



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **121383**

(13) **C2**

(51) МПК

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 08977**
(22) Дата подання заявки: **23.03.2015**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.05.2020**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/969,735, 62/088,304**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **24.03.2014, 05.12.2014**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **27.02.2017, Бюл.№ 4**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.05.2020, Бюл.№ 10**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2015/022011, 23.03.2015**

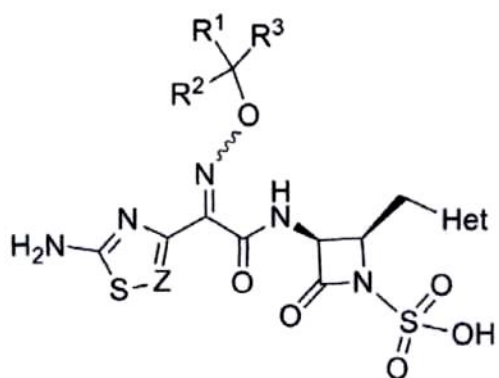
(72) Винахідник(и):
Аулах Вірендер Сінгх (CA),
Кесейріз Ентоні (US),
Лінь Сяодун (US),
Ліндвалл Міка (US),
МакІнрой Гленн (US),
Мозер Хайнц Ернст (US),
Рек Фолькерт (DE/US),
Тджандра Мейліана (ID/US),
Сіммонс Роберт Лоуелл (US),
Їфру Арегань (CA/US),
Чжу Цінмін (CN/US)
(73) Власник(и):
НОВАРТИС АГ,
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)
(74) Представник:
Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
EP 0093376 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]), 09.11.1983
WO 2012/073138 A1 (PFIZER [US]; BROWN MATTHEW FRANK [US]; MITTON-FRY MARK [US]; HAN SEU), 07.06.2012
WO 2013/110643 A1 (AICURIS GMBH & CO KG [DE]), 01.08.2013

(54) ОРГАНІЧНІ СПОЛУКИ, ЩО Є МОНОБАКТАМАМИ, ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ

(57) Реферат:

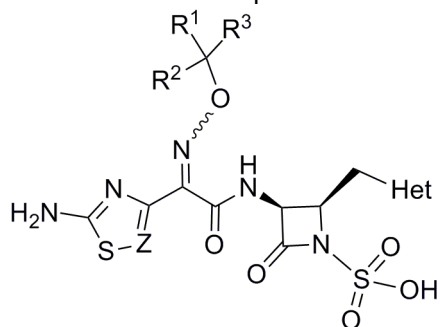
Цей винахід у цілому стосується антибактеріальних сполук формули I:

UA 121383 C2



, (I)

додатково описаних у винаході, та їх фармацевтично прийнятних солей та композицій. У конкретних аспектах, винахід стосується способів застосування таких сполук для лікування інфекцій, які викликаються грамнегативними бактеріями.



Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Цей винахід відноситься до нових β-лактамних сполук та їх одержання та застосування. Зокрема, винахід відноситься до нових β-лактамних сполук, у яких лактамне кільце є моноциклічним, та до їх застосування для лікування бактеріальних інфекцій, особливо, інфекцій, викликаних грамнегативними бактеріями.

Рівень техніки

Протягом останніх декількох десятиліть зростає із викликаючими занепокоєння темпами частота виникнення резистентності до протимікробних препаратів та її взаємозв'язок із серйозними інфекційними захворюваннями. Особливо насторожує зростаюче поширення резистентності серед нозокоміальних патогенів. З більше 2 мільйонів нозокоміальних інфекцій, що виникають кожен рік у США, від 50 до 60 % викликані штамми бактерій, що мають резистентність до протимікробних препаратів. Високий ступінь резистентності до широко використовуваних антибактеріальних засобів збільшує частоту ускладнень, смертність та витрати, пов'язані з нозокоміальними інфекціями. Вважають, що у США нозокоміальні інфекції сприять або викликають більш ніж 77000 смертних випадків на рік, та витрати на боротьбу з ними становлять приблизно від 5 до 10 мільярдів доларів щорічно.

Важливі причини резистентності до грамнегативних бактерій включають β-лактамази розширеного спектру (ESBL), серінкарбапенемази (KPC) та метало-β-лактамази (наприклад, NDM-1) у *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* та *Proteus mirabilis*, високий рівень резистентності β-лактамази до третього покоління цефалоспоринов (AmpC) серед *Enterobacter species* та *Citrobacter freundii*, та гени множинної лікарської резистентності, що виявляються у *Pseudomonas*, *Acinetobacter* та *Stenotrophomonas*. Проблема резистентності до протимікробних препаратів збільшується існуванням штамів бактерій, резистентних до багатьох антибактеріальних засобів. Наприклад, *Klebsiella pneumoniae*, яка містить ген метало-β-лактамази NDM-1, несе часто додаткові серін-β-лактамази на тій же плазміді, яка несе NDM-1.

Таким чином, існує необхідність у нових антибактеріальних засобах, зокрема, антибактеріальних сполуках, які ефективні проти існуючих бактерій, резистентних до дії лікарських засобів, або менш сприйнятливих до розвитку нових форм бактеріальної резистентності. Даний винахід пропонує такі сполуки.

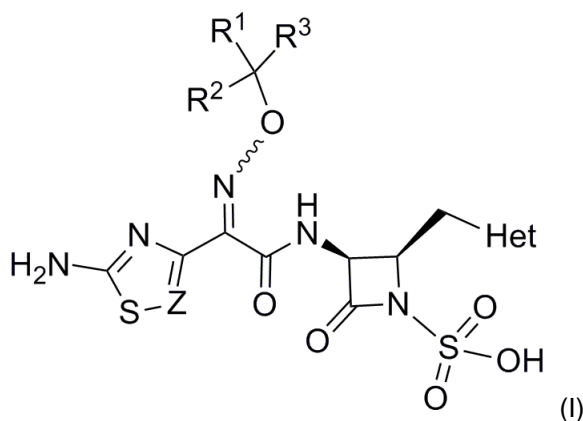
Суть винаходу

Винахід включає у себе нові сполуки, фармацевтичні композиції, що включають ці сполуки, та способи застосування таких сполук та композицій для лікування пацієнтів з бактеріальними інфекціями. Сполуки являють собою монобактами, які включають моноциклічне бета-лактамне кільце та які звичайно виявляють вплив за рахунок інгібування пеніцилінзв'язуючих білків (PBP), які беруть участь у біосинтезі пептидогліканів, необхідних для нормальних клітинних стінок бактерій. Деякі відомі представники цього класу включають азтреонам та карумонам. Інші монобактамі сполуки розкриті у патентних документах WO2013/110643 та WO2012/073138. Сполуки в основному ефективні проти грамнегативних бактерій.

Сполуки винаходу можуть застосовуватися для лікування інфекції, викликаній *Enterobacteriaceae*, у тому числі *Salmonella*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, та *Citrobacter*, включаючи патогени, такі як KPC продукуюча *Klebsiella pneumoniae*, яка менш сприйнятлива до раніше застосовуваних монобактамі, таких як азтреонам, а також неферментуючими бактеріями, що включають *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Moraxella* та *Stenotrophomonas*.

Сполуки винаходу можуть застосовуватися поодиночі або у комбінації з іншими антибіотиками, та можуть застосовуватися у комбінації з такими сполуками, як інгібітори бета-лактамази, які підсилюють активність сполук винаходу у відношенні деяких патогенів або зменшують частоту або ступінь резистентності бактерій при впливі сполук винаходу на деякі патогени. Підходящі інгібітори бета-лактамази для застосування у комбінації зі сполуками винаходу включають авібактам, тазобактам, сульбактам та клавуланову кислоту.

У одному аспекті, винахід пропонує сполуки формули (I):



або її фармацевтично прийнятну сіль,

де

Z являє собою CR⁴ або N;

5 R¹ являє собою H або C₁-C₄ алкіл;

R² вибирають з групи, що складається з H, C₁-C₄ алкілу та -COOH

або R¹ та R², взяті разом з вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють кільце, вибране з C₃-C₆ циклоалкільного кільця та 4-6 членного гетероциклічного кільця, що містить до двох

гетероатомів, вибраних з N, O та S, як кільцеві атоми;

10 R³ вибирають з H, -COOH та -L¹-W-(CH₂)₀₋₂-X-R⁵;

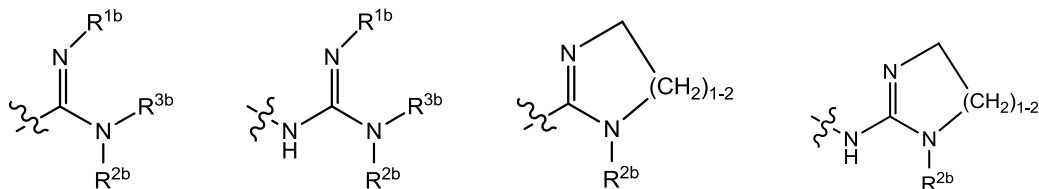
R⁴ являє собою H або галоген;

кожен L¹ являє собою незалежно лінійний або розгалужений C₁₋₄ алкілен;

W являє собою хімічний зв'язок, O, NH або S;

15 X являє собою феніл або 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, вибраних з N, O та S, як кільцеві атоми; де феніл та 5-6 членний гетероарил необов'язково заміщені за допомогою однієї або двох груп, вибраних з C₁₋₄ алкілу, гідрокси, -CN, F, C₁₋₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄ алкіл) та -N(C₁₋₄ алкіл)₂;

R⁵ вибирають з



20 де R^{1b}, R^{2b} та R^{3b} являють собою незалежно водень, гідрокси, CN, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкіл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикліл, який містить N, O або S як кільцевий атом, де кожен (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкіл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикліл, який містить N, O або S як кільцевий атом, може бути заміщений за допомогою одного, двох або трьох замісників, незалежно вибраних з Y,

25 та де R^{2b} та R^{3b} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть необов'язково утворювати 5-7 членний гетероцикліл, що включає 0 або 1 додатковий гетероатом, вибраний з N, O та S, де зазначений гетероцикліл необов'язково заміщений за допомогою Y;

30 Y вибирають з F, CN, -NH₂, Q, -L²-C(O)NR¹⁰-L²-Q, -L²-NR¹⁰-C(O)-L²-Q, -L²-OR¹⁰, -L²-N(R¹⁰)₂, -L²-N⁺(R¹¹)₃, -L²-NR¹⁰-C(O)R¹⁰, -L²-NR¹⁰-L²-N(R¹⁰)₂, -L²-O-C(O)OR¹⁰, -L²-O-C(O)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(O)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(O)-OR¹¹, -L²-C(=NR¹⁰)-N(R¹⁰)₂, -CON(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(=NR¹⁰)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(=NR¹⁰)-R¹⁰, -L²-C(O)N(R¹⁰)₂, -L²-O-SO₃R¹⁰;

L² незалежно являє собою, у випадку кожної його присутності, хімічний зв'язок або лінійний або розгалужений C₁₋₄ алкілен, необов'язково заміщений за допомогою NH₂, OH або F;

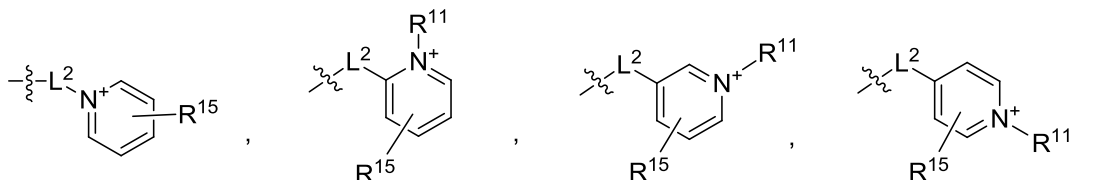
35 Het являє собою 4-6 членний гетероарил або гетероциклічне кільце, де гетероарильне кільце містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O та S, як кільцеві атоми, та необов'язково заміщене за допомогою однієї або двох груп, вибраних з Y, OH, NH₂, -C(O)NR¹⁰ та C₁₋₄ алкілу, необов'язково заміщеного за допомогою одного або двох Y; та гетероциклічне кільце містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S, як кільцеві атоми, та необов'язково заміщене за допомогою до трьох груп, вибраних з галогену, Y, C₁₋₄ алкілу, необов'язково заміщеного за допомогою однієї або двох груп, вибраних з Y, =NR¹⁰, =N-OR¹⁰, =N-CN та оксо;

40 та Het є необов'язково конденсованим з 5 або 6 членним гетероциклічним або

гетероарильним кільцем, що містить до двох гетероатомів, вибраних з N-R¹⁰, O та S, як кільцеві атоми, та необов'язково заміщеним за допомогою одного або двох R¹⁶;

R¹⁰ та R¹² незалежно являють собою H або C₁₋₄ алкіл, необов'язково заміщений за допомогою однієї або двох груп, вибраних з OH, NH₂ або Q;

5 Q вибирають з -L²-N(R¹³)₂, -L²-N⁺(R¹⁴)₃, -L²-NR¹³-C(=NR¹³)-N(R¹³)₂, -L²-NR¹³-CR¹³(=NR¹³), -L²-NR¹³-L²-Cy, -L²-NR¹³-C(=NR¹³)-NR¹³-L²-Cy, -L²-NR¹³-C(=NR¹³)-L²-Cy, -L²-Cy-L²-R¹³, -L²-Cy-L²-N(R¹³)₂, -L²-NR¹³-SO₂-N(R¹³)₂, -L²-SO₂-N(R¹³)₂, -L²-NR¹³-SO₂-R¹³, -L²-NR¹³-L²-Ar, -L²-S-L²-Cy, -L²-NR¹³-(C=O)-O-R¹³,



10 кожен Су незалежно являє собою 3-6 членний циклоалкіл або 3-6 членний гетероциклі, який містить один або два гетероатоми, вибрані з N, O та S як кільцевий атом, та необов'язково є конденсованим з 5-6 членним арилом або гетероарильним кільцем, де кожен Су необов'язково заміщений за допомогою однієї або двох груп, вибраних з галогену, C₁₋₃ галогеналкілу, R¹⁴, гідрокси, C₁₋₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄ алкіл) або -N(C₁₋₄ алкіл)₂;

15 Ag являє собою феніл, необов'язково заміщений за допомогою однієї або двох груп, вибраних з галогену, C₁₋₃ галогеналкілу, R¹⁴, гідрокси, C₁₋₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄ алкіл) або -N(C₁₋₄ алкіл)₂;

R¹¹ незалежно являє собою, у випадку кожної його присутності, C₁₋₄ алкіл;

20 та два R¹⁰ або два R¹¹ або два R¹² на одному і тому ж N можуть циклізуватися з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, необов'язково заміщеного за допомогою C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси, гідрокси або оксо;

R¹³ незалежно являє собою, у випадку кожної його присутності, H або C₁₋₄ алкіл, необов'язково заміщений за допомогою гідрокси, C₁₋₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄ алкіл) або -N(C₁₋₄ алкіл)₂;

25 R¹⁴ незалежно являє собою, у випадку кожної його присутності, C₁₋₄ алкіл, необов'язково заміщений за допомогою гідрокси, C₁₋₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄ алкіл) або -N(C₁₋₄ алкіл)₂;

де два R¹³ або два R¹⁴ на одному і тому ж N можуть циклізуватися з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, необов'язково заміщеного за допомогою C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси, гідрокси, аміно або оксо;

30 R¹⁵ являє собою H, галоген, C₁₋₄ алкіл, CN або -O(C₁₋₄ алкіл);

кожен R¹⁶ незалежно являє собою галоген, C₁₋₄ алкіл, -NH₂, CN або -O(C₁₋₄ алкіл);

або її фармацевтично прийнятну сіль;

включаючи варіанти таких сполук, розкритих у винаході.

35 У іншому аспекті, винахід пропонує спосіб інгібування росту бактерій або модулювання вірулентності бактеріальної інфекції, де спосіб включає введення пацієнту, якщо для нього необхідне таке інгібування, сполуки формули (I).

У іншому аспекті, винахід пропонує спосіб лікування суб'єкта, що має інфекцію, викликану грамнегативними бактеріями, який включає введення суб'єкту, якщо для нього це необхідно, антибактеріально ефективної кількості сполуки формули (I), необов'язково у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм. У конкретних варіантах здійснення, суб'єкт являє собою ссавця, та, у деяких варіантах здійснення, суб'єкт являє собою людину.

40 Грамнегативні бактерії можуть належати до роду, вибраного з Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Morganella, Proteus, Salmonella, Serratia, Pseudomonas, Acinetobacter, Bacteroides, Burkholderia, Campylobacter, Neisseria та Stenotrophomonas. Зокрема, може бути піддана лікуванню бактеріальна інфекція, викликана бактеріями виду Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Morganella, Proteus, Salmonella, Serratia, Pseudomonas або Acinetobacter. Конкретні види бактерій для такого лікування включають Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Enterobacter cloacae, Enterobacter faecalis, Enterobacter faecium, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Salmonella species, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, та Acinetobacter baumannii, а також Bacteroides bivius, Bacteroides fragilis, Burkholderia cepacia, Campylobacter jejuni, Neisseria gonorrhoeae та Stenotrophomonas maltophilia.

50 У іншому аспекті, винахід пропонує спосіб введення інгібуючої кількості сполуки формули (I)

у ферментуючі або неферментуючі грамнегативні бактерії. У конкретному варіанті здійснення способу введення інгібуючої кількості сполуки формули (I) у ферментуючі або неферментуючі грамнегативні бактерії, грамнегативні бактерії являють собою вид *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Neisseria*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Pseudomonas* та *Acinetobacter*. Конкретні види бактерій для таких способів включають *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter faecalis*, *Enterobacter faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Neisseria meningitidis* та *Burkholderia cepacia*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella species*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii*, а також *Bacteroides bivius*, *Bacteroides fragilis*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* та *Stenotrophomonas maltophilia*.

У іншому варіанті здійснення, винахід пропонує спосіб введення інгібуючої кількості сполуки формули (I) у грамнегативні бактерії, такі як *Enterobacteriaceae*; у деяких варіантах здійснення, грамнегативні бактерії вибирають з групи, що складається з видів *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Pseudomonas* та *Acinetobacter*.

Інший варіант здійснення винаходу пропонує фармацевтичну композицію, що включає ефективну кількість сполуки формули (I), об'єднану з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом. Використовуваний у винаході термін "ефективна кількість" позначає кількість, достатню для полегшення важкості або симптомів інфекції, або кількість, ефективну для зниження бактеріального навантаження у пацієнта.

Винахід пропонує фармацевтичні композиції, які включають будь-яку зі сполук, описаних у винаході, та фармацевтично прийнятний носій. У деяких варіантах здійснення, композиція включає додатковий терапевтичний засіб або інгібітор бета-лактамази.

У іншому аспекті, винахід пропонує фармацевтичну комбінацію, що включає сполуку винаходу та додатковий терапевтичний засіб або інгібітор бета-лактамази або, необов'язково, і те і інше.

Даний винахід пропонує нові сполуки, способи інгібування виживаності та приросту популяції грамнегативних бактерій, та нові способи та композиції для лікування бактеріальних інфекцій у ссавців, зокрема, у людей. Із пропонованих у винаході сполук можуть бути приготовлені фармацевтичні композиції та лікарські засоби, які застосовують у способах інгібування росту бактерій або полегшення важкості або зменшення тривалості бактеріальної інфекції, або для лікування суб'єкта, що має бактеріальну інфекцію, яка сприйнятлива до інгібування за допомогою сполук формули (I). Винахід також пропонує застосування сполук для приготування лікарських засобів та фармацевтичних композицій, застосування сполук для інгібування росту бактерій, та застосування сполук для лікування бактеріальних інфекцій у суб'єкта, якщо для нього необхідне таке лікування, наприклад, у суб'єкта, інфікованого грамнегативними бактеріями, або, зокрема, у суб'єкта з високим ризиком виникнення такої інфекції.

У даній заявці обговорюються та інші аспекти винаходу.

Докладний опис винаходу

З метою тлумачення цієї заявки, застосовуються наведені далі визначення, якщо не зазначене інакше, або вони однозначно не суперечать контексту. Коли це можливо, терміни, використовувані у формі однини, можуть також включати форму множини та навпаки.

Визначення

Використовувані у винаході терміни мають наведені далі значення.

Використовуваний у винаході термін "суб'єкт" відноситься до тварини. У конкретних аспектах, тварина являє собою ссавця. "Суб'єкт" також відноситься, наприклад, до приматів (наприклад, людей), корів, овець, кіз, коней, собак, кішок, кроликів, щурів, мишей, риб, птахів та інших подібних тварин. У конкретних варіантах здійснення, суб'єкт являє собою людину.

Використовуваний у винаході термін "інгібування" відноситься до полегшення або пригнічення даного стану, симптому або порушення або захворювання, або до значного зменшення вихідної активності біологічного впливу або процесу, або до зниження життєздатності, числа або темпів приросту бактеріальної популяції.

Використовуваний у винаході термін "лікування" будь-якого захворювання або розладу відноситься, у одному варіанті здійснення, до полегшення захворювання або розладу (тобто уповільнення або пригнічення або зменшення розвитку захворювання або, щонайменше, одного з його клінічних симптомів). У іншому варіанті здійснення "лікування" відноситься до полегшення або поліпшення, щонайменше, одного фізичного параметру, у тому числі параметру, який пацієнт може не відчувати. У ще одному варіанті здійснення, "лікування" відноситься до модулювання захворювання або розладу, або фізично, (наприклад, стабілізацією симптому, що

відчувається), фізіологічно (наприклад, стабілізацією фізичного параметру), або і тим і іншим способом. У ще одному варіанті здійснення, "лікування" відноситься до запобігання або відстрочки виникнення або розвитку або прогресування захворювання або розладу.

Мається на увазі, що використовувані у контексті даного винаходу (зокрема, у контексті пунктів формули винаходу) форми однини охоплюють як форму однини, так і форму множини, якщо у винаході не зазначене інакше або це однозначно не суперечить контексту.

Усі описані у винаході методи можуть бути здійснені у будь-якому підходящому порядку, якщо у винаході не зазначене інакше, або ж це однозначно не суперечить контексту. Використання у винаході будь-яких прикладів або ілюстративних виразів (наприклад "такий як") має своєю метою тільки більш докладне пояснення винаходу та не накладає на обсяг винаходу або ж пункти формули винаходу ніяких обмежень.

Термін "антибактеріальний засіб" відноситься до засобів, синтезованих або модифікованих у лабораторії, які мають або бактерицидну, або бактеріостатичну активність. У цьому контексті, "активний" засіб буде інгібувати ріст *P. aeruginosa* та/або інших грамнегативних бактерій. Термін "інгібування росту" указує на зменшення темпів росту популяції конкретної бактерії. Таким чином, термін включає ситуації, коли популяція бактерій росте, але з меншою швидкістю, а також ситуації, коли ріст популяції припиняється, так само як і ситуації, коли число бактерій у популяції знижується або навіть популяція знищується.

"Необов'язково заміщена" відноситься до групи, яка може бути заміщена у одному або більше положеннях за допомогою будь-якого одного або будь-якої комбінації радикалів, перерахованих далі. Таке заміщення включає заміну атому водню незаміщеної групи на інший фрагмент; тому, число замісників, які можуть бути введені у будь-яку незаміщену групу, дорівнює числу атомів водню у незаміщеній групі. Якщо не зазначене інакше, то "необов'язково заміщена" означає, що можуть бути додані до трьох неводневих заміщуючих груп.

Використовуваний у винаході "галоген" може являти собою фтор, хлор, бром або йод.

Використовуваний у винаході " C_1 - C_6 алкіл" або " C_{1-6} алкіл" позначає лінійний або розгалужений алкіл, що має 1-6 вуглецевих атомів. Якщо зазначено різне число вуглецевих атомів, наприклад, C_8 або C_3 , то тоді визначення повинно бути інтерпретоване відповідним чином, наприклад, " C_1 - C_4 алкіл" буде включати метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл та трет-бутіл.

Використовуваний у винаході " C_1 - C_6 алкокси" або " C_{1-6} алкокси" позначає лінійний або розгалужений алкокси, що має 1-6 вуглецевих атомів. Якщо зазначено різне число вуглецевих атомів, наприклад, C_8 або C_3 , то тоді визначення повинно бути інтерпретоване відповідним образом, наприклад, " C_1 - C_4 алкокси" буде являти собою метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси та трет-бутокси.

Використовуваний у винаході " C_1 - C_4 -галогеналкіл" або " C_{1-4} галогеналкіл" позначає лінійний або розгалужений алкіл, що має 1-4 вуглецевих атомів, у якому, щонайменше, один водень замінений на галоген. Якщо зазначено різне число вуглецевих атомів, наприклад, C_6 або C_3 , то тоді визначення повинно бути інтерпретоване відповідним образом, наприклад " C_1 - C_4 -галогеналкіл" буде являти собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл та трет-бутіл, які мають, щонайменше, один водень, заміщений за допомогою галогену, наприклад, де галоген являє собою фтор: CF_3CF_2 -, $(CF_3)_2CH$ -, CH_3CF_2 -, CF_3CF_2 -, CF_3 , CF_2H -, $CF_3CF_2CHCF_3$ або $CF_3CF_2CF_2CF_2$ -.

Використовуваний у винаході " C_3 - C_8 -циклоалкіл" або " C_{3-8} циклоалкіл" відноситься до насиченого моноциклічного вуглеводневого кільця, що містить від 3 до 8 вуглецевих атомів. Приклади таких груп включають циклопропіл, циклобутіл, циклопентил та циклогексил. Якщо зазначено різне число вуглецевих атомів, наприклад, C_3 - C_6 , то тоді визначення повинно бути інтерпретоване відповідним чином.

"4-8 членний гетероцикліл", "5-6 членний гетероцикліл", "3-10 членний гетероцикліл", "3-14 членний гетероцикліл", "4-14 членний гетероцикліл" та "5-14 членний гетероцикліл", відносяться відповідно до 4-8-членних, 5-6 членних, 3-10 членних, 3-14 членних, 4-14 членних та 5-14 членних гетероциклічних кілець, що містять від 1 до 7, від 1 до 5 або від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, що складається з азоту, кисню та сірки, які можуть бути насиченими або частково насиченими. "Гетероциклічний" може бути використаний взаємозамінно з "гетероциклільний". Гетероциклічна група може бути приєднана через гетероатом або вуглецевий атом. Термін "гетероцикліл" включає кільцеві групи з одним кільцем, конденсовані кільцеві групи та місткові групи. Приклади таких гетероциклілів включають, але цим не обмежуючи, піролідін, піперидин, піперазин, оксазолідін, піролідінон, морфолін, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, тетрагідротіопіран, тетрагідропіран, 1,4-діоксан, 1,4-оксатіан, 8-азабіцикло-[3,2,1]октан, 3,8-діазабіцикло[3,2,1]октан, 3-окса-8-аза-

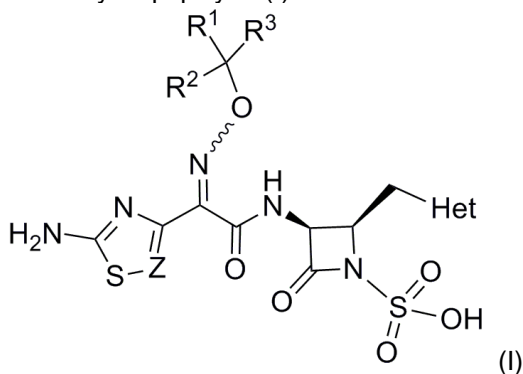
біцикло[3,2,1]октан, 8-окса-3-азабіцикло[3,2,1]октан, 2-окса-5-азабіцикло[2,2,1]гептан, 2,5-діазабіцикло[2,2,1]гептан, азетидин, етилендіоксо, окстан та тіазолідин. Переважно, щоб гетероциклічна або гетероциклільна група являла собою насичену або частково насичену моноциклічну групу, якщо не зазначено інакше, та містила 5-7 кільцевих атомів з числом до 5 двох гетероатомів, вибраних з N, O та S, як кільцеві атоми. У деяких варіантах здійснення, гетероциклічна група додатково включає біциклічні кільцеві системи, що містять 1 або 2 гетероатоми, такі як N, O або S, як кільцеві атоми, та що включають два конденсовані 3-, 4-, 5- або 6-членні кільця, такі як 3-азабіцикло[3,1,0]гексан, 8-азабіцикло[3,2,1]октан, 3,8-діазабіцикло[3,2,1]октан, 3-окса-8-азабіцикло[3,2,1]октан, 8-окса-3-азабіцикло[3,2,1]октан, 2-окса-5-азабіцикло[2,2,1]гептан, 2,5-діазабіцикло[2,2,1]гептан.

"Гетероарил" являє собою повністю ненасичене (ароматичне) кільце. Термін "гетероарил" відноситься до 5-14 членної моноциклічної або біциклічної або трициклічної ароматичної кільцевої системи, що має від 1 до 8 гетероатомів, вибраних з N, O та S. Звичайно, гетероарил являє собою 5-10 членну кільцеву систему (наприклад, 5-6 членний моноцикл або 8-10 членний біцикл) або 5-6 членну кільцеву систему. Якщо не зазначено інакше, то, переважно, щоб гетероарил являв собою ізольоване 5-6-членне кільце, яке містить до 4 гетероатомів, вибраних з N, O та S, як кільцеві атоми. Типові гетероарильні групи включають фуран, ізотіазол, тіадіазол, оксадіазол, індазол, індол, хінолін, 2- або 3-тієніл; 2- або 3-фурил; 2- або 3-піроліл; 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл; 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл; 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 3- або 5-(1,2,4-триазоліл), 4- або 5-(1,2,3-триазоліл), тетразоліл, триазин, піримідин, 2-, 3- або 4-піридил, 3- або 4-піридазиніл, 3-, 4- або 5-піразиніл, 2-піразиніл, та 2-, 4- або 5-піримідиніл.

Термін "гідрокси" або "гідроксил" відноситься до групи -OH, або при використанні як частини назви групи, такої як гідроксиалкіл, він відноситься до названої групи, заміщеної за допомогою -OH.

У заявці описані різні варіанти здійснення винаходу. Слід мати на увазі, що характерні риси, зазначені у кожному варіанті здійснення, можуть бути об'єднані з іншими зазначеними характерними рисами з одержанням додаткових варіантів здійснення. Приведені далі пронумеровані варіанти здійснення являють собою деякі аспекти винаходу.

1. Сполука формули (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль,
де

Z являє собою CR⁴ або N;

R¹ являє собою H або C₁-C₄ алкіл;

R² вибирають з групи, що складається з H, C₁-C₄ алкілу та -COOH

або R¹ та R², взяті разом з вуглицем, до якого вони приєднані, утворюють кільце, вибране з C₃-C₆ циклоалкільного кільця та 4-6 членного гетероциклічного кільця, що містить до двох гетероатомів, вибраних з N, O та S, як кільцеві атоми;

R³ вибирають з H, -COOH та -L¹-W-(CH₂)₀₋₂-X-R⁵;

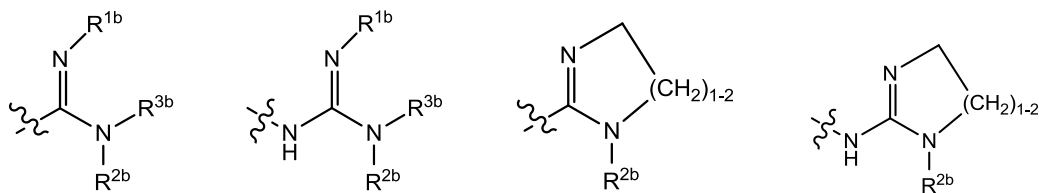
R⁴ являє собою H або галоген;

кожен L¹ являє собою незалежно лінійний або розгалужений C₁₋₄ алкілен;

W являє собою хімічний зв'язок, O, NH або S;

X являє собою феніл або 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, як кільцеві атоми; де феніл та 5-6 членний гетероарил необов'язково заміщені за допомогою однієї або двох груп, вибраних з C₁₋₄ алкілу, гідрокси, -CN, F, C₁₋₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄ алкіл) та -N(C₁₋₄ алкіл)₂;

R⁵ вибирають з



де R^{1b} , R^{2b} , та R^{3b} являють собою незалежно водень, гідрокси, CN, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкіл, або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероциклі, який містить N, O або S як кільцевий атом, де кожен (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкокси, (C_3-C_6) циклоалкіл, або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероциклі, який містить N, O або S як кільцевий атом, може бути заміщений за допомогою одного, двох або трьох замісників, незалежно вибраних з Y,

та де R^{2b} та R^{3b} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть необов'язково утворювати 5-7 членний гетероциклі, що включає 0 або 1 додатковий гетероатом, вибраний з N, O та S, де зазначений гетероциклі необов'язково заміщений за допомогою Y;

Y вибирають з F, CN, $-NH_2$, Q, $-L^2-C(O)NR^{10}$, $-L^2-Q$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-L^2-Q$, $-L^2-OR^{10}$, $-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-N^+(R^{11})_3$, $-L^2-NR^{10}-C(O)R^{10}$, $-L^2-NR^{10}-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-O-C(O)OR^{10}$, $-L^2-O-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-OR^{11}$, $-L^2-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-CON(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-R^{10}$, $-L^2-C(O)N(R^{10})_2$, $-L^2-O-SO_3R^{10}$;

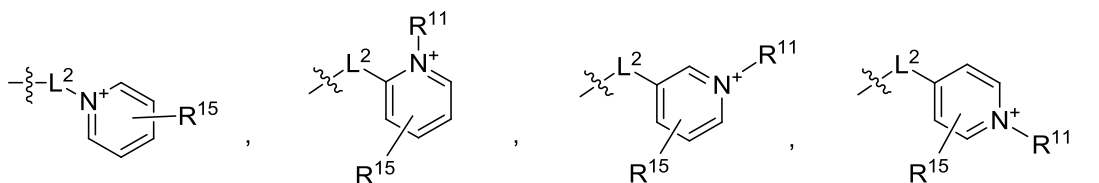
L^2 незалежно являє собою, у випадку кожної його присутності, хімічний зв'язок або лінійний або розгалужений C_{1-4} алкілен, необов'язково заміщений за допомогою NH_2 , OH або F;

Het являє собою 4-6 членний гетероарил або гетероциклічне кільце, де гетероарильне кільце містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O та S, як кільцеві атоми, та необов'язково заміщене за допомогою однієї або двох груп, вибраних з Y, OH, NH_2 , $-C(O)NR^{10}$, та C_{1-4} алкіл необов'язково заміщений за допомогою одного або двох Y; та гетероциклічне кільце містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S, як кільцеві атоми, та необов'язково заміщене за допомогою до трьох груп, вибраних з галогену, Y, C_{1-4} алкілу, необов'язково заміщеного за допомогою однієї або двох груп, вибраних з Y, $=NR^{10}$, $=N-OR^{10}$, $=N-CN$, та оксо;

та Het є необов'язково конденсованим з 5 або 6 членним гетероциклічним або гетероарильним кільцем, що містить до двох гетероатомів, вибраних з N- R^{10} , O та S, як кільцеві атоми, та необов'язково заміщеним за допомогою одного або двох R^{16} ;

R^{10} та R^{12} незалежно являють собою H або C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою однієї або двох груп, вибраних з OH, NH_2 або Q;

Q вибирають з $-L^2-N(R^{13})_2$, $-L^2-N^+(R^{14})_3$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-CR^{13}(=NR^{13})$, $-L^2-NR^{13}-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-NR^{13}-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-L^2-Cy$, $-L^2-Cy-L^2-R^{13}$, $-L^2-Cy-L^2-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-SO_2-N(R^{13})_2$, $-L^2-SO_2-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-SO_2-R^{13}$, $-L^2-NR^{13}-L^2-Ar$, $-L^2-S-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-C(=O)-O-R^{13}$,



кожен Су незалежно являє собою 3-6 членний циклоалкіл або 3-6 членний гетероциклі, який містить один або два гетероатома, вибраних з N, O та S, як кільцевий атом та необов'язково є конденсованим з 5-6 членним арилом або гетероарильним кільцем, де кожен Су необов'язково заміщений за допомогою однієї або двох груп, вибраних з галогену, C_{1-3} галогеналкілу, R^{14} , гідрокси, C_{1-4} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкіл) або $-N(C_{1-4}$ алкіл) $_2$;

Ag являє собою феніл, необов'язково заміщений за допомогою однієї або двох груп, вибраних з галогену, C_{1-3} галогеналкілу, R^{14} , гідрокси, C_{1-4} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкіл) або $-N(C_{1-4}$ алкіл) $_2$;

R^{11} незалежно являє собою, у випадку кожної його присутності, C_{1-4} алкіл;

та два R^{10} або два R^{11} або два R^{12} на одному і тому ж N можуть циклізуватися з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, необов'язково заміщеного за допомогою C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, гідрокси або оксо;

R^{13} незалежно являє собою, у випадку кожної його присутності, H або C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою гідрокси, C_{1-4} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкіл) або $-N(C_{1-4}$

алкіл)₂; необов'язково, коли R¹³ являє собою C₁₋₄ алкіл, он може бути заміщений за допомогою -OR¹⁴, -NHR¹⁴, гідрокси, C₁₋₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄ алкіл) або -N(C₁₋₄ алкіл)₂;

R¹⁴ незалежно являє собою, у випадку кожної його присутності, C₁₋₄ алкіл, необов'язково заміщений за допомогою гідрокси, C₁₋₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄ алкіл) або -N(C₁₋₄ алкіл)₂;

де два R¹³ або два R¹⁴ на одному і тому ж N можуть циклізуватися з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, необов'язково заміщеного за допомогою C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси, гідрокси, аміно або оксо;

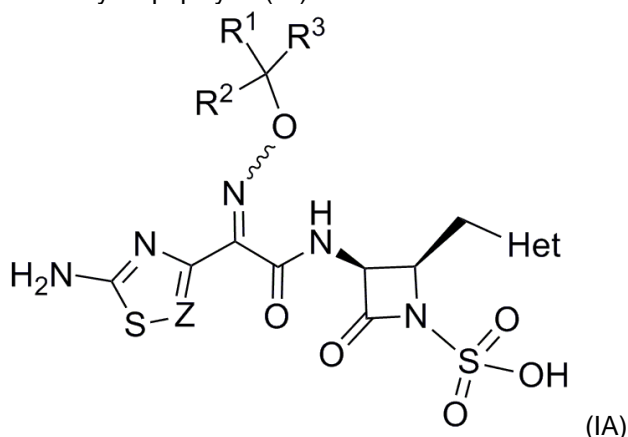
R¹⁵ являє собою H, галоген, C₁₋₄ алкіл, CN або -O(C₁₋₄ алкіл);

кожен R¹⁶ незалежно являє собою галоген, C₁₋₄ алкіл, -NH₂, CN або -O(C₁₋₄ алкіл);

або її фармацевтично прийнятна сіль.

Слід мати на увазі, що кожна зі сполук у таблиці В, що включає сполуки прикладів 1-156, являє собою варіант здійснення винаходу та передбачається, що вона входить у обсяг варіанту здійснення 1.

