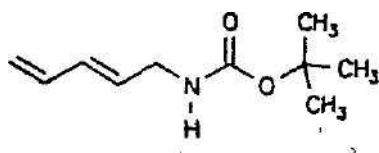
$R_f = 0,16$ {метилхлорид, метанол и 17%-ный водный аммиак в соотношении 15:4:0,5}.

^1H -ЯМР (дейтер. хлороформ) $^1 5 = 5,81$ (д, 1H, H у C-5), 5,67 (м, 1H, H у C-4); 5,00 (шир, 1H, NH); 4,10 (к, 2H, этокси-CH₂), 3,18-3,28 и 3,08 (м, 3H и м, 1H, Ha у C-7, Ha у C-9, Ha и Hб у CH₂-NH-CO); 2,67 (дд, 1H, Hб у C-9); 2,53 (дд, 1H, Hб у C-7); 2,34 (м, 1H, Hа у C-3), 2,25СМ, 1H, HуС-6); 1,79-1,96 (м, 2H, H у C-2 и Hб у C-3); 1,50 (м, 1H, H у C-1); 1,24 ч/милл (т, 3H, этокси-CH₃).

Пример Ж

(1RS, 2RS, 63P)-2-гидроксиметил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен

Ж.1. (Е)-1-трет.-бутилоксикарбониламино-2,4-пентадиен



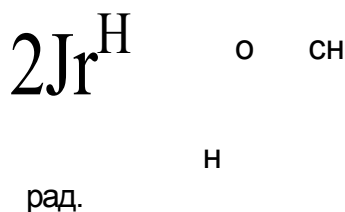
Берут 8,3 г (0,1 моль) (Е)-1-амино-2,4-пентадиена (целевое соединение по примеру Б.2) в 50 мл метил-трет.-бутилового эфира и прибавляют 20 мл 4-гидроксианизола. Затем прикапывают при внутренней температуре 20-30°C 22,9 г (0,105 моль) ди-трет-бутилдикарбоната, растворенного в 50 мл метил-трет.-бутилового эфира. После окончания прибавления перемешивают 20 часов при комнатной температуре, сгущают, остаток ди-трет.-бутилдикарбоната удаляют в глубоком вакууме при 40°C.

Выход. 18,9 г (сырой продукт) бесцветного масла

$R_f \sim 0,25$ (смесь циклогексана и ацетона в соотношении 4:1).

^1H -ЯМР (дейтер. хлороформ) $^1 5 = 6,05$ -6,43 (м, 2H, H у C-3 и C-4); 5,68 (дд, 1H, H у C-2, J = 14 и 6 Гц); 5,17 (дд, 1H, Ha у C-5, J = 16 Гц), 5,07 (дд, 1H, Hб у C-5, J = 10 Гц); 4,75 (шир, 1H, NH); 3,77 (т, 2H, Hу C-1), 1,45 ч/милл (с, 9H).

Ж 2 (1RS, 2RS, 6SR)-2-Трет.-бутил-ОКСНКарбонил-7,9-диоксо-8-оксабицикло[4.3.0]нон-3-ен



рад.

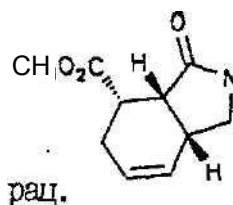
Берут 83,2 г (1,0 моль) (Е)-1-амино-2,4-пентадиена (целевое соединение по примеру Б.2) в 250 мл метил-трет.-бутилового эфира и прибавляют 0,1 г 4-гидроксианизола. Затем прикапывают при внутренней температуре 20-30°C 229,2 г (1,05 моль) ди-трет-бутилдикарбоната в 250 мл метил-трет-бутилового эфира. После окончания прибавления перемешивают 20 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь сгущают и поглощают в 1 л толуола. Прибавляют 103,0 г (1,05 моль) ангидрида малеиновой кислоты и перемешивают 24 часа при внутренней температуре 60°C. Осадок отфильтровывают, промывают толуолом и сушат при 50°C до постоянного веса.

Выход $^1 208,2$ г (74% от теории) белого кристаллического твердого вещества.

Т.пл. - 157-159°C.

^1H -ЯМР (дейтер. диметилсульфоксид). $^1 5 = 5,81$ (м, 1H, H у C-4), 5,59 (д, 1H, H у C-3); 3,77 (дд, 1H, Ha у CHг-NH); 3,44 (м, 2H, H у C-1 и Hб у CH₂-NH); 2,94 (м, 1H, H у C-2), 2,66 (м, 1H, H у C-6); 2,16 (м, 1H, Ha у C-5); 2,06 (м, 1H, Hб у C-5); 1,43 ч/милл (с, 9H).

Ж.3. Метилвый эфир (1RS, 2RS, 6SR)-9-оксо-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен-2-карбоновой кислоты



рад.

Берут 83,2 г (1,0 моль) (Е)-1-амино-2,4-пентадиена (целевое соединение по примеру Б.2) в 250 мл тетрагидрофурана и прибавляют 0,1 г 4-гидроксианизола. Затем прикапывают при внутренней температуре 20-30°C 229,2 г (1,05 моль) ди-трет.-бутилдикарбоната, растворенного в 250 мл тетрагидрофурана. После окончания прибавления перемешивают 20 часов при комнатной температуре. Прибавляют 103,0 г (1,05 моль) ангидрида малеиновой кислоты и нагревают с обратным холодильником 5 часов. Сгущают и остаток помещают в 500 мл метанола, прибавляют 30 мл п-толуолсульфокислоты, затем снова нагревают с обратным холодильником 5 часов. После охлаждения быстро прикапывают при охлаждении льдом и перемешивании раствор 20 г карбоната натрия в 500 мл воды. Смесь выдерживают еще 30 минут на ледяной бане.

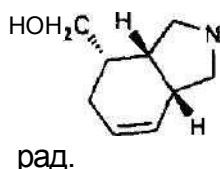
Осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды, сушат при 50°C до постоянного веса.

Выход. 125-148 г (64-76% от теории) белого кристаллического вещества.

Тпл.: 190-193°C.

^1H -ЯМР (дейтер. диметилсульфоксид). $^1 8 = 7,50$ (с, 1H, NH); 5,77 (м, 1H, H у C-4); 5,56 (м, 1H, H у C-5); 3,60 (с, 3H, CH₃O), 3,42 (дд, 1H, Ha у C-7); 3,16 (дд, 1H, H у C-1), 3,00 (м, 1H, H у C-6); 2,88 (дд, 1H, Hб у C-7); 2,67 (м, 1H, H у C-2); 2,02-2,18 ч/милл (м, 2H, Ha и Hб у C-3).

Ж.4. (1RS, 2RS, 63Я)-2-гидроксиметил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен



Берут 19,6 г (0,1 моль) целевого соединения по примеру Ж3 в 100 мл тетрагидрофура на в среде инертного газа (суспензия) Прикапывают 100 мл (0,15 моль) 1,5 М раствора диизобутилалюминийгидрида в толуоле при внутренней температуре 10-20°C Полученный прозрачный гомогенный раствор *прикапывают к суспензии* 1,9 г аланата лития в 50 мл тетрагидрофурана После окончания прибавления перемешивают 15 минут при комнатной температуре, затем 30 минут при нагревании с обратным холодильником После охлаждения добавляют порциями 3,8 г (0,1 моль) аланата лития, затем нагревают 24 часа с обратным холодильником После охлаждения прикапывают последовательно 50 мл воды и 10 мл 1 М раствора натриевой щелочи, отфильтровывают осадок и трижды кипятят с 150 мл этанола Фильтраты *л/экстракты* объединяют и сгущают

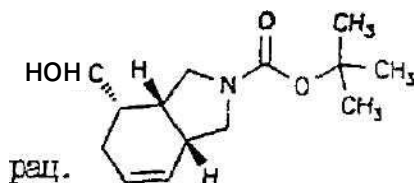
Выход 16,4 г (продукт содержит гидроокись лития и алюминия)

Rf = 0,3 (смесь метиленхлорида, метанола и 17%-ного водного аммиака в соотношении 2 4 1)

Пример 3

(1RS, 2RS, 6SP)-2-этилоксикарбониламинометил-8-азабицикло[4 3 0]нон-4-ен

3 1 (1RS, 2RS, 6SR)-8-трет-бутилоксикарбонил-2-гидроксиметил-8-азабицикло[4 3 0]нон-4-ен



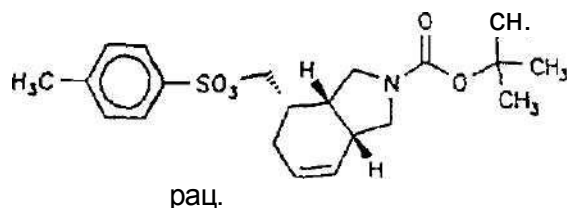
16,4 сырого продукта по примеру Ж 4 (соответствует 0,1 моль целевого соединения по примеру Ж 4) растворяют в 100 мл тетрагидрофурана При внутренней температуре 0-5°C прикапывают 22,9 г (0,105 моль) ди-трет-бутилдикарбоната, растворенного в 100 мл тетрагидрофурана, перемешивают 24 часа при 0°C, затем 24 часа - при комнатной температуре Сгущают, сырой продукт очищают колоночной хроматографией на 250 г силикагеля (63-200 мкм) смесью циклогексана и ацетона в соотношении 2 1

Выход 13,7 г (54% от теории) вязкого масла

Rf = 0,21 целевое соединение

0,08 целевое соединение по примеру Ж 4

3 2 (1RS, 2RS, 6SR)-8-Трет-бутилоксикарбонил-2-(4-толуолсульфонилоксиметил)-8-азабицикло[4 3 0]нон-4-ен



Это соединение получают аналогично примеру Е 1 из целевого соединения по примеру 3 1

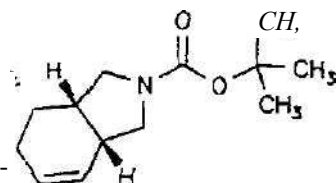
Выход 81-83% от теории

Тпл 160-162°C

¹H-ЯМР (дейтер хлороформ) δ= 7,79 (м, 2H, арил-H), 7,37 (д, 2H, арил-H), 5,67 (м, 1H, H у C-4), 5,47 (м, 1H, H у C-5), 3,78-3,97 (м, 2H, тозил-ОСНг-), 3,13-3,42 (м, 3H, СН₂-N), 2,95 (т, 1H, СН₂-N), 2,74 (м, 1H), 2,54 (м, 1H), 2,47 (с, 3H, арил-СН₃), 2,32 (м, 1H, H у C-2), 2,06 (м, 1H, H_a у C-3), 1,66-1,83 (м, 1H, Нб_уС-3), 1,44ч/милл(с, 9H)

3 3 (1RS, 2RS, 6SR)-8-Трет-бутилоксикарбонил-2-этилоксикарбониламинометил-8-азабицикло[4 3 0]нон-4-ен

рац.



Это соединение получают аналогично примеру Е 2 из целевого

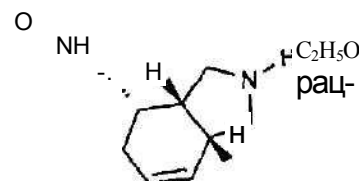
соединения по примеру 3 2 Сырой продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (63-200 мкм), смесь циклогексана с ацетоном в соотношении 2 1

Выход 76% от теории, прозрачное, вязкое масло

Rf = 0,35, циклогексан/ацетон (2 1)

¹H-ЯМР (дейтер тетрагидрофуртан, 80°C) δ = 5,69 (м, 1H, H у C-4), 5,47 (д, 1H, H у C-5), 4,59 (шир, 1H, NH), 4,10 (к, 2H, этокси-СН₂), 3,38 (дд, 1H), 3,32 (м, 1H), 3,24 (м, 1H) 3,01-3,08 (м, 3H), 2,79 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,07 (м, 2H), 1,78 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,22 ч/милл (т, 3H, этокси-СН₃)

3 4 (1RS, 2RS, 6SP)-2-этил-оксикарбонил-амина-метил-8-азабицикло[4 3 0]нон-4-ен



Это соединение получают аналогично примеру В 3 из целевого соединения по примеру 3 3

Выход 42% от теории

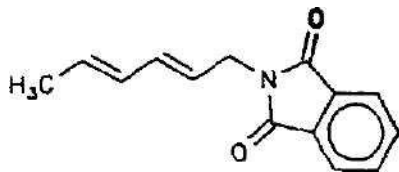
Rf = 0,93 целевое соединение по примеру 3 3

0,23 целевое соединение

Смесь растворителей метиленхлорид/метанол/17%-ный водный аммиак в соотношении 15 4 0,5

Пример И

(1RS, 2RS, 3RS, 6Э1С)-2-этилоксикарбониламино-3-метил-8-азабицикло[4 3 0]нон-4-ен
И 1 N-[(2E, 4E)-2,4-гексадиенил]-фталимид



Это соединение получают аналогично примеру Б 1 из (2E, 4E)-1-бром-2,4-гексадиена
Выход 77-79% от теории
Тпл 114-117°C (проба перекристал из этанола)

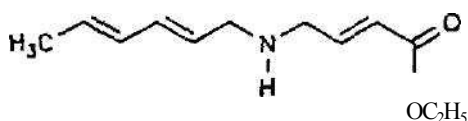
¹H-ЯМР (дейтер хлороформ) δ = 7,85 (м, 2H), 7,72 (м, 2H), 6,25 (дд, 1H), 6,00 (ддд, 1H), 5,5-5,8 (м, 2H), 4,29 (д, 2H), 1,74 ч/милл (д, 3H)
И 2 (2E, 4E)-1-амино-2,4-гексадиен

Это соединение получают аналогично примеру Б 2 из целевого соединения по примеру И 1

Т кип 40-70°C при 16-18 мбар

Выход 67-83% от теории

И 3 Этиловый эфир (E)-4-[(2E, 4E)-2,4-гексадиениламино]-2-бутеновой кислоты

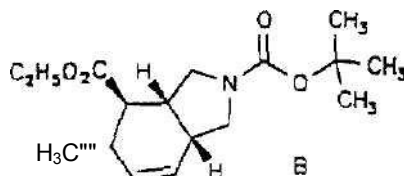
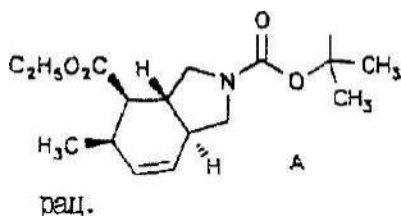


Это соединение получают аналогично Б 3 из целевого соединения по примеру И 2

Выход 46% от теории

¹H-ЯМР (дейтер хлороформ) δ = 6,98 (дт, 1H), 5,9-6,25 (м, 3H), 5,5-5,8 (м, 2H), 4,19 (к, 2H), 3,40 (дд, 2H), 3,27 (д, 2H), 1,76 (д, 3H), 1,29 ч/милл (т, 3H)

И 4 Этиловый эфир (1RS, 2RS, 3RS, 6SR)-8-трет-бутилоксикарбонил-3-метил-8-азабицикло[4 3 0]нон-4-ен-2-карбоновой кислоты (диастереомер А) и этиловый эфир (1RS, 2RS, 3RS, 6SR)-8-ТреТ-бутилоксикарбонил-3-метил-8-азабицикло[4 3 0]нон-4-ен-2-карбоновой кислоты (диастереомер В)

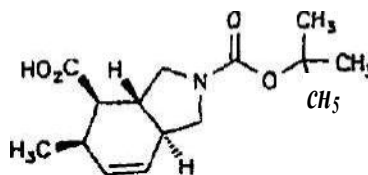


Эти соединения получают аналогично примеру Б 4 из целевого соединения по примеру И 3

Выход 70% от теории, смесь двух диастереомеров А и В в соотношении А В = 4 1

Rf = 0,49 (смесь циклогексана и ацетона в соотношении 2 1)

И 5 (1RS, 2RS, 3RS, 6SR)-8-ТреТ-бутилоксикарбонил-3-метил-8-азабицикло[4 3 0]нон-4-ен-2-карбоновая кислота



рац-

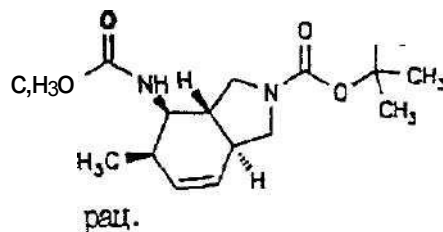
1,17 г (21 ммоль) гидрокси калия растворяют в 20 мл воды, прибавляют 5,9 (19 ммоль) целевого соединения по примеру И 4, растворенного в 20 мл метанола, и нагревают с обратным холодильником 48 часов в среде азота. Сгущают, поглощают водой, однократно экстрагируют метилхлоридом, устанавливают уксусной кислотой pH водной фазы, равное 3-4. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат при комнатной температуре, перекристаллизовывают из смеси циклогексана с ацетоном при соотношении 6 1

Выход 2,25 г (42% от теории)

Тпл 189°C

¹H-ЯМР (дейтер диметилсульфоксид) δ = 5,77 (д, 1H), 5,61 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 2,61-2,95 (м, 4H), 2,30 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 0,90 ч/милл (д, 3H)

И 6 (1RS, 2RS, 3RS, 6SR)-8-ТреТ-бутилоксикарбонил-2-этилоксикарбониламино-3-метил-8-азабицикло[4 3 0]нон-4-ен



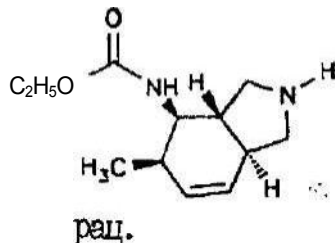
рац.

