



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 78047

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 499/00

C07D 519/00

C07D 513/00

C07D 495/00

C07D 487/00

C07D 471/00

C07D 498/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ 6-АЛКІЛІДЕНПЕНЕМУ

1

2

(21) 20041109834

(22) 30.04.2003

(24) 15.02.2007

(86) PCT/US03/13429, 30.04.2003

(31) 60/377,048

(32) 01.05.2002

(33) US

(46) 15.02.2007, Бюл. № 2, 2007 р.

(72) Абе Такао, JP, Мацунага Хіросі, JP, Міхіра
Адо, JP, Сато Тісато, JP, Усіроготи Хідекі, JP,
Сато Коїті, JP, Такасаки Цуйосі, JP, Венкатесан
Аранпакам Мудумбай, US, Мансоур Тарек Су-
хайл, US

(73) УАЙТ, US

(56) EP 0 321 186 A 21.06.1989

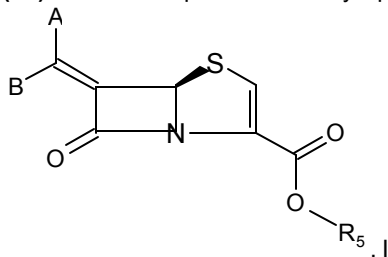
EP 0 232 966 A 19.08.1987

WO 87 00525 A 29.01.1987

WO 94 10178 A 11.05.1994

OSBORNE N F ET AL: "A NOVEL AND
STEREOCONTROLLED SYNTHESIS OF (5R)-(Z)-6-
(1-METHYL-1,2,3-TRIAZOL-4-
YL METHYLENE)PENEM-3-CARBOXYLIC ACID, A
POTENT BROAD SPECTRUM BETA-LACTAMASE
INHIBITOR" JOURNAL OF THE CHEMICAL
SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS,
CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH, GB, no. 6,
1989

(57) 1. Спосіб отримання сполук формули I



де

один із замісників А або В означає водень, а інший
означає арил, необов'язково заміщений одним абодвома R₂, гетероарил, необов'язково заміщений
одним або двома R₂, конденсований біциклічний
гетероарил, необов'язково заміщений одним або
двома R₂, конденсований трициклічний гетеро-
арил, необов'язково заміщений одним або двома
R₂, циклоалкіл, необов'язково заміщений одним
або двома R₂, алкіл, необов'язково заміщений од-
ним або двома R₂, алкеніл, необов'язково заміще-
ний одним або двома R₂, алкініл, необов'язково
заміщений одним або двома R₂, насичену або час-
тково насичену гетероциклічну групу, необов'язко-
во заміщену одним або двома R₂; і де будь-який з
вказаних гетероарильних залишків, що містить
NH-групу в циклі, може необов'язково бути замі-
щений R₁ при вказаному атомі азоту;R₅ являє собою H, C1-C6-алкіл, C5-C6-циклоалкіл
або CHR₃OCO-C1-C6-алкіл або сіль;R₁ являє собою H, необов'язково заміщений алкіл,
необов'язково заміщений арил, необов'язково за-
міщені гетероарил або моно- або біциклічні наси-
чені гетероциклічні групи, необов'язково заміще-
ний циклоалкіл, необов'язково заміщений алкеніл,
необов'язково заміщений алкініл за умови, що
атом вуглецю, який безпосередньо зв'язаний з N,
не повинен входити до складу подвійного або по-
трійного зв'язку; необов'язково заміщений перф-
торалкіл, необов'язково -S(O)_p-заміщений алкіл
або арил, де р дорівнює 0-2, необов'язково замі-
щений -C=O-гетероарил, необов'язково заміщений
-C=O-арил, необов'язково заміщений -C=O-алкіл,
необов'язково заміщений -C=O-циклоалкіл, не-
обов'язково заміщену моно- або біциклічну наси-
чену -C=O-гетероциклічну групу, необов'язково
заміщений C1-C6-алкіларил, необов'язково замі-
щений C1-C6-алкілгетероарил, необов'язково за-
міщений арил-C1-C6-алкіл, необов'язково заміще-
ний гетероарил-C1-C6-алкіл, необов'язково
заміщену моно- або біциклічну насичену C1-C6-
алкілгетероциклічну групу, необов'язково заміще-
ний арилалкеніл, що містить 8-16 атомів вуглецю, -

(13) C2

(11) 78047

(19) UA

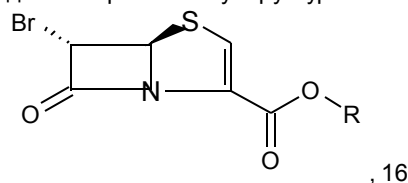
CONR₆R₇, -SO₂NR₆R₇, необов'язково заміщений арилалкілоксиалкіл, необов'язково заміщений алкіл-О-алкіларил, необов'язково заміщений алкіл-О-алкілгетероарил, необов'язково заміщений арилоксиалкіл, необов'язково заміщений гетероарилоксиалкіл, необов'язково заміщений арилоксиарил, необов'язково заміщений арилоксигетероарил, необов'язково заміщений С1-С6-алкіларилоксиарил, необов'язково заміщений С1-С6-алкіларилоксигетероарил, необов'язково заміщений алкіларилоксиалкіламіновмісні групи, необов'язково заміщені алкоксикарбоніл, необов'язково заміщений арилоксикарбоніл або необов'язково заміщений гетероарилоксикарбоніл; R₂ являє собою водень, необов'язково заміщений С1-С6-алкіл, необов'язково заміщений С2-С6-алкеніл, необов'язково заміщений С2-С6-алкініл, галоген, ціано, N-R₆R₇, необов'язково заміщений С1-С6-алкокси, гідрокси; необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, COOR₆, необов'язково заміщені алкіларилоксиалкіламіновмісні групи, необов'язково заміщені арилокси, необов'язково заміщений гетероарилокси, необов'язково заміщений С3-С6-алкенілокси, необов'язково заміщений С3-С6-алкінілокси, С1-С6-алкіламіно-С1-С6-алкокси, алкілендіокси, необов'язково заміщену арилокси-С1-С6-алкіламіновмісну групу, С1-С6-перфторалкіл, необов'язково S(O)_q-заміщений С1-С6-алкіл, необов'язково S(O)_q-заміщений арил, де q дорівнює 0, 1 або 2, CONR₆R₇, гуанідино- або включену в цикл гуанідиногрупу, необов'язково заміщений алкіларил, необов'язково заміщений арилалкіл, необов'язково заміщений С1-С6-алкілгетероарил, необов'язково заміщений гетероарил-С1-С6-алкіл, необов'язково заміщену моно- або біциклічну насичену С1-С6-алкілгетероциклічну групу, необов'язково заміщений арилалкеніл, що містить від 8 до 16 атомів вуглецю, SO₂NR₆R₇, необов'язково заміщений арилалкілоксиалкіл, необов'язково заміщений арилоксиалкіл, необов'язково заміщений гетероарилоксиалкіл, необов'язково заміщений арилоксиарил, необов'язково заміщений арилоксигетероарил, необов'язково заміщений гетероарилоксиарил, необов'язково заміщений С1-С6-алкіларилоксиарил або необов'язково заміщений С1-С6-алкіларилоксигетероарил; R₃ являє собою водень, С1-С6-алкіл, С5-С6-циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил; R₆ і R₇ незалежно являють собою Н, необов'язково заміщений С1-С6-алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений С1-С6-алкіларил, необов'язково заміщений арилалкіл, необов'язково заміщений гетероариалкіл, необов'язково заміщений С1-С6-алкілгетероарил, R₆ і R₇ разом можуть утворювати 3-7-членну насичену циклічну систему, що необов'язково містить один або два гетероатоми, таких як N-R₁, O, S=(O)_n, де n = 0-2; вказаний спосіб включає:

(а) конденсацію відповідним чином заміщеного альдегіду 17

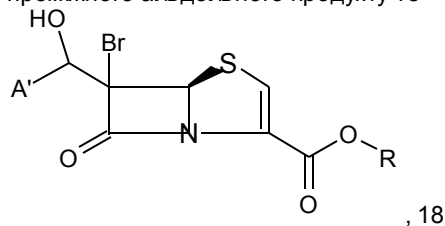
A'-CHO, 17

де А' являє собою А, такий, як визначено вище, коли В являє собою водень; або В, такий, як ви-

значено вище, коли А являє собою водень, з похідним 6-бромпенему структури 16

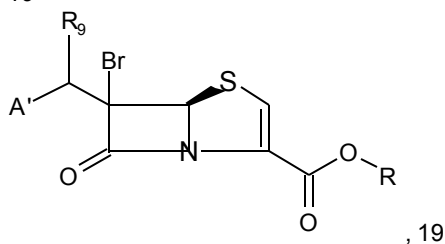


де R являє собою п-нітробензил, в присутності кислоти Льюїса і м'якої основи при низькій температурі, яка приводить до утворення проміжного альдольного продукту 18



де А' і R такі, як визначено вище;

(b) взаємодію проміжної сполуки 18 з хлорангідридом або ангідридом кислоти формули (R₈)Cl або (R₈)₂O або з тетрагалогенметаном формули C(X₁)₄ і трифенілфосфіном, де R₈ являє собою, алкіл-SO₂, арил-SO₂, алкіл-CO або арил-CO; X₁ являє собою Br, I або Cl; з утворенням проміжної сполуки 19



де R₉ являє собою X₁ або OR₈, де R₈, X₁, А' і R такі, як визначено вище; і

(c) перетворення проміжної сполуки 19 в цільову сполуку формули I де R₅ являє собою водень, за допомогою відновного елімінування; і, якщо потрібно, перетворення в фармацевтично прийнятну сіль або в складний ефір, де R₅ являє собою С1-С6-алкіл, С5-С6-циклоалкіл або CHR₃OCO-С1-С6-алкіл.

2. Спосіб за п. 1, де кислотою Льюїса є безводний галогенід магнію.

3. Спосіб за п. 2, де кислотою Льюїса є безводний MgBr₂.

4. Спосіб за будь-яким одним з пп. 1-3, де м'якою основою є триетиламін, DMAP або діізопропілетиламін.

5. Спосіб за будь-яким одним з пп. 1-4, де низька температура являє собою температуру від близько -20°C до близько -40°C.

6. Спосіб за будь-яким одним з пп. 1-5, де проміжною сполукою 19 є ацетат, трифлат або тозилат.

7. Спосіб за будь-яким одним з пп. 1-6, де проміжною сполукою 19 не виділяють.

8. Спосіб за будь-яким одним з пп. 1-7, де стадію (c) проводять при помірній температурі.

9. Спосіб за п. 8, де помірна температура являє собою температуру від близько 20°C до близько 35°C.

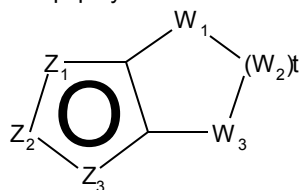
10. Спосіб за будь-яким одним з пп. 1-9, де відновне елімінування здійснюють дією активованого цинку і фосфатного буфера при рН близько 6,5-8,0 або гідруванням над каталізатором.

11. Спосіб за п. 10, де каталізатор являє собою паладій на вугіллі.

12. Спосіб за будь-яким одним з пп. 1-11, де А або В являє собою конденсовану трициклічну гетероарильну групу.

13. Спосіб за будь-яким одним з пп. 1-11, де А або В являє собою конденсовану біциклічну гетероарильну групу.

14. Спосіб за п. 13, де конденсована біциклічна гетероарильна група являє собою групу структурної формули



, 16-A

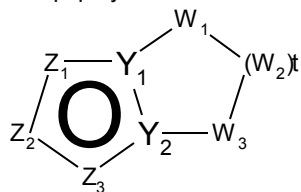
де Z_1 , Z_2 і Z_3 незалежно являють собою CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ за умови, що один з Z_1 , Z_2 або Z_3 є атомом вуглецю і зв'язаний з іншою молекулою так, як показано в формулі I;

W_1 , W_2 і W_3 незалежно являють собою CR_4R_4 , S, SO, SO_2 , O, $N-R_1$, $C=O$ за умови, що не відбувається утворення ні S-S, ні O-O, ні S-O зв'язку з утворенням насиченої кільцевої системи; t дорівнює 1-4;

R_1 , R_2 , R_6 і R_7 такі, як визначено в п. 1; i

R_4 являє собою H, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, один з R_4 являє собою OH, C1-C6-алкокси, -S-C1-C6-алкіл, -COOR₆, -NR₆R₇, -CONR₆R₇; або R_4R_4 разом можуть являти собою =O, або R_4R_4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-8-членну спіросистему, що містить або не містить гетероатом, вибрані з N, O, S=(O)_n (де n дорівнює 0-2), $N-R_1$.

15. Спосіб за п. 13, де конденсована біциклічна гетероарильна група являє собою групу структурної формули



, 16-B

де Z_1 , Z_2 і Z_3 незалежно являють собою CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ за умови, що один з Z_1 - Z_3 є атомом вуглецю і зв'язаний з іншою частиною молекули;

W_1 , W_2 і W_3 незалежно являють собою CR_4R_4 , S, SO, SO_2 , O або $N-R_1$;

t дорівнює 1-4;

Y_1 і Y_2 незалежно являють собою N або C; при цьому, якщо ароматичним кільцем біциклічної гетероарильної групи є імідазол, неароматичний цикл не може містити атом сірки в положенні, що примикає до атома вуглецю в голові містка;

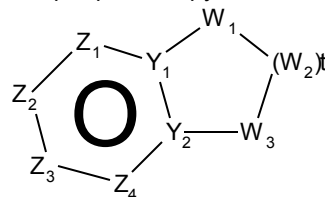
R_1 і R_2 такі, як визначено в п. 1;

R_4 являє собою H, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, один з R_4 являє собою OH, C1-C6-

алкокси, -S-C1-C6-алкіл, -COOR₆, -NR₆R₇, -CONR₆R₇; або R_4R_4 разом можуть являти собою =O, або R_4R_4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-8-членну спіросистему, що містить або не містить гетероатом, вибрані з N, O, S=(O)_n (де n дорівнює 0-2) і $N-R_1$; i

R_6 і R_7 незалежно являють собою H, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларил, необов'язково заміщений арилалкіл, необов'язково заміщений гетероарилалкіл, необов'язково заміщений C1-C6-алкілгетероарил; або R_6 і R_7 можуть разом утворювати 3-7-членну насичену циклічну систему, що необов'язково містить один або два гетероатом, які вибрані з N, O або S.

16. Спосіб за п. 13, де конденсована біциклічна гетероарильна група являє собою групу формули:



, 16-C

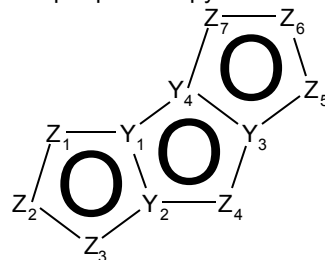
де Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 незалежно являють собою CR_2 або N за умови, що один з Z_1 - Z_4 є атомом вуглецю і зв'язаний з іншою частиною молекули;

W_1 , W_2 і W_3 незалежно являють собою CR_4R_4 , S, SO, SO_2 , O або $N-R_1$ за умови, що не відбувається утворення ні S-S, ні O-O, ні S-O зв'язку з утворенням насиченої кільцевої системи; t дорівнює 1-4;

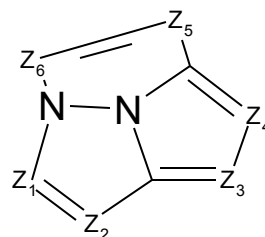
Y_1 і Y_2 незалежно являють собою C або N;

R_1 , R_2 , R_4 , R_6 і R_7 такі, як визначено вище в п. 13.

17. Спосіб за п.12, де конденсована трициклічна гетероарильна група являє собою групу формули:



1-A або



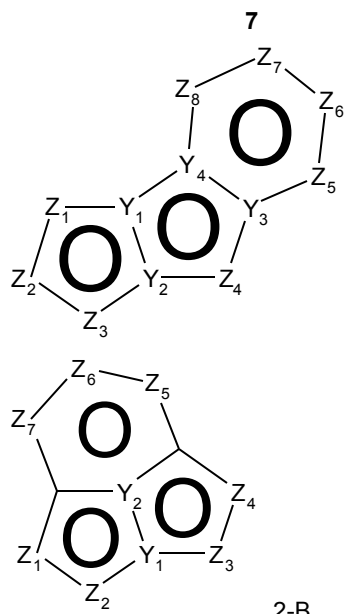
, 1-B

де Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 і Z_7 незалежно являють собою CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ за умови, що один з Z_1 - Z_7 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули;

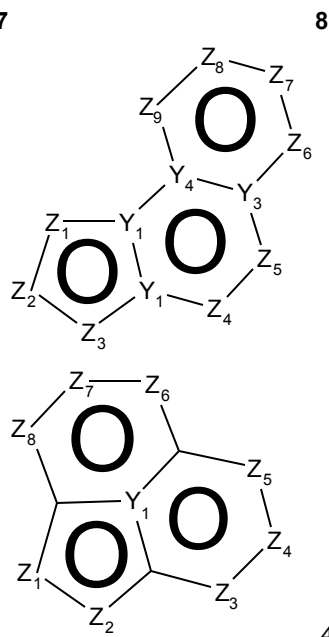
R_1 , R_2 , R_6 і R_7 такі, як визначено в п. 1;

Y_1 , Y_2 , Y_3 і Y_4 незалежно можуть бути C або N.

18. Спосіб за п. 12, де трициклічна гетероарильна група являє собою групу формули:



або



або

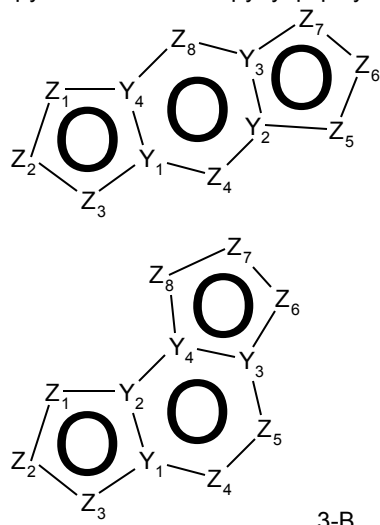


де $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ і Z_8 незалежно являють собою CR_2, N, O, S або $N-R_1$ за умови, що один з Z_1-Z_8 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули;

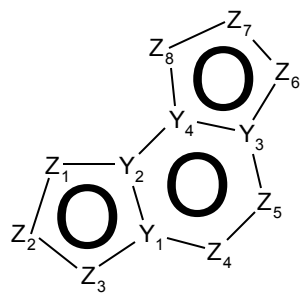
R_1, R_2, R_6 і R_7 такі, як визначено в п. 1;

і Y_1, Y_2, Y_3 і Y_4 незалежно можуть бути C або N .

19. Спосіб за п. 12, де трициклічна гетероарильна група являє собою групу формули:



або

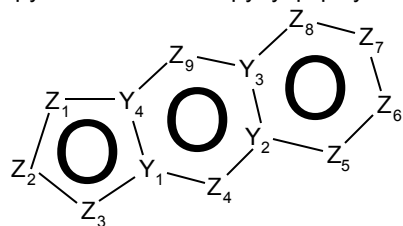


де $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ і Z_8 незалежно являють собою CR_2, N, O, S або $N-R_1$ за умови, що один з Z_1-Z_8 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули;

R_1, R_2, R_6 і R_7 такі, як визначено в п. 1;

і Y_1, Y_2, Y_3 і Y_4 незалежно можуть бути C або N .

20. Спосіб за п. 12, де трициклічна гетероарильна група являє собою групу формули:



або

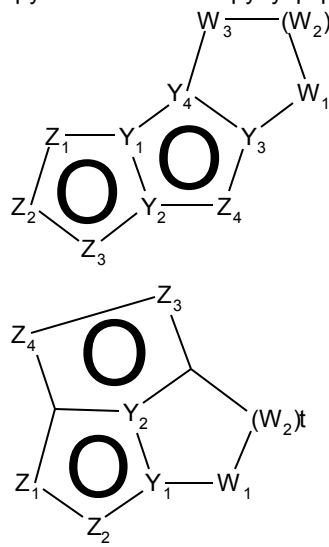


де $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ і Z_9 незалежно являють собою CR_2, N, O, S або $N-R_1$ за умови, що один з Z_1-Z_9 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули;

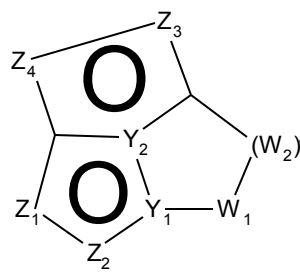
R_1, R_2, R_6 і R_7 такі, як визначено в п. 1;

і Y_1, Y_2, Y_3 і Y_4 незалежно можуть бути C або N .

21. Спосіб за п. 12, де трициклічна гетероарильна група являє собою групу формули:



або



де Z_1, Z_2, Z_3 і Z_4 незалежно являють собою CR_2, N, O, S або $N-R_1$ за умови, що один з Z_1-Z_4 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули;

Y_1, Y_2, Y_3 і Y_4 незалежно можуть бути C або N ;

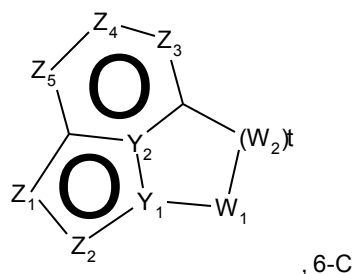
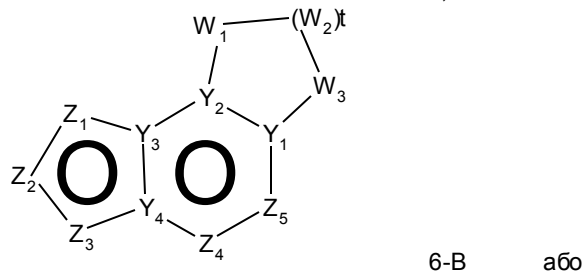
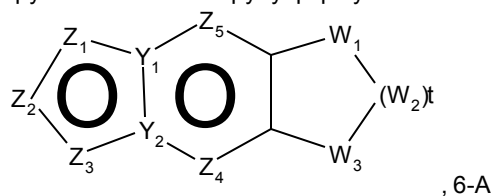
W_1, W_2 і W_3 незалежно являють собою $CR_4R_4, S(O)_r$ (r дорівнює 0-2), $O, N-R_1$ за умови, що не відбувається утворення ні $S-S$, ні $O-O$, ні $S-O$ зв'язку з утворенням насиченої кільцевої системи;

R_1, R_2, R_6 і R_7 такі, як визначено в п. 1;

R_4 являє собою H , необов'язково заміщений $C1-C6$ -алкіл, OH (за умови, що обидва R_4 не є OH), $C1-C6$ -алкокси, $S-C1-C6$ -алкіл, $-COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; або R_4R_4 можуть разом являти собою $=O$, або R_4R_4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-8-членну

спіросистему, що містить або не містить гетероатом, вибрані з N, O, S(O)_n (де n дорівнює 0-2), N-R₁; і t дорівнює 1-3.

22. Спосіб за п. 12, де трициклічна гетероарильна група являє собою групу формули:



де Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ і Z₅ незалежно являють собою CR₂, N, O, S або N-R₁ за умови, що один з Z₁-Z₅ є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули;

Y₁, та Y₂ незалежно можуть бути C або N;

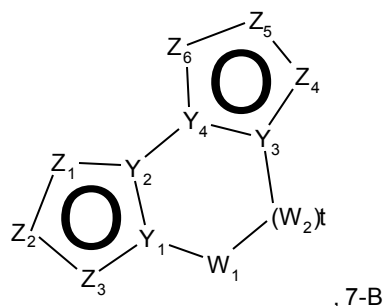
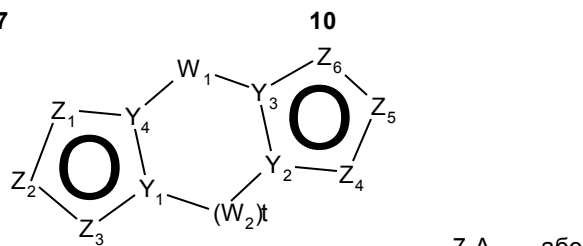
W₁, W₂ та W₃ незалежно являють собою CR₄R₄, S(O)_r (r дорівнює 0-2), O, N-R₁ за умови, що не відбувається утворення ні S-S, ні O-O, ні S-O зв'язку з утворенням насиченої кільцевої системи;

R₁, R₂, R₆ і R₇ такі, як визначено в п. 1;

R₄ являє собою H, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, OH (за умови, що обидва R₄ не є OH), C1-C6-алкокси, S-C1-C6-алкіл, -COOR₆, -NR₆R₇, -CONR₆R₇; або R₄R₄ можуть разом являти собою =O, або R₄R₄ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-8-членну спіросистему, що містить або не містить гетероатом, вибрані з N, O, S(O)_n (де n дорівнює 0-2), N-R₁;

і t дорівнює 1-3.

23. Спосіб за п. 12, де трициклічна гетероарильна група являє собою групу формули:



де Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ і Z₆ незалежно являють собою CR₂, N, O, S або N-R₁ за умови, що один з Z₁-Z₆ є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули;

Y₁, Y₂, Y₃ і Y₄ незалежно можуть бути C або N;

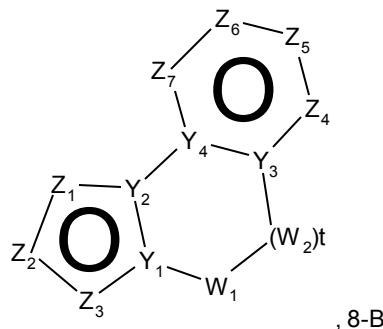
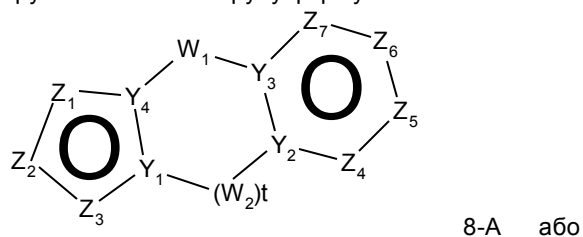
W₁ і W₂ незалежно являють собою CR₄R₄, S(O)_r (r дорівнює 0-2), O, N-R₁ за умови, що не відбувається утворення ні S-S, ні O-O, ні S-O зв'язку з утворенням насиченої кільцевої системи;

R₁, R₂, R₆ і R₇ такі, як визначено в п. 1;

R₄ являє собою H, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, OH (за умови, що обидва R₄ не є OH), C1-C6-алкокси, S-C1-C6-алкіл, -COOR₆, -NR₆R₇, -CONR₆R₇; або R₄R₄ можуть разом являти собою =O, або R₄R₄ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-8-членну спіросистему, що містить або не містить гетероатом, вибрані з N, O, S(O)_n (де n дорівнює 0-2), N-R₁;

і t дорівнює 1-3.

24. Спосіб за п. 12, де трициклічна гетероарильна група являє собою групу формули:



де Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆ і Z₇ незалежно являють собою CR₂, N, O, S або N-R₁ за умови, що один з Z₁-Z₇ є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули;

Y₁, Y₂, Y₃ і Y₄ незалежно можуть бути C або N;

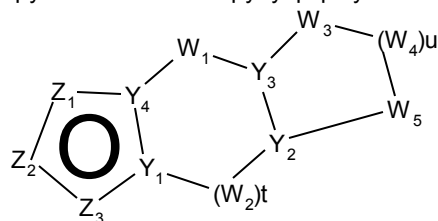
W_1 і W_2 незалежно являють собою CR_4R_4 , $S(O)_r$ (r дорівнює 0-2), O, N- R_1 за умови, що не відбувається утворення ні S-S, ні O-O, ні S-O зв'язку з утворенням насиченої кільцевої системи;

R_1 , R_2 , R_6 і R_7 такі, як визначено в п. 1;

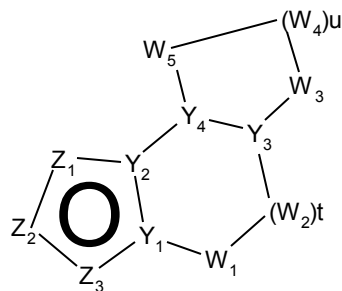
R_4 являє собою H, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, OH (за умови, що обидва R_4 не є OH), C1-C6-алкокси, S-C1-C6-алкіл, $-COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; або R_4R_4 можуть разом являти собою $=O$, або R_4R_4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-8-членну спіросистему, що містить або не містить гетероатом, вибрані з N, O, $S(O)_n$ (де n дорівнює 0-2), N- R_1 ;

t дорівнює 0-3.

25. Спосіб за п.12, де трициклічна гетероарильна група являє собою групу формули:



9-A або



, 9-B

де Z_1 , Z_2 і Z_3 незалежно являють собою CR_2 , N, O, S або N- R_1 за умови, що один з Z_1 - Z_3 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули;

Y_1 і Y_4 незалежно являють собою C або N;

Y_2 і Y_3 незалежно являють собою CH або N;

W_1 , W_2 , W_3 , W_4 і W_5 незалежно являють собою CR_4R_4 , $S(O)_r$ (r дорівнює 0-2), O або N- R_1 за умови, що не відбувається утворення ні S-S, ні O-O, ні S-O зв'язку з утворенням насиченої кільцевої системи;

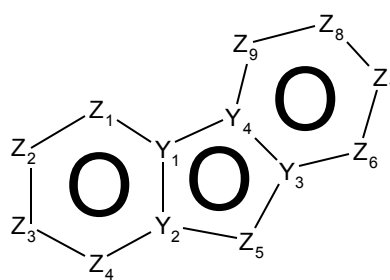
R_1 , R_2 , R_6 і R_7 такі, як визначено в п. 1;

R_4 являє собою H, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, OH (за умови, що обидва R_4 не є OH), C1-C6-алкокси, S-C1-C6-алкіл, $-COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; або R_4R_4 можуть разом являти собою $=O$, або R_4R_4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-8-членну спіросистему, що містить або не містить гетероатом, вибрані з N, O, $S(O)_n$ (де n дорівнює 0-2), N- R_1 ;

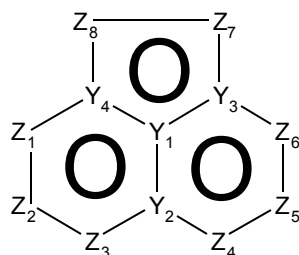
t дорівнює 0-2, і

u дорівнює 1-3.

26. Спосіб за п. 12, де трициклічна гетероарильна група являє собою групу формули:



10-A або



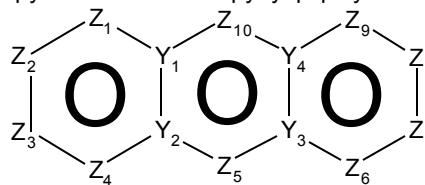
, 10-B

де Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 і Z_9 незалежно являють собою CR_2 , N, O, S або N- R_1 за умови, що один з Z_1 - Z_9 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули;

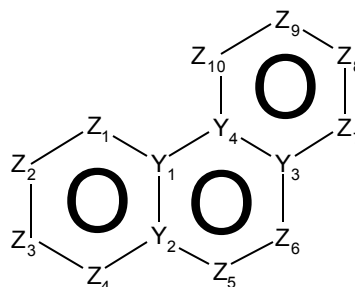
R_1 , R_2 , R_6 і R_7 такі, як визначено в п. 1;

і Y_1 , Y_2 , Y_3 і Y_4 незалежно можуть бути C або N.

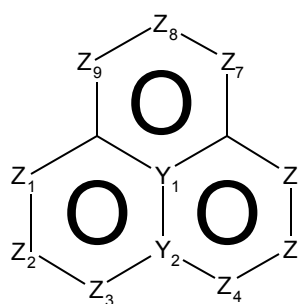
27. Спосіб за п. 12, де трициклічна гетероарильна група являє собою групу формули:



, 11-A



11-B або



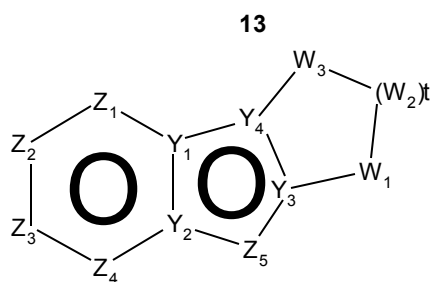
, 11-C

де Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 , Z_9 і Z_{10} незалежно являють собою CR_2 , N, O, S або N- R_1 за умови, що один з Z_1 - Z_{10} є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули;

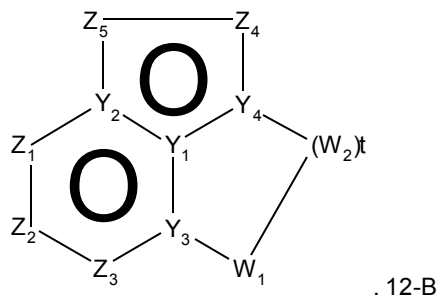
R_1 , R_2 , R_6 і R_7 такі, як визначено в п. 1;

і Y_1 , Y_2 , Y_3 і Y_4 незалежно можуть бути C або N.

28. Спосіб за п. 12, де трициклічна гетероарильна група являє собою групу формули:



12-A або



де Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 і Z_5 незалежно являють собою CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ за умови, що один з Z_1-Z_5 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули;

Y_1, Y_2, Y_3 і Y_4 незалежно можуть бути C або N;

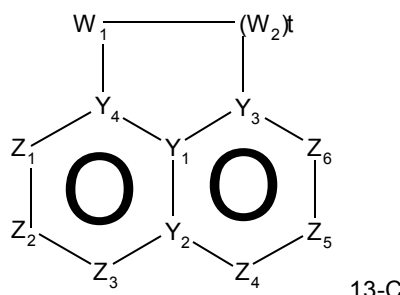
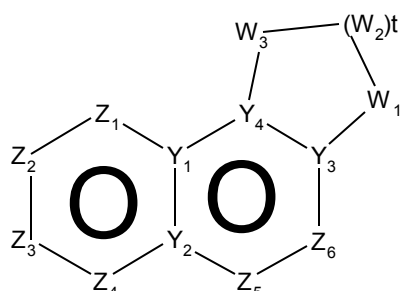
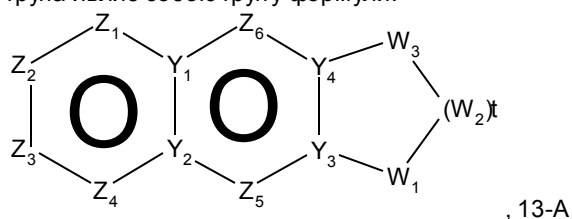
W_1, W_2 і W_3 незалежно являють собою CR_4R_4 , $S(O)_r$ (r дорівнює 0-2), O, N- R_1 за умови, що не відбувається утворення ні S-S, ні O-O, ні S-O зв'язку з утворенням насиченої кільцевої системи;

R_1, R_2, R_6 і R_7 такі, як визначено в п. 1;

R_4 являє собою H, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, OH (за умови, що обидва R_4 не є OH), C1-C6-алкокси, S-C1-C6-алкіл, $-COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; або R_4R_4 можуть разом являти собою $=O$, або R_4R_4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-8-членну спіросистему, що містить або не містить гетероатоми, вибрані з N, O, $S(O)_n$ (де n дорівнює 0-2), N- R_1 ;

i t дорівнює 1-4.

29. Спосіб за п.12, де трициклічна гетероарильна група являє собою групу формули:



де Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 і Z_6 незалежно являють собою CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ за умови, що один з Z_1-Z_6 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули;

Y_1, Y_2, Y_3 і Y_4 незалежно можуть бути C або N;

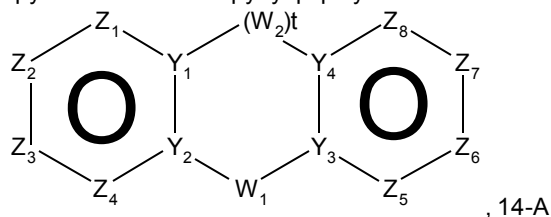
W_1, W_2 і W_3 незалежно являють собою CR_4R_4 , $S(O)_r$ (r дорівнює 0-2), O, N- R_1 за умови, що не відбувається утворення ні S-S, ні O-O, ні S-O зв'язку з утворенням насиченої кільцевої системи;

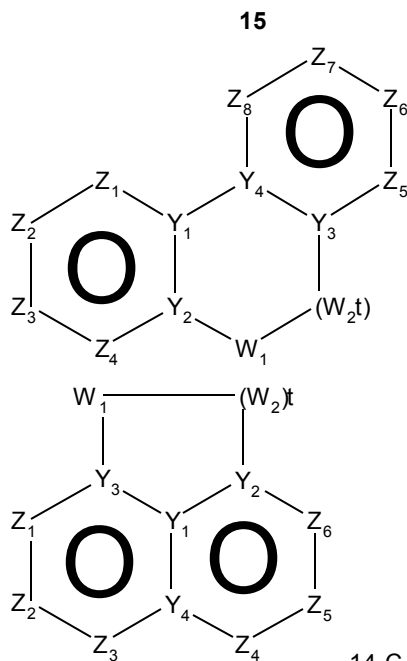
R_1, R_2, R_6 і R_7 такі, як визначено в п. 1;

R_4 являє собою H, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, OH (за умови, що обидва R_4 не є OH), C1-C6-алкокси, S-C1-C6-алкіл, $-COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; або R_4R_4 можуть разом являти собою $=O$, або R_4R_4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-8-членну спіросистему, що містить або не містить гетероатоми, вибрані з N, O, $S(O)_n$ (де n дорівнює 0-2), N- R_1 ;

i t дорівнює 1-3.

30. Спосіб за п. 12, де трициклічна гетероарильна група являє собою групу формули:





де $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ і Z_8 незалежно являють собою CR_2, N, O, S або $N-R_1$ за умови, що один з Z_1-Z_8 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули;

Y_1, Y_2, Y_3 і Y_4 незалежно можуть бути C або N ;

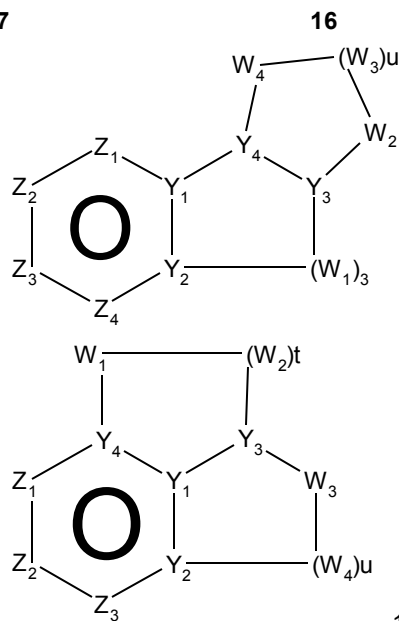
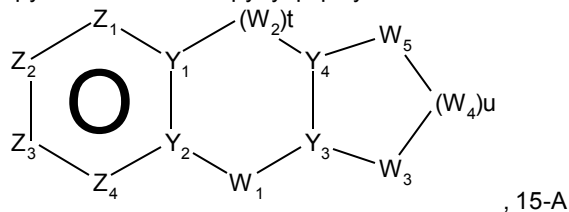
W_1 і W_2 незалежно являють собою $CR_4R_4, S(O)_r$ (r дорівнює 0-2), O , $N-R_1$ за умови, що не відбувається утворення ні $S-S$, ні $O-O$, ні $S-O$ зв'язку з утворенням насиченої кільцевої системи;

R_1, R_2, R_6 і R_7 такі, як визначено в п. 1;

R_4 являє собою H , необов'язково заміщений $C1-C6$ -алкіл, OH (за умови, що обидва R_4 не є OH), $C1-C6$ -алкокси, $S-C1-C6$ -алкіл, $-COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; або R_4R_4 можуть разом являти собою $=O$, або R_4R_4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-8-членну спіросистему, що містить або не містить гетероатоми, вибрані з $N, O, S(O)_n$ (де n дорівнює 0-2), $N-R_1$;

t дорівнює 1-2.