2. Сполука формули (IA):



або її фармацевтично прийнятна сіль,

де

Z являє собою CR⁴ або N;

R¹ являє собою H або C₁₋₄ алкіл;

R² вибирають з групи, що складається з H, C₁₋₄ алкілу та -COOH

або R¹ та R², взяті разом з вуглицем, до якого вони приєднані, утворюють кільце, вибране з C₃₋₆ циклоалкільного кільця та 4-6 членного гетероциклічного кільця, що містить до двох гетероатомів, вибраних з N, O та S, як кільцеві атоми;

R³ вибирають з H, -COOH та -L¹-W-(CH₂)₀₋₂-X-R⁵;

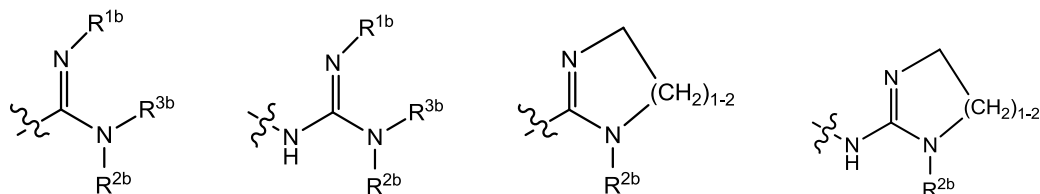
R⁴ являє собою H або галоген;

кожен L¹ являє собою незалежно лінійний або розгалужений C₁₋₄ алкілен;

W являє собою хімічний зв'язок, O, NH або S;

X являє собою феніл або 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, як кільцеві атоми; де феніл та 5-6 членний гетероарил необов'язково заміщені за допомогою однієї або двох груп, вибраних з C₁₋₄ алкілу, гідрокси, -CN, F, C₁₋₄ алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄ алкіл) та -N(C₁₋₄ алкіл)₂;

R⁵ вибирають з



де R^{1b}, R^{2b} та R^{3b} являють собою незалежно водень, гідрокси, CN, (C₁₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси, (C₃₋₆)циклоалкіл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикліл, де кожен (C₁₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси, (C₃₋₆)циклоалкіл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикліл може бути заміщений за допомогою одного, двох або трьох замісників, незалежно вибраних з Y,

та де R^{2b} та R^{3b} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть необов'язково утворювати 5-7 членний гетероцикліл, що включає 0 або 1 додатковий гетероатом, вибраний з N, O та S, де зазначений гетероцикліл необов'язково заміщений за допомогою Y;

Y вибирають з F, CN, $-NH_2$, Q, $-L^2-C(O)NR^{10}$, $-L^2-Q$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-L^2-Q$, $-L^2-OR^{10}$, $-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-N^+(R^{11})_3$, $-L^2-NR^{10}-C(O)R^{10}$, $-L^2-NR^{10}-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-O-C(O)OR^{10}$, $-L^2-O-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-OR^{11}$, $-L^2-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-CON(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-R^{10}$, $-L^2-C(O)N(R^{10})_2$, $-L^2-O-SO_3R^{10}$;

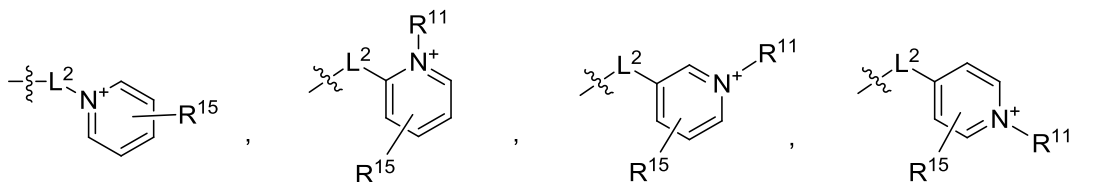
5 L^2 незалежно являє собою, у випадку кожної його присутності, хімічний зв'язок або лінійний або розгалужений C_{1-4} алкілен;

Het являє собою 5-6 членний гетероарил або гетероциклічне кільце, де гетероарильне кільце містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O та S, як кільцеві атоми, та необов'язково заміщене за допомогою однієї або двох груп, вибраних з Y, C_{1-4} алкілу, необов'язково заміщеного за допомогою одного або двох Y, NH_2 , та $-C(O)NR^{10}_2$, та гетероциклічне кільце містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S, як кільцеві атоми та необов'язково заміщене за допомогою до трьох груп, вибраних з галогену, Y, C_{1-4} алкілу, необов'язково заміщеного за допомогою однієї або двох груп, вибраних з Y, $=NR^{10}$, $=N-OR^{10}$, $=N-CN$ та оксо;

15 та Het є необов'язково конденсованим з 5 або 6 членним гетероциклічним або гетероарильним кільцем, що містить до двох гетероатомів, вибраних з N, O та S, як кільцеві атоми, та необов'язково заміщеним за допомогою одного або двох R^{16} ;

R^{10} та R^{12} незалежно являють собою H або C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою Q;

Q вибирають з $-L^2-N(R^{13})_2$, $-L^2-N^+(R^{14})_3$, $-L^2-NH-C(=NH)-NH_2$, $-L^2-C(=NH)-NH_2$,



20

R^{11} незалежно являє собою, у випадку кожної його присутності, C_{1-4} алкіл;

та два R^{10} або два R^{11} або два R^{12} на одному і тому ж N можуть циклізуватися з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, необов'язково заміщеного за допомогою C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, гідрокси або оксо;

25 R^{13} незалежно являє собою, у випадку кожної його присутності, H або C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою гідрокси, C_{1-4} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкіл) або $-N(C_{1-4}$ алкіл) $_2$;

R^{14} незалежно являє собою, у випадку кожної його присутності, C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою гідрокси, C_{1-4} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкіл) або $-N(C_{1-4}$ алкіл) $_2$;

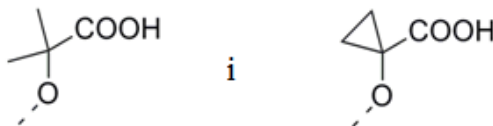
30 де два R^{13} або два R^{14} на одному і тому ж N можуть циклізуватися з утворенням 4-6 членного гетероциклічного кільця, необов'язково заміщеного за допомогою C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, гідрокси, аміно або оксо;

R^{15} являє собою H, галоген, C_{1-4} алкіл, CN, або $-O(C_{1-4}$ алкіл);

кожен R^{16} незалежно являє собою галоген, C_{1-4} алкіл, $-NH_2$, CN, або $-O(C_{1-4}$ алкіл);

35 або її фармацевтично прийнятна сіль.

У конкретних варіантах здійснення сполук формули (I) або (IA), групу, представлену $-O-$



$CR^1R^2R^3$, вибирають з

3. Сполука за варіантом здійснення 1 або варіантом здійснення 2, де R^1 та R^2 кожен являє собою метил, та R^3 являє собою $-COOH$.

40 4. Сполука за варіантом здійснення 1 або варіантом здійснення 2, де R^1 та R^2 разом з вуглецем, до якого вони обидва приєднані, утворюють циклопропанове кільце, та R^3 являє собою $-COOH$.

5. Сполука за варіантом здійснення 1 або варіантом здійснення 2, де R^1 та R^2 обидва являють собою H, та R^3 являє собою $-COOH$.

45 6. Сполука за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де Z являє собою CH.

7. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-6, де Z являє собою N.

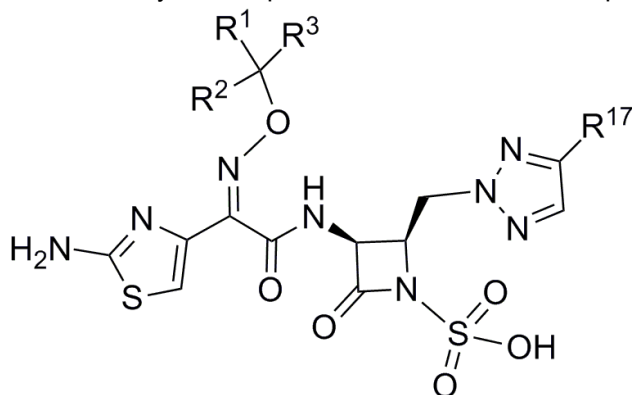
8. Сполука за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де Het являє собою 5-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-4 атоми азоту як кільцеві атоми, та необов'язково заміщене за допомогою Y. У деяких таких варіантах здійснення, Het являє собою триазол, необов'язково заміщений за допомогою Y.

50

9. Сполука за варіантом здійснення 8, де Het вибирають з піролу, піразолу, 1,2,3-триазолу, 1,2,4-триазолу, 1,3,4-триазолу та 1,2,3,4-тетразолу та він необов'язково заміщений, як зазначено у варіанті здійснення 8.

10. Сполука за варіантом здійснення 8, де Het являє собою 1,2,3-триазол-2-ільну групу, яка необов'язково заміщена за допомогою $-L^2-N(R^{10})_2$ або $L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$.

11. Сполука за варіантом здійснення 8, яка представлена формулою:



де R^{17} вибирають з $-CH_2-G^1-(CH_2)_{1-4}-G^2$ та $-CH_2-G^1-R^x-(CH_2)_{0-2}-G^2$,

G^1 вибирають з $-NH-$, $-NMe-$, $-NH-C(=NH)-$ та $-NH-C(=NH)-NH-$,

G^2 вибирають з $-NH_2$, $-NHMe$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, азетидину та піролідину;

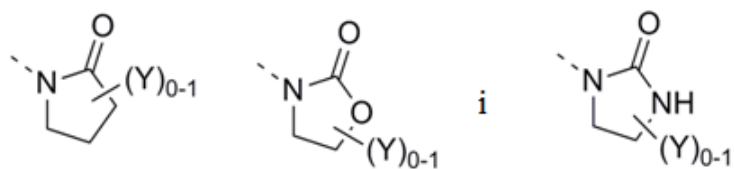
та R^x являє собою кільце, вибране з циклобутилу, азетидину та піролідину.

12. Сполука за варіантом здійснення 8, де Het являє собою 1,2,3-триазол-1-ільну групу, яка необов'язково заміщена за допомогою $-L^2-N(R^{10})_2$ або $L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$.

13. Сполука за варіантом здійснення 8, де Het являє собою 1,2,4-триазол-1-ільну групу, яка необов'язково заміщена за допомогою $-L^2-N(R^{10})_2$ або $L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$.

14. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-7, де Het являє собою насичене кільце, заміщене за допомогою оксо, та необов'язково додатково заміщений за допомогою Y.

15. Сполука за варіантом здійснення 14, де Het вибирають з піролідін-2-ону, оксазолідін-2-ону та імідазолідін-2-ону, та він необов'язково заміщений за допомогою Y. У конкретних варіантах здійснення цих сполук, Het вибирають з:

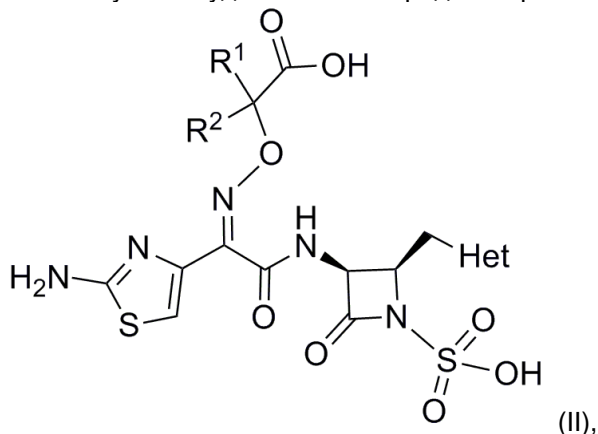


де пунктирне зображення зв'язку вказує місце приєднання Het до решти частини сполуки формули (I) або (IA), та $(Y)_{0-1}$ являє необов'язковий замісник Y, який може бути приєднаний у будь-якому доступному положенні на кільці.

16. Сполука за варіантом здійснення 14, де Het являє собою оксазолідін-2-он та необов'язково заміщений за допомогою $-L^2-N(R^{10})_2$ або $L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$.

17. Сполука за варіантом здійснення 14, де Het являє собою оксазолідін-2-он, який заміщений у 5-положенні за допомогою $-L^2-N(R^{10})_2$ або $L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$ у R-конфігурації.

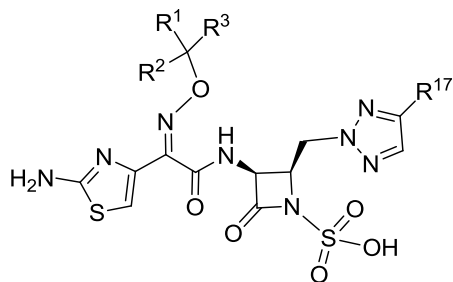
18. Сполука за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, що має структуру формули (II):



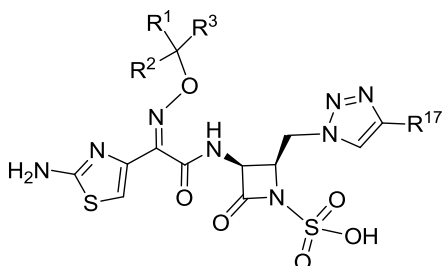
(II),

або її фармацевтично прийнятна сіль.

19. Сполука за варіантом здійснення 1 або варіанту здійснення 2, яка представлена формулою (IIIa) або (IIIb):



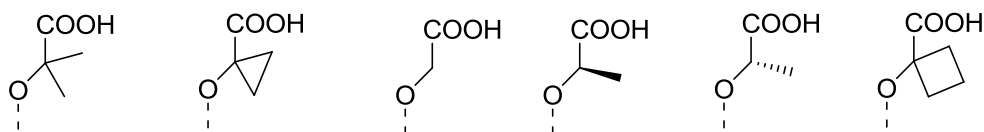
(IIIa)



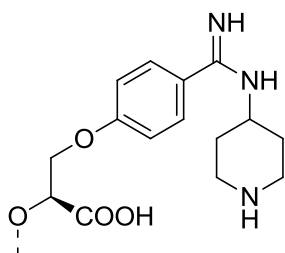
(IIIb)

5 або де R^{17} являє собою Y або C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою одного або двох Y.

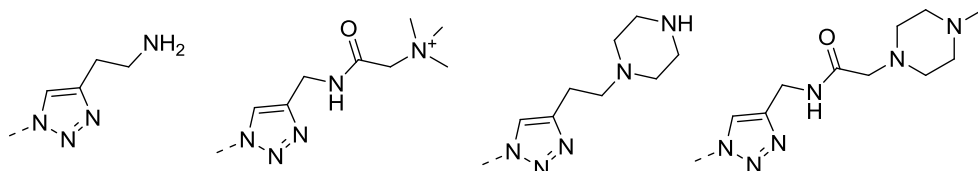
20. Сполука за варіантом здійснення 1 або варіанту здійснення 2, де $-O-CR^1R^2R^3$ вибирають з

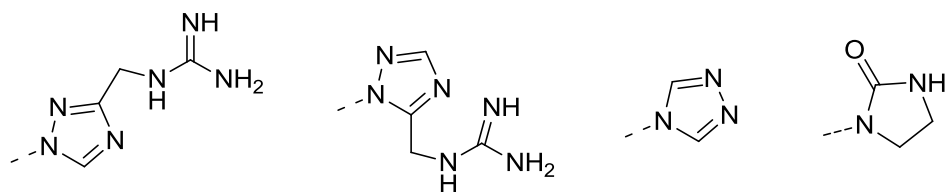
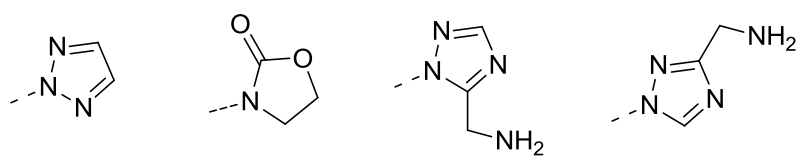
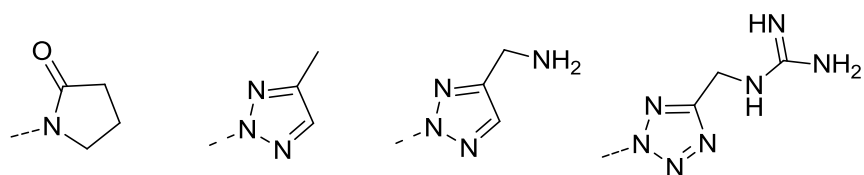
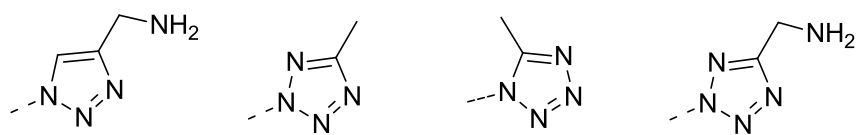
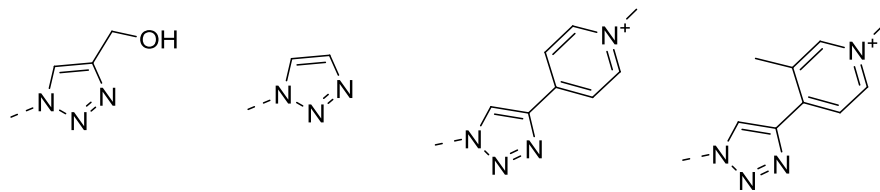


10

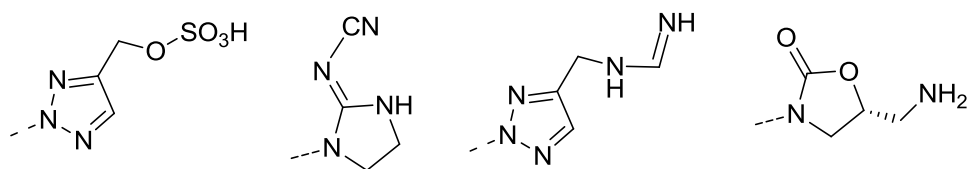
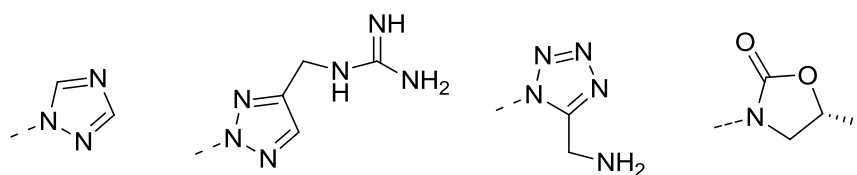


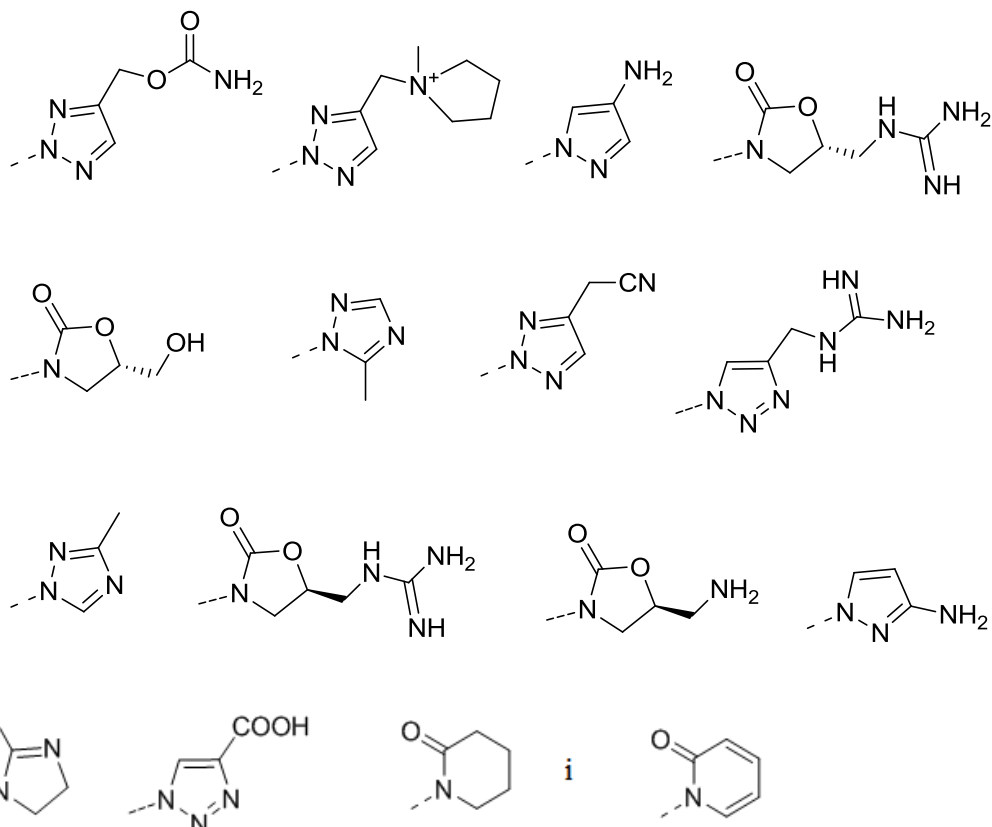
i 21. Сполука за варіантом здійснення 1 або варіантом здійснення 20, де Het вибирають з



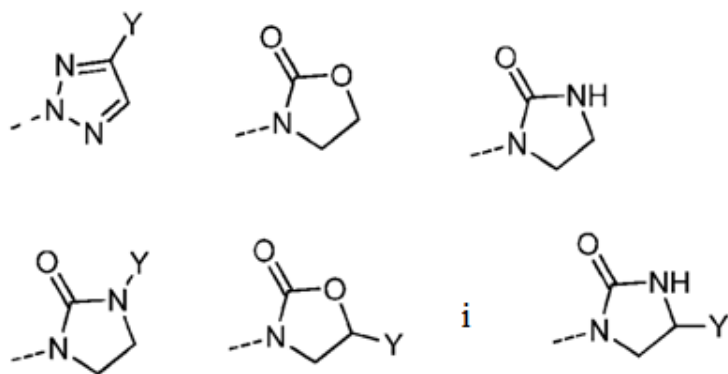


5

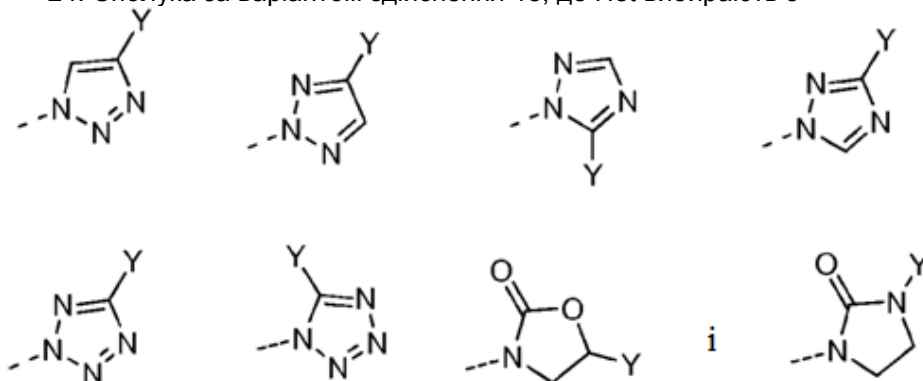




- 5 22. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-16, де L^2 являє собою $-(CH_2)_{1-3}$.
23. Сполука за варіантом здійснення 18, де Het вибирають з:



24. Сполука за варіантом здійснення 18, де Het вибирають з

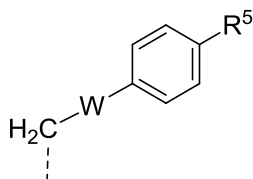


- 10 25. Сполука за варіантом здійснення 19, 23, або 25, де Y вибирають з Q, $-L^2-OR^{10}$, $-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-N^+(R^{11})_3$, $-L^2-NR^{10}-C(O)R^{10}$, $-L^2-O-C(O)OR^{10}$, $-L^2-O-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-N(R^{10})_2$, -

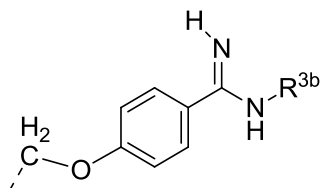
$L^2-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-CON(R^{10})_2$, $-L^2-NR_{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$ та $-L^2-NR_{10}-C(=NR^{10})-R^{10}$.

Як варіант, сполука за варіантом здійснення 19, 23 або 24, де Y представлений формулою $-L^2-NR^{10}-L^2-N(R^{10})_2$, наприклад, Y може являти собою групу, таку як $-CH_2-NR^{10}-(CH_2)_{2-3}-N(R^{10})_2$; у конкретних варіантах здійснення цих сполук, R^{10} являє собою H.

5 26. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 6-25, де R^3 представлений формулою



27. Сполука за варіантом здійснення 26, де R^3 являє собою



де R^{3b} вибирають з H, азетидину, піролідину та піперидину.

10 28. Сполука за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, яка являє собою фармацевтично прийнятну сіль.

29. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з попередніх варіантів здійснення та, щонайменше, один фармацевтично прийнятний експіцієнт.

15 30. Спосіб лікування інфекції, викликаній грамнегативними бактеріями, який включає введення суб'єкту, який потребує такого лікування, сполуки за будь-яким з варіантів здійснення 1-27, або фармацевтичної композиції за варіантом здійснення 29.

31. Спосіб за варіантом здійснення 30, де бактеріальна інфекція викликана бактеріями виду Burkholderia, Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Meningitidis, Morganella, Pseudomonas, Proteus, Salmonella, Serratia, Acinetobacter, Bacteroides, Campylobacter, Neisseria або Stenotrophomonas.

20 32. Спосіб за варіантом здійснення 30, де бактеріальна інфекція являє собою нозокоміальну пневмонію, інфекцію черевної порожнини або інфекцію сечовивідних шляхів, викликані бактеріями виду Enterobacteriaceae.

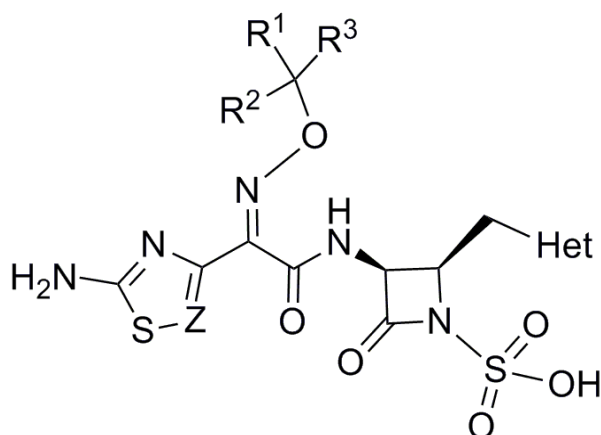
33. Сполука за будь-яким з варіантів здійснення 1-27 для застосування як лікарський засіб.

25 34. Сполука за варіантом здійснення 33, де лікарський засіб являє собою антибактеріальний агент.

35. Сполука за варіантом здійснення 33, де антибактеріальний агент призначений для лікування бактеріальної інфекції, викликаній грамнегативними бактеріями виду Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Morganella, Pseudomonas, Proteus, Salmonella, Serratia, Acinetobacter, Bacteroides, Burkholderia, Campylobacter, Neisseria або Stenotrophomonas.

30 36. Фармацевтична комбінація, яка включає сполуку за будь-яким з варіантів здійснення 1-27 та другий терапевтичний засіб.

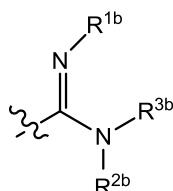
У сполуках формули (I) та різних варіантах здійснення, описаних вище, переважно, щоб оксим мав конфігурацію, показану нижче:



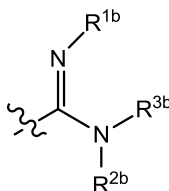
У деяких випадках будь-якого з варіантів здійснення, описаних вище, якщо не зазначено інакше, то один, а не обидва з R^2 та R^3 являє собою $-\text{COOH}$.

У багатьох варіантах здійснення сполук, описаних вище, Het не є піридином. У кращих варіантах здійснення, Het являє собою 5-членний гетероарил або гетероциклічне кільце.

Коли R^3 у будь-якому з приведених вище варіантів здійснення представлений формулою $-\text{L}^1-\text{W}-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{X}-\text{R}^5$, X може являти собою феніл. У деяких з цих варіантів здійснення, L^1 являє собою CH_2 . У деяких таких варіантах здійснення, W являє собою O. У деяких з цих варіантів здійснення, R^5 являє собою групу формули



де R^{1b} , R^{2b} та R^{3b} описані для варіанту здійснення 1 вище. У деяких з цих варіантів



здійснення, R^5 представлений формулою $-\text{L}^1-\text{W}-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{X}-\text{R}^5$, де R^{1b} та R^{2b} кожен являє собою H, та R^{3b} може являти собою H або гетероциклічну групу, таку як 4-піперидиніл. Переважно, щоб у цих варіантах здійснення, R^1 являв собою H, та R^2 являв собою H або COOH .

У додатковому аспекті, винахід пропонує:

- фармацевтичну комбінацію, що включає (a) описаний у винаході перший терапевтичний засіб, який являє собою сполуку винаходу, наприклад, сполуку формули (I) або будь-якої її субформули, та (b) описаний вище другий терапевтичний засіб,

- описаний вище спосіб, що включає спільне введення, наприклад, одночасно або послідовно, терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу, наприклад, сполуки формули (I) або будь-якої її субформули, яка описана у винаході, та описаного вище другого терапевтичного засобу.

Мається на увазі, що терміни "спільне введення" або "об'єднане введення" або інші подібні терміни, застосовувані у винаході, охоплюють введення вибраних терапевтичних засобів одному пацієнту, та передбачається, що вони включають схеми лікування, у яких терапевтичні засоби необов'язково вводять одним і тим же способом введення або у один і той же момент часу. Комбіновані препарати також входять у обсяг даного винаходу. Введення фармацевтичної комбінації винаходу дає у результаті позитивний ефект, наприклад, синергетичний терапевтичний ефект у порівнянні з монотерапією, при якій використовують тільки один з її фармацевтично активних інгредієнтів.

Кожен компонент комбінації згідно із цим винаходом може бути введений окремо, разом або у будь-якій їх комбінації.

Зі сполуки винаходу та будь-якого додаткового засобу можуть бути приготовлені окремі лікарські форми. Як варіант, для зменшення числа лікарських форм, що вводяться пацієнту, зі сполуки винаходу та будь-якого додаткового засобу може бути приготовлена одна спільна лікарська форма у будь-якій комбінації. Наприклад, зі сполуки винаходу може бути

приготовлена одна лікарська форма, а з додаткового засобу може бути приготовлена інша лікарська форма. Будь-які окремі лікарські форми можуть бути введені у один і той же момент часу або у різні моменти часу.

Як варіант, композиція цього винаходу включає описаний у винаході додатковий засіб. Кожен компонент може бути присутнім у індивідуальних композиціях, комбінації композицій або у одній єдиній композиції.

Сполуки винаходу можуть бути отримані за допомогою наведених нижче загальних методів синтезу, конкретні приклади яких описані більш докладно у розділі прикладів.

Сполуки даного винаходу та проміжні сполуки можуть бути також перетворені одна у іншу за допомогою методів, добре відомих спеціалістам у цій галузі.

У межах цього опису, "захисною групою" називають тільки групу, що легко віддаляється, яка не входить у структуру конкретно заданого кінцевого продукту сполук даного винаходу, якщо з контексту не випливає інше. Захист функціональних груп за допомогою таких захисних груп, захисні групи самі по собі та реакції їх руйнування описані, наприклад, у стандартних довідкових виданнях, таких як J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Особливістю захисних груп є те, що вони можуть бути легко видалені (тобто без протікання небажаних вторинних реакцій), наприклад, шляхом сольволізу, відновлення, фотолізу або, як варіант, при фізіологічних умовах (наприклад, у результаті ферментативного розщеплення).

Солі сполук даного винаходу, що мають, щонайменше, одну солеутворюючу групу, можуть бути отримані за відомими для спеціалістів у цій галузі методами. Наприклад, солі сполук даного винаходу, що мають кислотні групи, можуть бути утворені, наприклад, шляхом обробки сполук за допомогою сполук металів, таких як солі лужних металів з відповідними органічними карбоновими кислотами, наприклад, натрієвої солі 2-етилгексанової кислоти, за допомогою сполук лужних та лужноземельних металів, таких як відповідні гідроксиди, карбонати або гідрокарбонати, такі як гідроксид, карбонат або гідрокарбонат натрію або калію, за допомогою відповідних сполук кальцію або за допомогою аміаку або підходящого органічного аміну, при цьому переважно використовувати стехіометричні кількості або тільки невеликий надлишок солеутворюючого реагенту. Солі приєднання кислоти сполук даного винаходу одержують загальноприйнятими методами, наприклад, шляхом обробки сполук за допомогою кислоти або підходящого аніоніту. Внутрішні солі сполук даного винаходу, що містять солеутворюючі групи з кислотними та лужними властивостями, наприклад, вільну карбоксильну групу та вільну аміногрупу, можуть бути отримані, наприклад, шляхом нейтралізації солей, таких як солі приєднання кислоти, до ізоелектричної точки, наприклад, за допомогою слабких основ, або шляхом обробки за допомогою іонообмінників.

Солі можуть бути перетворені у вільні форми сполук за методами, добре відомими спеціалістам у цій галузі. Солі металів та амонію можуть бути перетворені, наприклад, шляхом обробки за допомогою відповідних кислот, а солі приєднання кислоти, наприклад, шляхом обробки за допомогою підходящого реагенту з лужними властивостями.

Суміші ізомерів, одержувані згідно з винаходом, можуть бути звичайно розділені на індивідуальні ізомери за методами, добре відомими спеціалістам у цій галузі; діастереоізомери можуть бути розділені, наприклад, шляхом розподілу між поліфазними сумішами розчинників, шляхом перекристалізації та/або хроматографічного розділення, наприклад, на силікагелі, або, наприклад, шляхом рідинної хроматографії середнього тиску у колонку з оберненою фазою, та рацемати можуть бути розділені, наприклад, шляхом утворення солей з оптично чистими солеутворюючими реагентами та розділення отриманої таким чином суміші діастереоізомерів, наприклад, методами дробової кристалізації або хроматографії у колонках з оптично активними матеріалами.

Проміжні сполуки та кінцеві продукти можуть бути піддані додатковій обробці та/або очищені

за стандартними методами, наприклад, з використанням хроматографічних методів, методів розподілу, кристалізації (перекристалізації) та інших подібних методів.

Наступне застосовне у цілому до всіх процесів синтезу, згаданих у винаході.

Усі стадії процесу одержання сполук винаходу можуть бути проведені при реакційних умовах, які відомі спеціалістам у цій галузі, у тому числі при конкретно зазначених умовах, за відсутності або, звичайно, у присутності розчинників або розріджувачів, що включають, наприклад, розчинники або розріджувачі, які є інертними у відношенні використовуваних реагентів та які розчиняють їх, за відсутності або у присутності каталізаторів, конденсуючих реагентів або нейтралізуючих реагентів, наприклад, іонообмінників, таких як катіонообмінники, наприклад, у H^+ формі, в залежності від природи реакції та/або реагентів, при зниженій, нормальній або підвищеній температурі, наприклад, у діапазоні температур від приблизно $-100^{\circ}C$ до приблизно $190^{\circ}C$, у тому числі, наприклад, від приблизно $-80^{\circ}C$ до приблизно $150^{\circ}C$, наприклад, при температурі від $-80^{\circ}C$ до $-60^{\circ}C$, при кімнатній температурі, при температурі від $-20^{\circ}C$ до $40^{\circ}C$ або при температурі кипіння розчиннику з використанням зворотного холодильнику, при атмосферному тиску або у закритій посудині, у відповідних випадках, при підвищеному тиску, та/або у інертній атмосфері, наприклад, у атмосфері аргону або у атмосфері азоту.

На всіх стадіях реакцій, утворювані суміші ізомерів можуть бути розділені на індивідуальні ізомери, наприклад, діастереоізомери або енантіомери, або на будь-які необхідні суміші ізомерів, наприклад, рацемати або суміші діастереоізомерів.

Розчинники, які підходять для проведення будь-якої конкретної реакції, можуть включати розчинники, які зазначені конкретно, або, наприклад, воду, складні ефіри, такі як нижчий алкіл-нижчі алканоати, наприклад, етилацетат, прості ефіри, такі як аліфатичні прості ефіри, наприклад, діетиловий ефір, або циклічні прості ефіри, наприклад, тетрагідрофуран або діоксан, рідкі ароматичні вуглеводні, такі як бензол або толуол, спирти, такі як метанол, етанол або 1-або 2-пропанол, нітрили, такі як ацетонітрил, галогеновані вуглеводні, такі як метиленхлорид або хлороформ, амідні кислот, такі як диметилформамід або диметилацетамід, основи, такі як гетероциклічні азотисті основи, наприклад, піридин або N-метилпіролідін-2-он, ангідриди карбонових кислот, такі як ангідриди нижчих алканових кислот, наприклад, оцтовий ангідрид, циклічні, лінійні або розгалужені вуглеводні, такі як циклогексан, гексан або ізопентан, метилциклогексан, або суміші цих розчинників, наприклад, водні розчини, якщо при описі процесів не зазначене інше. Такі суміші розчинників можуть бути також використані при наступній обробці реакційної суміші, наприклад, методом хроматографії або розподілу.

Сполуки даного винаходу, у тому числі їх солі, можуть бути отримані у формі гідратів, або, наприклад, їхні кристали можуть включати розчинник, використовуваний для кристалізації. Можуть бути присутніми різні кристалічні форми.

Усі вихідні матеріали, компоненти структури, реагенти, кислоти, основи, дегідратуючі засоби, розчинники та каталізатори, використовувані для синтезу сполук даного винаходу, або проводяться промисловістю, або можуть бути отримані за методами органічного синтезу, відомими будь-якому спеціалісту у цій галузі.

Термін "оптичний ізомер" або "стереоізомер" відноситься до будь-якої з різних стереоізомерних конфігурацій, які можуть існувати для даної сполуки даного винаходу, та він включає геометричні ізомери. Слід мати на увазі, що замісник може бути приєднаний до вуглецевого атому з хіральним центром. Термін "хіральний" відноситься до молекул, які не мають властивості сумісності з їх дзеркальним зображенням, тоді як термін "ахіральний" відноситься до молекул, які сумісні з їх дзеркальним зображенням. Тому, винахід включає енантіомери, діастереомери або рацемати сполуки. "Енантіомери" являють собою пари стереоізомерів, які не сумісні із дзеркальним зображенням один одного. Суміш 1:1 пари енантіомерів являє собою "рацемічну" суміш. Цей термін використовують у відповідних випадках для позначення рацемічної суміші. "Діастереоізомери" являють собою стереоізомери, які мають, щонайменше, два асиметричні атоми, але які не є дзеркальними зображеннями один іншого. Абсолютну стереохімію вказують у відповідності з R-S системою Кана-Інгольда-Прелога. Коли сполука являє собою чистий енантіомер, стереохімія для кожного хірального вуглецю може бути зазначена як або R, або S. Розділені сполуки, для яких абсолютна конфігурація невідома, можуть бути позначені як (+) або (-), у залежності від напрямку (правообертальна або лівообертальна), у якому вони обертають плоскополяризоване світло при довжині хвилі D лінії натрію. Деякі сполуки, описані у винаході, містять один або більше центрів або осей асиметрії та, у силу цього, можуть утворювати енантіомери, діастереомери та інші стереоізомерні форми, які можуть бути визначені у термінах абсолютної стереохімії як (R)- або (S)-.

У залежності від вибору вихідних матеріалів та методик, сполуки можуть бути присутніми у

формі одного з можливих ізомерів або їх сумішей, наприклад, у формі чистих оптичних ізомерів або у формі сумішей ізомерів, таких як рацемати та діастереоізомерні суміші, у залежності від числа асиметричних вуглецевих атомів. Мається на увазі, що даний винахід включає всі такі можливі стереоізомери, у тому числі рацемічні суміші, діастереомерні суміші та оптично чисті форми. Оптично активні (R)- та (S)-ізомери можуть бути отримані шляхом використання хіральних синтонів або хіральних реагентів, або розділені за традиційними методами. Якщо сполука містить подвійний зв'язок, замісник може бути у E або Z конфігурації. Якщо сполука містить дизаміщений циклоалкіл, циклоалкільний замісник може мати цис- або транс-конфігурацію. Передбачається, що всі таутомерні форми також входять у обсяг винаходу.

Будь-які отримані суміші ізомерів можуть бути розділені у силу фізико-хімічних відмінностей складових компонентів на чисті або практично чисті геометричні або оптичні ізомери, діастереомери, рацемати, наприклад, хроматографією та/або дробовою кристалізацією.

Будь-які отримані рацемати кінцевих продуктів або проміжних сполук можуть бути розділені на оптичні антиподи за відомими методами, наприклад, розділенням їх діастереомерних солей, отриманих з оптично активною кислотою або основою, та виділенням оптично активної кислотної або основної форми сполуки. Зокрема, таким чином може бути використаний фрагмент із лужними властивостями для розділення сполук даного винаходу на їхні оптичні антиподи, наприклад, дробовою кристалізацією солі, утвореної з оптично активною кислотою, наприклад, винною кислотою, дибензоїлвинною кислотою, діацетилвинною кислотою, ди-О, О'-п-толуоїлвинною кислотою, мигдальною кислотою, яблучною кислотою або камфор-10-сульфоною кислотою. Рацемічні продукти можуть бути також розділені хіральною хроматографією, наприклад, високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) з використанням хірального адсорбенту.

Більше того, сполуки даного винаходу, у тому числі їх солі, можуть бути також отримані у формі їх гідратів або включати інші розчинники, використовувані для їхньої кристалізації. Сполуки даного винаходу, за своєю природою або за задумом, можуть утворювати сольвати з фармацевтично прийнятними розчинниками (у тому числі з водою); тому, передбачається, що винахід охоплює як сольватовані, так і несольватовані форми. Термін "сольват" відноситься до молекулярного комплексу сполук даного винаходу (у тому числі їх фармацевтично прийнятних солей) з однією або більше молекулами розчиннику. Такі молекули розчиннику являють собою ті молекули розчиннику, які звичайно використовують у фармацевтиці та із приводу яких відомо, що вони є безпечними для реципієнта, наприклад, вода, етанол та інші подібні розчинники. Термін "гідрат" відноситься до комплексу, у якому молекулою розчиннику є вода.

Сполуки даного винаходу, у тому числі їх солі, гідрати та сольвати, за своєю природою або за задумом, можуть утворювати поліморфи.

Використовувані у винаході терміни "сіль" або "солі" відносяться до солі приєднання кислоти або солі приєднання основи сполуки даного винаходу. "Солі" включають, зокрема, "фармацевтично прийнятні солі". Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості сполук цього винаходу та які, як правило, не є небажаними з біологічної або будь-якої іншої точки зору. У багатьох випадках, сполуки даного винаходу здатні утворювати солі з кислотами та/або основами завдяки присутності аміногруп та/або карбоксильних груп або аналогічних їм груп.

Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти можуть бути утворені з неорганічними кислотами та органічними кислотами, наприклад, ацетатні, аспартатні, бензоатні, безилатні, бромідні/гідробромідні, бікарбонатні/карбонатні, бісульфатні/сульфатні, камфорсульфонатні, хлоридні/гідрохлоридні, хлортеофілонатні, цитратні, етандисульфонатні, фумаратні, глюцептатні, глюконатні, глюкуронатні, гіпуратні, гідройодидні/йодидні, ізетіонатні, лактатні, лактобонатні, лаурилсульфатні, малатні, малеатні, малонатні, манделатні, мезилатні, метилсульфатні, нафтоатні, напсилатні, нікотинатні, нітратні, октадеканоатні, олеатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні, фосфатні/гідрофосфатні/дигідрофосфатні, полігалактуронатні, пропіонатні, стеаратні, сукцинатні, сульфосаліцилатні, тартратні, тозилатні та трифторацетатні солі.

Неорганічні кислоти, з яких можуть бути утворені солі, включають, наприклад, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту та інші подібні неорганічні кислоти.

Органічні кислоти, з яких можуть бути утворені солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколевую кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, толуолсульфонову кислоту, сульфосаліцилову кислоту та інші подібні органічні кислоти. Фармацевтично прийнятні

солі приєднання основи можуть бути утворені з неорганічними та органічними основами.