Это соединение получают аналогично примеру В 2 из 2,25 г (8 ммоль) целевого соединения по примеру И 5 с той разницей, что кипятят в этаноле 8 часов. Продукт очищают колоночной хроматографией на 100 г силикагеля (63-200 мкм) смесью растворителей толуола и уксусного эфира в соотношении 2 1. Выход 1,6 г (59% от теории), про-

зачное масло.

¹H-ЯМР (дейтер хлороформ): 5= 5,68 и 5,72 (2д, 1H); 5,61 (м, 1H); 4,81 (м, 1H); 4,0-4,2 (м, 3H); 3,53 (м), 3,62 (м) и 3,72 (дд, 2H); 3,08 (т, 1H), 2,92 (т, 1H), 2,75 (м, 1H); 2,47 (м, 1H); 1,83 (м, 1H), 1,47 (м, 9H); 1,25 (м, 3H), 0,97 ч/милл (д, 3H)

И.7. (1RS, 2RS, 3RS, 6SR)-2-3^AOKCHКарбо-ниламино-3-метил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен



Это соединение получают аналогично примеру В.3 из 1,6 г (4,7 ммоль) целевого соединения по примеру И.6.

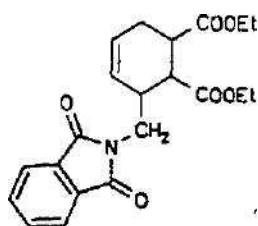
Выход: 0,7 г (70% от теории) желтоватого масла.

Rf = 0,09 (смесь метиленхлорид а, метанола и 17%-ного водного аммиака при соотношении 15:4:0,5).

Пример К

(1RS, 2RS, 6RS)-2-3ТОКCHКарбоHmiaMHHOMe-тил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен

К1. Диэтиловый эфир 3-фталимидометил-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислоты

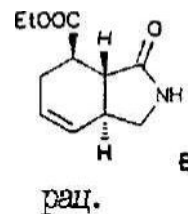
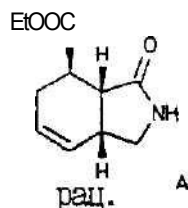


10,67 (50 ммоль) М-[(E)-2,4-пентадиенил]-фталимида (целевое соединение по примеру Б.1) и 8,61 г диэтилового эфира фумаровой кислоты нагревают с обратным холодильником а 50 мл толуола два дня Смесь сгущают и осадок хроматографируют на силикагеле (растворитель смесь циклогексана и ацетона в соотношении 8:1).

Выход- 14,8г(77%оттеории).

Т пл . 80-84°С

К 2. Этил-С1RS, 2RS, 6RS)-9-ОКСо-8-азабн-цикло[4.3 0]нон-4-ен-2-карбоксилат(диастереомер А) и 3Тпп-(1RS, 2RS, 6SR)-9-ОКСО-8-азабн4НК-ло[4.3.0]нон-4-ен-2-карбоксилат (диастереомер В)



Берут 150,3 г (0,39 моль) целевого соединения по примеру К.1 в 720 мл этанола и прикапывают при охлаждении льдом 173,3 г (2,9 ноль) этилендиамин. Перемешивают 20 часов при комнатной температуре, сгущают в вакууме, разбавляют водой (около 700 мл). Концентрированной соляной кислотой устанавливают рН = 2-3 и трижды экстрагируют по 500 мл дихлорметана. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и сгущают в вакууме. Разделение диастереомеров происходит хроматографически (растворитель смесь циклогексана с ацетоном в соотношении 1:1)

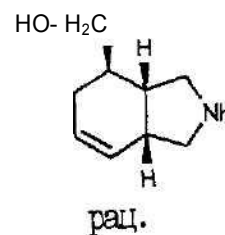
Выход: 36,7 г продукта А (45% от теории)

Rf = 0,47 (смесь циклогексана и ацетона 1:1)

37,0 г продукта В (45% от теории)

Rf = 0,22 (смесь циклогексана и ацетона 1:1).

К.3. (1RS, 2RS, 6RS)-2-нфпоКСНMeT^A-8-аза-бицикло[4 3 0]нон-4-ен

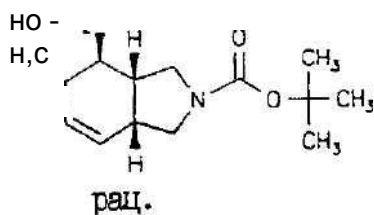


5,2 г (25 ммоль) этил-С1RS, 2RS, 6RS)-9-оксо-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен-2-карбоксилата (продукт А из примера К.2) растворяют в среде азота в 50 мл тетрагидрофурана и затем прикапывают 130 мл 1,5 М раствора диизобутилалюминийгидрида (195 ммоль). Раствор нагревают 16 часов с обратным холодильником После окончания взаимодействия прикапывают последовательно 60 мл метанола, 30 мл трет.-бутилметилового эфира и 10 мл воды и отфильтровывают с добавкой тонзилла. Остаток на нутче дважды размешивают со смесью этанола, конц аммиака и воды в соотношении 10:1 и снова отфильтровывают Объединенные фильтраты сгущают и сырой продукт очищают хроматографией (растворитель: смесь дихлорметана, метанола и конц. аммиака в соотношении 2 4.1).

Выход' 2,7 г (71% от теории).

¹H-ЯМР (дейтер. диметилсульфоксид) 5,69 (м, 1H, 4-Н); 5,60 (м, 1H, 5-Н); 3,39 (дд, 1H, Юа-Н), 3,26 (дд, 1H, Юб-Н); 2,97 (м, 2H, 7а-Н, 9а-Н); 2,63 (м, 1H, 9б-Н), 2,38 (бс, 1H, 6-Н), 2,32 (дд, 1H, 7б-Н); 2,06 (м, 1H, 3а-Н); 1,95 (м, 1H, 1-Н), 1,77 (м, 1H, 3б-Н); 1,44 ч/милл (м, 1H, 2-Н).

К. 4 (1RS, 2RS, 6RS)-8-ТреТ-бутоксикарбо-нил-2-гидроксиметил-8-азабицикло[4 3.0]нон-4-ен

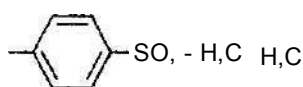


Это соединение получают аналогично примеру 3 1 из 8,87 г (58 ммоль) соединения по примеру К3

Выход 11,0 г (75% от теории)

Rf = 0,25 (смесь циклогексана и ацетона в соотношении 2 1)

К 5 (1RS, 2RS, 6RS)-8-ТрeТ-6умноКCMКарбонил-2 -(4-толуолсульфонилоксиметил-8-азабицикло[4 3 0]нон-4-ен

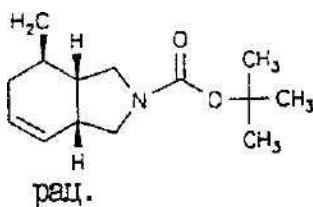


Это соединение получают аналогично примеру Е 1 из соединения по примеру К 4

Выход 97% от теории

Rf = 0,40 (смесь циклогексана и ацетона в соотношении 2 1)

К6 (1RS, 2RS, 6P5)-8-трет-бутилоксикарбонил-2-азидометил-8-азабицикло[4 3 0]нон-4-ен

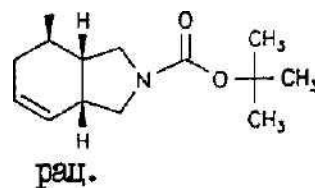


Раствор 33 г (0,08 моль) (1RS, 2RS, 6RS)-8-трет -бутилоксикарбонил-2-(4-толуолсульфонилоксиметил-8-азабицикло[4 3 0]нон-4-ена (целевое соединение по примеру К 5) и 15,8 г (0,24 моль) азида натрия перемешивают в 200 мл N,N-диметилформамида при 70°C 40 часов Охлажденный раствор разбавляют водой (500 мл) и трижды экстрагируют по 250 мл петролейного эфира Объединенные органические фазы промывают 5%-ным раствором бикарбоната натрия, сушат сульфатом натрия и сгущают

Выход 21,6 г (97% от теории)

¹H-ЯМР (дейтер хлороформ) 5,71 (м, 1H, C=CH), 5,58 (м, 1H, C=CH), 3,61-3,22 (м, 5H), 3,10 (м, 1H), 2,70 (бс, 1H), 2,24 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,47 ч/милл (с, 9H, трет -бутил)

К 7 (1RS, 2RS, 6RS)-8-ТрeТ-бутилоксикарбонил-2-аминометил-8-азабицикло[4 3 0]нон-4-ен

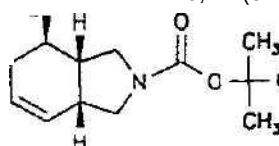


- H₂C

Раствор азидосоединения из примера К 6 (21,6 г, 78 ммоль) в 150 мл смеси пиридина с водой при соотношении 5 1 насыщают, при охлаждении льдом, сероводородом и затем выдерживают 20 часов при комнатной температуре После окончания взаимодействия сгущают в вакууме, многократно перегоняют с толуолом и остаток хроматографируют (растворитель смесь циклогексана и ацетона в соотношении 1 1)

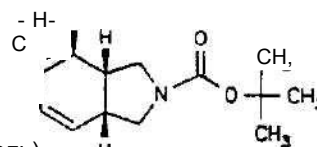
Выход 11,0 г (66% от теории)

Rf= 0,12 (смесь циклогексана и ацетона в соотношении 1 1)



К 8 (1RS, 2RS, 6RS)-8-ТрeТ -бутилоксикарбонил - 2 -(этилоксикарбониламино) - 8 - азабицикло[4 3 0]нон-4-ен

рац.



3,7 г (15 ммоль)

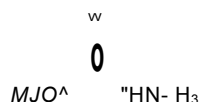
(1RS, 2RS, 6RS)-8-ТрeТ-бутилоксикарбонил - 2 - аминометил - 8- азабицикло[4 3 0]нон-4-ена помещают в 40 мл диоксана и 15 мл воды, прибавляют 2,3 г (16 ммоль) карбоната калия и прикапывают 1,75 г (16 ммоль) этилового эфира хлормуравьиной кислоты при комнатной температуре После двухчасового перемешивания сгущают в вакууме, остаток поглощают дихлорметаном (70 мл), дважды обрабатывают встряхиванием с 20 мл воды, сушат над сульфатом натрия и сгущают

Сырой продукт очищают хроматографией (смесь циклогексана и воды в соотношении 2 1)

Выход 2,8 г (59% от теории)

Rf= 0,53 (смесь циклогексана с водой в соотношении 1 1)

К 9 (1RS, 2RS, 6RS)-2-(этоксикарбониламинометил)-8-азабицикло[4 3 0]нон-4-ен



NH

рац.

H

7,6 г (23 ммоль) продукта по примеру К6 помещают в 100 мл смеси метанола с водой в соотношении 1 1 и прибавляют при комнатной температуре 30 мл полуконцентрированной соляной ки-

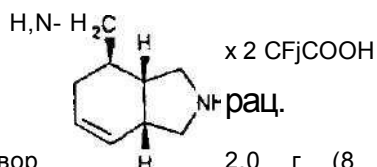
слоты. После окончания выделения газа продолжают перемешивать 30 минут, разбавляют ледяной водой (около 100 мл) и устанавливают концентрированной натриевой щелочью pH = 12. Водную фазу четыре раза экстрагируют по 100 мл дихлорметана. Экстракты объединяют, сушат сульфатом натрия и сгущают в вакууме.

Выход: 3,9 г (76% от теории).

$R_f = 0,45$ (смесь дихлорметана, метанола и конц. аммиака в соотношении 2:4:0,1).

Пример Л

(1RS, 2RS, 6(33)-2-аминометил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен-бис-трифторметансульфонат



Раствор 2,0 г (8 ммоль) (1RS, 2R8, 6E5)-8-трет-бутилоксикарбонил-2-аминометил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ена (продукт по примеру К.7) в 30 мл дихлорметана смешивают с 30 мл три-фторуксусной кислоты и выдерживают 30 минут при комнатной температуре. Растворитель и кислоту отгоняют в присутствии толуола, многократно экстрагируют толуолом. Продукт сушат в вакуумном эксикаторе над смесью гидроксида калия и пятиоксида фосфора в соотношении 1:1.

Выход: 1,5 г коричневого масла.

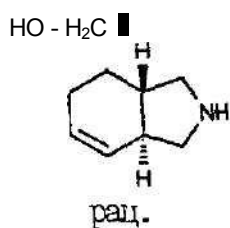
¹H-ЯМР (дейтер. диметилсульфоксид): 5,78 (м, 1H, C=CH); 5,60 (м, 1H, ОСН); 3,34 (м, 2H); 3,03 (м, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,73 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 2,34 (м, 1H); 2,22 (м, 1H), 1,94 (м, 2H).

Масс-спектр (бомбардировка быстрыми атомами) $M + 1 = 153$.

Пример М

(1RS, 2RS, 6SR)-2-3ТОКСНКаРбоННaМННО-метил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен (продукт идентичен соединению по примеру Е)

М1 (1RS, 2RS, 6SP)-2-гидроксиметил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен



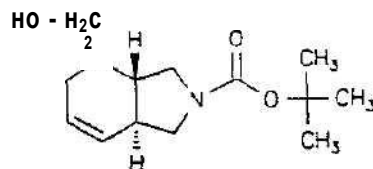
6SR)-9-оксо-8-азабицикло
2RS

[4.3.0]нон-2-карбоксилат (продукт В из примера К.2) подвергают превращению аналогично примеру К.3

Выход: 75% от теории.

$R_f = 0,22$ (смесь дихлорметана, метанола и конц. аммиака в соотношении 15:4:0,5).