31. Спосіб за п. 12, де трициклічна гетероарильна група являє собою групу формули:



де Z_1, Z_2, Z_3 і Z_4 незалежно являють собою CR_2, N, O, S або $N-R_1$ за умови, що один з Z_1-Z_4 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули;

Y_1, Y_2, Y_3 і Y_4 незалежно можуть бути C або N ;

W_1, W_2, W_3, W_4 і W_5 незалежно являють собою $CR_4R_4, S(O)_r$ (r дорівнює 0-2), O або $N-R_1$ за умови, що не відбувається утворення ні $S-S$, ні $O-O$, ні $S-O$ зв'язку з утворенням насиченої кільцевої системи;

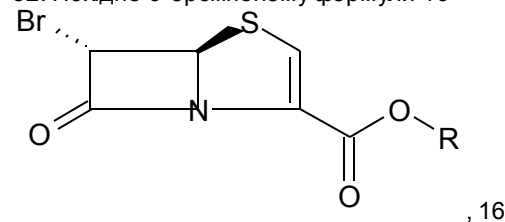
R_1, R_2, R_6 і R_7 такі, як визначено в п. 1;

R_4 являє собою H , необов'язкові заміщений $C1-C6$ -алкіл, OH (за умови, що обидва R_4 не є OH), $C1-C6$ -алкокси, $S-C1-C6$ -алкіл, $-COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; або R_4R_4 можуть разом являти собою $=O$, або R_4R_4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-8-членну спіросистему, що містить або не містить гетероатоми, вибрані з $N, O, S(O)_n$ (де n дорівнює 0-2), $N-R_1$;

t дорівнює 1-3, і

u дорівнює 1-3.

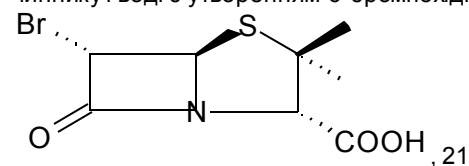
32. Похідне 6-бромпенему формули 16



де R являє собою p -нітробензил.

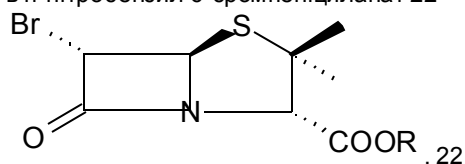
33. Спосіб отримання 4-нітробензилу (5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату за п. 32, який включає наступні стадії:

(A) (i) взаємодію 6-амінопеніциланової кислоти з бромистоводневою кислотою в органічному розчиннику і воді з утворенням 6-бромпохідного 21



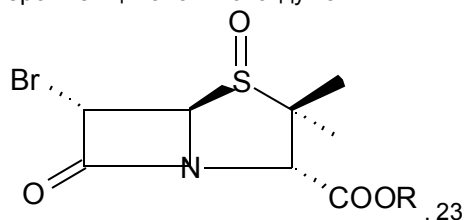
17

i (ii) перетворення 6-бромпеніциланової кислоти 21 в п-нітробензил 6-бромпеніциланат 22



де R являє собою п-нітробензил, дією 4-нітробензилброміду в присутності основи в органічному розчиннику;

(B) окислення п-нітробензил 6-бромпеніциланату 22 з утворенням п-нітробензил 6-бромпеніциланат-1-оксиду 23



(C) кип'ятіння п-нітробензил 6-бромпеніциланат-1-оксиду 23 з 2-меркаптобензотіазолом в ароматичному розчиннику з утворенням 4-нітробензил (2R)-2-[(3S,4R)-4-(бензотіазол-2-ілдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-3-еноату 24;

(D) розчинення 4-нітробензилу (2R)-2-[(3S,4R)-4-(бензотіазол-2-ілдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-3-еноату 24 в органічному розчиннику і взаємодію з органічною третинною основою з утворенням 4-нітробензил-2-[(3S,4R)-4-(бензотіазол-2-ілдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноату 25;

(E) перетворення 4-нітробензил-2-[(3S,4R)-4-(бензотіазол-2-ілдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноату 25 в 4-нітробензил 2-[(3S,4R)-3-бром-4-формілітіо-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноату 26 внаслідок взаємодії в ароматичному органічному розчиннику з органічною кислотою в присутності суміші оцтовий ангідрид/органічна третинна основа і триалкіл- або триарилфосфіну в інтервалі температур від близько -10°C до близько -30°C;

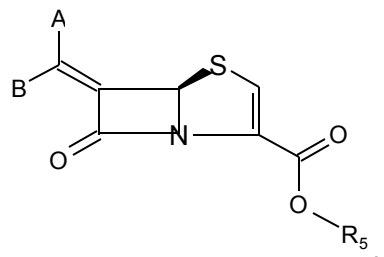
(F) пропущення озонованого кисню через розчин 4-нітробензилу 2-[(3S,4R)-3-бром-4-формілітіо-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноату 26 в органічному розчиннику протягом 3-4 год. при температурі від -70°C до -90°C і подальшу внутрішньо-

78047

18

молекулярну циклізацію з використанням фосфітного реагенту, що приводить до утворення 4-нітробензилу (5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату 16.

34. Спосіб за п. 1 для отримання сполуки формули I



як визначено в п. 1, в якій 4-нітробензил (5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилат 16, що використовується на стадії (a), отримують за п. 33.

35. Спосіб за п. 33 або п. 34, де 6-амінопеніциланову кислоту розчиняють в метанолі або ТГФ.

36. Спосіб за будь-яким одним з пп. 33-35, де стадію (A) (i) здійснюють в присутності 48% мас. бромистоводневої кислоти і розчину нітриту натрію або калію.

37. Спосіб за будь-яким одним з пп. 33-36, де стадію (A) (i) здійснюють при температурі від близько -10°C до близько -30°C.

38. Спосіб за будь-яким одним з пп. 33-37, де основою на стадії (A) (ii) є карбонат натрію або калію, а органічним розчинником є ТГФ або ДМФА.

39. Спосіб за будь-яким одним з пп. 33-38, де ароматичним розчинником на стадії (C) є толуол або ксилол.

40. Спосіб за будь-яким одним з пп. 33-39, що включає послідовне перетворення сполуки 23 в сполуку 26, де не виділяють проміжні сполуки.

41. Спосіб за п. 40, в якому 4-нітробензил 6-бромпеніциланат-1-оксид 23 піддають взаємодії з меркаптобензотіазолом в ароматичному органічному розчиннику при кип'ятінні із зворотним холодильником і обробляють триетиламіном при температурі приблизно від 0°C до -20°C з утворенням реакційної суміші, в яку послідовно завантажують органічну кислоту і ангідрид, органічну третинну основу і триалкіл- або триарилфосфін при температурі від приблизно -10°C до приблизно -40°C.

Даний винахід відноситься до нового способу отримання похідних 6-алкіліденпенему, які можуть мати значення як інгібіторів β -лактамази і антибактерійних агентів широкого спектра дії.

β -Лактамази являють собою ферменти, що продукуються бактеріями, які гідролізують β -лактамні антибіотики і тому є основною причиною бактерійної резистентності. Пеніциліни і цефалоспорини є найчастіше і широко використовуваними в клініці β -лактамними антибіотиками. Однак розвиток резистентності різних патогенів до β -лактамних антибіотиків діє руйнівним чином на

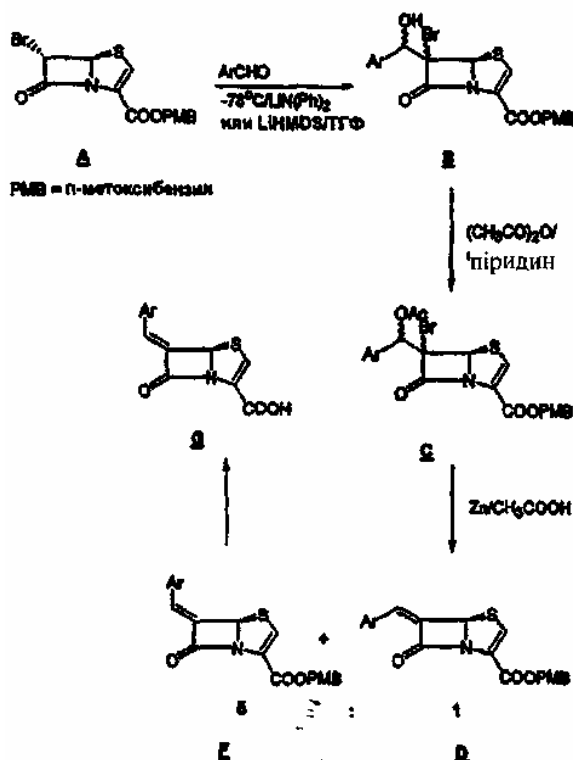
ефективність лікування бактерійних інфекцій. [Coleman, K. Expert Opin. Invest. Drugs 1995, 4, 693; Sutherland, R. Infection 1995, 23 (4), 191; Bush, K. Cur. Pham. Design 1999, 5, 839-845]. Найбільш істотним відомим механізмом розвитку стійкості бактерій до β -лактамних антибіотиків є продукування серинових β -лактамаз класу А, класу В і класу С. Ці ферменти руйнують β -лактамні антибіотики, приводячи в результаті до втрати антибактерійної активності. Ферменти класу А переважно гідролізують пеніциліни, тоді як лактамази класу С мають субстратний профіль, сприяючий гідролізу

цефалоспорины [Bush, K.; Jacoby, G.A.; Medeiros, A.A. Antimicrob. Agents Chemother. 1995, 39, 1211]. До теперішнього часу описано понад 250 різних β -лактамаз [Payne, D.J.; Du, W and Bateson, J.H. Exp. Opin. Invest. Drugs 2000, 247] і існує потреба в новому поколінні інгібіторів β -лактамаз з широким спектром дії. Бактерійну резистентність до антибіотиків, що розглядаються, можна було б значно знизити введенням β -лактамних антибіотиків в поєднанні із сполукою, яка інгібує вищезгадані ферменти.

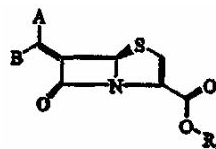
Комерційно доступні інгібітори β-лактамаз, такі як клавуланова кислота, сулбактам і тазобактам, всі ефективні у відношенні патогенів, що продукують ферменти класу А. З'ясований механізм інактивації β-лактамаз класу А (таких як PC1 і TEM-1). [Bush, K.; Antimicrob. Agents Chemother. 1993, 37, 851; Yang, Y.; Janota, K.; Tabei, K.; Huang, N.I. Seigal, M.M.; Lin, Y.I.; Rasmussen, B.A. i Shalaes, D.M. J. Biol. Chem. 2000, 35, 26674-26682]. Однак вказані сполуки неефективні відносно організмів, що продукують ферменти класу С. Клавуланову кислоту використовують в комбінації з амоксициліном і тикарциліном; аналогічно сулбактам - з ампіциліном, а тазобактам - з піперациліном.

У патентах і заявках EP 0041768A, EP 0120613A, EP 0150781, EP 0210065, WO 87/00525, EP 0003960B1, GB 2042514A, GB 2042515A, EP 0087792A, EP 0115308A, GB 2124614B, EP 0150984A, EP 0087792, EP 0115308, EP 81301683.9, EP 84301255.0, EP 85100520.7, EP 85100521.5, EP 86305585.1, EP 86305584, EP 88311786.3, EP 88311787.1, EP 87300193.7, WO 93/03042, WO 94/10178, WO 95/28935 і WO 95/17184 як інгібітори β -лактамаз описуються пеними із заміщеною метиленою групою в положенні 6. В Європейському патенті EP 0232966B1 описаний спосіб отримання пенемів із заміщеною метиленою групою в положенні 6 і їх проміжних сполук. Згідно з цим патентом, сполуки загальної формули I отримують чотирьохстадійним способом з п-метоксibenзил (5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату А і альдегіду в присутності пірофорних реагентів, таких як н-бутиллітії/дифеніламін або біс(триметилсиліл)амід літію при -78°C (Схема 1). Третя стадія вказаного способу, стадія відновного елімінування, дає Е і Z ізомерні сполуки F і D в співвідношенні 5:1, відповідно.

Схема 1



Даний винахід відноситься до способу отримання сполуки формули I



де:

один із замісників А або В означає водень, а інший означає арил, необов'язково заміщений одним або двома R_2 , гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома R_2 , конденсований біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома R_2 , конденсований трициклічний гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома R_2 , циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома R_2 , алкіл, необов'язково заміщений одним або двома R_2 , алкеніл, необов'язково заміщений одним або двома R_2 , алкініл, необов'язково заміщений одним або двома R_2 , насичену або частково насичену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену одним або двома R_2 ; і де будь-який з вказаних гетероарильних залишків, що містить NH-групу в циклі, може бути необов'язково заміщений R_1 при вказаному атомі азоту;

R₅ являє собою H, C1-C6-алкіл, C5-C6-циклоалкіл або CHR₃OCO-C1-C6-алкіл або сіль;

R₁ являє собою Н, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщені гетероарил або моно- або біциклічні

насичені гетероциклічні групи, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл за умови, що атом вуглецю, який безпосередньо пов'язаний з N, не повинен входити до складу подвійного або потрійного зв'язку; необов'язково заміщений перфторалкіл, необов'язково $-S(O)_p$ -заміщений алкіл або арил, де p дорівнює 0-2, необов'язково заміщений $-C=O$ -гетероарил, необов'язково заміщений $-C=O$ -арил, необов'язково заміщений $-C=O$ -алкіл, необов'язково заміщений $-C=O$ -циклоалкіл, необов'язково заміщену моно- або біциклічну насичену $-C\equiv$ -гетероциклічну групу, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларил, необов'язково заміщений C1-C6-алкілгетероарил, необов'язково заміщений арил-C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений гетероарил-C1-C6-алкіл, необов'язково заміщену моно- або біциклічну насичену C1-C6-алкілгетероциклічну групу, необов'язково заміщений арилалкеніл, що містить 8-16 атомів вуглецю, $-CONR_6R_7$, $-SO_2NR_6R_7$, необов'язково заміщений арилалкоксіалкіл, необов'язково заміщений -алкіл-O-алкіларил, необов'язково заміщений -алкіл-O-алкілгетероарил, необов'язково заміщений арилоксіалкіл, необов'язково заміщений гетероарилкоксіалкіл, необов'язково заміщений арилоксідарил, необов'язково заміщений арилоксигетероарил, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларилкоксідарил, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларилкоксигетероарил, необов'язково заміщені алкіларилкоксіалкіламіновмісні групи, необов'язково заміщені алкоксикарбоніл, необов'язково заміщений арилоксикарбоніл або необов'язково заміщений гетероарилкоксикарбоніл;

R_2 являє собою водень, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений C2-C6-алкеніл, необов'язково заміщений C2-C6-алкініл, галоген, ціано, $N-R_6R_7$, необов'язково заміщений C1-C6-алкокси, гідрокси; необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $COOR_6$, необов'язково заміщені алкіларилкоксіалкіламіновмісні групи, необов'язково заміщені арилокси, необов'язково заміщений гетероарилкокси, необов'язково заміщений C3-C6-алкенілокси, необов'язково заміщений C3-C6-алкінілокси, C1-C6-алкіламіно-C1-C6-алкокси, алкілендіокси, необов'язково заміщену арилокси-C1-C6-алкіламіновмісну групу, C1-C6-перфторалкіл, необов'язково $S(O)_q$ -заміщений C1-C6-алкіл, необов'язково $S(O)_q$ -заміщений арил, де q дорівнює 0,1 або 2, $CONR_6R_7$, гуанідино- або включену в цикл гуанідиногрупу, необов'язково заміщений алкіларил, необов'язково заміщений арилалкіл, необов'язково заміщений C1-C6-алкілгетероарил, необов'язково заміщений гетероарил-C1-C6-алкіл, необов'язково заміщену моно- або біциклічну насичену C1-C6-алкілгетероциклічну групу, необов'язково заміщений арилалкеніл, що містить від 8 до 16 атомів вуглецю, $SO_2NR_6R_7$, необов'язково заміщений арилалкілоксіалкіл, необов'язково заміщений гетероарилкоксіалкіл, необов'язково заміщений зрилоксідарил, необов'язково заміщений арилоксигетероарил, необов'язково заміщений гетероарилкоксідарил, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларилкоксідарил або необов'язково заміщений

C1-C6-алкіларилкоксигетероарил;

R_3 являє собою водень, C1-C6-алкіл, C5-C6-циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил;

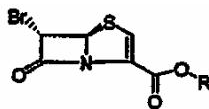
R_6 і R_7 незалежно являють собою H, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларил, необов'язково заміщений арилалкіл, необов'язково заміщений гетероарилалкіл, необов'язково заміщений C1-C6-алкілгетероарил, R_6 і R_7 можуть разом утворювати 3-7-членну насичену циклічну систему, що необов'язково містить один або два гетероатоми, таких як $N-R_1$, O, $S=O_n$, де n дорівнює 0-2.

Вказаний спосіб включає:

(а) конденсацію відповідним чином заміщеного альдегіду 17

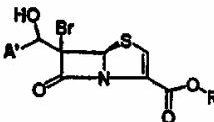
A'-CHO
17

де A' являє собою A, такий, як визначено вище, коли B являє собою водень; або B, такий, як визначено вище, коли A являє собою водень, з похідним 6-бромпенем у структурі 16



16

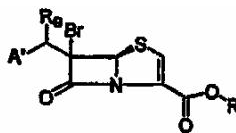
де R являє собою пара-нітробензил, в присутності кислоти Льюїса і м'якої основи при низькій температурі, яка дає проміжний продукт альдольної конденсації 18



18

де A' і R такі, як визначено вище;

(b) взаємодію проміжної сполуки 18 з хлорангідридом або ангідридом кислоти формули $(R_8)Cl$ або $(R_8)_2O$ або з тетрагалогенметаном формули $C(X_1)_4$ і трифенілфосфіном, де R_8 являє собою алкіл- SO_2 , арил- SO_2 , алкіл- CO або арил- CO ; X_1 являє собою Br, I або Cl; з утворенням проміжної сполуки 19



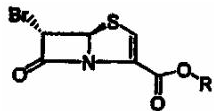
19

де R_9 являє собою X_1 або OR_8 , де R_8 , X_1 , A' і R такі, як визначено вище; і

(c) перетворення проміжної сполуки 19 в цільову сполуку формули I, де R_5 являє собою водень, за допомогою відновного елімінування; і, якщо необхідно, подальше перетворення в фар-

мацєвнично прийнятну сіль або в складний ефір, де R_5 являє собою C1-C6-алкіл, C5-C6-циклоалкіл або $CH_2R_5OCO-C1-C6$ -алкіл.

Даний винахід також відноситься до похідного 6-бромпенему структури 16,

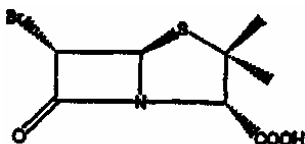


16

де R являє собою п-нітробензил, що використовується на вищезгаданій стадії (а).

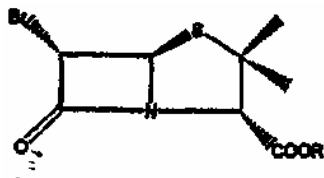
Даний винахід, крім того, відноситься до способу отримання 4-нітробензил-(5R, 6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату формули 16, який включає наступні стадії:

(A) (i) взаємодія 6-амінопеніциланової кислоти з бромистоводневою кислотою в органічному розчиннику і воді з утворенням 6-бромпохідного 21



21

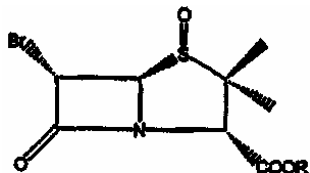
і (ii) перетворення 6-бромпеніциланової кислоти 21 в п-нітробензил 6-бромпеніциланат 22



22

де R являє собою п-нітробензил, дією 4-нітробензилброміду в присутності основи в органічному розчиннику;

(B) окислення п-нітробензил 6-бромпеніциланату 22 з утворенням 4-нітробензил 6-бромпеніциланат-1-оксиду 23



23

(C) кип'ятіння із зворотним холодильником 4-нітробензил 6-бромпеніциланат-1-оксиду 23 з 2-меркаптобензотіазолом в ароматичному розчиннику з утворенням 4-нітробензил (2R)-2-[(3S, 4R)-4-(бензотіазол-2-їлдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-їл]-3-метилбут-3-єноату 24;

їл]-3-метилбут-3-єноату 24;

(D) розчинення 4-нітробензил (2R)-2-[(3S, 4R)-4-(бензотіазол-2-їлдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-їл]-3-метилбут-3-єноату 24 в органічному розчиннику і взаємодія з органічною третинною основою з утворенням 4-нітробензил 2-[(3S, 4R)-4-(бензотіазол-2-їлдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-їл]-2-метилбут-2-єноату 25;

(E) перетворення 4-нітробензил 2-[(3S, 4R)-4-(бензотіазол-2-їлдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-їл]-3-метилбут-2-єноату 25 в 4-нітробензил 2-[(3S, 4R)-3-бром-4-формілітіо-2-оксоазетидин-1-їл]-3-метилбут-2-єноат 26 внаслідок взаємодії в ароматичному органічному розчиннику з органічною кислотою в присутності суміші оцтовий ангідрид/органічна третинна основа і триалкіл- або триарилфосфіну в інтервалі температур від близько -10°C до близько -30°C;

(F) пропущення озонованого кисню через розчин 4-нітробензил 2-[(3S, 4R)-3-бром-4-формілітіо-2-оксоазетидин-1-їл]-3-метилбут-2-єноату 26 в органічному розчиннику протягом 3-4 год. при температурі від -70°C до -90°C і подальшу внутрішньомолекулярну циклізацію з використанням фосфітного реагенту, що приводить до утворення 4-нітробензил (5R, 6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату 16.

Спосіб зручно здійснювати, використовуючи наступні стадії:

Стадія 1. Розчинення 6-амінопеніциланової кислоти 20 в органічному розчиннику (переважно метанолі або ТГФ) і воді для утворення 6-бромпохідного 21 в присутності 48%мас., бромистоводневої кислоти і розчину нітриту натрію або калію при температурі від -10°C до -30°C. 6-Бромпохідне пеніциланової кислоти 21 можна або виділити, або *in situ* перетворити в п-нітробензил 6-бромпеніциланат 22 дією 4-нітробензилброміду в присутності органічних або неорганічних основ (переважно карбонату натрію або калію) в органічному розчиннику (переважно ТГФ або ДМФА).

Стадія 2. 4-Нітробензил 6-бромпеніциланат 22, отриманий способом, описаним для стадії 1, можна виділити або не виділяючи перетворити в 4-нітробензил 6-бромпеніциланат-1-оксид 23 в тій же колбі ("in the same pot") (тобто продовжуючи стадію 1) шляхом окислення 4-нітробензил 6-бромпеніциланату 22 будь-якими відомими окислювачами, такими як 3-хлорпероксибензойна кислота (mcpba) або пероксид водню.

Стадія 3. Продукт стадії 2, а саме 4-нітробензил 6-бромпеніциланат-1-оксид 23, можна перетворити в 4-нітробензил (2R)-2-[(3S, 4R)-4-(бензотіазол-2-їлдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-їл]-3-метилбут-3-єноат 24 кип'ятінням 4-нітробензил 6-бромпеніциланат-1-оксиду 23 з 2-меркаптобензотіазолом в ароматичному розчиннику (переважно в толуолі або ксилолі).

Стадія 4. Продукт стадії 3, а саме 4-нітробензил (2R)-2-[(3S, 4R)-4-(бензотіазол-2-їлдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-їл]-3-метилбут-3-єноат 24, можна розчинити в органічному розчиннику (переважно в толуолі або ксилолі) і при взаємодії з органічною третинною основою (переважно триетиламіном) при температурі навколишнього середовища отримати 4-нітробензил 2-[(3S, 4R)-4-

(бензотіазол-2-ілдитіо)-3-бром-2-оксазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноат 25.

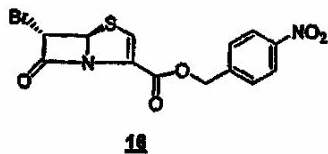
Стадія 5. Продукт стадії 4, а саме 4-нітробензил 2-[(3S, 4R)-4-(бензотіазол-2-ілдитіо)-3-бром-2-оксазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноат 25, можна перетворити в 4-нітробензил 2-[(3S, 4R)-3-бром-4-формілітіо-2-оксазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноат 26 взаємодією з органічною кислотою (переважно мурашиною) в ароматичному органічному розчиннику (переважно в толуолі) в присутності суміші оцтовий ангідрид/органічна третинна основа (переважно піридин) і тріалкіл- або тріарилфосфіну (переважно трифенілфосфіну) при температурі приблизно від -10°C до приблизно -30°C (переважно приблизно від -15°C до -20°C).

Альтернативний варіант здійснення даного винаходу відноситься до послідовного перетворення сполуки 23 в сполуку 26 без виділення проміжних сполук.

Продукт стадії 2, а саме 4-нітробензил 6-бромпеніциланат-1-оксид 23, піддають взаємодії з меркаптобензотіазолом в ароматичному органічному розчиннику (переважно в толуолі) при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 1-3 год. і обробляють триетиламіном при температурі від 0 до -20°C протягом 3-4 год. Після вказаної обробки в реакційну суміш завантажують послідовно органічну кислоту (переважно мурашину кислоту) і ангідрид (оцтовий ангідрид), органічну третинну основу (переважно піридин) і тріалкіл- або тріарилфосфат при температурі від -10°C до -40°C .

Стадія 6. 4-Нітробензил 2-[(3S, 4R)-3-бром-4-формілітіо-2-оксазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноат 26 - продукт стадії 5 або вищезгаданої послідовності перетворень - вміщують в органічний розчинник (переважно етилацетат) при температурі від -70°C до -90°C і протягом 3-4 год. пропускають озонований кисень, потім здійснюють внутрішньомолекулярну циклізацію, використовуючи фосфітний реагент (переважно триметилфосфіт). Продукт 4-нітробензил (5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилат 16 кристалізують з суміші етилацетат/гексан.

Даний винахід також відноситься до сполуки, представленої наступною формулою (16):



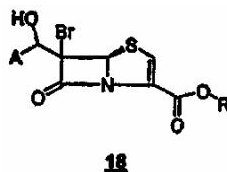
Описаний вище спосіб (Стадія 1 - Стадія 6) отримання сполуки, представленої формулою 16, є проміжною ланкою в отриманні пенемів із заміщеною метиленовою групою в положенні 6 загальної формули I.

Сполука, представлена формулою 16, являє собою кристалічне похідне (параметри дифракції рентгенівських променів в порошкоподібному зразку приводяться в Таблиці 2).

Кристалічна природа вказаної проміжної сполуки додає йому стабільності і тим самим збільшує термін зберігання. Дані по стабільності сполуки

формули 16 приведені в таблиці 1.

Стадія 7. Взаємодія 4-нітробензил (5R, 6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату 16 з відповідним чином заміщеними альдегідами (визначеними вище) для здійснення стадії альдольної конденсації можна провести в присутності кислоти Льюїса (переважно безводного MgBr_2 або ефірату MgBr_2)



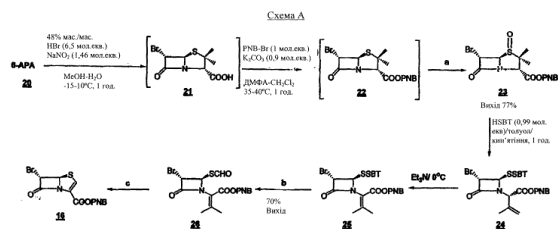
і органічної третинної основи (переважно Et_3N , піридину, диметиламінопіридину (DMAP) або тріалкіламіну діізопропілетиламіну) в апротонному полярному органічному розчиннику(ах) (переважно ТГФ і/або ацетонітрилі) при температурі від -10°C до -40°C . Проміжні альдольні продукти загальної формули 10 "функціоналізують in situ" ("in the same pot") при температурі від 0°C до -10°C і отримують складноефірну відхідну групу: наприклад, з хлорангідридом або ангідридом оцтової кислоти отримують ацетат, з ангідридом трифторметансульфокислоти - трифлат, з тозилхлоридом - тозилат; або, якщо сполуки формули 18 виділяють, їх можна перетворити в галогенпохідні взаємодією з тетрагалогенметаном і трифенілфосфіном при кімнатній температурі у відповідному органічному розчиннику, переважно CH_2Cl_2 .

Стадія 8. Останню стадію, а саме стадію відновного елімінування, яка дає сполуку загальної формули I, можна здійснити розчиненням суміші альдольних продуктів в органічному розчиннику (переважно ТГФ/ацетонітрил) при pH 6,0-8,5, переважно при pH 6,5-7,0 фосфатного буфера, і дією активованого металу, такого як цинк, олово або алюміній, при температурі навколишнього середовища (переважно при 20°C - 35°C). Продукт у вигляді солі лужного металу можна очистити колонковою хроматографією із зверненою фазою.

Альтернативно, стадії 7 і 8 можна проводити послідовно в одній колбі ("in the same pot") без виділення проміжного альдольного продукту.

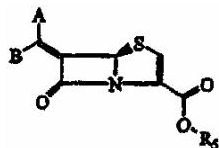
Останню стадію, а саме стадію відновного елімінування, можна здійснити розчиненням альдольного продукту в органічному розчиннику (переважно ТГФ або ацетонітрилі) і фосфатному буфері з pH 6,5-7,0 і гідруванням над Pd/C при тиску 10-100 фунт/кв.дюйм (переважно при 40 фунт/кв.дюйм).

Ілюстрацією даного винаходу служить типовий приклад, приведений на схемі А. На схемі А показані відповідні умови реакції, однак можна використати і інші реакційні умови, не виходячи за межі об'єму даного винаходу. Наприклад, можна використати меншу або більшу тривалість протікання реакції; звичайно чим довше триває реакція, тим більш повно вона проходить.



PNB означає *p*-нітробензил. а: тюрба (0,89 екв.)/ДМФА-CH₂Cl₂/0°C, 20 хв. Кристалізація; б: (1) HCOOH 4,4 мол.екв./Ac₂O (4,4 мол.екв.)/Піридин (1,03 мол.екв.)/MeCN, -15°C, 5 хв.; (2) Ph₃P (1,02 мол.екв.) -15°C, 1 год. (3) Колонка; (4) Кристалізація; с: (1) O₂, AcOEt, -70°C, 1,75 год.; (2) P(OMe)₃ (4,8 мол.екв.), кінг'їтін і зворотним холододистиланком, 45 хв.; (3) Кристалізація

Даний винахід відноситься до нового способу отримання сполуки формули I



де

один із замісників А або В означає водень, а інший означає арил, необов'язково заміщений одним або двома R₂, гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома R₂, конденсований трициклічний гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома R₂, циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома R₂, алкіл, необов'язково заміщений одним або двома R₂, алкеніл, необов'язково заміщений одним або двома R₂, алкініл, необов'язково заміщений одним або двома R₂, насичену або частково насичену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену одним або двома R₂;

R₅ являє собою Н, С1-С6-алкіл, С5-С6-циклоалкіл або CHR₃OCO-С1-С6-алкіл (утворюючі складні ефіри, здатні гідролізуватися *in vivo*) або метали, такі як Na, К або Са (утворюючі солі).

R₁ являє собою Н, необов'язково заміщений -С1-С6-алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщені гетероарил або моно- або біциклічні насичені гетероциклічні групи, необов'язково заміщені С3-С7-циклоалкіл, необов'язково заміщений С3-С6-алкеніл, необов'язково заміщений С3-С6-алкініл за умови, що атом вуглецю, який безпосередньо зв'язаний з N, не повинен входити до складу подвійного або потрійного зв'язку; необов'язково заміщений С1-С6-перфторалкіл, необов'язково -S(O)_p-заміщений алкіл або арил, де *p* дорівнює 2, необов'язково заміщений -C=O-гетероарил, необов'язково заміщений -C=O-арил, необов'язково заміщений -C=O-(С1-С6)-алкіл, необов'язково заміщений -C=O-(С3-С6)циклоалкіл, необов'язково заміщену моно- або біциклічну насичену -C≡-гетероциклічну групу, необов'язково заміщений С1-С6-алкіларил, необов'язково заміщений С1-С6-алкілгетероарил, необов'язково заміщений арил-С1-С6-алкіл, необов'язково заміщений гетероарил-С1-С6-алкіл, необов'язково заміщену моно- або біциклічну насичену С1-С6-алкілгетероциклічну групу, необов'язково заміщений арилалкеніл, що містить 8-16 атомів вуглецю, -CONR₆R₇, -SO₂NR₆R₇, необов'яз-

ково заміщений арилалкілоксіалкіл, необов'язково заміщений -алкіл-О-алкіларил, необов'язково заміщений -алкіл-О-алкілгетероарил, необов'язково заміщений арилоксіалкіл, необов'язково заміщений гетероарилоксіалкіл, необов'язково заміщений арилоксіарил, необов'язково заміщений арилоксигетероарил, необов'язково заміщений С1-С6-алкіларилоксіарил, необов'язково заміщений С1-С6-алкіларилоксигетероарил, необов'язково заміщені алкіларилоксіалкіламіновмісні групи, необов'язково заміщені алкоксикарбоніл, необов'язково заміщений арилоксикарбоніл, необов'язково заміщений гетероарилоксикарбоніл. Переважними R₁ групами є водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений арил, -C≡-(С1-С6)-алкіл, С3-С6-алкеніл, С3-С6-алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, SO₂-алкіл, SO₂-арил, необов'язково заміщені гетероциклічні групи, -CONR₆R₇ і необов'язково заміщений гетероарил.

R₂ являє собою водень, необов'язково заміщений С1-С6-алкіл, необов'язково заміщений С2-С6-алкеніл, що містить 1 або 2 подвійних зв'язки, необов'язково заміщений С2-С6-алкініл, що містить 1 або 2 потрійних зв'язки, галоген, ціано, N-R₆R₇, необов'язково заміщений С1-С6-алкокси, гідрокси; необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, COOR₆, необов'язково заміщені алкіларилоксіалкіламіновмісні групи, необов'язково заміщені арилокси, необов'язково заміщений гетероарилокси, необов'язково заміщений С3-С6-алкенілокси, необов'язково заміщений С3-С6-алкінілокси, С1-С6-алкіламіно-С1-С6-алкокси, алкілендіокси, необов'язково заміщений арилокси-С1-С6-алкіламіно, С1-С6-перфторалкіл, необов'язково S(O)_q-заміщений С1-С6-алкіл, необов'язково S(O)_q-заміщений арил, де *q* дорівнює 0, 1 або 2, CONR₆R₇, гуанідино- або включену в цикл гуанідиногрупу, необов'язково заміщений С1-С6-алкіларил, необов'язково заміщений арилалкіл, необов'язково заміщений С1-С6-алкілгетероарил, необов'язково заміщений гетероарил-С1-С6-алкіл, необов'язково заміщену моно- або біциклічну насичену С1-С6-алкілгетероциклічну групу, необов'язково заміщений арилалкеніл, що містить від 8 до 16 атомів вуглецю, SO₂NR₆R₇, необов'язково заміщений арилалкілоксіалкіл, необов'язково заміщений арилоксіалкіл, необов'язково заміщений гетероарилоксіалкіл, необов'язково заміщений арилоксіарил, необов'язково заміщений арилоксигетероарил, необов'язково заміщений гетероарилоксіарил, необов'язково заміщений С1-С6-алкіларилоксіарил, необов'язково заміщений С1-С6-алкіларилоксигетероарил, необов'язково заміщений арилоксіалкіл, необов'язково заміщений гетероарилоксіалкіл, необов'язково заміщені алкіларилоксіалкіламіновмісні групи. Переважними R₂ групами є водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений гетероарил, галоген, CN, гідрокси, необов'язково заміщена гетероциклічна група, -CONR₆R₇, COOR₆, необов'язково заміщений арил, S(O)_q-алкіл і S(O)_q-арил;

R₃ являє собою водень, С1-С6-алкіл, С5-С6-циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил;

R₄ являє собою водень, необов'язково замі-

щений C1-C6-алкіл; один з R₄ являє собою OH, C1-C6-алкокси, -S-C1-C6-алкіл, COOR₆, -NR₆R₇, -CONR₆R₇; або R₄R₄ можуть разом являти собою =O, або R₄R₄ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-8-членну спіросистему, що містить або не містить гетероатоми, вибрані з N, O, S=(O)_n (де n дорівнює 0-2) і N-R₁;

R₆ і R₇ незалежно являють собою H, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларил, необов'язково заміщений арилалкіл, необов'язково заміщений гетероарилалкіл, необов'язково заміщений C1-C6-алкілгетероарил; R₆ і R₇ можуть разом утворити 3-7-членну насичену циклічну систему, що необов'язково містить один або два гетероатоми, таких як N-R₁, O, S=(O)_n, де n дорівнює 0-2.

Хімічні визначення

Термін алкіл означає алкільні групи, як з лінійним, так і з розгалуженим ланцюгом, що складаються з 1-12 атомів вуглецю, переважно 1-6 атомів вуглецю.

Термін алкеніл означає алкенільні групи, як з лінійним, так і з розгалуженим ланцюгом, що складаються з 2-8 атомів вуглецю, що містять щонайменше один подвійний зв'язок і, що не містять потрійного зв'язку, переважно алкенільна група містить один або два подвійних зв'язки. Такі алкенільні групи можуть існувати у вигляді E- і Z-ізомерів; сполуки згідно з даним винаходом включають обидва ізомери. У випадку алкенільної групи атом вуглецю, який входить до складу подвійного зв'язку, не повинен бути сполучений з гетероатомами, такими як O, S або N-R₁.

Термін алкініл означає алкінільні групи, як з лінійним, так і з розгалуженим ланцюгом, що складаються з 2-6 атомів вуглецю, що містять щонайменше один потрійний зв'язок, переважно алкінільна група містить один або два потрійних зв'язки. У випадку алкінільної групи атом вуглецю, який входить до складу подвійного або потрійного зв'язку, не повинен бути сполучений з гетероатомами, такими як O, S або N-R₁.

Термін циклоалкіл відноситься до аліциклічної вуглеводневої групи, що містить 3-7 атомів вуглецю. Термін перфторалкіл в даній заявці використовують для позначення насичених аліфатичних вуглеводневих груп, як з лінійним, так і з розгалуженим ланцюгом, що містять щонайменше один атом вуглецю і два або декілька атомів фтору. Приклади перфторалкільних груп включають CF₃, CH₂CF₃, CF₂CF₃ і CH(CF₃)₂. Термін галоген означає Cl, Br, F і I.

Якщо алкіл, алкеніл, алкініл або циклоалкіл визначають як «необов'язково заміщений», можливими замісниками є один або два з наступних: нітро, -арил, -гетероарил, алкоксикарбоніл-, -алкокси, -алкоксіалкіл, алкіл-O-C2-C4-алкіл-O-, -ціано, -галоген, -гідрокси, -NR₆R₇, -трифторметил, -трифторметокси, арилалкіл, алкіларил, R₆R₇N-алкіл-, HO-C1-C6-алкіл-, алкоксіалкіл-, алкіл-S-, -SO₂NR₆R₇, -SO₂NHR₆, -CO₂H, CONR₆R₇, арил-O-, гетероарил-O-, -S(O)_s-apim (де s дорівнює 0-2), -алкіл-O-алкіл-NR₆R₇, -алкіларил-O-алкіл-N-R₆R₇, C1-C6-алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, алкоксіалкіл-O- і -S(O)_s-гетероарил (де s дорівнює 0-2). Переважні замісники для арилу і гетероарила включають алкіл, галоген, -NR₆R₇, трифторметил, -трифторметокси, арилалкіл і алкіларил.

алкіл-O-, R₆R₇N-алкіл- і -S(O)_s-гетероарил (де s дорівнює 0-2). Переважні замісники для алкілу, алкенілу, алкінілу і циклоалкілу включають галоген, нітро, арил, гетероарил, алкоксикарбоніл-, алкокси, -алкоксіалкіл, -ціано, гідрокси і -NR₆R₇.

Термін арил означає ароматичний вуглеводневий залишок, вибраний з наступних груп: фенільної, α-нафтильної, β-нафтильної, біфенільної, антрільної, тетрагідронафтильної, флуоренільної, інданільної, біфеніленільної і аценафтенільної.

Терміном гетероарил визначається ароматична гетероциклічна система (моноциклічна або біциклічна), дететероарильні залишки вибирають з: (1) фурану, тіофену, індолу, азаіндолу, оксазолу, тіазолу, ізоксазолу, ізотіазолу, імідазолу, N-метилімідазолу, піридину, піримідину, піразину, піролу, N-метилпіролу, піразолу, N-метилпіразолу, 1,3,4-оксадіазолу, 1,2,4-тріазолу, 1-метил-1,2,4-тріазолу, 1H-тетразолу, 1-метилтетразолу, бензоксазолу, бензотіазолу, бензофурану, бензізоксазолу, бензімідазолу, N-метилбензімідазолу, азабензімідазолу, індазолу, хіназоліну, хіноліну і ізохіноліну; (2) біциклічних ароматичних гетероциклів, де фенільний, піридиновий, піримідиновий або піридазиновий цикл конденсований з: (a) 5-членним ароматичним (ненасиченим) гетероциклом, що містить один атом азоту; (b) 5- або 6-членним ароматичним (ненасиченим) гетероциклом, що містить два атоми азоту; (c) 5-членним ароматичним (ненасиченим) гетероциклом, що містить один атом азоту разом або з одним атомом кисню, або з одним атомом сірки; або (d) 5-членним ароматичним (ненасиченим) гетероциклом, що містить один гетероатом, вибраний з O, N або S.