Неорганічні основи, з яких можуть бути утворені солі, включають, наприклад, солі амонію та металів з I-XII груп Періодичної таблиці. У конкретних варіантах здійснення, солі утворюють із натрієм, калієм, амонієм, кальцієм, магнієм, залізом, сріблом, цинком та міддю; особливо

підходящі солі включають солі амонію, калію, натрію, кальцію та магнію.

Органічні основи, з яких можуть бути утворені солі, включають, наприклад, первинні, вторинні та третинні аміни, заміщені аміни, у тому числі природні заміщені аміни, циклічні аміни, іонообмінні смоли основної природи та інші подібні органічні основи. Конкретні органічні аміни включають ізопропіламін, бензатин, холінат, діетаноламін, діетиламін, лізин, меглумін, піперазин та трометамін.

Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу можуть бути синтезовані із фрагменту з лужними або кислотними властивостями за традиційними хімічними методами. Звичайно, такі солі можуть бути отримані за реакцією цих сполук у формі вільної кислоти зі стехіометричною кількістю відповідної основи (такої як гідроксид, карбонат, бікарбонат Na, Ca, Mg або K або інші подібні основи), або реакцією цих сполук у формі вільної основи зі стехіометричною кількістю відповідної кислоти. Такі реакції звичайно проводять у воді або у органічному розчиннику, або у суміші води та органічного розчиннику. Звичайно, за можливості, використовують неводне середовище, таке як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Додаткові приклади підходящих солей можна знайти, наприклад, у керівництвах "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985) та "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-vch, Weinheim, Germany, 2002).

Крім того, передбачається, що будь-яка наведена у винаході формула представляє як немічені форми, так і ізотопно мічені форми сполук даного винаходу. Ізотопно мічені сполуки мають структури, зображувані у винаході формулами, за виключенням того, що один або більше атомів замінений атомом, що має обрану атомну масу або масове число. Приклади ізотопів, які можуть бути введені у сполуки винаходу, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , відповідно. Винахід включає різні ізотопно мічені сполуки даного винаходу, наприклад, сполуки, у яких є присутніми радіоактивні ізотопи, такі як ^3H та ^{14}C , або сполуки, у яких є присутніми нерадіоактивні ізотопи, такі як ^2H та ^{13}C . Такі ізотопно мічені сполуки застосовують при дослідженні метаболізму (за допомогою ^{14}C), при дослідженні кінетики реакцій (за допомогою, наприклад, ^2H або ^3H), у методах детектування або візуалізації, таких як позитрон-емісійна томографія (PET) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT), у тому числі у дослідженнях розподілу лікарського засобу або субстрату у тканинах, або при радіоактивній терапії. Зокрема, ^{18}F мічена сполука даного винаходу може бути особливо затребувана при дослідженнях методами PET або SPECT. Ізотопно мічені сполуки даного винаходу, як правило, можуть бути отримані за традиційними методами, відомими спеціалістам у цій галузі, або методами, аналогічними тим, які описані у прикладах, що приводяться у винаході, та синтезах, використовуючи відповідний ізотопно мічений реагент замість раніше використовуваного неміченого реагенту.

Крім того, заміщення за допомогою більш важких ізотопів, зокрема, за допомогою дейтерію (тобто, ^2H або D), може надавати визначені терапевтичні переваги, обумовлені більш високою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшенням *in vivo* періоду напіввиведення або зменшенням необхідної дози або поліпшенням терапевтичного індексу. Слід мати на увазі, що дейтерій у цьому контексті розглядається як замісник для сполуки даного винаходу. Концентрацію такого більш важкого ізотопу, зокрема, дейтерію, можна охарактеризувати за допомогою фактору ізотопного збагачення. Використовуваний у винаході термін "фактор ізотопного збагачення" позначає відношення вмісту ізотопу у сполуці до поширеності зазначеного ізотопу у природі. Якщо замісник у сполуці цього винаходу позначений дейтерієм, тоді така сполука має фактор ізотопного збагачення для кожного позначеного атому дейтерію, щонайменше, 3500 (52,5 % введення дейтерію на кожен позначений атом дейтерію), щонайменше, 4000 (60 % введення дейтерію), щонайменше, 4500 (67,5 % введення дейтерію), щонайменше, 5000 (75 % введення дейтерію), щонайменше, 5500 (82,5 % введення дейтерію), щонайменше, 6000 (90 % введення дейтерію), щонайменше, 6333,3 (95 % введення дейтерію), щонайменше, 6466,7 (97 % введення дейтерію), щонайменше, 6600 (99 % введення дейтерію) або, щонайменше, 6633,3 (99,5 % введення дейтерію).

Фармацевтично прийнятні сольвати згідно з винаходом включають сольвати, у яких розчинник кристалізації може бути ізотопно заміщений, наприклад, на D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО.

Сполуки даного винаходу, які містять групи, здатні виконувати функції донорів та/або

акцепторів для водневих зв'язків, можуть утворювати співкристали з відповідними речовинами, що утворюють співкристали. Ці співкристали можуть бути отримані зі сполук даного винаходу за відомими методами формування співкристалів. Такі методи включають подрібнювання, нагрівання, спільну сублімацію, спільне плавлення або контактування у розчині сполук даного винаходу з речовиною, що утворює співкристали, при умовах кристалізації та виділення утворених таким способом співкристалів. Підходящі речовини, що утворюють співкристали, включають речовини, описані у патентному документі WO 2004/078163. Отже, винахід додатково пропонує співкристали, що включають сполуку даного винаходу.

Усі описані у винаході методи можуть бути здійснені у будь-якому підходящому порядку, якщо у винаході не зазначене інакше, або ж це однозначно не суперечить контексту. Використання у винаході будь-яких прикладів або ілюстративних виразів (наприклад "такий як") має своєю метою тільки більш докладне пояснення винаходу та не накладає на обсяг винаходу або ж пункти формули винаходу ніяких обмежень.

Даний винахід пропонує нові сполуки, фармацевтичні композиції, що включають сполуки, та способи лікування грамнегативних бактеріальних інфекцій. Зокрема, сполуки можуть застосовуватися для лікування інфекцій, викликаних бактеріями *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Meningitidis*, *Morganella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Campylobacter*, *Neisseria* або *Stenotrophomonas*, у тому числі названими у винаході видами.

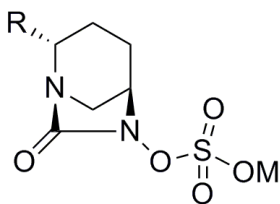
Заміщення за допомогою більш важких ізотопів, таких як дейтерій, тобто ^2H , може надавати визначені терапевтичні переваги, обумовлені більш високою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшенням *in vivo* періоду напіввиведення або зменшенням необхідної дози, та, отже, може бути кращим за деяких обставин. Наприклад, дейтерієве заміщення по необмінних вуглеводневих зв'язках (наприклад, C-H) може уповільнювати епімеризацію та/або метаболічне окиснення *in vivo*.

Ізотопно мічені сполуки винаходу, тобто сполуки формули (I), можуть бути, як правило, отримані за традиційними методами, відомими спеціалістам у цій галузі, або методами, аналогічними тим, які описані у прикладах, що приводяться у винаході, та синтезах, використовуючи відповідний ізотопно мічений реагент замість раніше використовуваного неміченого реагенту.

У ще одному аспекті, винахід пропонує спосіб лікування суб'єкта з бактеріальною інфекцією, викликаною грамнегативними бактеріями, де спосіб включає стадію введення суб'єкту, якщо це для нього необхідно, антибактеріально ефективної кількості сполуки винаходу, наприклад, сполуки формули I або її солі, з фармацевтично прийнятним носієм.

Сполуки винаходу також застосовують при лікуванні пацієнтів, що страждають на або схильні до пневмонії, сепсису, кистозного фіброзу, утворення ран, ускладнень при діабетичній стопі або ускладнень при інфекції сечовивідних шляхів та захворювань, що передаються статевим шляхом, викликаних грамнегативними патогенами. Сполуки винаходу також застосовують при станах, які викликані видами бактерій *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Neisseria* або *Stenotrophomonas*. Зокрема, способами винаходу піддають лікуванню бактеріальну інфекцію, викликану видами бактерій *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Pseudomonas* або *Acinetobacter*. Конкретні види бактерій для такого лікування включають *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter faecalis*, *Enterobacter faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella species*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii*, а також *Bacteroides bivius*, *Bacteroides fragilis*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* та *Stenotrophomonas maltophilia*.

Сполука даного винаходу може також застосовуватися у комбінації з іншими лікарськими засобами, наприклад, з додатковим антибіотиком, який представлений або не представлений формулою I, для лікування бактеріальної інфекції у суб'єкта, або зі сполукою, яка підсилює антибактеріальну активність сполук винаходу, у тому числі з потенціюючими засобами, такими як інгібітори бета-лактамази (BLI). Підходящі інгібітори бета-лактамази для застосування у комбінації зі сполуками винаходу, у тому числі зі сполуками формули (I) та її підвидів, включають авібактам, клавуланову кислоту, сульбактам, тазобактам та інші сполуки формули



де М являє собою Н або фармацевтично прийнятний катіон, та R являє собою CN, -C(O)NR¹R² або необов'язково заміщену 5-6 членну гетероциклічну або гетероарильну групу. Підходящі аміді включають аміді, де R¹ являє собою Н або C₁₋₄ алкіл, та R² являє собою
 5 необов'язково заміщений C₁₋₄ алкіл, необов'язково заміщений C₁₋₄ алкокси, необов'язково заміщений C₁₋₄ алкіламіно, необов'язково заміщену C₅₋₆ гетероциклічну групу або -NH-C(O)-R³, де R³ являє собою необов'язково заміщений C₁₋₄ алкіл, необов'язково заміщений C₁₋₄ алкокси, необов'язково заміщений C₁₋₄ алкіламіно, необов'язково заміщену C₅₋₆ гетероциклічну групу. Кожна гетероциклічна або гетероарильна група у цих сполуках містить 1-2 гетероатоми, вибрані
 10 з N, O та S, як кільцеві атоми, та кожна необов'язково заміщена група може бути заміщена за допомогою 1-2 груп, вибраних з CN, галогену, -OH, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси, аміно, C₁₋₄ алкіламіно, ди(C₁₋₄ алкіл)аміно, -COO(C₁₋₄ алкіл) та 5-6 членних гетероциклічних груп. Підходящі сполуки цієї формули описані у патентних документах WO2008/039420, WO2009/091856, WO2013/122888, WO2010/126820, WO2009/091856, WO2013/038330, US2013/0225554,
 15 WO2013149121, WO2013149136, WO2014141132 та WO2014/033560.

Під терміном "комбінація" мають на увазі або комбінований препарат у вигляді лікарської форми з разовою дозою, або набір або інструкції для спільного введення, при якому сполука даного винаходу та другий засіб у комбінації можуть бути введені незалежно у один і той же момент часу або окремо через проміжки часу, що, зокрема, дозволяє лікарським засобам, що
 20 входять у комбінацію, виявляти спільну, наприклад, синергетичну дію, або будь-яку комбінацію їх дій.

Варіант здійснення даного винаходу пропонує сполуки даного винаходу у фармацевтичній комбінації із другим терапевтичним засобом. У деяких варіантах здійснення, другий терапевтичний засіб являє собою антибактеріальний засіб. Необмежуючі приклади антибактеріальних засобів для застосування у фармацевтичних комбінаціях винаходу можуть
 25 бути вибрані з наступних груп:

(1) макроліди або кетоліди, такі як еритроміцин, азитроміцин, кларитроміцин та телітроміцин;

(2) бета-лактами, у тому числі пеніцилін, такий як пеніцилін G, пеніцилін V, метицилін, оксацилін, флоксацилін, диклоксацилін, нафцилін, ампіцилін, амоксицилін, карбеніцилін, тикарцилін, мезлоцилін, піперацилін, азлоцилін, темоцилін, цефалоспорин, такий як цефалотин, цефепір, цефрадин, цефалоридин, цефазолін, цефамандол, цефуросим, цефалексин, цефпрозил, цефаклор, лоракарбеф, цефокситин, цефінетазол, цефотаксим, цефтизоксим, цефтріаксон, цефоперазон, цефтазидим, цефіксим, цефподоксим, цефтибутен, цефдинір, цефпіром, цефепім, та карбапенеми, такі як доріпенем, іміпенем, меропенем та PZ-601;
 30

(3) глікопептиди, такі як ванкоміцин та тейкопланін;

(4) хінолони, такі як налідиксова кислота, оксолінова кислота, норфлоксацин, пефлоксацин, еноксацин, офлоксацин, левофлоксацин, цiproфлоксацин, темафлоксацин, ломефлоксацин, флероксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин, тровафлоксацин, клінафлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, ситафлоксацин, ганефлоксацин, геміфлоксацин та пазуфлоксацин;
 40

(5) антибактеріальні сульфонаміди та антибактеріальні сульфаніламіді, у тому числі пара-амінобензойна кислота, сульфадіазин, сульфізоксазол, сульфаметоксазол та сульфаталідин;

(6) аміноглікозиди, такі як стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, пароміцин, гентаміцин, тобраміцин, амікацин, нетилміцин, спектиноміцин, сизоміцин, дибекалін та ізепаміцин;
 45

(7) тетрацикліни, такі як тетрациклін, хлортетрациклін, демеклоциклін, міноциклін, окситетрациклін, метациклін, доксициклін;

(8) рифаміцини, такі як рифампіцин (що також називається рифампіном), рифапентин, рифабутин, безоксазинорифаміцин та рифаксимін;
 50

(9) лінкозаміди, такі як лінкоміцин та кліндаміцин;

(10) стрептограміни, такі як хінупристин та дафлопристин;

(11) оксазолідинони, такі як лінезолід або тедизолід;

(12) поліміксин, колістин та коліміцин;

(13) триметоприм та бацитрацин;

(14) інгібітори ефлюксного насосу;
 55

(15) інгібітори бета-лактамази, у тому числі авібактам та його аналоги та інгібітори бета-лактамази, описані вище.

Другий антибактеріальний засіб може бути введений у комбінації зі сполуками даного винаходу, де другий антибактеріальний засіб вводять до, одночасно або після сполуки або сполуки даного винаходу. Коли бажане одночасне введення сполуки винаходу із другим лікарським засобом, та спосіб введення є одним і тим же, тоді у цьому випадку зі сполуки винаходу та другого лікарського засобу може бути приготовлена тільки одна єдина лікарська форма. Прикладом лікарської форми, що містить сполуку винаходу та другий лікарський засіб, є внутрішньовенна ін'єкція. Альтернативним прикладом є внутрішньом'язова ін'єкція розчину, що включає сполуку винаходу та другий лікарський засіб.

Описані у винаході сполуки та композиції можуть бути використані або введені у комбінації з одним або більше терапевтичними засобами, які діють як імуномодулятори, наприклад, ко-стимулююча молекула або інгібітор імуноінгібуючої молекули або вакцина. Білок запрограмованої загибелі клітини (PD-1) являє собою інгібуючий предстваник розширеного CD28/CTLA4 сімейства Т-клітинних регуляторів (Okazaki et al. (2002) Curr Opin Immunol 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) J. Immunol. 170:711-8). PD-1 експресує на активованих В-клітинах, Т-клітинах та моноцитах. PD-1 являє собою імуноінгібуючий білок, який негативно регулює TCR сигнали (Ishida, Y. et al. (1992) EMBO J. 11:3887-3895; Blank, C. et al. (Epub 2006 Dec. 29) Immunol. Immunother. 56(5):739-745), та він активований при хронічних інфекціях. Взаємодія між PD-1 та PD-L1 може виконувати функцію імунної контрольної точки, яка може приводити, наприклад, до зменшення інфільтруючих лімфоцитів, зменшення проліферації, опосередкованої Т-клітинним рецептором та/або до вислизання ракових або інфікованих клітин від імунологічного нагляду (Dong et al. (2003) J. Mol. Med. 81:281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100). Пригнічення імунітету може бути спрямоване у зворотну сторону шляхом інгібування локальної взаємодії PD-1 з PD-L1 або PD-L2; ефект є адитивним, коли також блокується взаємодія PD-1 з PD-L2 (Iwai et al. (2002) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 99:12293-7; Brown et al. (2003) J. Immunol. 170:1257-66). Імуномодуляція може бути досягнута шляхом зв'язування або імуноінгібуючого білку (наприклад, PD-1), або зв'язуючих білків, які модулюють інгібуючий білок (наприклад, PD-L1, PD-L2).

У одному варіанті здійснення, комбіновані терапії винаходу включають імуномодулятор, який являє собою інгібітор або антагоніст інгібуючої молекули у молекулі імунної контрольної точки. У іншому варіанті здійснення, імуномодулятор зв'язує білок, який у нормі інгібує імуноінгібуючу молекулу контрольної точки. При використанні у комбінації з антибактеріальними сполуками, ці імуномодулятори можуть підсилювати протимікробну відповідну реакцію, та, отже, підвищувати ефективність у порівнянні з лікуванням тільки однією антибактеріальною сполукою.

Термін "імуна контрольна точка" відноситься до групи молекул на клітинній поверхні CD4 та CD8 Т-клітин. Ці молекули можуть ефективно слугувати як "гальма" з метою знижувального модулювання або інгібування адаптивної імунної реакції. Молекули імунної контрольної точки включають, але цим не обмежуючи, молекулу запрограмованої загибелі клітини 1 (PD-1), антиген 4 цитотоксичних Т-лімфоцитів (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40 та LAG3, які безпосередньо інгібують імуноцити. Імунотерапевтичні засоби, які можуть діяти як інгібітори імунної контрольної точки, застосовувані у способах даного винаходу, включають, але цим не обмежуючи, інгібітори PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 та/або TGFR бета. Інгібування інгібуючої молекули може бути здійснене шляхом інгібування на рівні ДНК, РНК або білку. У деяких варіантах здійснення, інгібуюча нуклеїнова кислота (наприклад, дволанцюгова РНК, коротка інтерферуюча РНК або коротка шпилькова РНК) може бути використана для інгібування експресії інгібуючої молекули. У інших варіантах здійснення, інгібітор інгібуючого сигналу являє собою поліпептид, наприклад, розчинний ліганд, або антитіло або його антиген-зв'язуючий фрагмент, який зв'язує інгібуючу молекулу.

Використання виразу "у комбінації з" не означає, що терапія повинна бути проведена або терапевтичні засоби повинні бути введені у один і той же момент часу, та/або терапевтичні засоби повинні бути приготовлені для доставки у вигляді однієї загальної лікарської форми, хоча ці способи доставки є частиною винаходу. Імуномодулятор може бути введений одночасно, до або після однієї або більше сполук винаходу, та, необов'язково, однієї або більше додаткових терапій або одного або більше додаткових терапевтичних засобів. Терапевтичні засоби у комбінації можуть бути введені у будь-якому порядку. Звичайно, кожен засіб буде вводитися при дозі та/або за тимчасовою схемою, визначеною для цього лікарського засобу. Слід також мати на увазі, що терапевтичні засоби, використовувані у цій комбінації, можуть бути введені разом у одній єдиній композиції або введені окремо у різних композиціях.

Звичайно, передбачається, що кожен з терапевтичних засобів, використовуваних у комбінації, буде застосовуватися у дозах, які не перевищують дози, при яких ці терапевтичні засоби застосовують індивідуально. У деяких варіантах здійснення, дози, застосовувані у комбінації, будуть нижче, ніж дози при індивідуальному застосуванні терапевтичного засобу.

5 У конкретних варіантах здійснення, описані у винаході антибактеріальні сполуки вводять у комбінації з одним або більше імуномодуляторами, які являють собою інгібітори PD-1, PD-L1 та/або PD-L2. Кожен такий інгібітор може являти собою антитіло, антиген-зв'язуючий фрагмент антитіла, імуноадгезин, гібридний білок або олігопептид. Приклади таких імуномодуляторів добре відомі.

10 У деяких варіантах здійснення, імуномодулятор являє собою антитіло проти PD-1, вибране з MDX-1106, Merck 3475 або CT-011.

У деяких варіантах здійснення, імуномодулятор являє собою імуноадгезин (наприклад, імуноадгезин, що включає позаклітинну або PD-1 зв'язуючу частину PD-L1 або PD-L2, злитих з константною областю (наприклад, Fc областю послідовності імуноглобуліну).

15 У деяких варіантах здійснення, імуномодулятор являє собою інгібітор PD-1, такий як AMP-224.

У деяких варіантах здійснення, імуномодулятор являє собою інгібітор PD-L1, такий як антитіло проти PD-L1.

20 У деяких варіантах здійснення, імуномодулятор являє собою антагоніст зв'язування анти-PD-L1, вибраний з YW243,55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C або MDX-1105. MDX-1105, також відомий як BMS-936559, являє собою антитіло проти PD-L1, описане у патентному документі WO2007/005874. Антитіло YW243,55.S70 являє собою анти-PD-L1, описаний у патентному документі WO 2010/077634.

25 У деяких варіантах здійснення, імуномодулятор являє собою ніволумаб (CAS Registry Number: 946414-94-4). Інші назви для ніволумабу включають MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538 або BMS-936558. Ніволумаб являє собою повнорозмірне людське IgG4 моноклональне антитіло, яке специфічно блокує PD-1. Ніволумаб (клон 5C4) та інші людські моноклональні антитіла, які специфічно зв'язують PD-1, розкриті у патентних документах US 8008449, EP2161336 та WO2006/121168.

30 У деяких варіантах здійснення, імуномодулятор являє собою антитіло проти PD-1 пембролізумаб. Пембролізумаб (що також називається ламброзизумабом, MK-3475, MK03475, SCH-900475 або KEYTRUDA®; Merck) являє собою гуманізоване IgG4 моноклональне антитіло, яке зв'язує PD-1. Пембролізумаб та інші гуманізовані антитіла проти PD-1 розкриті у публікації Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44, у патентних документах US 8354509, WO2009/114335 та WO2013/079174.

35 У деяких варіантах здійснення, імуномодулятор являє собою піділізумаб (CT-011; Cure Tech), гуманізоване IgG1k моноклональне антитіло, яке зв'язує PD1. Піділізумаб та інші гуманізовані моноклональні антитіла проти PD-1 розкриті у патентному документі WO2009/101611.

40 Інші антитіла проти PD-1, використовувані як імуномодулятори для застосування у розкритих у винаході способах, включають AMP 514 (ампліммун) та антитіла проти PD1, розкриті у патентних документах US 8609089, US 2010028330, та/або US 20120114649. У деяких варіантах здійснення, антитіло проти PD-L1 являє собою MSB0010718C. MSB0010718C (що також називається як A09-246-2; Merck Serono) являє собою моноклональне антитіло, яке зв'язує PD-L1.

45 У деяких варіантах здійснення, імуномодулятор являє собою MDPL3280A (Genentech/Roche), людське Fc оптимізоване IgG1 моноклональне антитіло, яке зв'язує PD-L1. MDPL3280A та інші людські моноклональні антитіла для PD-L1 розкриті у патентних документах U.S. Patent No. 7943743 та U.S. Publication No. 20120039906. Інші анти-PD-L1 зв'язуючі засоби, застосовувані як імуномодулятори для способів винаходу, включають YW243,55.S70 (дивись патентний документ WO2010/077634), MDX-1105 (що також називається BMS-936559), та анти-PD-L1 зв'язуючі засоби, розкриті у патентному документі WO2007/005874.

50 У деяких варіантах здійснення, імуномодулятор являє собою AMP-224 (B7-DCIg; ампліммун; наприклад, розкритий у патентних документах WO2010/027827 та WO2011/066342), PD-L2 Fc гібридний розчинний рецептор, який блокує взаємодію між PD1 та B7-H1.

55 У деяких варіантах здійснення, імуномодулятор являє собою антитіло проти LAG-3, таке як BMS-986016. BMS-986016 (що також називається BMS986016) являє собою моноклональне антитіло, яке зв'язує LAG-3. BMS-986016 та інші гуманізовані антитіла проти LAG-3 розкриті у патентних документах US 2011/0150892, WO2010/019570 та WO2014/008218.

60 У конкретних варіантах здійснення, розкриті у винаході комбіновані терапії включають

модулятор ко-стимулюючої молекули або інгібуючої молекули, наприклад, ко-інгібуючого ліганду або рецептору.

У одному варіанті здійснення, ко-стимулюючий модулятор, наприклад, агоніст, ко-стимулюючої молекули вибирають з агоністу (наприклад, агоністичного антитіла або антиген-зв'язуючого фрагменту антитіла, або розчинного злиття) OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 або CD83 ліганду.

У іншому варіанті здійснення, розкриті у винаході комбіновані терапії включають імуномодулятор, який являє собою ко-стимулюючу молекулу, наприклад, агоніст, асоційований з позитивним сигналом, який включає ко-стимулюючий домен CD28, CD27, ICOS та/або GITR.

Приклади агоністів GITR включають, наприклад, GITR гібридні білки та антитіла проти GITR (наприклад, двовалентні антитіла проти GITR), такі як GITR гібридний білок, описаний у патентних документах U.S. Patent No. 6111090, European Patent No. 090505B1, U.S. Patent No. 8586023, PCT Publication Nos. WO 2010/003118 та 2011/090754, або антитіло проти GITR, описане, наприклад, у патентних документах U.S. Patent No. 7025962, European Patent No. 1947183B1, U.S. Patent No. 7812135, U.S. Patent No. 8388967, U.S. Patent No. 8591886, European Patent No. EP 1866339, PCT Publication No. WO 2011/028683, PCT Publication No. WO 2013/039954, PCT Publication No. WO2005/007190, PCT Publication No. WO 2007/133822, PCT Publication No. WO2005/055808, PCT Publication No. WO 99/40196, PCT Publication No. WO 2001/03720, PCT Publication No. WO99/20758, PCT Publication No. WO2006/083289, PCT Publication No. WO 2005/115451, U.S. Patent No. 7618632 та PCT Publication No. WO 2011/051726.

У одному варіанті здійснення, використовуваний імуномодулятор являє собою розчинний ліганд (наприклад, CTLA-4-Ig), або антитіло або фрагмент антитіла, які зв'язують PD-L1, PD-L2 або CTLA4. Наприклад, молекула антитіла проти PD-1 може бути введена у комбінації з антитілом проти CTLA-4, наприклад, іпілімумабом. Приклади антитіл проти CTLA4 включають тремелімуаб (IgG2 моноклональне антитіло фірми Pfizer, що раніше називалося тицілімуаб, CP-675,206); та іпілімуаб (CTLA-4 антитіло, також відоме як MDX-010, CAS No. 477202-00-9).

У одному варіанті здійснення, молекулу антитіла проти PD-1 вводять після обробки за допомогою описаної у винаході сполуки винаходу.

У іншому варіанті здійснення, молекулу антитіла проти PD-1 або PD-L1 вводять у комбінації з антитілом проти LAG-3 або його антиген-зв'язуючим фрагментом. У іншому варіанті здійснення, молекулу антитіла проти PD-1 або PD-L1 вводять у комбінації з антитілом проти TIM-3 або його антиген-зв'язуючим фрагментом. У ще одних варіантах здійснення, молекулу антитіла проти PD-1 або PD-L1 вводять у комбінації з антитілом проти LAG-3 та TIM-3 або його антиген-зв'язуючим фрагментом. Комбінація перерахованих у винаході антитіл може бути введена окремо, наприклад, у вигляді окремих антитіл, або зв'язано, наприклад, у вигляді молекули біспецифічного або триспецифічного антитіла. У одному варіанті здійснення, вводять біспецифічне антитіло, яке включає молекулу антитіла проти PD-1 або PD-L1 та антитіла проти TIM-3 або проти LAG-3, або його антиген-зв'язуючий фрагмент. У конкретних варіантах здійснення, комбінацію перерахованих у винаході антитіл застосовують для лікування раку, наприклад, описаного у винаході раку (наприклад, солідної пухлини). Ефективність зазначених вище комбінацій може бути випробувана на добре відомих моделях на тварин. Наприклад, моделі на тваринах для вивчення синергетичного ефекту антитіл проти PD-1 та проти LAG-3 описані, наприклад, у публікації Woo et al. (2012) Cancer Res. 72(4):917-27).

Приклади імуномодуляторів, які можуть застосовуватися у комбінованих терапіях, включають, але цим не обмежуючи, наприклад, афутузумаб (фірми Roche); пегфілграстим (неуласта®); леналідомід (CC-5013, ревлімід®); талідомід (таломід®), актимід (CC4047); та цитокіни, наприклад, IL-21 або IRX-2 (суміш людських цитокінів, яка включає інтерлейкін 1, інтерлейкін 2, та інтерферон γ, CAS 951209-71-5, фірми IRX Therapeutics).

Приблизні дози таких імуномодуляторів, які можуть бути використані у комбінації з антибактеріальними сполуками винаходу, включають дозу молекули антитіла проти PD-1 від приблизно 1 до 10 мг/кг, наприклад, 3 мг/кг, та дозу антитіла проти CTLA-4, наприклад, іпілімумабу, приблизно 3 мг/кг.

Приклади варіантів здійснення способів застосування антибактеріальних сполук винаходу у комбінації з імуномодулятором включають наступні.

i. Спосіб лікування бактеріальної інфекції у суб'єкта, що включає введення суб'єкту описаного у винаході сполуки формули (I) та імуномодулятору.

ii. Спосіб за варіантом здійснення i, де імуномодулятор являє собою активатор ко-стимулюючої молекули або інгібітор молекули імунної контрольної точки.

iii. Спосіб за обома варіантами здійснення i та ii, де активатор ко-стимулюючої молекули являє собою агоніст одного або більше з OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 та CD83 лігандів.

5 iv. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення i-iii, де інгібітор молекули імунної контрольної точки вибирають з PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 та TGFR бета.

v. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення i-iii, де інгібітор молекули імунної контрольної точки вибирають з інгібітору PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 або CTLA4, або будь-якої їх комбінації.

10 vi. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення i-v, де інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою розчинний ліганд або антитіло або його антиген-зв'язуючий фрагмент, які зв'язують молекули імунної контрольної точки.

vii. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення i-vi, де антитіло або його антиген-зв'язуючий фрагмент відносяться до IgG1 або IgG4 (наприклад, людського IgG1 або IgG4).

15 viii. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення i-vii, де антитіло або його антиген-зв'язуючий фрагмент піддають змінам, наприклад, мутують, для збільшення або зменшення одного або більше з наступних показників: зв'язування з Fc рецептором, глікозилювання антитіла, число цистеїнових залишків, функція клітин-ефектору або функція комплементу.

20 ix. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення i-viii, де молекула антитіла являє собою молекулу біспецифічного або мультиспецифічне антитіло, яке має специфічність зв'язування у відношенні PD-1 або PD-L1 та другу специфічність зв'язування у відношенні TIM-3, LAG-3 або PD-L2.

x. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення i-ix, де імуномодулятор являє собою антитіло проти PD-1, вибране з ніволумабу, пембролізумабу або підилізумабу.

25 xi. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення i-x, де імуномодулятор являє собою антитіло проти PD-L1, вибране з YW243,55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C або MDX-1105.

xii. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення i-x, де імуномодулятор являє собою молекулу антитіла проти LAG-3.

30 xiii. Спосіб за варіантом здійснення xii, де молекула антитіла проти LAG-3 являє собою BMS-986016.

xiv. Спосіб за будь-яким з варіантів здійснення i-x, де імуномодулятор являє собою молекулу антитіла проти PD-1, що вводять шляхом ін'єкції (наприклад, підшкірно або внутрішньовенно) у дозі приблизно від 1 до 30 мг/кг, наприклад, приблизно від 5 до 25 мг/кг, приблизно від 10 до 20 мг/кг, приблизно від 1 до 5 мг/кг, або приблизно 3 мг/кг, наприклад, від одного разу на тиждень до одного разу кожні 2, 3 або 4 тижні.

35 xv. Спосіб за варіантом здійснення xiv, де молекулу антитіла проти PD-1 вводять у дозі приблизно від 10 до 20 мг/кг раз на два тижні.

xvi. Спосіб за варіантом здійснення xv, де молекулу антитіла проти PD-1, наприклад, ніволумаб, вводять внутрішньовенно у дозі приблизно від 1 мг/кг до 3 мг/кг, наприклад, 40 приблизно 1 мг/кг, 2 мг/кг або 3 мг/кг, кожні два тижні.

xvii. Спосіб за варіантом здійснення xv, де молекулу антитіла проти PD-1, наприклад, ніволумаб, вводять внутрішньовенно у дозі приблизно 2 мг/кг з інтервалами у 3 тижні.

45 Термін "ефективна кількість" сполуки позначає таку кількість, яка необхідна або достатня для лікування або попередження описаних у винаході бактеріальної інфекції та/або захворювання або стану. Як приклад, ефективна кількість сполуки становить кількість, достатню для лікування бактеріальної інфекції у суб'єкта. Як інший приклад, ефективна кількість сполуки становить кількість, достатню для лікування бактеріальної інфекції, такої як, але цим не обмежуючи, *Pseudomonas aeruginosa* та інших подібних видів, у суб'єкта. Ефективна кількість може змінюватися в залежності від таких факторів, як розмір та маса суб'єкта, тип захворювання або конкретна сполука винаходу. Наприклад, вибір сполуки винаходу може впливати на визначення "ефективної кількості". Будь-який спеціаліст у цій галузі здатний проаналізувати згадані вище фактори та визначити ефективну кількість сполук винаходу без проведення зайвих експериментів.

55 На визначення ефективної кількості може впливати схема введення лікарського засобу. Сполука винаходу може бути введена суб'єкту або до, або після виникнення бактеріальної інфекції. Звичайно, сполуку вводять суб'єкту, у якого діагностували наявність бактеріальної інфекції та який, тому, потребує лікування. Крім того, можуть бути введені щодня або послідовно декілька розділених доз, а також рознесені за часом дози, або доза може бути безупинно вводиться інфузійно, або може являти собою болюсну ін'єкцію. Крім того, дози 60 сполуки (сполук) винаходу можуть бути пропорційно збільшені або зменшені в залежності від

виникаючих терапевтичних або профілактичних ситуацій. Звичайно, сполука винаходу може бути введена протягом, щонайменше, 5 днів, у більшості випадків, щонайменше, 7 днів, або, щонайменше, 10 днів, або, щонайменше, 14 днів.

Сполуки винаходу можуть застосовуватися при лікуванні описаних у винаході станів, розладів або захворювань або для виробництва фармацевтичних композицій, застосовуваних при лікуванні цих захворювань. Винахід пропонує способи застосування сполук даного винаходу при лікуванні цих захворювань або фармацевтичні препарати, що містять сполуки даного винаходу, для лікування цих захворювань.

Термін "фармацевтична композиція" включає засоби, що підходять для введення ссавцям, наприклад, людям. При введенні сполук даного винаходу у вигляді лікарських засобів ссавцям, наприклад, людям, вони можуть бути введені у чистому вигляді або у формі фармацевтичної композиції, що містить, наприклад, від 0,1 до 99,5 % (більш переважно, від 0,5 до 90 %) активного інгредієнту у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" є загальноприйнятим у фармацевтиці та включає фармацевтично прийнятний матеріал, композицію або середовище, що підходять для введення сполуки даного винаходу ссавцям. Носії включають рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, ексципієнт, розчинник або герметизуючий матеріал, що приймають участь у переносі або транспортуванні або заданого засобу з одного органу або частини організму у інший орган або частину організму. Кожен носій повинен бути "прийнятним" з погляду його сумісності з іншими інгредієнтами композиції та відсутності шкідливого впливу на пацієнта. Деякі приклади матеріалів, які можуть слугувати як фармацевтично прийнятні носії, включають цукри, такі як лактоза, глюкоза та сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль та картопляний крохмаль; целюлозу та її похідні, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза та ацетат целюлози; порошкову трагакантову камедь; солод; желатин; тальк; допоміжні речовини, такі як масло какао та воски для супозиторіїв; масла, такі як арахісове масло, бавовняне масло, сафлорове масло, сезамове масло, маслинове масло, кукурудзяне масло та соєве масло; гліколі, такі як пропіленгліколь; поліоли, такі як гліцерин, сорбіт, маніт та поліетиленгліколь; складні ефіри, такі як етилолеат та етиллаурат; агар; буферні речовини, такі як гідроксид магнію та гідроксид алюмінію; альгінову кислоту; апірогенну воду; ізотонічний розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт; розчини фосфатного буферу; та інші нетоксичні сумісні речовини, застосовувані у фармацевтичних композиціях. У деяких варіантах здійснення, фармацевтично прийнятний носій стерилізують перед змішуванням зі сполукою винаходу.

У деяких варіантах здійснення, фармацевтична композиція винаходу включає сполуку за будь-яким з перерахованих варіантів здійснення та, щонайменше, один фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт. У конкретних варіантах здійснення, фармацевтична композиція винаходу включає сполуку за будь-яким з перерахованих варіантів здійснення та, щонайменше, два фармацевтично прийнятні носії або ексципієнти.

У композиціях можуть також бути присутніми зволожуючі засоби, емульгатори та змашувальні речовини, такі як лаурилсульфат натрію та стеарат магнію, а також забарвлюючі речовини, присадки для полегшення вилучення виробів з форм, речовини для нанесення покриттів, підсолоджувачі, речовини, що коригують смак та запах лікарського засобу, та ароматизатори, консерванти та антиоксиданти.

Приклади фармацевтично прийнятних антиоксидантів включають водорозчинні антиоксиданти, такі як аскорбинова кислота, гідрохлорид цистеїну, бісульфат натрію, метабісульфіт натрію, сульфїт натрію та інші подібні сполуки; розчинні у маслах антиоксиданти, такі як аскорбілпальмітат, бутильований гідроксианізол (ВНА), бутильований гідрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропілгаллат, α -токоферол та інші подібні сполуки; та речовини, що утворюють хелати з металами, такі як лимонна кислота, етилендіамін-тетраоцтова кислота (EDTA), сорбіт, винна кислота, фосфорна кислота та інші подібні сполуки.

Лікарські форми даного винаходу включають лікарські форми, що підходять для перорального, назального, інгаляційного, місцевого, трансдермального, букального, сублінгвального, ректального, вагінального та/або парентерального введення. Звичайно, сполуки винаходу можуть бути введені внутрішньовенно, у формі розчину, який є часто ізотонічним, такого як фізіологічний розчин або розчин глюкози. Лікарські форми можуть із метою зручності являти собою лікарську форму з одноразовим дозуванням та можуть бути приготовлені за будь-якими добре відомими у фармацевтиці методами. Кількість активного інгредієнту, яка може бути об'єднана з матеріалом носія для приготування лікарської форми з одноразовим дозуванням, звичайно, буде становити таку кількість сполуки, яка викликає терапевтичний ефект. Звичайно, розраховуючи на сто відсотків, ця кількість буде становити від приблизно 1 відсотка до приблизно 99 відсотків активного інгредієнту, переважно, від приблизно

5 відсотків до приблизно 70 відсотків, найбільш переважно, від приблизно 10 відсотків до приблизно 30 відсотків.

Методи приготування цих лікарських форм або композицій включають стадію змішування сполуки даного винаходу з носієм та, необов'язково, одним або більше ексципієнтами. Звичайно, лікарські форми готують шляхом однорідного та ретельного змішування сполуки даного винаходу з рідкими носіями або тонко подрібненими твердими носіями, або і з тими і іншими, та потім, якщо потрібно, формування продукту.

Лікарські форми винаходу, що підходять для перорального введення, можуть являти собою капсули, крохмальні капсули, пігулки, таблетки, таблетки для розсмоктування (у яких використовують ароматну основу, звичайно, сахарозу та аравійську камедь або трагакантову камедь), порошки, гранули, або розчин або суспензію у водній або неводній рідині, або рідку емульсію типу "масло у воді" або "вода у маслі", або еліксир або сироп, або пастилки (у яких використовують інертну основу, таку як желатин та гліцерин, або сахароза та аравійська камедь) та/або рідини для полоскання рота та інші подібні форми, кожна з яких містить задану кількість сполуки даного винаходу як активного інгредієнту. Сполука даного винаходу може бути також введена у вигляді болюса, електуарію або пасти.

У твердих лікарських формах винаходу для перорального введення (капсулах, таблетках, пігулках, драже, порошках, гранулах та інших подібних формах), активний інгредієнт змішують із одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, такими як цитрат натрію або дикальцію фосфат, та/або з будь-яким з наступних компонентів: наповнювачами або сухими розріджувачами, такими як крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та/або кремнієва кислота; зв'язувальними речовинами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та/або аравійська камедь; змочувальними засобами, такими як гліцерин; розпушувачами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або кукурудзяний крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати та карбонат натрію; уповільнюючими розчинення засобами, такими як парафін; прискорювачами абсорбції, такими як сполуки четвертинного амонію; зволожуючими засобами, такими як, наприклад, цетиловий спирт та гліцеролмоностеарат; абсорбентами, такими як каолін та бентонітова глина; змащувальними речовинами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію та їх суміші; та забарвлюючими речовинами. У випадку капсул, таблеток та пігулок, фармацевтичні композиції можуть також включати буферні речовини. Тверді композиції аналогічного типу можуть також застосовуватися як наповнювачі у м'яких та твердих заповнюваних желатинових капсулах, з використанням таких ексципієнтів як лактоза або молочні цукри, а також високомолекулярні поліетиленгліколі та інші подібні речовини.

Таблетка може бути виготовлена пресуванням або формуванням, необов'язково, з одним або більше ексципієнтами. Пресовані таблетки можуть бути приготувані з використанням зв'язувальної речовини (наприклад, желатину або гідроксипропілметилцелюлози), змащуючої речовини, інертного розріджувача, консерванту, розпушувача (наприклад, крохмальгліколяту натрію або зшитої карбоксиметилцелюлози натрію), поверхнево-активної речовини або диспергуючого засобу. Формовані таблетки можуть бути приготувані формуванням на відповідній установці суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої за допомогою інертного рідкого розріджувача.