М.2 (1RS, 2RS, 6SR)-8-ТрeТ.-6y™mоKснКаРбо-нил-2-гидроксиметил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен

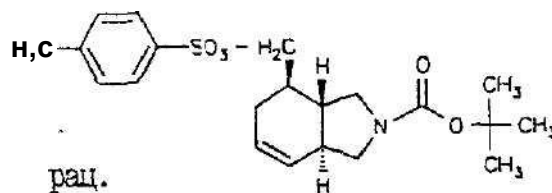


Продукт по примеру М.1 подвергают превращению аналогично примеру К.4

Выход: 64% от теории

$R_f = 0,23$ (смесь циклогексана и ацетона в соотношении 2:1)

М3 (1RS, 2RS, 6SR)-8-ТрeТ.-6y™iOKснКаРбо-нил-2-(4-толуолсульфонилоксиметил)-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен

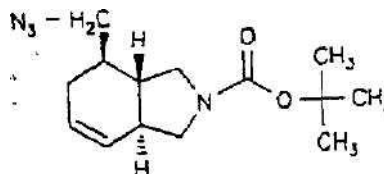


Это соединение получают из продукта по примеру М.2 аналогично примеру Е.1.

Выход: 91-98% от теории.

$R_f = 0,59$ (смесь циклогексана и ацетона в соотношении 2:1).

М.4. (1RS, 2RS, 6SP)-8-трет.-бутилоксикарбонил-2-азидометил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен

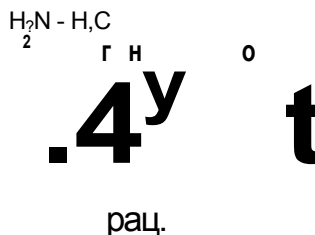


Раствор 13,0 г (32 ммоль) продукта, по примеру М.3, в 80 мл М,М-диметилформамида смешивают с 4,15 г (64 ммоль) азидата натрия и перемешивают 4 часа при 70°C. Затем прибавляют такое же количество азидата натрия и перемешивают еще 6 часов при 100°C. Затем обрабатывают, как описано в примере К.6

Выход: 7,0 г (79% от теории)

$R_f = 0,55$ (смесь циклогексана с ацетоном в соотношении 2:1).

М.5. (1RS, 2RS, 6SR)-8-ТрeТ.-6y™WioKснКаРбо-нил-2-аминометил-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен

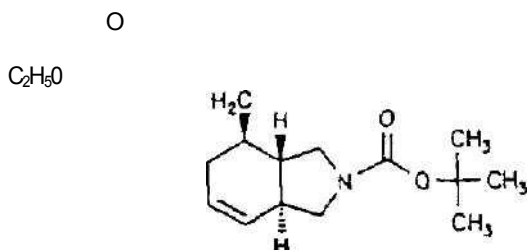


Это соединение получают превращением азидосоединения, по примеру М.4, аналогично примеру К. 7 Очищают хроматографией (смесь метанола, дихлорметана и конц. аммиака в соотношении 15:2:0,1)

Выход: 75% от теории

Rf = 0,12 (смесь метанола, дихлорметана и конц. аммиака в соотношении 15:2 0,1).

М.6 (1RS, 2RS, 6SR)-8-ТреТ. -бутил о кепка рбо-нил -2-(этилоксикарбониламинометил)-8-азабицикло[4 3.0]нон-4-ен



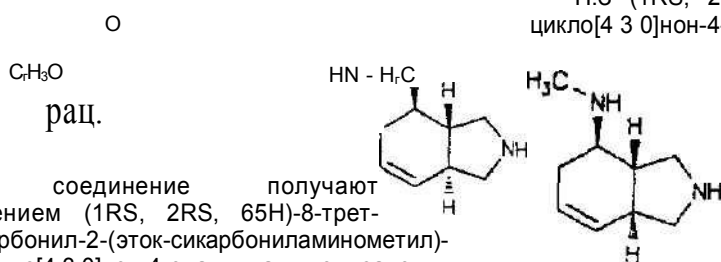
рац.

4,3 г (17 ммоль) аминоксоединения, по примеру М.5, и 1,9 г (19 ммоль) триэтиламина помещают в 50 мл дихлорметана, прикапывают при 0°С 2,2 г (20 ммоль) этилового эфира хлормуравьиной кислоты, растворенного в 10 мл дихлорметана, и перемешивают 24 часа при комнатной температуре. Раствор смешивают с водой (50 мл) и разделяют фазы. Водную фазу экстрагируют трижды дихлорметаном по 40 мл Органические фазы объединяют, сушат сульфатом натрия и сгущают.

Выход: 5,3 г (96% от теории)

иН-ЯМР (дейтер. тетрагидроэтан, 80°С) 5,79 (ддд, 1H, C=CH), 5,58 (м, 1H, C=CH); 4,61 (бс, 1H, карбоамат-NH), 4,23 (м, 1H); 4,12 (к, 2H, этил-CH₂), 3,99 (м, 1H), 3,20-3,08 (м, 2H); 2,82 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,09 (м, 1H), 1,84 (м, 2H), 1,42 (с, 9H, трет-бутил), 1,37 ч/милл (т. 3H, этил-CH₃)

М.7. (1RS, 2RS, 6SR)-2-(3ТОКСНКаp60HnnaMННО-метил)-8-азабицикло[4 3.0]нон-4-ен



Это соединение получают превращением (1RS, 2RS, 6SR)-8-трет-бутоксикарбонил-2-(этоксикарбониламинометил)-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ена, как описано в примере К 9

Выход: количественный.

Rf = 0,55 (смесь метанола, дихлорметана и конц. аммиака в соотношении 15 4:0,5)

Пример Н

(1RS, 2RS, 6RS)-2-МеТnnaMННО-8-а3а6^HКпо-[4.3.0]нон-4-ен

Н.1. (1RS, 2RS, 6PЗ)-9-оксо-8-азабицикло[4 3.0]нон-4-ен-2-карбоновая кислота



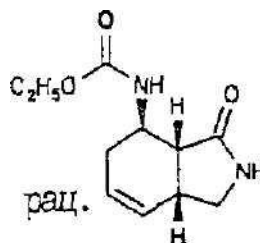
рац.

8,36 г (40 ммоль) этил-(1 RS, 2RS, 6RS)-9-оксо-8-азабицикло[4 3.0]нон-4-ен-2-карбоксилата (продукт А по примеру К.2) перемешивают с 30 мл воды и 5 г конц. серной кислоты 40 часов при 60°С. При охлаждении выпадает продукт Осадок промывают небольшим количеством холодной воды и сушат в вакуумном сушильном шкафу при 50°С

Выход: 4,80 г (66% от теории)

иН-ЯМР (дейтер. диметилсульфоксид): 12,35 (с, 1H, COOH); 7,60 (с, 1H, лактам-NH); 5,74 (м, 1H, C=CH); 5,59 (м, 1H, C=CH); 3,45 (дд, 1H, 7a-H); 2,95-2,85 (м, 4H, 1-H, 2-H, 6-H, 7b-H); 2,29 (м, 1H, 3a-H); 2,00 ч/милл (м, 1H, 3b-H).

Н.2. (1RS, 2RS, 6RS)-2-3ТОКСНКаp60HnnaMННО-9-оксо-8-азабицикло(4 3.0)нон-4-ен

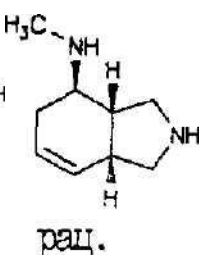


Это соединение получают превращением (1RS, 2RS, 6RS)-9-ОКСО-8-а3а6H4Htoiq[4 3.0]нон-4-ен-2-карбоновой кислоты (целевое соединение по примеру Н 1) аналогично примеру В.2.

Выход: 68% от теории

Rf = 0,06 (смесь циклогексана и ацетона в соотношении 1.1)

Н.3 (1RS, 2RS, 6RS)-2-метиламино-8-азабицикло[4 3 0]нон-4-ен



Целевое соединение получают взаимодействием продукта по примеру Н.2 с 10 эквивалентами диизобутиллаюминийгидрида аналогично примеру К.3 и обрабатывают, как описано в этом примере

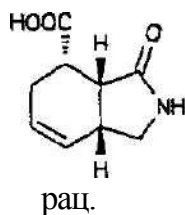
Выход: 51% от теории

иН-ЯМР (дейтер. хлороформ) 5,72 (м, 1H, C=CH); 5,68 (м, 1H, C=CH); 3,19-3,10 (м, 2H), 2,88 (дд, 1H); 2,60 (дд, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,44 (с, 3H, N-CH₃); 2,33-2,28 (м, 2H), 2,19 (м, 1H), 1,89 ч/милл (м, 1H).

Пример О

(1SR, 2SR, 6PЭ)-2-метиламино-8-азабицикло-[4.3.0]нон-4-ен

О.1. (1SR, 2SR, 6P3)-9-оксо-8-азабицикло-[4.3.0]нон-4-ен-2-карбоновая кислота

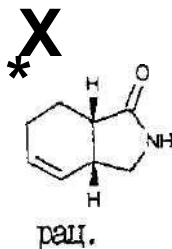


Берут 0,2 г конц серной кислоты, 25 мл воды и 25 мл уксусной кислоты при 60°C. Небольшими порциями добавляют 9,8 г (50 ммоль) продукта по примеру Е.3. Перемешивают 5 часов при 60°C. Для обработки прибавляют раствор 0,8 г бикарбоната натрия в 10 мл воды и сгущают в вакууме. Остаток суспендируют в 40 мл воды и добавлением конц. натриевой щелочи при охлаждении льдом переводят в раствор. После того, как отфильтровывают нерастворившуюся часть, подкисляют полуконцентрированной соляной кислотой и опять охлаждают до 0°C. Выпавший продукт промывают небольшим количеством холодной воды и затем сушат в вакуумном сушильном шкафу при 50°C.

Выход: 4,8 г (53% от теории).

Тпл. 192-193°C

О.2. (1RS, 2SR, 6RS)-2-этоксикарбониламино-9-оксо-8-азабицикло[4.3.0]нон-4-ен

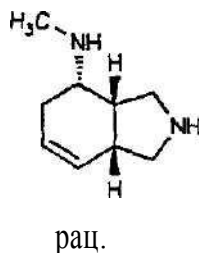


Это соединение получают превращением (1RS, 2SR, 6RS)-9-ОКСО-8-азабн4Нкно[4.3.0]НОН-4-ен-2-карбоновой кислоты (целевое соединение по примеру О 1) аналогично примеру В 2.

Выход: 68% от теории

Т.пл. 160-164°C.

О.3. (1RS, 2RS, 6RS)-2-Me^αММНО-8-азабн-цикло[4.3.0]нон-4-ен



Это соединение получают превращением продукта по примеру О.2 с 10 эквивалентами диизобутиллапюминийгидрида аналогично примеру К.3 и

обработкой, как описано в этом примере.

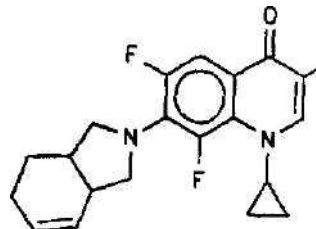
Выход: 81% от теории

¹H-ЯМР (дейтер. хлороформ). 5,72 (м, 1H, C=CH); 5,50 (м, 1H, C=CH), 3,04-2,77 (м, 6H), 2,60 (м, 1H); 2,49 (с, 3H, N-CH₃); 2,31 (бс, 2H, 2x NH); 2,25 (м, 1H); 1,89 ч/милл (м, 1H).

Получение активных соединений:

Пример 1

8-азабицикло[4.3.0]нон-2-ен-8-ил)-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбонная кислота



CO₂H

1,4 г (5 ммоль) 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбонной кислоты, 0,6 г (5 ммоль) 1,4-диазабицикло [2.2.2]октана и 0,8 г (6 ммоль) целевого соединения по примеру А нагревают в смеси 15 мл ацетонитрилэ и 7,5 мл диметилформамида 3 часа с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 25 мл воды и 2,5 мл уксусной кислоты. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат при 50°C.

Выход: 1,8 г (93% от теории).

Т.пл/ 224-226°C

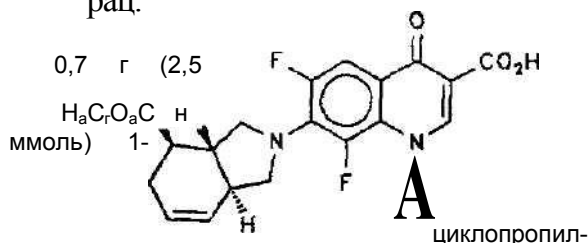
Элементарный анализ- C₂₁H₂₀F₂N₂O₃.

	C	H	N	F
Рассчитано:	65,3	5,2	7,3	9,8
Найдено-	65,35	5,15	7,25	9,7

Пример 2

(1'RS, 2'RS, 6^)-1-циклопропил-7-(2'-этилоксикарбонил -8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбонная кислота

рац.



6,7,8-три-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбонной кислоты, 0,3 г (2,5 ммоль) 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана и 0,6 г (3 ммоль) соединения А по примеру Б нагревают в смеси 10 мл ацетонитрила и 5 мл диметилформамида в течение 5 часов с обратным холодильником.

После охлаждения прибавляют 30 мл воды и 1 мл уксусной кислоты, осадок отфильтровывают,

промывают водой, сушат в эксикаторе над гидроксидом калия

Выход 0,95 г (83% от теории)

Тпл 212-214°C

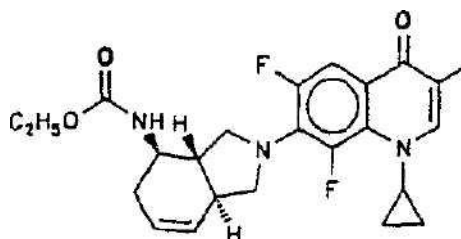
Элементарный анализ C₂₄H₂₄F₂N₂O₅

	C	H	N	F
Рассчитано	62,9	5,2	6,1	8,3
Найдено	62,7	5,3	6,1	8,3

¹H-ЯМР (дейтер диметилсульфоксид) δ = 8,62 (с, 1H, H_у C-2), 7,72 (д, 1H, H_у C-5), 5,91 (д, 1H, H_у C-5'), 5,76 (м, 1H, H_у C-4'), 4,05-4,19 (м, 3H, этокси-CH₃ и циклопропил-CH), 3,84 (м, 1H, CH₂N), 3,76 (м, 2H, CH₂N), 3,53 (м, 1H, CH₂N), 2,84 (м, 1H, H_у C-2'), 2,43-2,58 (м, 2H, H_а у C-3' и H_у C-6'), 2,33 (м, 1H, H_б у C-3'), 1,94 (м, 1H, H_у C-1'), 1,22 (т, 3H, этокси-CH₃), 1,07-1,26 ч/милл (м, 4H, циклопропил-CH₂)

Пример 3

(1'SR, 2'RS, 6'Λ)-1-циклопропил-7-(2"-этил-оксикарбониламино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил) - 6,8-дифтор -1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



CO₂H

рац.

2,8 г {10 ммоль} 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 1,1 г (10 ммоль) 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана и 2,6 г (12 ммоль) целевого соединения по примеру В нагревают в смеси 30 мл ацетонитрила и 15 мл диметилформамида в течение 3 часов с обратным холодильником

После охлаждения прибавляют 45 мл воды и 5 мл уксусной кислоты, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат при 50°C

Выход 4,8 г (94% от теории) целевого соединения в виде аддукта с 0,5 моля диметилформамида

Тпл 239-245°C

Элементарный анализ

C₂₄H₂₅F₂N₃O₅ x 1/2 C₃H₇NO

	C	H	N	F
Рассчитано	60,1	5,6	9,6	7,5
Найдено	60,35	5,85	9,7	7,35

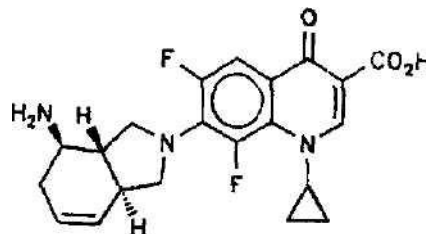
CO₂H

¹H-ЯМР (дейтер хлороформ) δ = 8,69 (с, 1H, H_у C-2), 7,75 (д, 1H, H_у C-5), 5,84 (д, 1H, H_у C-5'), 5,74 (м, 1H, H_у C-4'), 4,15 (м, 2H, этокси-CH₂), 3,87-4,05 (м 3H), 3,82 (м, 1H), 3,64-3,57 (м, 2H), H_у C-779¹, H_у C-2', циклопропил-CH), 2,73 (м, 1H, H_а

у C-3'), 2,63 (м, 1H> H_у C-6'h 1,96-2,09 (м, 2H, H_у C-1' и H_б у C-3'), 1,08-1,32 ч/милл (м, 7H, циклопропил-CH₂ и этокси-CH₃)

Пример 4

(1'SR, 2'RS, 6'5H)-7-(2'-амино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил) -1 - циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



рац.