Якщо арил або гетероарил визначають як «необов'язково заміщений», один або два з нижченаведених є можливими замісниками: нітро, -арил, -гетероарил, алкоксикарбоніл-, -алкокси, -алкоксіалкіл, алкіл-O-C2-C4-алкіл-O-, -ціано, -галоген, -гідрокси, -NR₆R₇, -трифторметил, -трифторметокси, арилалкіл, алкіларил, R₆R₇N-алкіл-, HO-C1-C6-алкіл-, алкоксіалкіл-, алкіл-S-, -SO₂NR₆R₇, -SO₂NHR₆, -CO₂H, CONR₆R₇, арил-O-, гетероарил-O-, -S(O)_s-apim (де s=0-2), -алкіл-O-алкіл-NR₆R₇, -алкіларил-O-алкіл-N-R₆R₇, C1-C6-алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, алкоксіалкіл-O- і -S(O)_s-гетероарил (де s дорівнює 0-2). Переважні замісники для арилу і гетероарила включають алкіл, галоген, -NR₆R₇, трифторметил, -трифторметокси, арилалкіл і алкіларил.

Арилалкіл визначають як арил-C1-C6-алкіл. Арилалкільні групи включають бензил, 1-фенілетил, 2-фенілетил, 3-фенілпропіл, 2-фенілпропіл і ним подібні. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкільної або арильної частини, незаміщеної або заміщеної 1 або 2 замісниками, як визначено вище.

Алкіларил визначають як C1-C6-алкіларил-. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкільної або арильної частини, незаміщеної або заміщеної 1 або 2 замісниками, як визначено вище.

Гетероарил-C1-C6-алкіл означає гетероарил-заміщену алкільну групу, що являє собою алкільний ланцюг з 1-6 атомів вуглецю (лінійний або роз-

галужений). Алкілгетероарильні частини включають гетероарил- $(\text{CH}_2)_{1-6}$ і до них подібні групи. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкільної або гетероарильної частини, незаміщеної або заміщеної 1 або 2 замісниками, як визначено вище.

C1-C6-Алкілгетероарил означає алкільний ланцюг з 1-6 атомів вуглецю (лінійний або розгалужений), приєднаний до гетероарильної групи, яка пов'язана з іншою частиною молекули, тобто C1-C6-алкілгетероарил-. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкільної або гетероарильної частини, незаміщеної або заміщеної 1 або 2 замісниками, як визначено вище.

Насичені або частково насичені гетероциклічні групи означають такі гетероциклічні залишки, як: азиридиніл, азетидиніл, 1,4-діоксаніл, гексагідроазепініл, піперазиніл, піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл, дигідробензімідазоліл, дигідробензофураніл, дигідробензотієніл, дигідробензоксазоліл, дигідрофураніл, дигідроімідазоліл, дигідроіндоліл, дигідроізооксазоліл, дигідроізотіазоліл, дигідрооксадіазоліл, дигідрооксазоліл, дигідропіразиніл, дигідропіразоліл, дигідропіридиніл, дигідропіримідиніл, дигідропіроліл, дигідрохінолініл, дигідротетразоліл, дигідротіадіазоліл, дигідротіазоліл, дигідротієніл, дигідротріазоліл, дигідроазетидиніл, дигідро-1,4-діоксаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідрохінолініл і тетрагідроізохінолініл.

Моно- або біциклічна насичена або частково насичена C1-C6-алкілгетероциклічна група означає C1-C6-алкільну групу (лінійну або розгалужену), приєднану до гетероциклу (який визначений вище) через атом вуглецю або атом азоту, в якій інший кінець алкільного ланцюга приєднаний до іншої частини молекули. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкільної або гетероциклічної частини молекули, незаміщеної або заміщеної 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Арилалкілоксіалкіл визначають як арил-C1-C6-алкіл-О-C1-C6-алкіл. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкільної і/або арильної частини, незаміщеної або заміщеної 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Алкілоксіалкіл визначають як C1-C6-алкіл-О-C1-C6-алкіл-. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкільного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Арилоксіалкіл визначають як арил-О-C1-C6-алкіл. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкільного або арильного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Гетероарилалкілоксіалкіл визначають як гетероарил-C1-C6-алкіл-О-C1-C6-алкіл. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкільної або гетероарильної частини, незаміщеної або заміщеної 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Арилоксіарил визначають як арил-О-арил. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до арильного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Арилоксигетероарил визначають як арил-О-гетероарил- або -арил-О-гетероарил. У даному

визначенні або арильний, або гетероарильний залишок може бути сполучений з іншою частиною молекули. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до арильного залишку або гетероарильного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, як визначено вище.

Алкіларилоксіарил визначають як арил-О-арил-C1-C6-алкіл-. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до арильного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Алкіларилоксигетероарил визначають як гетероарил-О-арил-C1-C6-алкіл-. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до арильного або гетероарильного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Алкіларилоксіалкіламіновмісні групи визначають як $\text{R}_6\text{R}_7\text{N-C1-C6-алкіл-О-арил-C1-C6-алкіл}$. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкільного або арильного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, визначеними вище, R_6 і R_7 такі, як визначено вище.

Алкоксикарбоніл визначають як C1-C6-алкіл-О-С=О-. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкільної групи алкоксильного залишку, незаміщеної або заміщеної 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Арилоксикарбоніл визначають як арил-О-С=О-. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до арильного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Гетероарилоксикарбоніл визначають як гетероарил-О-С=О-. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до гетероарильного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Алкокси визначають як C1-C6-алкіл-О-. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкільного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Арилокси визначають як арил-О-. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до арильного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Гетероарилокси визначають як гетероарил-О-. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до гетероарильного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Алкенілокси визначають як C3-C6-алкен-О-, наприклад, залишки, подібні до аліл-О-, бутен-2-ен-О-. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкенового залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, як визначено вище, за умови, що атом вуглецю, що входить до складу подвійного зв'язку, не сполучений з гетероатомом, таким як О, S або N- R_1 .

Алкінілокси визначають як C3-C6-алкін-О-, наприклад, групи, подібні до HC C- CH_2O -. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкінового залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, як визначено вище, за умови, що атом вуглецю, що входить до складу подвійного або потрійного зв'язку, не сполучений з гетероатомом, таким як О, S або N- R_1 .

Алкіламіноалкокси визначають як $\text{R}_6\text{R}_7\text{N-C1-C6-алкіл-О-C1-C6-алкіл}$ -, де термінальна алкільна

група, приєднана до атома кисню, сполучена з іншою частиною молекули. R_6 і R_7 визначені вище. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкільного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Алкілендіокси визначають як $-O-(CH_2)_2-O-$.

Арилоксіалкіламіновмісні групи визначають як $R_6R_7N-C1-C6$ -алкіл- O -арил-, де арил приєднаний до іншої частини молекули. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкільного або арильного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Арилалкеніл визначають як арил- $C2-C8$ -алкен-, за умови, що атом вуглецю, що входить до складу подвійного зв'язку, не сполучений з гетероатомом, таким як O , S або $N-R_1$. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до алкенового або арильного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Гетероарилоксіалкіл визначають як гетероарил- $O-C1-C6$ -алкіл-. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до гетероарильного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Гетероарилоксіарил визначають як гетероарил- O -арил-, де арильний залишок приєднаний до іншої частини молекули. Термін «необов'язково заміщений» відноситься до гетероарильного або арильного залишку, незаміщеного або заміщеного 1 або 2 замісниками, визначеними вище.

Алкокси, алкоксіалкіл, алкоксіалкілокси і алкілтіоалкілокси являють собою групи, де алкільний ланцюг (лінійний або розгалужений) складається з 1-6 атомів вуглецю. Арилокси, гетероарилокси, арилтіо і гетероарилтіо містять арильні і гетероарильні групи, визначені вище. Арилалкілокси, гетероарилалкілокси, арилалкілтіо і гетероарилалкілтіо містять арильні і гетероарильні групи, визначені вище, і алкільні ланцюги (лінійні або розгалужені) з 1-6 атомів вуглецю.

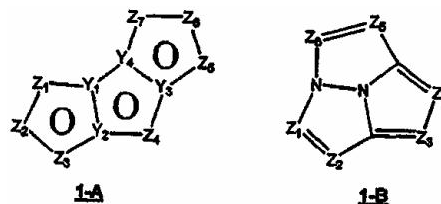
Арилоксіалкіл, гетероарилоксіалкіл, арилоксіалкілокси і гетероарилоксіалкілокси являють собою замісники, де алкільний радикал містить 1-6 атомів вуглецю. Терміни моноалкіламіно і діалкіламіно відносяться до залишків з однією алкільною або двома алкільними групами, де алкільний ланцюг містить 1-6 атомів вуглецю, а групи можуть бути однаковими або різними. Терміни моноалкіламіноалкіл і діалкіламіноалкіл відносяться до моноалкіламіно- і діалкіламіногрупам з одним або двома алкільними замісниками (однаковими або різними) при атомі азоту, який приєднаний до алкільної групи, що містить 1-3 атоми вуглецю.

Вираз «конденсована трициклічна гетероарильна група» використовують в описі і формулі внаходку для позначення:

групи, що містить три конденсованих цикли, з яких щонайменше один цикл ароматичний (тобто відповідає правилу Хюкеля $(4n+2)$). Конденсована трициклічна гетероарильна група містить 1-6 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з O , S , N і $N-R_1$. Конденсована, трициклічна гетероарильна група повинна бути пов'язана з іншою частиною молекули формули I через атом вуглецю, що переважно входить до складу ароматичного кільця системи. Конденсована трициклічна гетероариль-

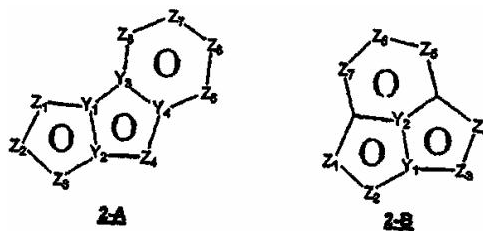
на група може містити 1-3 ароматичних цикли і 0-2 неароматичних цикли. Кожний ароматичний цикл в конденсованій трициклічній гетероарильній групі може містити 5-7 атомів в своєму складі (включаючи головні атоми містечкової групи), які вибрані з CR_2 , O , S , N і $N-R_1$. Кожний з ароматичних циклів конденсованої трициклічної гетероарильної групи може містити 0-3 гетероатоми, вибрані з O , S , N або $N-R_1$. Неароматичні цикли, якщо вони є в складі конденсованої трициклічної гетероарильної групи, можуть містити 5-8 атомів в циклі (включаючи головні атоми містечкової групи), з яких від 0 до 4 можуть бути гетероатомами, вибраними з N , $N-R_1$, O або $S(O)_n$, де n дорівнює 0-2. У кожному неароматичному циклі конденсованої трициклічної гетероарильної групи один або два немістечкових атоми вуглецю можуть кожен мати один або два замісники R_4 , і R_4 можуть бути незалежно однаковими або різними. Приклади конденсованих трициклічних гетероарильних груп включають:

Розмір циклів і тип сполучення: (5-5-5)



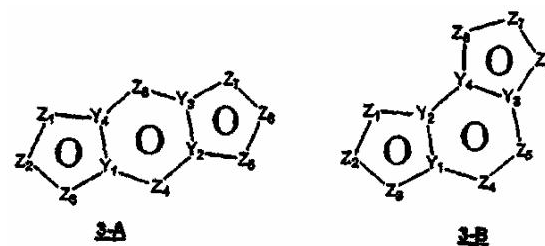
В обох формулах 1-A і 1-B Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 і Z_7 незалежно вибрані з CR_2 , N , O , S або $N-R_1$ і, як вказано вище, один з Z_1-Z_7 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули пенему. Y_1 , Y_2 , Y_3 і Y_4 можуть незалежно являти собою C або N .

Розмір циклів і тип сполучення: (5-5-6)



В обох формулах 2-A і 2-B Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 і Z_8 незалежно вибрані з CR_2 , N , O , S або $N-R_1$ і, як вказано вище, один з Z_1-Z_8 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули пенему. Y_1 , Y_2 , Y_3 і Y_4 можуть незалежно являти собою C або N .

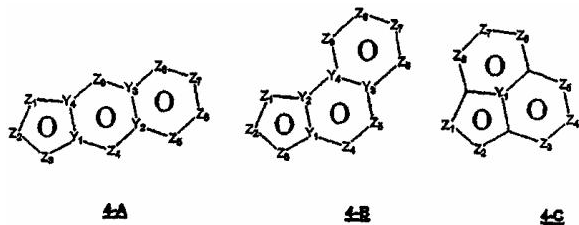
Розмір циклів і тип сполучення: (5-6-5)



В обох формулах 3-A і 3-B Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 ,

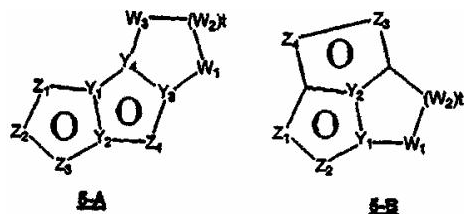
Z_7 і Z_8 незалежно вибрані з CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ і, як указано вище, один з Z_1-Z_8 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули пенему. Y_1 , Y_2 , Y_3 і Y_4 можуть незалежно являти собою C або N.

Розмір циклів і тип сполучення (5-6-6)



У формулах 4-A, 4-B і 4-C Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 і Z_8 незалежно вибрані з CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ і, як указано вище, один з Z_1-Z_8 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули пенему. Y_1 , Y_2 , Y_3 і Y_4 можуть незалежно являти собою C або N.

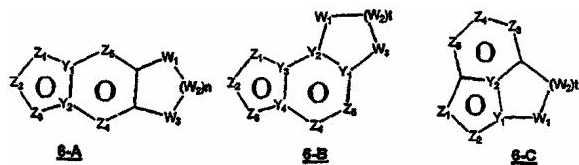
Розмір циклів і тип сполучення: [5-5-неароматичний]



У формулах 5-A і 5-B Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 незалежно вибрані з CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ і, як указано вище, один з Z_1-Z_4 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули пенему. Y_1 , Y_2 , Y_3 і Y_4 незалежно являють собою C або N. W_1 , W_2 і W_3 незалежно вибрані з CR_4R_4 , $S(O)r$ (r дорівнює 0-2), O або $N-R_1$, за умови, що до складу насиченої циклічної системи не можуть входити S-S, S-O або O-O зв'язки;

i t дорівнює 1-3.

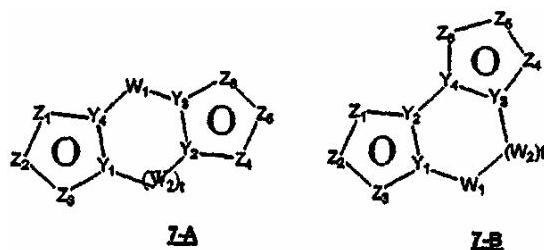
Розмір циклів і тип сполучення: [5-6-неароматичний]



У формулах 6-A, 6-B і 6-C Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 і Z_5 незалежно вибрані з CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ і, як указано вище, один з Z_1-Z_5 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули пенему. Y_1 і Y_2 незалежно являють собою C або N. W_1 , W_2 і W_3 незалежно вибрані з CR_4R_4 , $S(O)r$ (r дорівнює 0-2), O або $N-R_1$, за умови, що до складу насиченої циклічної системи не можуть входити S-S, S-O або O-O зв'язки;

i t дорівнює 1-3.

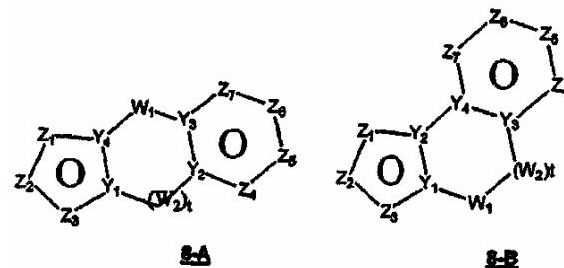
Розмір циклів і тип сполучення: [5-(неароматичний)-5]



У формулах 7-A і 7-B Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 і Z_6 незалежно вибрані з CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ і, як указано вище, один з Z_1-Z_6 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули пенему. Y_1 , Y_2 , Y_3 і Y_4 незалежно являють собою C або N. W_1 і W_2 незалежно вибрані з CR_4R_4 , $S(O)r$ (r дорівнює 0-2), O або $N-R_1$, за умови, що до складу насиченої циклічної системи не можуть входити S-S, S-O або O-O зв'язки;

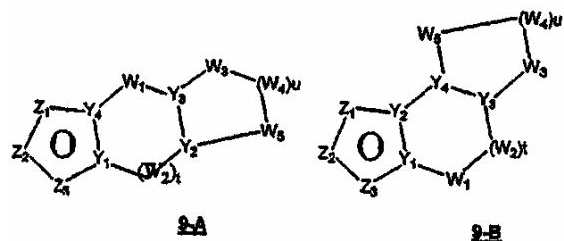
i t дорівнює 1-3.

Розмір циклів і тип сполучення: [5-(неароматичний)-6]



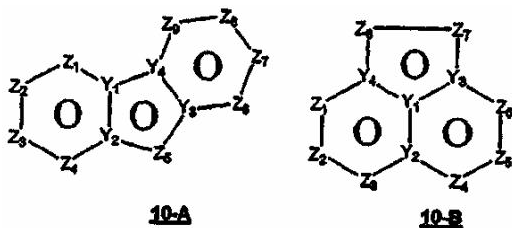
У формулах 8-A і 8-B Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 і Z_7 незалежно вибрані з CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ і, як указано вище, один з Z_1-Z_7 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули пенему. Y_1 , Y_2 , Y_3 і Y_4 незалежно являють собою C або N. W_1 і W_2 незалежно являють собою CR_4R_4 , $S(O)r$ (r дорівнює 0-2), O або $N-R_1$, за умови, що до складу насиченої циклічної системи не можуть входити S-S, S-O або O-O зв'язки; i t дорівнює 0-3.

Розмір циклів і тип сполучення: [5-(неароматичний)-(неароматичний)]



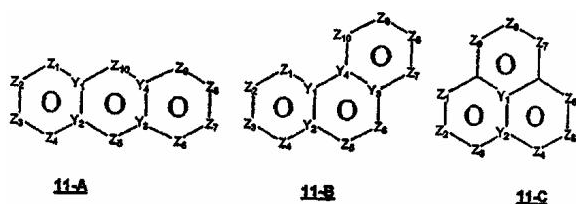
У формулах 9-A і 9-B Z_1 , Z_2 і Z_3 незалежно вибрані з CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ і, як указано вище, один з Z_1-Z_3 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули пенему. Y_1 і Y_4 незалежно являють собою C або N. Y_2 і Y_3 незалежно являють собою CH або N. W_1 , W_2 , W_3 , W_4 і W_5 незалежно являють собою CR_4R_4 , $S(O)r$ (r дорівнює 0-2), O або $N-R_1$, за умови, що до складу насиченої циклічної системи не можуть входити S-S, S-O або O-O зв'язки; t дорівнює 0-2 і u дорівнює 1-3.

Розмір циклів і тип сполучення: (6-5-6)



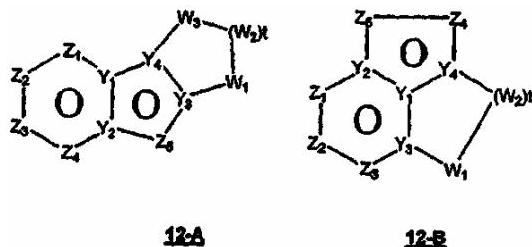
У формулах 10-A і 10-B $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ і Z_9 незалежно являють собою CR_2, N, O, S або $N-R_1$ і, як указано вище, один з Z_1-Z_9 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули пенему. Y_1, Y_2, Y_3 і Y_4 незалежно являють собою C або N .

Розмір циклів і тип сполучення: (6-6-6)



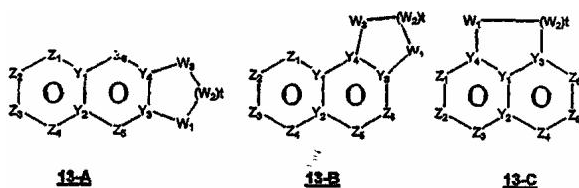
У формулах 11-A, 11-B і 11-C $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ і Z_{10} незалежно являють собою CR_2, N, O, S або $N-R_1$ і, як указано вище, один з Z_1-Z_{10} є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули пенему. Y_1, Y_2, Y_3 і Y_4 незалежно являють собою C або N .

Розмір циклів і тип сполучення: [6-5-(неароматичний)]



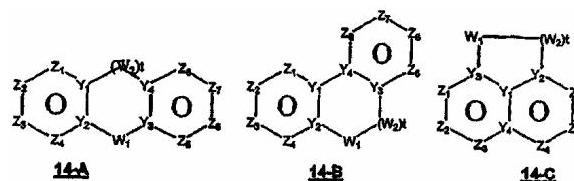
У формулах 12-A і 12-B Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 і Z_5 незалежно являють собою CR_2, N, O, S або $N-R_1$ і, як указано вище, один з Z_1-Z_5 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули пенему. Y_1, Y_2, Y_3 і Y_4 незалежно являють собою C або N . W_1, W_2, W_3 незалежно являють собою $O, N-R_1$ або $S=(O)r$ (r дорівнює 0-2), за умови, що до складу насиченої циклічної системи не можуть входити $S-S, S-O$ або $O-O$ зв'язки; і t дорівнює 1-4.

Розмір циклів і тип сполучення: [6-6-(неароматичний)]



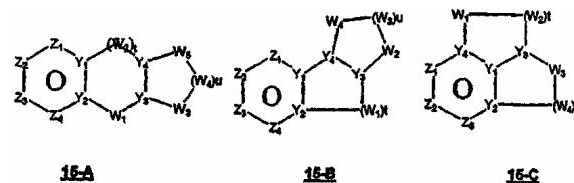
У формулах 13-A, 13-B і 13-C Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 і Z_6 незалежно являють собою CR_2, N, O, S або $N-R_1$ і, як указано вище, один з Z_1-Z_6 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули пенему. Y_1, Y_2, Y_3 і Y_4 незалежно являють собою C або N . W_1, W_2 і W_3 незалежно являють собою $CR_4R_4, S(O)r$ (r дорівнює 0-2), O або $N-R_1$ за умови, що до складу насиченої циклічної системи не можуть входити $S-S, O-O$ або $S-O$ зв'язки; і t дорівнює 1-3.

Розмір циклів і тип сполучення: [6-(неароматичний)-6]



У формулах 14-A, 14-B і 14-C $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ і Z_8 незалежно являють собою CR_2, N, O, S або $N-R_1$ і, як указано вище, один з Z_1-Z_8 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули пенему. Y_1, Y_2, Y_3 і Y_4 незалежно являють собою C або N . W_1, W_2 і W_3 незалежно являють собою $CR_4R_4, S(O)r$ (r дорівнює 0-2), O або $N-R_1$ за умови, що до складу насиченої циклічної системи не можуть входити $S-S, S-O$ або $O-O$ зв'язки; і t дорівнює 1 або 2.

Розмір циклів і тип сполучення: [6-(неароматичний)-(неароматичний)]



У формулах 15-A, 15-B і 15-C Z_1, Z_2, Z_3 і Z_4 незалежно являють собою CR_2, N, O, S або $N-R_1$ і, як указано вище, один з Z_1-Z_4 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули пенему. Y_1, Y_2, Y_3 і Y_4 незалежно являють собою C або N . W_1, W_2, W_3 і W_4 незалежно являють собою $CR_4R_4, S(O)r$ (r дорівнює 0-2), O або $N-R_1$ за умови, що до складу насиченої циклічної системи не можуть входити $S-S, S-O$ або $O-O$ зв'язки; і t дорівнює 1-3 і u дорівнює 1-3.

Вираз «конденсована біциклічна гетероарильна група» використовують в описі і формулі даного винаходу для позначення:

групи, що містить два конденсованих цикли, з яких один має ароматичну природу [тобто підкоряється правилу Хюкеля ($4n+2$)], а інший неароматичну.

Конденсована біциклічна гетероарильна група містить від 1 до 6 гетероатомів, вибраних з O, S, N і $N-R_1$.

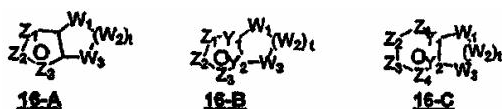
Конденсована біциклічна гетероарильна група пов'язана з іншою частиною молекули за допомогою атома вуглецю ароматичного циклу, як показано в формулі I.

Ароматичний цикл конденсованої біциклічної

гетероарильної групи містить п'ять або шість атомів в циклі (включаючи головні атоми містчкової групи), вибраних з CR_2 , N, O, S або $N-R_1$. Ароматичний цикл конденсованої біциклічної гетероарильної групи містить від 0 до 3 гетероатомів, вибраних з O, S, N і NR_1 .

Неароматичний цикл конденсованої біциклічної гетероарильної групи містить п'ять-вісім атомів в циклі (включаючи головні атоми містчкової групи), вибраних з CR_4R_4 , N, $N-R_1$, O, $S(O)_n$, де n дорівнює 0-2. Неароматичний цикл конденсованої біциклічної гетероарильної групи містить 0-4 гетероатомів, вибраних з N, $N-R_1$, O або $S(O)_n$, де n дорівнює 0-2.

Приклади конденсованих біциклічних гетероарильних груп включають:



У формулі 16-A Z_1 , Z_2 і Z_3 незалежно являють собою CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ і один з Z_1 - Z_3 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули, як показано в формулі I. Коли один з Z являє собою CR_2 , два інших Z можуть являти собою або два атоми N, або один атом N і O, S, $N-R_1$ в будь-яких комбінаціях без порушення ароматичності; коли два Z являють собою CR_2 , третій Z може бути довільно вибраний з N, O, S або $N-R_1$ в будь-яких комбінаціях без порушення ароматичності;

W_1 , W_2 і W_3 незалежно являють собою CR_4R_4 , S, SO, SO_2 , O, $N-R_1$, C=O за умови, що до складу насиченої циклічної системи не можуть входити S-S, O-O або S-O зв'язки; t дорівнює 1-4.

У формулі 16-B Z_1 , Z_2 і Z_3 незалежно являють собою CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ і один з Z_1 - Z_3 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули, як показано в формулі I.

Коли один з Z являє собою CR_2 , два інших Z можуть незалежно являти собою CR_2 , N, O, S або $N-R_1$ в будь-яких комбінаціях без порушення ароматичності коли два Z являють собою N, тоді третій Z являє собою атом вуглецю циклу, пов'язаний з іншою частиною молекули пенему, як показано в формулі I.

W_1 , W_2 і W_3 незалежно являють собою CR_4R_4 , S, SO, SO_2 , O, NR_1 ;

t дорівнює 1-4;

Y_1 і Y_2 являють собою N або C; при цьому, якщо ароматичним гетероциклом є імідазол, насичений цикл не може містити атом S в положенні, що примикає до головного атома вуглецю містчкової групи.

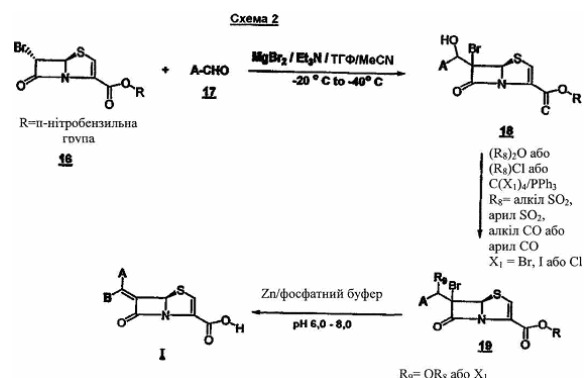
У формулі 16-C Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 незалежно являють собою CR_2 або N і один з Z_1 - Z_4 є атомом вуглецю, до якого приєднана інша частина молекули.

W_1 , W_2 і W_3 незалежно являють собою CR_4R_4 , S, SO, SO_2 , O або $N-R_1$ за умови, що до складу насиченої циклічної системи не можуть входити S-S, O-O або S-O зв'язки; t дорівнює 1-4.

Y_1 і Y_2 незалежно являють собою C або N.

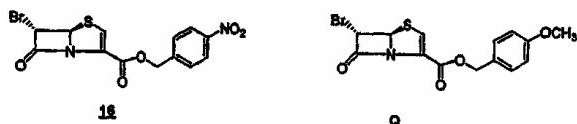
Сполуки загальної формули I можуть бути легко отримані в м'яких умовах конденсації відпові-

дним чином заміщеного альдегіду 17 з похідним 6-бромпенему структури 16 (Схема 2) в присутності кислоти Льюїса, переважно безводного галогеніду магнію, більш переважно безводного $MgBr_2$ або ефірату $MgBr_2$, і м'якої основи, такої як триетиламін, DMAP або діізопропілетиламін, при низькій температурі, переважно приблизно від $-20^\circ C$ до $-40^\circ C$. Проміжний альдольний продукт 18 можна функціоналізувати дією хлорангідридів і ангідридів кислот, переважно перетворити їх в ацетат, трифлат або тозилат 19; або, якщо сполуку формули 18 виділяють, її можна перетворити в галогенпохідне взаємодією з тетрагалогенметаном і трифенілфосфіном при кімнатній температурі у придатному органічному розчиннику, переважно CH_2Cl_2 . Сполуку 19 можна легко перетворити в цільовий продукт відновним елімінуванням дією металу, такого як активований цинк, і фосфатного буфера при помірних температурах, переважно від близько $20^\circ C$ до $35^\circ C$ і при pH приблизно 6,5-8,0 або гідруванням над каталізатором, переважно паладієм на вугіллі. Потрібно зазначити, що стадію відновного елімінування можна здійснити так, що станеться зняття захисту карбоксильної групи. Якщо карбоксильну функцію захищає п-нітробензильна група, тоді відновне елімінування і зняття захисту виконується за одну стадію. Однак якщо захисна група не є п-нітробензильною, можна використати методику з двох стадій, що залежить від природи захисної групи. Продукт може бути виділений у вигляді вільної кислоти або у вигляді солі лужного металу. Вищезгадану двохстадійну методику можна виконувати за одну стадію шляхом здійснення всього процесу без виділення проміжної сполуки 19. Дану відносно просту і надто ефективну з точки зору виходу і економічності методику можна використати для отримання широкого кола сполук. Дана методика підходить також для великомасштабного синтезу і застосовна до різноманітних альдегідів.



Один важливий аспект даного винаходу відноситься до застосування стійкого проміжного бромпенему 16. Стабільність проміжної сполуки має значення на стадії альдольної конденсації, де розкладання зводять до мінімуму, а також при зберіганні. У даному винаході ключова проміжна сполука 16, де R являє собою п-нітробензильну групу, є стійкою і кристалічною проміжною сполукою. У даному винаході було знайдено, що проміжна сполука 16 є більш стабільною, ніж проміжна сполука Q. Порівняльні дані по термічній стійкості проміжних сполук 16 і Q приводяться нижче (Таблиця 1).

Дивна стійкість проміжної сполуки 16 збільшує час зберігання сполуки, а також можливість реалізації способу у великих масштабах. Як показано вище, захист карбоксильної групи п-нітробензильною групою зменшує число стадій в даному способі отримання кінцевої сполуки структури I. Кристалічна структура проміжної сполуки встановлена рентгеноструктурним аналізом. У Таблиці 2 показані параметри рентгеноструктурного аналізу порошку сполуки формули 16.



Таблиця 1

Залишкове відношення (%) ¹		
День	Сполука формули 16	Сполука формули Q
0	100,0	100,0
1	100,0	99,7
2	100,0	95,3
4	100,0	72,9
7	98,7	69,8
14	98,4	Не визначали

¹) Визначене ВЕРХ аналізом.

Температура 40°C в твердому стані.

Умови ВЕРХ:

Колонка: Inertsil SIL 100-5 4,6x150мм (GL Science Inc.)

Рухома фаза: етилацетат: н-гексан (10:35, об./об.)

Довжина хвилі: 312нм; Швидкість потоку: 1,0мл/хв. при кімнатній температурі

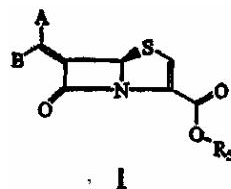
Таблиця 2

Пік#	20	Значення d (Q)	Інтенсивність (Гц)	Відносна інтенсивність
1	9,540	9,2631	1575	28
2	13,560	6,5246	1225	22
3	15,460	5,7268	3913	70
4	18,680	4,7462	2509	45
5	19,180	4,6236	820	15
6	19,940	4,4491	1366	25
7	21,060	4,2149	699	13
8	22,360	3,9727	1652	30
9	23,740	3,7448	5560	100
10	24,260	3,6657	3560	64
11	24,940	3,5673	1958	35
12	25,180	3,5338	1799	32
13	25,780	3,4529	878	16
14	26,540	3,3558	1514	27
15	26,900	3,3117	1136	20
16	28,900	3,0869	2206	40
17	29,220	3,0538	1507	27
18	29,720	3,0035	1473	26
19	30,560	2,9229	906	16
20	31,200	2,8644	815	15
21	31,480	2,8395	888	16

22	34,700	2,5830	906	16
23	36,700	2,4467	785	14
24	37,780	2,3792	862	16
25	38,980	2,3087	762	14
26	40,180	2,2425	728	13
27	41,220	2,1883	718	13

Перевагою є те, що на стадії відновного елімінування в даному винаході потрібний "Z" ізомер утворюється надто переважно - з селективністю 45-55:1 (близько 50:1). У реакційній суміші не спостерігається утворення "E" ізомеру. Стадію відновного елімінування можна також здійснити підруванням проміжної сполуки 19 над 10% Pd/C.

Проміжна сполука 16, що використовується в даному винаході, може бути отримана з комерційно доступної 6-амінопеніциланової кислоти (6-APA) 20 (Схема 3). Вона може бути перетворена в бромпенем 16 по методиці, приведений на схемі 3. 6-Амінопеніциланову кислоту (6-APA) 20 перетворюють в бром-п-нітробензильне похідне Z₂ по одностадійній (one pot) методиці. Дане похідне окисляють в сульфоксид 23, який піддають реакції розкриття циклу, і отримують 24. Сполуку 24 перетворюють в 16 по методиці, стисло викладений на Схемі 3. Перевагою методики по даному винаходу є можливість перетворення сполуки 23 у 26 в одну стадію, без виділення проміжних продуктів 24 і 25. Отриманий таким чином бромпенем 16 піддають взаємодії з альдегідом 17 (див. Схему 2) в присутності безводного MgBr₂ або комерційно доступного MgBr₂·O(Et)₂. Альдольний продукт виділяють у вигляді бромацетату 19, який можна легко перетворити в кінцевий продукт I взаємодією з активованим цинком (наприклад, свіжеактивованим 0,1н HCl) і фосфатним буфером (pH 6,5) при кімнатній температурі. Продукт можна легко очистити відомими методами, наприклад, колонковою хроматографією (з Diaion HP-21). Спочатку елювання проводять водою для видалення будь-яких неорганічних домішок, потім 10% розчином MeCN у воді. Отриманий продукт має чистоту 98%, і його можна додатково очистити кристалізацією. Альдольна конденсація з використанням Et₃N і MgBr₂ надто ефективна і має загальний характер. Даний винахід можна розповсюдити на різноманітні альдегіди і отримати кінцевий продукт загальної структури I. Даний винахід відноситься до способу отримання сполуки формули I



де

один із замісників А або В означає водень, а другий означає арил, необов'язково заміщений одним або двома R₂, гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома R₂, конденсований біциклічний гетероарил, необов'язково заміщений одним або двома R₂, конденсований трициклічний гетероарил, необов'язково заміщений одним або

двома R_2 , циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або двома R_2 , алкіл, необов'язково заміщений одним або двома R_2 , алкеніл, необов'язково заміщений одним або двома R_2 , алкініл, необов'язково заміщений одним або двома R_2 , насичену або частково насичену гетероциклічну групу, необов'язково заміщену одним або двома R_2 ;

R_5 являє собою H, C1-C6-алкіл, C5-C6-циклоалкіл, CHR_3OCO -C1-C6-алкіл, (утворюючи складні ефіри, здатні гідролізуватися *in vivo*) або метали, такі як Na, K або Ca (утворюючи солі).

R_2 являє собою водень, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений C2-C6-алкеніл, що містить 1 або 2 подвійних зв'язки, необов'язково заміщений C2-C6-алкініл, що містить 1 або 2 потрійних зв'язки, галоген, ціано, N- R_6R_7 , необов'язково заміщений C1-C6-алкокси, гідрокси; необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $COOR_6$, необов'язково заміщені алкіларилоксіалкіламіновмісні групи, необов'язково заміщені арилокси, необов'язково заміщений гетероарилокси, необов'язково заміщений C3-C6-алкенілокси, необов'язково заміщений C3-C6-алкінілокси, C1-C6-алкіламіно-C1-C6-алкокси, алкілендіокси, необов'язково заміщену арилокси-C1-C6-алкіламіновмісну групу, C1-C6-перфторалкіл, необов'язково $S(O)_q$ -заміщений C1-C6-алкіл, необов'язково $S(O)_q$ -заміщений арил, де q дорівнює 0, 1 або 2, $-CONR_6R_7$, гуанідино- або включену в цикл гуанідиногрупу, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларил, необов'язково заміщений ариалалкіл, необов'язково заміщений C1-C6-алкілгетероарил, необов'язково заміщений гетероарил-C1-C6-алкіл, необов'язково заміщену моно- або біциклічну насичену C1-C6-алкілгетероциклічну групу, необов'язково заміщений ариалалкеніл, що містить від 8 до 16 атомів вуглецю, $SO_2NR_6R_7$, необов'язково заміщений ариалалкілоксіалкіл, необов'язково заміщений арилоксіалкіл, необов'язково заміщений гетероарилоксіалкіл, необов'язково заміщений арилоксигетероарил, необов'язково заміщений гетероарилоксіарил, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларилоксіарил, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларилоксигетероарил, необов'язково заміщений арилоксіалкіл, необов'язково заміщений гетероарилоксіалкіл, необов'язково заміщені алкіларилоксіалкіламіновмісні групи. Переважними R_2 групами є водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений гетероарил, галоген, CN, гідрокси, необов'язково заміщена гетероциклічна група, $-CONR_6R_7$, $COOR_6$, необов'язково заміщений арил, $S(O)_q$ -алкіл і $S(O)_q$ -арил;

R_3 являє собою водень, C1-C6-алкіл, C5-C6-циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил;

R_6 і R_7 незалежно являють собою H, необов'язково заміщений C1-C6-алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений C1-C6-алкіларил, необов'язково заміщений ариалалкіл, необов'язково заміщений гетероарилалкіл, необов'язково заміщений C1-C6-алкілгетероарил; R_6 і R_7 можуть разом утворити 3-7-членну насичену циклічну систему,

що необов'язково містить один або два гетероатоми, таких як N- R_1 , O, $S=(O)_n$, де n дорівнює 0-2.

Спосіб отримання сполуки формули I включає наступні стадії:

Стадія 1. 6-Амінопеніциланову кислоту 20, розчинену в органічному розчиннику (переважно метанолі або ТГФ) і воді, перетворюють в 6-бромпохідне в присутності 48%мас., бромистоводневої кислоти при температурі від -10°C до -30°C і розчину нітриту натрію або калію. 6-Бромпеніциланову кислоту 21 можна або виділити, або *in situ* перетворити в п-нітробензил-6-бромпеніциланат 22, дією 4-нітробензилброміду в присутності органічних основ або неорганічних основ (переважно карбонату натрію або калію) в органічному розчиннику (переважно ТГФ або ДМФА).

Стадія 2. Продукт п-нітробензил 6-бромпеніциланат 22, отриманий способом, стисло викладеним на стадії 1, можна виділити або не виділяючи перетворити в 4-нітробензил 6-бромпеніциланат-1-оксид 23 в тій же колбі ("in the same pot") (тобто послідовно продовжуючи стадію 1) окисненням п-нітробензил 6-бромпеніциланату 22 в 1-оксид 4-нітробензил-6-бромпеніциланату 23, використовуючи окислювачі, такі як 3-хлорпероксибензойну кислоту (mcpba) або пероксид водню.