Таблетки та інші тверді лікарські форми фармацевтичних композицій даного винаходу, такі як драже, капсули, пігулки та гранули, можуть необов'язково мати надріз або покриття та оболонки, такі як кишковорозчинні покриття та інші покриття, добрі відомі у фармацевтиці. Вони можуть також бути приготувані таким чином, щоб забезпечувати уповільнене або контрольоване вивільнення активного інгредієнту у необхідному місці, використовуючи для створення потрібного профілю вивільнення, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу у різних пропорціях, інші полімерні матриці, ліпосоми та/або мікросфери. Вони можуть бути стерилізовані, наприклад, фільтрацією через затримуючий бактерії фільтр або введенням стерилізуючих засобів у форми стерильних твердих композицій, які можуть бути розчинені у стерильній воді або у деяких інших стерильних середовищах для ін'єкції безпосередньо перед застосуванням. Ці композиції можуть також необов'язково містити затемнюючі речовини та вони можуть являти собою композицію, яка вивільнює активний інгредієнт (інгредієнти) тільки або переважно у конкретній частині шлунково-кишкового тракту, необов'язково, уповільненим чином. Приклади композицій для капсулювання, які можуть бути використані, включають полімерні речовини та воски. Активний інгредієнт може також бути у мікроінкапсульованій формі, якщо це доцільно, з одним або більше із описаних вище ексципієнтів.

Рідкі лікарські форми для перорального введення сполук винаходу включають

фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. Крім активного інгредієнту, рідкі лікарські форми можуть містити інертний розріджувач, звичайно використовуваний у фармацевтиці, такий як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуючі засоби та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, масла (зокрема, бавовняне, арахісове, кукурудзяне, із пророслих насінн пшениці, маслинове, касторове та сезамове масла), гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколи та ефіри жирних кислот та сорбітану, та їх суміші.

Крім інертних розріджувачів, пероральні композиції можуть також включати ексципієнти, такі як зволожуючі засоби, емульгатори та суспендуєчі засоби, підсолоджувачі, речовини, що коригують смак та запах, забарвлюєчі речовини, ароматизатори та консерванти.

Суспензії, крім активних сполук, можуть містити суспендуєчі засоби, такі, наприклад, як етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксиетиленсорбітол та ефіри сорбітану, мікрокристалічну целюлозу, метакрилат, алюмінію, бентоніт, агар-агар та трагакантову камедь, та їх суміші.

Лікарські форми фармацевтичних композицій винаходу для ректального або вагінального введення можуть являти собою супозиторії, які можуть бути приготовлені змішуванням однієї або більше сполук винаходу з однією або більше підходящими неподразнюючими допоміжними речовинами або носіями, що включають, наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, віск для супозиторіїв або саліцилат, та які є твердими при кімнатній температурі, та рідкими при температурі тіла та, тому, розплавляються у прямій кишці або вагінальній порожнині та вивільнюють активну сполуку.

Лікарські форми даного винаходу, які підходять для вагінального введення, також включають песарії, тампони, креми, гелі, пасти, піни або спреї, що містять відомі у фармацевтиці відповідні носії.

Лікарські форми для місцевого або трансдермального введення сполуки цього винаходу включають порошки, спреї, мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, розчини, пластири та лікарські форми для інгаляції. Активна сполука може бути змішана у стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм та з будь-якими консервантами, буферами, або пропелентами, які можуть знадобитися.

Мазі, пасти, креми та гелі можуть містити, крім активної сполуки цього винаходу, ексципієнти, такі як тварини та рослинні жири, масла, воски, парафіни, крохмаль, трагакантову камедь, похідні целюлози, поліетиленгліколи, силікони, бентоніти, кремінну кислоту, тальк та оксид цинку, або їх суміші.

Порошки та спреї можуть містити, крім сполуки цього винаходу, ексципієнти, такі як лактоза, тальк, кремінна кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію та порошок поліаміду, або суміші цих речовин. Спреї можуть додатково містити традиційні пропеленти, такі як хлорфторвуглеводні та леткі незаміщені вуглеводні, такі як бутан та пропан.

Трансдермальні пластири мають додаткову перевагу, пов'язану з можливістю здійснення регульованої доставки сполуки даного винаходу у організм. Такі лікарські форми можуть бути приготовлені шляхом розчинення або диспергування сполуки у відповідному середовищі. Для збільшення проникнення сполуки через шкіру можуть бути також використані підсилювачі абсорбції. Швидкість такого проникнення може регулюватися або застосуванням регулюючої швидкості мембрани, або диспергуванням активної сполуки у полімерній матриці або гелі.

Передбачається, що офтальмологічні лікарські форми, очні мазі, порошки, розчини та інші подібні форми також входять у обсяг цього винаходу.

Фармацевтичні композиції цього винаходу, застосовувані для парентерального введення, включають одну або більше сполук винаходу у комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними стерильними ізотонічними водними або неводними розчинами, дисперсіями, суспензіями або емульсіями, або зі стерильними порошками, які можуть бути відновлені у стерильні ін'єктуємі розчини або дисперсії безпосередньо перед застосуванням, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні засоби, розчинені компоненти, які надають композиції ізотонічність із кров'ю передбачуваного реципієнта, або суспендуєчі засоби або загусники.

Приклади підходящих водних та неводних носіїв, які можуть бути використані у фармацевтичних композиціях винаходу, включають воду, етанол, поліоли (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь та інші подібні поліоли), та підходящі їх суміші, рослинні масла, такі як маслинове масло, та ін'єктуємі органічні складні ефіри, такі як етилолеат. Відповідна текучість може бути забезпечена, наприклад, шляхом використання матеріалів для покриття, таких як лецитин, шляхом підтримки потрібного розміру часток у випадку дисперсій, та

шляхом використання поверхнево-активних речовин.

Ці композиції можуть також містити ексципієнти, такі як консерванти, зволожувачі, емульгатори та диспергуючі засоби. Запобігання дії мікроорганізмів може бути забезпечене шляхом введення різних антибактеріальних та протигрибкових засобів, наприклад, парабену, хлорбутанолу, фенолсорбінової кислоти та інших подібних речовин. Може бути також бажане вводити у композиції ізотонічні речовини, такі як цукри, хлорид натрію та інші подібні речовини. Крім того, може бути здійснена пролонгована абсорбція ін'єктуємої фармацевтичної форми у результаті додавання речовин, які уповільнюють абсорбцію, таких як моностеарат алюмінію та желатин.

У деяких випадках, для пролонгування дії лікарського засобу, потрібно уповільнити абсорбцію лікарського засобу при підшкірній або внутрішньом'язовій ін'єкції. Цього можна досягти у результаті використання рідкої суспензії кристалічного або аморфного матеріалу, що має низьку розчинність у воді. У цьому випадку, швидкість абсорбції залежить від швидкості його розчинення, яка, у свою чергу, може залежати від розмірів кристалів та кристалічної форми. Як варіант, уповільнена абсорбція лікарської форми, що вводиться парентерально, досягається шляхом розчинення або суспендування лікарського засобу у масляному середовищі.

Ін'єктуємі депо-форми готують шляхом формування мікрокапсульних матриць необхідних сполук у біорозкладаваних полімерах, таких як полілактид-полігліколід. У залежності від співвідношення лікарського засобу та полімеру та природи конкретно використовованого полімеру, можна контролювати вивільнення лікарського засобу. Приклади інших біорозкладаваних полімерів включають поліортоєфіри та поліангідриди. Ін'єктуємі депо-форми часто готують шляхом включення лікарського засобу у ліпосоми або мікроемульсії, які сумісні із тканинами організму.

Препарати даного винаходу можуть бути введені перорально, парентерально, місцево або ректально. Зрозуміло, що їх вводять у тій формі, яка підходить для кожного способу введення. Наприклад, їх вводять у формі таблеток або капсули, ін'єкції, інгаляційного препарату, очної примочки, мазі, супозиторію та інших формах, шляхом введення за допомогою ін'єкції, інфузії або інгаляції; місцево у формі лосьйону або мазі; та ректально у формі супозиторіїв. Внутрішньовенне введення є кращим.

Використовувані у винаході фрази "парентеральне введення" та "що вводиться парентерально" звичайно означають способи введення шляхом ін'єкції, а не ентеральне та місцеве введення, та вони включають, без обмеження, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, інтраартеріальну, інтратекальну, інтракапсулярну, інтраорбітальну, інтракардіальну, інтрадермальну, інтраперитонеальну, транстрахеальну, підшкірну, внутрішньошкірну, внутрішньосуглобну, підкапсулярну, субарахноїдальну, інтраспінальну та інтрастернальну ін'єкцію та інфузію.

Використовувані у винаході фрази "системне введення", "що вводиться системно", "периферичне введення" та "що вводиться периферично", прикладом яких є підшкірне введення, означають введення сполуки, лікарського засобу або іншого матеріалу, але не безпосередньо у центральну нервову систему, у результаті чого вони попадають у систему пацієнта та, отже, піддаються метаболізму та іншим подібним процесам.

Ці сполуки можуть бути введені людям та іншим тваринам з метою лікування за будь-яким підходящим способом, у тому числі перорально, назально, так, наприклад, у формі спрею, ректально, інтравагінально, парентерально, інтрацистернально та місцево, у формі порошків, мазей або крапель, у тому числі букально та сублінгвально.

Незалежно від обраного способу введення, сполуки даного винаходу, які можуть бути застосовані у підходящій гідратованій формі, та/або фармацевтичні композиції даного винаходу готують у вигляді фармацевтично прийнятних лікарських форм за традиційними методами, добре відомими спеціалістам у цій галузі.

Реальні величини доз активних інгредієнтів у фармацевтичних композиціях даного винаходу можуть варіюватися таким чином, щоб забезпечувати кількість активного інгредієнту, яку дозволяє ефективно досягати необхідної терапевтичної відповідної реакції у випадку конкретного пацієнта, композиції та способу введення, при цьому не виявляючи токсичної дії на пацієнта.

Обрані величини доз будуть залежати від різноманітних факторів, у тому числі від активності конкретно використовованої сполуки даного винаходу або її ефіру, солі або амідів, способу введення, часу введення, швидкості екскреції конкретно використовованої сполуки, тривалості лікування, інших лікарських засобів, сполук та/або матеріалів, застосовуваних у комбінації з конкретно використовованою сполукою, віку, статі, маси, стану, загального стану

здоров'я та анамнезу пацієнта, що піддається лікуванню, та від інших подібних факторів, добрі відомих спеціалістам у галузі медицини.

Звичайно підходяща добова доза сполуки винаходу буде становити таку кількість сполуки, яка є ефективною дозою для досягнення терапевтичного ефекту. Така ефективна доза буде, як правило, залежати від згаданих вище факторів. Звичайно, дози сполук цього винаходу для пацієнта при внутрішньовенному та підшкірному введенні, застосовувані для досягнення зазначених антибактеріальних ефектів, будуть становити від приблизно 5 до приблизно 150 мг на кілограм маси тіла на добу, більш переважно, від приблизно 15 до приблизно 115 мг на кілограм на добу, та ще більш переважно, від приблизно 20 до приблизно 85 мг на кілограм на добу. Ефективна кількість являє собою таку кількість, яка дозволяє лікувати бактеріальну інфекцію.

За необхідності, ефективна добова доза активної сполуки може бути введена у формі двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести або більш субдоз, що вводяться окремо через відповідні інтервали часу протягом доби, необов'язково, у вигляді лікарських форм із одноразовим дозуванням, або у формі безперервної інфузії.

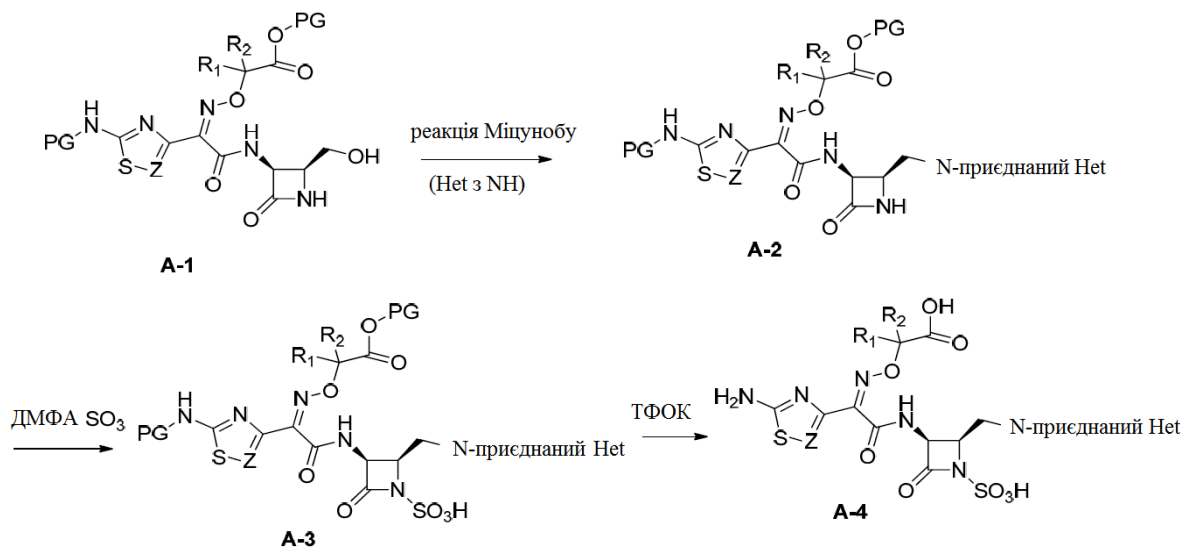
Незважаючи на те, що сполука даного винаходу може бути введена у чистому вигляді, проте, переважно вводити сполуку у формі фармацевтичної композиції.

Обумовлені у варіантах здійснення сполуки можуть бути синтезовані за допомогою наведених нижче загальних методів синтезу, конкретні приклади яких описані більш докладно у розділі прикладів винаходу.

Загальні схеми синтезу

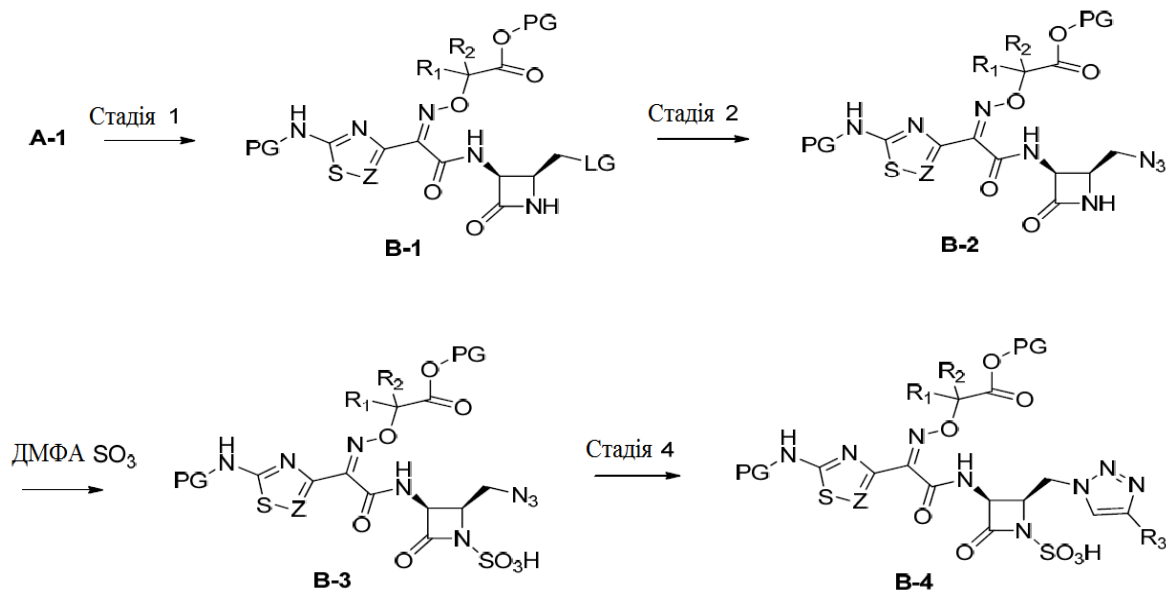
Один метод синтезу сполук з формулою (I) описаний на Схемі А. Спирт А-1 може бути перетворений у сполуку А-2 за допомогою реакції Міцунобу, за умови, що гетероцикл має достатні кислотні властивості для того, щоб приймати участь у реакції Міцунобу. Сульфонілювання сполуки А-2 дає сполуку А-3, з якої може бути видалений захист за допомогою ТФОК або мурашиної кислоти з одержанням сполуки А-4.

Схема А



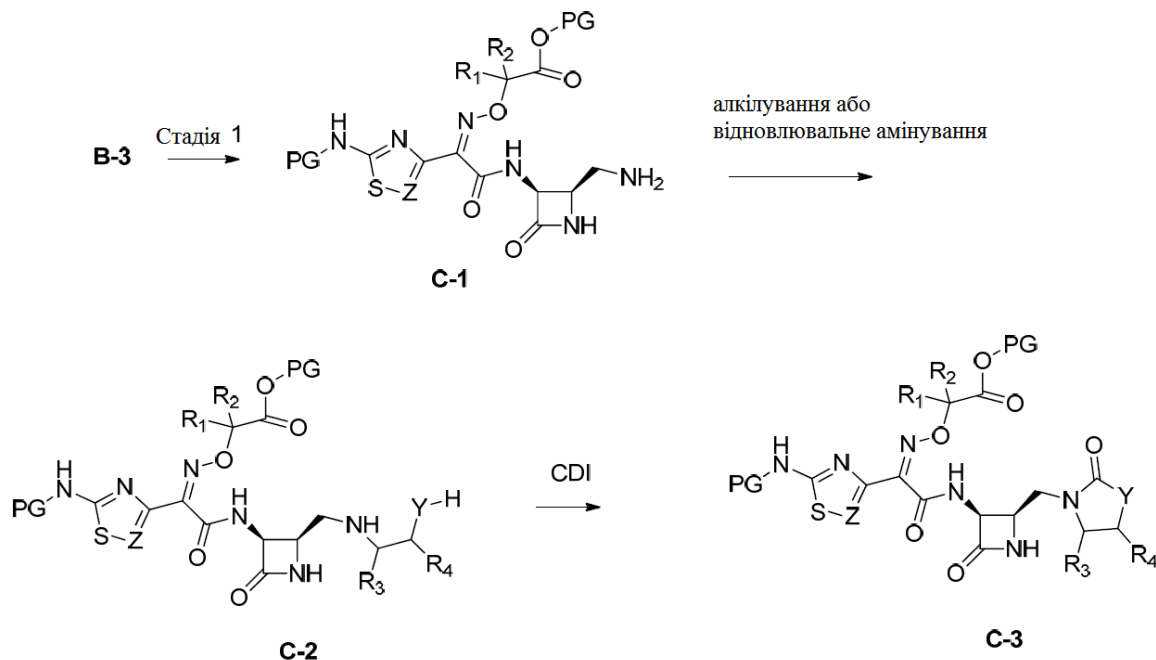
Приєднані у 1-положенні 1,2,3-триазольні аналоги проміжної сполуки А-3 можуть бути отримані, як показано на Схемі В. Спиртову групу у сполуці А-1 перетворюють у відхідну групу, та відхідну групу замінюють на азид з одержанням сполуки В-2, яка може бути сульфонільована та піддана реакції з алкіном за умов "клік-хімії" у відповідності з методом Шарплесса з одержанням сполуки В-4. Як варіант, реакція "клік-хімії" може бути проведена зі сполукою В-2 перед сульфонілюванням.

Схема В



Гетероциклічні проміжні сполуки A-2 можуть бути також отримані, як показано на Схемі С, шляхом алкілювання аміну, такого як сполука C-1. Підходящі алкілюючі реагенти включають алкілгалогеніди або епоксиди. Алкілювання сполуки C-1 може бути також здійснене шляхом відновного амінування відповідним чином функціоналізованого та захищеного альдегіду. Циклізація C-2 може бути проведена, використовуючи карбонілюючий реагент, такий як CDI. Приклади групи Y у цих сполуках включають кисень або NR⁵, наприклад, NH.

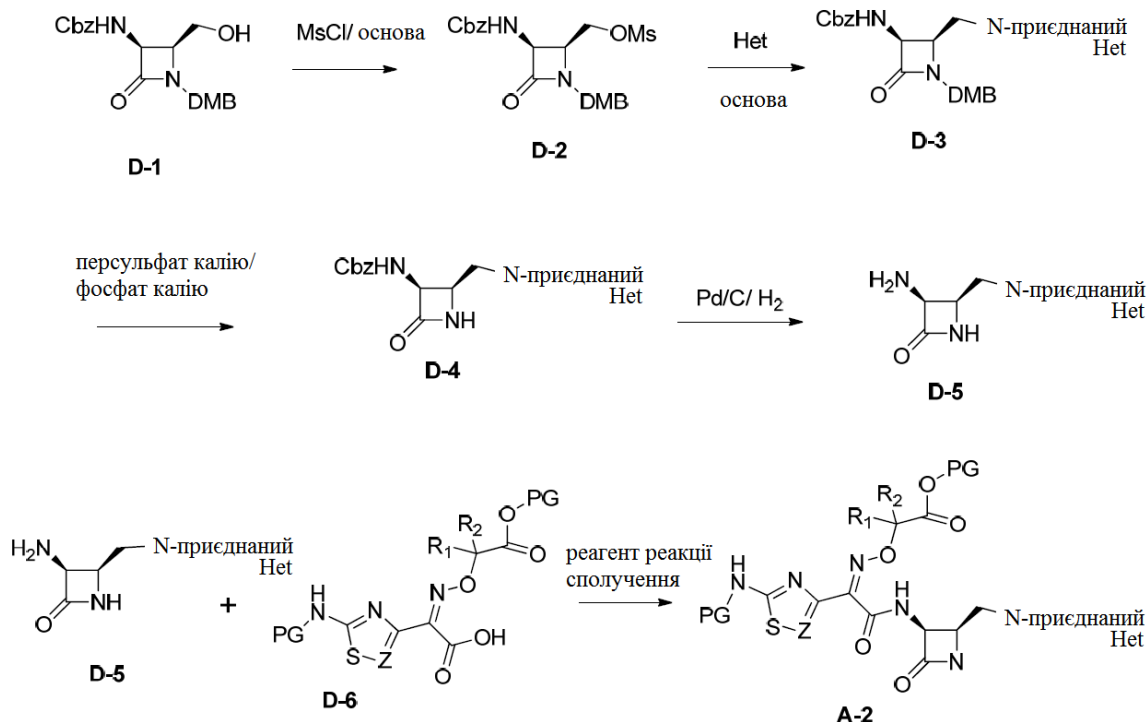
Схема С



Функціоналізовані аміни C-2 альтернативно отримували зі сполуки B-1 алкілюванням за допомогою функціоналізованого аміну. Лактамний гетероцикл може бути аналогічно отриманий алкілюванням сполуки C-1 за допомогою бромованих карбонових ефірів з наступною циклізацією, що каталізується основою.

Може бути введений гетероцикл з одержанням проміжної сполуки A-2 шляхом заміщення відхідної групи у захищеній відповідним чином проміжній сполуці азетидинону. Підходящі захисні групи включають Cbz для аміну та DMB для азетидинону. Видалення захисної групи Cbz з наступним ацилюванням за допомогою відповідним чином функціоналізованими та захищеними кислотами D-6 забезпечувало одержання сполуки A-2, як показано на Схемі D.

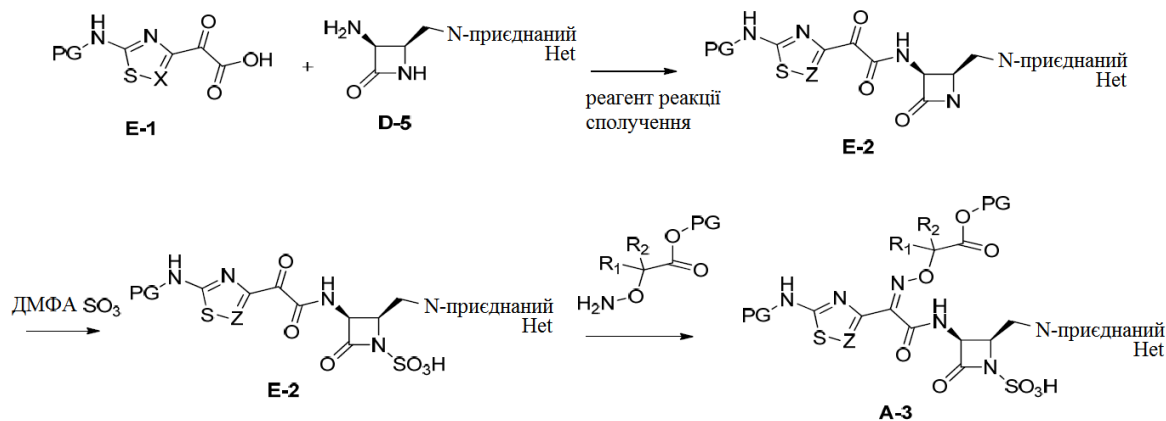
Схема D



Захищені проміжні сполуки, такі як D-1, використовували також для введення гетероциклу за допомогою реакції Міцунобу, як показано на Схемі А. Сполука D-1 також перетворювали у відповідний азид, який використовували у реакції "клік- хімії" для введення приєднаних у 1-положенні 1,2,3 триазолів, слідуючи аналогічній послідовності, показаній на Схемі В. Сполука D-1 може бути також використана для одержання функціоналізованих похідних аміну, які можуть бути перетворені у гетероцикли, як це показано на Схемі С.

Проміжні сполуки типу A-3 можуть також бути отримані за допомогою послідовності реакцій, показаної на Схемі Е, у результаті чого оксимний фрагмент вводять після стадії сполучення.

Схема Е



Сполуки формули (I) отримують з широко доступних сполук, використовуючи ці загальні схеми та методики, відомі спеціалістам у цій області, а також приведені у винаході методи та приклади.

Приклади

Винахід додатково ілюструється наступними прикладами, які не слід розглядати як додаткові обмеження. Наведені результати проведених у прикладах досліджень. Демонстрація ефективності сполуками винаходу при проведенні цих досліджень дозволяє очікувати прояв ефективності цих сполук та у випадку їх застосування на пацієнтах.

Загальні умови

Мас-спектри реєстрували за допомогою систем LC-MS (рідинної хроматографії з мас-спектрометрією), SFC-MS (надкритичної флюїдної хроматографії з мас-спектрометрією) або GC-MS (газової хроматографії з мас-спектрометрією), використовуючи методи

електророзпилення, хімічної іонізації та іонізації електронним ударом, на ряді приладів з наступною конфігурацією: система Waters ACQUITY UPLC та обладнана детектором ZQ 2000 або SQD мас-спектрометрична система, де (M+1) відноситься до протонованого молекулярному іону хімічного фрагменту, (M+) відноситься до непротонованого катіону четвертинного амонію, (M+Na) відноситься до іону із введеним натрієм, та (M-1) відноситься до депротонованого молекулярного іону хімічного фрагменту.

Сpektри ЯМР реєстрували на ЯМР-спектрометрах Bruker AVANCE 500 Мгц або Varian 400 Мгц, використовуючи інтерфейс ICON-NMR із програмним забезпеченням TopSpin. Сpektри реєстрували при 298°K, якщо не зазначене інакше, відносно резонансу розчиннику.

Приклади

Метод мас-спектроскопії: системи високоефективної рідинної хроматографії Agilent 1100 HPLC з мас-спектрометром Agilent 6110

Метод 2m_acidic:

| | |
|---------------------|---|
| Колонка | Kinetex C18 50×2,1 мм, 2,6 мкм |
| Температура колонки | 50°C |
| Елюенти | A: H ₂ O, B: ацетонітрил, що містять обидва 0,1 % ТФОК |
| Витрата | 1,2 мл/хвил. |
| Градiєнт | від 2 % до 88 % B через 1,30 хвилини, 0,15 хвилини 95 % B |

Метод 2m_acidic_polar:

| | |
|---------------------|---|
| Колонка | Kinetex C18 50×2,1 мм, 2,6 мкм |
| Температура колонки | 50°C |
| Елюенти | A: H ₂ O, B: ацетонітрил, що містять обидва 0,1 % ТФОК |
| Витрата | 1,2 мл/хвил. |
| Градiєнт | від 1 % до 30 % B через 1,30 хвилини, 0,15 хвилини 98 % B |

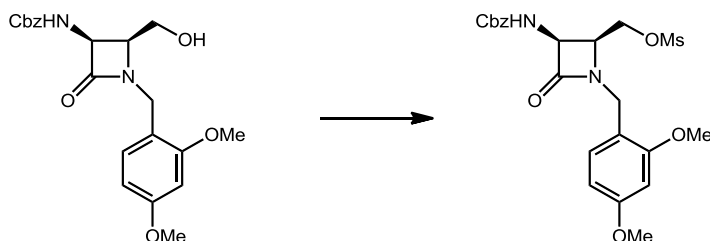
Умовні скорочені позначення:

| | | |
|-------|--|-------------------------------|
| ACN | ацетонітрил | |
| вод. | водний | |
| каж. | уявний | |
| АТФ | аденозин-5'-трифосфат | |
| BINAP | рацемічний 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил | |
| Вос | третбутилкарбоксі | |
| уш. | уширений | |
| уш.с | уширений синглет | |
| BSA | альбумін бичачої сироватки | |
| CDI | 1,1'-карбонілдіімідазол | |
| д | дуплет | |
| дд | подвійний дуплет | |
| ДХМ | дихлорметан | |
| DCE | 1,2-дихлоретан | |
| DIAD | діізопропілазодикарбоксилат | |
| DIPEA | діізопропілетиламін | |
| DME | 1,4-диметоксиетан | |
| ДМФА | N, N-диметилформаїд | |
| DMCO | диметилсульфоксид | |
| EDTA | етилендіамінтетраоцтова кислота | |
| ESI | іонізація методом електророзпилення | |
| EtOAc | етилацетат | |
| г | грам | |
| год. | година(и) | |
| HATU | 1-[біс(диметиламіно)метилєн]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридинію | 3-оксиду |
| | гексафторфосфат | |
| HBTU | 1-[біс(диметиламіно)метилєн]-1H-бензотриазолію | гексафторфосфату (1-) 3-оксид |
| HCl | хлористоводнева кислота | |
| HOBT | 1-гідроксибензотриазол | |
| ВЕРХ | високоефективна рідинна хроматографія | |
| PXMC | рідинна хроматографія з мас-спектрометрією | |

| | | | |
|---------------------------------|--|--|---|
| м | мультиплет | | |
| m-CPBA | 3-хлорпербензойна кислота | | |
| MeOH | метанол | | |
| MS | мас-спектрометрія | | |
| мг | міліграм | | |
| хвил. | хвилина(и) | | |
| мл | мілілітр | | |
| ммоль | мілімоль | | |
| m/z | Співвідношення маси до заряду | | |
| ЯМР | ядерний магнітний резонанс | | |
| п | пентет | | |
| PdCl ₂ (dppf)- | комплекс | 1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероценпаладій(II)дихлориду | 3 |
| CH ₂ Cl ₂ | дихлорметаном | | |
| PPh ₃ | трифенілфосфін | | |
| м.ч. | частин на мільйон | | |
| PuBOR | бензотриазол-1-ілокситрипіролідинофосфонію гексафторфосфат | | |
| кв | квартет | | |
| рац | рацемічний | | |
| rt | кімнатна температура | | |
| R _t | час утримання | | |
| с | синглет | | |
| насич. | насичений | | |
| т | триплет | | |
| TBAF | тетрабутиламонію фторид | | |
| TBME | метилтретбутиловий ефір | | |
| ТФОК | трифтороцтова кислота | | |
| ТГФ | тетрагідрофуран | | |
| Tris·HCl | аміотріс(гідроксиметил)метану гідрохлорид | | |

Синтез проміжних сполук

Проміжна сполука А. ((2S, 3S)-3-(((бензилокси)-карбоніл)аміно)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-2-іл)-метилметансульфонат

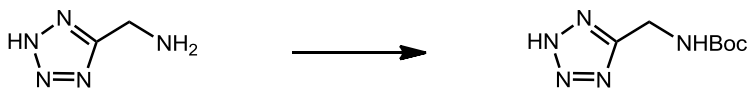


5

До розчину бензил ((2S, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(гідроксиметил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (5,37 г, 13,41 ммоль) та TEA (3,72 мл, 26,8 ммоль) у ДХМ при 0°C додавали MsCl (1,15 мл, 14,75 ммоль). Після перемішування при 0°C протягом 1 години, розчин розводили сумішшю вода/ДХМ, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2x), та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок розчиняли у толуолі та концентрували (2x), отримуючи названу сполуку у вигляді жовтувато-білої твердої речовини. Її використовували без додатково очищення у наступних реакціях. PXMC: R_t=0,86 хвил., m/z=479,2 (M+1). Метод 2m_acidic.

10

Проміжна сполука В. Третбутил ((2H-тетразол-5-іл)метил)карбамат.



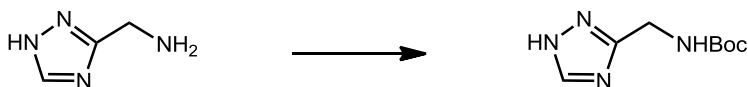
15

У колбу, завантажену (2H-тетразол-5-іл)метиламіном (1,67 г, 16,85 ммоль), Вос-ангідридом (3,86, 17,70 ммоль) та водою (16,85 мл), додавали NaOH (4 N, 4,42 мл, 17,70 ммоль). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, потім охолоджували до 0°C, після чого додавали HCl (1N) до pH=4-5. Осад збирали фільтрацією, та маточний розчин охолоджували до 0°C та повторно підкисляли за допомогою HCl (1N) до pH=4-5. Збирали додаткову кількість осаду та об'єднували його з першою партією, промиваючи великою кількістю

20

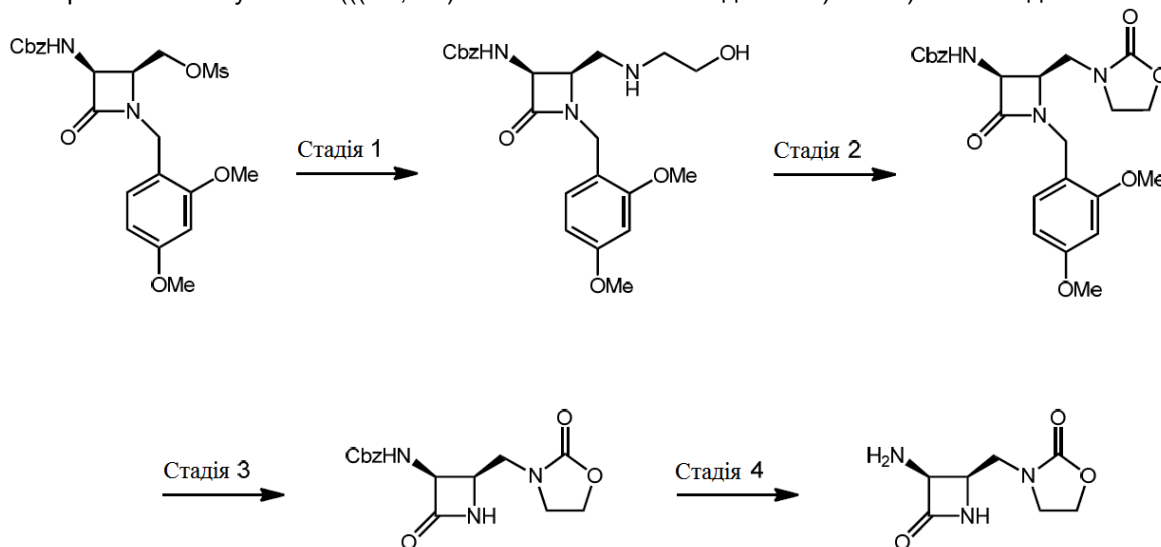
гептану з одержанням названої сполуки (2,74 г, 82 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $R_f=0,38$ хвил., $m/z=200,2$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Проміжна сполука С. Третбутил ((1H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)карбамат.



5 До розчину 2H-[1,2,4]триазол-3-ілметиламіну гідрохлориду (583 мг, 4,33 ммоль) та Вос-ангідриду (993 мг, 4,55 ммоль) у воді (5,78 мл) додавали NaOH (4N, 1,137 мл, 4,55 ммоль). Після перемішування протягом 48 годин, білий осад збирали фільтрацією. Тверду речовину суспендували у гептані, піддавали обробці ультразвуком, потім фільтрували, промиваючи осад на фільтрі гептаном. РХМС: $R_f=0,41$ хвил., $m/z=199,2$ (M+1). Метод 2m_acidic.

10 Проміжна сполука D. 3-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксо-азетидин-2-іл)метил)-оксазолідин-2-он.



Стадія 1. Бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(((2-гідроксиетил)-аміно)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину ((2S, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)-аміно)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-2-іл)метилметансульфонату (6,43 г, 13,4 ммоль) у ацетонітрилі (44,8 мл) додавали етаноламін (8,13 мл, 134 ммоль), потім DIPEA (7,0 мл, 40 ммоль). Розчин нагрівали до 80°C протягом 20 годин, після чого його охолоджували до кімнатної температури, розводили за допомогою EtOAc, промивали водою, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (4,47 г, 75 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $R_f=0,60$ хвил., $m/z=444,2$ (M+1).

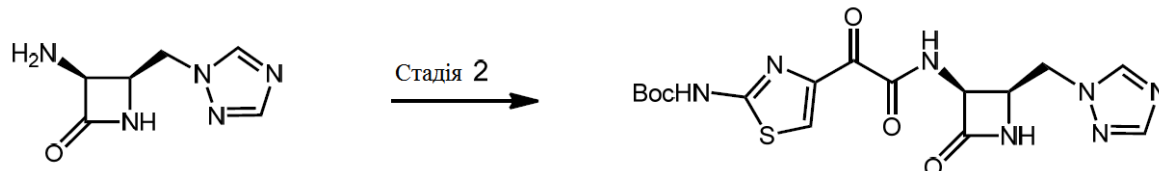
20 Стадія 2. Бензил ((3S, 4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-3-іл)карбамат. До розчину бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(((2-гідроксиетил)аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (4,47 г, 10,08 ммоль) у хлороформі (50 мл) додавали CDI (4,90 г, 30,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, його концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-5 %), отримуючи названу сполуку (3,84 г, 81 %) у вигляді білої піни. РХМС: $R_f=0,76$ хвил., $m/z=470,1$ (M+1).

30 Стадія 3. Бензил ((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-3-іл)карбамат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 2, використовуючи бензил ((3S, 4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-азетидин-3-іл)карбамат (3,84 г, 8,18 ммоль), K₂S₂O₈ (3,10 г, 11,5 ммоль) та K₂HPO₄ (1,852 г, 10,6 ммоль) у суміші ACN:вода (2:1, 136 мл) при нагріванні протягом 40 хвилин при 90°C. Додавали ще K₂S₂O₈ (663 г, 2,45 ммоль) та K₂HPO₄ (370 мг, 2,13 ммоль) та нагрівали протягом ще 3 годин. Додавали ще K₂S₂O₈ (332 мг, 1,23 ммоль) та K₂HPO₄ (185 мг, 1,06 ммоль) та нагрівали протягом ще 2 годин, після чого концентрували під вакуумом, видаляючи більшу частину ACN. Суміш розводили сольовим розчином/EtOAc, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3x), та об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-100 %, потім MeOH-ДХМ, 10 %) з одержанням названої сполуки (1,61 г, 62 %) у вигляді бежевої піни. РХМС: $R_f=0,51$ хвил., $m/z=320,0$ (M+1). Метод 2m_acidic.

40 Стадія 4. 3-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-оксазолідин-2-он. Проводили

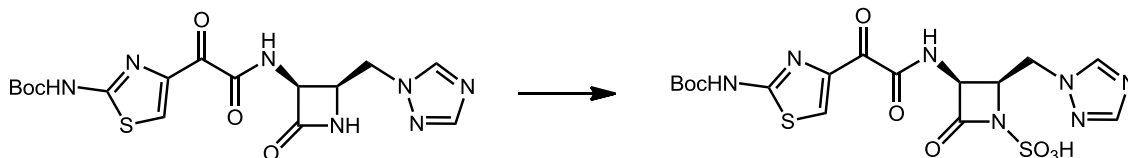
синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 3, використовуючи бензил ((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-3-іл)карбамат (96 мг, 0,30 ммоль) та Pd/C 10 % тип 101 фірми Degussa (10 %, 64 мг) у EtOH:MeOH (4:1, 1,5 мл) протягом 1 години. Неочищений залишок використовували на наступній стадії без очищення. РХМС: $R_t=0,11$ хвил., $m/z=186,0$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Проміжна сполука Е. Третбутил (4-(2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоацетил)тіазол-2-іл)карбамат.