2,55 г (5 ммоль) целевого соединения по примеру 3 нагревают в смеси 50 мл 10%-ной калиевой щелочи и 25 мл 1,2-этандиола 3 часа с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 50 мл метанола, соляной кислотой (конец соляная кислота с водой в соотношении 1:3) устанавливают рН = 2-3, энергично перемешивают, снова отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды, сушат при 50°C

Выход 1,95 г (88% от теории) целевого соединения в виде аддукта с 1 молем соляной кислоты и 0,5 моля воды

Тпл > 300°C

Элементарный анализ

C₂₁H₂₁F₂N₃O₃ x HCl x 1/2 H₂O

	C	H	N	Cl	F
Рассчитано	56,4	5,2	9,4	8,0	8,5
Найдено	56,1	5,35	9,4	7,45	8,25

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D) δ = 9,24 (с, 1H, H_у C-2), 8,06 (д, 1H, H_у C-5), 6,03 (д, 1H, H_у C-5'), 5,88 (м, 1H, H_у C-4'), 4,47 (м, 1H), 4,37 (м, 1H), 4,22 (м, 2H), 4,04 (м, 1H), 3,96 (м, 1H, H_у C-779¹, H_у C-2, циклопропил-CH), 2,99 (м, 1H, H_а у C-3'), 2,84 (м, 1H, H_у C-6'), 2,58 (м 1H, H_а у C-3'), 2,48 (м, 1H, H_у C-7), 1,57 (м, 2H, циклопропил-CH₂), 1,42 ч/милл (м, 2H, циклопропил-CH₂)

Пример 5

(1'SR, 2'RS, 6'Λ)-1-циклопропил-7-(2'-этил-оксикарбонилэмино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота

рац.

A

1,35 г (5 ммоль) 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 0,6 г (5 ммоль) 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана и 1,3 г (6 ммоль) целевого соединения по примеру В нагревают в смеси 30 мл ацетонитрила и 15 мл диметилформамида 3 часа с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 30 мл воды и добавкой уксусной кислоты устанавливают pH = 4, отфильтровывают осадок, суспендируют в воде и основательно перемешивают, снова отфильтровывают и сушат при 50°C.

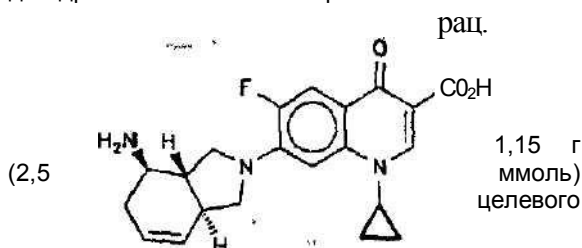
Выход: 2,2 г (97% от теории)

Т.пл: 197-199°C

¹H-ЯМР (дейтер. диметилсульфоксид). 6 = 8,57 (с, 1H); 7,78 (д, 1H); 7,34 (шир, д, 1H); 7,04 (д, 1H); 5,88 (д, 1H); 5,70 (м, 1H); 4,02 (к, 2H); 3,68-3,93 (м, 5H); 3,49 (м, 1H); 2,48-2,72 (м, 2H); 1,93-2,08 (м, 2H); 1,08-1,33 ч/милл (м, 7H).

Пример 6

(1'SR, 2'RS, 6'3P)-7-(2'-амино-8'-азабицикло-[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



соединения по примеру 5 нагревают в смеси из 25 мл 10%-ной калиевой щелочи и 12,5 мл 1,2-этандиола 3 часа с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 50 мл метанола и 35 мл воды, 10%-ной соляной кислотой устанавливают pH = 4-5, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат при 50°C.

Выход: 0,9 г (82% от теории) целевого соединения в виде аддукта с 1 молем соляной кислоты и 1 молем воды

Т.пл/ >300°C

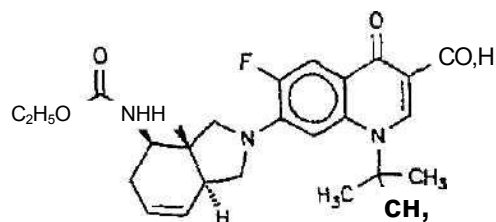
Элементарный анализ.
HClx H₂O

	C	H	N	F
Рассчитано:	57,6	5,7	9,6	4,3
Найдено	57,5	5,5	9,5	4,1

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D). 6= 9,18 (с, 1H); 8,14 (д, 1H); 7,39 (д, 1H); 6,06 (д, 1H); 5,89 (м, 1H); 4,38 (м, 1H); 4,22 (м, 1H); 4,06 (м, 1H); 3,97 (м, 2H); 3,64 (м, 1H); 2,88-3,05 (м, 2H); 2,57 (м, 2H); 1,68 (м, 2H); 1,39 ч/милл (м, 2H).

Пример 7

(VSR, 2'RS, 6'3Я)-1-трет-бутил-7-(2'-этилоксикарбониламино) - 8' -азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



рац.

Это соединение получают аналогично примеру 5 из 1,4 г (5 ммоль) 1-трет-бутил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты и целевого соединения по примеру В.

Выход¹ 2,3 г (98% от теории) целевого соединения в виде аддукта с 0,5 моля диметилформамида.

Т.пл. 256-257°C.

Элементарный анализ

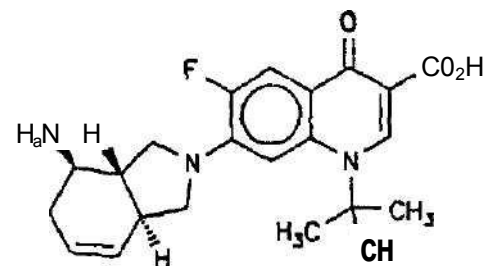
C₂₅H₃₀FN₃O₅ x 0,5 C₃H₇NO.

	C	H	N	F
Рассчитано."	62,7		9,7	3,7
Найдено:	62,45	6,65	9,6	3,6

¹H-ЯМР (дейтер. хлороформ) 5=8,94 (с, 1H); 7,87 (д, 1H); 6,91 (д, 1H); 5,87 (д, 1H); 5,75 (м, 1H); 5,03 (шир, 1H); 4,16 (м, 2H); 4,01 (м, 1H); 3,82 (м, 1H); 3,70 (м, 1H); 3,60 (м, 1H); 3,33 (м, 1H); 2,65-2,77 (м, 2H); 2,03-2,13 (м, 2H); 1,92 (с, 9H); 1,28 ч/милл (м, 3H).

Пример 8

(1'SR, 2'RS, 6^)-7-(2'-амино-8'-азабицикло-[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-1-трет-бутил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



рац.

1,2 г (2,3 ммоль) целевого соединения по примеру 7 нагревают в смеси 25 мл 10%-ной калиевой щелочи и 12,5 мл 1,2-этандиола 3 часа с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 25 мл воды, 10%-ной соляной кислотой устанавливают значение pH = 6-7, отфильтровывают осадок, промывают водой, сушат при 50°C.

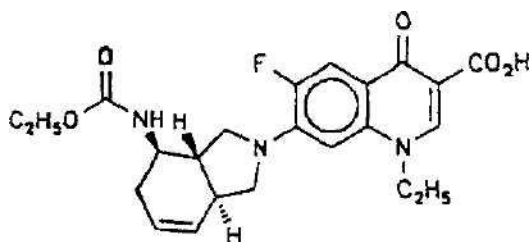
Выход¹ 0,95 г (96% от теории).

Т.пл.. >300°C

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D). 8= 9,44 (с, 1H); 8,19 (д, 1H); 7,47 (д, 1H); 6,04 (д, 1H); 5,88 (м, 1H); 4,38 (м, 1H); 4,37 (м, 1H); 4,16 (м, 1H); 4,05 (м, 1H); 3,97 (м, 1H); 3,63 (м, 1H); 2,87-3,04 (м, 2H); 2,50-2,64 (м, 2H); 2,11 ч/милл (с, 9H).

Пример 9

(1'SR, 2'RS, 6'5P)-1-этил-7-(2'-этилоксикарбониламино - 8' - азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-6-фтор-1, 4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



рац.

1,3 г (5 ммоль) 1-этил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 0,6 г (5 ммоль) 1,4-дизабицикло[2 2 2]октана и 1,3 г (6 ммоль) целевого соединения по примеру В нагревают в смеси 15 мл ацетонитрила и 7,5 мл диметилформамида 3 часа с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 10 мл ацетонитрила, 20 мл воды и 2,5 мл уксусной кислоты. Осадок отфильтровывают, промывают смесью ацетонитрила и воды в соотношении 1:1 и сушат при 50°C.

Выход 2,1 г (95% от теории)

Тпл 293-295°C

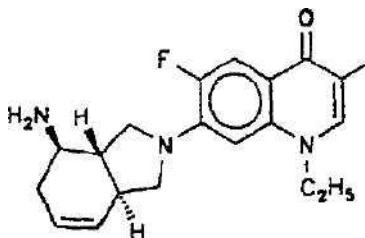
Элементарный анализ C₂₃H₂₆FN₃O₅

	C	H	N	F
Рассчитано	62,3	5,9	9,5	4,3
Найдено	61,35	6,05	9,35	4,1

¹H-ЯМР {дейтер д и метил сульфоксид} δ = 8,82 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 6,62 (д, 1H), 5,88 (д, 1H), 5,70 (м, 1H), 4,49 (к, 2H), 4,03 (к, 2H), 3,70-3,86 (м, 3H), 3,48 (м, 1H), 3,28 (м, 1H), 2,48-2,69 (м, 2H), 1,94-2,07 (м, 2H), 1,41 (т, 3H), 1,20 ч/милл (т, 3H).

Пример 10

(1'SR, 2'RS, 6'5P)-7-(2'-амино-8'-азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



CO₇H

рац.

1,35 г (3 ммоль) целевого соединения по примеру 9 нагревают в смеси 30 мл 10%-ной калиевой щелочи и 15 мл 1,2-этандиола 4 часа с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 30 мл ацетонитрила, 10%-ной соляной кислотой устанавливают значение pH = 2. Осадок

отфильтровывают, промывают смесью ацетонитрила с водой в соотношении 1:1, сушат при 50°C.

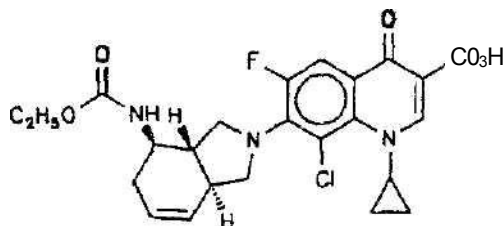
Выход 1,20 г (98% от теории) целевого соединения в виде гидрохлорида

Тпл >300°C

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D) δ = 9,14 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 6,05 (д, 1H), 5,89 (м, 1H), 4,75 (к, 2H), 4,36 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,50-2,63 (м, 2H), 1,78 ч/милл (т, 3H).

Пример 11

(1'SR, 2'RS, 6'5P)-8-хлор-1-циклопропил-7-(2'-этилоксикарбониламино - 8' - азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



рац.

1,5 г (5 ммоль) 8-хлор-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 0,6 г (5 ммоль) 1,4-дизабицикло[2 2 2]октана и 1,3 г (6 ммоль) целевого соединения, по примеру В, нагревают в смеси 15 мл ацетонитрила и 7,5 мл диметилформамида 3 часа с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 35 мл воды, добавкой уксусной кислоты устанавливают значение pH = 4, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат при 50°C.

Выход 2,3 г (94% от теории)

Тпл 225-227°C

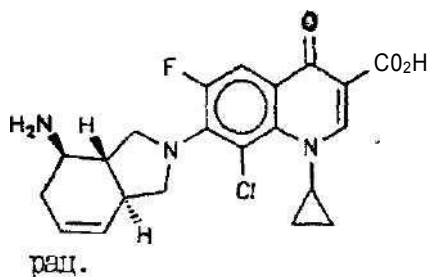
Элементарный анализ C₂₄H₂₅ClFN₃O₅

	C	H	N	Cl	F
Рассчитано	58,8	5,1	8,6	7,2	3,9
Найдено	58,55	5,4	8,65	7,05	4,05

¹H-ЯМР (дейтер хлороформ) δ = 8,86 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 5,85 (д, 1H), 5,74 (м, 1H), 4,65 (шир, 1H), 4,30 (м, 1H), 4,07-4,19 (м, 3H), 4,04 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,57 (дд, 1H), 3,48 (дд, 1H), 2,64-2,78 (м, 2H), 1,98-2,12 (м, 2H), 1,39 (м, 1H), 1,27 (м, 3H), 1,17 (м, 1H), 1,05 (м, 1H); 0,81 ч/милл (м, 1H).

Пример 12

(1'SR, 2'RS, 6'5P)-7-(2'-амино-8'-азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



1,0 г (2 ммоль) целевого соединения, по примеру 11, нагревают в смеси 20 мл 10%-ной калиевой щелочи и 10 мл 1,2-этандиола 3 часа с обратным холодильником. После охлаждения добавкой 10%-ной соляной кислотой устанавливают значение pH = 6, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат при 50°C.

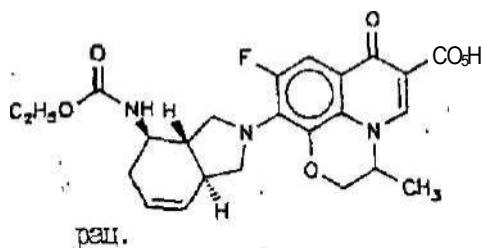
Выход: 0,8 г (96% от теории).

Т.пл. >300°C

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D): δ = 9,43 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 6,04 (д, 1H), 5,89 (м, 1H); 4,81 (м, 1H), 4,48 (м, 1H), 4,23 (м, 1H); 4,07 (м, 2H), 3,94 (м, 1H), 2,98 (м, 1H); 2,89 (м, 1H), 2,45-2,61 (м, 2H); 1,76 (м, 1H), 1,45 (м, 1H); 1,32 (м, 1H); 1,08 ч/милл (м, 1H).

Пример 13

(1'SR, 2'RS, 6'3P)-10-(2'-этилоксикарбонил-амино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-9-фтор-2,3-дигидро-3-метил-7-оксо-7Н-пиридо[1,2,3-cie][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота



1,4 г (5 ммоль) 9,10-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-7-оксо-7Н-пиридо[1,2,3-cie][1,4]бензоксазин-6-карбоновой кислоты, 0,6 г (5 ммоль) 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана и 1,3 г (6 ммоль) целевого соединения, по примеру В, нагревают в смеси 15 мл ацетонитрила и 7,5 мл диметилформамида нагревают 7 часов с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 20 мл ацетонитрила, 20 мл воды и 2,5 мл уксусной кислоты. Осадок отфильтровывают, снова суспендируют в 40 мл смеси ацетонитрила с водой, энергично перемешивают, снова отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды и сушат при 50°C.