Стадія 3. Продукт стадії 2, а саме 4-нітробензил 6-бромпеніциланат-1-оксид 23, можна перетворити в 4-нітробензил (2R)-2-[(3S, 4R)-4-(бензотіазол-2-ілдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-3-еноат 24 кип'ятінням 4-нітробензил 6-бромпеніциланат-1-оксиду 23 з 2-меркаптобензотіазолом (HSBT) в ароматичному розчиннику (переважно в толуолі).

Стадія 4. Продукт стадії 3, а саме 4-нітробензил (2R)-2-[(3S, 4R)-4-(бензотіазол-2-ілдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-3-еноат 24, можна розчинити в органічному розчиннику (переважно в толуолі) і при взаємодії з органічною третинною основою (переважно триетиламіном) при температурі навколишнього середовища отримати 4-нітробензил 2-[(3S, 4R)-4-(бензотіазол-2-ілдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноат 25.

Стадія 5. Продукт стадії 4, а саме 4-нітробензил 2-[(3S, 4R)-4-(бензотіазол-2-ілдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноат 25, можна перетворити в 4-нітробензил 2-[(3S, 4R)-3-бром-4-формілітіо-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноат 26 взаємодією з органічною кислотою (переважно мурашиною) в ароматичному органічному розчиннику (переважно в толуолі) в присутності суміші оцтовий ангідрид/органічна третинна основа (переважно піридин) і тріалкіл- або тріарилфосфіну (переважно трифенілфосфіну) при температурі від -10°C до -30°C .

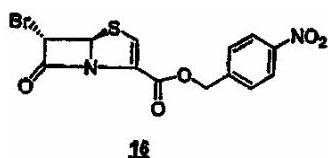
Послідовне перетворення сполуки 23 в сполуку 26 без виділення проміжних продуктів

Продукт стадії 2, а саме 1-оксид 4-нітробензил 6-бромпеніциланату 23, піддають взаємодії з меркаптобензотіазолом в киплячому ароматичному органічному розчиннику (переважно в толуолі) протягом 1-3 год. і обробляють триетиламіном при температурі від 0 до -20°C протягом 3-4 год. Після

даної обробки в реакційну суміш послідовно завантажують органічну кислоту (переважно мурашину кислоту) і ангідрид (оцтовий ангідрид), органічну третинну основу (переважно піридин) і триалкіл- або триарилфосфат при температурі від -10°C до -40°C .

Стадія 6. 4-Нітробензил 2-[(3S, 4R)-3-бром-4-формілітіо-2-оксазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноат 26 - продукт стадії 5 або послідовного одностадійного перетворення - розчиняють в органічному розчиннику (переважно етилацетаті) при температурі від -70°C до -90°C і пропускають через розчин озонованого кисню протягом 3-4 год., потім здійснюють внутрішньомолекулярну циклізацію за допомогою фосфітного реагенту (переважно триметилфосфіту). Продукт 4-нітробензил (5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилат 16, кристалізують з суміші етилацетат:гексан.

Сполука, представлена наступною формулою (16):

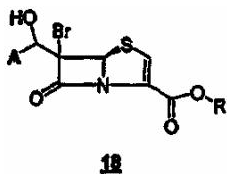


Описаний вище спосіб (Стадія 1 - Стадія 6) отримання сполуки, представленої формулою 16, є проміжною ланкою в отриманні пенемів із заміщеною метиленою групою в положенні 6 загальної формули I.

Сполука, представлена формулою 16, являє собою кристалічне похідне (параметри дифракції рентгенівських променів в порошкоподібному зразку приводяться в Таблиці 2).

Кристалічна природа вказаної проміжної сполуки додає їй стабільності і тим самим збільшує термін зберігання. Дані по стабільності сполуки формули 16 приведені в Таблиці 1.

Стадія 7. Взаємодія 4-нітробензил (5R, 6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату 16 з відповідним чином заміщеними альдегідами (визначеними вище) для здійснення стадії альдольної конденсації можна провести в присутності кислоти Льюїса (переважно безводного MgBr_2 або ефірату MgBr_2)



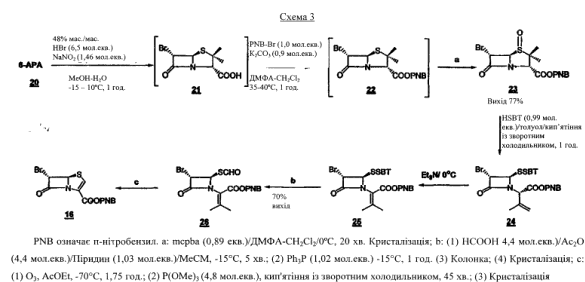
і органічної третинної основи (переважно Et_3N , DMAP або діізопропілетиламіну) в апротонному полярному органічному розчиннику (переважно ТГФ і ацетонітрилі) при температурі від -20°C до -40°C . Проміжні альдольні продукти загальної формули 18 можна функціоналізувати in situ ("in the same pot") при температурі від 0°C до -10°C хлорангідридом або ангідридом оцтової кислоти в ацетат, ангідридом трифторметансульфо кислоти - в трифлат або тозилхлоридом - в тозилат; або, якщо сполуки формули 18 виділяють, їх можна

перетворити в галогенпохідні взаємодією 18 з тетрагалогенметаном і трифенілфосфіном при кімнатній температурі у відповідному органічному розчиннику, переважно CH_2Cl_2 .

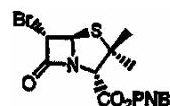
Стадія 8. Останню стадію, а саме стадію відновного елімінування, яка дає сполуку загальної формули I, можна здійснити розчиненням суміші альдольних продуктів в органічному розчиннику (переважно ТГФ/ацетонітрил) і фосфатному буфері (рН 6,5-7,0) і дією активованого металу, такого як цинк, олово або алюміній, при температурі навколишнього середовища (переважно при 20°C - 35°C). Продукт у вигляді солі лужного металу можна очищати колонковою хроматографією із оберненою фазою.

Альтернативно, стадії 7 і 8 можна провести послідовно в одній колбі ("in the same pot") без виділення проміжного альдольного продукту.

Останню стадію, а саме стадію відновного елімінування, можна також здійснити розчиненням альдольного продукту в органічному розчиннику і фосфатному буфері з рН 6,5-7,0 і гідруванням над Pd/C при тиску H_2 10-100 фунт/кв.дюйм (переважно при 40 фунт/кв.дюйм).



Експериментальна частина



Приклад 1

Отримання (5R)-(Z)-6-(2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-6-ілметил)пенем-3-карбоксилату натрію

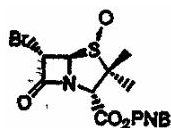
Стадія 1. п-Нітробензил-6-бромпеніциланат

6-Амінопеніциланову кислоту (5,0г) додають до охолодженого розчину метанолу (44мл), води (14мл) і 48%мас., бромистоводневої кислоти (14мл) при -10°C . Після завершення додавання суміш охолоджують до -15°C і додають до неї протягом 15хв. розчин нітриту натрію (2,4г в 6,6мл води) і отриманий розчин перемішують без охолодження ще протягом 30хв., потім розчиняють в ньому хлорид натрію (2,4г). Реакційну суміш екстрагують дихлорметаном (2х36мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим сольовим розчином (36мл), сушать (MgSO_4) і концентрують до об'єму 20мл при зниженому тиску і 25°C . Розчин, що залишився, містить 6-бромпеніциланову кислоту і його безпосередньо використовують в наступній реакції.

Безводний карбонат калію (2,9г), диметилформамід (40мл) і 4-нітробензилбромід (5,0г) послідовно додають до отриманого вище розчину і су-

міш перемішують при 35-40°C протягом 1 год. Реакційний розчин виливають в суміш води (33мл) і дихлорметану (41мл) і органічний шар відділяють. Органічний шар промивають водою (40мл) і насиченим сольовим розчином (40мл), сушать (MgSO_4) і упарюють. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, елюють сумішшю етилацетат-гексан (4/1) і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (7,2г, 75%).

^1H ЯМР (δ , CDCl_3): 1,41 (с, 3H), 1,62 (с, 3H), 4,61 (с, 1H), 4,83 (д, 1H, $J=1,5\text{Гц}$), 5,25 і 5,34 (AB, 2H, $J=13,0\text{Гц}$), 5,41 (д, 1H, $J=1,5\text{Гц}$), 7,56 (д, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 8,26 (д, 2H, $J=8,7\text{Гц}$).



Стадія 2. п-Нітробензил-6-бромпеніциланат-1-оксид

п-Нітробензил 6-бромпеніциланат (1,36г) розчиняють в дихлорметані (20мл) і охолоджують до 0°C. До розчину додають 3-хлорпербензойну кислоту (0,56г) і перемішують протягом 10хв. Реакційний розчин промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим сольовим розчином, сушать (MgSO_4) і упарюють при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, елюють сумішшю етилацетат-гексан (1/1) і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (1,4г, кількісний вихід).

^1H ЯМР (δ , CDCl_3): 1,17 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 4,60 (с, 1H), 5,04 (д, 1H, $J=1,5\text{Гц}$), 5,10 (д, 1H, $J=1,5\text{Гц}$), 5,30 і 5,37 (AB, 2H, $J=12,9\text{Гц}$), 7,56 (д, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 8,27 (д, 2H, $J=8,7\text{Гц}$).

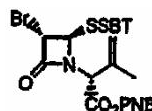
Послідовне одностадійне отримання п-нітробензил 6-бромпеніциланат-1-оксиду

6-Амінопеніциланову кислоту (500г) додають до охолодженого розчину метанолу (3,5л), води (1,36л) і 48%мас., бромистоводневої кислоти (1,36л) при -10°C. Після завершення додавання суміш охолоджують до -15°C. Додають розчин нітриту натрію (235г в 660мл води) протягом 30хв. і отриманий розчин перемішують без охолодження ще протягом 30хв. У реакційному розчині розчиняють хлорид натрію (240г) і реакційну суміш екстрагують дихлорметаном (2х3л). Об'єднані органічні шари промивають насиченим сольовим розчином (3л), сушать (MgSO_4) і упарюють до об'єму 1,6л при зниженому тиску і температурі 25°C. Отриманий розчин містить 6-бромпеніциланову кислоту і його безпосередньо використовують в наступній реакції.

Безводний карбонат калію (288г), диметилформамід (2,8л) і 4-нітробензилбромід (500г) послідовно додають до отриманого розчину і суміш перемішують при 35-40°C протягом 1 год. Реакційний розчин виливають в суміш води (2,8л) і дихлорметану (3,4л) і органічний шар відділяють. Органічний шар промивають водою (2,8л) і насиченим сольовим розчином (3л) і охолоджують до -2°C. Органічний шар містить п-нітробензил 6-

бромпеніциланат і його безпосередньо використовують в наступній реакції.

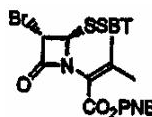
До органічного шару протягом 15хв. додають 3-хлорпербензойну кислоту (355г) і перемішують протягом 10хв. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (4,8л) і промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію (7,6л). Органічний шар відділяють і водний шар повторно екстрагують етилацетатом (3,9л). Об'єднані органічні шари промивають водою (3,9л) і насиченим сольовим розчином (3,9л), сушать (MgSO_4) і упарюють при зниженому тиску при температурі 30°C. Отриману тверду речовину розтирають в етилацетаті (1,8л) протягом 30хв. і до суміші по краплях додають гексан (5,4л) протягом 1 год. Тверду речовину відфільтровують, промивають на фільтрі сумішшю етилацетат-гексан (1/4, 0,8л), сушать на повітрі протягом 1 год. і залишають на ніч сушитися у вакуумі при кімнатній температурі. Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої кристалічної речовини (768г, 77%).



Стадія 3. п-Нітробензил (2R)-2-[(3S,4R)-4-(бензотіазол-2-ілдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-3-еноат

п-Нітробензил 6-бромпеніциланат-1-оксид (4,31г) і меркаптобензотіазол (1,67г) нагрівають в киплячому толуолі (14мл) з азеотропним видаленням води (прилад Діна-Старка) протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин упарюють при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, елюють сумішшю етилацетат-гексан (2/5) і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (5,67г, 98%).

^1H ЯМР (δ , CDCl_3): 1,92 (с, 3H), 4,87 (с, 1H), 5,05 (с, 1H), 5,10 (д, 1H, $J=1,7\text{Гц}$), 5,21 (с, 4H), 7,39 (т, 1H, $J=7,1\text{Гц}$), 7,41-7,50 (м, 3H), 7,81 (д, 1H, $J=8,0\text{Гц}$), 7,90 (д, 1H, $J=8,0\text{Гц}$), 8,20 (д, 2H, $J=8,8\text{Гц}$).



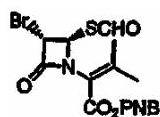
Стадія 4. п-Нітробензил 2-[(3S, 4R)-4-(бензотіазол-2-ілдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноат

п-Нітробензил (2R)-2-[(3S,4R)-4-(бензотіазол-2-ілдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-3-еноат (5,1г) розчиняють в толуолі (50мл), охолоджують до 0°C і обробляють триетиламіном (0,12мл). Після перемішування при 0°C протягом 2 год. реакційний розчин промивають 1М HCl , водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать (MgSO_4) і упарюють при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, елюють сумішшю етилаце-

тат-гексан (1/3) і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (4,16г, 81%). Більш полярна фракція містить симетричний дисульфід у вигляді безбарвної твердої речовини (0,68г, 19%).

^1H ЯМР (δ , CDCl_3): 2,01 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 5,01 (д, 1H, $J=1,7\text{Гц}$), 5,24 і 5,30 (AB, 2H, $J=13,1\text{Гц}$), 5,35 (д, 1H, $J=1,7\text{Гц}$), 7,34-7,42 (м, 1H), 7,48-7,57 (м, 1H), 7,80 (д, 1H, $J=8,0\text{Гц}$), 7,90 (д, 1H, $J=8,0\text{Гц}$), 8,14 (д, 3H, $J=8,7\text{Гц}$).

Симетричний дисульфід: ^1H ЯМР (δ , CDCl_3): 2,01 (с, 6H), 2,29 (с, 6H), 4,73 (д, 2H, $J=1,7\text{Гц}$), 5,06 (д, 2H, $J=1,7\text{Гц}$), 5,32 (с, 4H), 7,54 (д, 4H, $J=8,6\text{Гц}$), 8,24 (д, 4H, $J=8,6\text{Гц}$).



Стадія 5. п-Нітробензил 2-[(3S, 4R)-3-бром-4-формілітіо-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноат

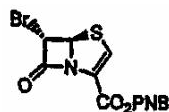
п-Нітробензил 2-[(3S,4R)-4-(бензотіазол-2-ілдитіо)-3-бром-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноат (3,16г) суспендують в толуолі (20мл) і охолоджують до -20°C . Додають послідовно мурашину кислоту (1,10г), оцтовий ангідрид (2,45г) і піридин (0,44г). Суміш охолоджують до -20°C . Трифенілфосфін (1,45г) додають порціями протягом 5хв. і перемішують при температурі від -15°C до -10°C протягом 1год., отриману суспензію охолоджують до -30°C і фільтрують. Тверду речовину на фільтрі промивають холодним (-30°C) толуолом (15мл). Об'єднаний фільтрат промивають послідовно сумішшю крижаної води (8мл) і насиченого крижаного розчину хлориду натрію (1мл), сумішшю крижаної води (7мл) і крижаного насиченого розчину хлориду натрію (3мл), холодним насиченим розчином гідрокарбонату натрію (2х11мл), і холодним насиченим сольовим розчином (11мл). Органічний шар сушать (MgSO_4) і упарюють. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, елюють сумішшю етилацетат-гексан (1/2) і вказану в заголовку сполуку кристалізують з холодного ізопропанолу (10мл). Тверду речовину відфільтровують, промивають холодним ізопропанолом (6мл) і сушать у вакуумі при кімнатній температурі протягом ночі. Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної кристалічної речовини (1,87г, 77%), т.пл. $104-106^\circ\text{C}$;

^1H ЯМР (δ , CDCl_3): 2,00 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 4,82 (д, 1H, $J=1,9\text{Гц}$), 5,32 і 5,38 (AB, 2H, $J=13,3\text{Гц}$), 5,81 (д, 1H, $J=1,9\text{Гц}$), 7,61 (д, 2H, $J=8,6\text{Гц}$), 8,25 (д, 2H, $J=8,6\text{Гц}$), 10,09 (с, 1H).

Послідовне одностадійне отримання п-нітробензил 2-[(3S,4R)-3-бром-4-формілітіо-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноату з 1-оксиду п-нітробензил-6-бромпеніциланату

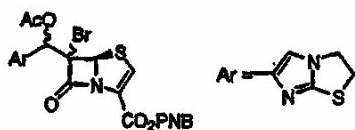
п-Нітробензил 6-бромпеніциланат-1-оксид (766г) і меркаптобензотіазол (294г) нагрівають в киплячому толуолі (2,4л) з азеотропним видаленням води (прилад Діна-Старка) протягом 1год. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і обробляють триетиламіном (25мл). Після перемішування при 0°C протягом 2год. отриману суспензію охо-

лоджують до -20°C . Додають послідовно мурашину кислоту (360г), оцтовий ангідрид (798г) і піридин (145г), підтримуючи температуру нижче -10°C . Суміш охолоджують до -20°C . Трифенілфосфін (473г) додають порціями протягом 10хв., підтримуючи температуру між -15°C і -10°C . Після перемішування при $-15-10^\circ\text{C}$ ще протягом 1год. отриману суспензію охолоджують до -30°C і потім фільтрують. Тверду речовину промивають холодним (-30°C) толуолом (500мл). Об'єднаний фільтрат промивають послідовно сумішшю крижаної води (2л) і крижаного насиченого розчину хлориду натрію (0,26л), сумішшю крижаної води (1,72л) і крижаного насиченого розчину хлориду натрію (0,8л), холодним насиченим розчином гідрокарбонату натрію (2х2,6л) і холодним насиченим сольовим розчином (2,6л). Органічний шар сушать (MgSO_4) і упарюють. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем (6кг), елюють сумішшю етилацетат-гексан (1/2) і кристалізують вказану в заголовку сполуку з холодного ізопропанолу (800мл). Тверду речовину відфільтровують, промивають холодним ізопропанолом (400мл), сушать на повітрі протягом 1год. і у вакуумі над P_2O_5 при кімнатній температурі протягом ночі. Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді червонувато-жовтої кристалічної речовини (553г, 70%)



Стадія 6. п-Нітробензил (5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилат п-Нітробензил 2-[(3S,4R)-3-бром-4-формілітіо-2-оксоазетидин-1-іл]-3-метилбут-2-еноат (300г) розчиняють в етилацетаті (7,5л) і охолоджують до -70°C . Через розчин, що енергійно перемішується, пропускають озонований кисень протягом приблизно 1,5год., до появи стійкого сильного забарвлення. Розчин продувають азотом протягом 2,5год. і обробляють триметилфосфітом (384мл) при -70°C . Суміш повільно доводять до температури навколишнього середовища і продовжують перемішування протягом 17год. Потім розчин обережно нагрівають до кипіння і кип'ятять протягом 45хв. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляють етилацетатом (1,25л) і промивають водою (2х2,5л) і насиченим сольовим розчином (2,5л). Органічний шар сушать (MgSO_4) і упарюють при зниженому тиску при 25°C . Твердий залишок розтирають в етилацетаті (0,6л) і по краплях додають гексан (0,45л) протягом 50хв. Тверду речовину відфільтровують і осад на фільтрі промивають сумішшю етилацетат-гексан (1/1, 2х200мл) і сумішшю етилацетат-гексан (1/2, 300мл). Потім тверду речовину сушать на повітрі протягом 1год. і у вакуумі при кімнатній температурі протягом ночі. Отримують вказану в заголовку сполуку (109,6г, 42%) у вигляді безбарвної кристалічної речовини. Т.пл. $148-151^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (δ , CDCl_3): 5,20 (д, 1H, $J=0,9\text{Гц}$), 5,29 і 5,43 (AB, 2H, $J=13,5\text{Гц}$), 5,81 (д, 1H, $J=1,5\text{Гц}$), 7,37 (д, 1H, $J=0,9\text{Гц}$), 7,60 (д, 2H, $J=8,7\text{Гц}$), 8,25 (д, 2H, $J=8,7\text{Гц}$).



Стадія 7. Отримання п-нітробензил (5R)-6-[ацетокси-(2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл)метил]-6-бромпенем-3-карбоксилату за допомогою Ph_2NLi і ефірату MgBr_2

Ефірат MgBr_2 (335мг) додають до розчину п-нітробензил (5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату (385мг) в сухому ТГФ (12мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Суміш охолоджують до -78°C . Реакційну посудину закривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Дифеніламід літію, отриманий додаванням *n*-бутиллітію (0,87мл, 1,5моль/л в *n*-гексані) до розчину дифеніламіну (220мг) в сухому ТГФ (4мл) при -20°C , додають в один прийом до суспензії, що енергійно перемішується. Через 15-20сек. суміш, що енергійно перемішується, обробляють в один прийом розчином 2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-6-карбальдегіду (170мг) в сухому ацетонітрилі (5мл) однією порцією. Реакційну суміш перемішують протягом 1год. при -78°C і обробляють оцтовим ангідридом (133мг) однією порцією. Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 1год. при 0°C . Суміш розбавляють етилацетатом і промивають водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і упарюють при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, елюють сумішшю етилацетат-гексан (1/2-1/1) і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді суміші двох діастереомерів (3/1, безбарвна аморфна тверда речовина, 447мг, 77%).

Основний діастереоізомер: ^1H ЯМР (δ, CDCl_3): 2,00 (с, 3H), 3,76-3,86 (м, 2H), 4,10-4,21 (м, 2H), 5,27 і 5,45 (AB, 2H, $J=13,6\text{Гц}$), 6,23 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,59-7,65 (м, 2H), 8,24 (д, 2H, $J=8,6\text{Гц}$).

Мінольний діастереоізомер: ^1H ЯМР (δ, CDCl_3): 2,24 (с, 3H), 3,76-3,86 (м, 2H), 4,10-4,21 (м, 2H), 5,27 і 5,45 (AB, 2H, $J=13,6\text{Гц}$), 6,08 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,59-7,65 (м, 2H), 8,24 (д, 2H, $J=8,6\text{Гц}$).

Отримання п-нітробензил(5R)-6-Гацетокси(2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл)метил]-6-бромпенем-3-карбоксилату за допомогою безводного MgBr_2 і Et_3N

2,3-Дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-6-карбальдегід (88мг) додають до розчину безводного MgBr_2 (115мг) в сухому ацетонітрилі (4мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Протягом 30хв. осаджується безбарвний порошок. Додають розчин п-нітробензил (5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату (200мг) в сухому ТГФ (4мл), охолоджують до -20°C , і додають триетиламін (0,18мл) в один прийом. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 3год. при -20°C і в один прийом обробляють оцтовим ангідридом (0,99мл). Реакційній суміші дають зігрітися до 0°C і перемішують протягом 16год. при 0°C . Суміш роз-

бавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать над MgSO_4 і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, елюють сумішшю етилацетат-гексан (1/2-1/1) і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді суміші двох діастереомерів (10/1, безбарвна аморфна тверда речовина, 286мг, 90%).

Отримання п-нітробензил (5R)-6-[ацетокси(2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл)метил]-6-бромпенем-3-карбоксилату за допомогою ефірату MgBr_2 і Et_3N

Ефірат MgBr_2 використовують в реакції замість безводного MgBr_2 і виділяють продукт з 84% виходом.



Стадія 8. (5R)-(Z)-6-(2,3-Дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-6-ілметил)пенем-3-карбоксилат натрію п-Нітробензил (5R)-6-[ацетокси(2,3-

дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл)метил]-6-бромпенем-3-карбоксилат (500мг) розчиняють в ТГФ (7,0мл) і ацетонітрилі (3,2мл). Швидко додають свіжеактивованний цинковий пил (2,0г) з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 10,2мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Суміш розбавляють водою, охолоджують до 3°C і додають 1М NaOH, щоб довести pH до 8. Реакційний розчин змішують з етилацетатом і фільтрують через рихлий шар целіту (Celite), який промивають водою і водний шар відділяють. Водний шар містить 224мг (79%) вказаної в заголовку сполуки (визначено ВЕРХ), його концентрують у високому вакуумі при 35°C . Концентрат наносять на хроматографічну колонку зі смолою Daiaion HP-21 (20мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після абсорбції колонку елюють водою, потім сумішшю 10% ацетонітрил-вода і отримують очищені активні фракції сполуки, вказаної в заголовку. Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C , ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (213мг, 75%). Дану аморфну тверду речовину розчиняють у воді (1,9мл), до розчину додають ацетон (8мл) при перемішуванні при кімнатній температурі, охолоджують до 3°C , потім перемішують протягом 30хв. Ацетон додають до суміші порціями по 2мл кожні 30хв. протягом 4год. при 3°C (всього додають 16мл ацетону). Після перемішування протягом 1год. при 3°C , тверду речовину відфільтровують і осад на фільтрі промивають ацетоном (2мл). Тверду речовину сушать на повітрі, за відсутності світла протягом 1год., потім у вакуумі при кімнатній температурі протягом ночі і отримують вказану в заголовку сполуку (200мг, 71%) у вигляді жовтої

кристалічної речовини.

¹H ЯМР (δ , D₂O) 3,82 (д, 2H, J=7,4Гц), 4,14-4,20 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,42 (с, 1H).

Послідовне отримання (5R)-(Z)-6-(2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-6-ілметил)пенем-3-карбоксилату натрію з п-нітробензил (5R)-6-[ацетокси(2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-6-іл)метил]-6-бромпенем-3-карбоксилату

п-Нітробензил (5R)-6-[ацетокси(2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-6-іл)метил]-6-бромпенем-3-карбоксилат (110,1г) додають до розчину безводного MgBr₂ (143,4г) в сухому ацетонітрилі (5л) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Безбарвний порошок осаджується протягом 30хв. В отриману суспензію додають розчин п-нітробензил 6-бромпеніциланат-1-оксиду (250г) в сухому ТГФ (5л) через ПТФЕ трубку при позитивному тиску аргону протягом 12хв. Після охолодження реакційної суміші до -20°C додають за один прийом триетиламін (217мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 3год. при -20°C і обробляють за один прийом оцтовим ангідридом (133г). Реакційну суміш підігрівають до 0°C і перемішують протягом 16год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом (20л) і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти (10л), насиченим розчином гідрокарбонату натрію (10л) і насиченим сольовим розчином (10л). Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають етилацетатом (1,4л). Фільтрат концентрують при зниженому тиску при 30°C. Залишок у вигляді коричневої олії містить 327г (86,7%) альдольного продукту (за даними ВЕРХ).

Отриманий продукт у вигляді коричневої олії розчиняють в ТГФ (5,4л) і ацетонітрилі (2,5л). Швидко додають свіжеактивований цинковий пил (1,5кг) з 0,5М фосфатним буфером (рН 6,5, 7,9л). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2,5год., підтримуючи температуру близько 35°C, потім охолоджують до 3°C і додають крижаний 1М розчин NaOH (приблизно 1750мл) для доведення рН до 8 при температурі нижче 3°C. Суміш розбавляють етилацетатом (4л) і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають водою (2,5л) і відділяють водний шар, який містить 137г (64%) вказаної в заголовку сполуки (за даними ВЕРХ), водний шар концентрують до 8,85кг (близько 8л) у високому вакуумі при 35°C.

Концентрат наносять на хроматографічну колонку з Serabeads SP-207 (7л, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після абсорбції здійснюють елюювання водою (14л), потім сумішшю 20% ацетонітрил-вода і отримують фракції очищеного (5R)-(Z)-6-(2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-6-ілметил)пенем-3-карбоксилату натрію.

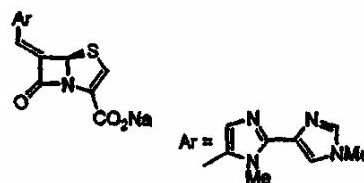
Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C до 1,25кг (приблизно 1л, містить 130г (61%) (5R)-(Z)-6-(2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-6-ілметил)пенем-3-карбоксилату натрію (за даними ВЕРХ). До концентрату додають ацетон (2,5л) при перемішуванні при кімнатній темпе-

ратурі. Суміш охолоджують до 3°C, потім перемішують протягом 30хв. Ацетон додають до суміші порціями по 625мл кожні 30хв. протягом 4год. при 3°C (всього додають 5л ацетону). Після перемішування протягом 1год. при 3°C, тверду речовину відфільтровують і осад на фільтрі промивають ацетоном (800мл). Тверду речовину сушать на повітрі за відсутності світла протягом 1год., потім у вакуумі при кімнатній температурі протягом ночі і отримують вказану в заголовку сполуку (112г, 50%) з п-нітробензил (5R)-6-[ацетокси(2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-6-іл)метил]-6-бромпенем-3-карбоксилату у вигляді жовтої кристалічної речовини.

(5R),(Z)-6-(2,3-Дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-6-ілметил)пенем-3-карбоксилат натрію з 4-нітробензил (5R)-6-[ацетокси(2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-6-іл)метил]-6-бромпенем-3-карбоксилату по методиці гідрогенізації

4-Нітробензил (5R)-6-[ацетокси(2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-6-іл)метил]-6-бромпенем-3-карбоксилат (116мг) і 10% Pd/C (50% вологи, 58мг) додають в суміш ТГФ (4мл) і 0,5М фосфатного буферу з рН 6,5 (4мл). Отриману суміш гідрують при тиску водня 40фунтів/кв.дюйм при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C і додають 1М NaOH для доведення рН до 8. Суміш знову фільтрують і фільтрат промивають етилацетатом. Об'єднаний водний шар концентрують при зниженому тиску і температурі 35°C і наносять на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-21 (7мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd). Після адсорбції здійснюють елюювання водою, потім 10% розчином ацетонітрилу у воді. Об'єднані фракції, що містять чистий продукт, концентрують при зниженому тиску при 35°C, ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини.

Приклад 2



Стадія 1. 3,1'-Диметил-3Н,1'Н-[2,4']біімідазоліл-4-карбальдегід

трет-Бутоксид калію (3,23г) додають до суміші розчину 1Н,1'-[2,1']біімідазоліл-4-карбальдегіду (1,95г) в сухому ДМФА (140мл) і 18-краун-6 (634мг) при 0°C. Реакційну суміш перемішують 10хв. і обробляють метилйодидом (1,85мл). Після перемішування протягом 30хв. при 0°C і потім протягом 17год. при кімнатній температурі, реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в суміші H₂O-CHCl₃ і розділяють. Водний шар екстрагують хлороформом. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат упарюють при зниженому тиску. Сирий продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (співвідношення хлороформ-метанол стано-

виль 9/1). Вказану в заголовку сполуку (887мг, 39%) і її позиційний ізомер 1,1'-диметил-1Н,1'Н-[2,4']біімідазоліл-4-карбальдегід (296мг, 13%) отримують у вигляді блідо-рожевої твердої речовини.

3,1'-Диметил-3Н,1'Н-[2,4']біімідазоліл-4-карбальдегід: ^1H ЯМР (δ , CDCl_3) 3,78 (с, 3Н), 4,37 (с, 3Н), 7,51 (д, 1Н, $J=1,0\text{Гц}$), 7,62 (д, 1Н, $J=1,0\text{Гц}$), 7,76 (с, 1Н), 9,71 (с, 1Н).

1,1'-Диметил-1Н,1'Н-[2,4']біімідазоліл-4-карбальдегід: ^1H ЯМР (δ , CDCl_3) 3,76 (с, 3Н), 4,10 (с, 3Н), 7,47 (д, 1Н, $J=0,9\text{Гц}$), 7,57 (с, 1Н), 7,59 (д, 1Н, $J=0,9\text{Гц}$), 9,85 (с, 1Н).

Стадія 2. 4-нітробензиловий ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси (3,1'-диметил-3Н,1'Н-[2,4']біімідазол-4-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

3,1'-Диметил-3Н,1'Н-[2,4']біімідазоліл-4-карбальдегід (171мг) додають до розчину безводного MgBr_2 (800мг) в сухому ацетонітрилі (20мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. До отриманої суміші додають розчин 4-нітробензинового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (346мг) в сухому ТГФ (20мл), охолоджують до -20°C і додають в один прийом триетиламін (0,768мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують 2год. при -20°C і обробляють за один прийом 4-диметиламінопіридином (22мг) і оцтовим ангідридом (0,17мл). Реакційну суміш доводять до 0°C і перемішують протягом 17год. при 0°C . Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю хлороформ-метанол (9/1). Отримують вказану в заголовку сполуку (507,6мг, 91,4%).

^1H ЯМР (δ , CDCl_3) 2,19 (с, 3Н), 3,75 (с, 3Н), 4,03 (с, 3Н), 5,29 (д, 1Н, $J=13,5\text{Гц}$), 5,42 (д, 1Н, $J=13,5\text{Гц}$), 6,03 (с, 1Н), 6,65 (с, 1Н), 7,34 (с, 1Н), 7,48 (д, 1Н, $J=1,2\text{Гц}$), 7,55 (д, 1Н, $J=1,2\text{Гц}$), 7,59-7,61 (м, 3Н), 8,23-8,26 (м, 2Н).

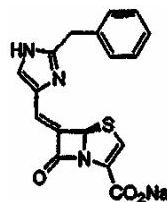
Стадія 3. Натрієва сіль (5R), (6Z)-6-(3,1'-диметил-3Н,1'Н-[2,4']біімідазол-4-ілметилен)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4-Нітробензиловий складний ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси(3,1'-диметил-3Н,1'Н-[2,4']біімідазол-4-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (596мг) розчиняють в суміші ТГФ (8,3мл) і ацетонітрилу (3,9мл). До отриманої суміші додають свіже-активованний цинковий пил (2,38г) і 0,5М фосфатний буфер (pH 6,5, 12,2мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин змішують з етилацетатом і фільтрують через рихлий шар целюти. Рихлий шар промивають водою, водний шар відділяють і концентрують у високому вакуумі при 35°C . Концентрат наносять на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-

21 (60мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції здійснюють елювання водою, потім 5%-10% ацетонітрилом у воді. Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C , ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (66,3мг, 19%). Т.пл. 113°C (з розкладанням).

^1H ЯМР (δ , D_2O) 3,31 (с, 3Н), 3,52 (с, 3Н), 5,74 (с, 1Н), 6,43 (с, 2Н), 6,70 (с, 1Н), 7,27 (с, 1Н), 7,46 (с, 1Н).

Приклад 3



Стадія 1. 2-Бензил-1Н-імідазол-4-карбальдегід 2-Фенілацетамідин (2г) додають до розчину 2-бром-3-ізопропоксипропеналу (2,88г) в CHCl_3 (30мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі. Потім до суміші додають триетиламін (2,09мл), нагрівають і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 6год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють CHCl_3 і промивають 10% розчином гідрокарбонату калію. Органічний шар сушать (MgSO_4) і концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю етилацетат гексан (3/1). Неочищену сполуку кристалізують з етилацетату і н-гексану і отримують вказану в заголовку сполуку (1,10г, 40%).

^1H ЯМР (δ , CDCl_3) 4,17 (с, 2Н), 7,24-7,36 (м, 5Н), 7,72 (уш.с, 1Н), 9,60 (уш.с, 1Н), 10,28 (уш.с, 1Н).

Стадія 2. 4-Нітробензиловий ефір 2-бензил-4-формілімідазол-1-карбонової кислоти

2-Бензил-1Н-імідазол-4-карбальдегід (1г) і гідрокарбонат натрію (1,13г) розчиняють в діоксані (30мл) і воді (30мл). До отриманого розчину додають 48,7% розчин п-нітробензилхлорформіату (PNZCl) в діоксані (2,63г) при 0°C і перемішують протягом 2,5год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю хлороформ-ацетон (9/1). Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді ясно-коричневої олії (1,97г, 100%).

^1H ЯМР (δ , CDCl_3) 4,46 (с, 2Н), 5,42 (с, 2Н), 7,19-7,30 (м, 5Н), 7,44-7,47 (м, 2Н), 8,06 (с, 1Н), 8,21-8,25 (м, 2Н), 9,91 (с, 1Н).

Стадія 3. 4-Нітробензиловий ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси[2-бензил-1-(4-нітробензилоксикарбоніл)-1Н-імідазол-4-іл]метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Розчин 4-нітробензинового ефіру 2-бензил-4-формілімідазол-1-карбонової кислоти (1,9г) в су-

хому ацетонітрилі (10мл) додають до розчину безводного MgBr_2 (2,41г) в сухому ацетонітрилі (50мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. До отриманої суміші додають розчин 4-нітробензилового ефіру (5R, 6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (2г) в сухому ТГФ (60мл), охолоджують до -20°C і додають триетиламін (1,8мл) за один прийом. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при -20°C і обробляють 4-диметиламінопіридином (127мг) і оцтовим ангідридом (0,98 мл) за один прийом. Реакційну суміш відігрівають до 0°C і перемішують протягом 16год. при 0°C . Суміш розбавляють етилацетатом і промивають H_2O , насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, здійснюють елювання водою, потім сумішшю етилацетат-гексан (2/3-1/1). Вказану в заголовку сполуку отримують у вигляді суміші двох діастереомерів (3/2), яка являє собою блідо-жовту аморфну тверду речовину (2,8г, 70%).

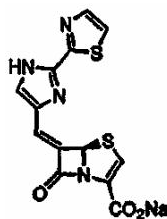
^1H ЯМР (δ, CDCl_3): 2,00 (с, 0,6 x 3H), 2,26 (с, 0,4 x 3H), 4,34-4,37 (м, 2H), 5,25-5,47 (м, 4H), 6,02 (с, 0,4 x 1H), 6,22 (с, 0,6 x 1H), 6,25 (с, 0,6 x 1H), 6,85 (д, 0,4 x 1H, $J=1,5\text{Гц}$), 7,14-7,62 (м, 11H), 8,21-8,25 (м, 4H).

Стадія 4. Натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(2-Бензил-1H-імідазол-4-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4-нітробензиловий ефір (5R,6RS)-6-((RS)-ацетокси[2-бензил-1-(4-нітробензилоксикарбоніл)-1H-імідазол-4-іл]метил)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (2,5г) розчиняють в ТГФ (35мл) і ацетонітрилі (16,3мл). До отриманої суміші додають свіжеактивованій цинковий пил (10г) і 0,5М фосфатний буфер з pH 6,4 (51,3мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Суміш охолоджують до 9°C і додають 1М водний розчин NaOH , щоб довести pH до 7,5. Реакційний розчин змішують з етилацетатом і фільтрують через рихлий шар целіту, шар промивають водою, відділяють водний шар і концентрують його у високому вакуумі при 35°C . Концентрат наносять на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-21 (250мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції здійснюють елювання водою, потім сумішшю 5-10% ацетонітрил-вода. Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C , ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (780мг, 67%). Т.пл. 146°C (з розкладанням).

^1H ЯМР ($\delta, \text{D}_2\text{O}$) 3,92 (с, 2H), 6,39 (д, 1H, $J=0,8\text{Гц}$), 6,74 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,13-7,16 (м, 3H), 7,21-7,25 (м, 3H).

Приклад 4



Стадія 1. 4-Нітробензиловий ефір 4-форміл-2-тіазол-2-іл-1H-імідазол-1-карбонової кислоти

2-Тіазол-2-іл-1H-імідазол-4-карбальдегід (570мг) розчиняють в сухому CH_2Cl_2 (35мл). До отриманого розчину при 0°C послідовно додають $\text{N,N'$ -діізопропілетиламін і 48,7% розчин п-нітробензилхлороформіату (PNZCl) в діоксані (1,69мл) і перемішують протягом 2год. Реакційну суміш розбавляють CHCl_3 і промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і концентрують при зниженому тиску. Залишок кристалізують з етилацетату і н-гексану і отримують вказану в заголовку сполуку (1,05г, 92%).

^1H ЯМР (δ, CDCl_3) 5,49 (с, 2H), 7,50 (д, 2H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,55 (д, 1H, $J=3,4\text{Гц}$), 7,89 (д, 1H, $J=3,1\text{Гц}$), 8,19 (с, 1H), 8,24 (дкв, 2H, $J=8,8$ і $2,0\text{Гц}$), 9,97 (с, 1H).