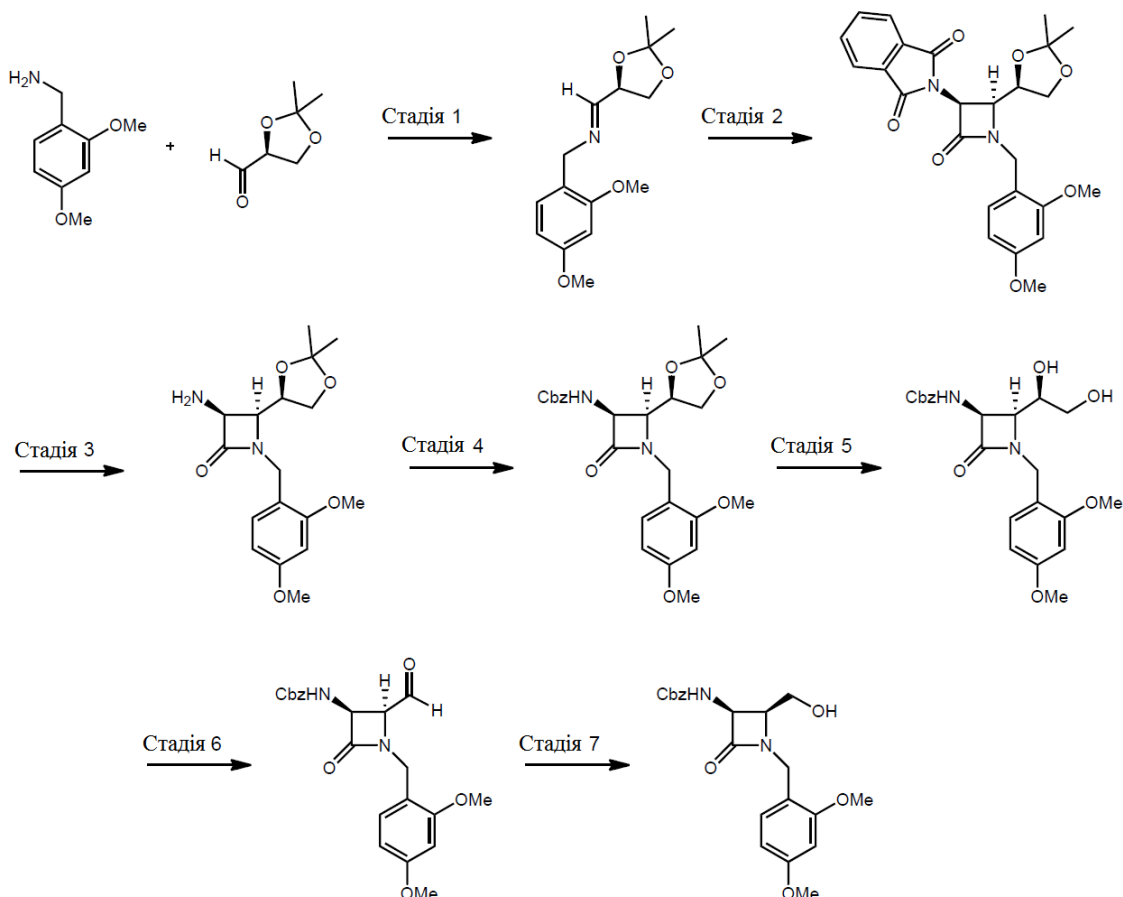
До суспензії 2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксооцтової кислоти (2,72 г, 9,99 ммоль) та НАТУ (3,80, 10,0 ммоль) у ДХМ:ДМФА (3:1, 33,3 мл) при 0°C додавали DIPEA (2,91 мл, 16,7 ммоль). Додавали розчин (3S, 4R)-4-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-аміноазетидин-2-ону (1,39 г, 8,33 ммоль) у ДХМ:ДМФА (1:1, 32 мл), потім ДМФА (3 мл) для промивання. Після перемішування протягом 48 годин, темний розчин розводили сумішшю EtOAc (150 мл)/сольовий розчин (140 мл), та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3х), та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (70 мл). Промивання сольовим розчином повторно екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-10 %), отримуючи названу сполуку (2,38 г, 68 %) у вигляді червоної твердої речовини. РХМС: $R_t=0,59$ хвил., $m/z=422,0$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,85 (с, 1H), 9,70 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 8,52 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 5,28 (ддд, $J=9,3, 5,2, 1,5$ Гц, 1H), 4,45 (дд, $J=14,2, 5,3$ Гц, 1H), 4,36 (дд, $J=14,1, 7,6$ Гц, 1H), 4,18 (дт, $J=7,6, 5,3$ Гц, 1H), 1,47 (с, 9H).

Проміжна сполука F. (2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-(2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота.



До розчину третбутил (4-(2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоацетил)тіазол-2-іл)карбамату (200 мг, 0,475 ммоль) у ДМФА (4,75 мл) при 0°C додавали SO_3 -ДМФА (367 мг, 2,40 ммоль). Після 16 годин перемішування, суміш концентрували під вакуумом та очищали на смолі HP21 (ACN-вода, 0-50 %), отримуючи названу сполуку (110 мг, 46 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХМС: $R_t=0,54$ хвил., $m/z=501,9$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,87 (с, 1H), 9,75 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 5,25 (дд, $J=9,1, 5,4$ Гц, 1H), 4,75 (дд, $J=14,3, 4,9$ Гц, 1H), 4,61 (дд, $J=14,4, 7,6$ Гц, 1H), 4,43 (дт, $J=7,6, 5,2$ Гц, 1H), 1,49 (с, 9H).

Проміжна сполука G. Бензил ((2S, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(гідроксиметил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат



Стадія 1. (R, E)-1-(2,4-диметоксифеніл)-N-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-метилен)метанамін. Проводили синтез у відповідності з методикою, описаною у Hubschwerlen, C. and Schmid, G. *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 2206-2209, з додаванням MgSO_4 . До суспензії (S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду (Carbosynth LLC, 346 г, 43 % у ДХМ, 1,143 моль) та MgSO_4 (278 г) у ДХМ (1,5 л) при 0°C додавали 2,4-диметоксибензиламін (193 г, 1,154 моль) протягом 20 хвилин. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, фільтрували, промиваючи осад на фільтрі за допомогою ДХМ (2×250 мл). Маточний розчин безпосередньо використовували на стадії 2.

Стадія 2. 2-((2S, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-4-оксазетидин-3-іл)ізоіндолін-1,3-діон. Проводили синтез у відповідності з методикою, описаною у Hubschwerlen, C. та Schmid, G. *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 2206-2209. Після додавання TEA (322 мл, 2,31 моль) до неочищеного маточного розчину зі стадії 1, охолоджували до 0°C , потім додавали розчин 2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)ацетилу хлориду (284,3 г, 1,272 моль) у ДХМ (1 л) протягом 30 хвилин. Суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ще 16 годин, після чого промивали водою (2×1 л), насиченим водним розчином NaHCO_3 (1 л), сольовим розчином (1 л), сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом, отримуючи названу неочищену сполуку (631 г, кількісно) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Дані ^1H ЯМР очищеного зразку (EtOAc-гептан, 40-60 %) співпадали з літературними даними.

Стадія 3. (3S, 4S)-3-аміно-1-(2,4-диметоксибензил)-4-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)азетидин-2-он. До розчину неочищеного 2-((2S, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-4-оксазетидин-3-іл)ізоіндолін-1,3-діону (631 г, 1,143 моль, кількісний вихід, зі стадії 2) у EtOH (8,2 л) додавали гідрат гідрозину (235 мл, 50-60 %, ~4 моль) протягом 20 хвилин. Отриману суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, промивали за допомогою EtOH та концентрували під вакуумом. Залишок суспендували у EtOAc (4 л), фільтрували та промивали водою (2×1 л).

Стадія 4. Бензил ((2S, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-4-оксазетидин-3-іл)карбамат. До неочищеного органічного розчину зі стадії 3 (EtOAc, 4 л), охолодженого до 0°C , додавали насичений водний розчин NaHCO_3 (2,05 л), потім по краплям бензилхлорформіат (205 мл, 1,43 моль) протягом 1 години. Після перемішування при кімнатній

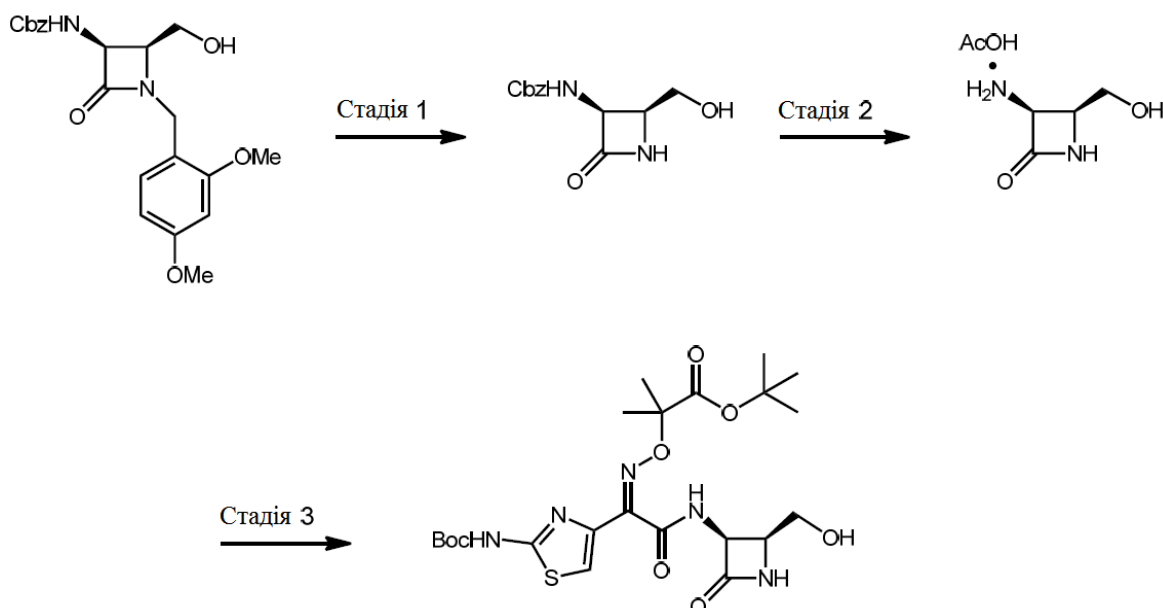
температурі протягом 2 годин, шари розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок обробляли за допомогою MeOH (2 л), фільтрували та промивали, використовуючи MeOH (2×200 мл), з одержанням чистого названої сполуки (155 г) у вигляді білої твердої речовини. Маточний розчин охолоджували до -20°C протягом 12 годин, та отриманий осад збирали фільтрацією, отримуючи додаткову кількість названої сполуки (90 г) з сумарним виходом 45 % за 4 стадії. РХМС: m/z=471,1 (M+1).

Стадія 5. Бензил ((2S, 3S)-2-((R)-1,2-дигідроксиетил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину бензил ((2S, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (267 г, 0,567 моль) у ТГФ (3 л) додавали розчин TsOH·H₂O (43,6 г, 0,229 моль) у воді (0,75 л). Двофазну систему нагрівали до 70°C протягом 16 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували до pH=7 насиченим водним розчином NaHCO₃ та концентрували під вакуумом. Отриману суміш фільтрували, промивали водою та сушили з одержанням названої сполуки (240 г, 98 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХМС: m/z=431,1 (M+1).

Стадія 6. Бензил ((2S, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-форміл-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину бензил ((2S, 3S)-2-((R)-1,2-дигідроксиетил)-1-(2,4-диметокси-бензил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (240 г, 0,557 моль) у EtOAc (4,5 л) додавали розчин періодату натрію (132 г, 0,617 моль) у воді (1,125 л), та двофазну систему нагрівали до 50°C протягом 2 годин, після чого охолоджували до кімнатної температури, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (500 мл), та об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (218 г, 98 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХМС: m/z=399,0 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,32 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,39-7,23 (м, 5H), 7,16 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,53 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,47 (дд, J=8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,00-4,96 (м, 2H), 4,90 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 1H), 4,38 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,29 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,05 (дд, J=5,9, 3,3 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,70 (с, 3H).

Стадія 7. Бензил ((2S, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(гідроксиметил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину бензил ((2S, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-форміл-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (218 г, 0,546 моль) у суміші ДХМ:MeOH (4:1, 2,25 л) при 0°C додавали порціями боргідрид натрію (41,3 г, 1,09 моль). Отриману суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин, після чого гасили холодною водою (1 л) протягом 30 хвилин, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3×200 мл), та об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (208 г, 95 %) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини. РХМС: m/z=401,2 (M+1); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,37-7,29 (м, 5H), 7,21-7,18 (м, 1H), 6,46-6,49 (м, 2H), 5,82 (уш.д, J=9,6 Гц, 1H), 5,18-5,08 (м, 3H), 4,45 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,28 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,76-3,72 (м, 1H), 3,63-3,52 (м, 2H), 1,87 (дд, J=9,6, 4,0 Гц, 1H).

Проміжна сполука Н. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2S, 3S)-2-(гідрокси-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксо-етиліден)аміно)-окси)-2-метилпропаноат



Стадія 1. Бензил ((2S, 3S)-2-(гідроксиметил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. Синтезували у відповідності з Mastalerz et al. J. Med. Chem. 1988, 31, 1190. До розчину проміжної сполуки G (208 г, 0,529 моль) у ACN (4 л) додавали персульфат калію (243 г, 0,899 моль), потім розчин дикалію фосфату (147,4 г, 0,846 моль) у воді (2 л). Отриману суміш нагрівали до 90°C протягом 4 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та концентрували під вакуумом, видаляючи більшу частину ACN. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (1 л, 2×200 мл), та об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гексани, 50-100 %), отримуючи названу сполуку (86 г, 65 %) у вигляді білої твердої речовини. Дані аналізу співпадали з літературними даними.

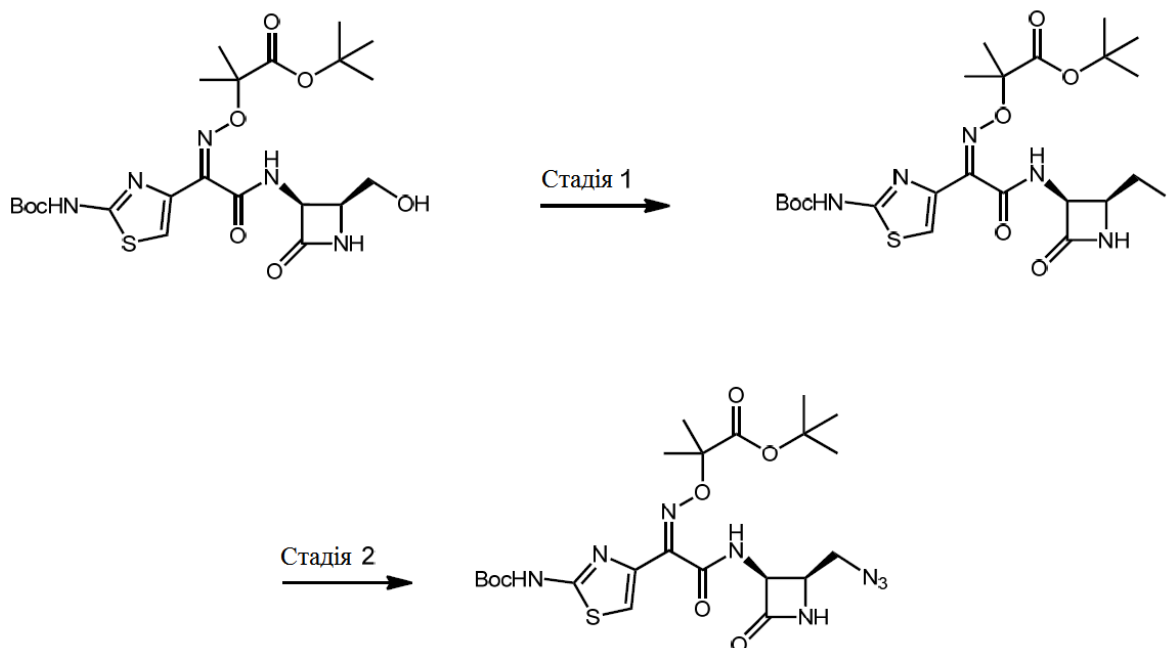
Стадія 2. (2S, 3S)-2-(гідроксиметил)-4-оксоазетидин-3-амонію ацетат. До розчину бензил ((2S, 3S)-2-(гідроксиметил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (25 г, 100 ммоль) у MeOH (350 мл) додавали Pd на C (10 %, що містить вологу, 2,5 г), потім AcOH (11,4 мл, 200 ммоль). Колбу вакуумували та заповнювали за допомогою H₂ (3х), доводячи кінцевий тиск до 0,35 МПа. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім вилучали, фільтрували через целіт та концентрували під вакуумом, отримуючи названу неочищену сполуку (22 г) у вигляді світло-коричневого масла, яке безпосередньо використовували на стадії 3.

Стадія 3. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2S, 3S)-2-(гідроксиметил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. До розчину (Z)-третбутил 2-(((2-(бензо[d]тіазол-2-ілтію)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)-окси)-2-метилпропаноату (85 г, 116,4 ммоль) у ДМФА (200 мл) при 0°C додавали розчин (2S, 3S)-2-(гідроксиметил)-4-оксоазетидин-3-амонію ацетату (22 г, 100 ммоль, кількісно зі стадії 2) у ДМФА (100 мл), потім DIPEA (52,2 мл, 300 ммоль). Суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ще 16 годин, після чого концентрували під вакуумом та очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гексани, 25-100 %), отримуючи названу неочищену сполуку (44 г, 83 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХМС: m/z=526,1 (M-1); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,94 (с, 1H), 8,02 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,43 (дд, J=7,4, 4,7 Гц, 1H), 4,25 (м, 1H), 4,02 (дд, J=8,6, 4,3 Гц, 1H), 3,86 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,52 (с, 9H), 1,44 (9H, с).

Проміжна сполука I. (Z)-третбутил 2-(((2-(бензо[d]тіазол-2-ілтію)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропаноат

До суспензії (Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-оцтової кислоти (50 г, 116,4 ммоль) та 2,2'-дифенілтіазолілу дисульфід (54,2 г, 163 ммоль) у ДХМ (1 л) додавали трифенілфосфін (44,3 г, 168,8 ммоль), потім по краплям додавали TEA (22,7 мл, 163 ммоль). Після перемішування протягом 16 годин, суміш концентрували та безпосередньо використовували для синтезу проміжної сполуки H. РХМС: m/z=579,0 (M+1).

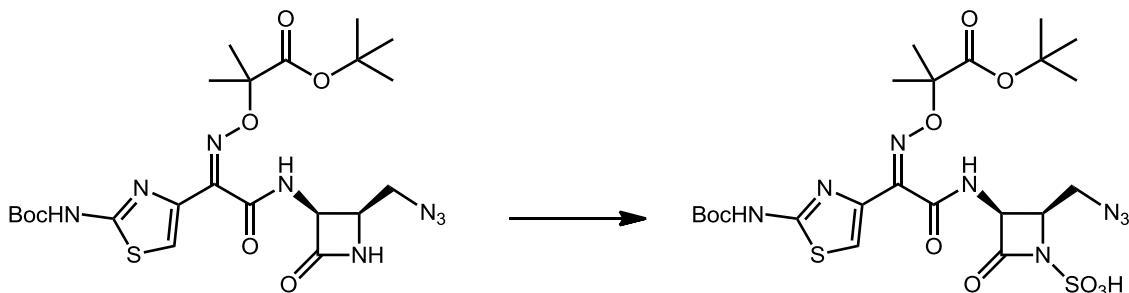
Проміжна сполука J. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(азидометил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)-2-метил-пропаноат



Стадія 1. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2S, 3S)-2-
(йодметил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропаноат. До
розчину проміжної сполуки Н (44,0 г, 83,4 ммоль), трифенілфосфіну (43,7 г, 166,8 ммоль) та
імідазолу (11,4 г, 166,8 ммоль) у ДХМ додавали порціями йод (42,3 г, 166,8 ммоль) протягом 5
хвилин. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин, розчин розводили
за допомогою ДХМ (300 мл), промивали насиченим водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (200 мл), водою,
сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок
очищали колонковою хроматографією (EtOAc-гексани, 25-75 %), отримуючи названу сполуку (33
г, 62 %) у вигляді жовтої твердої сполуки. РХМС: $m/z=638,0$ (M-1). Дані ^1H ЯМР співпадали з
даними, приведеними у патентному документі WO2012073138(A1).

Стадія 2. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(азидометил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-
(третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. До
розчину третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-(((2S, 3S)-2-
(йодметил)-4-оксоазетидин-3-іл)-аміно)-2-оксоетиліден)аміно)-окси)-2-метилпропаноату (24,0 г,
37,6 ммоль) у ТГФ (200 мл) при 0°C додавали ТЕА (10,5 мл, 75,2 ммоль), потім
тетрабутиламонію азид (13,9 г, 48,9 ммоль). Суміш підігрівали до кімнатної температури та
перемішували протягом ще 16 годин, після чого виливали у суміш води та льоду (200 мл) та
екстрагували за допомогою EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим
розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали
хроматографією на силікагелі, отримуючи названу сполуку (17,0 г, 82 %) у вигляді блідо-жовтої
твердої речовини. РХМС: $m/z=551,0$ (M-1). Дані ^1H ЯМР співпадали з даними, приведеними у
патентному документі WO2012073138(A1).

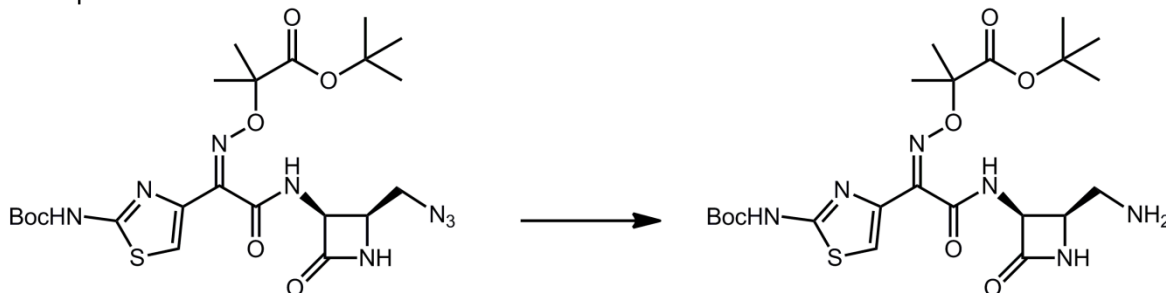
Проміжна сполука К. (2R, 3S)-2-(азидометил)-3-((Z)-2-(((1-(третбутокси)-2-метил-1-
оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-4-оксо-
азетидин-1-сульфонова кислота



До розчину проміжної сполуки J (500 мг, 0,905 ммоль) у ДМФА (8 мл) додавали $\text{SO}_3 \cdot \text{DMFA}$

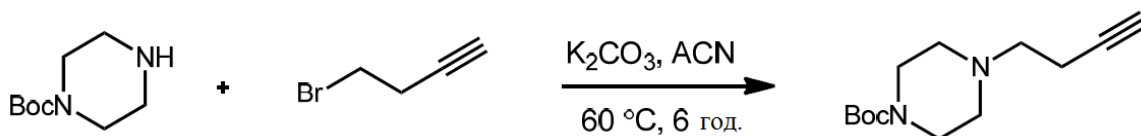
(1,38 г, 9,05 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин, розчин розводили за допомогою EtOAc (50 мл) та промивали водою, потім сольовим розчином до pH=7. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (500 мг, 87 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХМС: m/z=629,85 (M-1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,85 (с, 1H), 9,10 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,27 (д, J=11,1 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,37-5,13 (м, 1H), 3,83-3,54 (м, 2H), 1,46-1,41 (м, 4H), 1,43-1,35 (м, 7H).

Проміжна сполука L. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(амінометил)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропаноат



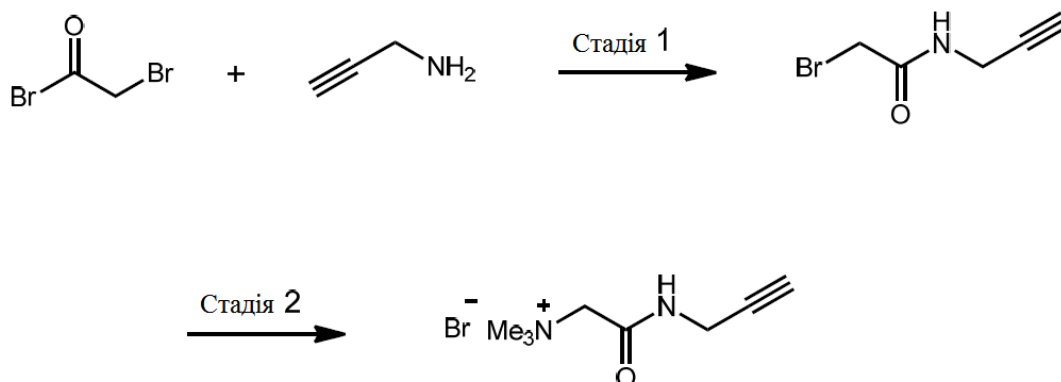
До розчину проміжної сполуки J (17,0 г, 30,8 ммоль) у EtOH (300 мл) додавали Pd на C (10 %, що містить вологу, 2,0 г) у атмосфері азоту. Колбу вакуумували та заповнювали за допомогою H₂ (3х), доводячи кінцевий тиск до 0,35 МПа. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім вилучали, фільтрували через целіт та концентрували під вакуумом, отримуючи названу неочищену сполуку (15,5 г, 96 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХМС: m/z=527,1 (M-1). Дані ¹H ЯМР відповідали даним, приведеним у патентному документі WO2012073138(A1).

Проміжна сполука M. Третбутил 4-(бут-3-ін-1-іл)-піперазин-1-карбоксилат



До розчину 1-Вос-піперазину (0,5 г, 2,68 ммоль) у ацетонітрилі (2,5 мл) додавали K₂CO₃ (0,55 г, 4,02 ммоль), потім 4-бром-1-бутин (0,39 г, 2,95 ммоль). Суміш нагрівали при 60°C протягом 6 годин, охолоджували до кімнатної температури, розводили водою та екстрагували за допомогою EtOAc (2×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (0,55 г, 86 %); РХМС: m/z=239,10 (M+1). Метод 2minLowp.

Проміжна сполука N. N, N,N-триметил-2-оксо-2-(проп-2-ін-1-іламіно)-етанамінію бромід

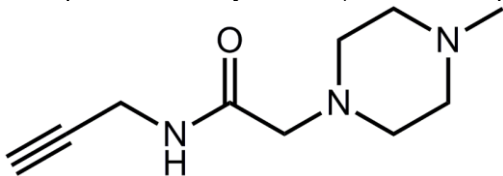


Стадія 1. 2-бром-N-(проп-2-ін-1-іл)ацетамід. До розчину бромацетилброміду (2,1 г, 10,34 ммоль) та триетиламіну (1,5 мл, 10,34 ммоль) у ДХМ (20 мл), охолодженого до 0°C, додавали по краплям розчин пропаргіламіну (0,57 г, 10,34 ммоль) у ДХМ (10 мл) протягом 5 хвилин, продовжуючи перемішувати. Суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин, після чого тверді речовини фільтрували, та фільтрат концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали колонковою хроматографією (діоксид кремнію 60-120 меш, 50 % EtOAc:гексан), отримуючи названу сполуку (1,3 г, 72 %) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини; РХМС: m/z=176,2 (M+1); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,68 (уш.с, 1H), 4,09 (дд, J=5,4, 2,6 Гц, 2H), 3,90 (с,

2H), 2,28 (т, J=2,6 Гц, 1H).

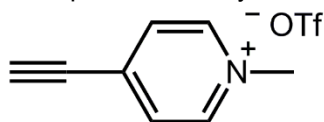
Стадія 2. N, N,N-триметил-2-оксо-2-(проп-2-ін-1-іламіно)-етанамінію бромід. До розчину 2-бром-N-(проп-2-ін-1-іл)-ацетаміду (0,6 г, 3,4 ммоль) у ацетонітрилі (5 мл) додавали триметиламін (30 % у MeOH, 5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин та концентрували під вакуумом. Отриманий залишок розтирали з ефіром, отримуючи названу сполуку (780 мг, 97 %); РХМС: m/z=155,1 (M+1); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,03 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,95 (дд, J=5,4, 2,6 Гц, 2H), 3,23 (с, 9H), 2,09 (с, 1H).

Проміжна сполука О. 2-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(проп-2-ін-1-іл)ацетамід



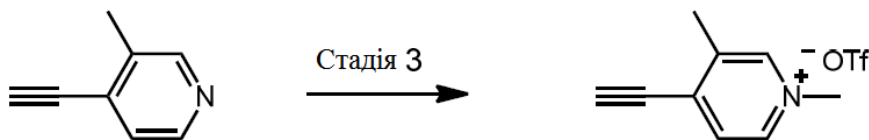
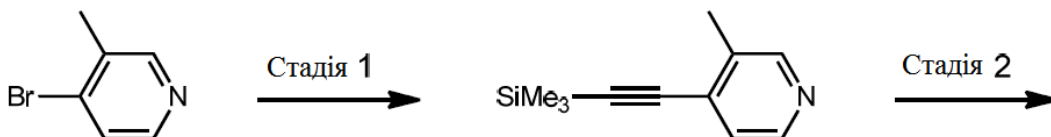
До розчину 2-бром-N-(проп-2-ін-1-іл)ацетаміду (0,7 г, 3,98 ммоль) у ДХМ (10 мл) додавали по краплям N-метилпіперазин (0,66 мл, 5,96 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, розводили за допомогою ДХМ та промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок розтирали з сумішшю ефір-пентан, отримуючи названу сполуку (0,38 г, 49 %); РХМС: m/z=196,15 (M+1); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,06 (д, J=6,1 Гц, 1H), 3,86 (дд, J=5,9, 2,5 Гц, 2H), 3,07 (т, J=2,5 Гц, 1H), 2,91 (с, 2H), 2,47-2,25 (м, 8H), 2,15 (с, 3H).

Проміжна сполука Р. 4-етиніл-1-метилпіридин-1-ію трифторметансульфонат



Синтезували у відповідності з Rubinsztajn et al. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 14, 1821-1824. До суспензії 4-етинілпіридину гідрохлориду (500 мг, 3,58 ммоль) у ДХМ (50 мл) при 0°C повільно додавали водний насичений розчин NaHCO₃ (10 мл). Після перемішування протягом 5 хвилин, шари розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, концентрували під вакуумом та піддавали впливу глибокого вакууму протягом 10 хвилин. Неочищений залишок розчиняли у ДХМ (10 мл), охолоджували до 0°C та додавали по краплям метилтрифлат (450 мкл, 3,94 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин при 0°C, додавали ефір, та осад збирали та сушили, отримуючи названу сполуку (870 мг, 91 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Дані аналізу співпадали з літературними даними.

Проміжна сполука Q. 4-етиніл-1,3-диметилпіридин-1-ію трифторметан-сульфонат



Стадія 1. 3-метил-4-((триметилсиліл)етиніл)піридин. До розчину 4-бром-3-метилпіридину гідрохлориду (5,0 г, 24,0 ммоль) у ТГФ (дегазованому, 80 мл) додавали йодид міді (450 мг, 2,40 ммоль) та триетиламін (20,0 мл, 143,9 ммоль). Після дегазації протягом 15 хвилин, додавали тетракс(трифенілфосфін)паладій (830 мг, 0,72 ммоль) та триметилсилілацетилен (6,10 мл, 43,16 ммоль). Суміш нагрівали при 50°C протягом 16 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гексани, 10 %) з одержанням названої сполуки (3,95 г, 87 %) прозорого темного масла.

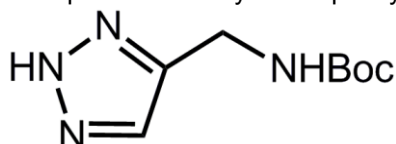
Стадія 2. 4-Етиніл-3-метилпіридин. Синтезували у відповідності з методом, описаним у

патентному документі WO2013/028590. До розчину 4-етиніл-3-метилпіридину (3,79 г, 20 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали TBAF (1M у ТГФ, 40 мл, 40 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, розчин концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гексани, 20-40 %), отримуючи названу сполуку (1,70 г, 72 %) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини.

Стадія 3. 4-етиніл-1,3-диметилпіридин-1-ію трифторметан-сульфонат

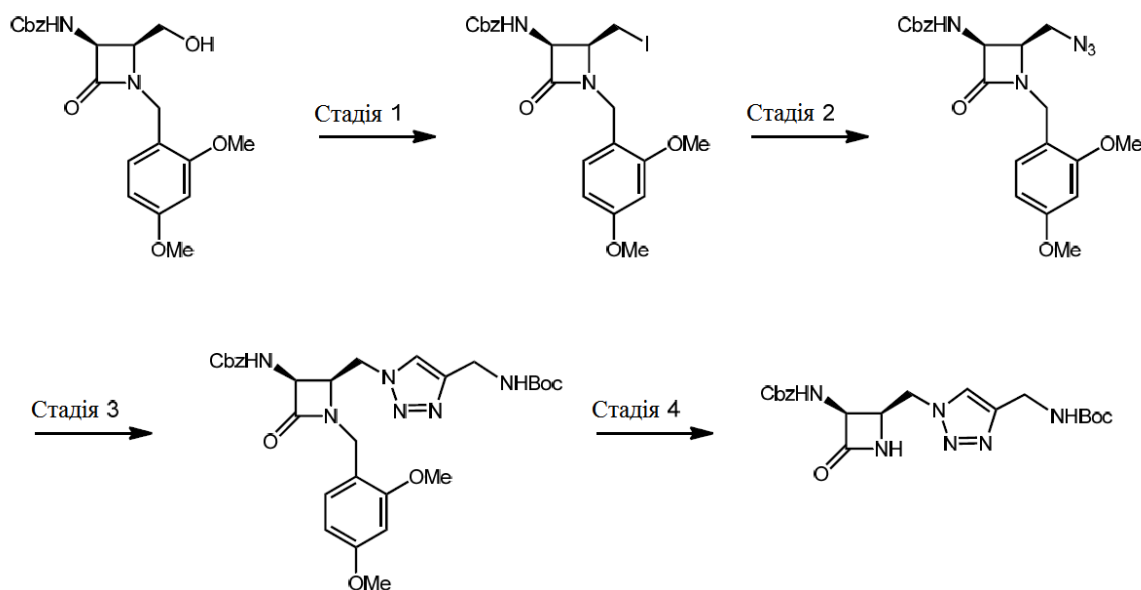
Синтезували у відповідності з Rubinsztajn et al. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 14, 1821-1824. До розчину 4-етиніл-3-метилпіридину (420 мг, 3,58 ммоль) у ДХМ (10 мл) при 0°C додавали по краплям метилтрифлат (450 мкл, 3,94 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин при 0°C, додавали ефір, та осад збирали та сушили, отримуючи названу сполуку (863 мг, 86 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

Проміжна сполука R. Третбутил ((2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)карбамат



До розчину N-Вос-пропаргіламіну (1,60 г, 10,3 ммоль) у суміші ДМФА:MeOH (4:1, 10 мл) додавали триметилсилілазид (2,0 мл, 15,2 ммоль) та CuI (95 мг, 0,50 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 100°C протягом 16 годин, після чого концентрували під вакуумом та очищали хроматографією на силікагелі, отримуючи названу сполуку (2,0 г, 99 %) у вигляді світло-жовтого масла; РХМС: m/z=196,9 (M-1).

Проміжна сполука S.



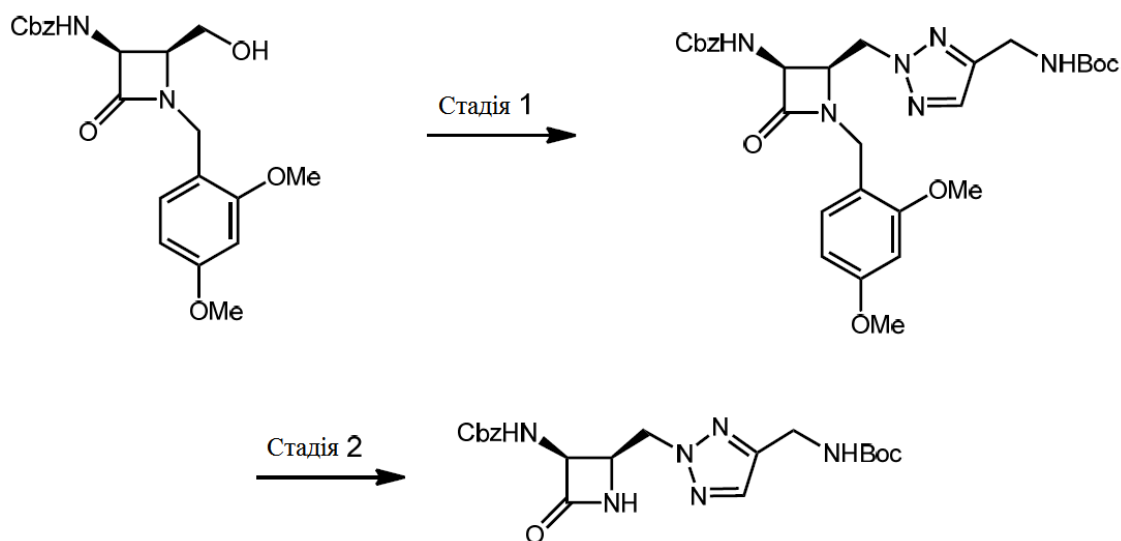
Стадія 1. Бензил ((2S, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(йод-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину проміжної сполуки G (10 г, 25 ммоль), трифенілфосфіну (19,6 г, 75 ммоль) та імідазолу (5,1 г, 75 ммоль) у ДХМ (150 мл) при 0°C додавали порціями йод (19 г, 75 ммоль) протягом 10 хвилин. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин, промивали насиченим водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок суспендували у EtOAc (150 мл) та перемішували протягом 16 годин, після чого фільтрували, потім промивали ацетоном та MeOH, отримуючи названу сполуку (9,8 г, 77 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: m/z=510,8 (M+1).

Стадія 2. Бензил ((2R, 3S)-2-(азидометил)-1-(2,4-диметокси-бензил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину бензил ((2S, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(йодметил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (5,00 г, 9,80 ммоль) у ТГФ (100 мл) при 0°C додавали ТЕА (2,73 г, 19,6 ммоль), потім розчин тетрабутиламонію азиду (3,62 г, 12,7 ммоль) у ТГФ. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин, суміш фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 2 %), отримуючи названу сполуку (3,4 г, 81 %) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 3. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-(азидометил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (3,00 г, 7,06 ммоль) у ДХМ (6 мл) додавали суміш ДМСО:вода:третбутанол (1:1:1, 6 мл), третбутил бут-3-ин-1-ілкарбамат (2,19 г, 14,1 ммоль), CuSO_4 (56 мг, 0,35 ммоль) та L-аскорбат натрію (2,01 мг, 10,6 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин, суміш частково концентрували та додавали воду, після чого тверді речовини збирали фільтрацією. Осад на фільтрі суспендували у ДХМ, фільтрували, та фільтрат концентрували, отримуючи названу сполуку (кількісно) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Стадія 4. До розчину продукту зі стадії 3 (7,06 ммоль) у ACN (50 мл) додавали персульфат калію (3,82 г, 14,1 ммоль), потім розчин дикалію фосфату (3,08 г, 17,7 ммоль) у воді (25 мл). Отриману суміш нагрівали до 90°C протягом 4 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та концентрували під вакуумом, видаляючи більшу частину ACN. Фільтрат екстрагували за допомогою EtOAc та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок промивали гексанами та ацетоном, отримуючи названу сполуку (1,72 г, 57 % за 2 стадії) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $m/z=431,1$ (M+1).

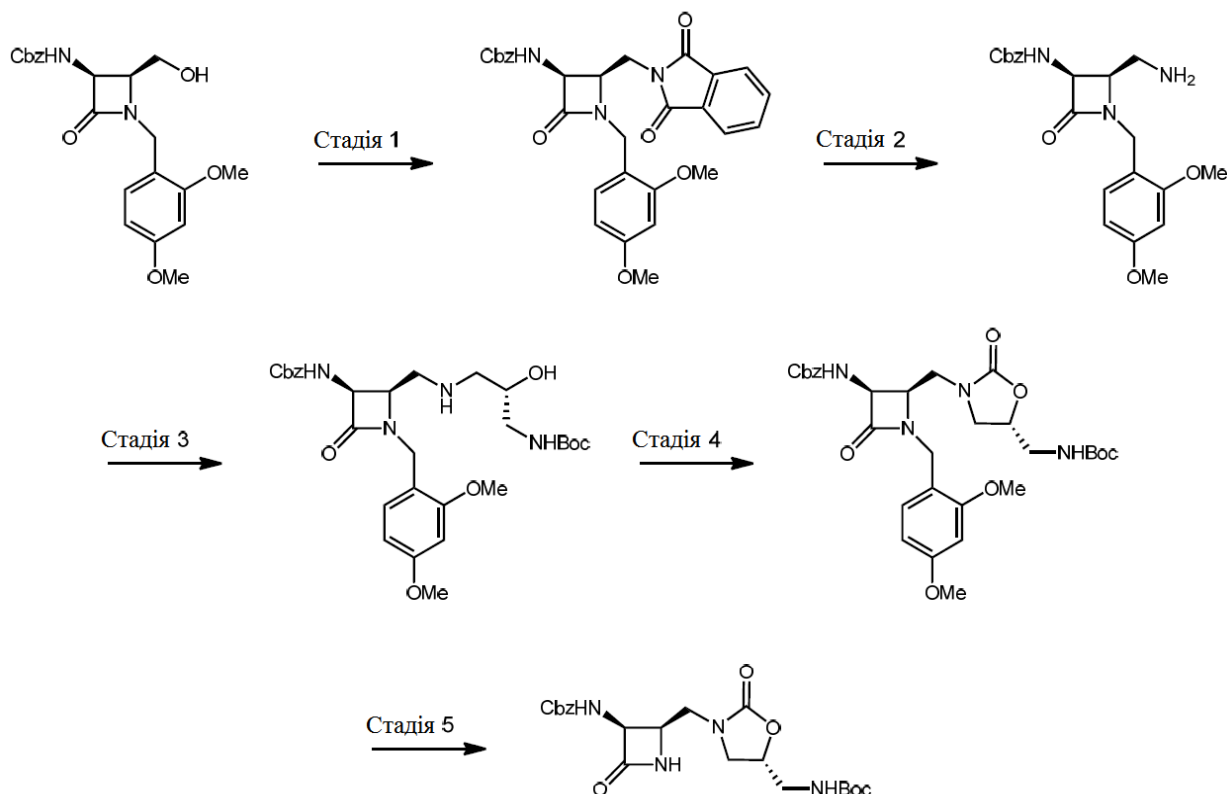
Проміжна сполука T.