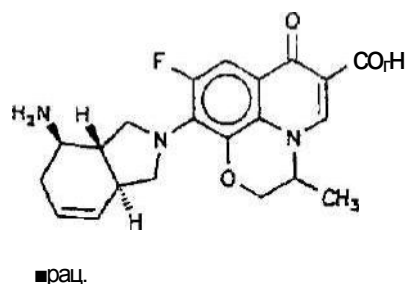
Выход: 1,6 г (67% от теории)

Т.пл.: 275-286°C

¹H-ЯМР (дейтер. диметилсульфоксид) S = 8,88 (с, 1H, H у C-5); 7,52 (д, 1H, H у C-8), 7,30 (д, 1H, NH); 5,84 (д, 1H, H у C-5'); 5,68 (м, 1H, H у C-4'); 4,88 (к, 1H, H у C-3); 4,53 (д, 1H, H у C-2), 4,24 (д, 1H, H у C-2), 4,00 (к, 2H, этокси-CH₂), 3,71-3,83 (м, 3H); 3,66 (м, 1H); 3,58 (м, 1H, H у C-779' и H у C-2'); 2,47-2,57 (м, 2H, H у C-3' и H у C-6); 2,00 (м, 1H, H у C-3'); 1,89 (м, 1H, H у C-Г); 1,46 (д, 3H, CH₃ у C-3); 1,18 ч/милл (т, 3H, этокси-CH₃)

Пример 14

(1'SR, 2'RS, 6^)-10-(2'-амино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-9-фтор-2,3-дигидро-3-метил-7-ОКСО-7Н - пиридо[1,2,3-cie][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота



1,2 г (2,5 ммоль) целевого соединения, по примеру 13, нагревают в 25 мл 10%-ной калиевой щелочи в течение 10 часов с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 10 мл ацетонитрила, 10%-ной соляной кислотой устанавливают pH = 6-7, осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды, сушат при 50°C.

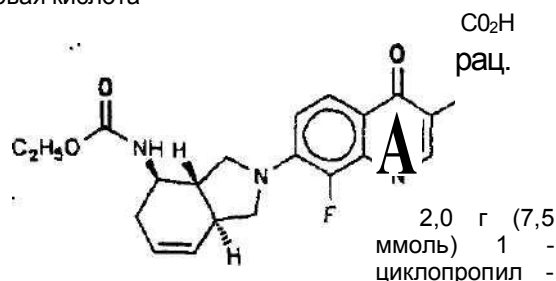
Выход: 0,95 г (95% от теории).

Т.пл. >300°C.

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D): δ = 9,44 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 5,97 (м, 2H); 5,76 (м, 1H); 4,82-4,98 (м, 2H); 4,70 (м, 1H), 4,40-4,54 (м, 2H), 4,17 (м, 1H); 4,07 (т, 1H); 3,39 (м, 1H); 2,98-3,12 (м, 2H); 2,64 (м, 1H); 1,86 ч/милл (д, 3H).

Пример 15

(1'SR, 2'RS, 6'ЭР)-1-циклопропил-7-(2'-этилоксикарбониламино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-8-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



7,8-дифтор-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 1,7 г (15 ммоль) 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана и 1,9 г (9 ммоль) целевого соединения, по примеру В, нагревают в 75 мл диметилсульфоксида а 1 час при 100°C. Растворитель отгоняют в глубоком вакууме, остаток перемешивают с ацетонитрилом, отфильтровывают и сушат при 100°C.

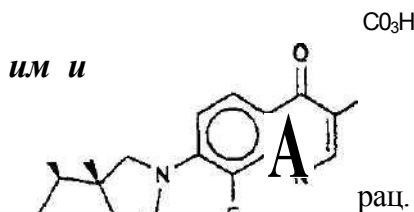
Выход: 3,1 г (90% от теории)

Т.пл.: 278-280°C

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D): δ = 9,20 (с, 1H, H у C-2); 8,32 (д, 1H, H у C-5); 7,39 (дд, 1H, H у C-6); 5,95 (д, 1H, H у C-5'); 5,88 (дд, 1H, H у C-4'); 4,40 (м, 3H, H у C-2', H у C-7' и H у C-9'); 4,15 (м, 3H, циклопропил-CH и этокси-CH₂); 3,85 (т, 1H, H у C-7'); 3,64 (т, 1H, H у C-9'); 2,85 (м, 2H, H у C-3' и H у C-6'); 2,23 (м, 2H, H у СИ' и H у C-3'), 1,55 (м, 2H, циклопропил-CH₂); 1,42 ч/милл (м, 5H, циклопропил-CH₂);

и этокси-CH₃)**Пример 16**

(1'SR, 2'RS, 6^A)-7-(2'-амино-8'-азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил) - 8 - хлор - 1 - циклопропил-8-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



2,3 г

(5

ммоль)

целевого соединения, по примеру 15, нагревают в смеси 50 мл 10%-ной калиевой щелочи и 25 мл 1,2-этандиола 6 часов с обратным холодильником. Прибавляют 50 мл метанола и устанавливают полуконцентрированной соляной кислотой значение pH = 4-5. Осадок отфильтровывают, суспендируют в 35 мл метанола, соляной кислотой устанавливают значение pH = 2-3 и после прибавления 35 мл воды основательно перемешивают, снова фильтруют, промывают небольшим количеством воды и сушат при 100°C.

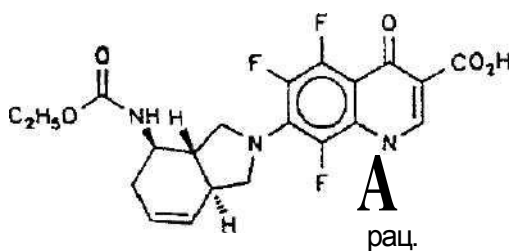
Выход 1,6 г (84% от теории) целевого соединения в виде гидрохлорида

Тпл >300°C

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D) δ = 9,22 (с, 1H, H у C-2), 8,37 (д, 1H, H_уC-5), 7,39 (дд, 1H, H_уC-6), 6,05 (д, 1H, H у C-5'), 5,89 (дд, 1H, H у C-4'), 4,47 (м, 1H), 4,37 (м, 1H), 4,18 (м, 1H), 4,05 (м, 1H, H у C-2', H_а у C-7', H_а у C-9' и циклопропил-CH), 3,99 (т, 1H, H_б у C-9'), 3,67 (т, 1H, H_б у C-7'), 3,00 (м, 1H, H_а у C-3'), 2,92 (м, 1H, H_уC-6'), 2,55 (м, 2H, H_уC-1' и H_уC-3'), 1,55 (м, 2H, циклопропил-CH₂), 1,42 ч/милл (м, 2H, циклопропил-CH₂).

Пример 17

(1'SR, 2'RS, 6'SR)-1-циклопропил-7-(2'-этилоксикарбониламино-8'-азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил) - 5,6,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



1,8 г (6 ммоль) 1-циклопропил-5,6,7,8-тетрафтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 0,7 г (6 ммоль) 1,4-диазабицикло-[2 2 2]-ктана и 1,5 г (7,2 ммоль) целевого соединения, по примеру В, нагревают в смеси 15 мл ацетонитрила и 7,5 мл диметилформамида 3 часа с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 20 мл ацетонитрила, 20 мл воды и 2,5 мл уксусной кислоты. Осадок отфильтровывают, суспендируют в 40 мл смеси ацетонитрила с водой

(1 1), снова отфильтровывают, промывают водой, сушат при 50°C

Выход 2,55 г (87% от теории)

Тпл 242-244°C

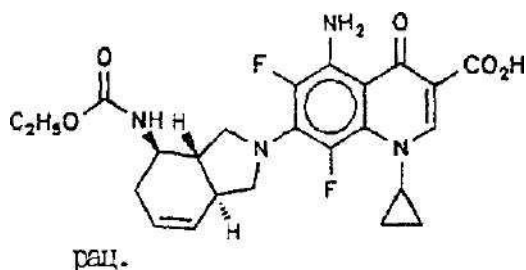
Элементарный анализ C₂₄H₂₄F₃N₃O₅

	C	H	N	F
Рассчитано	58,7	4,9	8,6	11,6
Найдено	58,65	5,2	8,7	11,35

¹H-ЯМР (дайте хлороформ) δ = 8,66 (с, 1H), 5,84 (д, 1H), 5,75 (м, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,82-4,05 (м, 4H), 3,77 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 1,96-2,10 (м, 2H), 1,28 (м, 3H), 1,06-1,24 ч/милл (м, 4H).

Пример 18

(1'SR, 2'RS, 6^A)-5-амино-1-циклопропил-7-(2'-этилоксикарбониламино-8'-азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



2,5 г (2,5 ммоль) целевого соединения, по примеру 17 помещают в 50 мл диметилсульфоксида, пропускают в течение 8 часов газообразный аммиак и нагревают до 140°C. После охлаждения добавляют до 100 мл воды, 10%-ной соляной кислотой устанавливают значение pH = 2-3, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат при 50°C.

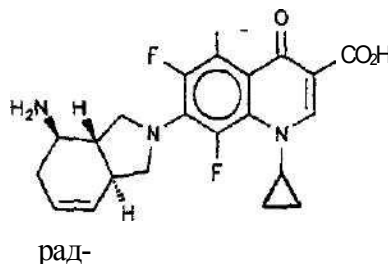
Выход 1,9 г (78% от теории)

Тпл 225-229°C

¹H-ЯМР (дейтер диметилсульфоксид) δ = 8,44 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,12 (шир, 2H), 5,83 (д, 1H), 5,68 (м, 1H), 3,93-4,04 (м, 3H), 3,46-3,81 (м, 5H), 2,46-2,61 (м, 2H), 2,03 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 0,97-1,21 ч/милл (м, 7H).

Пример 19

(1'SR, 2'RS, 6^A)-5-амино-(2'-амино-8'-азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-8-хлор-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



1,2 г (2,6 ммоль) целевого соединения, по

примеру 18, нагревают в смеси 20 мл 10%-ной калиевой щелочи и 10 мл 1,2-этандиола 15 часов с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 10 мл ацетонитрила, 10%-ной соляной кислотой устанавливают значение pH = 3-4, выдерживают при 0°C 4 часа, осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды, сушат при 50°C.

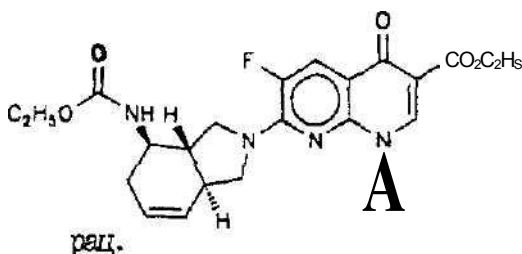
Выход: 1,1 г (95% от теории) целевого соединения в виде гидрохлорида.

Т пл. >300°C

¹H-ЯМР (дейтер диметилсульфоксид). 5 = 8,46 (с, 1H), 8,39 (шир, 2H), 7,16 (шир, 2H), 5,90 (д, 1H), 5,70 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,69-3,82 (м, 3H), 3,53 (м, 2H), 2,56-2,68 (м, 2H), 2,23 (м, 1H); 2,07 (м, 1H), 1,00-1,21 ч/милл (м, 7H).

Пример 20

Этиловый эфир (VSR, 2'RS, 6'SR)-1-циклопропил-7-(2'-этилоксикарбониламино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты



1,24 г (4 ммоль) этилового эфира 7-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты, 0,48 г (4 ммоль) 1,4-диазабицикло[2.2]октана и 0,84 г (6 ммоль) целевого соединения, по примеру В, растворенного в 20 мл ацетонитрила, перемешивают 3 часа при комнатной температуре. Смесь выливают в воду, экстрагируют метиленхлоридом, объединенные экстракты сушат сульфатом натрия, сгущают. Сырой продукт очищают хроматографией на колонке с 100 г силикагеля (63-200 мкм) с смесью циклогексана и ацетона (1.1).

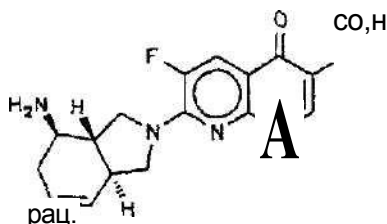
Выход: 0,5 г (26% от теории).

Rf = 0,18 (смесь циклогексана с ацетоном в соотношении 1:1)

¹H-ЯМР (дейтер. хлороформу 6 = 8,45 (с, 1H), 8,00 (д, 1H, J = 13 Гц), 5,86 (д, 1H); 5,72 (м, 1H); 4,94 (шир, д, 1H); 4,38 (к, 2H), 3,86-4,25 (м, 5H), 3,33-3,70 (м, 3H), 2,50-2,84 (м, 2H), 1,90-2,15 (м, 2H), 0,80-1,34 ч/милл (м, ЮН).

Пример 21

(1'SR, 2'RS, 6^A)-7-(2'-амино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



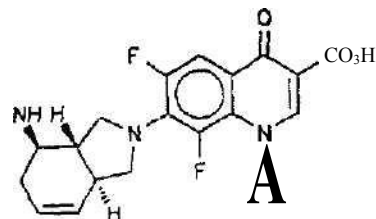
Это соединение получают из 0,1 г (0,2 ммоль) целевого соединения, по примеру 20, аналогично примеру 10. Выход: 0,08 г (95% от теории) целевого соединения в виде гидрохлорида.

Т пл.: >300°C

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D)- 9,17 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 6,05 (дд, 1H); 5,89 (д, 1H); 4,46-4,78 (м, 3H); 3,55-4,15 (м, 3H), 2,82-3,04 (м, 2H); 2,42-2,64 (м, 2H); 1,58 (м, 2H); 1,30 ч/милл (м, 2H).

Пример 22

(1'SR, 2'RS, 6^A)-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(2'-метиламино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



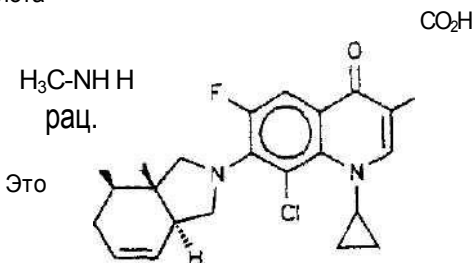
рац.

0,84 г (3 ммоль) 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 0,68 г (6 ммоль) 1,4-диазабицикло[2.2]октана и 0,65 г (4,6 ммоль) целевого соединения, по примеру Г, нагревают в смеси 10 мл ацетонитрила и 5 мл диметилформамида в течение 21 часа с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 20 мл ацетонитрила и 10 мл воды, добавкой 10%-ной соляной кислоты устанавливают значение pH = 3-4. Осадок отфильтровывают, суспендируют в 30 мл смеси ацетонитрила и воды (1.1), снова отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды, сушат при 50°C.

Выход: 1,15 г (85% от теории); 9,24 (с, 1H), 8,06 (д, 1H); 6,04 (д, 1H); 5,90 (м, 1H); 4,47 (ш, 1H); 4,37 (м, 1H), 4,21 (м, 2H), 3,94 (м, 1H), 3,87 (м, 1H); 3,06 (с, 3H); 2,98 (м, 1H); 2,84 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,46 (м, 1H); 1,58 (м, 2H); 1,41 ч/милл (м, 2H).

Пример 23

(1'SR, 2'RS, 6^A)-8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(2'-метиламино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



соединение получают аналогично примеру 22 из 0,9 г (3 ммоль) 8-хлор-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 0,34 г (3 ммоль) 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана и 0,61 г (3,6 ммоль) целевого соединения, по примеру Г.