Стадія 2. Натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(2-тіазол-2-іл-1H-імідазол-4-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

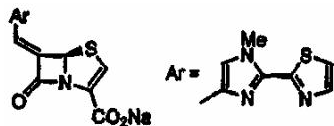
4-Нітробензиловий ефір 4-форміл-2-тіазол-2-іл-1H-імідазол-1-карбонової кислоти (940мг) додають до розчину безводного MgBr_2 (1,26г) в сухому ацетонітрилі (35мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. До отриманої суміші додають розчин 4-нітробензилового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,01г) в сухому ТГФ (28мл), охолоджують до -20°C і за один прийом додають триетиламін (0,942мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2,8год. при -20°C і обробляють 4-диметиламінопіридином (64мг) і оцтовим ангідридом (0,495мл) за один прийом. Реакційну суміш залишають зігріватися до 0°C і перемішують протягом 20год. при 0°C . Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 0,1М фосфатний буфером (pH 7), насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають грубому очищенню колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат-гексан 1/1-чистий етилацетат) і отримують сирий 4-нітробензиловий ефір (5R,6RS)-6-((RS)-ацетокси[1-(4-нітробензилоксикарбоніл)-2-тіазол-2-іл-1H-імідазол-4-іл]метил)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (860мг).

Сирий 4-нітробензиловий ефір (5R,6RS)-6-((RS)-ацетокси[1-(4-нітробензилоксикарбоніл)-2-тіазол-2-іл-1H-імідазол-4-іл]метил)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (860мг) розчиняють в ТГФ (12мл) і ацето-

нітрилі (5,6мл). До отриманого розчину додають свіжеактивованій Zn пил (3,44г) і 0,5М фосфатний буфер (рН 6,4, 17,6мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Суміш змішують з етилацетатом і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають водою, відділяють водний шар і концентрують його у високому вакуумі при 35°C. Концентрат наносять на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-21 (90мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції здійснюють елюювання водою, потім 2,5-5% розчином ацетонітрилу у воді. Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C, ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (126мг, 11% з 7). Т.пл. 145°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (δ, D₂O): 6,40 (д, 1H, J=0,7Гц), 6,81 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,48 (д, 1H, J=3,1Гц), 7,71 (д, 1H, J=3,3Гц).

Приклад 5



Стадія 1. 1-Метил-2-тіазол-2-іл-1H-імідазол-4-карбальдегід

До розчину 2-тіазол-2-іл-1H-імідазол-4-карбальдегіду (717мг) і 18-краун-6 (106мг) в сухому ТГФ (30мл) і сухому ДМФА (10мл) додають трет-бутоксид калію (494мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 10хв. і обробляють метилйодидом (0,274мл). Після перемішування протягом 17,5год. при кімнатній температурі суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в етилацетаті і фільтрують. Фільтрат упарюють при зниженому тиску. Сиру речовину очищують колонковою хроматографією на силкагелі (етилацетат-гексан, 1/1). Вказану в заголовку сполуку (410мг, 53%) і її позиційний ізомер 1-метил-2-тіазол-2-іл-1H-імідазол-5-карбальдегід (240мг, 31%) отримують у вигляді білої твердої речовини.

1-Метил-2-тіазол-2-іл-1H-імідазол-4-карбальдегід: ¹H ЯМР (δ, CDCl₃): 4,21 (с, 3H), 7,44 (д, 1H, J=3,2Гц), 7,68 (с, 1H), 7,89 (д, 1H, J=3,2Гц), 9,91 (с, 1H).

1-Метил-2-тіазол-2-іл-1H-імідазол-5-карбальдегід: ¹H ЯМР (δ, CDCl₃): 4,48 (с, 3H), 7,51 (д, 1H, J=3,1Гц), 7,82 (с, 1H), 7,97 (д, 1H, J=3,1Гц), 9,82 (с, 1H).

Стадія 2. 4-нітробензиловий ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси(1-метил-2-тіазол-2-іл-1H-імідазол-4-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-забіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновийкислоти

1-Метил-2-тіазол-2-іл-1H-імідазол-4-карбальдегід (380мг) додають до розчину безводного MgBr₂ (1,03г) в сухому ацетонітрилі (28мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Протягом 10хв. випадає в осад безбарвний порошок. До отриманої суміші додають розчин 4-нітробензилового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-

тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновийкислоти (760мг) в сухому ТГФ (28мл), охолоджують до -20°C і за один прийом додають триетиламін (0,768мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при -20°C і обробляють за один прийом 4-диметиламінопіридином (48мг) і оцтовим ангідридом (0,371мл). Реакційній суміші дають зігрітися до 0°C і перемішують протягом 22год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силкагелем, потім елюють сумішшю етилацетат-гексан (3/2). Вказану в заголовку сполуку отримують у вигляді суміші двох діастереомерів (1/1), яка являє собою блідо-жовту аморфну твердуречовину (673,4мг, 52%).

¹H ЯМР (δ, CDCl₃) 2,00 (с, 0,5 x 3H), 2,28 (с, 0,5 x 3H), 4,12 (с, 3H), 5,28 (д, 0,5 x 1H, J=13,5Гц), 5,29 (д, 0,5 x 1H, J=13,5Гц), 5,44 (д, 0,5 x 1H, J=13,5Гц), 5,47 (д, 0,5 x 1H, J=13,5Гц), 6,16 (с, 0,5 x 1H), 6,30 (с, 0,5 x 1H), 6,42 (с, 0,5 x 1H), 6,87 (д, 0,5 x 1H, J=0,8Гц), 6,92 (д, 0,5 x 1H, J=0,8Гц), 7,19 (с, 0,5 x 1H), 7,34-7,36 (м, 1H), 7,47 (с, 0,5 x 1H), 7,50 (с, 0,5 x 1H), 7,60-7,64 (м, 2H), 7,83-7,85 (м, 1H), 8,23-8,26 (м, 1H).

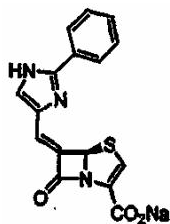
Стадія 3. Натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(1-метил-2-тіазол-2-іл-1H-імідазол-4-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновийкислоти

4-Нітробензиловий ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси(1-метил-2-тіазол-2-іл-1H-імідазол-4-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновийкислоти (604мг) розчиняють в ТГФ (8,5мл) і ацетонітрилі (3,9мл). До отриманої суміші додають свіжеактивованій Zn пил (2,41г) і 0,5М фосфатний буфер з рН 6,4 (23,6мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин змішують з етилацетатом і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають водою, відділяють водний шар і концентрують його у високому вакуумі при 35°C. Концентрат наносять на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-21 (60мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції здійснюють елюювання водою, потім 5% і 10% розчином ацетонітрилу у воді.

Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C, ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (231мг, 64%). Т.пл. 214°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (δ, D₂O): 3,91 (с, 3H), 6,44 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,60 (д, 1H, J=3,3Гц), 7,84 (д, 1H, J=3,3Гц).

Приклад 6



Стадія 1. 4-Нітробензиловий ефір 4-форміл-2-фенілімідазол-1-карбонової кислоти

4-Форміл-2-фенілімідазол (624мг) і гідрокарбонат натрію (791мг) розчиняють в діоксані (3,6мл), ТГФ (3,6мл) і воді (7,2мл). До отриманої суміші додають 48,7% розчин п-нітробензилхлорформіату (PNZCl) в діоксані (2,08мл) при кімнатній температурі і перемішують протягом 2,5год. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і концентрують при зниженому тиску. Залишок кристалізують з етилацетату і н-гексану і отримують вказану в заголовку сполуку (956мг, 75%).

^1H ЯМР (δ , CDCl_3): 5,41 (с, 2H), 7,32 (д, 2H, $J=8,6\text{Гц}$), 7,40-7,51 (м, 3H), 7,56-7,58 (м, 2H), 8,17-8,20 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 9,97 (с, 1H).

Стадія 2. 4-Нітробензиловий ефір (5R,6S)-6-{(RS)-ацетокси[1-(4-нітробензилоксикарбоніл)-2-феніл-1H-імідазол-4-іл]метил}-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4-Нітробензиловий ефір 4-форміл-2-фенілімідазол-1-карбонової кислоти (568мг) і розчин 4-нітробензинового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-олсо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (587мг) в сухому ТГФ (15мл) послідовно додають до розчину безводного MgBr_2 (622,4мг) в сухому ацетонітрилі (15мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Після охолодження суміші до -20°C додають триетиламін (0,494мл) за один прийом. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 1,5год. при -20°C і обробляють за один прийом оцтовим ангідридом (0,277мл). Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 27год. при 0°C . Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю етилацетат-гексан (2/3-1/1). Вказану в заголовку сполуку отримують у вигляді суміші трьох діастереомерів (6/4/1,5), яка являє собою блідо-жовту аморфну тверду речовину (986мг, 86%).

^1H ЯМР (δ , CDCl_3): 2,04 (с, 0,35 x 3H), 2,10 (с, 0,13 x 3H), 2,30 (с, 0,52 x 3H), 5,25-5,43 (м, 4H), 6,09 (с, 0,52 x 1H), 6,22 (с, 0,13 x 1H), 6,31 (с, 0,35 x 1H), 6,33 (с, 0,35 x 1H), 6,87 (с, 0,13 x 1H), 6,92 (д, 0,52 x 1H, $J=1,4\text{Гц}$), 7,31-7,76 (м, 11H), 8,17-8,25 (м, 4H).

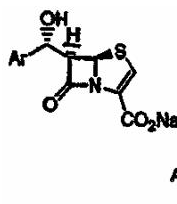
Стадія 3. (5R),(6Z)-6-(2-феніл-1H-імідазол-4-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-

ен-2-карбонова кислота

4-Нітробензиловий ефір (5R,6S)-6-{(RS)-ацетокси[1-(4-нітробензилоксикарбоніл)-2-феніл-1H-імідазол-4-іл]метил}-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (4) (1,15г) розчиняють в ТГФ (16,1мл) і ацетонітрилі (7,5мл). До отриманої суміші додають свіжеактивованний Zn пил (4,6г) і 0,5М фосфатний буфер (рН 6,4, 23,6мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин змішують з етилацетатом і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають водою і водний шар відділяють. Водний шар концентрують у високому вакуумі при 35°C . Концентрат наносять на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-21 (100мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції здійснюють елювання водою і потім системою 5-10% ацетонітрил-вода. Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C , ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (322мг, 63%). Т.пл. 281°C (з розкладанням);

^1H ЯМР (δ , D_2O): 6,32 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,24-7,33 (м, 3H), 7,60-7,63 (м, 2H).

Приклад 7



Стадія 1. 4-Нітробензиловий ефір (5R,6S)-6-бром-6-[(5)-2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-6-іл]гідроксиметил]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

2,3-Дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-6-карбальдегід (2,63г) додають до розчину безводного MgBr_2 (3,8г) в сухому ацетонітрилі (124мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Безбарвний порошок випадає в осад протягом 30хв. До отриманої суміші додають розчин 4-нітробензинового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (6,2г) в сухому ТГФ (124мл). Після охолодження суміші до -20°C додають за один прийом триетиламін (5,21мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2,5год. при -20°C , розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю етилацетат-гексан (3/1-чистий етилацетат). Отримують суміш вказаної в заголовку сполуки 3 і її діастереомеру (10/1) у вигляді ясно-коричневої аморфної твердої речовини (6,63г,

79%) і вказану в заголовку сполуку (3,20г, 38%) виділяють з суміші колонковою хроматографією на силікагелі.

¹H ЯМР (δ, CDCl₃) 3,80-3,89 (м, 2H), 4,15-4,25 (м, 2H), 5,22 (с, 1H), 5,31 (д, 1H, J=13,5Гц), 5,45 (д, 1H, J=13,5Гц), 6,12 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,62 (д, 2H, J=8,6Гц), 8,22-8,25 (м, 2H).

Стадія 2. (5R,6S)-6-[(5)-(2,3-Дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-6-іл)гідроксиметил]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота

4-Нітробензиловий ефір (5R,6S)-6-бром-6-[(S)-(2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-6-іл)гідроксиметил]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (2,0г) розчиняють в ТГФ (28мл) і ацетонітрилі (13мл). До отриманого розчину додають свіжеактивованний Zn пил (8,0г) і 0,5М фосфатний буфер (рН 6,4, 41мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі, потім охолоджують до 3°C і додають 1М водний розчин NaOH, щоб довести рН до 7,5. Реакційний розчин змішують з етилацетатом і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають водою, відділяють водний шар і концентрують його у високому вакуумі при 35°C. Концентрат наносить на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-21 (200мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції здійснюють елювання водою і потім сумішшю 2,5% ацетонітрил-вода. Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C, ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (171мг, 13%). Т.пл. 152°C.

¹H ЯМР (δ, D₂O): 3,91 (т, 2H, J=7,4Гц), 4,23 (т, 2H, J=7,4Гц), 4,33-4,35 (м, 1H), 5,07 (д, 1H, J=5,5Гц), 5,70 (д, 1H, J=1,6Гц), 7,05 (д, 1H, J=1,0Гц), 7,24 (с, 1H).

Приклад 8

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

Стадія 1. Етил 5-бензоіл-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-з]піридин-2-карбоксилат

До сухого ДМФА (7,3г, 100ммоль), що перемішується, повільно додають POCl₃ (12,25г, 80ммоль) при температурі від 0°C до 5°C. По закінченні додавання загуслу масу розчиняють в CH₂Cl₂ (20мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Знову знижують температуру до 0°C і повільно додають 1-бензоіл-4-піперидон в CH₂Cl₂. Після додавання реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. і виливають на подрібнений лід і ацетат натрію. Перемішують протягом 30хв. при кімнатній температурі і екстрагують CH₂Cl₂. Екстракт ретельно промивають водою, сушать над безводним MgSO₄ і концентрують. Сирий продукт розчиняють в CH₂Cl₂ і повільно додають етилмеркаптоацетат (9,6г, 80 ммоль)/Et₃N (10,1г, 100ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2год. і гасять водою. Дихлорметановий шар добре промивають водою, сушать над безводним MgSO₄, фільтрують і концентрують. Продукт очищують

хроматографією на колонці з SiO₂, елюючи сумішшю 50% етилацетату і гексану. Отримують жовту олію. Вихід 6,4г (25%); M+N 316.

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

До суспензії, що перемішується LiAlH₄ (2,0г) в ТГФ повільно додають розчин етил (5-бензоіл-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин)-2-карбоксилату (6,0г, 19ммоль) в ТГФ при 0°C. Після додавання реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин і гасять насиченим NH₄Cl. Реакційну суміш розбавляють CHCl₃ і фільтрують. Фільтрат промивають насиченим сольовим розчином, сушать над безводним MgSO₄, фільтрують, отриману жовту рідину вводять в наступну стадію без очищення. Вихід 4,5г (91%).

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

До розчину (5-бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метанола, що перемішується (4,0г, 15,4ммоль) в CH₂Cl₂ (300мл), додають активний MnO₂ (20г, надлишок) і перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. У кінці реакційну суміш фільтрують через целіт, який потім промивають CHCl₃. Реакційну суміш ретельно промивають водою, сушать і концентрують. Продукт, як було показано, є чистим і його безпосередньо використовують на наступній стадії. Вихід 3,0г (76%). (M+N) 257.

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

2-Форміл-(5-бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин (565мг, 2,2ммоль) і розчин 4-нітробензилового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (772мг, 2,0ммоль) в сухому ТГФ (20мл) послідовно додають в розчин безводного MgBr₂·O(Et)₂ (390мг, 1,5ммоль) в сухому ацетонітрилі (15мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до -20°C додають за один прийом Et₃N (2,0мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) за один прийом. Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю етилацетат-гексан (1:1). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і суміш діастереомерів використовують на наступній стадії. Біло-жовта аморфна тверда речовина. Вихід 550мг (40%), (M+N) 687.

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

4-Нітробензил-6-[(ацетокси)(5-бензил-4,5,6,7-

тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (450мг, 0,65ммоль) розчиняють в ТГФ (20мл) і ацетонітрилі (10мл). Швидко додають свіжеактивованій цинковий пил (5,2г) з 0,5М фосфатним буфером (рН 6,5, 28мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C і додають 0,1М NaOH, щоб довести рН до 8,5. Фільтрат промивають етилацетатом і відділяють водний шар. Водний шар концентрують у високому вакуумі при 35°C і отримують жовтий осад. Продукт очищають колонковою хроматографією із оберненою фазою (смола HP-21). Спочатку здійснюють елювання деіонізованою водою (2л), потім 10% CAN: вода. Фракції, що містять продукт, об'єднують і концентрують при зниженому тиску при кімнатній температурі. Тверду жовту речовину промивають ацетоном, відфільтровують і сушать. Отримують продукт у вигляді жовтих кристалів, вихід 50мг (18%), тдл. 198°C, (M+N) 411.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,7 (м, 2H), 2,8 (уш.м, 2H), 3,4 (м, 2H), 3,8 (с, 2H), 6,3 (с, 1H), 6,5 (с, 1H), 7,1 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,4 (с, 5H).

Приклад 9

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

Стадія 1. Етиловий ефір імідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти

Етилбромпіруват (62,9г) додають до розчину 2-амінопіразину (24,8г) в DME (258мл) при кімнатній температурі і перемішують протягом 2,5год. Реакційну суміш охолоджують до 0°C, перемішують 30хв. і отримують ясно-коричневий осад. Осад відфільтровують, промивають Et₂O і отримують ясно-коричневі кристали. Суспензію осаду (66,1г) в EtOH (1,29л) нагрівають при температурі кипіння для отримання прозорого розчину. Після кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 2год. реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, потім змішують з CHCl₃ і насиченим водним розчином NaHCO₃. Суміш фільтрують через рихлий шар целіту, відділений органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім здійснюють елювання сумішшю CHCl₃-MeOH (99/1-97/3), отримані фракції концентрують при зниженому тиску з подальшою перекристалізацією з суміші CHCl₃-Et₂O. Вказану в заголовку сполуку отримують у вигляді блідо-рожевих кристалів. Вихід 10,9г (22%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,46 (т, 3H, J=7,2Гц), 4,49 (кв, 2H, J=7,2Гц), 7,96 (д, 1H, J=4,7Гц), 8,08 (дд, 1H, J=1,2 і 4,7Гц), 8,26 (с, 1H), 9,21 (д, 1H, J=1,2Гц).

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

До розчину етилового ефіру імідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти (13,7г) в EtOH (546мл) додають 0,46М HCl-EtOH (169мл) і 10%

Pd-C (50% Bokjuscnm) (1,37г). Суміш підрують при тиску водн. 40фунт/кв.дюйм при кімнатній температурі протягом 15год. Реакційну суміш фільтрують і Pd-C промивають етанолом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім колонку елюють сумішшю CHCl₃-MeOH (9/1-2/1). Вказану в заголовку сполуку отримують у вигляді: коричневих кристалів. Вихід 10,4г (63%);

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,38 (т, 3H, J=7,1Гц), 3,90 (т, 2H, J=5,7Гц), 4,40 (кв, 2H, J=7,1Гц), 4,59 (т, 2H, J=5,7Гц), 4,80 (с, 2H), 8,20 (с, 1H).

Стадія 4: Етиловий ефір 7-метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти

Триетиламін (3,44мл), 37% водний розчин HCHO (2,02мл) і NaBH₃CN (1,78г) послідовно додають до розчину гідрохлориду етилового ефіру 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти (5,2г) в MeOH (75мл) при кімнатній температурі і перемішують протягом 3,5год. в атмосфері азоту. Суміш розбавляють CH₂Cl₂ і промивають 50% водним розчином K₂CO₃. Органічний шар сушать (K₂CO₃) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім здійснюють елювання сумішшю CHCl₃ ацетон(1/1-1/2). Вказану в заголовку сполуку отримують у вигляді оранжевої олії. Вихід 2,68г (57%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,37 (м, 3H, J=7,1Гц), 2,50 (с, 3H), 2,85 (т, 2H, J=5,5Гц), 3,69 (с, 2H), 4,06 (т, 2H, J=5,5Гц), 4,36 (т, 2H, J=7,1Гц), 7,52 (с, 1H).

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

До розчину етилового ефіру 7-метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти (1,8г) в CH₂Cl₂ (86мл) додають 1,01М розчин DIBAL в толуолі (13,6мл) в атмосфері азоту при -78°C і перемішують протягом 2год. Реакційну суміш гасять 1М HCl і потім фільтрують через рихлий шар целіту. Фільтрат промивають 50% водним розчином K₂CO₃ і водний шар екстрагують CH₂Cl₂ три рази. Об'єднаний органічний шар сушать (K₂CO₃) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім здійснюють елювання сумішшю CHCl₃-MeOH (19/1-9/1). Вказану в заголовку сполуку 5 отримують у вигляді безбарвних кристалів. Вихід 591мг (42%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,51 (с, 3H), 2,87 (т, 2H, J=5,5Гц), 3,70 (с, 2H), 4,10 (т, 2H, J=5,5Гц), 7,53 (с, 1H), 9,82 (д, 1H, J=1,4Гц).

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

7-Метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегід (1,19г) додають до розчину безводного MgBr₂ (4,05г) в сухому ацетонітрилі (97мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. До отриманої суміші додають розчин 4-нітробензилового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (3,32г) в сухому ТГФ (97мл), охолоджують до -20°C і додають за один прийом Et₃N (3,0мл). Реа-

кційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 4,5 год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,36 мл) за один прийом. Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують при 0°C протягом 17 год. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю CHCl_3 -ацетон (9/1-2/1). Вказану в заголовку сполуку отримують у вигляді суміші двох діастереомерів, яка являє собою олію червоного кольору. Вихід 1,13 г.

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

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

4-Нітробензиловий ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси(7-метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,11 г) розчиняють в ТТФ (32 мл) і ацетонітрилі (32 мл). До отриманої суміші додають свіжеактивованний Zn пил (4,46 г) і 0,5 М фосфатний буфер з рН 6,5 (48 мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують через рихлий шар целю, охолоджують до 3°C і додають 1 М NaOH , щоб довести рН до 7,5. Фільтрат промивають етилацетатом, відділяють водний шар і концентрують його у високому вакуумі при 35°C . Концентрат наносить на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-21 (20 мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції здійснюють елювання сумішшю $\text{H}_2\text{O}-\text{MeCN}$ (1/0-95/5). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C , ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини. Вихід 417 мг (65%). Т.пл. 200°C (з розкладанням).

^1H ЯМР (D_2O) δ : 2,32 (с, 3Н), 2,79-2,81 (м, 2Н), 3,54 (с, 2Н), 3,95 (т, 2Н, $J=5,6\text{Гц}$), 6,39 (с, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 6,87 (с, 1Н), 7,26 (с, 1Н).

Приклад 10

Отримання натрієвої солі (5R),(6Z)-7-оксо-6-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметил)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота 2-Кетопіперазин

2-Кетопіперазин отримують по методу групи Merck (Патент США №5629322).

Стадія 1. 4-п-Нітробензилоксикарбоніл-2-кетопіперазин

До розчину 2-кетопіперазину (2,21 г) і діізопропілетиламіну (4,6 мл) в дихлорметані (110 мл) до-

дають 48,7% розчин п-нітробензилоксикарбонілхлориду в 1,4-діоксані (10,7 мл) при 0°C і перемішують протягом 0,5 год. при 0°C . У реакційну суміш додають воду (300 мл) і водний шар екстрагують дихлорметаном (3х100 мл). Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують.

Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю CHCl_3 -метанол (30:1), і вказану в заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини (7,1 г, кількісний вихід).

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

Стадія 2. 5-Метокси-4-п-нітробензилоксикарбоніл-1,2,3,6-тетрагідропіразин

Тетрафторборат триметилосонію (97%, 3,7 г) додають до розчину 4-п-нітробензилоксикарбоніл-2-кетопіперазину (6,7 г) в сухому дихлорметані (120 мл) при кімнатній температурі і перемішують протягом 17 год. Реакційну суміш обробляють насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і відділяють органічний шар. Водний шар екстрагують етилацетатом (3х100 мл), потім об'єднаний органічний шар промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і вказану в заголовку сполуку отримують у вигляді ясно-коричневої твердої речовини. Вихід 5,7 г (80,6%).

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

Стадія 3. 2-Іміно-4-п-нітробензилоксикарбонілпіперазин

Суміш 5-метокси-4-п-нітробензилоксикарбоніл-1,2,3,6-тетрагідропіразину (5,7 г) і хлориду амонію (1,6 г) в сухому етанолі (100 мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 4 год. Реакційну суміш потім концентрують при зниженому тиску. До залишку додають дихлорметан (100 мл) і екстрагують водою (3х50 мл), потім об'єднаний водний шар промивають дихлорметаном. Водний шар нейтралізують 10% водним розчином карбонату калію і потім екстрагують дихлорметаном (8х50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід 4,9 г (91,2%).

^1H ЯМР (δ, CDCl_3): 3,49 (уш.с, 4Н), 3,98 (уш.с, 2Н), 5,26 (с, 2Н), 7,52 (д, 2Н, $J=8,6\text{Гц}$), 8,23 (д, 2Н, $J=8,6\text{Гц}$).

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

З суміші 2-бром-3-гідроксипропеналу (2,8 г), моногідрату п-толуолсульфокислоти (33 мг) і 2-пропанолу (3,5 мл) в циклогексані (28 мл) відганяють азеотроп доти, поки температура пари не підніметься до 80°C . Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в су-

хому ацетонітрилі (30мл). Додають розчин 2-іміно-4-п-нітробензилоксикарбонілпіперазину (4,7г) в сухому ацетонітрилі (310мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3год., і потім реакційний розчин упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють в етилацетаті (170мл) і додають триетиламін (2,4мл), потім реакційну суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 1,5год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, потім додають воду (170мл) і розділяють шари. Водний шар екстрагують дихлорметаном (2x100мл). Об'єднаний органічний шар сушать ($MgSO_4$) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, елюють сумішшю $CHCl_3$ -метанол (50:1), і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (вихід 2,9г, 51,6%) і її регіоізомер (оранжева аморфна тверда речовина, вихід 0,8г, 14,9%).

1H ЯМР ($\delta, CDCl_3$) 3,99 (т, 2H, J=5,4Гц), 4,14 (т, 2H, J=5,4Гц), 4,85 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 7,54 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,57 (с, 1H), 8,24 (д, 2H, J=8,6Гц), 9,85 (с, 1H).

Регіоізомер 1H ЯМР ($\delta, CDCl_3$) 3,95 (т, 2H, J=5,4Гц), 4,44 (т, 2H, J=5,4Гц), 4,87 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 7,54 (д, 2H, J=8,7Гц), 7,78 (с, 1H), 8,24 (д, 2H, J=8,7Гц), 9,71 (с, 1H).

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

Розчин 7-п-нітробензилоксикарбоніл-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегіду (1,6г) в сухому ацетонітрилі (25мл) додають до розчину $MgBr_2$ (2,2г) в сухому ацетонітрилі (55мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім суміш перемішують протягом 10хв. Додають розчин 4-нітробензилового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,8г) в сухому ТГФ (80мл), суміш охолоджують до $-20^\circ C$, потім додають за один прийом триетиламін (1,6мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 3год. при $-20^\circ C$ і обробляють за один прийом 4,4-диметиламінопіридином (58,3г) і оцтовим ангідридом (0,89мл). Температуру реакційної суміші доводять до $0^\circ C$ і перемішують протягом 15год. при $0^\circ C$. До реакційної суміші додають 10% водний розчин лимонної кислоти (320мл) і водний шар екстрагують етилацетатом (3x160мл). Органічний шар промивають водою, насиченим розчином гідроксидату натрію і насиченим сольовим розчином, сушать ($MgSO_4$) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю CH_2Cl_2 -ацетон (20:1) і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді суміші двох діастереомерів (81:19, коричнева піниста аморфна тверда речовина). Вихід 2,1г (59,9%).

1H ЯМР ($\delta, CDCl_3$) 2,01 (с, 2,43 H), 2,24 (с, 0,57 H), 3,93-3,96 (м, 2H), 4,02-4,05 (м, 2H), 4,74-4,76 (м, 2H), 5,28 (д, 1H, J=13,5Гц), 5,28 (с, 2H), 5,45 (д, 1H, J=13,5Гц), 6,07 (с, 0,19 H), 6,29 (с, 0,81 H), 6,31 (с,

0,81 H), 6,80 (с, 0,19H), 6,83 (с, 0,19H), 7,08 (с, 0,81H), 7,43 (с, 0,19H), 7,46 (с, 0,81H), 7,54 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,61 (д, 2H, J=8,8Гц), 8,24 (д, 4H, J=8,3Гц).

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

п-Нітробензиловий ефір (5R)-6-[ацетокси(1-п-нітробензилоксикарбоніл-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (2,0г) розчиняють в ТГФ (63мл). До отриманої суміші швидко додають свіжеактивованний Zn пил (7,9г) і 0,5моль/л фосфатний буфер з рН 6,5 (63мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин фільтрують через рихлий шар целіту, який потім промивають водою (150мл) і н-бутанолом (150мл). Водний шар відділяють, органічний шар потім екстрагують водою (2x50мл). Об'єднаний водний шар концентрують до маси 61г і наносять на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-21 (80мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції, колонку елюють водою і потім 5% водним розчином ацетонітрилу. Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при $35^\circ C$, ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої аморфної речовини. Вихід 172мг (20,1%). Т.пл. $150^\circ C$ (з розкладанням).

1H ЯМР (δ, D_2O) 3,02 (т, 2H, J=5,6Гц), 3,82 (с, 2H), 3,89 (д, 2H, J=5,6Гц), 6,38 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,24 (с, 1H).

Приклад 11

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

Стадія 1. 5-трет-Бутил 2-етил 6,7-дигідротієно[3,2-с]піридин-2,5(4H)-дикарбоксилат 5-трет-Бутил 2-етил 6,7-дигідротієно[3,2-с]піридин-2,5(4H)дикарбоксилат отримують по методиці, стисло викладеній в прикладі 8 (Стадія 1), виходячи з трет-бутил-1-піперидинкарбоксилату (9,9г, 50ммоль), $POCl_3$ (6,3г, 40ммоль) і ДМФА (3,8г, 50ммоль). Хлорформільну проміжну сполуку піддають взаємодії з етилмеркаптоацетатом (6,0г, 50ммоль) і Et_3N . Продукт очищають хроматографією на колонці з SiO_2 при елюванні сумішшю гексан-етилацетат (3:1). Отримують продукт у вигляді безбарвної рідини з виходом 8,7г (56%). (M+N) 312.

Стадія 2. трет-Бутил 2-(гідроксиметил)-6,7-дигідротієно[3,2-с]піридин-5(4H)-карбоксилат трет-Бутил 2-(гідроксиметил)-6,7-дигідротієно[3,2-с]піридин-5(4H)-карбоксилат отримують по методиці, стисло викладеній в прикладі 8 (Стадія 2), виходячи з 5-трет-бутил 2-етил 6,7-дигідротієно[3,2-с]піридин-2,5(4H)-дикарбоксилату (1,0г, 3,21ммоль) і $LiAlH_4$ (500мг, надлишок). Виділяють 807мг (вихід 92%) гідрокси-похідного у вигляді безбарвної рідини (M+N) 270.

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

трет-Бутил 2-(форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-с]піридин-5(4Н)карбоксилат отримують по методиці, стисло викладеній в прикладі 8 (Стадія 3), виходячи з трет-бутил 2-(гідроксиметил)- би, 7-дигідротієно[3,2-е]піридин-5(4Н)-карбоксилата (1,0г, 3,7ммоль) в метиленхлориді (100мл) і активного MnO_2 (5г, надлишок). Виділяють 800г (вихід 81%) альдегіду у вигляді коричневої твердої речовини. (M+N) 268.

Стадія 4. 2-(Форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-с]-5(4Н)піридин

2-(Форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-с]-5(4Н)піридин отримують з трет-бутил 2-(форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-с]піридин-5(4Н)карбоксилату (1,0г, 3,7ммоль), який розчиняють в CH_2Cl_2 (20мл), MeOH (90%, 20мл) і 1н HCl в діоксані (10мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 48 год., потім упарюють до суха і використовують на наступній стадії без додаткового очищення. Вихід 750мг (гідрохлорид, кількісний вихід); (M+N) 168.

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

До розчину 2-(Форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-с]-5(4Н)піридин (1,4г, 5,2ммоль), що перемішується в ДМФА (20мл), додають 4-метоксибензилхлорид (0,94г, 6,2ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (10мл, надлишок) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 24год. і гасять водою. Реакційну суміш екстрагують хлороформом, органічний шар ретельно промивають водою, сушать над безводним $MgSO_4$, фільтрують і концентрують. Продукт очищають хроматографією на колонці з SiO_2 , елюють етилацетатом. Отримують ясно-жовту олію, вихід 470мг (35%), (M+N) 288.

Стадія 6. 4-Нітробензил 6-[(ацетокси)[5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат

2-Форміл[5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагідротієно][3,2-с]піридин (574мг, 2,0ммоль) і розчин 4-нітробензилового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (772мг, 2,0ммоль) в сухому ТГФ (20мл) послідовно додають до розчину безводного $MgBr_2 \cdot O(Et)_2$ (390мг, 1,5ммоль) в сухому ацетонітрилі (15мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до $-20^\circ C$, додають за один прийом Et_3N (2,0мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при $-20^\circ C$ і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) за один прийом. Температуру реакційної суміші доводять до $0^\circ C$ і перемішують протягом 15год. при $0^\circ C$. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать ($MgSO_4$) і фільтрують через рихлий шар целіту, шар целіту промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, елюють сумішшю етилацетат:гексан (1:1). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і отриману суміш діастерео-

мерів у вигляді жовтої аморфної твердої речовини використовують на наступній стадії. Вихід 550мг (40%); (M+N) 714 і 716.

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

4-Нітробензил-6-[(ацетокси)[5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (300мг, 0,42ммоль) розчиняють в ТГФ (20мл) і ацетонітрилі (10мл). Швидко додають свіжеактивованний цинковий пил (5,2г) з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 28мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до $3^\circ C$ і 0,1М розчином NaOH доводять pH до 8,5. Фільтрат промивають етилацетатом, відділяють водний шар, концентрують його у високому вакуумі при $35^\circ C$ і отримують жовтий осад. Продукт очищають хроматографією із оберненою фазою на колонці зі смолою HP-21. Спочатку колонку елюють деіонізованою водою (2л) і потім сумішшю 10% CAN: вода. Збирають фракції, що містять продукт, і упарюють при зниженому тиску при кімнатній температурі. Отриману тверду жовту речовину промивають ацетоном, відфільтровують, сушать і отримують жовті кристали (50мг, 18%). Т.пл. $121^\circ C$; (M+N) 441.

1H ЯМР (DMCO- d_6) δ : 2,7 (м, 2H), 2,8 (уш.м, 2H), 3,4 (м, 2H), 3,74 (с, 3H) 3,8 (с, 2H), 6,6 (с, 1H), 6,88 (дд, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,24 (дд, 2H), 7,4 (с, 1H), 7,59 (с, 1H).

Приклад 12

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

Стадія 1. Гідройодид 5-метилтіо-3,6-дигідро-2H-[1,4]тіазину

Гідройодид 5-метилтіо-3,6-дигідро-2H-[1,4]тіазину отримують по методиці, викладеній в патенті США №5629322.

Стадія 2. Гідрохлорид 3-імінотіоморфоліну

Гідройодид 5-метилтіо-3,6-дигідро-2H-[1,4]тіазину (7,1г) розчиняють у 10% водному розчині K_2CO_3 (150мл) і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (5x70мл). Об'єднаний органічний шар сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують при зниженому тиску. До отриманого залишку в сухому етанолі (128мл) додають хлорид амонію (1,7г), кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Розчинник видаляють у вакуумі і отримують гідрохлорид імінотіоморфоліну у вигляді коричневої твердої речовини (4,3г, кількісний вихід).

1H ЯМР (δ , DMCO- d_6) 3,15 (т, 2H, J=5,9Гц), 3,74 (т, 2H, J=5,9Гц), 3,83 (с, 2H), 8,97 (уш.с, 1H), 9,38 (уш.с, 1H), 9,99 (уш.с, 1H).

Стадія 3. 5,6-Дигідро-8H-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-2-карбальдегід і 5,6-дигідро-8H-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-3-карбальдегід

З суміші 2-бром-3-гідроксипропеналу (7, 4,3г),

моногідрату п-толуолсульфокислоти (52мг) і 2-пропанолу (5,3мл) в циклогексані (43мл) відганяють азеотроп доти, поки температура пари не підніметься до 80°C. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в сухому етанолі (28мл). Додають суміш розчину гідрохлориду 3-імінотіоморфоліну (4,3г) в сухому етанолі (143мл) і 28% метанольного розчину метилату натрію (5,0мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі, потім реакційний розчин упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють в хлороформі (128мл), додають триетиламін (3,6мл), реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2,5год., потім охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в дихлорметані (300мл) і промивають 50% водним розчином K₂CO₃ (2x100мл). Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, елюють сумішшю CHCl₃ ацетон (10:1) і отримують 5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-2-карбальдегід (коричнева тверда речовина, 445мг, 10,3%) і 5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-3-карбальдегід (коричнева тверда речовина, 872мг, 20,2%).

5,6-Дигідро-8Н-імідазо[2Д-с][1,4]тіазин-2-карбальдегід: ¹H ЯМР (δ, CDCl₃) 3,07 (т, 2H, J=5,7Гц), 3,95 (с, 2H), 4,33 (т, 2H, J=5,7Гц), 7,55 (с, 1H), 9,83 (с, 1H).

5,6-Дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-3-карбальдегід: ¹H ЯМР (δ, CDCl₃) 3,05 (т, 2H, J=5,7Гц), 3,98 (с, 2H), 4,61 (т, 2H, J=5,7Гц), 7,73 (с, 1H), 9,69 (с, 1H).

Стадія 4. Натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-2-ілметиле)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Розчин 5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-2-карбальдегід (9, 392мг) в сухому ацетонітрилі (20мл) додають до розчину MgBr₂ (1,1г) в сухому ацетонітрилі (20мл) в атмосфері азоту зіри кімнатній температурі, потім суміш перемішують протягом 10хв. Додають розчин 4-нітробензильового ефіру (5R, 6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,0г) в сухому ТГФ (40мл) і суміш охолоджують до -20°C, потім за один прийом додають триетиламін (0,8мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 3,5год. при -20°C і обробляють за один прийом 4-диметиламінопіридином (30мг) і оцтовим ангідридом (0,44мл). Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 14год. при 0°C. До реакційної суміші додають 10% водний розчин лимонної кислоти (240мл) і водний шар екстрагують етилацетатом (3x100мл). Об'єднаний органічний шар промивають водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок заздалегідь очищають на колонці з силікагелем при елюванні сумішшю CH₂Cl₂ ацетон (50:1), і отримують сирий п-нітробензильовий ефір (5R)-6-[ацетокси(5,6-

дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини, яку додатково очищають хроматографією на колонці з SiO₂, елювання здійснюють сумішшю 50% етил ацетат: гексан.

Отриману ясно-жовту тверду речовину розчиняють в ТГФ (17мл), швидко додають свіжеактивований Zn пил (2,2г) з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 17мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин фільтрують через рихлий шар целіту, шар целіту промивають водою (40мл) і н-бутанолом (30мл). Водний шар відділяють, а органічний шар потім екстрагують 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5; 2x10мл). Об'єднаний водний шар концентрують до 23г, додають 1М розчин NaOH, для доведення pH до 7,25 і наносять на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-21 (30мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції здійснюють елювання водою, потім 10% розчином ацетонітрилу у воді. Об'єднані фракції, що містять продукт, концентрують у високому вакуумі при 35°C, ліофілізують і отримують натрієву сіль (5R),(6Z)-6-(5,6-дигідро-8Н-імідазо[2,1-с][1,4]тіазин-2-ілметиле)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (168мг, 20,9%). Т.пл. 135°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (δ, D₂O) 3,00 (т, 2H, J=5,7Гц), 3,80 (AB, 2H, J=16,7 і 18,1Гц), 4,19 (т, 2H, J=5,7Гц), 6,44 (д, 1H, J=0,8Гц), 6,89 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 7,29 (с, 1H). (M+H) 322.