Стадія 1. Проводили реакцію Міцунобу у відповідності із загальною методикою, використовуючи розчин проміжної сполуки G (5,00 г, 12,5 ммоль), третбутил ((2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)карбамат (2,97 мг, 15,0 ммоль), трифенілфосфін (3,93 мг, 15,0 ммоль) та DIAD (3,0 мл, 15 ммоль) у ТГФ (100 мл). Очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 2-5 %), отримуючи названу сполуку (12,6 г, забруднену трифенілфосфіноксидом) у вигляді білої піни.

Стадія 2. До розчину продукту зі стадії 1 (12,5 ммоль) у ACN (150 мл) додавали розчин персульфату калію (6,76 г, 25,0 ммоль) та дикалію фосфату (5,44 г, 31,2 ммоль) у воді (75 мл). Отриману суміш нагрівали до 90°C протягом 4 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, розводили водою та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар концентрували під вакуумом, та неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі, отримуючи названу сполуку (2,23 г, 41 % за 2 стадії) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $m/z=428,9$ (M-1).

Проміжна сполука U:



Стадія 1. Бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. Проводили реакцію Міцунобу у відповідності із загальною методикою, використовуючи проміжну сполуку G (5,00 г, 12,5 ммоль), фталімід (1,83 г, 12,5 ммоль), трифенілфосфін (3,93 г, 15,0 ммоль), DIAD (3,03 г, 15,0 ммоль) та ТГФ (150 мл). Після перемішування протягом 16 годин, утворений осад фільтрували, отримуючи названу сполуку (5,67 г, 85 %) у вигляді білої твердої речовини.

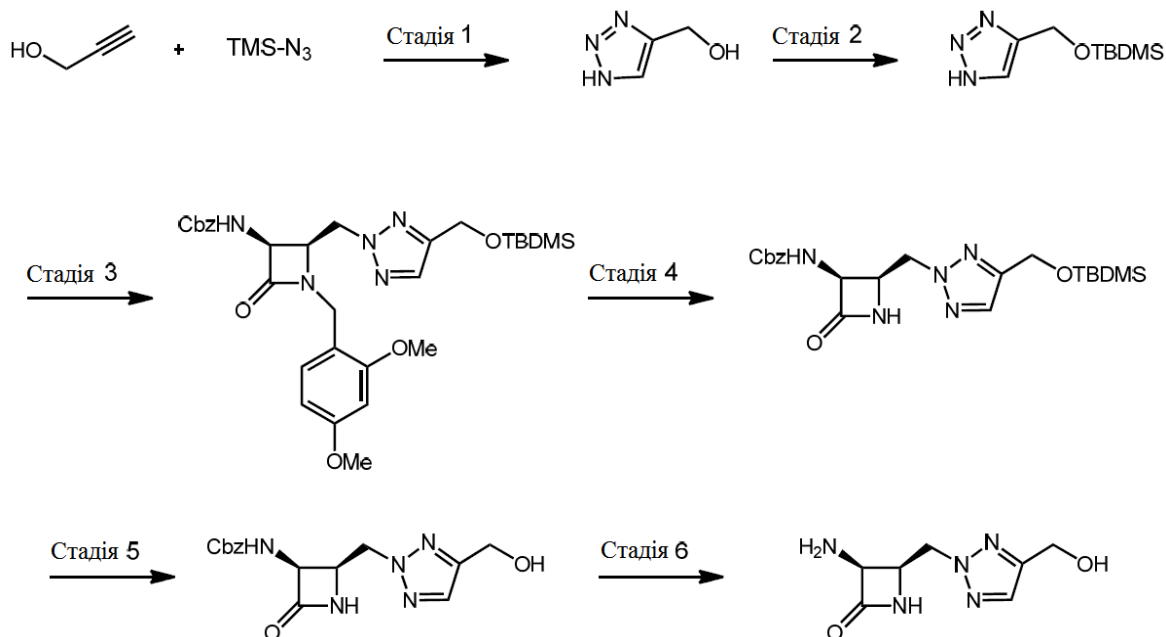
Стадія 2. Бензил ((2R, 3S)-2-(амінометил)-1-(2,4-диметокси-бензил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (4,40 г, 8,31 ммоль) у суміші ДХМ:MeOH (5:1, 60 мл) додавали гідрат гідразину (1,50 г, 25,0 ммоль). Після перемішування протягом 16 годин, осад відфільтровували, та фільтрат концентрували, отримуючи названу сполуку (кількісно) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія 3. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-(амінометил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (8,31 ммоль) у суміші ДХМ:MeOH (13:1, 43 мл) додавали (R)-третбутил (оксиран-2-ілметил)карбамат. Після перемішування протягом 16 годин, суміш концентрували під вакуумом та очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 2-10 %), отримуючи названу сполуку (2,2 г, 46 %) у вигляді білої піни.

Стадія 4. До розчину продукту зі стадії 3 (2,20 г, 3,85 ммоль) у ДХМ (100 мл) при 0°C додавали CDI (1,12 г, 6,92 ммоль). Після перемішування при 15°C протягом 2 годин, розчин концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 1-5 %) з одержанням названої сполуки (2,10 г, 91 %) у вигляді білої піни.

Стадія 5. До розчину продукту зі стадії 4 (2,10 г, 3,51 ммоль) у ACN (40 мл) додавали розчин персульфату калію (1,89 г, 7,02 ммоль) та дикалію фосфату (1,52 г, 8,75 ммоль) у воді (20 мл). Отриману суміш нагрівали до 90°C протягом 4 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Фільтрат концентрували, екстрагували за допомогою EtOAc, та органічний шар концентрували. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 2-5 %), отримуючи названу сполуку (660 мг, 42 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХМС: m/z=449,09 (M+1).

Проміжна сполука V.



Стадія 1. (1H-1,2,3-триазол-4-іл)метанол. До розчину пропаргілового спирту (11,2 г, 200 ммоль) у ДМФА (160 мл) та MeOH (40 мл) додавали CuI (1,9 г, 10 ммоль) та триметилсиліл азид (34,6 г, 300 ммоль). Після нагрівання до 100°C протягом 16 годин, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (можливо, кількісно). Неочищену сполуку використовували на наступній стадії без очищення.

Стадія 2. 4-(((третбутилдиметилсиліл)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол. До розчину (1H-1,2,3-триазол-4-іл)метанолу (30 г, 200 ммоль) у ДХМ (160 мл) додавали імідазол (20,4 г, 300 ммоль), потім порціями TBDMS-Cl (33,3 г, 220 ммоль) у твердому вигляді. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин, реакційну суміш фільтрували через целіт, та фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли у EtOAc (500 мл) та промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гексани, 5-30 %) з одержанням названої сполуки (30,2 г, 71 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Стадія 3. Бензил ((2R, 3S)-2-((4-(((третбутилдиметилсиліл)-окси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-1-(2,4-диметокси-бензил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину бензил ((2S, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(гідроксиметил)-4-оксо-азетидин-3-іл)карбамату (0,94 г, 2,34 ммоль), 4-(((третбутил-диметилсиліл)окси)метил)-1H-1,2,3-триазолу (0,5 г, 2,34 ммоль) та PPh₃ (0,74 г, 2,81 ммоль) у ТГФ (20 мл) при 0°C повільно додавали DIAD (0,57 г, 2,81 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин, реакційну суміш концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гексани, 20-30 %) з одержанням названої сполуки (1,25 г, 89 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХМС: m/z=594,3 (M-1).

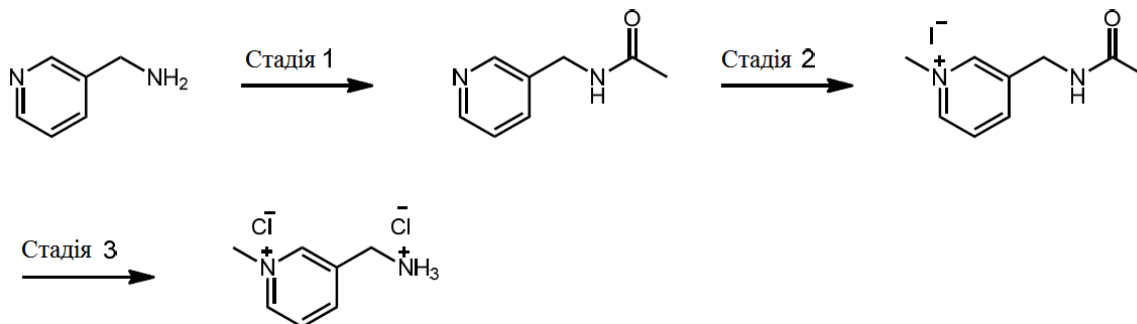
Стадія 4. Бензил ((2R, 3S)-2-((4-(((третбутилдиметилсиліл)-окси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-карбамат. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-((4-(((третбутилдиметил-силіл)окси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-1-(2,4-диметокси-бензил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (1,25 г, 2,1 ммоль) у CH₃CN (20 мл) додавали K₂S₂O₈ (0,73 г, 2,7 ммоль), потім розчин K₂HPO₄ (0,84 г, 4,8 ммоль) у воді (10 мл). Після перемішування при 90°C протягом 1 години, додавали ще K₂S₂O₈ (0,23 г, 0,84 ммоль). Після нагрівання при 90°C протягом ще 2 годин, реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок екстрагували за допомогою EtOAc (2×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 1-3 %) з одержанням названої сполуки (0,44 г, 47 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХМС: m/z=446,2 (M+1).

Стадія 5. Бензил ((2R, 3S)-2-((4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-((4-(((третбутилдиметилсиліл)окси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-карбамату (10,8 г, 24,4 ммоль) у ТГФ (100 мл) додавали повільно TBAF (1 M у ТГФ, 26,6 мл, 26,6

ммоль) протягом 15 хвилин. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, реакційну суміш концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 1-5 %) з одержанням названої сполуки (6,8 г, 85 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХМС: $m/z=330,0$ ($M+1$).

- 5 Стадія 6. (3S, 4R)-3-аміно-4-((4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-азетидин-2-он. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-((4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (1,54 г, 4,65 ммоль) у EtOH (50 мл) додавали Pd/C (10 %, 0,51 г, 4,65 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин, реакційну суміш фільтрували через шар целіту, та фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (можливо, кількісно). Неочищену речовину безпосередньо використовували на наступній стадії без очищення. РХМС: $R_t=0,12$ хвил., $m/z=198,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Проміжна сполука W. 3-(амоніометил)-1-метилпіридин-1-ію хлорид



Стадія 1. N-(піридин-3-ілметил)ацетамід

- 15 Синтезували у відповідності з Plater et al. Org. Biomol. Chem. 2009, 7, 1633. До розчину піридин-3-ілметанаміну (9,42 мл, 92 ммоль) у воді (103 мл) при 10 °C додавали оцтовий ангідрид (10,47 мл, 111 ммоль), перемішували при швидкості, при якій внутрішня температура не піднімалась вище 25°C. Після перемішування протягом ще 18 годин, розчин концентрували під вакуумом, потім разом випарювали з толуолом (3x) з одержанням названої сполуки (14,22 г, кількісно) у вигляді прозорого масла. РХМС: $R_t=0,12$ хвил., $m/z=151,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,49 (д, $J=2,4$ Гц, 2H) 7,65 (дд, $J=7,8, 1,6$ Гц, 1H) 7,30-7,24 (м, 1H) 6,59-6,49 (м, 1H) 4,43 (д, $J=6,0$ Гц, 2H) 2,02 (с, 3H).

Стадія 2. 3-(ацетамідометил)-1-метилпіридин-1-ію йодид.

- 25 До розчину N-(піридин-3-ілметил)ацетаміду (13,89 г, 92 ммоль) у ДХМ при 0°C додавали метилйодид (8,10 мл, 129 ммоль). Охолоджуючу баню видаляли через 10 хвилин, та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин, після чого його концентрували під вакуумом та використовували без очищення на стадії 3. РХМС: $R_t=0,18$ хвил., $m/z=164,9$ ($M+$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,91-8,87 (м, 2H) 8,58 (уш.с, 1H) 8,42 (д, $J=8,0$ Гц, 1H) 8,09 (т, $J=7,0$ Гц, 1H) 4,43 (д, $J=5,9$ Гц, 2H) 4,35 (с, 3H) 1,92 (с, 3H).

- 30 Стадія 3. 3-(амоніометил)-1-метилпіридин-1-ію хлорид

- Суспензію 3-(ацетамідометил)-1-метилпіридин-1-ію йодиду (26,9 г, 92 ммоль) у HCl (6N, 307 мл, 1,84 моль) нагрівали до 100°C протягом 3 годин. Розчин концентрували при зниженому тиску (температура бані 80°C). Отримане червоне масло отвердівали протягом ночі та розтирали з MeOH та фільтрували з одержанням названої сполуки (8,76 г, 49 %) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини. Фільтрат концентрували до червоного масла, яке після стояння протягом 4 днів перетворювалось у тверду речовину, яку збирали та промивали холодним MeOH, отримуючи другу партію (6,5 г, 36 %). РХМС: $R_t=0,11$ хвил., $m/z=123,0$ ($M+$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.ч. 9,18 (с, 1H) 9,03 (д, $J=6,0$ Гц, 1H) 8,66 (д, $J=8,1$ Гц, 1H) 8,45 (уш.с, 3H) 8,24 (т, $J=7,0$ Гц, 1H) 4,38 (с, 3H) 4,30 (с, 2H).

- 40 Описані вище проміжні сполуки та аналогічні сполуки, отримані за такими ж способами, можуть бути використані для одержання сполук формули (I) у відповідності з приведеними у винаході схемами синтезів. Наступні приклади ілюструють синтез вибраних сполук формули (I) та пропонують методи, які можуть бути адаптовані для синтезу інших сполук формули (I).

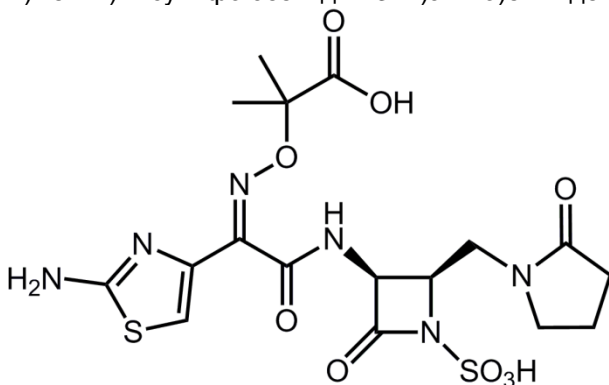
- 45 Приклад 1. 2-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксопіролідин-1-іл)метил)-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

- Стадія 1. Третбутил 2-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксо-піролідин-1-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)етиліден)-аміно)-окси)-2-метилпропанат. Розчин проміжної сполуки L (100 мг, 0,190 ммоль), метил-4-бромбутирату (25 мкл, 0,194 ммоль) та TEA (27 мкл, 0,194 ммоль) у ДМФА (1,3 мл) нагрівали до 70°C протягом 16 годин при перемішуванні, після чого температуру піднімали до 90°C. Після 6 годин додаткового

нагрівання, розчин розводили за допомогою HCl (1N) та EtOAc. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2x), та об'єднані органічні шари промивали водним 5 % розчином LiCl, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 50-100 %, потім MeOH-EtOAc, 0-7 %), отримуючи названу сполуку (21 мг, 18 %) у вигляді піни. PXMC: R_f=0,88 хвил., m/z=595,4 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. (3S, 4R)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксо-піролідин-1-іл)метил)-азетидин-1-сульфонова кислота. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксопіролідин-1-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)-етиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (43 мг, 0,072 ммоль) у ДМФА (725 мкл) обробляли за допомогою SO₃·ДМФА (111 мг, 0,725 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім розводили за допомогою EtOAc та виливали у водний розчин LiCl (5 %). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2x), та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом, отримуючи названу неочищену сполуку (55 мг) у вигляді білої твердої речовини. PXMC: R_t=0,77 хвил., m/z=675,3 (M+1). Метод 2m_acidic. Неочищену сполуку використовували на стадії 3 без додаткового очищення.

Стадія 3. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксо-піролідин-1-іл)метил)-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



Слідували загальній методиці видалення захисної групи за допомогою кислоти, використовуючи (3S, 4R)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксо-піролідин-1-іл)метил)-азетидин-1-сульфову кислоту (55 мг, 0,072 ммоль), ДХМ (720 мкл) та ТФОК (333 мкл, 4,32 ммоль). Неочищений залишок очищали методом ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (6 мг, 16 %) у вигляді білої твердої речовини. PXMC: R_f=0,35 хвил., m/z=519,0 (M+1). Метод 2m_acidic. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,17 (с, 1H), 5,46 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,71-4,64 (м, 1H), 3,92 (дд, J=14,7, 8,7 Гц, 1H), 3,71-3,55 (м, 2H), 3,49 (дд, J=14,7, 4,1 Гц, 1H), 2,42 (тд, J=8,0, 4,8 Гц, 2H), 2,08 (п, J=7,6 Гц, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,54 (с, 3H).

Приклад 2. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

Стадія 1. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((2-третбутилдиметилсиліл)-окси)етил)аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. Розчин проміжної сполуки L (500 мг, 0,949 ммоль) та (2-брометокси)третбутил-диметилсилану (204 мкл, 0,949 ммоль) у ACN (3,2 мл) нагрівали при 80°C у мікрохвильовій печі протягом 30 хвилин, потім витримували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Повторно нагрівали до 100 °C протягом 45 хвилин у мікрохвильовій печі, потім витримували при кімнатній температурі протягом 12 годин, після чого розчин розводили за допомогою EtOAc та промивали водним розчином карбонату натрію (2 M), сушили над сульфатом натрію та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-100 % потім MeOH-ДХМ, 10 %) з одержанням названої сполуки (111 мг, 17 %). PXMC: R_f=1,03 хвил., m/z=685,4 (M+1). Метод 2m_acidic. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,30 (уш.с, 1H) 5,57-5,50 (м, 1H) 4,09-4,01 (м, 1H) 3,77-3,61 (м, 3H) 3,09 (дд, J=12,6, 3,7 Гц, 1H) 2,87-2,71 (м, 3H) 1,56 (с, 6H) 1,53 (с, 9H) 1,44 (с, 9H) 0,86 (с, 9H) 0,03 (с, 3H), 0,03 (с, 3H).

Стадія 2. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((2-гідроксиетил)аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксо-етиліден)-аміно)окси)-2-метил-

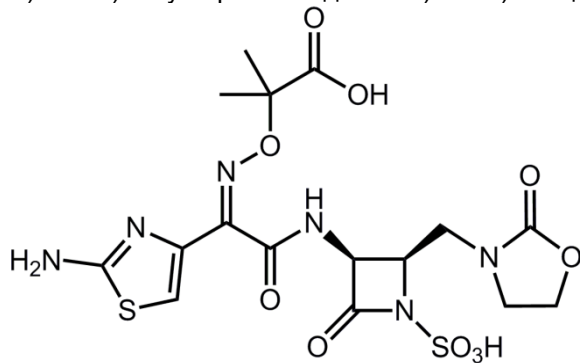
пропаноат. Синтезували у відповідності з Seki et al. Synlett 1995, 609-611. До розчину третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((2-((третбутилдиметилсиліл)окси)етил)аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноату (111 мг, 0,162 ммоль) у ДМФА:NMP (2,7:1, 1,62

мл) додавали гідрофторид фториду амонію (37,0 мг, 0,648 ммоль). Після перемішування протягом 65 годин, розчин розводили водою та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили над сульфатом натрію та концентрували під вакуумом з одержанням неочищеної названої сполуки (92 мг, 99 %). Неочищений матеріал безпосередньо використовували на стадії 3. РХМС: $R_t=0,76$ хвил., m/z 571,3 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)-етиліден)-аміно)окси)-2-метилпропаноат. Синтезували у відповідності з патентним документом PCT Int. Appl. 2011061760. Розчин трет-бутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((2-гідроксиетил)аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноату (92 мг, 0,161 ммоль) у хлороформі (806 мкл) обробляли за допомогою CDI (131 мг, 0,806 ммоль), Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин, розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-10 %), отримуючи названу сполуку (91 мг, 95 %) у вигляді помаранчевого масла. РХМС: $R_t=0,86$ хвил., $m/z=597,2$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. (3S, 4R)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-азетидин-1-сульфонова кислота. Розчин третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)-етиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (91 мг, 0,153 ммоль) у ДМФА (об'єм 763 мкл) обробляли за допомогою $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (234 мг, 1,525 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином (3 x), сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (100 мг, 97 %) у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХМС: $R_t=0,78$ хвил., $m/z=677,3$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 5. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



Слідували загальній методиці видалення захисної групи за допомогою кислоти, використовуючи (3S, 4R)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-азетидин-1-сульфову кислоту (100 мг, 0,148 ммоль), ДХМ (1,5 мл) та ТФОК (569 мкл, 7,39 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19x100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода та модифікатор 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (10 мг, 12 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $R_t=0,32$ хвил., $m/z=521,0$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,33 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,22 (дд, $J=8,8, 5,7$ Гц, 1H), 4,23-4,11 (м, 3H), 3,75-3,62 (м, 2H можливо; перекривається піком води), 3,60-3,51 (м, 1H можливо; перекривається піком води), 3,34 (дд, $J=14,6, 5,5$ Гц, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,40 (с, 3H).

Приклад 3. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксоімідазолідин-1-іл)метил)-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

Стадія 1. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)-карбоніл)-аміно)етил)аміно)метил)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. Розчин проміжної сполуки L (650 мг, 1,234

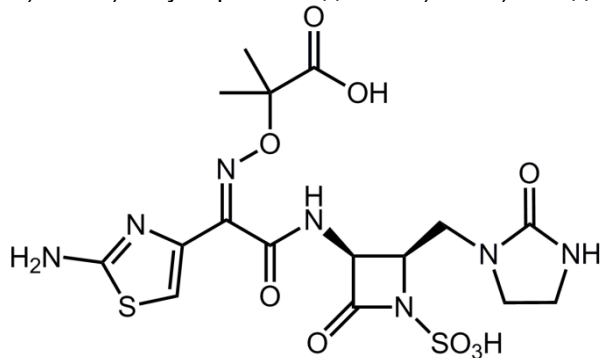
ммоль) та (9H-флуорен-9-іл)метил (2-оксоетил)карбамату (365 мг, 1,234 ммоль) у DCE (12,3 мл) обробляли за допомогою триацетоксидриду натрію (1,377 г, 6,17 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 18 годин, суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-10 %), отримуючи названу сполуку (435 мг, 45 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $R_t=1,00$ хвил., $m/z=792,3$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,11 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,89 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,41 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,32 (тд, $J=7,4, 1,2$ Гц, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,19 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,20 (дд, $J=9,1, 5,0$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,24-4,17 (м, 1H), 3,76 (ддд, $J=8,8, 5,3, 3,7$ Гц, 1H), 3,11-2,97 (м, 2H), 2,76 (дд, $J=12,5, 3,7$ Гц, 1H), 2,63-2,52 (м, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,42 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

Стадія 2. Третбутил 2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-(((2-аміноетил)аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. Розчин третбутил 2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-(((2-аміноетил)аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноату (435 мг, 0,549 ммоль) у ДМФА (2,75 мл) обробляли піперидином (1,1 мл, 11 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, розчин розводили толуолом та концентрували (3х). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (238 мг, 64 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,68$ хвил., $m/z=570,3$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,12 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,17 (дд, $J=8,3, 4,9$ Гц, 1H), 3,76 (дт, $J=8,7, 4,7$ Гц, 1H), 2,81-2,51 (м, 6H), 1,44 (с, 9H), 1,41 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

Стадія 3. Третбутил 2-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксоімідазолідин-1-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)-етиліден)аміно)-окси)-2-метилпропаноат. До розчину третбутил 2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-(((2-аміноетил)аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)-окси)-2-метилпропаноату (100 мг, 0,151 ммоль) у хлороформі (756 мкл) додавали CDI (98 мг, 0,604 ммоль), потім TEA (105 мкл, 0,756 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (73 мг, 81 %) у вигляді білої твердої речовини. Цю неочищену речовину використовували на стадії 4. РХМС: $R_t=0,70$ хвил., $m/z=596,2$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$.

Стадія 4. (3S, 4R)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксоімідазолідин-1-іл)-метил)азетидин-1-сульфонова кислота. Розчин третбутил 2-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксоімідазолідин-1-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)-етиліден)аміно)-окси)-2-метилпропаноату (73 мг, 0,123 ммоль) у ДМФА (613 мкл) обробляли за допомогою $\text{SO}_3 \cdot \text{ДМФА}$ (94 мг, 0,613 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином (3х), сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (99 мг) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $R_t=0,74$ хвил., $m/z=676,3$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$.

Стадія 5. 2-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксоімідазолідин-1-іл)метил)-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (3S, 4R)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-

іл)-ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксоімідазолідин-1-іл)метил)азетидин-1-сульфонову кислоту (99 мг, 0,147 ммоль), ДХМ (1,47 мл) та ТФОК (566 мкл, 7,35 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (4,8 мг) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,31$ хвил., $m/z=520,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,25 (дд, $J=9,0$, 5,0 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,21 (дд, $J=9,0$, 5,8 Гц, 1H), 4,06-4,00 (м, 1H), 3,65 (дд, $J=14,5$, 4,7 Гц, 1H), 3,33-3,30 (м, 1H можливо; перекривається піком води), 3,25 (дд, $J=14,5$, 6,9 Гц, 2H можливо; перекривається піком води), 3,17 (ддд, $J=16,7$, 8,6, 6,7 Гц, 2H), 1,43 (с, 3H), 1,42 (с, 3H).

Приклад 4. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-(амінометил)-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

Стадія 1. У посудину для проведення реакцій при підвищеному тиску об'ємом 75 мл завантажували проміжну сполуку А (1,50 г, 3,13 ммоль), проміжну сполуку В (1,108 г, 4,70 ммоль), K_2CO_3 (1,733 г, 12,54 ммоль), NaI (564 мг, 3,76 ммоль) та ДМФА (10 мл), потім нагрівали до 70°C при перемішуванні. Через 3 години, додавали ще проміжної сполуки В (1,108 г, 4,70 ммоль), K_2CO_3 (1,733 г, 12,54 ммоль) та NaI (394 мг, 2,63 ммоль) та продовжували нагрівання. Після сумарно 8 годин нагрівання, суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили, використовуючи EtOAc/сольовий розчин, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2х), та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (3х), сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок об'єднували з іншим зразком, отриманим за такою ж методикою та з такими ж кількостями реагентів, та очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ, 0-30 %), отримуючи ізомер 2H-тетразолу (2,15 г, 60 %) та ізомер 1H-тетразола (443 мг, 12 %) у вигляді білих твердих речовин. А-РХМС: $R_t=0,97$ хвил., $m/z=582,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. В-РХМС: $R_t=0,93$ хвил., $m/z=582,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. Синтезували у відповідності з Mastalerz et al. J. Med. Chem. 1988, 31, 1190. До розчину ізомеру 2H-тетразолу (2,15 г, 3,70 ммоль) зі стадії 1 у ACN:вода (2:1, 61,5 мл) додавали $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,40 г, 5,18 ммоль), потім K_2HPO_4 (837 мг, 4,81 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 90°C протягом 1,5 годин, після чого додавали ще $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (300 мг, 1,11 ммоль) та K_2HPO_4 (167 мг, 0,961 ммоль). Після 3,5 годин додаткового нагрівання при 90°C, реакційну суміш розводили за допомогою ACN та концентрували під вакуумом, видаляючи більшу частину ACN. Суміш розводили, використовуючи воду/EtOAc, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (5х), та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ, 50 %) з одержанням названої сполуки (785 мг, 49 %). РХМС: $R_t=0,77$ хвил., $m/z=432,3$. ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (500 МГц, ACN- d_3) δ 7,49-7,30 (м, 5H), 6,76 (уш.с, 1H), 6,55-6,41 (м, 1H), 5,85 (уш.с, 1H), 5,03-5,21 (м, 3H), 4,88-4,71 (м, 2H), 4,52-4,43 (м, 3H), 4,39-4,24 (м, 1H), 1,50-1,35 (м, 9H).

Стадія 3. Третбутил ((2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-тетразол-5-іл)метил)карбамат. Синтезували у відповідності з методикою, описаною у Malmström et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 5293. Колбу з розчином сполуки зі стадії 2 (785 мг, 1,819 ммоль) у EtOAc:MeOH (5:1, 65 мл) вакуумували та заповнювали аргонном (2х), потім додавали Pd на C (10 %, 581 мг). Систему вакуумували та заповнювали H_2 (3х). Після 21 години перемішування, суміш фільтрували через целіт, промиваючи за допомогою MeOH, концентрували під вакуумом, розчиняли у толуолі та повторно концентрували (3х). Неочищений залишок використовували на наступній стадії без очищення. РХМС: $R_t=0,37$ хвил., $m/z=298,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-метил)-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат.

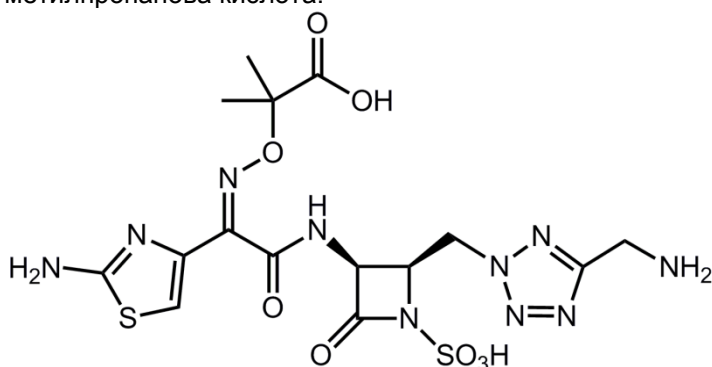
До розчину (Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-оцтової кислоти (938 мг, 2,18 ммоль) у ДХМ:ДМФА (5:1, 8,5 мл) при 0°C додавали DIPEA (953 мкл, 5,46 ммоль), потім HATU (830 мг, 2,18 ммоль). До отриманого розчину додавали розчин третбутил ((2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-тетразол-5-іл)метил)карбамату (541 мг, 1,82 ммоль) у ДХМ:ДМФА (5:1, 8,5 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім концентрували під вакуумом, розчиняли у EtOAc та промивали сольовим розчином. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc, та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (3х), сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на

силікагелі (ацетон-ДХМ, 30-50 %), отримуючи названу сполуку (897 мг, 70 %) у вигляді пурпурової твердої речовини. РХМС: $R_f=1,01$ хвил., $m/z=709,3$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 5. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((5-(((третбутокси-карбоніл)-аміно)-метил)-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота.

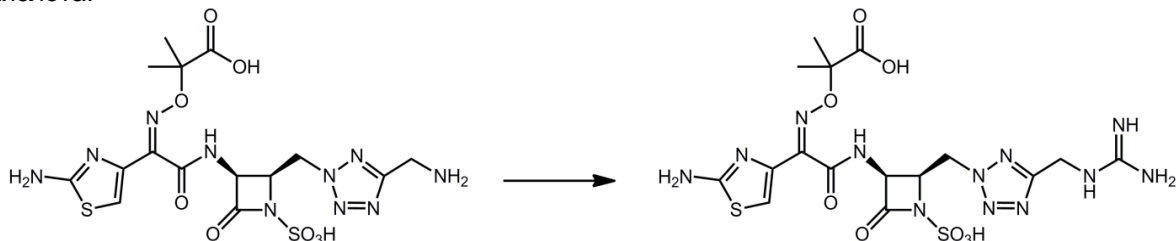
Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-(((третбутокси-карбоніл)аміно)метил)-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (200 мг, 0,282 ммоль) у ДМФА (2 мл) обробляли за допомогою $\text{SO}_3 \cdot \text{ДМФА}$ (432 мг, 2,82 ммоль). Пурпуровий розчин відразу ставав зеленим. Після 20 хвилин перемішування, додавали ще $\text{SO}_3 \cdot \text{ДМФА}$ (432 мг, 2,82 ммоль). Через ще 20 хвилин, додавали ще $\text{SO}_3 \cdot \text{ДМФА}$ (432 мг, 2,82 ммоль). Через 20 хвилин розчин розводили сумішшю EtOAc/сольовий розчин, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3х), та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (185 мг, 83 %). РХМС: $R_f=0,91$ хвил., $m/z=789,1$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 6. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-(амінометил)-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((5-(((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфову кислоту (185 мг, 0,234 ммоль), ДХМ (2,34 мл) та ТФОК (1,08 мл, 14,06 ммоль), протягом 1,5 годин. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (55,5 мг, 45 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_f=0,30$ хвил., $m/z=533,0$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 9,34 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,55 (уш.с, 3H), 7,34 (уш.с, 2H), 6,73 (с, 1H), 5,37 (дд, $J=8,7$, 5,5 Гц, 1H), 5,19-5,13 (м, 1H), 5,01-4,94 (м, 1H), 4,62-4,57 (м, 1H), 4,43-4,37 (м, 2H), 1,38 (с, 3H) 1,34 (с, 3H).

Приклад 5. 2-(((Z)-2-((1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((5-(гуанідинометил)-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



До розчину 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-(амінометил)-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанової кислоти (20 мг, 0,038 ммоль) та піразол-1-карбоксамідину гідрохлориду (11,6 мг, 0,079 ммоль) у ДМФА (376 мкл) додавали DIPEA (26,2 мкл, 0,150 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 годин, розчин концентрували під вакуумом. Додавали толуол та повторно концентрували (3х). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (11 мг, 45 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_f=0,31$ хвил., $m/z=575,2$ (M+1). Метод

2m_acidic. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,49-7,04 (м, 5H), 6,74 (уш.с, 1H), 5,26 (уш.с, 1H), 5,14-5,07 (м, 1H), 4,98-4,90 (м, 1H), 4,65 (уш.с, 2H), 4,59-4,52 (м, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Приклад 6. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-(амінометил)-1H-тетразол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

Стадія 1. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 2, використовуючи відповідний ізомер 1H-тетразолу, отриманий на стадії 1 у прикладі 4 (442 мг, 0,760 ммоль), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (288 мг, 1,064 ммоль) та K_2HPO_4 (172 мг, 0,988 ммоль) у ACN :вода (2:1, 12,6 мл) при 90°C протягом 1,5 годин. Додавали ще $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (62 мг, 0,228 ммоль) та K_2HPO_4 (42 мг, 0,198 ммоль) та нагрівали протягом ще 3,5 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, розводили за допомогою ACN та концентрували під вакуумом, видаляючи більшу частину ACN . Суміш розводили водою/ EtOAc , та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (5х), та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 . Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ, 50 %), з одержанням названої сполуки (179 мг, 54 %). РХМС: $R_f=0,72$ хвил., $m/z=432,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. Третбутил ((1-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-1H-тетразол-5-іл)метил)карбамат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 3, використовуючи продукт зі стадії 1 (179 мг, 0,415 ммоль) та Pd на C (10 %, 132 мг) у EtOAc : MeOH (10:1, 13,8 мл), протягом 21 години. Неочищений залишок використовували на наступній стадії без очищення. РХМС: $R_f=0,37$ хвил., $m/z=298,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

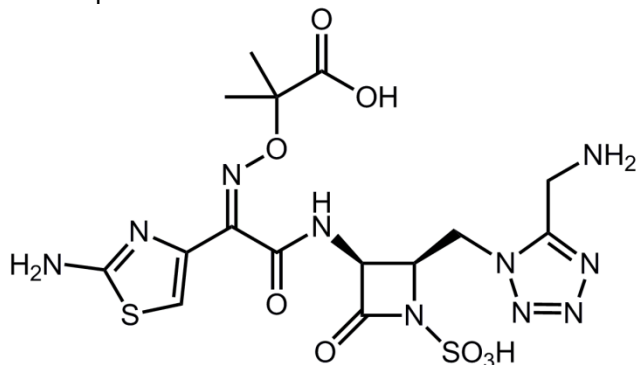
Стадія 3. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-метил)-1H-тетразол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанат.

Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 3, використовуючи (Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-оцтову кислоту (214 мг, 0,498 ммоль), DIPEA (953 мкл, 5,46 ммоль) та HATU (830 мг, 2,18 ммоль) у ДХМ:ДМФА (5:1, 3,6 мл) при 0°C , потім розчин третбутил ((1-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-1H-тетразол-5-іл)метил)карбамату (123 мг, 0,415 ммоль) у ДХМ:ДМФА (4,3:1, 3,7 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, суміш піддавали аналогічній обробці, потім очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ), отримуючи названу сполуку (174 мг, 59 %) у вигляді світло-пурпурової твердої речовини. РХМС: $R_f=1,03$ хвил., $m/z=709,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((5-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-метил)-1H-тетразол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота.

Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 4, використовуючи третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-метил)-1H-тетразол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанат (100 мг, 0,141 ммоль) та SO_3 :ДМФА (216 мг, 1,41 ммоль) у ДМФА (1,4 мл), протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Піддавали аналогічній обробці з одержанням названої сполуки (100 мг, 89 %). РХМС: $R_f=0,91$ хвил., $m/z=789,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 5. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-(амінометил)-1H-тетразол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((5-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-метил)-1H-тетразол-1-іл)метил)-4-

оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (100 мг, 0,126 ммоль), ДХМ (1,26 мл) та ТФОК (584 мкл, 7,58 ммоль), протягом 1,5 годин. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (18,7 мг, 28 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_f=0,31$ хвил., $m/z=533,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,21 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,28 (с, 2H), 6,79 (с, 1H), 5,35 (дд, $J=8,8$, 5,8 Гц, 1H), 4,79-4,61 (м, 2H), 4,59-4,53 (м, 1H), 4,47-4,35 (м, 2H), 1,36 (уш.с, 6H).

Приклад 7. 2-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)-аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

Стадія 1, сполука 1. Бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметокси-бензил)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат.

Стадія 1, сполука 2. Бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметокси-бензил)-2-((5-метил-1H-тетразол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат.

Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 1, використовуючи проміжну сполуку А (1,0 г, 2,1 ммоль), 5-метил-2H-тетразол (527 мг, 6,27 ммоль), K_2CO_3 (1,44 г, 10,5 ммоль), NaI (470 мг, 3,13 ммоль) у ДМФА (10 мл), при 70°C протягом 4 годин. Додаткового введення реагенту не було потрібно. Після охолодження до кімнатної температури, розводили за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ), отримуючи названу сполуку 1 (680 мг, 70 %) та названу сполуку 2 (221 мг, 23 %) у вигляді твердих речовин. 1-РХМС: $R_f=0,87$ хвил., $m/z=467,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 2-РХМС: $R_f=0,80$ хвил., $m/z=467,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. Бензил ((2R, 3S)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 2, використовуючи бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((5-метил-2H-тетразол-1-іл)метил)-4-оксо-азетидин-3-іл)карбамат (202 мг, 0,433 ммоль), $K_2S_2O_8$ (164 мг, 0,606 ммоль) та K_2HPO_4 (98 мг, 0,563 ммоль) у ACN:вода (2:1, 7,4 мл), при 90°C протягом 1,5 годин. Додавали ще $K_2S_2O_8$ (35 мг, 0,13 ммоль) та K_2HPO_4 (20 мг, 0,11 ммоль) та нагрівали протягом ще 30 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури, потім концентрували під вакуумом. Суміш розводили за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-10 %), з одержанням названої сполуки (111 мг, 81 %). РХМС: $R_f=0,58$ хвил., $m/z=317,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43-7,30 (м, 5H), 6,34 (уш.с, 1H), 6,01 (уш.с, 1H), 5,28-5,21 (м, 1H), 5,20-5,12 (м, 3H), 4,92 (дд, $J=14,3$, 3,9 Гц, 1H), 4,68 (дд, $J=14,2$, 7,9 Гц, 1H), 4,48-4,27 (м, 2H), 2,53 (с, 3H).

Стадія 3. (3S, 4R)-3-аміно-4-((5-метил-2H-тетразол-2-іл)-метил)азетидин-2-он. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 3, використовуючи бензил ((2R, 3S)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат (111 мг, 0,351 ммоль) та Pd на C (10 %, 50 мг) у EtOAc:MeOH (5:1, 7,0 мл), протягом 3 годин. Неочищений залишок використовували на наступній стадії без очищення. РХМС: $R_f=0,14$ хвил., $m/z=183,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. Третбутил 2-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 3, використовуючи (Z)-2-(((1-(третбутокси)-2-метил-1-оксо-пропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)оцтову кислоту (130 мг, 0,302 ммоль), DIPEA (158 мкл, 0,906 ммоль) та HATU (138 мг, 0,362 ммоль) у ДХМ:ДМФА (2:1, 3,0 мл) при 0°C, потім розчин (3S, 4R)-3-аміно-4-((5-метил-2H-тетразол-2-іл)метил)азетидин-2-ону (55 мг, 0,30 ммоль) у ДХМ:ДМФА (2:1, 3,0 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, концентрували під вакуумом, розчиняли у EtOAc, промивали водою, потім сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ), отримуючи названу сполуку (179 мг, 99 %) у вигляді твердої речовини. РХМС: $R_f=0,93$ хвил., $m/z=594,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 5. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту.

Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 4, використовуючи третбутил 2-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропаноат (179 мг, 0,302 ммоль) та SO_3 :ДМФА (462 мг, 3,02 ммоль) у ДМФА (3,0 мл), протягом 1 години

при кімнатній температурі. Розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (кількісно). PXMC: $R_t=0,80$ хвил., $m/z=674,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 6. 2-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)-аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота. Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((5-метил-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (203 мг, 0,302 ммоль), ДХМ (3,0 мл) та ТФОК (1,39 мл, 18,1 ммоль), протягом 2 годин. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (37 мг, 24 %) у вигляді білого порошку. PXMC: $R_t=0,35$ хвил., $m/z=518,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,03 (с, 1H), 5,37 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,08-4,97 (м, 1H), 4,90-4,80 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,31 (с, 3H).

Приклад 8. 2-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((5-метил-1H-тетразол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)-аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

Стадія 1. Бензил ((2R, 3S)-2-((5-метил-1H-тетразол-1-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-карбамат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 2, використовуючи бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((5-метил-1H-тетразол-1-іл)метил)-4-оксо-азетидин-3-іл)карбамат (221 мг, 0,474 ммоль), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (179 мг, 0,663 ммоль) та K_2HPO_4 (107 мг, 0,616 ммоль) у ACN:вода (2:1, 7,9 мл), при 90°C протягом 1,5 годин. Додавали ще $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (38,4 мг, 0,142 ммоль) та K_2HPO_4 (21,5 мг, 0,123 ммоль) та нагрівали протягом ще 30 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури, потім концентрували під вакуумом. Суміш розводили за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-10 %), з одержанням названої сполуки (97 мг, 65 %). PXMC: $R_t=1,00$ хвил., $m/z=317,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

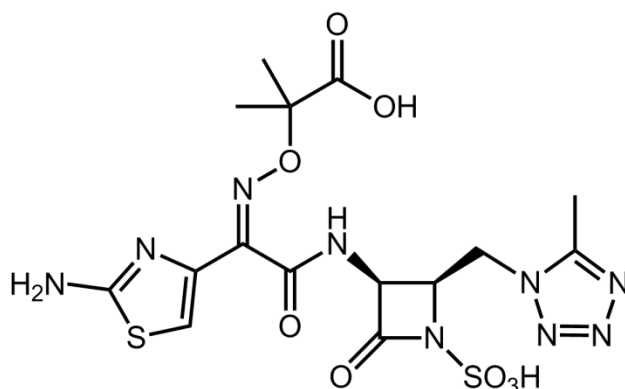
Стадія 2. (3S, 4R)-3-аміно-4-((5-метил-1H-тетразол-1-іл)-метил)азетидин-2-он.

Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 3, використовуючи бензил ((2R, 3S)-2-((5-метил-1H-тетразол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат (97 мг, 0,31 ммоль) та Pd на C (10 %, 50 мг) у EtOH:MeOH (5:1, 3,0 мл) протягом 3 годин. Неочищений залишок використовували на наступній стадії без очищення. PXMC: $R_t=0,11$ хвил., $m/z=183,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. Третбутил 2-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((5-метил-1H-тетразол-1-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 3, використовуючи (Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксо-пропан-2-іл)окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)оцтову кислоту (130 мг, 0,302 ммоль), DIPEA (158 мкл, 0,906 ммоль) та HATU (115 мг, 0,302 ммоль) у ДХМ:ДМФА (2:1, 3,0 мл) при 0°C , потім розчин (3S, 4R)-3-аміно-4-((5-метил-1H-тетразол-1-іл)метил)азетидин-2-ону (55 мг, 0,30 ммоль) у ДХМ:ДМФА (2:1, 3,0 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, концентрували під вакуумом, розчиняли у EtOAc, промивали водою, потім сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ), отримуючи названу сполуку (133 мг, 74 %) у вигляді твердої речовини. PXMC: $R_t=0,92$ хвил., $m/z=594,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)-іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((5-метил-1H-тетразол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 4, використовуючи третбутил 2-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((5-метил-1H-тетразол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (133 мг, 0,224 ммоль) та SO_3 :ДМФА (343 мг, 2,24 ммоль) у ДМФА (2,24 мл), протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (кількісно). PXMC: $R_t=0,85$ хвил., $m/z=674,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 5. 2-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((5-метил-1H-тетразол-1-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)-аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-третбутоксид)-2-метил-1-оксипропан-2-іл)-окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((5-метил-1H-тетразол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (151 мг, 0,224 ммоль), ДХМ (2,24 мл) та ТФОК (1,04 мл, 13,45 ммоль) протягом 2 годин. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (14,4 мг, 11 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,55$ хвил., $m/z=518,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,04 (с, 1H), 5,37 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,83-4,77 (м, 1H), 4,76-4,54 (м, 2H можливо; перекривається піком розчиннику), 2,48 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Приклад 9. 2-(((Z)-2-((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміноокси)-2-метилпропанова кислота.

Стадія 1. Бензил ((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-1-(2,4-диметокси-бензил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. У колбу об'ємом 20 мл для проведення реакцій при мікрохвильовому випромінюванні завантажували проміжну сполуку А (250 мг, 0,522 ммоль), 1,2,4-триазол (54 мг, 0,784 ммоль), K_2CO_3 (215 мг, 1,56 ммоль), NaI (94 мг, 0,63 ммоль) та ДМФА (2 мл), потім нагрівали до 70°C при перемішуванні. Через 4 години, додавали ще 1,2,4-триазол (54 мг, 0,784 ммоль), K_2CO_3 (215 мг, 1,56 ммоль) та NaI (94 мг, 0,63 ммоль) та продовжували нагрівання. Після нагрівання сумарно протягом 7 годин, охолоджували до кімнатної температури, розводили сумішшю ДХМ/сольовий розчин, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ, та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Додавали толуол та концентрували під вакуумом (баня 40°C). Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-гептан, 50 %) з одержанням названої сполуки (156 мг, 66 %). РХМС: $R_t=0,77$ хвил., $m/z=452,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. Бензил ((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 2, використовуючи бензил ((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-1-(2,4-диметокси-бензил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат (101 мг, 0,224 ммоль), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (85 мг, 0,313 ммоль) та K_2HPO_4 (50,7 мг, 0,291 ммоль) у суміші ACN:вода (2:1, 61,5 мл), при нагріванні протягом 2 годин при 90°C. Додавали ще $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (18,1 мг, 0,067 ммоль) та K_2HPO_4 (10,1 мг, 0,058 ммоль) та нагрівали протягом ще 1,5 годин. Додавали ще $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (18,1 мг, 0,067 ммоль) та K_2HPO_4 (10,1 мг, 0,058 ммоль) та нагрівали протягом ще однієї години. Розводили за допомогою ACN та концентрували під вакуумом, видаляючи більшу частину ACN. Суміш розводили сумішшю вода/ДХМ, потім додавали EtOAc, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (5x), та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 . Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 10 %) з одержанням названої сполуки (38 мг, 56 %). РХМС: $R_t=0,50$ хвил., $m/z=302,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (500 МГц, ACN- d_3) δ 8,17 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,49-7,31 (м, 4H), 6,82-6,74 (м, 1H), 6,67 (уш.с, 1H), 5,18-5,01 (м, 3H), 4,49-4,42 (м, 1H), 4,37-4,30 (м, 1H), 4,21 (кв., $J=5,4$ Гц, 1H).

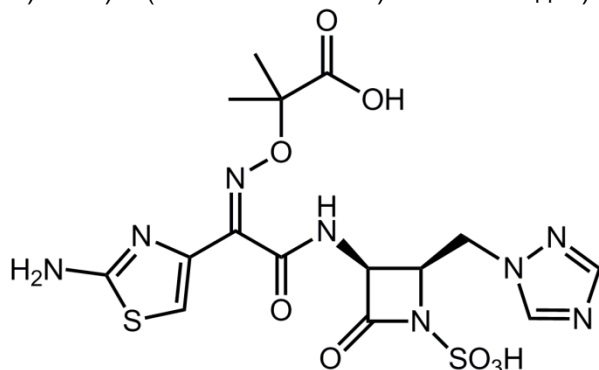
Стадія 3. (3S, 4R)-4-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-аміноазетидин-2-он. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (38 мг, 0,126 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали паладієву чернь (6,7 мг, 0,063 ммоль), потім мурашину кислоту (339 мкл, 8,83 ммоль). Після 1 години перемішування, суміш фільтрували через целіт, промиваючи за допомогою MeOH, та фільтрат концентрували під вакуумом. Розчин ліофілізували, та неочищений матеріал безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: $R_t=0,14$ хвил., $m/z=168,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропаноат. До суспензії (Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)оцтової кислоти (81 мг, 0,19 ммоль) у ДХМ (800 мкл) при 0°C додавали DIPEA (88 мкл, 0,504 ммоль), потім HATU (72 мг, 0,190 ммоль). Для гомогенізації суміші додавали декілька крапель ДМФА. До отриманого розчину додавали розчин (3S, 4R)-4-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-аміноазетидин-2-ону (21 мг, 0,126 ммоль) у ДХМ (1 мл). Після 1,5 годин перемішування, розводили сумішшю вода/ДХМ, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ, та об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ) з одержанням названої сполуки (47 мг, 65 %). РХМС: R_f=0,88 хвил., m/z=579,3 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 5. (2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота.

Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (44 мг, 0,076 ммоль) у ДМФА (760 мкл) обробляли за допомогою SO₃·ДМФА (116 мг, 0,760 ммоль). Після 1 години перемішування, розчин розводили сумішшю EtOAc/сольовий розчин, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3х), та об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (кількісно) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: R_t=0,81 хвил., m/z=659,3 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 6. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)окси)іміно)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (50,1 мг, 0,076 ммоль), ДХМ (760 мкл) та ТФОК (351 мкл, 4,56 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (14,8 мг, 34 %) у вигляді білого порошку. РХМС: R_f=0,31 хвил., m/z=503,1 (M+1). Метод 2m_acidic. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,39 (д, J=8,83 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,28 (дд, J=8,8, 5,4 Гц, 1H), 4,74-4,64 (м, 1H), 4,58 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,32 (д, J=5,7 Гц, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,41 (с, 3H).

Приклад 10. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((3-(амінометил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

Стадія 1. ((2S, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-2-іл)метилметансульфонат (3,10 г, 6,48 ммоль), третбутил ((1H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)карбамат (1,926 г, 9,72 ммоль), K₂CO₃ (1,35 г, 9,72 ммоль) та NaI (1,165 г, 7,78 ммоль) суспендували у ДМФА (20 мл) та нагрівали до 70°C при перемішуванні. Через 3 години, додавали ще третбутил ((1H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)карбамату (1,926 г, 9,72 ммоль), K₂CO₃ (1,35 г, 9,72 ммоль) та NaI (777 мг, 8,10 ммоль) та нагрівали протягом ще 4 годин, після чого розводили за допомогою суміші EtOAc/вода, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2х), та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (3х), сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-гептан, 0-70 %) з одержанням 3-заміщеного ізомеру (1,16 г, 31 %) разом з 5-заміщеним ізомером (375 мг, 10 %). А-РХМС: R_f=0,87 хвил., m/z=581,2 (M+1). Метод 2m_acidic.

В-РХМС: $R_t=0,94$ хвил., $m/z=581,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. В- ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,86 (с, 1H), 7,44-7,31 (м, 4H), 7,29 (с, 3H), 6,90 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,49-6,37 (м, 2H), 5,25-5,04 (м, 3H), 4,54-4,43 (м, 2H), 4,43-4,22 (м, 3H), 4,13 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,90-3,71 (м, 7H), 1,36-1,51 (м, 9H).

Стадія 2. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 2, використовуючи 3-заміщений ізомер зі стадії 1 (1,16 г, 2,00 ммоль), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (756 мг, 2,80 ммоль) та K_2HPO_4 (452 мг, 2,60 ммоль) у суміші ACN:вода (2:1, 33,3 мл) при нагріванні протягом 1,5 годин при 90°C . Додавали ще $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (162 мг, 0,599 ммоль) та K_2HPO_4 (90 мг, 0,52 ммоль) та нагрівали протягом ще 3,5 годин, після чого концентрували під вакуумом, видаляючи більшу частину ACN. Суміш розводили сумішшю вода/EtOAc, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (5х), та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 . Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ, 0-100 %) з одержанням названої сполуки (416 мг, 48 %). РХМС: $R_t=0,71$ хвил., $m/z=431,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (500 МГц, ACN-d_3) δ 8,08 (с, 1H), 7,49-7,25 (м, 5H), 6,82-6,60 (м, 2H), 5,81-5,62 (м, 1H), 5,21-5,03 (м, 3H), 4,48-4,07 (м, 6H), 1,46-1,33 (м, 9H).

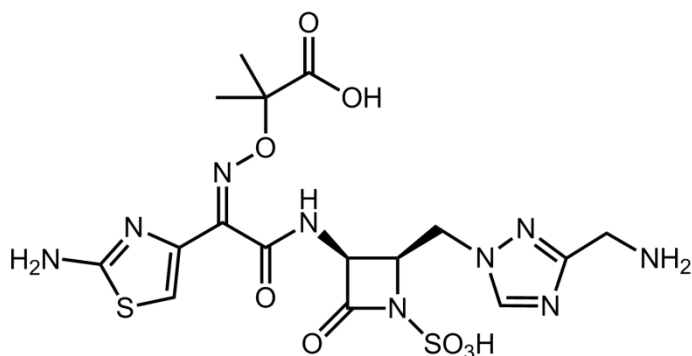
Стадія 3. Третбутил ((1-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)карбамат. Синтезували у відповідності з методикою, описаною у Malmström et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 5293. Колбу з розчином продукту зі стадії 2 (416 мг, 0,966 ммоль) у EtOAc:MeOH (5:1, 32,2 мл) вакуумували та заповнювали аргоном (2х), потім додавали Pd на C (10 %, 103 мг). Систему вакуумували та заповнювали H_2 (3х). Після 21 години перемішування, додавали MeOH (282 мкл). Після ще 4 годин перемішування, суміш фільтрували через целіт, промиваючи за допомогою MeOH, концентрували під вакуумом, розчиняли у толуолі та повторно концентрували (3х). Неочищений залишок використовували на наступній стадії без очищення. РХМС: $R_t=0,33$ хвил., $m/z=297,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-метил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат.

До суспензії (Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-оцтової кислоти (47 мг, 0,109 ммоль) у ДХМ:ДМФА (12:1, 6,5 мл) при 0°C додавали DIPEA (505 мкл, 2,89 ммоль), потім HATU (440 мг, 1,16 ммоль). До отриманого розчину додавали розчин третбутил ((1-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)карбамату (286 мг, 0,964 ммоль) в ДХМ:ДМФА (14:1, 7,5 мл). Після 1 години перемішування, розводили сумішшю вода/EtOAc, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc, та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (3х), сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ, 70 %) з одержанням названої сполуки (428 мг, 63 %). РХМС: $R_t=0,99$ хвил., $m/z=708,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

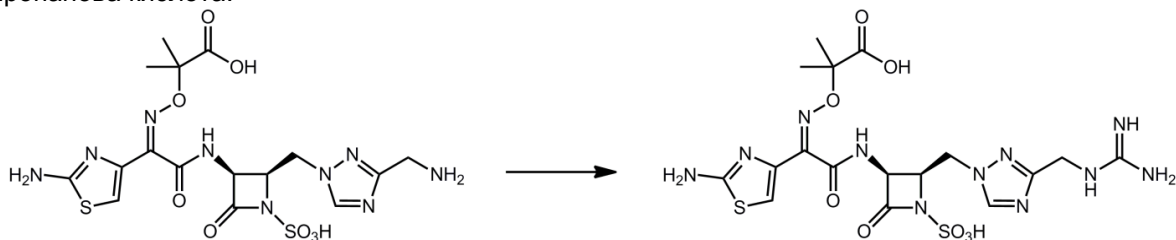
Стадія 5. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((3-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-метил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((3-((третбутоксикарбоніл)аміно)-метил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (200 мг, 0,283 ммоль) у ДМФА (2,0 мл) обробляли за допомогою $\text{SO}_3 \cdot \text{ДМФА}$ (433 мг, 2,83 ммоль). Після 20 хвилин перемішування, розчин розводили сумішшю EtOAc/сольовий розчин, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3х), та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (можливо, кількісно) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $R_t=0,91$ хвил., $m/z=788,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 6. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((3-амінометил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



Виділяли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-
(третбутоксиг)2-метил-1-оксипропан-2-іл)-окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-
іл)-ацетамідо)-2-((3-(((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-
оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (223 мг, 0,283 ммоль), ДХМ (2,89 мл) та ТФОК (1,31 мл,
16,98 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою
фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; АСН-вода з модифікатором 0,1 %
мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (99 мг, 65 %) у вигляді білого
порошку. РХМС: R_t=0,31 хвил., m/z=532,2 (M+1). Метод 2m_acidic. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆)
δ 9,45 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,39 (уш.с, 3H), 7,32 (с, 2H), 6,74 (с, 1H), 5,23 (дд, J=8,5, 5,7
Гц, 1H), 4,76-4,65 (м, 1H), 4,62-4,55 (м, 1H), 4,32-4,27 (м, 1H), 4,16-4,08 (м, 2H), 1,36 (с, 3H) 1,43
(с, 3H).

Приклад 11. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((3-(гуанідинометил)-1H-1,2,4-
15 триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метил-
пропанова кислота.



До розчину 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((3-(амінометил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанової кислоти (25 мг, 0,047 ммоль) та піразол-1-карбоксамідину гідрохлориду (10,9 мг, 0,099 ммоль) у ДМФА (470 мкл) додавали DIPEA (33 мкл, 0,188 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 годин, розчин концентрували під вакуумом. Додавали толуол та повторно концентрували (3х). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; АСН-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (16 мг, 52 %) у вигляді білого порошку. РХМС: R_t=0,31 хвил., m/z=574,3 (M+1). Метод 2m_acidic. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,45 (уш.с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,86 (уш.с, 1H), 7,31 (уш.с, 3H), 6,74 (уш.с, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,22 (уш.с, 1H), 4,69-4,59 (м, 1H), 4,60-4,50 (м, 1H), 4,45-4,36 (м, 2H), 4,34-4,26 (м, 1H), 1,35 (с, 3H) 1,41 (с, 3H).

30 Приклад 12. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-(амінометил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

35 Стадія 1. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 2, використовуючи 5-заміщений ізомер зі стадії 1 прикладу 10 (361 мг, 0,622 ммоль), $K_2S_2O_8$ (235 мг, 0,870 ммоль) та K_2HPO_4 (115 мг, 0,808 ммоль) у суміші ACN:вода (2:1, 10,4 мл), при нагріванні протягом 1,5 годин при 90°C. Додавали ще $K_2S_2O_8$ (50 мг, 0,187 ммоль) та K_2HPO_4 (23 мг, 0,162 ммоль) та нагрівали протягом ще 3,5 годин, після чого концентрували під вакуумом, видаляючи більшу частину ACN. Суміш розводили водою/EtOAc, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (5x), та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 . Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ, 0-100 %) з одержанням названої сполуки 40 (155 мг, 58 %). PХМС: $R_f=0,71$ хвил., $m/z=431,2$ (M+1). Метод 2m acidic.

Стадія 2. Третбутил ((1-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)карбамат. Синтезували у відповідності з Прикладом 7, стадія 3. Колбу з розчином продукту зі стадії 1 (134 мг, 0,311 ммоль) у EtOAc:MeOH (5:1, 10,4 мл) вакуумували та

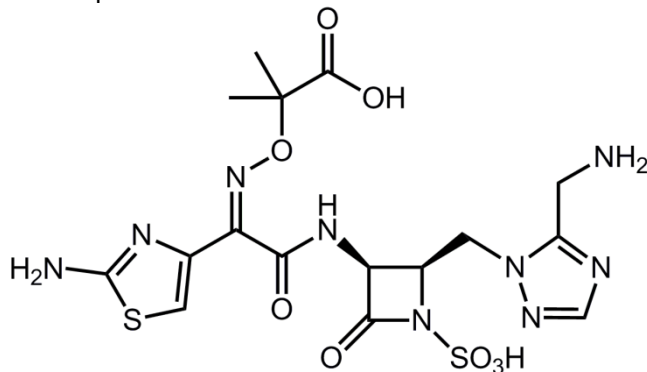
заповнювали аргонем (2х), потім додавали Pd на С (10 %, 33 мг). Систему вакуумували та заповнювали H₂ (3х). Після 21 години перемішування, додавали MeOH (282 мкл). Після ще 4 годин перемішування, суміш фільтрували через целіт, промиваючи за допомогою MeOH, концентрували під вакуумом, розчиняли у толуолі та повторно концентрували (3х). Неочищений залишок використовували на наступній стадії без очищення. РХМС: R_t=0,38 хвил., m/z=297,2 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-метил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат.

До суспензії (Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-оцтової кислоти (160 мг, 0,373 ммоль) у ДХМ:ДМФА (30:1, 3,1 мл) при 0°C додавали DIPEA (163 мкл, 0,933 ммоль), потім HATU (142 мг, 0,373 ммоль). До отриманого розчину додавали розчин третбутил ((1-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)карбамат (92 мг, 0,311 ммоль) у ДХМ:ДМФА (30:1, 3,1 мл). Після 1 години перемішування, розчин концентрували під вакуумом та поміщали у EtOAc/сольовий розчин. Шари розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (3х), сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ, 70 %) з одержанням названої сполуки (128 мг, 58 %). РХМС: R_t=0,97 хвил., m/z=708,2 (M+1). Метод 2m_acidic.

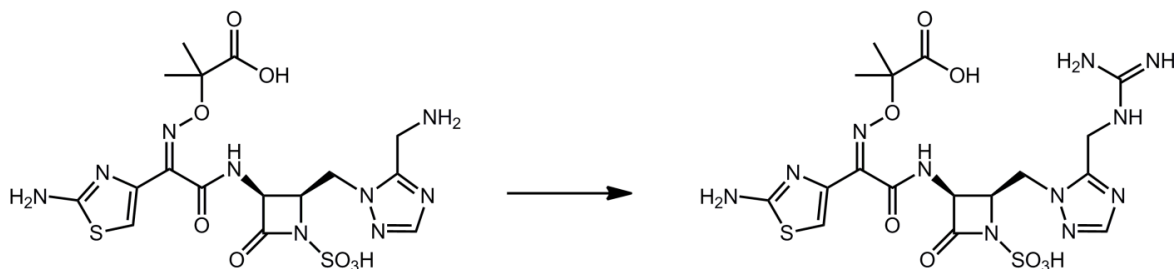
Стадія 4. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((5-((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (128 мг, 0,181 ммоль) у ДМФА (1,3 мл) обробляли за допомогою SO₃:ДМФА (277 мг, 1,81 ммоль). Після 20 хвилин перемішування, розчин розводили сумішшю EtOAc/сольовий розчин, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3х), та об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (можливо, кількісно) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: R_t=0,90 хвил., m/z=788,3 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 5. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-амінометил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((5-((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфову кислоту (143 мг, 0,181 ммоль), ДХМ (1,81 мл) та ТФОК (837 мкл, 10,9 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (60 мг, 62 %) у вигляді білого порошку. РХМС: R_t=0,28 хвил., m/z=532,2 (M+1). Метод 2m_acidic. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,23 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,40 (уш.с, 3H), 8,06 (с, 1H), 7,59-7,27 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 5,37 (дд, J=9,0, 5,5 Гц, 1H), 4,61-4,51 (м, 1H), 4,49-4,34 (м, 3H), 4,25 (дд, J=15,3, 5,8 Гц, 1H), 1,37 (с, 6H).

Приклад 13. 2-(((Z)-2-((1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((5-гуанідинометил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



До розчину 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-(амінометил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанової кислоти (25 мг, 0,047 ммоль) та піразол-1-карбоксамідину гідрохлориду (10,9 мг, 0,099 ммоль) у ДМФА (470 мкл) додавали DIPEA (33 мкл, 0,188 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 годин, розчин концентрували під вакуумом. Додавали толуол та повторно концентрували (3х). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (13 мг, 42 %) у вигляді білого порошку. PXMC: $R_t=0,29$ хвил., $m/z=574,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,96-7,78 (м, 1H), 7,41-6,96 (м, 5H), 6,80-6,71 (м, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,42-5,32 (м, 1H), 4,75-4,63 (м, 1H), 4,62-4,42 (м, 1H), 4,39-4,28 (м, 1H), 1,38 (с, 3H) 1,34 (с, 3H).

Приклад 14. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксопіперидин-1-іл)метил)-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

Стадія 1. Бензил ((3S, 4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-((2-оксопіридин-1(2H)-іл)метил)азетидин-3-іл)карбамат. ((2S, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксо-азетидин-2-іл)метилметансульфонат (860 мг, 1,80 ммоль), піридин-2(1H)-он (855 мг, 8,99 ммоль), K_2CO_3 (1,74 г, 12,6 ммоль) та NaI (746 мг, 4,49 ммоль) суспендували у ДМФА (6,9 мл) та нагрівали до 80°C при перемішуванні. Через 4 години охолоджували до кімнатної температури, розводили за допомогою EtOAc та промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ) з одержанням названої сполуки (304 мг, 35 %). PXMC: $R_t=0,79$ хвил., $m/z=478,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39-7,28 (м, 6H), 7,07 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,93-6,85 (м, 1H), 6,55 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,40 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,35 (дд, $J=8,2, 2,4$ Гц, 1H), 6,10-6,02 (м, 1H), 5,87 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,93 (уш.с, 1H), 4,63 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 4,27-4,10 (м, 1H), 3,97 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 3,88 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,76 (с, 3H).

Стадія 2. Бензил ((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксопіридин-1(2H)-іл)метил)азетидин-3-іл)-карбамат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 2, використовуючи бензил ((3S, 4R)-1-(2,4-диметокси-бензил)-2-оксо-4-((2-оксопіридин-1(2H)-іл)метил)азетидин-3-іл)-карбамат (361 мг, 0,622 ммоль), $K_2S_2O_8$ (225 мг, 0,833 ммоль) та K_2HPO_4 (135 мг, 0,773 ммоль) у ACN:вода (2:1, 9,9 мл) при нагріванні протягом 1,5 годин при 90°C. Додавали ще $K_2S_2O_8$ (45 мг, 0,17 ммоль) та K_2HPO_4 (26,9 мг, 0,155 ммоль) та нагрівали протягом ще 30 хвилин, після чого концентрували, повторно розчиняли у EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-10 %) з одержанням названої сполуки (157 мг, 81 %). PXMC: $R_t=0,56$ хвил., $m/z=328,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 3, сполука 1. 1-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)піридин-2(1H)-он.

Стадія 3, сполука 2. 1-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)піперидин-2-он. Синтезували у відповідності з прикладом 7, стадія 3. Колбу з розчином бензил ((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксопіридин-1(2H)-іл)метил)азетидин-3-іл)карбамату (157 мг, 0,480 ммоль) у EtOH:MeOH (5:1, 4,8 мл) вакуумували та заповнювали аргоном (2х), потім додавали Pd на C (10 %, 33 мг). Систему вакуумували та заповнювали H_2 (3х). Через 3 години перемішування, суміш фільтрували через целіт, промиваючи за допомогою MeOH, та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок використовували на наступній стадії без очищення.

Стадія 4, сполука 1. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксопіридин-1(2H)-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)-етиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат.

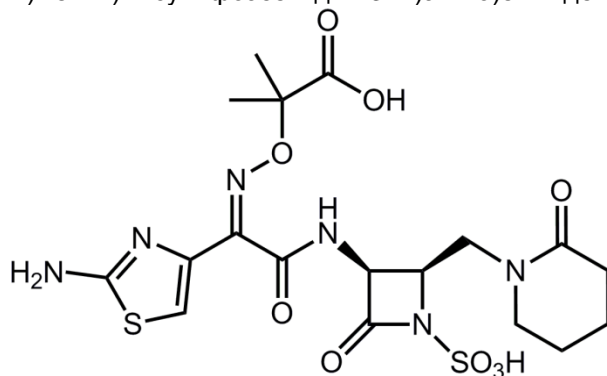
Стадія 4, сполука 2. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксопіридин-1-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)-етиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат.

До суспензії (Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-оцтової кислоти (60 мг, 0,14 ммоль) у ДХМ:ДМФА (1:1,

1,4 мл) при 0°C додавали DIPEA (73 мкл, 0,42 ммоль), потім HATU (63,7 мг, 0,168 ммоль). До отриманого розчину, через 20 хвилин, додавали розчин суміші 1-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)піридин-2(1H)-ону та 1-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)піперидин-2-ону (90 мг, ~0,46 ммоль) у ДХМ (200 мкл). Після 1 години перемішування, концентрували під вакуумом та розчиняли у EtOAc, промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ) з одержанням названої сполуки 1 (54 мг) та названої сполуки 2 (30 мг). 1-PXMC: R_t=0,88 хвил., m/z=605,2 (M+1). Метод 2m_acidic. 2-PXMC: R_t=0,90 хвил., m/z=609,2 (M+1). Метод 2m_acidic.

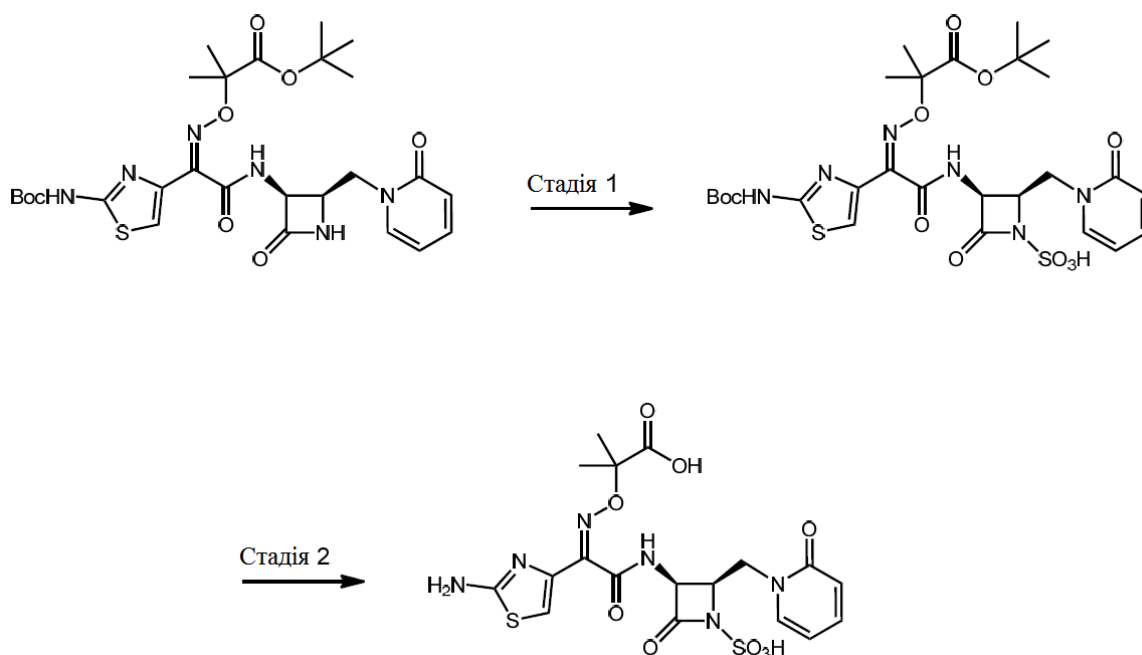
Стадія 5. (3S, 4R)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксопіперидин-1-іл)метил)азетидин-1-сульфонова кислота. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксопіперидин-1-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (30 мг, 0,049 ммоль) у ДМФА (493 мкл) обробляли за допомогою SO₃·ДМФА (151 мг, 0,986 ммоль). Після 1 години перемішування, розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (можливо, кількісно) у вигляді білої твердої речовини. PXMC: R_t=0,78 хвил., m/z=689,1 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 6. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксопіперидин-1-іл)метил)-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (3S, 4R)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксопіперидин-1-іл)метил)азетидин-1-сульфову кислоту (34 мг, 0,049 ммоль), ДХМ (494 мкл) та ТФОК (228 мкл, 2,96 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (5,2 мг, 17 %) у вигляді білого порошку. PXMC: R_t=0,63 хвил., m/z=533,1 (M+1). Метод 2m_acidic_polar; ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,02 (с, 1H), 5,27 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,59-4,48 (м, 1H), 3,61 (д, J=4,7 Гц, 2H), 3,48-3,37 (м, 1H), 3,32 (д, J=5,9 Гц, 1H), 2,34-2,13 (м, 2H), 1,78-1,57 (м, 4H), 1,39 (уш.с, 6H).

Приклад 15. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксопіперидин-1(2H)-іл)метил)-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



Стадія 1. (3S, 4R)-3-((Z)-2-(((1-(третбутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксопіридин-1(2H)-іл)метил)-азетидин-1-сульфонова кислота. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксопіридин-1(2H)-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)етиліден)-аміно)окси)-2-метилпропаноат (54 мг, 0,089 ммоль) у ДМФА (893 мкл) обробляли за допомогою $\text{SO}_3 \cdot \text{ДМФА}$ (205 мг, 1,34 ммоль). Після 1 години перемішування, розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (кількісно) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $R_t=0,76$ хвил., $m/z=685,1$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$.

Стадія 2. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксопіридин-1(2H)-іл)метил)-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота. Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (3S, 4R)-3-((Z)-2-(((1-(третбутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксопіридин-1(2H)-іл)метил)азетидин-1-сульфову кислоту (61 мг, 0,089 ммоль), ДХМ (891 мкл) та ТФОК (412 мкл, 5,35 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (9,6 мг, 19 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,57$ хвил., $m/z=529,1$ ($M+1$). Метод $2m_acidic_polar$; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,59 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,56-7,48 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,50 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,39 (т, $J=6,7$ Гц, 1H), 5,30 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,47 (дд, $J=14,5, 2,7$ Гц, 1H), 4,07 (дд, $J=14,5, 8,6$ Гц, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

Приклад 16. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(5-аміно-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-оксоетиліден)аміно)-окси)-2-метилпропанова кислота.

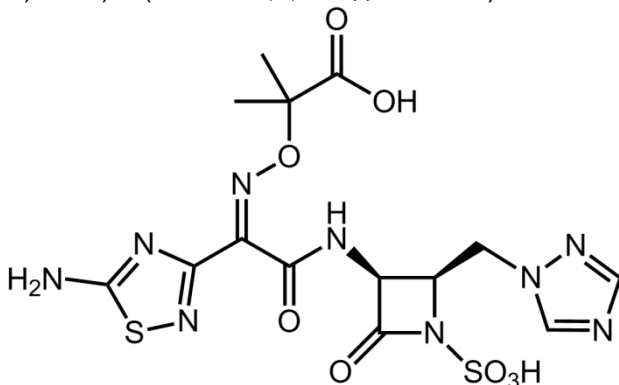
Стадія 1. (3S, 4R)-4-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-аміноазетидин-2-он. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 3, використовуючи бензил ((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат (250 мг, 0,830 ммоль) та Pd на C (10 %, 125 мг) у EtOH:MeOH (4:1, 8,3 мл) протягом 3 годин. Неочищений залишок використовували на наступній стадії без очищення. РХМС: $R_t=0,13$ хвил., $m/z=168,1$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$.

Стадія 2. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропаноат. До суспензії (Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)оцтової кислоти (129 мг, 0,299 ммоль) у ДХМ:ДМФА (1:1, 3 мл) при 0°C додавали DIPEA (157 мкл, 0,897 ммоль), потім HATU (136 мг, 0,359 ммоль). До отриманого розчину, через 20 хвилин, додавали розчин (3S, 4R)-4-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-аміноазетидин-2-она (50 мг, 0,299 ммоль) у ДХМ. Після 2 годин перемішування, концентрували під вакуумом та розчиняли у EtOAc, промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок

очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ) з одержанням названої сполуки (100 мг, 58 %). РХМС: $R_f=0,82$ хвил., $m/z=580,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. (2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(5-((третбутоксикарбоніл)аміно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(5-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (100 мг, 0,173 ммоль) у ДМФА (1,7 мл) обробляли за допомогою $SO_3 \cdot$ ДМФА (396 мг, 2,59 ммоль). Після 1 години перемішування, розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (кількісно) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $R_t=0,74$ хвил., $m/z=660,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(5-аміно-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-оксоетиліден)аміно)-окси)-2-метилпропанова кислота.



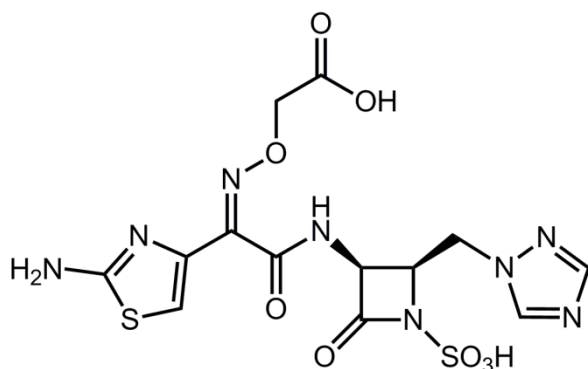
Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)ацетамідо)-4-оксо-азетидин-1-сульфову кислоту (114 мг, 0,173 ммоль), ДХМ (1,7 мл) та ТФОК (800 мкл, 10,4 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (46 мг, 46 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_f=0,42$ хвил., $m/z=504,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,42 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,21 (уш.с, 2H), 8,10 (с, 1H), 5,22 (дд, $J=8,6, 5,5$ Гц, 1H), 4,67-4,58 (м, 1H), 4,56-4,47 (м, 1H), 4,28 (кв., $J=5,5$ Гц, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Приклад 17. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)оцтова кислота.

Стадія 1. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-ацетат. До розчину (Z)-2-((2-((третбутоксид)-2-оксоетокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)оцтової кислоти (108 мг, 0,269 ммоль) у ДХМ (2,7 мл) при 0°C додавали DIPEA (141 мкл, 0,808 ммоль), потім HATU (113 мг, 0,296 ммоль). До отриманого розчину, через 20 хвилин, додавали розчин (3S, 4R)-4-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-аміноазетидин-2-ону (50 мг, 0,299 ммоль) у ДХМ. Після 1 години перемішування, розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ) з одержанням названої сполуки (106 мг, 72 %). РХМС: $R_f=0,78$ хвил., $m/z=551,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. (2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-((Z)-2-((2-((третбутоксид)-2-оксоетокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)-окси)ацетат (100 мг, 0,182 ммоль) у ДМФА (1,8 мл) обробляли за допомогою $SO_3 \cdot$ ДМФА (278 мг, 1,82 ммоль). Після 1 години перемішування, розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали льодяною водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (кількісно) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $R_t=0,71$ хвил., $m/z=631,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)оцтова кислота.



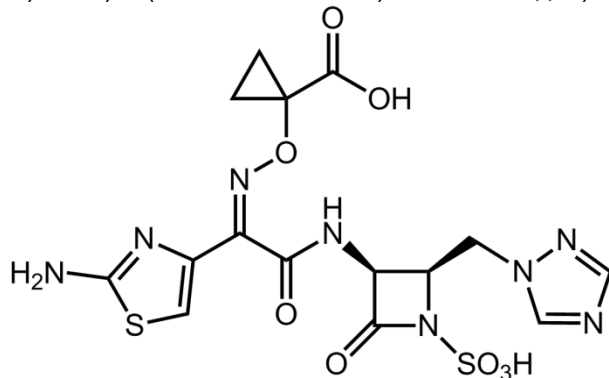
Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-((Z)-2-((2-(трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонової кислоти (97 мг, 0,154 ммоль), ДХМ (1,54 мл) та ТФОК (711 мкл, 9,23 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (22,7 мг, 22 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,28$ хвил., $m/z=475,0$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,50 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,25 (дд, $J=9,0$, 5,9 Гц, 1H), 4,69-4,49 (м, 4H), 4,36 (дт, $J=7,4$, 4,9 Гц, 1H).

Приклад 18. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.

Стадія 1. Бензгідріл 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбоксилат. До розчину (Z)-2-((1-((бензгідрілокси)-карбоніл)циклопропокси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)оцтової кислоти (синтезованої у відповідності з Yamawaki et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 15, 6716-6732) (150 мг, 0,279 ммоль) у ДХМ:ДМФА (1:1, 2,8 мл) при 0°C додавали DIPEA (146 мкл, 0,837 ммоль), потім HATU (127 мг, 0,335 ммоль). До отриманого розчину, через 20 хвилин, додавали розчин (3S, 4R)-4-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-аміноазетидин-2-ону (51 мг, 0,31 ммоль) у ДХМ. Після 1 години перемішування, розводили за допомогою EtOAc, промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ) з одержанням названої сполуки (147 мг, 77 %). РХМС: $R_t=0,98$ хвил., $m/z=687,1$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. (2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-((Z)-2-((1-((бензгідріл-окси)-карбоніл)циклопропокси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонової кислота. Бензгідріл 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат (147 мг, 0,214 ммоль) у ДМФА (2,14 мл) обробляли за допомогою SO_3 :ДМФА (328 мг, 2,14 ммоль). Після 1 години перемішування, розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали льодяною водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (кількісно) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $R_t=0,89$ хвил., $m/z=767,0$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрілокси)карбоніл)циклопропокси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонової кислоти (97 мг, 0,154 ммоль), ДХМ (1,54 мл) та ТФОК (711 мкл, 9,23 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (22,7 мг, 22 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,28$ хвил., $m/z=475,0$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,50 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,25 (дд, $J=9,0$, 5,9 Гц, 1H), 4,69-4,49 (м, 4H), 4,36 (дт, $J=7,4$, 4,9 Гц, 1H).