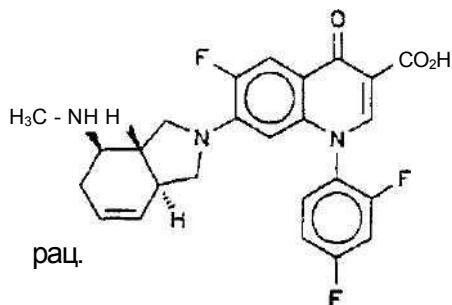
Выход 1,3 г (92% от теории) целевого соединения в виде гидрохлорида

Т.пл. >300°C

^1H -ЯМР ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$)- 5= 9,43 (с, 1H); 8,15 (д, 1H); 6,06 (д, 1H); 5,92 (м, 1H); 4,81 (м, 1H); 4,51 (м, 1H); 4,24 (м, 1H); 4,14 (м, 1H); 3,87-3,9б (м, 2H); 3,05 (с, 3H); 2,88-3,03 (м, 2H); 2,48-2,63 (м, 2H); 1,74 (м, 1H); 1,47 (м, 1H); 1,33 (м, 1H); 1,12ч/милл (м, 1H)

Пример 24

(VSR, 2'RS, 6"SR) - 1 - (2,4-дифторфенил) - 6 - фтор-1,4-дигидро-7-(2'-метиламино-8'-азабицикло-[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



Это соединение получают аналогично примеру 22 из 0,85 г (2,5 ммоль) 1-(2,4-дифторфенил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 0,50 г (4,5 ммоль) 1,4-диазабицикло-[2 2 2]октана и 0,76 г (5 ммоль) целевого соединения, по примеру Г

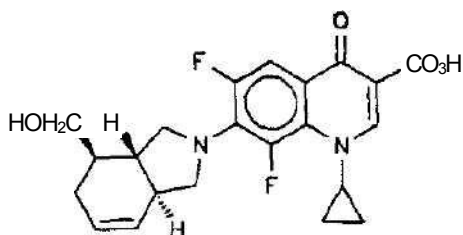
Выход: 0,6 г (47% от теории) целевого соединения в виде гидрохлорида

Т.пл. >300°C

^1H -ЯМР ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$). 8= 9,01 (с, 1H); 8,20 (д, 1H); 7,70 (м, 1H); 7,34 (м, 2H); 5,95 (д, 1H); 5,86 (м, 1H); 4,28 (м, 1H); 3,7-3,9 (м, 3H); 3,01 (с, 3H); 2,94 (м, 1H); 2,82 (м, 1H); 2,50 (м, 1H); 2,41 ч/милл (м, 1H)

Пример 25

(VRS, 2'RS, 6^)-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(2'-гидроксиметил-8'-азабицикло-[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



0,9 г (3 ммоль) 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 0,35 г (3 ммоль) 1,4-диазабицикло[2 2 2]октана и 0,7 г (4,5 ммоль) целевого соединения, по примеру Д, нагревают в смеси 10 мл ацетонитрила и 5 мл диметилформамида 4 часа с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 10 мл воды

и 1,5 мл уксусной кислоты. Осадок отфильтровывают, суспендируют в 40 мл смеси ацетонитрила с водой (11), снова отфильтровывают, сушат при 50°C.

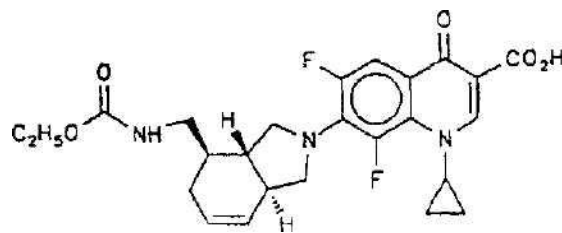
Выход 0,95 г (76% от теории).

Т.пл. 244-247°C.

^1H -ЯМР (дейтер. диметилсульфоксид): 5 = 8,58 (с, 1H); 7,67 (д, 1H); 5,87 (д, 1H); 5,75 (м, 1H); 4,07 (м, 1H); 3,78 (м, 2H); 3,68 (с, 1H); 3,27-3,52 (м, 3H); 2,40 (м, 1H); 2,23 (м, 1H); 1,82-1,95 (м, 2H); 1,62 (м, 1H); 1,08-1,23 ч/милл (м, 4H)

Пример 26

(1'RS, 2'RS, 6^)-1-циклопропил-7-(2'-этилоксикарбониламинометил-8'-азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



0,6 г (2,1 ммоль) 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 0,25 г (2,1 ммоль) 1,4-диазабицикло-[2 2 2]октана и 0,7 г (3,1 ммоль) целевого соединения по примеру Е нагревают в смеси 8 мл ацетонитрила и 4 мл диметилформамида 3 часа с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 10 мл ацетонитрила, 10 мл воды и 1 мл уксусной кислоты. Осадок отфильтровывают, суспендируют в 20 мл смеси ацетонитрила с водой (1:1), снова отфильтровывают, сушат при 50°C.

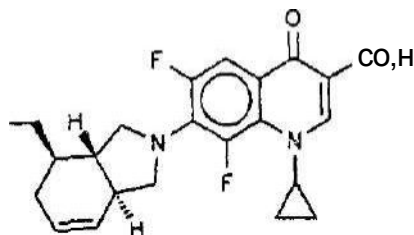
Выход 0,8 г (79% от теории).

Т.пл.: 220-222°C

^1H -ЯМР (дейтер. хлороформ). 6= 8,70 (с, 1H, Н у С-2); 7,77 (д, 1H, Н у С-5); 5,86 (д, 1H, Н у С-5'); 5,77 (м, 1H, Н у С-4'), 4,81 (шир, 1H, NH), 4,13 (м, 2H, этокси-CH₂), 3,96 (м, 1H, циклопропил-CH), 3,77 (Н у CH₂-NH и Ha у C-9'); 3,60 (м, 1H, Ha у C-7'); 3,36 (м, 1H, H_б и C-9'), 3,14 (м, 1H, H_б у C-7'); 2,37-2,51 (м, 2H, Ha у C-3' и Н у C-6'), 2,04 (м, 1H, Н у C-2'), 1,94 (м, 1H, Н у C-3'), 1,73 (м, 1H, Н у C-Г); 1,08-1,22 ч/милл (м, 7H, циклопропил-CH₂ и этокси-CH₃).

Пример 27

(1'RS, 2'RS, 6^)-7-(2'-аминометил-8'-азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-карбоновая кислота



0,75 г (1,5 ммоль) целевого соединения, по примеру 26, нагревают в смеси 15 мл 10%-ной калиевой щелочи и 4 мл 1,2-этандиола в течение 3 часов с обратным холодильником. После охлаждения прибавляют 15 мл ацетонитрила, устанавливают 10%-ной соляной кислотой значение pH = 2-3. Осадок отфильтровывают, промывают смесью ацетонитрила с водой (1:1), сушат при 50°C.

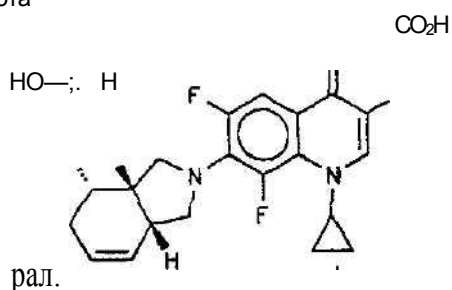
Выход 0,6 г (90% от теории) целевого соединения в виде гидрохлорида.

Тпл 236-240°C

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D) δ = 9,24 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 6,01 (д, 1H), 5,90 (м, 1H), 4,47 (м, 1H), 4,18 (м, 2H), 4,06 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,58 (д, 1H), 3,28 (т, 1H), 2,73 (м, 2H), 2,50 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,56 (ы, 2H), 1,42 ч/милл (м, 2H).

Пример 28

(1'RS, 2'RS, 6^Λ)-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(2'-гидроксиметил-8'-азабицикло[4,3,0]нон-4'-ен-8'-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



Это соединение получают аналогично примеру 9 из 0,59 г (3 ммоль) 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты и 0,69 г (4,5 ммоль) целевого соединения, по примеру Ж.

Выход 1,1 г (88% от теории)

Тпл 270-272°C

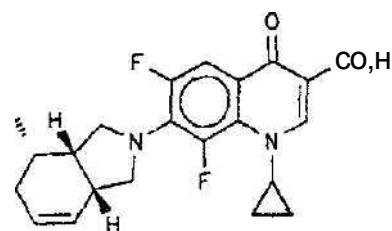
Элементарный анализ C₂₂H₂₂F₂N₂O₄

	C	H	N	F
Рассчитано	63,5	5,3	6,7	9,1
Найдено	63,85	5,5	6,7	8,8

¹H-ЯМР (дейтер диметилсульфоксид) δ = 8,58 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 5,77 (м, 1H), 5,55 (д, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,68 (м, 1H), 3,47 (м, 2H), 3,28-3,42 (м, 3H), 2,88 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 2,06 (м, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,08-1,24 ч/милл (м, 4H).

Пример 29

(1'RS, 2'SR, 6'P3)-1-циклопропил-7-(2'-этилоксикарбониламинометил-8'-азабицикло[4,3,0]нон-4'-ен-8'-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



рац.

Это соединение получают аналогично примеру 9 из 0,63 г (2,23 ммоль) 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты и 0,60 г (2,68 ммоль) целевого соединения, по примеру З.

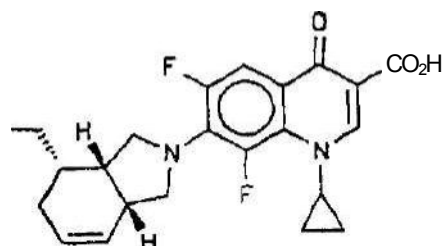
Выход 0,7 г (65% от теории)

Тпл 226-229°C

¹H-ЯМР (дейтер хлороформ) δ = 8,71 (с, 1H); 7,76 (д, 1H), 5,79 (м, 1H), 5,54 (д, 1H), 4,91 (шир, 1H), 4,12 (м, 3H), 3,96 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,18 (м, 2H), 2,91 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,20 (м, 2H), 1,91 (м, 1H), 1,08-1,33 ч/милл (м, 7H).

Пример 30

(1'RS, 2'SR, 6^Λ3)-7-(2'-аминометил-8'-азабицикло[4,3,0]нон-4'-ен-8'-ил)-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



H,N

рац.

Это соединение получают аналогично примеру 10 из 0,48 г (1,0 ммоль) целевого соединения, по примеру 29.

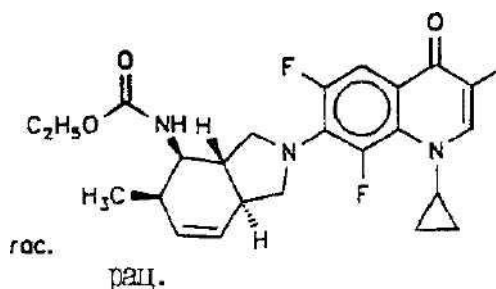
Выход 0,39 г (86% от теории) целевого соединения в виде гидрохлорида.

Тпл 304°C

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D) δ = 9,20 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 5,91 (м, 1H), 5,68 (д, 1H), 4,43 (м, 2H), 4,12 (м, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 3,28-3,42 (м, 2H), 3,14 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,46 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,56 (м, 2H), 1,38 ч/милл (м, 2H).

Пример 31

(1'SR, 2'RS, 3'RS, 6'5P)-1-циклопропил-7-(2'-этилоксикарбониламино-3'-метил-8'-азабицикло[4,3,0]нон-4'-ен-8'-ил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота

CO₂H

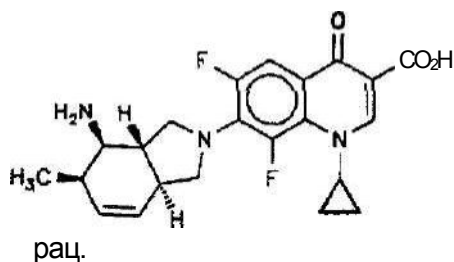
Это соединение получают аналогично примеру 9 из 0,59 г (2,1 ммоль) 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты и 0,6 г (2,6 ммоль) целевого соединения, по примеру И

Выход 0,8 г (78% от теории)

Т пл 258-259°C

Пример 32

(1'SR, 2'RS, 3'RS, 6^Λ)-7-(2'-амино-3'-метил-8'-азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



Это соединение получают аналогично примеру 10 из 0,6 г (1,23 ммоль) целевого соединения, по примеру 31

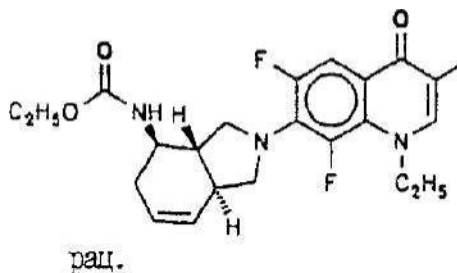
Выход 0,55 г (99% от теории) целевого соединения в виде гидрохлорида

Т пл >300°C

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D) δ = 9,24 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 5,98 (д, 1H), 5,86 (м, 1H), 4,47 (м, 1H), 4,07-4,32 (м, 3H), 3,95 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 1,57 (м, 2H), 1,40 (м, 2H), 1,32 м/мл (д, 3H)

Пример 33

(1'SR, 2'RS, 6^Λ)-1-этил-7-{2'-этилоксикарбониламино-8'-азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил}-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота

CO₂H

Это соединение получают аналогично примеру 9 из 1,12 г (4,16 ммоль) 1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

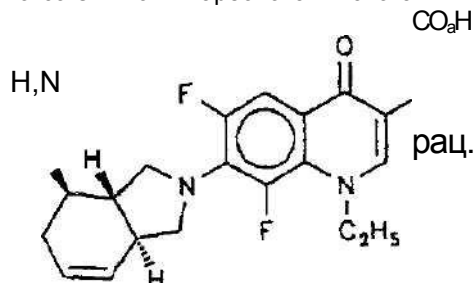
и 1,05 г (5,0 ммоль) целевого соединения, по примеру В

Выход 1,9 г (99% от теории)

Тпл 285-287°C

Пример 34

(1'SR, 2'RS, 6'3P)-7-(2'-амино-8'-азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



Это

соединение получают аналогично примеру 10 из 0,6 г (1,23 ммоль) целевого соединения, по примеру 33

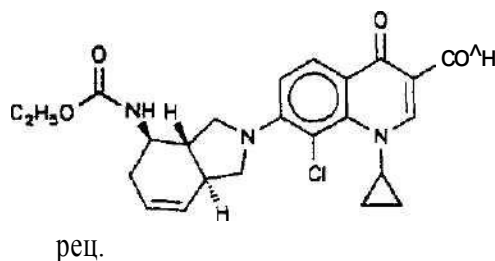
Выход 1,44 г (97% от теории) целевого соединения в виде гидрохлорида

Т пл >300°C

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D) δ = 9,12 (с, 1H), 8,10 (д, 1H), 6,02 (д, 1H), 5,88 (м, 1H), 4,94 (м, 2H), 4,37 (м, 1H), 4,21 (м, 2H), 4,03 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,83 (м, 1H), 2,58 (м, 1H), 2,49 (м, 1H), 1,78 м/мл (т, 3H)

Пример 35

(1'SR, 2'RS, 6^Λ)-8-хлор-1-циклопропил-7-(2'-этилоксикарбониламино-8'-азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



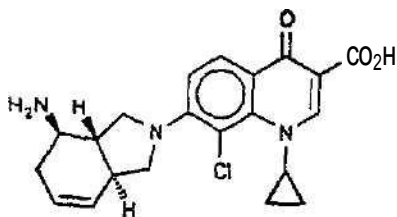
1,06 г (3,75 ммоль) 8-хлор-1-циклопропил-7-фтор-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 0,84 г (7,5 ммоль) 1,4-дизабицикло[2,2,2]октана и 0,95 г (4,5 ммоль) целевого соединения, по примеру В, нагревают в 35 мл диметилсульфоксида в течение 4 часов до 100°C. Растворитель отгоняют в глубоком вакууме, остаток перемешивают с ацетонитрилом, отфильтровывают и сушат при 100°C

Выход 1,5 г (85% от теории)

Тпл 260-261°C

Пример 36

(1'SR, 2'RS, 6'5P)-7-(2'-амино-8'-азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-8-хлор-1-циклопропил-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



рац.