Приклад 13

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

Стадія 1. 6,7-Дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-2-карбальдегід

До розчину гідрохлориду 4,5-дигідро-3Н-піроло-2-іламіну (3,27г) в EtOH (250мл) додають 28% розчин метоксида натрію (5,26г) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 5хв. при кімнатній температурі до отриманої суміші додають 2-бром-3-пропоксипропеналь (5,79г), потім реакційну суміш перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі і упарюють досуха у вакуумі. Залишок розчиняють в CHCl₃ (300мл) і додають триетиламін (3,8мл). Суміш нагрівають і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, промивають 50% K₂CO₃, сушать над безводним K₂CO₃, фільтрують і упарюють при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, елюють сумішшю CHCl₃:ацетон (2:1) і отримують 6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-2-карбальдегід (1,51г, 41%) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (δ, CDCl₃) 2,62-2,7 (м, 2H), 2,90-2, 94 (м, 2H), 4,07 (т, 2H, J=7,2Гц), 7,59 (с, 1H), 9,80 (с, 1H).

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

6,7-Дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-2-карбальдегід (1,36г) додають до розчину безводного MgBr_2 (5,64г) в сухому ацетонітрилі (155мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. До отриманої суміші додають розчин 4-нітробензилового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (3,86г) в сухому ТГФ (155мл), охолоджують до -20°C і додають Et_3N (4,18мл) за один прийом. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 3 год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,89мл) і DMAP (370мг) за один прийом. Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 14,5 год. при 0°C . Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 1М водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Рихлий шар промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в ТГФ (166мл) і ацетонітрилі (77мл). Швидко додають свіжоактивований Zn пил (23,2г) з 0,5М фосфатним буфером (рН 6,5, 243мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C і додають 1М NaOH , щоб довести рН до 8. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. До водного шару знову додають 1М NaOH для доведення рН до 8. Отриману суміш концентрують у високому вакуумі при 35°C . Концентрат наносять на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-21 (20мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції здійснюють елювання системою $\text{H}_2\text{O}-\text{MeCN}$ (1/0-9/1) і отримують фракції очищеної натрієвої солі (5R), (6Z)-6-(6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти. Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C , ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (681мг, 24%, рН 7,8). Т.пл. 190°C (з розкладанням).

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

Приклад 14

Отримання (5R,6Z)-6-(імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1. Етил імідазо[2,1-b]бензотіазол-2-карбоксилат

Етил бромпіруват (9,8г, 50ммоль) додають по краплях до розчину 2-амінобензотіазола (7,5г, 50ммоль), що перемішується в ДМФА (100мл), при кімнатній температурі. Після додання реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 6 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і гасять крижаною водою. Водний шар нейтралізують NH_4OH , тверду речовину, що виділилася, відфільтровують, ретельно промивають водою і сушать. Отриманий сирий продукт являє собою коричневу тверду речовину, вихід 10г (81%); M+N 248, т.пл. 97°C , використовують на

наступній стадії без очищення.

Стадія 2. Імідазо[2,1-b]бензотіазол-2-метанол

До суспензії LiAlH_4 (2,0г, надлишок), що перемішується в сухому ТГФ, повільно додають етил імідазо[2,1-b]бензотіазол-2-карбоксилат (4,9г, 20ммоль) в ТГФ (100мл) при 0°C . Після додавання реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. і гасять сумішшю насичених розчинів $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$. Відділену тверду речовину змішують зі сумішшю хлороформ/MeOH (3:1) і фільтрують через рихлий шар целіту. Органічний шар промивають один раз насиченим розчином NaCl , сушать над безводним MgSO_4 , фільтрують і концентрують. Отриману коричневу тверду речовину використовують на наступній стадії без очищення. Вихід 3,8г (93%), (M+N) 205; т.пл. 131°C .

Стадія 3. 2-Формілімідазо[2,1-b]бензотіазол

До розчину імідазо[2,1-b]бензотіазол-2-метанолу (2,04г, 10ммоль), що перемішується в метиленхлориді (200мл), додають активований MnO_2 (15г, надлишок). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 год. і фільтрують через рихлий шар целіту. Реакційну суміш концентрують і продукт очищають хроматографією на колонці з силікагелем при елюванні системою 75% етилацетат/гексан. Отримують коричневу тверду речовину, вихід 800мг (40%); (M+N) 203.

Стадія 4. 4-Нітробензил-6-

[(ацетилокси)(імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат

2-Формілімідазо[2,1-b]бензотіазол (444мг, 2,2ммоль) і розчин 4-нітробензилового ефіру (5R, 6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (772мг, 2ммоль) в сухому ТГФ (20мл) послідовно додають до розчину безводний MgBr_2 : ефірат (619мг, 2,4ммоль) в сухому ацетонітрилі (15мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до -20°C додають за один прийом Et_3N (2,0мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) за один прийом. Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 15 год. при 0°C . Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4), фільтрують через рихлий шар целіту, який потім промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю етилацетат/гексан (1:1). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і отриману суміш діастереомерів (у вигляді ясно-жовтої аморфної твердої речовини) використовують на наступній стадії. Вихід 850мг (67%). Т.пл. 69°C ; (M+N) 630.

Стадія 5. (5R), (6Z)-6-(імідазо[1,2-b][1,3]бензотіазол-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота

4-Нітробензил 6-[(ацетилокси)(імідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-

1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (500мг, 0,79ммоль) розчиняють в ТГФ (17мл) і ацетонітрилі (36мл). Швидко додають свіжоактивований Zn пил (5,2г) з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 28мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C, і додають 1н HCl для доведення pH до 7,5. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Водний шар концентрують у високому вакуумі при 35°C і отримують жовтий осад, який розчиняють в ацетонітрилі і завантажують в колонку із оберненою фазою HP-21. Елюювання здійснюють спочатку деіонізованою водою (2л), потім 10% ацетонітрилом у воді. Вихід жовтих кристалів становить 105мг (35%). Т.пл. 233°C, (M+N) 356.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 6,51 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,47 (т, 1H, J=7,5Гц), 7,54 (т, 1H, J=7,5Гц), 8,06 (т, 1H), 8,62 (с, 1H).

Приклад 15

Отримання (5R,6Z)-6-[(7-метоксиімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-ілметиле)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1. Етил 7-метоксиімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-карбоксилат

Етил 7-метоксиімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-карбоксилат отримують по методиці, описаній в прикладі 1 (Стадія 1). З вихідних 6-метокси-2-амінобензотіазолу (27г, 0,15ммоль) і етилбромпірвату (39,9г, 0,2ммоль) виділяють 24г етил 7-метоксиімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-карбоксилату (вихід 43%) у вигляді коричневої твердої речовини, (M+N) 277.

Стадія 2. 7-Метоксиімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-метанол

7-Метоксиімідазо [2,1-b]бензотіазол-2-метанол отримують по методиці, викладеній в прикладі 1 (Стадія 2). З вихідних етил 7-метоксиімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-карбоксилату (12,5г, 43,5ммоль) і розчину LiAlH₄ (43,5мл, 0,5М розчину в ТГФ), виділяють 4,0г (вихід 40%) спиртових похідних у вигляді коричневих твердих речовини. (M+N) 235.

Стадія 3. 2-Форміл-7-метоксиімідазо[2,1-b]бензотіазол

2-Форміл-7-метоксиімідазо[2,1-b]бензотіазол отримують по методиці, стисло викладеній в прикладі 1 (Стадія 3). З вихідних 7-метоксиімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-метанолу (4,0г, 17ммоль) в суміші метиленхлорид/ДМФА (300мл:50мл) і активного MnO₂ (12г, надлишок), отримують 822мг (вихід 21%) альдегідних похідних у вигляді коричневих твердих речовини. (M+N) 233.

Стадія 4. 4-Нітробензил-6-[(ацетилокси)(7-метоксиімідазо[2,1-b][1,3] бензотіазол-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат

2-Форміл-7-метоксиімідазо[2,1-b]бензотіазол (822мг, 3,5ммоль) і розчин 4-нітробензилового ефіру (5R, 6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,364г, 3,54ммоль) в сухому ТГФ (40мл) послідовно додають до розчину безводний MgBr₂: ефірат (1,3г, 5ммоль) в сухому ацетонітрилі (15мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після

охолодження до -20°C додають Et₃N (2,0мл) за один прийом. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) за один прийом. Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю етилацетат-гексан (1:1). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і отриману суміш діастереомерів (у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини) використовують на наступній стадії. Вихід 2,24г (95%); (M+N) 660.

Стадія 5. (5R),(6Z)-6-[(7-Метоксиімідазо[1,2-b][1,3]бензотіазол-2-ілметиле)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4-Нітробензил 6-[(ацетокси)(7-метоксиімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (659мг, 1,0ммоль) розчиняють в ТГФ (17мл) і ацетонітрилі (36мл). Швидко додають свіжоактивований Zn пил (5,2г) з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 28мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C і додають 1н HCl для доведення pH до 7,5. Фільтрат промивають етилацетатом і відділяють водний шар. Водний шар концентрують у високому вакуумі при 35°C і отримують жовтий осад. Осад відфільтровують, промивають H₂O, MeCN, ацетоном і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтих кристалів, т.пл. 284°C. Вихід 68мг (23%); (M+N) 386.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 3,89 (с, 3H), 6,58 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,2 (дд, 1H, J=6,0Гц), 7,75 (д, 1H, J=3,0Гц), 8,03 (д, 1H, J=6,0Гц), 8,62 (с, 1H).

Приклад 16

Отримання (5R, 6Z)-6-[(7-хлорімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-ілметиле)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1. Етил 7-хлорімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-карбоксилат

Етил 7-хлорімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-карбоксилат отримують по методиці, викладеній в прикладі 1 (Стадія 1). З вихідних 6-хлор-2-амінобензотіазолу (9,2г, 50ммоль) і етилбромпірвату (11,6г, 60ммоль), виділяють 8,5г (вихід 60%) етил 7-хлорімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-карбоксилату у вигляді коричневої твердої речовини. (M+N) 281.

Стадія 2. 7-Хлорімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-метанол

7-хлорімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-метанол отримують по методиці, стисло викладеній в прикладі 1 (Стадія 2). З вихідних етил 7-хлорімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-карбоксилату (9,0г, 32,1ммоль) і LiAlH₄ (4,0г, надлишок), отри-

мують 5,5г (вихід 72%) спиртових похідних у вигляді коричневої твердої речовини; т.пл. 166°C; (M+H) 239.

Стадія 3. 2-Форміл-7-хлорімідазо[2,1-b]бензотіазол

2-Форміл-7-хлорімідазо[2,1-b]бензотіазол отримують по методиці, викладеній в прикладі 1 (Стадія 3). З вихідних 7-хлорімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-метанолу (4,0г, 16,8ммоль) в суміші метиленхлорид/MeOH (300мл/50мл) і активного MnO₂ (20г, надлишок) виділяють 2,2г (вихід 55%) альдегідних похідних у вигляді коричневої твердої речовини. (M+H) 236.

Стадія 4. 4-Нітробензил 6-[(ацетилокси)(7-хлорімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат

2-Форміл-7-хлорімідазо[2,1-b]бензотіазол (270мг, 1,14ммоль) і розчин 4-нітробензилового ефіру (5R, 6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (500мг, 1,14ммоль) в сухому ТГФ (20мл) послідовно додають до розчину безводного MgBr₂·O(Et)₂ (390мг, 1,5ммоль) в сухому ацетонітрилі (15мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до -20°C додають за один прийом Et₃N (2,0мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) за один прийом. Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, елювання здійснюють сумішшю етилацетат:гексан (1:1). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і отримують суміш діастереомерів у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини, яку використовують на наступній стадії. Вихід 495мг (65%); (M+H) 665.

Стадія 5. (5R),(6Z)-6-[(7-Хлорімідазо[1,2-b][1,3]бензотіазол-2-іл)метил]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота

4-Нітробензил-6-[(ацетилокси)(7-Хлорімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксидат (450мг, 0,67ммоль) розчиняють в ТГФ (20мл) і ацетонітрилі (10мл). Швидко додають свіжоактивований Zn пил (5,2г) з 0,5М фосфатним буфером (рН 6,5, 28мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C, і додають 0,1н NaOH додають, доводячи рН до 8,5. Фільтрат промивають етилацетатом, відділяють водний шар, концентрують його у високому вакуумі при 35°C і отримують жовтий осад. Продукт очищають хроматографією на колонці із оберненою фазою HP-21. Спочатку елювання проводять деіонізо-

ваною водою (2л) і потім 10% розчином ацетонітрилу у воді. Фракції, що містять продукт, збирають і концентрують при зниженому тиску при кімнатній температурі. Отриману жовту тверду речовину промивають ацетоном, відфільтровують, сушать і отримують жовті кристали з т.пл. 240°C (вихід 80мг, 18%); (M+H+Na) 412.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 6,6 (с, 2H), 7,1 (с, 1H), 7,62 (дд, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,2 (с, 1H), 8,6 (с, 1H).

Приклад 17

Отримання (5R),(6Z)-6-імідазо[1,2-а]хінолін-2-ілметилен-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Імідазо[1,2-а]хінолін-2-карбальдегід

Імідазо[1,2-а]хінолін-2-карбальдегід (4) отримують по методу, розробленому Westwood і співробітниками [J. Med. Chem. 1988, 31, 1098-1115].

Стадія 1. 4-Нітробензиловий ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетоксімідазо[1,2-а]хінолін-2-ілметил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Імідазо[1,2-а]хінолін-2-карбальдегід (1,09г) і розчин 4-нітробензилового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (2,22г) в сухому ТГФ (75,5мл) послідовно додають до розчину безводного MgBr₂ (2,5г) в сухому ацетонітрилі (75,5мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до -20°C додають Et₃N (1,85мл) за один прийом. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) за один прийом. Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO₄), фільтрують через рихлий шар целіту, який потім промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю CHCl₃ ацетон (1/0-95/5). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску, потім перекристалізують залишок з суміші CHCl₃-Et₂O і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді одного ізомеру, який являє собою блідо-жовті кристали, вихід 1,3г (38%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,37 (с, 3H), 5,29 (д, 1H, J=13,5Гц), 5,45 (д, 1H, J=13,5Гц), 6,22 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,46-7,52 (м, 3H), 7,56 (д, 1H, J=9,6Гц), 7,62 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,83 (дд, 1H, J=1,1 і 7,9Гц), 7,93 (д, 1H, J=8,3Гц), 7,99 (с, 1H), 8,25 (д, 2H, J=0,6Гц).

Стадія 2. (5R),(6Z)-6-Імідазо[1,2-а]хінолін-2-іл)метилен-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота

4-Нітробензиловий ефір (5R, 6RS)-6-[(RS)-ацетоксімідазо[1,2-а]хінолін-2-ілметил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,3г) розчиняють в ТГФ (17мл) і ацетонітрилі (36мл). Швидко додають свіжоактивований Zn пил (5,2г) з 0,5М фосфатним буфером (рН 6,5, 28мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну

суміш енергійно перемішують протягом 2 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C, і додають 1н HCl, доводячи pH до 7,5. Фільтрат промивають етилацетатом, водний шар відділяють, концентрують у високому вакуумі при 35°C і отримують жовтий осад. Осад відфільтровують, промивають ацетоном і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтих кристалів. Т.пл. 205°C, вихід 297мг (38%).

¹H ЯМР (D₂O) δ 6,19 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,96 (д, 1H, J=9,5Гц), 7,32 (д, 1H, J=9,5Гц), 7,33 (с, 1H), 7,44-7,57 (м, 4H).

Приклад 18

Отримання (5R),(6Z)-6-(6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1. Отримання етил 6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-2-карбоксилату

Суміш 2-хлорциклопентанону (11,8г, 100ммоль) і тіосечовини (8,0г, 101ммоль) в суміші етанол: ТГФ (1:2) кип'яють із зворотним холодильником протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і білу тверду речовину, що виділилася, відфільтровують (9,0г відділено), потім розчиняють в безводному етанолі (100мл) і метоксиді натрію (1,9г, 2,7г, 51ммоль). До отриманого розчину додають етилбромпіруват (10,0г), перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. і кип'яють із зворотним холодильником протягом 48 год. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують. Залишок екстрагують хлороформом і ретельно промивають водою. Продукт очищають хроматографією на колонці з силікагелем при елюванні сумішшю 50% етилацетат:гексан. Отримують червону напівтверду речовину, вихід 3,0г, (M+N) 237.

Складний ефір відновлюють LiAlH₄ і отриманий спирт окисляють активним MnO₂. Отриманий альдегід використовують на наступній стадії.

Стадія 3. Отримання 4-нітробензил (5R)-6-[(ацетилокси)(6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-2-іл)метил-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилату

2-Форміл-6,7-дигідро-5Н-циклопента[а]імідазо[2,1-b][1,3]тіазол (600мг, 3,1ммоль) і розчин 4-нітробензилового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,2г, 3ммоль) в сухому ТГФ (20мл) додають поспіль до розчину безводного MgBr₂·O(Et)₂ (1,2г, 3,0ммоль) в сухому ацетонітрилі (15мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до -20°C додають за один прийом Et₃N (2,0мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) за один прийом. Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 15 год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиче-

ним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують через рихлий шар целіту, який потім промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, елюють сумішшю етилацетат:гексан (1:1). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і отриману суміш діастереомерів у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини використовують на наступній стадії. Вихід 850мг (45%); (M+N) 620.

Стадія 4. Отримання (5R),(6Z)-6-(6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4-Нітробензил (5R)-6-[(ацетилокси)(6,7-дигідро-5Н-циклопента[d]імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-2-іл)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (850мг, 1,37ммоль) розчиняють в ТГФ (20мл) і ацетонітрилі (10мл). Швидко додають свіжоактивований Zn пил (5,2г) з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 28мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C, і додають 0,1н NaOH, доводячи pH до 8,5. Фільтрат промивають етилацетатом і відділяють водний шар. Водний шар концентрують у високому вакуумі при 35°C і отримують жовтий осад. Продукт очищають хроматографією на колонці із оберненою фазою зі смолою HP-21. Спочатку елювання здійснюють деіонізованою водою (2л), потім сумішшю 10% ацетонітрил:вода. Збирають фракції, що містять продукт, і концентрують при зниженому тиску при кімнатній температурі. Жовту тверду речовину промивають ацетоном, відфільтровують, сушать і отримують жовті кристали, т.пл. 192°C. Вихід 138мг (29%); (M+N+Na) 346.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8,2 (с, 1H), 7,1 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,4 (с, 1H), 3,01 (м, 2H), 2,51 (м, 4H).

Приклад 19

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

Імідазо[1,2-а]хіноксалін-2-карбоксальдегід
Імідазо[1,2-а]хіноксалін-2-карбоксальдегід отримують методом, розробленим Westwood і співробітниками [J. Med. Chem. 1998, 31, 1098-1115].

Стадія 1. п-Нітробензиловий ефір (5R, 6RS)-6-((RS)-ацетоксіімідазо[1,2-а]хіноксалін-2-ілметил)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Розчин імідазо[1,2-а]хіноксалін-2-карбальдегіду (505мг) в сухому ацетонітрилі (33мл) додають до розчину MgBr₂ (1,1г) в сухому ацетонітрилі (20мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і суміш перемішують протягом 10хв. Додають розчин 4-нітробензилового ефіру (5R, 6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (931мг) в сухому ТГФ (25мл), потім суміш охолоджують до -20°C і додають триетиламін (0,8мл) за один прийом. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну

суміш перемішують протягом 4 год. при -20°C і обробляють за один прийом 4,4-диметиламінопіридином (58 мг) і оцтовим ангідридом (0,44 мл). Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і реакційну суміш перемішують протягом 16 год. при 0°C . До реакційної суміші додають 10% водний розчин лимонної кислоти (200 мл) і водний шар екстрагують етилацетатом (3x100 мл). Органічний шар промивають водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі при елююванні сумішшю CH_2Cl_2 ацетон (50:1) і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді суміші діастереомерів (78:22), яка являє собою ясно-коричневу пінисту аморфну речовину (1,0 г, 68,9%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,07 (с, 0,66H), 2,38 (с, 2,34H), 5,30 (д, 1H, $J=13,5\text{Гц}$), 5,45 (д, 0,78H, $J=13,5\text{Гц}$), 5,48 (д, 0,22H, $J=13,5\text{Гц}$), 6,24 (с, 0,78H), 6,46 (с, 0,22H), 6,63 (с, 0,22H), 7,18 (с, 0,78H), 7,50 (с, 0,78H), 7,52 (с, 0,22H), 7,61 (д, 1,56H, $J=8,7\text{Гц}$), 7,63 (д, 0,44H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,64-7,67 (м, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,92-7,95 (м, 1H), 8,08 (с, 0,78H), 8,13-8,16 (м, 1H), 8,24 (д, 1,56H, $J=8,7\text{Гц}$), 8,25 (д, 0,44H, $J=8,8\text{Гц}$), 8,33 (с, 0,22H), 9,05 (с, 0,78H), 9,09 (с, 0,22H).

Стадія 2. Натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(імідазо[1,2-а]хіноксалін-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти п-Нітробензиловий ефір (5R,6RS)-6-((RS)-ацетоксіімідазо[1,2-а]хіноксалін-2-ілметил)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (951 мг) і 10% Pd-C (50% вологість, 477 мг) додають до суміші ТГФ (48 мл) і 0,5M фосфатного буфера (pH 6,5, 48 мл). Суміш гідрують при тиску водня 400 кПа при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційний розчин фільтрують і Pd-C промивають водою і н-бутанолом. Водний шар відділяють і органічний шар потім екстрагують водою. Об'єднаний водний шар концентрують до маси 57 г і наносять на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-21 (60 мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.) Після адсорбції здійснюють елювання водою, а потім 5, 10, 15 і 20% розчинами ацетонітрилу і води (кожний раз порціями по 60 мл). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C , ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини, вихід 148 мг (26,1%). Т.пл. 300°C (з розкладанням).

^1H ЯМР (D_2O) δ 5,92 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 7,11-7,22 (м, 3H), 7,25 (д, 1H, $J=7,9\text{Гц}$), 7,50 (с, 1H), 8,03 (с, 1H); ^{13}C (KBr): 3413, 1748, 1592, 1553см^{-1} ; $\chi_{\text{макс.}}$ (H_2O) 340, 293, 237, 218 нм.

Приклад 20

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

Стадія 1. Морфолін-3-он

Морфолін-3-он може бути отриманий по методу, описаному в патенті США №5349045.

Стадія 2. Морфолін-3-тіон

Суміш морфолін-3-ону (4,7 г) і реагент Лоусона

(10,3 г) в сухому ТГФ (94 мл) кип'яють із зворотним холодильником протягом 1,5 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, елюють сумішшю CHCl_3 -метанол (50:1) і отримують жовту тверду речовину. Перекристалізація сирого продукту з суміші гексан-етилацетат дає вказану в заголовку сполуку (4,0 г, 72,2%) у вигляді жовтого порошку.

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

Стадія 3. 5-Метилтіо-3,6-дигідро-2H-[1,4]оксазин

Суміш морфолін-3-іону (4,7 г) і метилйодиду (13 мл) в сухому CH_2Cl_2 (140 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 15 год. Реакційну суміш фільтрують і тверду речовину промивають CH_2Cl_2 . Отриману тверду речовину розчиняють у 50% водному розчині K_2CO_3 (150 мл) і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (8x100 мл). Об'єднаний CH_2Cl_2 шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої олії (3,6 г, 67,8%).

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

Стадія 4. Гідрохлорид 3-іміноморфоліну

Суміш 5-метилтіо-3,6-дигідро-2H-[1,4]оксазину (3,6 г) і хлориду амонію (1,5 г) в сухому етанолі (136 мл) кип'яють із зворотним холодильником протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Розчинник видаляють у вакуумі і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді ясно-коричневої твердої речовини (3,6 г, 97,7%).

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

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

З суміші 2-бром-3-гідроксипропеналю (4,1 г), моногідрату п-толуолсульфокислоти (52 мг) і 2-пропанолу (5,2 мл) в циклогексані (42 мл) відганяють азеотроп доти, поки температура пари не досягне 80°C . Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в сухому етанолі (50 мл). Додають при кімнатній температурі суміш розчину гідрохлориду 3-іміноморфоліну (3,4 г) в сухому етанолі (200 мл) і 28% метанольного розчину метилату натрію (4,8 г). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. і потім розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розчиняють в хлороформі (125 мл) і додають триетиламін (3,5 мл), потім реакційну суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску.

Залишок розчиняють в дихлорметані (300 мл) і промивають 50% водним розчином K_2CO_3 (2x100 мл). Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, елюють сумішшю CHCl_3 -ацетон (4:1) і отримують вказану в заголовку сполуку (ясно-оранжева тверда речовина, 1,4 г, 36,3%)

і інший регіоізомер (ясно-оранжева тверда речовина, 609мг, 16,1%).

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

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

Стадія 6. Натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(5,6-дигідро-8H-імідазо[2,1-с][1,4]оксазин-2-ілметиле)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Розчин 5,6-дигідро-8H-імідазо[2,1-с][1,4]оксазин-2-карбальдегіду (1,2г) в сухому ацетонітрилі (66мл) додають до розчину MgBr_2 (3,6г) в сухому ацетонітрилі (66мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім суміш перемішують протягом 10хв. Додають розчин п-нітробензил (5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату (3,4г) в сухому ТГФ (132мл), суміш охолоджують до -20°C , потім за один прийом додають триетиламін (2,8мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують 4год. при -20°C і за один прийом обробляють 4-диметиламінопіридином (100мг) і оцтовим ангідридом (1,5мл). Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 18год. при 0°C . До реакційної суміші додають 10% водний розчин лимонної кислоти (1л) і водний шар екстрагують етилацетатом (3х500мл). Об'єднаний органічний шар промивають водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і отримують сирій п-нітробензиловий ефір (5R)-6-[ацетокси(5,6-дигідро-8H-імідазо[2,1-с][1,4]оксазин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти у вигляді коричневої аморфної твердої речовини.

До розчину отриманого п-нітробензилового ефіру (5R)-6-[ацетокси(5,6-дигідро-8H-імідазо[2,1-с][1,4]оксазин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти в ТГФ (72мл) швидко додають свіжоактивованій Zn пил (14г) з 0,5М фосфатним буфером (рН 6,5, 72мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2,5год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин фільтрують через рихлий шар целіту, який промивають водою (170мл) і н-бутанолом (170мл). Водний шар відділяють і потім органічний шар екстрагують 0,5М фосфатним буфером з рН 6,5 (2х50мл). Об'єднаний водний шар концентрують до 90г, додають 1М NaOH , доводячи рН до 7,5, і наносять на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-2K (120мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції здійснюють елюювання водою, потім 5% водним розчином ацетонітрилу. Об'єднані активні фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C , ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (756мг, 29,1%). Т.пл. 130°C (з розкладанням).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,98-4,01 (м, 2H), 4,04-4,07 (м, 2H), 4,74 (AB, 2H, $J=15,3$ і $22,9\text{Гц}$), 6,40 (д, 1H, $J=0,8\text{Гц}$), 6,55 (с, 1H), 6,95 (д, 1H, $J=0,6\text{Гц}$), 7,54 (с, 1H); ^{13}C (KBr): 3412, 1741, 1672, 1592,

1549см^{-1} ; $\lambda_{\text{макс}}$ (H_2O) 304нм.

Приклад 21

Отримання натрієвої солі (5R),(6Z)-6-(5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-ілметиле)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1. Етиловий ефір 5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку отримують тим же шляхом, який використали Ranganathan і співробітники [Indian J. Chem. 1991, 30 B, 169-175]. Стадія 2. (5,6-Дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)метанол MeOH (2,73мл) додають до розчину LiBH_4 (1,63г) в ТГФ (180мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім до отриманої суспензії додають етиловий ефір 5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбонової кислоти (8,11г) і перемішують протягом 2год. при 40°C . Суміш гасять 1М HCl (до рН 1) і перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі. До розчину додають твердий K_2CO_3 , доводячи рН розчину до 8, і суміш екстрагують AcOEt . Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневих кристалів (4,87г, 78%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,44 (т, 1H, $J=5,8\text{Гц}$), 2,54-2,62 (м, 2H), 2,87 (т, 2H, $J=7,4\text{Гц}$), 4,10 (т, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 4,63 (д, 2H, $J=5,8\text{Гц}$), 5,96 (с, 1H).

Стадія 3. 5,6-Дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбальдегід

До розчину (5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-іл)метанолу (4,87г) в CHCl_3 (350мл) додають MnO_2 (активованій) (24,4г) і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрують через шар целіту. Фільтрат упарюють при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю н-гексан AcOEt (1/1-1/2), Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої олії (4,35г, 91%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,63-2,71 (м, 2H), 2,95 (т, 2H, $J=7,4\text{Гц}$), 4,22 (т, 2H, $J=7,4\text{Гц}$), 6,52 (с, 1H), 9,89 (с, 1H).

Стадія 4. Натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-ілметиле)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

5,6-Дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-2-карбальдегід (1,36г) додають до розчину безводного MgBr_2 (5,52г) в сухому ацетонітрилі (148мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. До отриманої суміші додають розчин 4-нітробензилового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (97% чистоти) (3,97г) в сухому ТГФ (148мл), охолоджують до -20°C і за один прийом додають Et_3N (4,18мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 4год. при -20°C і за один прийом обробляють оцтовим ангідридом (1,89мл) і DMAP (123мг). Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 14год. при 0°C . Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію,

водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску.

Залишок розчиняють в ТГФ (106мл) і ацетонітрилі (49мл). Швидко додають свіжоактивований Zn пил (22,5г) з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 155мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 1,5 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують через рихлий шар целіту. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Водний шар охолоджують до 3°C і додають 1М NaOH, доводячи pH до 8,0, потім концентрують у високому вакуумі при 35°C . Наносять на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-21 (79мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції проводять елювання сумішшю H_2O -MeCN (1/0-9/1). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C , ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (848мг, 29%, pH 7,1). Т.пл. 190°C (з розкладанням).

^1H ЯМР (D_2O) δ 2,49 (м, 2H), 2,78 (т, 2H, $J=7,4\text{Гц}$), 4,02 (т, 2H, $J=7,4\text{Гц}$), 6,01 (с, 1H), 6,-29 (с, 1H), 6,90, (с, 2H).

Приклад 22

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

Стадія 1. Тетрагідропіридино[1,2-с][1,2,3]оксадіазолон

Концентровану HCl (1,96мл) і NaNO_2 (2,2г) додають до розчину DL-піпеколінової кислоти (3,04г) у воді (21мл) в атмосфері азоту при 0°C і перемішують протягом 1 год. Розчин екстрагують CH_2Cl_2 і органічний шар промивають насиченим сольовим розчином. Суміш сушать над Na_2SO_4 , концентрують при зниженому тиску і отримують сирі (2RS)-1-нітропіперидин-2-карбонову кислоту у вигляді ясно-жовтих кристалів.

Трифтороцтовий ангідрид (1,93г) додають до розчину сирі (2RS)-1-нітропіперидин-2-карбонової кислоти в ТГФ (92мл) в атмосфері азоту при 0°C і перемішують протягом 5 год. при 0°C і протягом 2 год. при кімнатній температурі. Розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю н-гексан-АсОEt (1/1-0/1). Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвних кристалів (1,10г, 33%).

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

Стадія 2. Етиловий ефір 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-2-карбонової кислоти

Етилпропілат (804мг) додають до розчину тетрагідропіридино[1,2-с][1,2,3]оксадіазолону (1,04г) в о-ксиліолі (15мл) в атмосфері азоту і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 16 год. Розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю н-гексан-АсОEt (2/1-1/1). Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої олії (871мг, 65%) і етиловий ефір 4,5,6,7-

тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-3-карбонової кислоти у вигляді жовтої олії (345мг, 26%).

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

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

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

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

Стадія 4. 4,5,6,7-Тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-2-карбальдегід

До розчину (4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-2-іл)метанолу (673мг) в CHCl_3 (44мл) додають MnO_2 (активований) (3,36г) і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1 год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрують через рихлий шар целіту. Фільтрат упарюють при зниженому тиску.

Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю н-гексан-АсОEt (2/1-1/2). Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої олії (510мг, 77%).

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

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

4,5,6,7-Тетрагідропіразоло[1,5-а]піридин-2-карбальдегід (483мг) додають до розчину безводного MgBr_2 (1,81г) в сухому ацетонітрилі (48мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. До отриманої суміші додають розчин 4-нітробензилового ефіру (5R, 6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (чистота 97%) (1,28г) в сухому ТГФ (48мл), охолоджують до -20°C і додають за один прийом Et_3N (1,35мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при -20°C і за один прийом обробляють ецтовим ангідридом (0,61мл) і DMAP (40мг). Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 16 год. при 0°C . Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим сольовим розчином. Органіч-

ний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску.

Залишок розчиняють в ТГФ (35мл) і ацетонітрилі (16мл). Швидко додають свіжоактивований Zn пил (7,43г) з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 51мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 1,5год. при кімнатній температурі і фільтрують через рихлий шар целіту. Фільтрат промивають етилацетатом, водний шар відділяють, охолоджують до 3°C і додають 1М NaOH , щоб довести pH до 8,0. Суміш концентрують у високому вакуумі при 35°C . Концентрат наносять на колонку зі смолою Diaion HP-21 (105мл, Mitsubishi Kasei Co.Ltd.). Після адсорбції проводять елюювання сумішшю $\text{H}_2\text{O}-\text{MeCN}$ (1/0-85/15). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C , ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (427мг, 41%, pH 7,7). Т.пл. 190°C (з розкладанням).

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

Приклад 23

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

Стадія 1. 5-Метокси-1-метил-3,6-дигідро-1H-піразин-2-он

Вказану в заголовку сполуку отримують способом, який описаний [S. Rajappa and B. G. Advani (Tetrahedron. 1973, 29, 1299-1302)].

Стадія 2. 5-Аміно-1-метил-3,6-дигідро-1H-піразин-2-он

Суміш 5-метокси-1-метил-3,6-дигідро-1H-піразин-2-ону (2,3г) і хлориду амонію (936мг) в сухому етанолі (32мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. і потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і упарюють при зниженому тиску. Залишок розтирають в хлороформі при кімнатній температурі протягом 30хв. Осад відфільтровують і сушать у вакуумі. Гідрохлорид 5-аміно-1-метил-3,6-дигідро-1H-піразин-2-ону отримують у вигляді ясно-коричневого порошку (1,7г, 66%).

Розчин гідрохлориду 5-аміно-1-метил-3,6-дигідро-1H-піразин-2-ону (662мг) в метанолі (10мл) додають до 10% водного розчину карбонату калію при 0°C і потім перемішують 40хв. при 0°C . Суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розтирають в хлороформі (18мл) і метанолі (2мл) при кімнатній температурі протягом 30хв. Осад відфільтровують і сушать у вакуумі. Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді ясно-коричневого порошку (515мг, кількісний вихід).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,88 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 4,42 (с, 2H).

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

Розчин 2-бром-3-ізопропоксипропеналю (1,3г) в сухому ацетонітрилі (60мл) додають до розчину

5-аміно-1-метил-3,6-дигідро-1H-піразин-2-ону (782мг) в сухому ацетонітрилі (60мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20год., додають триетиламін (0,95мл) і потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім упарюють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в хлороформі (10мл) і промивають 50% водним розчином K_2CO_3 (10мл). Водний шар екстрагують хлороформом. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат упарюють при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, елюють сумішшю $\text{CHCl}_3-\text{MeOH}$ (95:5) і отримують вказану в заголовку сполуку 7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегід, у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (541мг, 49,1%) і його регіоізомер, 7-метил-6-оксо-5,6,1,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-3-карбальдегід, у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (128мг, 11,6%).

7-Метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегід: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,17 (с, 3H), 4,68 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 7,66 (с, 1H), 9,83 (с, 1H).

7-Метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-3-карбальдегід: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,16 (с, 3H), 4,70 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 7,82 (с, 1H), 9,73 (с, 1H).

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

7-Метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегід (319мг) додають до розчину безводного MgBr_2 (786мг) в сухому ацетонітрилі (32мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. До отриманої суміші додають розчин 4-нітробензилового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (687мг) в ТГФ (32мл), охолоджують до -20°C і за один прийом додають триетиламін (0,60мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 3год. при -20°C і за один прийом обробляють 4-диметиламінопіридином (44мг) і оцтовим ангідридом (0,35мл). Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 20год. при 0°C . Суміш розбавляють етилацетатом і водою. Після відділення органічного шару водний шар екстрагують етилацетатом. Органічні шари об'єднують і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім проводять елюювання хлороформом. Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді суміші діастереомерів (жовта аморфна тверда речовина, 410мг, 38%).

^1H ЯМР (δ, CDCl_3) 2,03 (с, 0,7 x 3H), 2,09 (с, 0,3 x 3H), 3,15 (с, 3H), 4,59-4,62 (м, 2H), 4,66 (с, 0,3 x 2H), 4,67 (с, 0,7 x 2H), 5,28 (д, 1H, $J=13,5\text{Гц}$), 5,43 (д, 0,3 x 1H, $J=13,5\text{Гц}$), 5,45 (д, 0,7 x 1H, $J=13,5\text{Гц}$),

6,07 (с, 0,3 х 1H), 6,28 (с, 0,7 х 1H), 6,32 (с, 0,7 х 1H), 6,83 (с, 0,3 х 1H), 6,86 (с, 0,3 х 1H), 7,10 (с, 0,7 х 1H), 7,44 (с, 0,3 х 1H), 7,47 (с, 0,7 х 1H), 7,60 (д, 0,7 х 2H, J=8,6Гц), 7,61 (д, 0,3 х 2H, J=8,6Гц), 8,24 (д, 2H, J=8, 6Гц).

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

4-Нітробензилова ефір (5R,6RS)-6-[ацетокси(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (481мг) розчиняють в ТГФ (6,7мл) і ацетонітрилі (3,1мл). До отриманої суміші додають свіжоактивований Zn пил (1,92г) і 0,5М фосфатний буфер (pH 6,5, 9,9мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин змішують з етилацетатом і фільтрують через рихлий шар целіту, який промивають водою. Водний шар відділяють, охолоджують до 3°C і додають 1М NaOH, доводячи pH до 8,0. Суміш концентрують у високому вакуумі при 35°C і ліофілізують. Залишок розділяють препаративною ВЕРХ (Inertsil ODS-2, GL Science Inc., 10х250мм, 0,05М фосфатний буфер (pH 7,1): CH₃CN=93:7; 4,0мл/хв.). Розділені фракції натрієвої солі (5R),(6Z)-6-(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти і натрієвої солі (5R),(6Z)-6-(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти охолоджують до 3°C і додають 1М розчин NaOH, щоб довести pH до 8,0, відповідно. Кожний розчин концентрують у високому вакуумі при 35°C. Кожний концентрат наносять на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-21 (60мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції здійснюють елювання водою, потім сумішшю 5% ацетонітрилу. Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C, ліофілізують і отримують вказані в заголовку сполуки: натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (125мг, 44,4%, т.пл. 115-117°C (з розкладанням) і натрієву сіль (5R),(6E)-6-(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (19мг, 6,7%).

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

Натрієва сіль (5R),(6E)-6-(7-метил-6-оксо-

5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти: ¹H ЯМР (δ, D₂O): 2,94 (с, 3H), 4,45 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 6,22 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,69 (с, 1H).

Приклад 24

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

Стадія 1. (3R)-Тіоморфолін-3-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку отримують способом, який застосовують [Shiraiwa і співробітники (Biosci. Biotechnol. Biochem. 1998, 62, 2382-2387)].

Стадія 2. 3-Оксо-3а,4,6,7-тетрагідро-3H-2-окса-5-тіа-1-аза-7а-азоніаїденід

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

Трифтороцтовий ангідрид (7,07г) додають до розчину сирі (3R)-4-нітрозотіоморфолін-3-карбонової кислоти в ТГФ (169мл) в атмосфері азоту при 0°C і перемішують протягом 3год. при 0°C і 17год. при кімнатній температурі. Розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю н-гексан-АсОEt (1/1-0/1). Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді ясно-коричневих кристалів (3,41г, 64%).

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

Стадія 3. Етиловий ефір 6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-карбонової кислоти

Етилпропіонат (2,33г) додають до розчину 3-оксо-3а,4,6,7-тетрагідро-3H-2-окса-5-тіа-1-аза-7а-азоніаїденіду (3,41г) в о-ксилолі (72мл) в атмосфері азоту і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 15год. Розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю н-гексан-АсОEt (2/1-1/1). Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої олії (3,13г, 68%) і другий небажаний регіоізомер, етиловий ефір 6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-3-карбонової кислоти у вигляді жовтої олії (556мг, 12%).

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

Стадія 4. (6,7-Дигідро-4H-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-іл)метанол

Метанол (0,9мл) і LiBH₄ (чистота 90%) (536мг) додають до розчину етилового ефіру 6,7-дигідро-4H-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-карбонової кислоти (3,13г) в ТГФ (59мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі і перемішують протягом 3год. при 40°C. Суміш гасять 1М HCl до pH 1 і перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі. До розчину додають твердий K₂CO₃, доводячи pH розчину до 8, і суміш екстрагують АсОEt. Органічний

шар сушать (K_2CO_3) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої олії (2,51г, кількісний вихід).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,58 (уш, 1H), 3,07 (т, 2H, $J=5,7$ Гц), 3,84 (с, 2H), 4,33 (т, 2H, $J=5,7$ Гц), 4,63 (д, 2H, $J=3,9$ Гц), 6,05 (с, 1H).

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

До розчину (6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-іл)метанолу (2,31г) в $CHCl_3$ (135мл) додають MnO_2 (активований) (11,46г) і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрують через рихлий шар целіту. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю н-гексан-АсОEt (1/1) і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтих кристалів (1,78г, 78%).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,15 (т, 2H, $J=5,8$ Гц), 3,90 (с, 2H), 4,48 (т, 2H, $J=5,8$ Гц), 6,58 (с, 1H), 9,92 (с, 1H).

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

6,7-Дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]тіазин-2-карбальдегід (841мг) додають до розчину безводного $MgBr_2$ (1,88г) в сухому ацетонітрилі (39мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. До отриманої суміші додають розчин 4-нітробензилового ефіру (5R, 6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (чистота 99,7%) (1,93г) в сухому ТГФ (39мл), охолоджують до $-20^\circ C$ і додають за один прийом Et_3N (2,79мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при $-20^\circ C$ і за один прийом обробляють оцтовим ангідридом (0,94мл) і DMAP (61мг). Температуру реакційної суміші доводять до $0^\circ C$ і перемішують протягом 17год. при $0^\circ C$. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать ($MgSO_4$) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску.

Залишок розчиняють в ТГФ (83мл) і ацетонітрилі (39мл). Швидко додають свіжоактивованій Zn пил (7,72г) і 0,5М фосфатний буфер (рН 6,5, 122мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 1,5год. при кімнатній температурі і фільтрують через рихлий шар целіту. Фільтрат промивають етилацетатом, водний шар відділяють, охолоджують до $3^\circ C$ і додають 1М розчин $NaOH$, щоб довести рН до 8,0. Суміш концентрують у високому вакуумі при $35^\circ C$. Концентрат наносять на колонку зі смолою Diaion HP-21 (150мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції проводять елювання сумішшю H_2O -MeCN (1/0-85/15). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при $35^\circ C$, ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (371мг, 22%, рН 8,0). Т.пл. $190^\circ C$ (з розкладанням).

1H ЯМР (D_2O) δ 3,03 (т, 2H, $J=5,7$ Гц), 3,75 (с, 2H), 4,22 (т, 2H, $J=5,7$ Гц), 6,07 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,89 (с, 1H).

Приклад 25

Отримання натрієвої солі (5R),(6Z)-7-оксо-6-(4Н-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-ілметиле)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.1]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1. 3-оксо-3а,4-дигідро-3Н,6Н-2-окса-5-тіа-1-аза-6а-азоніапенталенід

До розчину L-тіопроліну (24,3г) в H_2O (166мл) додають концентровану HCl (15мл) і $NaNO_2$ (16,6г) в атмосфері азоту при $0^\circ C$ і перемішують протягом 2год. Розчин екстрагують CH_2Cl_2 , органічний шар сушать над $MgSO_4$, концентрують при зниженому тиску і отримують неочищене N-нітрозопохідне у вигляді жовтої твердої речовини.

Трифтороцтовий ангідрид (5,0мл) додають до розчину неочищеного N-нітрозотіопроліну в ТГФ (350мл) в атмосфері азоту при $0^\circ C$ і перемішують протягом 5год. при $0^\circ C$. Розчин концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю н-гексан-АсОEt (1:1). Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді ясно-коричневої твердої речовини (4,0г, 15,1%).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 4,04 (т, 2H, $J=1,7$ Гц), 5,40 (т, 2H, $J=1,7$ Гц).

Стадія 2. Етиловий ефір 4Н-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-карбонової кислоти

Етилпропіонат (3,1мл) додають до розчину 3-оксо-3а,4-дигідро-3Н,6Н-2-окса-5-тіа-1-аза-6а-азоніо-3а-пенталеніду (4,0г) в о-ксилолі (130мл) в атмосфері азоту і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 19год. Розчин охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім проводять елювання сумішшю н-гексан-АсОEt (4:1). Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (2,7г, 49,3%) і етиловий ефір 4Н-5-тіа-1,6а-діазапентален-3-карбонової кислоти у вигляді блідо-жовтих кристалів (1,2г, 21,7%).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,40 (т, 3H, $J=7,1$ Гц), 4,11 (д, 2H, $J=2,1$ Гц), 4,40 (кв, 2H, $J=7,1$ Гц), 5,24 (т, 2H, $J=1,6$ Гц), 6,61 (с, 1H).

Стадія 3. (4Н-5-Тіа-1,6а-діазапентален-2-іл)метанол

До розчину етилового ефіру 4Н-5-тіа-1,6а-діазапентален-2-карбонової кислоти (2,5г) в ефірі (126мл) і $MeOH$ (0,77мл) додають $LiBH_4$ (90% чистоти) (459мг) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1,5год. Реакційну суміш гасять 1М HCl (25мл) і перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі. Суміш нейтралізують насиченим розчином гідрокарбонату натрію і розділяють шари. Водний шар екстрагують дихлорметаном (10х25мл). Об'єднаний органічний шар сушать ($MgSO_4$) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють АсОEt. Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,7г, 87,9%).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,95 (т, 1H, $J=5,6$ Гц), 4,07 (с, 2H), 4,62 (д, 2H, $J=5,1$ Гц), 5,13 (т, 1H, $J=1,6$ Гц),

6,04 (с, 1H).

Стадія 4. 4H-5-Tia-1,6a-діазапентален-2-карбальдегід

Розчин диметилсульфоксиду (2,2мл) в сухому дихлорметані (8мл) додають по краплях до розчину оксалілхлориду (2,0мл) в сухому дихлорметані (110мл) при -78°C і перемішують при вказаній температурі 15хв. До отриманої суміші додають по краплях розчин (4H-5-tia-1,6a-діазапентален-2-іл)метанолу (1,7г) в сухому дихлорметані (40мл) при -78°C і продовжують перемішування ще протягом 15хв. Реакційній суміші дають нагрітися до -45°C і перемішують протягом 1год. Додають по краплях триетиламін (11,3мл) і температуру реакційної суміші доводять до 0°C. Через 20хв. додають насичений розчин хлориду амонію (50мл) і воду (100мл) і шари розділяють. Водний шар екстрагують AcOEt (3x150мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (200мл) і насиченим сольовим розчином (200мл), сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю гексан-AcOEt (1:1). Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (1,7г, кількісний вихід).

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

Стадія 5. Натрієва сіль (5R),(6Z)-7-оксо-6-(4H-5-tia-1,6a-діазапентален-2-ілметил)-4-tia-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Розчин 4H-5-Tia-1,6a-діазапентален-2-карбальдегіду (1,7г) в сухому ацетонітрилі (92мл) додають до розчину безводного MgBr₂ (5,0г) в сухому ацетонітрилі (92мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім суміш перемішують протягом 10 хвилин. Додають розчин п-нітробензил (5R,6S)-6-бромпенем-3-карбоксилату (4,3г) в сухому ТГФ (184мл), суміш охолоджують до -20°C, потім за один прийом додають триетиламін (7,4мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 3год. при -20°C і обробляють за один прийом 4-диметиламінопіридином (138мг) і оцтовим ангідридом (2,1мл). Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C. До реакційної суміші додають 1М водний розчин лимонної кислоти (1000мл) і водний шар екстрагують етилацетатом (3x400мл). Об'єднані органічні шари промивають водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і отримують неочищений п-нітробензиловий ефір (5R)-6-[ацетокси(4H-5-tia-1,6a-діазапентален-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-tia-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти у вигляді коричневої аморфної твердої речовини.

До розчину неочищеного п-нітробензилового ефіру (5R)-6-[ацетокси(4H-5-tia-1,6a-діазапентален-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-tia-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти в ТГФ (100мл) швидко додають свіжоактивованій Zn пил (19,3г) з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 100мл). Реакційну посудину покривають фольгою,

щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2,5год. при кімнатній температурі. Реакційний розчин фільтрують через рихлий шар целіту, який промивають водою (200мл) і н-бутанолом (200мл). Водний шар відділяють і органічний шар екстрагують 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 2x50мл). Об'єднані водні шари концентрують до маси 90г, додають 1М розчин NaOH і доводять pH до 8,0. Концентрат наносять на хроматографічну колонку з Diaion HP-21 смолою (180мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції здійснюють елювання водою, потім 15% водним розчином ацетонітрилу. Об'єднані активні фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C, ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (634мг, 17,4%, pH 7,25). Т.пл. 150°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (D₂O) δ 4,00 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 6,14 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,92 (с, 1H). ІЧ (KBr): 3381, 1752, 1683, 1600, 1558см⁻¹. λ^{макс} (H₂O): 292, 196нм.

Приклад 26

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

Стадія 1. Тіазолідин-4-он

Вказану в заголовку сполуку отримують способом, який застосовують [Marvin M. і Alien R. Harkness. (Tetrahedron Letters. 1994, 35, 6971-6974)].

Стадія 2. Тіазолідин-4-тіон

Реагент Лаусона (Lawesson) (33,5г) додають до розчину тіазолідин-4-ону (14,2г) в сухому ТГФ (690мл) і реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2год. Суміш охолоджують до кімнатної температури і упарюють при зниженому тиску. Залишок розтирають в розчині CHCl₃:MeOH (7:3) (65мл) при кімнатній температурі протягом 30хв. Осад відфільтровують, промивають розчином CHCl₃:н-гексан (7:3) (15мл) і сушать у вакуумі. Отримують тіазолідин-4-тіон у вигляді біло-жовтого порошку (10,7г, 65%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,08 (с, 2H), 4,70 (с, 2H).

Стадія 3. 4-Метилтіо-2,5-дигідротіазол

Метилйодид (28,4г) додають до киплячого розчину тіазолідин-4-тіону (9,5г) в хлороформі (400мл) і реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1,5год. До реакційної суміші додають додаткову кількість метилйодиду (56,8г) п'ятьма порціями з інтервалами 30-60хв. Після кип'ятіння протягом ще 1 години реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Потім додають 10% водний розчин карбонату калію (200мл) і перемішують протягом 15хв. при кімнатній температурі. Після відділення органічного шару водний шар екстрагують CHCl₃ (100мл x 3). Органічні шари об'єднують, сушать (MgSO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і сушать у вакуумі. Після сушіння отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої олії (11,0г, кількісний вихід).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,51 (с, 3H), 3,91 (т, 2H, J=3,5Гц), 5,21 (т, 2H, J=3,5Гц).

Стадія 4. Тіазолідин-4-іліденамін

Суміш 4-метилтіо-2,5-дигідротіазолу (10,7г) і

хлориду амонію (6,4г) в сухому етанолі (400мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 27,5 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і упарюють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в хлороформі (300мл) і 10% водному розчині карбонату калію (200мл), потім перемішують 20хв. при кімнатній температурі. Після відділення органічного шару водний шар екстрагують хлороформом (100мл x 5). Органічні шари об'єднують, сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску, сушать у вакуумі і отримують сирий тіазолідин-4-іліденамін (5,5г) у вигляді коричневої твердої речовини, який містить побічний продукт, що являє собою етоксипохідне, і початковий 4-метилтіо-2,5-дигідротіазол. Співвідношення цих трьох сполук, становить 61:34:5, відповідно, як визначено методом ^1H ЯМР.

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

Стадія 5. 7H-Імідазо[1,2-с]тіазол-2-карбальдегід

Розчин 2-бром-3-ізопропоксипропеналю (6,9г) в сухому ацетонітрилі (326мл) додають до розчину неочищеного тіазолідин-4-іліденаміну (3,3г) в сухому ацетонітрилі (326мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 19,5 год., додають триетиламін (4,9мл) і потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім упарюють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в дихлорметані (300мл) і промивають 50% водним розчином карбонату калію (20г). Після фільтрування і відділення органічного шару водний шар екстрагують дихлорметаном (50мл x 4). Органічні шари об'єднують, сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат упарюють при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (100:3) і отримують сирий 7H-імідазо[1,2-с]тіазол-2-карбальдегід у вигляді коричневої твердої речовини. Сирий продукт двічі перекристалізують з суміші $\text{CHCl}_3\text{-n-гексан}$ (30:5 - 1-ий раз і 30:60 - 2-ий раз) при 0°C і отримують цільовий альдегід у вигляді ясно-коричневих кристалів (вихід 1,84г, 15%).

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

Стадія 6. Натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(7H-імідазо[1,2-с]тіазол-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

7H-Імідазо[1,2-с]тіазол-2-карбальдегід (841мг) додають до розчину безводного MgBr_2 (2,93г) в сухому ацетонітрилі (116мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. До отриманої суміші додають розчин 4-нітробензилового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (чистота 99,7%) (2,51г) в сухому ТГФ (116мл), охолоджують до -20°C , і за один прийом додають Et_3N (2,20мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год. при -20°C і обробляють за один прийом оцтовим ангідридом (1,26мл) і DMAP (160мг). Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 15 год. при 0°C . Суміш

розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску.

Залишок розчиняють в ТГФ (53мл) і ацетонітрилі (25мл). Додають свіжоактивованний Zn пил (15,1г) і 0,5M фосфатний буфер (pH 6,5, 78мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують 1,5 год. при кімнатній температурі і фільтрують через рихлий шар целіту. Фільтрат промивають етилацетатом і відділяють водний шар. Водний шар охолоджують до 3°C і додають 1M NaOH, доводячи pH до 8,0. Суміш концентрують у високому вакуумі при 35°C . Концентрат наносять на хроматографічну колонку з Diaion HP-21 (321мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції здійснюють елювання сумішшю $\text{H}_2\text{O-MeCN}$ (1/0 9/1). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C , ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (1,1г, 51%, pH 7,5). Т.пл. 145°C (з розкладанням).

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

Приклад 27

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

Стадія 1. Діетил 1-(2-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)етил)-1H-піразол-3,5-дикарбоксилат

До розчину діетил 3,5-піразолдикарбоксилату (2,17г, 10ммоль) в ацетонітрилі (10мл) додають в атмосфері азоту карбонат калію (2,07г, 15ммоль) і 2-брометокси-трет-бутилдиметилсилан (2,90г, 12ммоль). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником при перемішуванні протягом 18 год., потім охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом (20мл) і фільтрують через Magnesia. Рихлий шар на фільтрі промивають етилацетатом (2x10мл) і об'єднаний фільтрат упарюють. Залишок розчиняють в суміші гексанів і пропусають через колонку з силікагелем (70г). Елюють спочатку гексанами (100мл), потім етилацетатом. Етилацетатні фракції упарюють і отримують 3,71г безбарвної олії; МС: m/e 371 (MH^+).

Стадія 2. 1-(2-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)етил)-1H-піразол-3,5-диметанол

До розчину діетил 1-(2-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)етил)-1H-піразол-3,5-дикарбоксилату (0,74г, 2ммоль) в метиленхлориді (8мл) в атмосфері азоту додають при 0°C 12мл 1,0M розчину діізобутилалюмінійгідриду в метиленхлориді. Після перемішування при 0°C протягом 0,5 год. суміш доводять до кімнатної температури за 0,5 год. і потім гасять насиченим розчином хлориду амонію (15мл). Водний шар екстрагують етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивають насиченим сольовим розчином, сушать над безводним сульфатом натрію, упарюють і отримують

ють 0,44 г білої твердої речовини. Т.пл. 82-83°C. МС: м/е 287 (МН⁺).

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

До розчину 1-(2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}етил)-1Н-піразол-3,5-диметанолу (1,18г, 4ммоль), що перемішується в метиленхлориді (20мл), додають 4-метилморфолін-N-оксид (2,89г, 24ммоль) і молекулярні сита 4А (4г). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 10хв. і потім обробляють перутенатом тетрапропіламонію (0,15г, 0,4ммоль). Продовжують перемішування протягом 2год. Розчин в метиленхлориді концентрують і розбавляють простим ефіром (40мл). Суміш фільтрують через рихлий шар силікагелю (40г) і елюють ефіром (2х20мл).

Об'єднаний елюат промивають 1н розчином НСІ і насиченим сольовим розчином, сушать над безводним сульфатом натрію, упарюють і отримують 0,79г білої твердої речовини. Т.пл. 63-64°C. МС: м/е 283 (МН⁺).

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

До розчину 1-(2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}етил)-1Н-піразол-3,5-дикарбальдегіду (1,02г, 6,07ммоль) в ТГФ (30мл) додають 6,68мл 1,0М розчину фториду тетрабутиламонію в ТГФ при 0°C. Після перемішування протягом 1год. суміш обробляють насиченим розчином хлориду амонію (10мл) і водний шар екстрагують етилацетатом. Органічний розчин промивають насиченим сольовим розчином, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують через Magnesol і упарюють. Сирий смолоподібний продукт промивають сумішшю гексанів, сушать у вакуумі і потім розчиняють в метиленхлориді (20мл). До отриманого розчину додають 4-метилморфолін-N-оксид (2,89г, 24ммоль) і молекулярні сита 4А (6г). Суміш перемішують при кімнатній температурі 10хв., потім обробляють перутенатом тетрапропіламонію (0,11г, 0,3ммоль). Продовжують перемішування протягом 2год. Розчин в метиленхлориді концентрують і розбавляють етилацетатом (40мл). Суміш фільтрують через рихлий шар силікагелю (40г) і елюють етилацетатом (2х20мл). Об'єднаний елюат промивають 1н розчином НСІ і насиченим сольовим розчином, сушать над безводним сульфатом натрію, упарюють і отримують 0,30г білої твердої речовини. Т.пл. 135-136°C. МС: м/е 167 (МН⁺).

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

До розчину MgBr₂ (0,46г, 2,52ммоль) в ацетонітрилі (13мл) в атмосфері азоту додають при перемішуванні 4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-карбальдегід (0,14г, 0,84ммоль) при кімнатній температурі. Потім додають розчин 4-нітробензильового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (0,32г, 0,84ммоль) в ТГФ (13мл) і суміш охолоджують до -20°C. Додають триетиламін (0,35мл, 2,52ммоль) і суміш перемішують при -20°C в тем-

ряві протягом 4год. Потім суміш обробляють оцтовим ангідридом (0,2мл, 2,0ммоль) і 4-N,N-диметиламінопіридином (12мг, 0,1ммоль) і витримують при 0°C протягом 18год. Суміш концентрують і залишок розчиняють в етилацетаті. Етилацетатний розчин промивають 5% розчином лимонної кислоти, насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, сушать над безводним сульфатом натрію і упарюють. Отриману сирчу речовину хроматографують на силікагелі, елюють сумішшю (EtOAc-CH₂Cl₂/1:5) і отримують 0,27г не зовсім білої твердої речовини. Т.пл. 107-110°C. МС: м/е 595 (МН⁺).

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

До розчину 4-нітробензил (5R)-6-[(ацетокси)(4-оксо-6,7-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксидату (0,22г, 0,37ммоль) в ТГФ (15мл) в атмосфері азоту додають 15мл фосфатного буферного розчину (0,5М, рН 6,5), і 80мг 10% Pd/C. Суміш підрують при тиску водню 40-50фунт/кв.дюйм протягом 3год. і потім фільтрують через рихлий шар целіту, який промивають ТГФ, і фільтрат екстрагують етилацетатом. Органічний екстракт сушать над безводним сульфатом магнію і упарюють. Залишок промивають ефіром і отримують 0,07 г жовтої твердої речовини. МС: м/е 320 (МН⁺).

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

Приклад 28

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

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

POCl₃ (3,83мл, 50ммоль) додають по краплях до охолодженого льодом ДМФА (3,85мл, 50ммоль) протягом 3хв. Додають DCM (20мл) і, коли реакційна суміш стає в'язкою, баню прибирають. Реакційну суміш витримують при 23°C протягом 2год., потім знову охолоджують до 0°C і по краплях додають тетрагідропіран-4-он (5г, 50ммоль) в 10мл DCM протягом 3хв. Реакційну суміш витримують при 0°C протягом 2год. і виливають в суміш льоду і розчину ацетату натрію. Водний шар екстрагують DCM (2х200мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію. Після видалення осушувача фільтруванням і концентрування отримують 5,0г продукту, які розчиняють в DCM (200мл) і додають до 6,0г етил 2-меркаптоацетату і 10мл TEA. Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 18год., промивають водою, сушать над сульфатом магнію, потім фільтрують, концентрують і піддають флеш-хроматографії, використовуючи 20% розчин етилацетату в гексані як елюент. Отриману речовину розчиняють в 100мл ТГФ, вводять LAN (150мл, 0,5М в ТГФ) і залишають при 23°C на 10хв. Потім реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 18год. і гасять при 23°C водою і в кінці 1н НСІ до отримання прозорої суміші. Водний шар екстрагують етилацетатом (2х200мл) і об'єд-

нані органічні шари сушать над сульфатом магнію. Після фільтрування і концентрування отримують 2,3г сирого продукту, які розчиняють в 300мл DCM і до розчину додають діоксид марганцю (15г). Реакцію проводять при 23°C протягом 0,5год. Окислювач додають ще двічі порціями по 15г з інтервалом в 0,5год. Отриманий розчин фільтрують через шар целіту і фільтрат концентрують. Після колонкової флеш-хроматографії отримують 1,206г (вихід 14%) продукту у вигляді олії.

¹H ЯМР: δ 9,84 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,00 (т, 2H, J=5,6Гц), 2,96 (т, 2H, J=5,6Гц). MS: 169,1 (M+N).

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

6,7-Дигідро-4H-тієно[3,2-с]піран-2-карбальдегід (336мг, 2ммоль) розчиняють в 20мл ацетонітрилу і додають бромід магнію (516мг, 2ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішують при 23°C протягом 0,5год. Потім вводять за один прийом 4-нітробензиловий ефір 6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-єн-2-карбонової кислоти (770мг, 2ммоль) в 20мл ТГФ і суміш негайно ж охолоджують до -20°C. Вводять триетиламін (1мл) і суміш перемішують при -20°C протягом 3год. Потім вводять оцтовий ангідрид (0,4мл) і суміш перемішують при 0°C протягом 18год. Реакційну суміш розбавляють 400мл етилацетату і промивають 100мл 5% розчину лимонної кислоти, 100мл насиченого розчину бікарбонату натрію і 100мл насиченого розчину хлориду натрію. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Після колонкової флеш-хроматографії з використанням 20% етилацетату в гексані отримують 491мг (41%) продукту. Продукт розчиняють в 15мл ТГФ і 15мл водного фосфатного буферу (рН 6,5). Суміш підрують при тиску водня 45фунт/кв.дюйм протягом 1год. з 0,5г 10% паладію на вугіллі, потім фільтрують через рихлий шар целіту і концентрують у вакуумі, видаляючи велику частину ТГФ. Розчин охолоджують до 0°C і доводять рН до 8, додаючи 1н розчин гідроксиду натрію і очищають методом ВЕРХ із оберненою фазою, використовуючи 2л води, потім 5% розчин ацетонітрилу у воді як елюент. Воду видаляють концентруванням у вакуумі і виділяють 100мг (38%) продукту. Т.пл. >250°C.

¹H ЯМР δ: 7,36 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,88 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 2,27 (м, 2H), 1,43 (т, 3H). MS: 320,3 (M-N).

Приклад 29

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

Стадія 1. Отримання 6,7-дигідро-4H-тієно[3,2-с]тіопіран-2-карбальдегіду

POCl₃ (4,02мл, 43ммоль) додають по краплях до охолодженого льодом ДМФА (3,34мл, 43ммоль) протягом 3хв., потім додають DCM (20мл) і, коли реакційна суміш стає в'язкою, баню видаляють. Реакційну суміш витримують при 23°C протягом 2год., потім знову охолоджують до 0°C і додають по краплях тетрагідротіопіран-4-он (5г, 43ммоль) в 10мл DCM протягом 3хв. Реакційну суміш витримують при 0°C протягом 2год. Розбав-

ляють DCM (250мл) і потім промивають крижаним насиченим водним розчином ацетату натрію (200мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію. Відфільтровують осушувач, фільтрат концентрують, флеш-хроматографують, використовуючи 10% етилацетат в гексані, і отримують 1,3г (8ммоль) продукту. Продукт розчиняють в DCM (100мл) і додають 1,2мл (11ммоль) етил (2-меркапто)ацетату і 1мл TEA. Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 18год., промивають водою і сушать над сульфатом магнію. Фільтруванням, концентруванням і флеш-хроматографією, використовуючи 20% етилацетат в гексані, отримують 1,1г (вихід 11%) продукту.

¹H ЯМР δ 6,68 (с, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,04 (т, 2H, J=7,6Гц), 2,91 (т, 2H, J=7,6Гц). MS (EI): 185,99 (M⁺).

Етиловий ефір 6,7-дигідро-4H-тієно[3,2-с]тіопіран-2-карбонової кислота (1,1г, 4,8ммоль) розчиняють в 100мл ТГФ і вводять LАH (40мл, 0,5М розчин в DMG), витримують реакційну суміш при 23°C протягом 10хв., потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом 18год. і гасять при 23°C водою (10мл).

Органічний шар декантують і суміш, що залишилася, промивають DCM (20мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію. Фільтрують, концентрують фільтрат і після флеш-хроматографії з використанням 10-20% етилацетату в гексані як елюенту отримують 940мг сирого продукту, який розчиняють в DCM (40мл) і до розчину додають діоксид марганцю (2г). Реакцію проводять при 23°C протягом 0,5год. Реакційну суміш потім фільтрують через рихлий шар целіту і концентрують.

Флеш-хроматографією на колонці отримують 320мг (36%) продукту.

¹H ЯМР δ 9,82 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,15 (т, 2H, J=7,2Гц), 2,95 (т, 2H, J=7,2Гц). MS (EI): 228,02 (M⁺).

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

6,7-Дигідро-4H-тієно[3,2-с]тіопіран-2-карбальдегід (320мг, 1,72ммоль) розчиняють в 17мл ацетонітрилу і додають ефірат броміду магнію (450мг, 1,74ммоль) в атмосфері азоту і суміш перемішують при 23°C протягом 0,5год. Потім за один прийом вводять 4-нітробензиловий ефір 6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-єн-2-карбонової кислоти (660мг, 1,72ммоль) в 17мл ТГФ і суміш негайно охолоджують до -20°C. Додають триетиламін (1мл) і суміш перемішують при -20°C протягом трьох годин. Потім вводять оцтовий ангідрид (0,4мл) і суміш перемішують при 0°C протягом 18 годин. Реакційну суміш потім розбавляють 400мл етилацетату і промивають 5% розчином лимонної кислоти (100мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (100мл) і насиченим сольовим розчином (100мл).

Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Флеш-хроматографією на колонці з використанням 20% етилацетату в гексані як елюенту отримують 461мг (44%) продукту. Отриманий продукт розчиняють в 20мл ТГФ і 20мл водного фосфатного буферу (рН

6,5). Отриману суміш підрують при тиску водню 40фунт/кв.дюйм протягом 1,5год. в присутності 0,5г 10% паладію на вугіллі, потім фільтрують через рихлий шар целіту і концентрують у вакуумі, видаляючи велику частину ТГФ. Розчин охолоджують до 0°C і доводять рН до 8, додаючи 1н розчин гідроксиду натрію. Продукт очищають методом ВЕРХ із оберненою фазою, використовуючи 2л води, і потім 5% розчин ацетонітрилу у воді як елюенти. Воду видаляють концентруванням у вакуумі і виділяють 21мг продукти (8,6%). Т.пл. >250°C.

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

Приклад 30

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

Стадія 1. Отримання (5-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)-метанолу

Діетиловий ефір 6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піридин-2,5-дикарбонової кислоти (46г, 163ммоль) розчиняють в 200мл ТГФ. Вводять 300мл розчину ЛАН (1М, ТГФ) при 23°C і реакційну суміш перемішують при 23°C протягом 18год., гасять 10мл води і сушать безпосередньо над сульфатом натрію. Після фільтрування і концентрування отримують 29,3г (160ммоль, 98%) сирого продукту.

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

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

ДМСО (1,7мл, 24ммоль) в 5мл CH₂Cl₂ охолоджують до -50 - -60°C і додають оксалілхлорид (1мл, 11ммоль) в 20мл DCM протягом 5хв. при -50°C. Суміш витримують при -50°C протягом 5хв., потім додають 1,67г (9ммоль) (5-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метанолу в 20мл DCM при -50°C і суміш перемішують ще 15хв. при -50°C. Потім додають триетиламін (7мл) при -50°C, через 5хв. баню прибирають і суміші дають нагрітися природним шляхом до 23°C. Суміш промивають 100мл води і водний шар екстрагують 100мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують і флеш-хроматографією на колонці з використанням 0-15% метанолу в етилацетаті отримують ціловий продукт (736мг, вихід 45%).

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

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

Етиловий ефір 2-форміл-6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піридин-5-карбонової кислоти (724мг, 4ммоль) розчиняють в 40мл ацетонітрилу і потім додають ефірат броміду магнію (1,2г, 4,65ммоль) в атмосфері азоту. Суміш перемішують при 23°C протягом 0,5год. Потім вводять за один прийом 4-нітробензиловий ефір 6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

(1,54г, 4ммоль) в 40мл ТГФ і суміш негайно охолоджують до -20°C. Додають триетиламін (2мл) і суміш перемішують при -20°C протягом 3год. Вводять оцтовий ангідрид (0,66мл) і суміш перемішують при 0°C протягом 48год. Потім реакційну суміш розбавляють 500мл етилацетату і промивають 50мл 5% розчину лимонної кислоти, 50мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію і 50мл насиченого розчину хлориду натрію. Для промивання кожного з водних розчинів використовують ще 300мл етилацетату. Об'єднані органічні шари потім сушать над сульфатом натрію, фільтрують, упарюють і за допомогою флеш-хроматографії на колонці, використовуючи 20% етилацетат в гексані виділяють продукт (1,56г, вихід 64%). Вказаний продукт потім розчиняють в 20мл ТГФ і 20мл водного розчину фосфатного буфера (рН=6,5). Потім суміш підрують (при тиску водню 40фунт/кв.дюйм) протягом 2год. в присутності 0,5г 10% паладію на вугіллі. Потім реакційну суміш фільтрують через рихлий шар целіту і концентрують у вакуумі для видалення більшої частини ТГФ. Концентрований розчин охолоджують до 0°C і підлюговують до рН=8 1н розчином гідроксиду натрію, потім очищають ВЕРХ із оберненою фазою, використовуючи спочатку 2л води і потім 5% розчин ацетонітрилу у воді як елюенти. Воду потім видаляють у вакуумі і отримують 112мг (13%) продукту. Т.пл. >250°C.

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

Приклад 31

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

Етиловий ефір 2-форміл-6,7-дигідро-4Н-тієно[3,2-с]піридин-5-карбонової кислоти (480мг, 2ммоль) розчиняють в 20мл ацетонітрилу і додають ефірат броміду магнію (516мг, 2ммоль) в атмосфері N₂. Суміш перемішують при 23°C протягом 0,5год. Потім вводять за один прийом 4-нітробензиловий ефір 6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (770мг, 2ммоль) в 20мл ТГФ і суміш негайно охолоджують до -20° Потім вводять оцтовий ангідрид (0,4мл) і суміш перемішують при 0°C протягом 48год. Реакційну суміш розбавляють 200мл етилацетату і промивають послідовно 50мл 5% розчину лимонної кислоти, 50мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію і 50мл насиченого розчину хлориду натрію. Органічний шар потім сушать над сульфатом натрію, фільтрують, концентрують, флеш-хроматографують на колонці, використовуючи 20% етилацетат в гексані як елюент і виділяють продукт (690мг, вихід 50%). Частину отриманого продукту (456мг, 0,69ммоль) розчиняють в 15мл ТГФ і 15мл водного фосфатного буфера (рН 6,5) і підрують при тиску водню 40фунт/кв.дюйм протягом 2год. в присутності 0,5г 10% паладію на вугіллі. Потім реакційну суміш фільтрують через рихлий шар целіту і концентрують у вакуумі для видалення більшої частини ТГФ. Концентрований розчин охолоджують до 0°C, підлюговують до рН 8 1н розчином гідроксиду натрію і очищають ВЕРХ із

оберненою фазою, використовуючи 2л води і потім 5% розчин ацетонітрилу у воді як елюент. Воду видаляють у вакуумі і отримують 18мг (5%) продукту. Т.пл. >250°C.

^1H ЯМР, δ 7,35 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,08 (квartet, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 3,68 (м, 2H), 2,87 (м, 2H), 1,20 (т, 3H, $J=7,2\text{Гц}$). МС: 393,0 (M+H).

Приклад 32

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

Стадія 1. Отримання 6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,2-а]азепін-2-карбальдегіду

Тіокапролактam (6,45г, 50ммоль) розчиняють в 400мл CH_2Cl_2 і додають метиліодид (16мл, 5екв.). Суміш перемішують в атмосфері азоту протягом 18год., потім обробляють 100мл 50% водного розчину карбонату калію. Органічний шар сушать над сульфатом магнію. Після фільтрування і концентрування фільтрату отримують 7,3г речовини. Отриману речовину розчиняють в 300мл етанолу і додають 2,83г хлориду амонію. Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 1год., потім розчинник видаляють у вакуумі. До половини отриманої речовини додають 200мл етанолу, потім 1,35г (25ммоль) метоксида натрію і 4,8г (25ммоль) 2-бром-3-ізопропоксипропеналю і суміші перемішують при 23°C протягом 2год. Потім розчинник видаляють і до залишку додають 200мл хлороформу разом з 10мл триетиламіну. Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2год. і потім охолоджують до 23°C. Реакційну суміш розподіляють між 300мл DCM і 50% карбонатом калію (2x150мл). Органічний шар сушать над сульфатом магнію. Після фільтрування і концентрування отримують 2,1г продукту у вигляді олії.

^1H ЯМР, δ 9,62 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,58 (с, 2H), 2,96 (2м, H), 1,90 (м, 2H), 1,72 (м, 2H). МС: 164,9 (M+H).

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

6,7,8,9-Тетрагідро-5H-імідазо[1,2-а]азепін-2-карбальдегід (1,312г, 8ммоль) розчиняють в 80мл ацетонітрилу і додають ефірат броміду магнію (2,94г, 8ммоль) в атмосфері N_2 . Суміш перемішують при 23°C протягом 0,5год. Потім за один прийом вводять 4-нітробензиловий ефір 6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,155г, 3ммоль) в 60мл ТГФ і суміш негайно охолоджують до -20°C. Додають триетиламін (4мл) і суміш перемішують при -20°C протягом 4год. Потім вводять оцтовий ангідрид (1мл) і суміш перемішують при 0°C протягом 20год. Реакційну суміш розбавляють 500мл етилацетату і промивають 5% розчином лимонної кислоти (100мл), насиченим розчином гідрокарбонату натрію (100мл) і насиченим сольовим розчином (100мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують, концентрують і флеш-хроматографують на колонці з використанням 20% етилацетату в гексані як елюент. Отримують 800мг продукту, який розчиняють в 20мл ТГФ і 20мл водного фосфатного буферу (pH 6,5). Суміш потім

гідрують при тиску водню 40фунт/кв.дюйм протягом 1год. в присутності 0,5г 10% паладію на вугіллі, потім фільтрують через рихлий шар целіту і концентрують у вакуумі для видалення більшої частини ТГФ. Розчин охолоджують до 0°C, доводять pH до 8, додаючи 1н розчин гідроксиду натрію, і очищають ВЕРХ із оберненою фазою, використовуючи 2л води і потім 5% розчин ацетонітрилу у воді як елюент. Воду видаляють у вакуумі і отримують 131мг (31%) продукту. Т.пл. >250°C.

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

Приклад 33

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

Стадія 1. Етиловий ефір 7-бензил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти,

Et_3N (6,27мл), PhCHO (4,92мл) послідовно додають до розчину гідрохлориду етилового ефіру 5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти (9,47г) в EtOH (81мл) при кімнатній температурі і перемішують протягом 3год. в атмосфері азоту. Потім до реакційної суміші додають NaBH_3CN (2,97г) і перемішують протягом 19год. Отриману суміш фільтрують через рихлий шар целіту, розбавляють CH_2Cl_2 і промивають 50% водним розчином K_2CO_3 . Органічний шар сушать (K_2CO_3) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю CHCl_3 -ацетон (1/0-9/1) і сумішшю CHCl_3 -MeOH (19/1-9/1). Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтих кристалів (4,16г, 36%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,36 (т, 3H, $J=7,1\text{Гц}$), 2,87 (т, 2H, $J=5,2\text{Гц}$), 3,71 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 4,01 (м, 2H), 4,34 (кв, 2H, $J=7,1\text{Гц}$), 7,25-7,34 (м, 5H), 7,51 (с, 1H).

Стадія 2. 7-Бензил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегід

До розчину етилового ефіру 7-бензил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти (283мг) в сухому CH_2Cl_2 (5мл) додають 1,01М розчин DIBAL в толуолі (1мл+0,2мл+0,3мл) в атмосфері азоту при -78°C і перемішують протягом 1,5год. Суміш гасять 1М розчином HCl (5мл). Реакційну суміш фільтрують через рихлий шар целіту. Фільтрат промивають 50% водним розчином K_2CO_3 і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 . Об'єднаний органічний шар сушать (K_2CO_3) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю CHCl_3 -ацетон (9/1-4/1) і сумішшю CHCl_3 -MeOH (19/1). Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвних кристалів (148мг, 61%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,90 (т, 2H, $J=5,5\text{Гц}$), 3,74 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 4,06 (т, 2H, $J=5,5\text{Гц}$), 7,28-7,35 (м, 5H), 7,53 (с, 1H), 9,80 (с, 1H).

Стадія 3. 4-Нітробензиловий ефір (5R, 6RS)-6-[(RS)-ацетокси(7-бензил-5,6,7,8-

тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (суміш діастереомерів)

7-Бензил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбальдегід (139мг) додають до розчину безводного $MgBr_2$ (325мг) в сухому ацетонітрилі (8,7мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. До отриманої суміші додають розчин 4-нітробензилового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (223мг) в сухому ТГФ (8,7мл), охолоджують до $-20^{\circ}C$ і додають Et_3N (0,24мл) за один прийом. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 5год. при $-20^{\circ}C$ і за один прийом обробляють оцтовим ангідридом (0,11мл) і DMAP (7мг). Температуру реакційної суміші доводять до $0^{\circ}C$ і перемішують протягом 15год. при $0^{\circ}C$. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать ($MgSO_4$) і фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю н-гексан $AcOEt$ (3/1-1/1). Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді суміші двох діастереомерів (80/20, аморфна тверда речовина пурпурного кольору, 233мг, 61%).

1H ЯМР ($CDCl_3$), δ 1,99 (с, 0,8 х 3H), 2,23 (с, 0,2 х 3H), 2,83-2,89 (м, 2H), 3,68 (д, 2H, $J=4,9Гц$), 3,71 (с, 2H), 3,94-4,13 (м, 2H), 5,27 (д, 1H, $J=13,6Гц$), 5,41 (д, 0,2 х 1H, $J=13,6Гц$), 5,45 (д, 0,8 х 1H, $J=13,6Гц$), 6,05 (с, 0,2 х 1H), 6,28 (с, 0,8 х 1H), 6,31 (с, 0,8 х 1H), 6,790 (с, 0,2 х 1H), 6,793 (с, 0,2 х 1H), 7,01 (с, 0,8 х 1H), 7,27-7,36 (м, 5H), 7,42 (с, 0,2 х 1H), 7,46 (с, 0,8 х 1H), 7,61 (д, 2H, $J=8,6Гц$), 8,22 (д, 2H, $J=8,6Гц$).

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

4-Нітробензиловий ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси(7-бензил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піразин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,27г) розчиняють в ТГФ (55мл) і ацетонітрилі (25мл). Швидко додають свіжоактивований Zn пил (5,08г) разом з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 80мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують через рихлий шар целіту. Фільтрат промивають етилацетатом і водний шар відділяють. Водний шар охолоджують до $3^{\circ}C$ і додають 1M NaOH, доводячи pH до 8,0. Суміш концентрують у високому вакуумі при $35^{\circ}C$. Концентрат наносить на : хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-21 (79мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції здійснюють елювання сумішшю $H_2O-MeCN$ (1/0~4/1). Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при $35^{\circ}C$, ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (390мг, 49%, pH 7,7). Т.пл. $180^{\circ}C$ (з розкладанням).