Это соединение получают аналогично примеру 16 из 1,5 г (3,2 ммоль) целевого соединения, по примеру 35

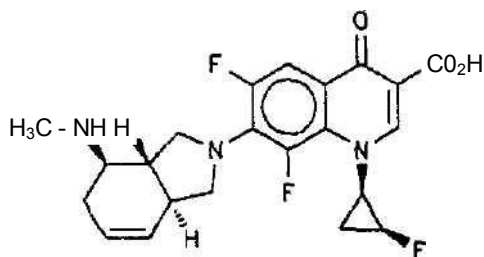
Выход 0,72 (52% от теории) целевого соединения в виде гидрохлорида

Т пл >300°C

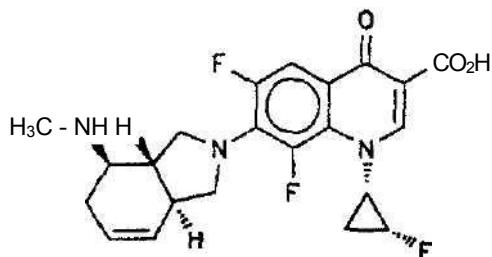
Пример 37

6,8-дифтор-1-[(1RS, 2SP)-2-фторциклопропил-1,4-дигидро-7-[(1^Λ 2'RS, 6^Λ)-2'-метиламино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота и

6,8-дифтор-1-[(1^Λ 2P, 2P?)2-фторциклопропил-1,4-дигидро-7-[(1^Λ 2'RS, 6^ΛSR)-2'-MeTHnaMHHO-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



рац.



рад-

151 мг (0,5 ммоль) 6,7,8-трифтор-1-[(1P, 28P)-2-фторциклопропил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, 63 мг (0,55 ммоль) 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана и 84 мг (0,55 ммоль) целевого соединения, по примеру Г, нагревают в смеси из 2 мл ацетонитрила и 1 мл диметилформамида в течение 1 часа с обратным холодильником. После охлаждения суспензию отфильтровывают, осадок суспендируют в 30 мл воды, снова отфильтровывают, сушат при 70°C.

Выход 93 мг (43% от теории)

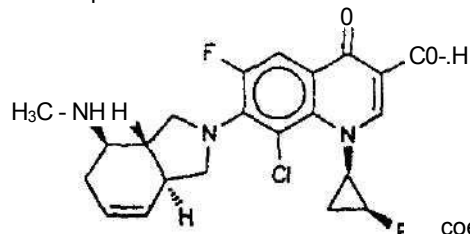
Т пл >300°C

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D) δ = 9,20 и 9,24 (2с, 1H), 8,08 (д, 1H), 6,04 (д, 1H), 5,90 (м, 1H), 5,14 (дм, 1H), 4,38 (м, 1H), 4,32 (м, 1H), 4,20 (м, 2H), 3,82-3,98 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,98 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 1,78-2,04 ч/милл (м, 2H)

Пример 38

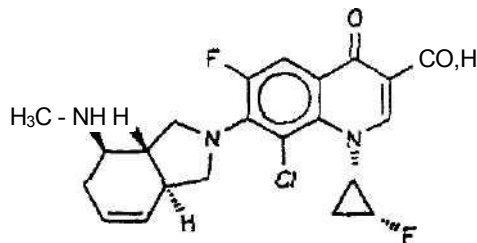
в-хлор-6-фтор-1-KIRS, 28P)-2-фторциклопропил-1,4-дигидро-7-[(1^Λ3P, 2'RS, 6'3P)-2'-метиламино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота и

8-хлор-6-фтор-1-[(1SR, 2P8)-2-фторциклопропил-1,4-дигидро-7-[(1^ΛSR, 2'RS, 6^ΛSR)-2'-MeTWiaMH-но-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



рац.

Это соединение получают аналогично примеру 37 из 159 мг (0,5 ммоль) 8-хлор-6,7-



рац.

дифтор-1-[(1RS, 2SR) - 2 - фторциклопропил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты и 84 мг (0,56 ммоль) целевого соединения, по примеру Г

Выход 130 мг (58% от теории)

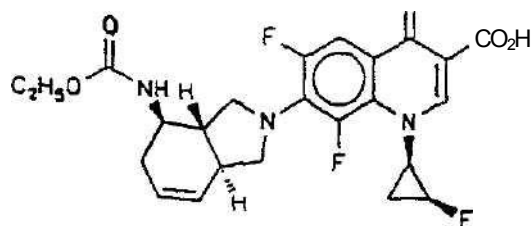
Тпл 247-249°C

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D) δ = 9,22 и 9,43 (д и с, 1H), 8,16 (д, 1H), 6,05 (д, 1H), 5,92 (м, 1H), 5,07 и 5,20 (дм, 1H), 4,64 и 4,80 (2м, 1H), 4,41-4,54 (м, 1H), 4,18 и 4,26 (2м, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,86-3,97 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,98 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 1,88 и 2,07 (2м, 1H), 1,43 и 1,72 ч/милл (2м, 1H)

Пример 39

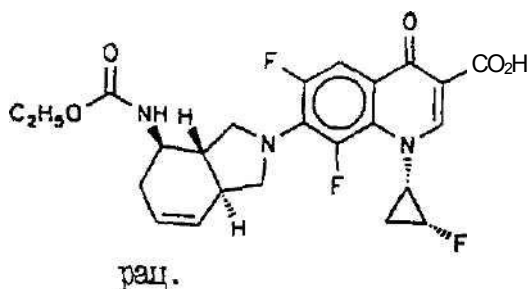
6,8-дифтор-1-[(1P5, 2SP)-2-фторциклопропил-1,4-дигидро-7-[(1^ΛSR, 2'RS, ниламино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота и

6,8-дифтор-1-[(1SR, 1,4-дигидро-7-[(1^ΛSR, 2'RS, 6'8«)-2'-этилоксикарбонил-амино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



рац.

О



Это соединение получают аналогично примеру 37 из 301 мг (1 ммоль) 6,7>8-Трп0ТОр-1-[(1R, 23P)-2-фторциклопропил]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты и 231 мг (1,1 ммоль) целевого соединения, по примеру В.

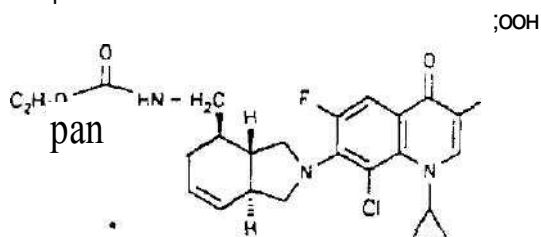
Выход 428 мг (89% от теории).

Тпл 282-283X.

^1H -ЯМР ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$)- 6= 9,16 и 9,22 (2с, 1H); 8,04 (д, 1H); 5,91 (д, 1H); 5,85 (м, 1H); 5,13 (дм, 1H); 4,37 (м, 3H); 4,16 (м, 4H); 3,91 (м, 1H); 2,72-2,87 (м, 2H); 2,20 (м, 2H); 1,66-2,04 (м, 2H); 1,42ч/милл (т, 3H)

Пример 40

(1'RS, 2'RS, 6 \wedge)-8-хлор-1-циклопропил 7-(2'-этоксикарбониламинометил - 8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



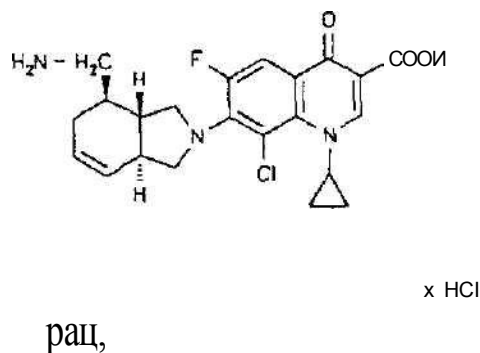
Это соединение получают, подвергая взаимодействию 8-хлор-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с целевым соединением, по примеру Е, как описано в примере 26

Выход количественный

^1H -ЯМР (дейтер дим етил сульфоксид). 5 = 8,81 (с, 1H, 2H); 7,89 (д, 1H, 5H); 7,19 (т, 1H, карбамат-NH); 5,71 и 5,58 (2м, 2x1H, HC=CH); 4,38 (м, 1H, циклопропил-H); 3,99 (к, 2H, этил-CH₃); 3,45-3,40 (м, 3И); 3,12 (м, 1H); 3,00 (м, 2H); 2,30 (м, 2H); 2,12 (м, 1H); 1,96-1,87 (м, 2H); 1,20-1,11 (м, 5H, 2хциклопропил-H, этил-CH₃); 1,00-0,90 ч/милл (м, 2H, 2хциклопропил-H)

Пример 41

(1'RS, 2'RS, 6'SR)- 7-(2'-аминометил-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



x HCl

Соединение по примеру 40 подвергают превращению, как описано в примере 27.

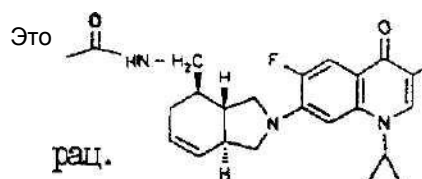
Выход: 82% от теории, гидрохлорид.

^1H -ЯМР (дейтер. диметилсульфоксид): 5 = 8,82 (с, 1H, 2H); 7,91 (д, 1H, 5H); 5,88 и 5,80 (2м, 2x1H, HC=CH); 4,39 (м, 1H, циклопропил-H); 3,45-3,35 (м, 3H); 3,18 (м, 1H); 2,80 (м, 2H); 2,46 (м, 1H); 2,31 (м, 1H); 2,19 (м, 1H); 2,06 (м, 2H); 1,19-0,95 ч/милл (2м, 2 % 2H, 4 x циклопропил-H).

Пример 42

(1'RS, 2'RS, 6 \wedge У1-циклопропил-7-(2'-этоксикарбониламинометил - 8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота

C₂H₅O с оон



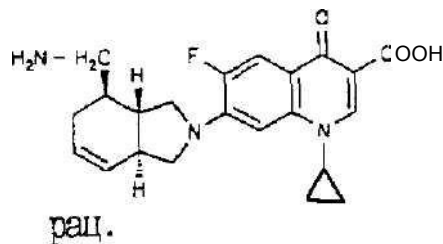
соединение получают, подвергая взаимодействию 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с целевым соединением по примеру Е, как описано в примере 26

Выход 95% от теории.

^1H -ЯМР (дейтер. диметилсульфоксид) 8 = 8,61 (с, 1H, 2H); 7,81 (д, 1H, 5H); 7,49 (д, 1H, 8H); 7,21 (т, 1H, карбамат-NH); 5,80 и 5,63 (2м, 2x1 H, HC=CH); 4,00 (к, 2H, этил-CH₂); 3,82-3,78 (м, 2H); 3,63 (м, 1H); 3,18-3,00 (м, 4H); 2,38 (м, 2H); 2,00 (м, 2H); 1,89 (м, 1H); 1,30 (м, 2H, 2 x циклопропил-H); 1,17 ч/милл (м, 5H, 2 x циклопропил-H, этил-CH₃)

Пример 43

(1'RS, 2'RS, 6'SR)- 7-(2'-аминометил-В'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



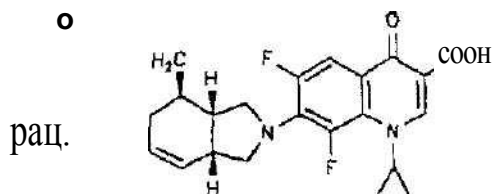
x HCl

Это соединение получают, подвергая взаимодействию соединение по примеру 42, как это описано в примере 27.

Выход 72% от теории, гидрохлорид
¹H-ЯМР (дейтер диметилсульфоксид): 5 = 8,64 (с, 1H, 2H); 7,87 (д, 1H, 5H); 7,51 (д, 1H, 8H); 5,84 и 5,68 (2м, 2х1H, HC=CH); 3,84-3,78 (м, 2H); 3,68 (м, 1H); 3,17 (и, 1H), 3,09 (м, 1H), 2,81 (м, 2H); 2,53 (м, 2H); 2,36 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 2,05 (м, 1H); 1,31-1,19 ч/милл (2м, 2х2H, 4 х циклопропил-Н)

Пример 44

(1'RS, 2'RS, 6'5PI-циклопропил-7-(2'-этоксикарбониламинометил - 8'-азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-6,8-дифтор - 1,4 - дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



Это

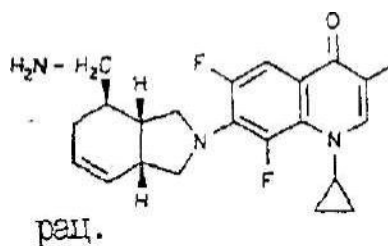
соединение получают, подвергая взаимодействию 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с целевым соединением, по примеру К, как это описано в примере 26

Выход 91% от теории.

¹H-ЯМР (дейтер. хлороформ): 5 = 8,71 (с, 1H, 2H); 7,80 (д, 2H, 5H), 5,80 и 5,67 (2м, 2х1H, HC=CH); 4,80 (т, 1H, карбамат-NH); 4,12 (к, 2H, этил-CH₂); 3,97 (м, 2H); 3,86 (м, 1H), 3,81 (м, 1H); 3,54 (м, 1H), 3,37 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,38-2,25 (м, 2H), 2,00-1,90 (м, 2H); 1,30-1,20 (м, 5H, 2 х циклопропил-Н, этил-CH₃), 1,14 ч/милл (м, 2H, 2 х циклопропил-Н)

Пример 45

(1'RS, 2'RS, 6'8)-7-(2'-аминометил-8'-азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



COOH

на

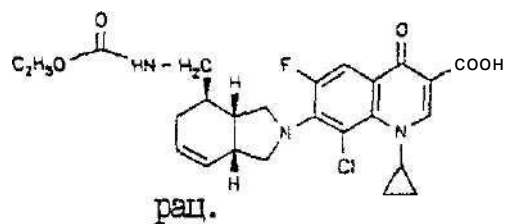
Это соединение получают, превращая продукт по примеру 44, как описано в примере 27

Выход. 84% от теории, гидрохлорид.

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D) 5 = 9,21 (с, 1H, 2H); 8,04 (д, 1H, 5H), 5,91 и 5,80 (2м, 2х1H, HC=CH); 4,45(м, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,18 (м, 2H); 3,92 (м, 1H); 3,55(м, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,08 (м, 1H); 2,69-2,58 (м, 2H); 2,47 (м, 1H); 2,19 (м, 1H); 1,57-1,40 ч/милл (2м, 2х2H и 4 х циклопропил-Н).

Пример 46

(1'RS, 2'RS, 6'5)-8-хлор-1-циклопропил-7-(2'-



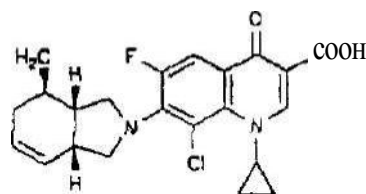
Это соединение получают, подвергая взаимодействию В-хл ор-1-циклопропи л-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с целевым соединением, по примеру К, как описано в примере 26.

Выход: количественный

Т пл : >300°C.

Пример 47

(1'RS, 2'RS, 6'3)-7-(2'-аминометил-8'-азабицикло[4 3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-8-хлор-1-циклопропил-6-фтор - 1,4 - дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



НС!

рац.

Это соединение получают превращением продукта по примеру 46, как описано в примере 27.

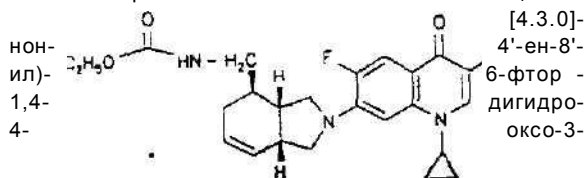
Выход 58% от теории, гидрохлорид.