1H ЯМР (D_2O) δ : 2,84-2,95 (м, 2H), 3,61 (д, 2H, $J=7,2Гц$), 3,67 (с, 2H), 3,96 (т, 2H, $J=5,7Гц$), 6,43 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 7,28-7,37 (м, 6H).

Приклад 34

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

Стадія 1. 2-Форміл[5-(піридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-е]іридин

До розчину 2-(форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-с]-5(4H)піридину (1,05г, 5,2ммоль), що перемішується в ДМФА (20мл), гідрохлориду 3-піколілхлориду (0,852г, 5,2ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (10мл, надлишок) додають при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 24год. і гасять водою. Реакційну суміш екстрагують хлороформом, ретельно промивають водою, сушать над безводним $MgSO_4$, фільтрують і концентрують. Продукт очищають колонковою хроматографією на SiO_2 при елюванні етилацетатом. Отримують блідо-жовту напівтверду речовину. Вихід 800мг (59%); (M+H) 259.

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

2-Форміл [5-(піридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин (516мг, 2,0ммоль) і розчин 4-нітробензилового ефіру (5R, 6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (772мг, 2,0ммоль) в сухому ТГФ (20мл) послідовно додають до розчину безводного $MgBr_2 \cdot O(Et)_2$ (390мг, 1,5ммоль) в сухому ацетонітрилі (15мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до $-20^{\circ}C$ додають за один прийом Et_3N (2,0 л). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при $-20^{\circ}C$ і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) за один прийом. Реакційну суміш доводять до $0^{\circ}C$ і перемішують протягом 15год. при $0^{\circ}C$. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать ($MgSO_4$) і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю етилацетат.т.ексан (1:1). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і отриману суміш діастереомерів у вигляді жовтої аморфної твердої речовини використовують на наступній стадії. Вихід 700мг (51%). (M+H) 685 і 687.

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

4-Нітробензил-6-[(ацетокси)[5-(піридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (686мг, 1,0ммоль) розчиняють в ТГФ (20мл) і ацетонітрилі (10мл). Швидко додають свіжоактивований Zn пил

(5,2г) разом з 0,5М фосфатним буфером (рН 6,5, 28мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C і додають 0,1М NaOH, щоб довести рН до 8,0. Фільтрат промивають етилацетатом, водний шар відділяють, концентрують у високому вакуумі при 35°C і отримують жовтий осад. Продукт очищують хроматографією із оберненою фазою на колонці зі смолою HP-21. Спочатку проводять елюювання деіонізованою водою (2л) і потім 10% CAN: вода. Фракції, що містять продукт, збирають і концентрують при зниженому тиску при кімнатній температурі. Отриману жовту тверду речовину промивають ацетоном, відфільтровують і сушать. Вихід продукту у вигляді жовтих кристалів 50мг (12%), т.пл. 134-136°C. (M+H) 412.

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

Приклад 35

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

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

До розчину 2-(форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-с]-5(4Н)піридину (606мг, 3,0ммоль), що перемішується в ДМФА (20мл), гідрохлорид нікотинілохлориду (531мг, 3,0ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (10мл, надлишок) додають при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 24год. і гасять водою. Реакційну суміш екстрагують хлороформом, ретельно промивають водою, сушать над безводним MgSO₄, фільтрують і концентрують. Продукт очищують хроматографічно на колонці з SiO₂, елюювання проводять етилацетатом. Отримують блідо-жовту напівтверду речовину. Вихід 600мг, 73%; (M+H) 273.

Стадія 2. 4-Нітробензил-6-[(ацетокси)[5-(піридин-3-ілкарбоніл)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат

2-Форміл-[5-(піридин-3-ілкарбоніл)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин (400мг, 1,4ммоль) і розчин 4-нітробензилового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (772мг, 2,0ммоль) в сухому ТГФ (20мл) послідовно додають до розчину безводного MgBr₂·O(Et)₂ (619мг, 2,4ммоль) в сухому ацетонітрилі (15мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до -20°C додають за один прийом Et₃N (2,0мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) за один прийом. Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином.

Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю етилацетат:гексан (1:1). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і отриману суміш діастереомерів у вигляді жовтої аморфної твердої речовини використовують на наступній стадії. Вихід 300мг (30%). Т.пл. 71°C; (M+H) 701.

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

4-Нітробензил-6-[(ацетокси)[5-(піридин-3-ілкарбоніл)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (800мг, 1,14ммоль) розчиняють в ТГФ (20мл) і ацетонітрилі (10мл). Швидко додають свіжоактивованій Zn пил (5,2г) разом з 0,5М фосфатним буфером (рН 6,5, 28мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C і підлюговують 0,1М NaOH до рН 8,5. Фільтрат промивають етилацетатом, водний шар відділяють, концентрують у високому вакуумі при 35°C і отримують жовтий осад, який очищують хроматографією із оберненою фазою на колонці з HP-21. Спочатку проводять елюювання деіонізованою водою (2л) і потім 10% CAN у воді. Фракції, що містять продукт, збирають і концентрують при зниженому тиску при кімнатній температурі. Отриману жовту тверду речовину промивають ацетоном, відфільтровують і сушать. Вихід жовтих кристалів 50мг (12%), т.пл. 195°C. (M+H) 426.

Приклад 36

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

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

До розчину 2-(форміл)-6,7-дигідротієно[3,2-с]-5(4Н)піридину (0,41мг, 2,0ммоль), що перемішується в ДМФА (20мл), додають фенілацетилхлорид (0,35мг, 2,2ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (10мл, надлишок) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 24год. і гасять водою. Реакційну суміш екстрагують хлороформом, ретельно промивають водою, сушать над безводним MgSO₄, фільтрують і концентрують. Продукт очищують хроматографічно на колонці з SiO₂, елюючи його етилацетатом. Отримують білу тверду речовину. Вихід 510мг (89%); (M+H) 286.

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

2-Форміл-[5-(фенілацетил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин (340мг, 1,2ммоль) і розчин 4-нітробензилового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (390мг, 1,0ммоль) в сухому

ТГФ (20мл) послідовно додають до розчину безводного $\text{MgBr}_2\cdot\text{O}(\text{Et})_2$ (310мг, 1,2ммоль) в сухому ацетонітрилі (15мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до -20°C додають за один прийом Et_3N (2,0мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) за один прийом. Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C . Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують через рихлий шар целіту, який потім промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю етилацетат:гексан (1:1). Виділені фракції концентрують при зниженому тиску і отриману суміш діастереомерів у вигляді біло-жовтої аморфної твердої речовини використовують на наступній стадії. Вихід 360мг (50%); (M+H) 713.

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

4-Нітробензил-6-[(ацетокси)[5-(фенілацетил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[3,2-с]піридин-2-іл]метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (300мг, 0,4ммоль) розчиняють в ТГФ (50мл) і 0,5М фосфатному буфері (pH 6,5, 28мл) і гідрують при тиску водню 40фунт/кв.дюйм в присутності 10% Pd/C (80мг) протягом 2год., після чого реакційну суміш фільтрують через рихлий шар целіту і концентрують. Отриману жовту тверду речовину розчиняють в етилацетаті і ретельно промивають водою. Органічний шар сушать і концентрують. Отриману жовту тверду речовину розтирають в діетиловому ефірі, відфільтровують і ретельно промивають діетиловим ефіром і отримують жовтий твердий продукт 95% чистоти. Вихід 160мг (91%). Т.пл. $166-169^\circ\text{C}$, (M+H) 439.

Приклад 37

Отримання (5R, 6Z)-6-[(7-метилімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1. Етил 7-метилімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-карбоксилат

Етил 7-метилімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-карбоксилат отримують по методиці, описаній в прикладі 1 (Стадія 1). Виходячи з 6-метил-2-амінобензотіазолу (3,2г, 20ммоль) і етилбромпірувату (4,0г, 20,4ммоль) отримують етил 7-метилімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-карбоксилат з виходом 3,0г (57%) у вигляді коричневої твердої речовини. (M+H) 261.

Стадія 2. 2-Форміл-7-метилімідазо[2,1-b]бензотіазол

До розчину етил 7-метилімідазо[2,1-b]бензотіазол-2-карбоксилату (4,0г, 15,38ммоль), що перемішується в сухому ТГФ при -78°C , додають DIBAL (1М розчин в толуолі) (16,0мл, 16ммоль). Реакційну суміш перемішують при -78°C і повільно доводять температуру до кімнатної. Ре-

акційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. і гасять насиченим розчином NH_4Cl . Реакційну суміш екстрагують хлороформом і ретельно промивають водою. Органічний шар сушать над безводним MgSO_4 , фільтрують і концентрують. Залишок очищають хроматографією на колонці з SiO_2 , елювання проводять сумішшю хлороформ:метанол (20:1). Виділяють коричневу тверду речовину (800мг, 24%). (M+H) 217.

Стадія 3. 4-Нітробензил-6-[(ацетилокси)(7-метилімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат

2-Форміл-7-метилімідазо[2,1-b]бензотіазол (432мг, 2,0ммоль) і розчин 4-нітробензильового ефіру (5R, 6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (772мг, 2,0ммоль) в сухому ТГФ (20мл) послідовно додають до розчину безводного $\text{MgBr}_2\cdot\text{O}(\text{Et})_2$ (566мг, 2,0ммоль) в сухому ацетонітрилі (15мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Після охолодження до -20°C додають за один прийом Et_3N (2,0мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (1,04мл) за один прийом. Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 15год. при 0°C . Суміш розбавляють етилацетатом і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO_4) і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю етилацетат:гексан (1:1). Зібрані фракції концентрують при зниженому тиску і отриману суміш діастереомерів у вигляді біло-жовтої аморфної твердої речовини використовують на наступній стадії. Вихід 400мг, 31%. (M+H) 645.

Стадія 4. (5R),(6Z)-6-[(7-Метилімідазо[1,2-b][1,3]бензотіазол-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4-Нітробензил-6-[(ацетилокси)(7-метилімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (350мг, 0,54ммоль) розчиняють в ТГФ (20мл) і ацетонітрилі (10мл). Швидко додають свіжоактивований Zn пил (5,2г) разом з 0,5М фосфатним буфером (pH 6,5, 28мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують, охолоджують до 3°C і додають 0,1М NaOH, доводячи pH до 8,5. Фільтрат промивають етилацетатом, водний шар відділяють, концентрують у високому вакуумі при 35°C і отримують жовтий осад. Продукт очищають хроматографією із оберненою фазою на колонці зі смолою HP-21. Спочатку проводять елювання деіонізованою водою (2л) і потім 10% розчином ацетонітрилу у воді. Фракції, що містять продукт, збирають і концентрують при зниженому тиску при кімнатній температурі. Отриману жовту тверду

речовину промивають ацетоном, відфільтровують і сушать. Вихід жовтих кристалів 110мг (55%). Т.пл. 178°C (з розкладанням). (M+H+Na) 392.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,51 (с, 2H), 2,42 (с, 3H).

Стадія 4. (5R),(6Z)-6-[(7-Метилімідазо[1,2-b][1,3]бензотіазол-2-ілметиле)]-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонова кислота (Методика В)

4-Нітробензил-6-[(ацетокси)(7-метилімідазо[2,1-b][1,3]бензотіазол-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат (350мг, 0,54ммоль) розчиняють в ТГФ (40мл) і фосфатному буфері з рН 6,5 (40мл) і гідрируют над Pd/C (10%, 200мг) при тиску водню 40фунт/кв.дюйм протягом 3год. при кімнатній температурі. По закінченні гідрування реакційну суміш фільтрують через рихлий шар целіту і промивають ацетонітрилом. Реакційну суміш концентрують до 40мл, охолоджують до 0°C і доводять рН до 8,5, додаючи 1н NaOH. Продукт очищають хроматографією із оберненою фазою на колонці зі смолою HP-21. Спочатку елюють деіонізованою водою (2л) і потім 10% ацетонітрилом у воді. Фракції концентрують і отриману жовту тверду речовину промивають ацетоном, відфільтровують і сушать. Отримують жовтий твердий продукт (вихід 110мг, 55%).

Приклад 38

Отримання натрієвої солі (5R), (6Z)-6-(4,5,6,7-тетрагідро-1,3a,3b,8-тетраазабіциклопента[а]інден-2-ілметиле)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1. 5,6,7,8-Тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-2-іламін

До [1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-2-іламіну (2,5г) в етанолі (72мл) додають 12,7% розчин HCl в етанолі (5,35мл) і 10% Pd-C (50% вологість) (2,5г). Реакційну суміш гідрируют при тиску H₂ 400кПа протягом 3 днів при кімнатній температурі. Суміш фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок обробляють насиченим розчином карбонату калію і екстрагують хлороформом. Органічний шар сушать (Na₂SO₄) і концентрують при зниженому тиску. Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді біло-жовтої твердої речовини (2,31г, 90%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 1,88-1,94 (м, 2H), 1,98-2,05 (м, 2H), 2,77 (т, 2H, J=6,2Гц), 3,95 (т, 2H, J=6,2Гц), 4,09 (уш.с, 2H).

Стадія 2. Етиловий ефір 4,5,6,7-тетрагідро-1,3a,3b,8-тетраазабіциклопента[а]інден-2-карбонової кислоти

Етилбромпіруват (10,23г) додають до 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-2-іламіну (5,8г) в 1,2-диметоксietані (320мл). Реакційну суміш перемішують протягом 5год. при кімнатній температурі і концентрують до 100мл при зниженому тиску. Додаванням діетилового ефіру (200мл) отримують осад, який відфільтровують, розчиняють в етанолі (175мл) і перемішують протягом 20год. при 110°C в екранованій ампулі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують при зниженому тиску. Залишок обробляють насиченим розчином карбо-

нату калію і екстрагують хлороформом. Органічний шар сушать (Na₂SO₄) і концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю етилацетат-метанол (1/1). Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді біло-жовтої твердої речовини (7,56г, 77%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 1,42 (т, 3H, J=7,1Гц), 2,14-2,25 (м, 4H), 3,11 (т, 2H, J=6,1Гц), 4,37 (т, 2H, J=5,7Гц), 4,41 (кв, 2H, J=7,1Гц), 7,57 (с, 1H).

Стадія 3. 4,5,6,7-Тетрагідро-1,3a,3b,8-тетраазабіциклопента[а]інден-2-карбальдегід

Розчин (1,01M) діізобутилалюмінійгідриду в толуолі (1,06мл) додають по краплях до розчину етилового ефіру 4,5,6,7-тетрагідро-1,3a,3b,8-тетраазабіциклопента[а]інден-2-карбонової кислоти (100мг) в сухому ТГФ (5мл) при -78°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішують протягом 30хв. при -78°C і обробляють етанолом (приблизно 1мл). Температуру суміші доводять до 0°C і перемішують протягом 1год. при 0°C. Реакційний розчин розбавляють етилацетатом (20мл), обробляють 0,5мл насиченого розчину хлориду амонію і піддають дії ультразвуку протягом приблизно 5хв. (доти, поки не утвориться достатня кількість осаду). Суміш сушать (Na₂SO₄) і фільтрують через рихлий шар целіту. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок кристалізують з дихлорметану і діетилового ефіру і отримують вказану в заголовку сполуку (47,4мг, 58%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,16-2,27 (м, 4H), 3,14 (т, 2H, J=6,1Гц), 4,39 (т, 2H, J=5,7Гц), 7,53 (с, 1H), 10,01 (с, 1H).

Стадія 4. 4-Нітробензиловий ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси[4,5,6,7-тетрагідро-1,3a,3b,8-тетраазабіциклопента[а]інден-2-іл]метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4,5,6,7-Тетрагідро-1,3a,3b,8-тетраазабіциклопента[а]інден-2-карбальдегід (2,97г) додають до розчину безводного MgBr₂ (4,45г) в сухому ацетонітрилі (110мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають розчин 4-нітробензилового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (2,97г) в сухому ТГФ (110мл), охолоджують до -20°C і за один прийом додають триетиламін (6,45мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 1,2год. при -20°C і потім обробляють оцтовим ангідридом (2,9мл) за один прийом. Реакційну суміш доводять до 0°C і перемішують протягом 16,5год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають H₂O і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують через рихлий шар целіту. Рихлий шар промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем і елюють сумішшю етилацетат:н-гексан (3/1) і потім сумішшю етилацетат-метанол (5/1). Отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої аморфної твердої речовини (651,6мг, 13%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,10-2,24 (м, 4H),

2,29 (с, 3H), 3,04-3,07 (м, 2H), 4,28-4,32 (м, 2H), 5,27 (д, 1H, J=13,7Гц), 5,43 (д, 1H, J=13,7Гц), 6,19 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,59-7,62 (м, 2H), 8,23-8,25 (м, 2H).

Стадія 5. Натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(4,5,6,7-тетрагідро-1,3a,3b,8-тетраазабіциклопента[а]інден-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4-Нітробензиловий ефір (5R,6RS)-6-((RS)-ацетокси [4,5,6,7-тетрагідро-1,3a,3b,8-тетраазабіциклопента[а]інден-2-іл]метил)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (643,6мг) розчиняють в ТГФ (9мл) і ацетонітрилі (4,2мл). Швидко додають свіжоактивований Zn пил (2,57г) і 0,5M фосфатний буфер (рН 6,4, 13,2мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджують до 9°C і додають 0,1M NaOH, щоб довести рН до 7,5. Реакційний розчин змішують з етилацетатом і фільтрують через рихлий шар целю. Рихлий шар промивають водою. Водний шар концентрують до об'єму 20мл у високому вакуумі при 35°C. Концентрат наносить на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-21 (60мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції здійснюють елювання водою і потім 2,5-10% розчином ацетонітрилу у воді. Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C, ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (68мг, 18%, рН 7,4). Т.пл. 175°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ 1,85-2,03 (м, 4H), 2,85-2,99 (м, 2H), 4,07-4,14 (м, 2H), 6,34 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 7,28 (с, 1H).

Приклад 39

Отримання (5R, 6E)-6-((10-бензил-11-оксо-10,11-дигідродибензо[б,ф][1,4]оксазепін-8-іл)метил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1. Отримання 8-(гідроксиметил)дибензо[б,ф][1,4]оксазепін-11(10Н)-ону

Літійалюмінігідрид (11мл, 11ммоль) повільно додають до розчину метилового ефіру 11-оксо-10,11-дигідродибензо[б,ф][1,4]оксазепін-8-карбонової кислоти (1,346г, 5ммоль) в ТГФ в атмосфері N₂ при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 1год. 45хв., потім гасять 2н розчином HCl доти, поки рН розчину не стане 2-3. Видаляють весь ТГФ на роторному випарнику і п'ять разів екстрагують реакційну суміш етилацетатом, органічний шар сушать сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Отримують цільову сполуку у вигляді твердої білої речовини з виходом 46%.

Стадія 2. Отримання 11-оксо-10,11-дигідродибензо[б,ф][1,4]оксазепін-8-карбальдегіду

8-(Гідроксиметил)дибензо[б,ф][1,4]оксазепін-11(10Н)-он (0,241г, 1ммоль) в ацетонітрилі додають до молекулярних сит (1г) в атмосфері азоту при кімнатній температурі, потім до суміші додають N-оксид 4-метилморфоліну (0,175г, 1,5ммоль). Після перемішування отриманої суміші протягом 10хв. додають до неї перуенат тетрапропіламо-

нію (0,0176г, 0,05ммоль) і доводять реакцію до завершення (ТШХ-контроль). Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (10мл) і швидко пропускають через невелику колонку з силікагелем. Збирають всі етилацетатні фракції, які містять цільовий продукт, екстрагують 1н розчином HCl і промивають насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Отримують цільовий продукт (біла тверда речовина) з виходом 83%.

Стадія 3. Отримання 10-бензил-11-оксо-10,11-дигідродибензо[б,ф][1,4]оксазепін-8-карбальдегіду

Безводний карбонат калію (0,207г, 1,5ммоль) і бензилбромід (0,205г, 1,2ммоль) додають до розчину 11-оксо-10,11-дигідродибензо[б,ф][1,4]оксазепін-8-карбальдегіду (0,240г, 1ммоль) в ацетонітрилі в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 4год., охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом, фільтрують через шар magnesol і концентрують. Очищають на колонці з силікагелем при елюванні 50% етилацетатом в гексані. Отримують цільову сполуку (у вигляді ясно-жовтої олії) з виходом 63%.

Стадія 4. Отримання 4-нітробензилового ефіру 6-[ацетокси(10-бензил-11-оксо-10,11-дигідродибензо[б,ф][1,4]оксазепін-8-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Розчин 10-бензил-11-оксо-10,11-дигідродибензо[б,ф][1,4]оксазепін-8-карбальдегіду (0,250г, 0,759ммоль) в ацетонітрилі додають до бромиду магнію (0,419г, 2,28ммоль) в атмосфері N₂ при кімнатній температурі. До отриманої суміші потім додають розчин 4-нітробензилового ефіру (5R, 6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (0,292г, 0,758ммоль) в сухому ТГФ. Через 15хв. реакційну суміш охолоджують до -20°C і додають триетиламін (0,317мл, 2,27ммоль). Реакційну колбу покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Після 4год. при -20°C реакційну суміш обробляють оцтовим ангідридом (0,358мл, 3,795ммоль) і DMAP (0,00927г, 0,0759ммоль), температуру реакційної суміші доводять до 0°C і на ніч вміщують в холодильник. Реакційний розчин концентрують, концентрат розчиняють в етилацетаті і промивають 5% водним розчином лимонної кислоти, насиченим розчином NaHCO₃, водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Очищають на колонці з силікагелем, елюють сумішшю етилацетат/CH₂Cl₂ (1:15). Отримують цільову сполуку (ясно-жовта олія) з виходом 41%.

Стадія 5. Отримання натрієвої солі 6-(10-бензил-11-оксо-10,11-дигідродибензо[б,ф][1,4]оксазепін-8-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

До розчину 4-нітробензилового ефіру 6-[ацетокси(10-бензш-11-оксо-10,11-дигідродибензо[б,ф][1,4]оксазепін-8-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (0,210г, 0,273ммоль) в ТГФ

додають 0,5М розчин фосфатного буфера (рН 6,5), потім додають 10% Pd-C (0,0546г). Реакційну суміш підрують при тиску водню 40фунт/кв.дюйм протягом трьох годин, фільтрують через рихлий шар целіту і видаляють ТГФ на ротторному випарнику. Потім суміш, що залишилася, екстрагують етилацетатом і промивають водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Розчиняють NaHCO_3 в мінімальній кількості дистильованої води і додають отриманий розчин до реакційної суміші разом з невеликою кількістю етилацетату, доти, поки рН суміші не стане дорівнювати 7-8. Етилацетат відганяють, залишок очищають на колонці із оберненою фазою (MCI Gel CHP20P), використовуючи як елюент різні розчини (0-20%) ацетонітрилу у воді. Видаляють ацетонітрил і воду на ротторному випарнику і отриману сполуку сушать виморожуванням. Отримують цільовий продукт (жовта тверда речовина) з виходом 24%. Т.пл. 179°C.

^1H ЯМР (DMSO) δ 1,755-1,825 (с, 1H), 2,497-2,506 (д, 2H), 5,243-5,434(м, 2H), 6,516-6,770 (м, 1H), 7,039-7,792 (м, 11H).

Приклад 40

Отримання 6-(5-етокси-7,8-дигідро-6H-3,4,8b-триаза-асим-індацен-2-іл)метил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1. Отримання 4-етокси-6,7-дигідро-5H-циклопентапіримідин-2-іламін

[SM: Ross, L.O.; Goodman, L.; Baker, B. R. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81,3108]

4-Хлор-6,7-дигідро-5H-циклопентапіримідин-2-іламін (5,1г) розчиняють в 200мл ксилолу і 30мл абсолютного етанолу. Потім додають 6,8г етоксиду натрію і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3год. Потім розчинник видаляють у вакуумі, до залишку додають 100мл води, фільтрують і промивають шар на фільтрі водою (50мл). Тверду речовину далі вакуумують протягом декількох годин для висушування. Маса цільового продукту 5,3г (вихід 98%). Т.пл. 133,8-134,9°C.

^1H ЯМР: (300МГц, CDCl_3) δ 6,23 (с, NH_2), 4,28 (квartet, 2H, $J=6,9\text{Гц}$), 2,6 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,27 (т, CH_3 , $J=6,9\text{Гц}$); МС: 180,0 (M+H).

Стадія 2. Отримання етилового ефіру 5-етокси-7,8-дигідро-6H-3,4,8b-триаза-асим-індацен-2-карбонової кислоти

4-Етоксид-6,7-дигідро-5H-циклопентапіримідин-2-іламін (5,2г, 29ммоль) розчиняють в 100мл сухого ТГФ. Потім по краплях додають етилбромпіруват (5,4мл) протягом 5хв. Суміш перемішують при 23°C протягом години, потім фільтрують, промивають ефіром і отримують 8,7г твердої речовини. Дану тверду речовину потім розчиняють в 50мл етанолу і кип'ятять із зворотним холодильником протягом двох годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розподіляють між 350мл хлороформу і 200мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Органічний шар відділяють і сушать над сульфатом магнію. Відфільтровують осушувач, фільтрат концентрують і отримують 6,5г продукту. Т.пл. 168,6-168,7°C.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,69 (с, 1H), 4,50 (квartet, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 4,40 (квartet, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 3,11 (т, 2H, $J=9,6\text{Гц}$), 2,88 (т, 2H, $J=9,6\text{Гц}$), 2,88 (м,

2H), 1,43 (т, 2H, $J=7,2\text{Гц}$). МС: 276,2 (M+H).

Стадія 3. Отримання 5-етокси-7,8-дигідро-6H-3,4,8b-триаза-асим-індацен-2-карбальдегіду

Етиловий ефір 5-етокси-7,8-дигідро-6H-3,4,8b-триаза-асим-індацен-2-карбонової кислоти (1,925г) розчиняють в 40мл дихлорметану, охолоджують до -78°C. Потім додають DIBAL (1M, 21мл, 3екв.) протягом 5хв. Реакційну суміш потім гасять 2мл етанолу і розподіляють між 350мл дихлорметану і 100мл 1н розчину гідроксиду натрію. Водний шар промивають ще 150мл хлороформу і об'єднаний органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують і отримують відповідний спирт. Даний спирт розчиняють в 150мл дихлорметану і до розчину додають діоксид марганцю (10г). Суміш перемішують при 23°C протягом 2год., потім фільтрують через рихлий шар целіту, концентрують і отримують цільовий альдегід (1,1г, 68%). Т.пл. 237,2-237,3°C.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 9,94 (с, 1H, CHO), 8,39 (с, 1H), 4,46 (квartet, 2H, $1=1,2\text{Гц}$), 3,2 (м, 2H, CH_2), 2,85 (м, 2H, CH_2), 2,24 (м, 2H, CH_2), 1,38 (т, 3H, CH_3 , $J=7,2\text{Гц}$). МС: 232,1 (M+H).

Стадія 4. Отримання 4-нітробензилового ефіру 6-[ацетокси(5-етокси-7,8-дигідро-6H-3,4,8b-триаза-асим-індацен-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Розчин 5-етокси-7,8-дигідро-6H-3,4,8b-триаза-асим-індацен-2-карбальдегіду (693мг, 3ммоль) в ацетонітрилі (30мл) додають до ефірату броміду магнію (1,03г) і суміш перемішують при 23°C протягом 0,5год. Потім за 1хв. вводять розчин 4-нітробензилового ефіру 6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,155г, 1екв.) в сухому ТГФ (30мл) і потім реакційну суміш охолоджують до -20°C. Потім додають триетиламін (0,7мл) і реакційну суміш перемішують протягом п'яти годин при -20°C. Потім додають оцтовий ангідрид (0,377мл) і реакційну суміш витримують при 0°C протягом 18год. Потім реакційну суміш розбавляють 400мл етилацетату і промивають 100мл 5% лимонної кислоти, 100мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію і 100мл насиченого розчину хлориду натрію. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Флеш-хроматографією на колонці з використанням 20% етилацетату в гексані як елюенту отримують 1,1г продукту. Т.пл. 118,7-119°C.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 8,35 (д, 2H, $J=11\text{Гц}$), 7,63 (м, 2H), 7,41 (д, 1H, $J=6,9\text{Гц}$), 7,08 (д, 1H, $J=11\text{Гц}$), 6,47 (с, 1H), 5,55 (4H, CH_2), 4,54 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 2,93 (м, 2H), 2,32 (м, 2H), 1,41 (т, $J=9,6\text{Гц}$). МС: 660,1 (M+H).

Стадія 5. Отримання 6-(5-етокси-7,8-дигідро-6H-3,4,8b-триаза-асим-індацен-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4-Нітробензиловий ефір 6-[ацетокси(5-етокси-7,8-дигідро-6H-3,4,8b-триаза-асим-індацен-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,03г, 1,565ммоль) суспендують в 20мл ТГФ і 20мл водного фосфатного буфера (рН=6,5). Отриману суміш підрують протягом двох годин при тиску водню 45фунт/кв.дюйм, потім фільтрують через рихлий шар целіту і концентрують у вакуумі,

видаляючи велику частину ТГФ. Потім розчин охолоджують до 0°C, підлогувають 1н розчином гідроксиду натрію до pH 8 і очищують методом ВЕРХ із оберненою фазою, використовуючи спочатку воду (1л), а потім 5%-25% ацетонітрил у воді як елюент. Воду потім видаляють у вакуумі і отримують 100мг продукту. Т.пл. >250°C.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,52 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,73 (м, 2H), 3,06 (м, 2H), 2,84 (м, 2H), 2,27 (м, 2H), 1,43 (т, 3H). МС: 383,2 (М+Н).

Приклад 41

Натрієва сіль (5R, 6E/Z)-7-оксо-6-(4H,10H-піразоло[5,1-с][1,4]бенеоксазепін-2-ілметиле)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1. Отримання діетил 1-(2-фторбензил)-1H-піразол-3,5-дикарбоксилату

2-Фторбензилбромід (2,0мл, 16,58ммоль) додають до суміші діетил 3,5-піразолдикарбоксилату (3,01г, 14,18ммоль), Cs₂CO₃ (5,57г, 17,1ммоль) і ацетонітрилу (140мл) в атмосфері азоту, нагрівають при 60°C протягом 2год. і потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційний розчин фільтрують і концентрують. До залишку додають воду (приблизно 200мл) і екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають водою і насиченим сольовим розчином, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, концентрують і отримують діетил 1-(2-фторбензил)-1H-піразол-3,5-дикарбоксилат (ясно-жовта олія) з кількісним виходом.

Стадія 2. Отримання 1-(2-фторбензил)-1H-піразол-3,5-метандіолу

До розчину діетил 1-(2-фторбензил)-1H-піразол-3,5-дикарбоксилату (4,80г, 14,99ммоль) в CH₂Cl₂ (90мл) додають 1М розчин DIBAL-H в ТГФ (90мл, 90ммоль) при 0°C в атмосфері N₂. Через 2 години реакцію гасять водним розчином NH₄Cl. Суспензію, що утворилася, фільтрують, фільтрат екстрагують EtOAc і промивають насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Очищують на колонці з силікагелем, елюючи 5% MeOH в CH₂Cl₂, і отримують 3,4г вказаного в заголовку діолу (у вигляді прозорої олії) з виходом 96%.

Стадія 3. Отримання 4H,10H-піразоло[5,1-с][1,4]бензоксазепін-2-карбальдегіду

Вицезгаданий діол (3,83г, 16,21ммоль) в ГМФА (24мл) додають до суспензії NaN (60%, 1,34г, 33,5ммоль) в толуолі (330мл) в атмосфері N₂, швидко нагрівають до 95°C, витримують при цій температурі три години і охолоджують до кімнатної температури, гасять водою і екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають водою і насиченим сольовим розчином, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Залишок очищують на колонці з силікагелем, елюючи 2% MeOH в CH₂Cl₂, і отримують 4H,10H-піразоло[5,1-с][1,4]бензоксазепін-2-ілметанол (біла тверда речовина). Вихід 0,71г (20%).

4H,10H-Піразоло[5,1-с][1,4]бензоксазепін-2-ілметанол (0,71г, 3,28ммоль), N-оксид 4-метилморфоліну (1,198г, 10,23ммоль), молекулярні сита (порошок, 4A) (3,32г) і ацетонітрил (0,07М) змішують в атмосфері 1%. Додають перутенат тетрапропіламонію (0,113г, 0,322ммоль) і через

три години реакційний розчин фільтрують через целіт і концентрують. Залишок очищують на колонці з силікагелем, використовуючи суміш EtOAc/гексан (1:1) як елюент, і отримують 4H,10H-піразоло[5,1-с][1,4]бензоксазепін-2-карбальдегід (біла тверда речовина). Вихід 0,31г (44%).

Стадія 4. Отримання 4-нітробензилового ефіру 6-[ацетокси(4H,10H-піразоло[5,1-с][1,4]бензоксазепін-8-іл)мстил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4H,10H-Піразоло[5,1-с][1,4]бензоксазепін-2-карбальдегід (0,19г, 0,887ммоль) в ацетонітрилі (14мл) додають до MgBr₂ (0,49г, 2,66ммоль) в атмосфері N₂. Через 25хв. додають розчин 4-нітробензилового ефіру 6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (0,342г, 0,888ммоль) в ТГФ (14мл). Через 15хв. реакційну суміш охолоджують до -20°C і 10хв. по тому додають Et₃N (Зекв.) і вміщують реакційну суміш в темряву. Через 6,5год. додають оцтовий ангідрид (0,42мл, 4,45ммоль) і DMAP (0,011г, 0,09ммоль). Реакційній суміші дають нагрітися до 0°C і залишають на ніч в холодильнику. Реакційний розчин концентрують і залишок, що вийшов, розчиняють в EtOAc, промивають 5% водним розчином лимонної кислоти і насиченим сольовим розчином NaHCO₃; потім додатково промивають водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Очищують на препаративних пластинках з силікагелем, використовуючи суміш EtOAc/гексан (1:2) як елюент. Отримують продукт конденсації у вигляді жовтої смолоподібної твердої речовини. Вихід 0,31г (54%).

Стадія 5. Натрієва сіль (5R,6E/Z)-7-оксо-6-(4H,10H-піразоло[5,1-с][1,4]бензоксазепін-2-ілметиле)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

До розчину продукту конденсації (5) (0,300г, 0,468ммоль) в ТГФ (18мл) додають 0,5М розчин фосфатного буфера (pH 6,5) (18мл). Додають Pd на вугіллі (0,102г) і реакційну суміш гідрують при тиску водню 40фунт/кв.дюйм протягом двох годин; фільтрують через целіт і видаляють ТГФ на роторному випарнику. Залишок екстрагують EtOAc. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Розчиняють NaHCO₃ (0,08г, 0,952ммоль) в мінімальній кількості води і додають до концентрованого органічного шару разом з невеликою кількістю EtOAc; фільтрують і видаляють EtOAc на роторному випарнику. Очищують на колонці із оберненою фазою (MCI Gel CHP20P), варіюючи кількості ацетонітрилу (від 0% до 15%) у воді. Зібраних фракцій видаляють ацетонітрил і велику частину води на роторному випарнику. Залишок сушать виморожуванням і отримують 41мг натрієвої солі (5R,6E)-7-оксо-6-(4H,10H-піразоло[5,1-с][1,4]бензоксазепін-2-ілметиле)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (6) (у вигляді жовтої твердої речовини) з виходом 22%. Методом ВЕРХ знайдено, що чистота продукту становить 77%, а співвідношення E/Z ізомерів 3:2.

¹H ЯМР (δ, DMSO-d₆) 5,366 (м, 4H), 5,649 (м, 4H), 6,326 (т, 2H), 6,444 (с, 2H), 6,551 (с, 2H), 6,640

(с, 2H), 6,810 (с, 2H), 6,974 (м, 2H), 7,249 (м, 2H), 7,355 (м, 2H). m/z (M+H) 390,0.

Приклад 42

Натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(5H-імідазо[2,1-а]ізоіндол-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

Стадія 1. Отримання 5H-імідазо[2,1-а]ізоіндол-2-карбальдегіду

Розчин 2-бром-3-ізопропоксипропеналу (4,97г) в сухому ацетонітрилі (3мл) додають до суміші 3-аміно-1H-ізоіндолу (3,4г) в сухому ацетонітрилі (100мл). Реакційну суміш перемішують протягом 3,25год. при кімнатній температурі. Потім до суміші додають триетиламін (3,6мл), нагрівають і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом і промивають 20% розчином гідрокарбонату калію. Після фільтрування через рихлий шар целіту органічний шар сушать (MgSO₄) і концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю етилацетат-гексан (3/1~4/1). Неочищену сполуку кристалізують з етилацетату і н-гексану і отримують вказану в заголовку сполуку (1,04г, 22%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 5,01 (с, 2H), 7,28-7,52 (м, 3H), 7,90 (с, 1H), 7,91-7,93 (м, 1H), 9,92 (с, 1H).

Стадія 2. Отримання 4-нітробензильового ефіру (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси(5H-імідазо[2,1-а]ізоіндол-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

5H-Імідазо[2,1-а]ізоіндол-2-карбальдегід (736,8мг) додають до розчину безводного MgBr₂ (1,8г) в сухому ацетонітрилі (50мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають розчин 4-нітробензильового ефіру (5R,6S)-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,55г) в сухому ТГФ (50мл), охолоджують до -20°C і додають триетиламін (1,34мл) за один прийом. Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Реакційну суміш перемішують протягом 2год. при -20°C і обробляють оцтовим ангідридом (0,76мл) за один прийом. Температуру реакційної суміші доводять до 0°C і перемішують її протягом 18год. при 0°C. Суміш розбавляють етилацетатом і промивають H₂O, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і наси-

ченим сольовим розчином. Органічний шар сушать (MgSO₄) і фільтрують через рихлий шар целіту, який потім промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Залишок наносять на хроматографічну колонку з силікагелем, потім елюють сумішшю етилацетат-гексан (2/3~1/1). Вказану в заголовку сполуку отримують у вигляді суміші двох діастереомерів (5/1, блідо-жовта аморфна тверда речовина, 1,8г, 73%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,02 (с, 0,84 х 3H), 2,27 (с, 0,16 х 3H), 4,89-4,94 (м, 2H), 5,29 (д, 1H, J=13,6Гц), 5,47 (д, 1H, J=13,6Гц), 6,18 (с, 0,16 х 1H), 6,40 (с, 0,84 х 1H), 6,42 (с, 0,84 х 1H), 6,94 (д, 0,16 х 1H, J=0,9Гц), 7,18 (д, 0,16 х 1H, J=0,7Гц), 7,35-7,48 (м, 3H), 7,51 (с, 0,84 х 1H), 7,60-7,64 (м, 2H), 7,79-7,83 (м, 1H), 8,23-8,27 (м, 2H).

Стадія 3. Натрієва сіль (5R),(6Z)-6-(5H-імідазо[2,1-а]ізоіндол-2-ілметил)-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти

4-Нітробензильовий ефір (5R,6RS)-6-[(RS)-ацетокси(5H-імідазо[2,1-а]ізоіндол-2-іл)метил]-6-бром-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбонової кислоти (1,5г) розчиняють в ТГФ (21мл) і ацетонітрилі (9,8мл). До реакційної суміші додають свіжоактивований Zn пил (6г) і 0,5М фосфатний буфер (рН 6,4, 30,8мл). Реакційну посудину покривають фольгою, щоб виключити вплив світла. Суміш енергійно перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі, потім охолоджують до 9°C і додають 1М водний розчин NaOH для доведення рН до 7,5. Реакційний розчин змішують з етилацетатом і фільтрують через рихлий шар целіту, який потім промивають водою, водний шар відділяють і концентрують до 25мл у високому вакуумі при 35°C. Концентрат наносить на хроматографічну колонку зі смолою Diaion HP-21 (100мл, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Після адсорбції елюють спочатку водою, потім сумішшю 5-15% ацетонітрил вода. Об'єднані фракції концентрують у високому вакуумі при 35°C, ліофілізують і отримують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (527мг, 58%). Т.пл. 170°C (з розкладанням).

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ 4,62 (с, 2H), 6,27 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 7,22-7,31 (м, 4H), 7,52 (д, 1H, J=6,7Гц).