Т.пл ■ >300°C

Пример 48

(TRS, 2'RS, 6'Я5)-7-(2'-аминометил-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота

этилоксикарбониламинометил - 8'-азабицикло-



хинолинкарбоновая кислота

рац

Это соединение получают превращением 1-циклопропил - 6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты с целевым соединени-

соон

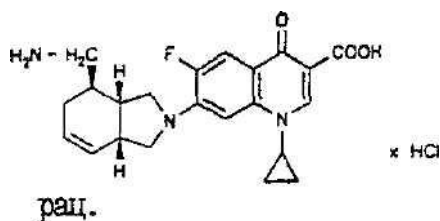
ем, по примеру К, как описано в примере 26.

Выход. 75% от теории.

Т.пл.: >300°C

Пример 49

(1'RS, 2'RS, 6'P5)-7-(2'-аминометил-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



C₂H₅O
рац.

Это соединение получают превращением продукта по примеру 48, как описано в примере 27.

Выход: 77% от теории, гидрохлорид.

Т пл ■ >300°C.

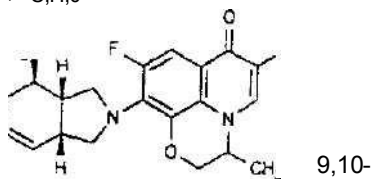
Пример 50

(1'RS, 2'RS, 6'Pr3)-10-(2'-этилоксикарбонил-а ми н ометил-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-9-фтор-2,3-дигидро-3-метил-7-оксо-7Н-пиридо[1,2,3-de][1,4]бензоксазин-6-карбоновая

кислота COOH

иы - H, C, H, O

рац.



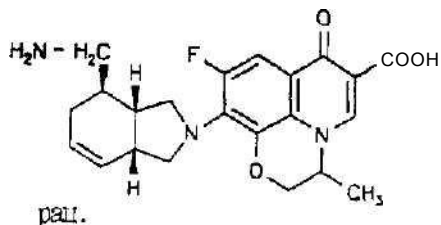
Это соединение получают взаимодействием дифтор-2,3-дигидро-3-метил-7-оксо-7Н-пиридо-[1,2,3-de][1,4]бензоксазинкарбоновой кислоты с целевым соединением, по примеру К, как описано в примере 13

Выход. 80% от теории

Тпл. 190°C

Пример 51

(1'RS, 2'RS, 6^3)-10-(2'-аминометил-8'-азабицикло[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил) - 9-фтор-2,3-дигидро-3-метил-7-оксо-7Н-пиридо[1,2,3-sie][1,4]бензоксазин-6-карбоновая кислота



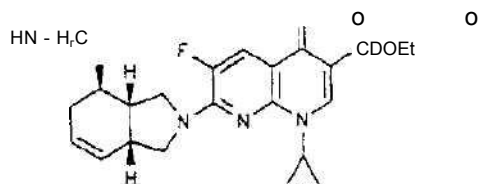
Это соединение получают превращением продукта по примеру 50, как описано в примере 14

Выход" 95% от теории, гидрохлорид.

Т пл.; >300°C.

Пример 52

Этил-(1'RS, 2'RS, 6^Э)-1-циклопропил-7-(2-этилоксикарбониламинометил- 8' -азабицикло-[4 3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1, 8-нафтиридин-3-карбоксилат



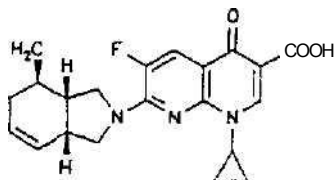
Смесь из 828 мг (2,6 ммоль) этил-7-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата, 900 мг (4 ммоль) продукта по примеру К и 20 мл ацетонитрила перемешивают три дня при комнатной температуре. Затем отфильтровывают и в вакууме створившуюся часть и раствор сгущают в вакууме. Сырой продукт подвергают хроматографической очистке (растворитель - смесь дихлорметана, метанола и концентрированного аммиака в соотношении 15:4:5).

Выход - 700 мг (56% от теории).

¹H-ЯМР (дейтер диметилсульфоксид) δ = 8,36 (с, 1H, 2H), 7,81 (д, 1H, 5H); 7,21 (т, 1H, карбамат-NH); 5,73 и 5,67 (2м, 2х1 H, HC=CH), 4,20 и 3,99 (2к, 2х2H, 2 х этил-CH₂); 3,86 (м, 1H), 3,78 (м, 1H); 3,56 (м, 2H); 3,13-3,01 (м, 2H), 2,89 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 2,18 (м, 2H), 1,88 (м, 2H); 1,26 (2т, 2х3H, 2 х этил-CH₃); 1,02 и 0,88 ч/милл (2х2H, 4 х циклопропил-H).

Пример 53

(1'RS, 2'RS, 6'3)-7-(2'-аминометил-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



H₃N -

на

рац.

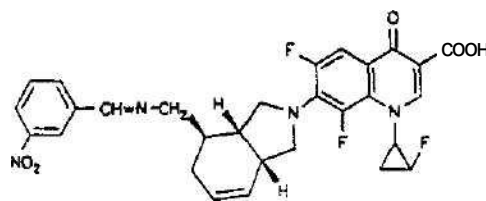
0,70 г продукта, по примеру 52_т перемешивают в 7 мл 1,2-этандиола и 10 мл 10%-ной калиевой щелочи в течение 4 часов при 130°C. После охлаждения разбавляют ацетонитрилом и устанавливают разбавленной соляной кислотой значение pH = 2. Затем сгущают в вакууме до объема приблизительно 10 мл и осаждают продукт добавкой ацетона. Кристаллы сушат при 50°C в вакуумном сушильном шкафу.

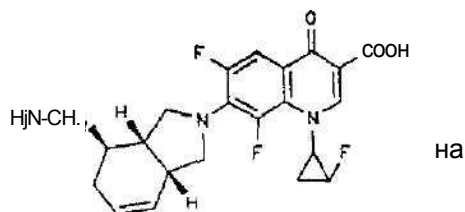
Выход - 0,30 г (47% от теории), гидрохлорид.

Т.пл : >300°C

Пример 54

Гидрохлорид 7-[(1'RS, 2'RS, 6'RS)-2'-аМННО-метил - 8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил]-6,8-дифтор-[(1 RS, 2SR)-2H\$Тор4НWонponHn]-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты





В

А 380 мг (1 ммоль) (1RS, 2RS, 6RS)-2-аминометил - 8-азабicyclo[4 3 0]нон-4-ен-бис-трифторацетага (продукт по примеру Л) смешивают в 1 мл ацетонитрила с 112 мг (1 ммоль) 1,4-диазабicyclo[2 2 2]октана и раствором 155 мг 3-нитробензальдегида в 1 мл ацетонитрила Смесь перемешивают 1 час при комнатной температуре, разбавляют 1 мл диметилформамида, смешивают с 224 мг (2 ммоль) 1,4-диазабicyclo[2 2 2]октана и 270 мг (0,9 ммоль) 6,7,8-Тр^АТор-1-[(1RS, 2SR)-2-фторциклопропил]- 1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты и нагревают 1 час с обратным холодильником Сгущают, перемешивают с водой, отфильтровывают и сушат при 80°C в глубоком вакууме

Выход 480 мг 6,8-дифтор-1-[(ШЗ, 2SR) - 2-фторциклопропил] - 1,4 - дигидро - 7-ф(1'RS, 2'RS, 6Кё)-2'-(3-нитробензилиденаминометил)-8-азабicyclo[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил]-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Rt = 0,5 (силикагель, смесь дихлорметана, метанола и 17%-ного аммиака в соотношении 30 8 1)

Б 450 мг продукта со стадии А растворяют в приблизительно 30 мл дихлорметана и смешивают с 3 мл 3 н соляной кислотой Смесь перемешивают с 30 мл воды Водную фазу отделяют промывают дихлорметаном и лиофилизуют

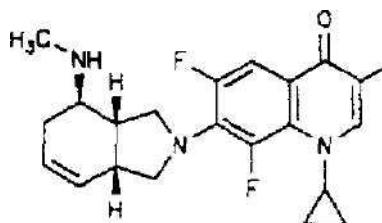
Выход 170 мг гидрохлорида 7-[(1'RS, 2'RS, 6К5)-2'-аминометил-8'-азабicyclo[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил]-6,8-дифтор-1-[(1РЗ, 28Я>-2-фторциклопропил)-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты

Rf = 0,06 (силикагель, смесь дихлорметана, метанола и 17%-ного аммиака в соотношении 30 8 1)

¹H-ЯМР (CF₃CO₂D) 5 = 5,07 м и 5,2 ч/милл (м, 1H, CH-F)

Пример 55

(1'SR, 2'RS, 6^H-циклопропил-6^H-дифтор-1,4-дигидро-7-(2'-метиламино-8'-азабicyclo[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



COOH

на

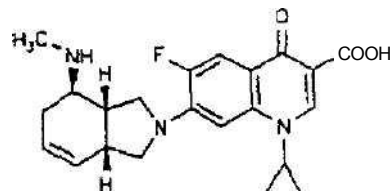
Это соединение получают, подвергая взаимодействию 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с целевым соединением, по примеру Н, как описано в примере 22

Выход 61% от теории, гидрохлорид

Т пл >300°C

Пример 56

(1'SR, 2'RS, 6^3)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(2'-метиламино-8'-азабicyclo[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



рац.

х на

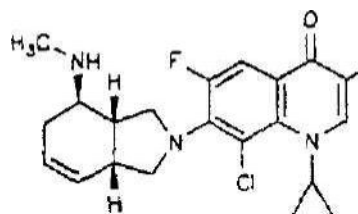
Это соединение получают, подвергая взаимодействию 1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолин и карбоновую кислоту с целевым соединением, по примеру Н, как описано в примере 22

Выход 60% от теории, гидрохлорид

Т пл >300°C

Пример 57

(1'SR, 2'RS, 6'Я5)-8-хлор-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(2'-метиламино-8'-азабicyclo[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



COOH

х HCl

рад,

Это соединение получают, подвергая взаимодействию 8-хлор-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с целевым соединением по примеру Н, как описано в примере 22

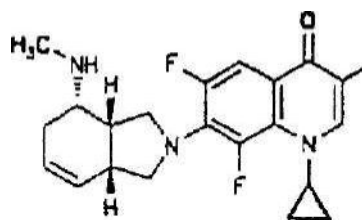
Выход 70% от теории, гидрохлорид

Т пл >300°C

Пример 58

(1'SR, 2'SR, 6RS)-1-циклопропил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(2'-метиламино-8'-азабicyclo[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота

рац.



COOH

x HO

рад-

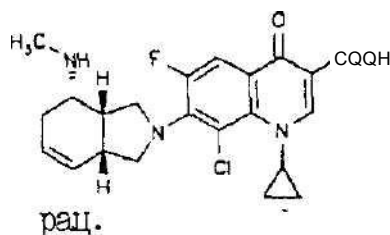
Это соединение получают, подвергая взаимодействию 1-циклопропил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с целевым соединением по примеру О, как описано в примере 22

Выход 35% от теории, гидрохлорид

Т пл >300°C

Пример 59

(VSR, 2'SR, 6'P3)-8-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(2'-метиламино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



рац.

на

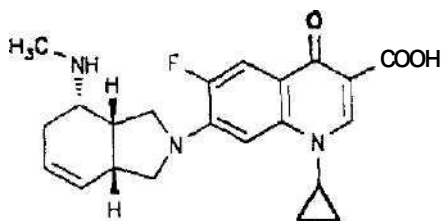
Это соединение получают, подвергая взаимодействию 8-хлор-1-циклопропил-6,7-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновую кислоту с целевым соединением по примеру О, как описано в примере 22

Выход 78% от теории, гидрохлорид

Т пл >300°C

Пример 60

(TSR, 2'SR, 6^3)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(2'-метиламино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



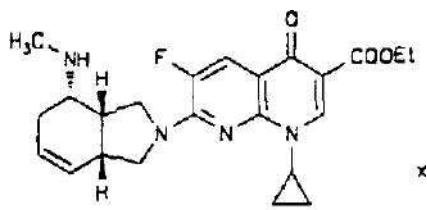
на

рац.

фтор-1,4-дигидро-7-(2'-метиламино-8'-азабицикло-
[4 3 0]нон-4'-ен-8'-ил)-4 - оксо -1,8 - нафтиридин-3-
карбоксилат

неї

рац.



рац.

2 на

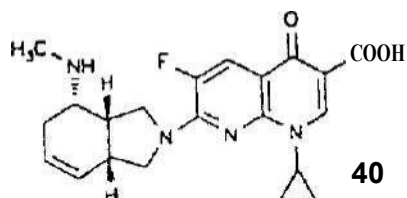
Это соединение получают, подвергая взаимодействию этил-7-хлор-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро - 4 - оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат с целевым соединением, по примеру О, как описано в примере 52. Обработкой небольшим количеством разбавленной соляной кислоты получают гидрохлорид.

Выход - 91% от теории

Rf = 0,64 (смесь метанола, дихлорметана и концентрированного аммиака в соотношении 15:4:0,5)

Пример 62

(1'SR, 2'SR, 6'P3)-1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(2'-метиламино-8'-азабицикло[4.3.0]нон-4'-ен-8'-ил) - 4 - оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



40

Это соединение получают, превращая продукт по примеру 61, как описано в примере 27

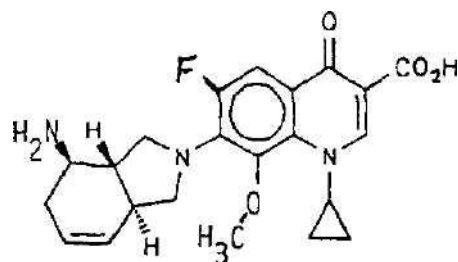
Выход 89% от теории, гидрохлорид

T_{пл} >3СКТС

Rf = 0,32 (смесь метанола, дихлорметана и концентрированного аммиака в соотношении 15:5:0,5)

Пример 63

7-[(1SR, 2RS, 6RS) - 2 - амино - 8 - азабицикло-[4 3 0]нон-4-ен-8-ил)]-1-циклопропил-6-фтор - 1,4-дигидро-8-метокси-3-хинолинкарбоновая кислота



Смесь 590 мг (7,2 ммоль) 1-циклопропил-6,7-дифтор - 1,4 - дигидро - 8 - метокси - 4 - оксо - 3-

хинолинкарбоновой кислоты в 6 мл ацетонитрила и 3 мл диметилформамида вместе с 233 мг (2,08 ммоль) 1, 4 - диазабицикло[2.2.2]октана и 530 мг (2,52 ммоль) (1SR, 2RS, 6RS)-2-оксикарбониламино - 8 - азабицикло[4.3.0]нонена (по примеру В) нагревают с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Сгущают в вакууме и остаток очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси дихлорметана, метанола и 17 %-ного аммиака в соотношении 150:20:1. Получают 0,5 г 1-циклопропил-7-KISR, 2RS, 6RS)-2-анилинкар-

бониламино -8- азабицикло[4,3,0]-нон-4-ен-8-ил}-6-фтор-1,4-дигидро-8-метокси-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, которую размешивают при температуре 130°C в течение 3 часов в смеси 3 мл этиленгликоля и 10 мл 10%-ного едкого кали. После охлаждения добавляют ацетонитрил, pH среды доводят до 6-7 путем добавления разбавленной соляной кислоты, выпавший осадок отсасывают, промывают водой и сушат в вакууме при температуре 65°C.

Выход: 240 мг вышеуказанного целевого продукта ст.пл. >330°C

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв Лесі Українки, 26
(044)295-81-42,295-61-97

Підписано до друку 5 у У 2001 р. Формат 60x84, 1/8. Г Q
обл -вид арк. Тираж 50 прим Зам

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