((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (164 мг, 0,214 ммоль), ДХМ (2,14 мл) та ТФОК (989 мкл, 12,8 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (50 мг, 41 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,29$ хвил., $m/z=501,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,31 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,26 (дд, $J=9,0$, 5,5 Гц, 1H), 4,67 (дд, $J=14,5$, 4,3 Гц, 1H), 4,49-4,39 (м, 1H), 4,33 (ддд, $J=7,4$, 5,5, 4,3 Гц, 1H), 1,34-1,27 (м, 4H).

Приклад 19. 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)-окси)циклопропан-карбонова кислота.

Стадія 1. Третбутил ((2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)карбамат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 3, використовуючи проміжну сполуку Т (1,20 г, 2,79 ммоль) та Pd на С (10 %, 830 мг) у EtOAc:MeOH (5:1, 24 мл), протягом 19 годин. Неочищений залишок використовували на наступній стадії без очищення. РХМС: $R_t=0,41$ хвил., $m/z=297,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

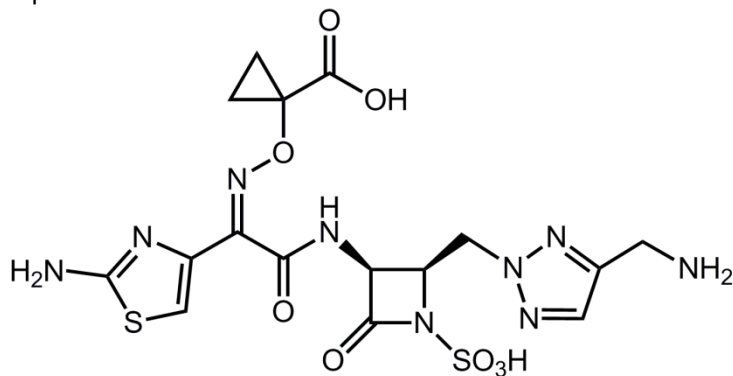
Стадія 2. Бензгідрил 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((4-(((третбутоксикарбоніл)-аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилат. До розчину (Z)-2-((1-

((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)оцтової кислоти (синтезованої у відповідності з Yamawaki et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 15, 6716-6732) (1,50 г, 2,79 ммоль) у ДХМ (15 мл) при 0°C додавали DIPEA (1,22 мл, 6,98 ммоль) та НАТУ (1,11 г, 2,93 ммоль). Після підігрівання до кімнатної температури, додавали розчин третбутил ((2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)карбамату (827 мг, 2,79 ммоль) у ДХМ:ДМФА (1,7:1, 12,7 мл). Після 1 години перемішування, розводили за допомогою ДХМ та промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-90 %), з одержанням названої сполуки (1,92 г, 84 %) у вигляді пурпурового масла. РХМС: $R_t=1,08$ хвил., $m/z=816,5$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(((третбутоксикарбоніл)-аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Бензгідрил 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((4-(((третбутоксикарбоніл)-аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-

етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат (1,92 г, 2,35 ммоль) у ДМФА (20 мл) обробляли за допомогою SO_3 :ДМФА (3,60 г, 23,5 ммоль). Після 30 хвилин перемішування, розчин розводили сумішшю EtOAc:вода та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc, та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (1,98 г, 94 %) у вигляді пурпурової піни. РХМС: $R_t=0,99$ хвил., $m/z=896,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

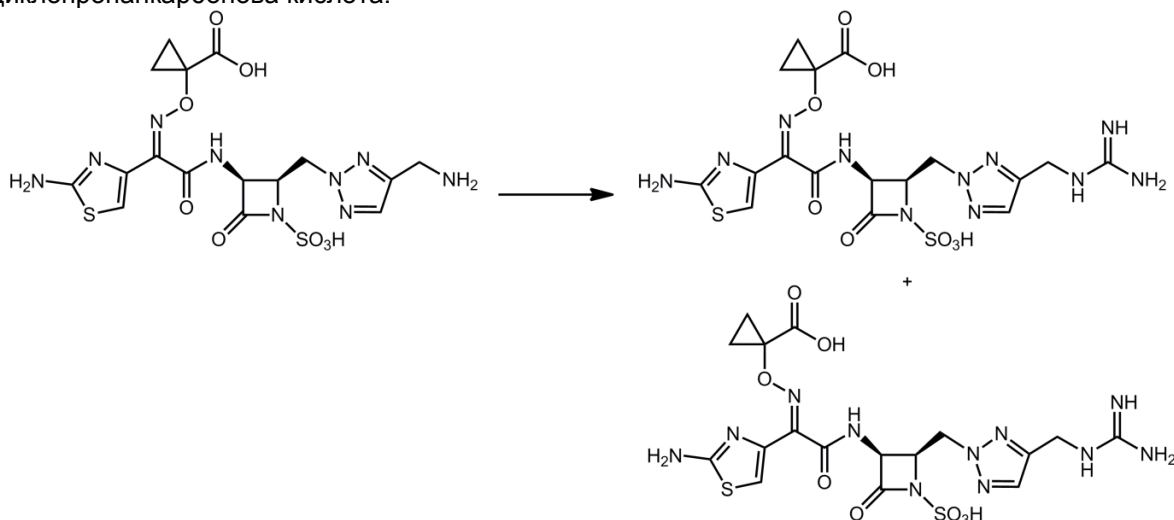
Стадія 4. 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропан-карбонова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (1,98 г, 2,21 ммоль), ДХМ (18,4 мл) та ТФОК (10,2 мл, 133 ммоль). Половину кількості неочищеного залишку очищали методом препаративної ВЕРХ з

оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (300 мг, приблизно 50 %) у вигляді жовтувато-білого порошку. РХМС: $R_f=0,29$ хвил., $m/z=530,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,69 (с, 1H), 7,04 (уш.с, 1H), 5,43 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,93-4,78 (м, 2H), 4,74-4,67 (м, 1H), 4,22-4,12 (м, 2H), 1,36-1,20 (м, 2H), 1,20-1,00 (м, 2H).

Приклад 20. 1-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(гуанідинометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.



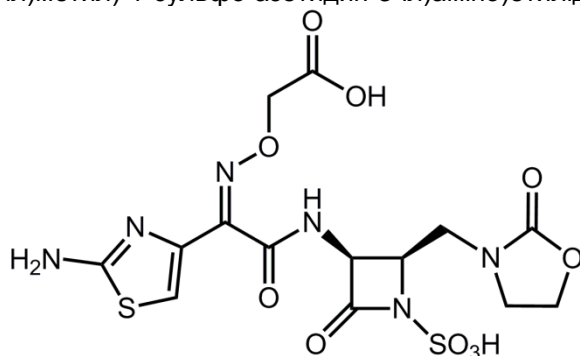
До розчину 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбонової кислоти (582 мг, 1,10 ммоль) у ДМФА (12 мл) при 0°C додавали піразол-1-карбоксамідину гідрохлорид (322 мг, 2,20 ммоль) та DIPEA (1,54 мл, 8,80 ммоль). Після 16 годин перемішування при кімнатній температурі, розчин розводили толуолом (60 мл), що приводило до виділення густого масла. Верхній шар декантували, та решту масла очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (240 мг, 37 %) у вигляді жовтувато-білого порошку. РХМС: $R_f=0,31$ хвил., $m/z=572,2$ ($M+H$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,59 (с, 1H), 6,99 (уш.с, 1H), 5,43 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,91-4,75 (м, 2H можливо; перекривається піком залишкового розчинника), 4,70 (дд, $J=8,2, 6,3$ Гц, 1H), 4,41-4,34 (м, 2H), 1,20 (уш.с, 2H), 1,05 (уш.с, 2H). Очевидно, також утворювався Е-ізомер. РХМС: $R_f=0,33$ хвил., $m/z=572,2$ ($M+H$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,58 (с, 1H), 7,46 (уш.с, 1H), 5,45 (уш.с, 1H), 4,84 (с, 3H), 4,37 (с, 2H), 1,33-1,08 (м, 4H).

Приклад 21. 2-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-оцтова кислота.

Стадія 1. Третбутил 2-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)-етиліден)-аміно)окси)-ацетат. До розчину (Z)-2-((2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)оцтової кислоти (100 мг, 0,249 ммоль), проміжної сполуки D (51 мг, 0,27 ммоль) та HATU (123 мг, 0,324 ммоль) у ДМФА (1,25 мл) додавали DIPEA (131 мкл, 0,747 ммоль). Через 4 години перемішування, розводили за допомогою EtOAc, промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-10 % MeOH-ДХМ) з одержанням названої сполуки (118 мг, 83 %). РХМС: $R_f=0,81$ хвил., $m/z=569,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. (3S, 4R)-3-((Z)-2-((2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-1-сульфонова кислота. Третбутил 2-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)ацетат (118 мг, 0,208 ммоль) у ДМФА (2,14 мл) обробляли за допомогою SO_3 ·ДМФА (159 мг, 1,04 ммоль). Після 30 хвилин перемішування, розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали льодяним сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (кількісно) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $R_t=0,72$ хвил., $m/z=649,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. 2-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-оцтова кислота.



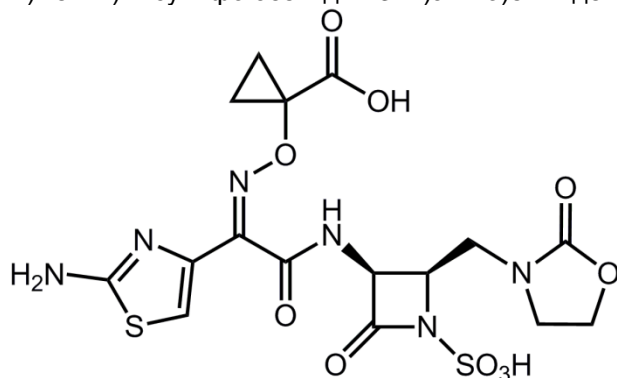
Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (3S, 4R)-3-((Z)-2-((2-
5 (третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-1-сульфонову кислоту (135 мг, 0,208 ммоль), ДХМ (1,04 мл) та ТФОК (801 мкл, 10,4 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-
10 вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (25 мг, 23 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_f=0,25$ хвил., $m/z=493,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (д, $J=9,1$ Гц, 1H) 6,86 (с, 1H) 5,24 (дд, $J=9,0, 5,8$ Гц, 1H) 4,62 (с, 2H) 4,20-4,11 (м, 3H) 3,72-3,63 (м, 2H) 3,40-3,31 (м, 2H можливо; перекривається піком води).

Приклад 22. 1-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.

15 Стадія 1. Бензгідрил 1-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)-етиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбоксилат. До розчину (Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)іміно)-
2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)оцтової кислоти (854 мг, 1,59 ммоль), проміжної
20 сполуки D (324 мг, 1,75 ммоль) та НАТУ (785 мг, 2,07 ммоль) у ДМФА (7,9 мл) додавали DIPEA (832 мкл, 4,77 ммоль). Після 1 години перемішування, виливали у воду та екстрагували за допомогою EtOAc. Додавали до водного шару сольовий розчин та додатково екстрагували за
25 допомогою EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-10 % MeOH-ДХМ) з одержанням названої сполуки (1,09 г, 97 %) у вигляді бежевої піни. РХМС: $R_f=0,97$ хвил., $m/z=705,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. (3S, 4R)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)іміно)-2-((
3-ілі)метил)азетидин-1-сульфонова кислота. Бензгідрил 1-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)-окси)циклопропанкарбоксилат (1,00 г, 1,42 ммоль) у ДМФА (7,0 мл) при 0°C обробляли за допомогою $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (448 мг, 2,84 ммоль). Після 2 годин перемішування при кімнатній температурі, розчин виливали у льодяний сольовий розчин та екстрагували за допомогою EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (кількісно) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $R_t=0,90$ хвил., $m/z=785,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

35 Стадія 3. 1-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (3S, 4R)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрілокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-1-сульфонову кислоту (1,10 г, 1,40 ммоль), ДХМ (7,0 мл) та ТФОК (5,39 мл, 70,0 ммоль). Через 1 годину, додавали ще ТФОК (3,24 мл, 42,0 ммоль) при кімнатній температурі, та розчин розводили за допомогою ДХМ та, через ще 30 хвилин, концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (178 мг, 23 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,30$ хвил., $m/z=518,9$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,27 (д, J=9,0 Гц, 1H) 6,92 (с, 1H) 5,23 (дд, J=9,1, 5,7 Гц, 1H) 4,12-4,23 (м, 3H) 3,72-3,62 (м, 2H можливо; перекривається піком води) 3,61-3,52 (м, 1H можливо; перекривається піком води) 3,26 (дд, J=14,5, 5,9 Гц, 1H) 1,36 (с, 4H). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,23 (с, 1H), 5,48 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,71-4,65 (м, 1H), 4,44 (т, J=8,2 Гц, 2H), 3,89-3,73 (м, 3H), 3,54 (дд, J=14,9, 4,9 Гц, 1H), 1,65-1,56 (м, 2H), 1,56-1,46 (м, 2H).

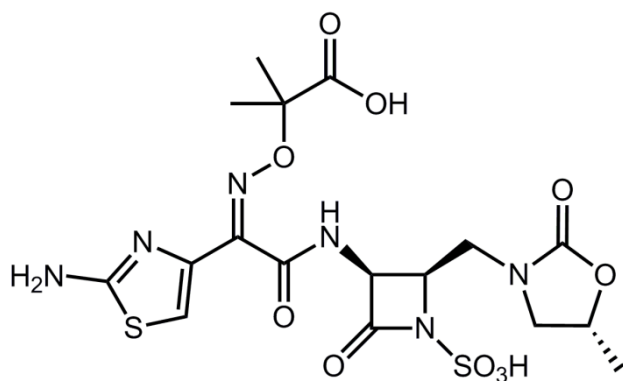
Приклад 23. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-метил-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота

Стадія 1. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-2-гідроксипропіл)аміно)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. Розчин проміжної сполуки L (500 мг, 0,949 ммоль) та (R)-пропіленоксиду (996 мкл, 14,2 ммоль) у ДХМ (1,9 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, після чого утворювався осад. Додавали ще (R)-пропіленоксиду (332 мкл, 4,75 ммоль). Через ще 3 години, додавали ще (R)-пропіленоксиду (500 мкл, 7,14 ммоль). Після ще 24 годин перемішування, концентрували під вакуумом, та неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (185 мг, 33 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,82$ хвил., $m/z=585,2$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-метил-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропаноат. До розчину третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-2-гідроксипропіл)аміно)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноату (185 мг, 0,316 ммоль) у хлороформі (3,16 мл) додавали CDI (257 мг, 1,58 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, розчин розводили сумішшю EtOAc/вода, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc, та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ, 0-100 %) з одержанням названої сполуки (81 мг, 42 %). РХМС: $R_t=0,92$ хвил., $m/z=611,2$ (M+1). Метод 2m_acidic.

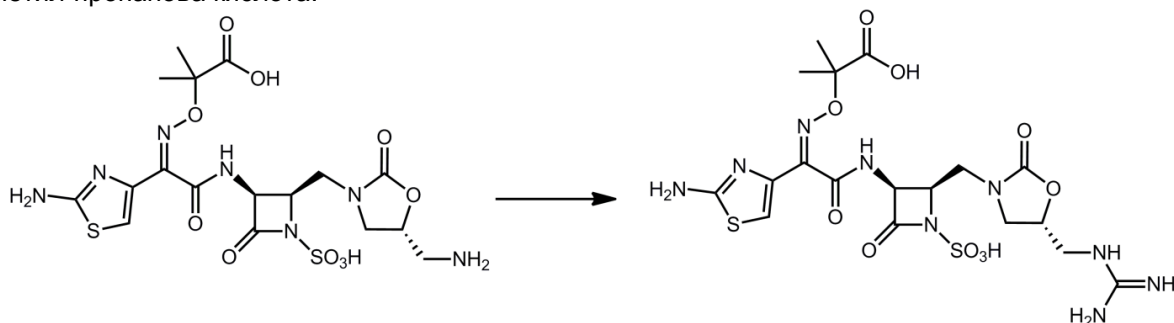
Стадія 3. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-(((R)-5-метил-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-метил-2-оксо-оксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (81 мг, 0,133 ммоль) у ДМФА (1,33 мл) обробляли за допомогою SO_3 ·ДМФА (203 мг, 1,33 ммоль). Після 20 хвилин перемішування при кімнатній температурі, розчин розводили сумішшю EtOAc/сольовий розчин, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3х), та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (кількісно) у вигляді твердої речовини. РХМС: $R_t=0,84$ хвил., $m/z=691,0$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-метил-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-(((R)-5-метил-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (92 мг, 0,133 ммоль), ДХМ (1,33 мл) та ТФОК (615 мкл, 7,98 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (18,6 мг, 23 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,39$ хвил., $m/z=535,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,29 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,22 (дд, $J=8,8$, 5,7 Гц, 1H), 4,55 (дт, $J=13,5$, 6,5 Гц, 1H), 4,15 (кв. $J=6,0$ Гц, 1H), 3,72-3,63 (м, 2H), 3,34-3,27 (м, 2H), 1,46 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,28 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

Приклад 24. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-(гуанідинометил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



До розчину 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-(амінометил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метил-пропанової кислоти (30,1 мг, 0,055 ммоль) та піразол-1-карбоксамідину гідрохлориду (16,1 мг, 0,110 ммоль) у ДМФА (548 мкл) додавали DIPEA (38,3 мкл, 0,219 ммоль). Після 5 годин перемішування при кімнатній температурі, розчин концентрували під вакуумом та очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (17,5 мг, 49 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,30$ хвил., $m/z=592,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,97 (с, 1H), 5,31 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,74 (дтд, $J=9,3$, 5,9, 3,2 Гц, 1H), 4,55 (ддд, $J=9,2$, 5,9, 3,1 Гц, 1H), 3,86 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,66 (дд, $J=15,0$, 9,5 Гц, 1H), 3,53 (дд, $J=15,5$, 3,2 Гц, 1H), 3,47-3,34 (м, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Приклад 25. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-(амінометил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)-окси)циклопропан-карбонова кислота.

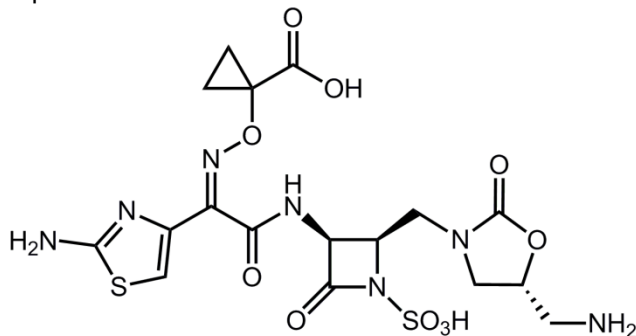
Стадія 1. Третбутил (((R)-3-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксо-азетидин-2-іл)метил)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил)карбамат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 3, використовуючи проміжну сполуку U (1,16 г, 2,28 ммоль) та Pd на C (10 %, 246 мг) у EtOH:MeOH (5:1, 3 мл) протягом 19 годин. Неочищений залишок використовували на наступній стадії без очищення.

Стадія 2. Бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-(((третбутоксикарбоніл)-аміно)-метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилат. До розчину (Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)оцтової кислоти (1,29 г, 2,28 ммоль) та НАТУ (909 мг, 2,39 ммоль) у ДМФА:ДХМ (3:1, 9,0 мл)

при 0°C додавали DIPEA (1,0 мл, 5,72 ммоль). Після 15 хвилин перемішування при 0°C, додавали третбутил (((R)-3-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2-оксооксазолідин-5-іл)метил)карбамат (715 мг, 2,28 ммоль) у вигляді розчину у ДМФА:ДХМ (1:1, 9 мл), потім промивали за допомогою ДМФА (1,5 мл). Через 1,2 години при кімнатній температурі розводили, використовуючи EtOAc, та промивали водним розчином LiCl (5 %). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3x), та об'єднані органічні шари промивали водним розчином LiCl (5 %), водним насиченим розчином NaHCO₃, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 5-90 %) з одержанням названої сполуки (1,357 г, 72 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: R_t=1,04 хвил., m/z=834,4 (M+1). Метод 2m_acidic.

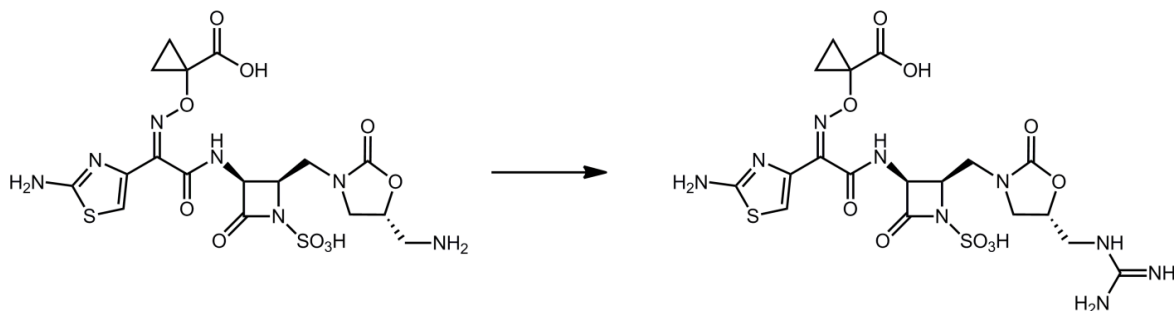
Стадія 3. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-(((R)-5-((третбутоксикарбоніл)аміно)-метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропан-карбоксилат (1,357 г, 1,627 ммоль) у ДМФА (8,1 мл) при 0°C обробляли за допомогою SO₃·ДМФА (748 мг, 4,88 ммоль). Після 2 годин перемішування при кімнатній температурі, розчин розводили сумішшю EtOAc/LiCl (5 % водний розчин), та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3x), та об'єднані органічні шари промивали LiCl (5 % водним розчином), сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (кількісно) у вигляді твердої речовини. РХМС: R_t=0,96 хвил., m/z=914,4 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-(амінометил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-циклопропан-карбонова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-(((R)-5-((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфову кислоту (725 мг, 0,794 ммоль), ДХМ (8,0 мл) та ТФОК (3,7 мл, 48,0 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (231 мг, 52 %) у вигляді білого порошку. РХМС: R_t=0,41 хвил., m/z=548,1 (M+1). Метод 2m_acidic_polar; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,18 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,00 (т, J=5,8 Гц, 3H), 6,83 (с, 1H), 5,22 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 4,68 (тдд, J=9,0, 5,8, 3,4 Гц, 1H), 4,24 (ддд, J=9,3, 5,9, 3,6 Гц, 1H), 3,75 (т, J=8,8 Гц, 1H можливо; перекривається піком води), 3,61 (дд, J=8,7, 5,8 Гц, 1H можливо; перекривається піком води), 3,41 (дд, J=14,7, 9,0 Гц, 1H), 3,30 (дд, J=14,7, 3,7 Гц, 1H), 3,25-3,05 (м, 2H), 1,40-1,27 (м, 4H). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,45 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,02-4,93 (м, 1H), 4,70 (ддд, J=9,2, 5,8, 3,7 Гц, 1H), 4,04 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,78 (дд, J=15,0, 9,0 Гц, 1H), 3,60-3,56 (м, 1H), 3,54 (дд, J=11,3, 3,6 Гц, 1H), 3,40 (с, 1H), 3,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 1,57-1,49 (м, 2H), 1,49-1,40 (м, 2H).

Приклад 26. 1-(((Z)-2-((1-((2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-(гуанідинометил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.



До розчину 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-(амінометил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-циклопропан-карбонової кислоти (0,795 ммоль) та піразол-1-карбоксамідину гідрохлориду (234,8 мг, 1,602 ммоль) у ДМФА (7,0 мл) додавали DIPEA (1,20 мл, 8,06 ммоль). Після 19 годин перемішування при кімнатній температурі, розчин концентрували під вакуумом та очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (177 мг, 37 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_f=0,47$ хвил., $m/z=590,1$ ($M+H$). Метод 2m_acidic_polar; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,15 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,62 (уш.с, 1H), 7,24 (с, 3H), 6,81 (с, 1H), 5,23 (дд, $J=8,9$, 5,9 Гц, 1H), 4,60-4,51 (м, 1H), 4,23 (ддд, $J=9,0$, 5,8, 3,7 Гц, 1H), 3,70 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,52 (дд, $J=8,8$, 5,4 Гц, 1H), 3,49-3,44 (м, 1H), 3,43-3,34 (м, 3H), 1,38-1,24 (м, 4H).

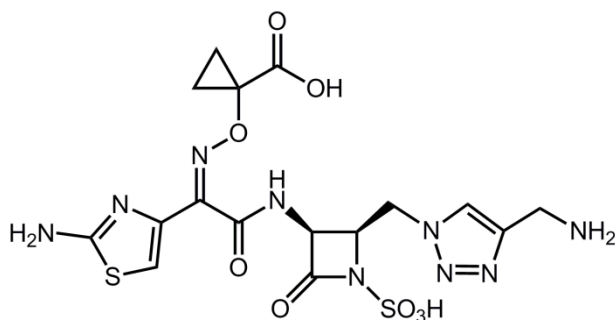
Приклад 27. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-циклопропан-карбонова кислота.

Стадія 1. Третбутил ((1-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)карбамат. До суспензії паладію на вугіллі (823 мг, 0,774 ммоль) у EtOAc/MeOH (5:1, 16,8 мл) додавали однією порцією проміжну сполуку S (1,11 г, 2,58 ммоль). Систему вакуумували та заповнювали H_2 (3х). Після перемішування протягом 19 годин, суміш розводили за допомогою EtOAc, фільтрували через целіт, промиваючи сумішшю MeOH-EtOAc (20 %, 100 мл × 3) та концентрували під вакуумом, отримуючи неочищену названу сполуку (730 мг) у вигляді жовтувато-білого порошку. РХМС: $R_f=0,37$ хвил., $m/z=297,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. Бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((трет-бутоксикарбоніл)-аміно)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилат. До суспензії (Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)оцтової кислоти (1,32 г, 2,46 ммоль) у ДХМ (12 мл) при 0°C додавали DIPEA (1,08 мл, 6,16 ммоль), потім НАТУ (0,984 г, 2,59 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та додавали третбутил ((1-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)карбамат (0,73 г, 2,5 ммоль) у вигляді розчину у суміші ДХМ:ДМФА (1,7:1, 9,6 мл). Після перемішування протягом 1,3 години, колір розчину змінювався з жовтого до темно-пурпурового, після чого розчин розводили за допомогою ДХМ, промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-90 %), отримуючи названу сполуку (1,62 г, 81 %) у вигляді пурпурової піни. РХМС: $R_f=1,05$ хвил., $m/z=816,5$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

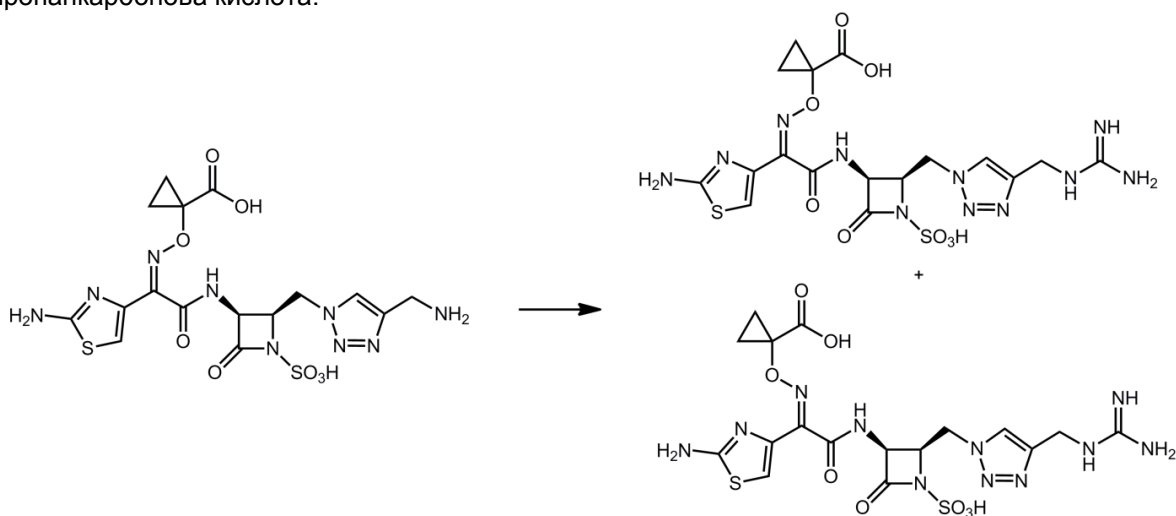
Стадія 3. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((третбутоксикарбоніл)-аміно)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((третбутоксикарбоніл)-аміно)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилату (1,58 г, 1,94 ммоль) у ДМФА (15 мл) додавали комплекс $SO_3 \cdot DMSO$ (2,97 г, 19,4 ммоль). Після 45 хвилин перемішування, розводили EtOAc (120 мл), сольовим розчином (80 мл), водою (40 мл), та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×20 мл), та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (кількісно) у вигляді пурпурової піни. РХМС: $R_f=0,96$ хвил., $m/z=896,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропан-карбонова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрілокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (1,74 г, 1,94 ммоль), ДХМ (19,4 мл) та ТФОК (8,95 мл, 116 ммоль). Через 3 години витримування при кімнатній температурі, охолоджували до 0°C та додавали ще ТФОК (200 мкл, 2,6 ммоль), після чого підігрівали до кімнатної температури. Після ще 1 години витримування при кімнатній температурі, охолоджували до 0°C та додавали ще ТФОК (200 мкл, 2,6 ммоль), знову підігрівали до кімнатної температури. Після ще 1 години витримування при кімнатній температурі, розводили за допомогою ДХМ та концентрували під вакуумом. Половину кількості неочищеного залишку очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (140 мг, приблизно 23 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,27$ хвил., $m/z=530,1$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,07 (с, 1H), 7,08-6,99 (м, 1H) 5,42-5,31 (м, 1H), 4,88-4,74 (м, 2H можливо; частково перекритий піком залишкового розчиннику), 4,74-4,68 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 1,36-1,23 (м, 2H), 1,23-1,07 (м, 2H).

Приклад 28. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(гуанідинометил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.



До розчину 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбонової кислоти (559 мг, 1,06 ммоль) та піразол-1-карбоксамідину гідрохлориду (310 мг, 2,12 ммоль) у ДМФА (12 мл) додавали DIPEA (1,48 мл, 8,45 ммоль). Після 16 годин перемішування при кімнатній температурі, розчин розводили толуолом (20 мл), викликаючи виділення густого масла. Верхній шар декантували, та решту масла очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (240 мг, 39 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,28$ хвил., $m/z=572,0$ (M+H). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,09 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,52 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,97 (дд, $J=14,1, 5,5$ Гц, 1H), 4,91 (кв., $J=5,5$ Гц, 1H), 4,84-4,76 (м, 1H можливо; частково перекритий піком залишкового розчиннику), 4,55 (с, 2H), 1,49-1,36 (м, 2H), 1,34-1,23 (м, 2H). Утворювався також Е-ізомер. РХМС: $R_t=0,32$ хвил., $m/z=572,0$ (M+H). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,37 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,13 (с, 2H), 6,50 (с, 1H), 5,18 (дд, $J=9,6, 5,3$ Гц, 1H), 4,97 (д, $J=13,5$ Гц,

1H), 4,76-4,58 (м, 1H), 4,52 (дд, J=16,11, 7,70 Гц, 1H), 4,26-4,05 (м, 2H), 1,86-2,08 (м, 1H), 1,34-1,07 (м, 6 H).

Приклад 29. (S)-2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-аміно-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-пропанова кислота.

5 Стадія 1. (R)-третбутил 2-хлорпропаноат. Синтезували у відповідності з Wright et al. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 7345. У скляний балон об'ємом 500 мл завантажували сульфат магнію (4,21 г, 35,0 ммоль) та ДХМ (43,8 мл). До цієї суспензії додавали по краплям сірчану кислоту (486 мкл, 8,75 ммоль) при інтенсивному перемішуванні. Після 15 хвилин перемішування, додавали (R)-2-хлорпропанову кислоту (950 мг, 8,75 ммоль), потім третбутанол 10 (4,20 мл, 43,8 ммоль). Балон герметизували та проводили перемішування при кімнатній температурі протягом 19 годин, після чого обережно додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (100 мл), після чого усі тверді речовини розчинялись. Шари розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2х). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом (баня 20°C, 0,005 МПа) 15 з одержанням названої сполуки (1,36 г, 94 %) у вигляді світло-рожевого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,29 (кв., J=6,9 Гц, 1H) 1,65 (д, J=6,9 Гц, 3H) 1,49 (с, 9H).

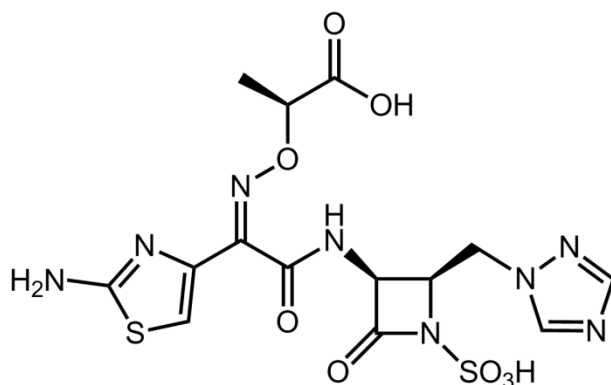
Стадія 2. (S)-третбутил 2-((1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-окси)пропаноат. Синтезували у відповідності з Yamawaki et al. Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 6716. До суспензії N-гідроксифталіміду (517 мг, 3,17 ммоль) та карбонату калію (657 мг, 4,76 ммоль) у ДМФА (4,5 мл) 20 додавали (R)-третбутил 2-хлорпропаноат (522 мг, 3,17 ммоль). Додавали ще ДМФА (4,5 мл), після чого суспензія ставала в'язкою. Після перемішування протягом 5 днів, розводили за допомогою EtOAc та виливали у 5 % водний розчин LiCl (90 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3х), та об'єднані органічні шари промивали водним 5 % розчином LiCl, 25 сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-50 %), отримуючи названу сполуку (348 мг, 38 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: R_f=0,89 хвил., m/z=314,0 (M+23). Метод 2m_acidic. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,87-7,81 (м, 2H), 7,75 (дд, J=5,5, 3,1 Гц, 2H), 4,79 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

Стадія 3. (S)-третбутил 2-(аміноокси)пропаноат. До розчину (S)-третбутил 2-((1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)окси)пропаноату (73,3 мг, 0,252 ммоль) у ДХМ (об'єм: 500 мкл) при 0°C 30 додавали метилгідазин (13,5 мкл, 0,252 ммоль). Після перемішування протягом 3 годин при 0°C, тверді речовини відфільтровували, та фільтрат концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (кількісно) у вигляді прозорого масла.

Стадія 4. (S)-третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-пропаноат. До розчину проміжної сполуки Е (62,2 мг, 0,148 ммоль) у MeOH (1 мл) при 0°C 35 додавали розчин (S)-третбутил 2-(аміноокси)пропаноату (24 мг, 0,15 ммоль) у ДХМ (300 мкл). Після перемішування протягом 6 днів, додавали оцтову кислоту (8,5 мкл, 0,15 ммоль). Через 4 дня, додавали ще оцтової кислоти (8,5 мкл, 0,15 ммоль). Через ще 24 години, розчин частково концентрували під вакуумом, потім розводили сумішшю EtOAc/вода. Шари розділяли, та 40 органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-10 %), отримуючи названу сполуку (20,2 мг, 24 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: R_f=0,81 хвил., m/z=565,1 (M+1). Метод 2m_acidic.

45 Стадія 5. (2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-((Z)-2-(((S)-1-(третбутокси)-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До розчину (S)-третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-пропаноату (20,2 мг, 0,036 ммоль) у ДМФА (400 мкл) додавали SO₃·ДМФА (54,8 мг, 0,358 ммоль). Після 2,5 годин перемішування, розводили сумішшю 50 EtOAc/LiCl (5 % водний розчин), та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3х), та об'єднані органічні шари промивали водним 5 % розчином LiCl, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (кількісно) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: R_f=0,74 хвил., m/z=645,3 (M+1). Метод 2m_acidic. 55

Стадія 6. (S)-2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-пропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-((Z)-2-(((S)-1-(третбутокс)-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутокс-карбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (23 мг, 0,036 ммоль), ДХМ (357 мкл) та ТФОК (165 мкл, 2,14 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (7,9 мг, 36 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,40$ хвил., $m/z=489,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,69 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,54 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,96-4,67 (м, 4H можливо; частково перекритий піком залишкового розчинника, 1,44 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

Приклад 30. (R)-2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-аміно-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-пропанова кислота.

Стадія 1. (S)-третбутил 2-хлорпропаноат. Синтезували у відповідності з Wright et al. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 7345. У скляний балон об'ємом 500 мл завантажували сульфат магнію (21,7 г, 181 ммоль) та ДХМ (182 мл). До цієї суспензії додавали по краплям сірчану кислоту (2,5 мл, 45 ммоль) при інтенсивному перемішуванні. Після 15 хвилин перемішування, додавали (S)-2-хлорпропанову кислоту (5,0 г, 45 ммоль), потім третбутанол (21,6 мл, 226 ммоль). Балон герметизували та здійснювали перемішування при кімнатній температурі протягом 19 годин, після чого охолоджували до 0°C та обережно додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (350 мл), після чого усі тверді речовини розчинялись. Шари розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2х). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом (баня 20°C , 0,005 МПа) з одержанням названої сполуки (7,64 г, 96 %) у вигляді світло-жовтого масла (чистота 93 %). Дані ^1H ЯМР співпадали з даними для раніше отриманого енантіомеру.

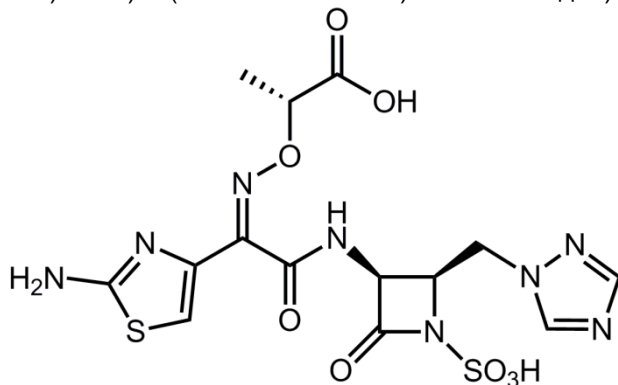
Стадія 2. (R)-третбутил 2-((1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)окси)пропаноат. До суспензії N-гідроксифталіміду (3,71 г, 22,1 ммоль) та карбонату калію (4,58 г, 33,1 ммоль) у ДМФА (55 мл) додавали (S)-третбутил 2-хлорпропаноат (4,30 г, 24,3 ммоль). Після 72 годин перемішування, суспензію нагрівали до 40°C протягом ще 16 годин, після чого розводили сумішшю EtOAc/LiCl (5 % водний розчин), та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2х), та об'єднані органічні шари промивали водним 5 % розчином LiCl, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (5,45 г, 85 %) у вигляді жовтуватого-білої твердої речовини. РХМС: $R_t=0,88$ хвил., $m/z=313,9$ ($M+23$). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. (R)-третбутил 2-(аміноокси)пропаноат. До розчину (R)-третбутил 2-((1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)окси)пропаноату (69,6 мг, 0,239 ммоль) у ДХМ (478 мкл) при 0°C додавали метилгідазин (12,8 мкл, 0,239 ммоль). Після перемішування протягом 3 годин при 0°C , тверді речовини відфільтровували, та фільтрат концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (кількісно) у вигляді прозорого масла.

Стадія 4. (2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-((Z)-2-(((R)-1-(третбутокс)-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту. До розчину проміжної сполуки F (110 мг, 0,219 ммоль) у MeOH (2 мл) при 0°C додавали розчин (R)-третбутил 2-(аміноокси)пропаноату (38,5 мг, 0,239 ммоль) у ДХМ:MeOH (2:1, 600 мкл), потім промивали за допомогою ДХМ (400 мкл). Після перемішування протягом 16 годин, частково концентрували під вакуумом, потім розводили сумішшю EtOAc/вода, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2х), та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (кількісно) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $R_t=0,74$ хвил., $m/z=645,3$

(M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 5. (R)-2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-пропанова кислота.



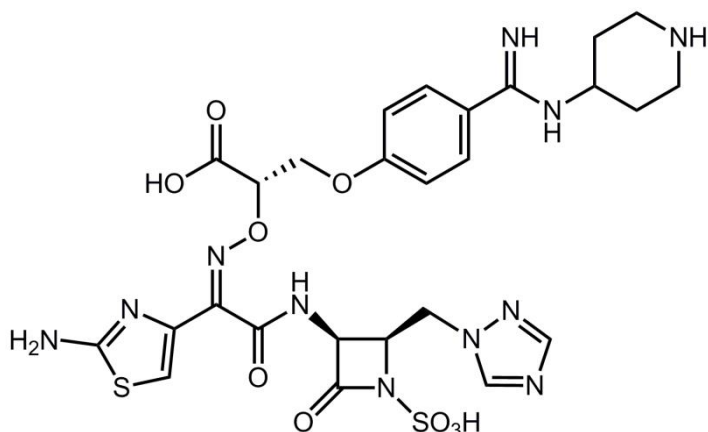
Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-((Z)-2-(((R)-1-(третбутокс)-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((третбутокс-карбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (141 мг, 0,219 ммоль), ДХМ (2,19 мл) та ТФОК (1,0 мл, 13 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (35,5 мг, 29 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,42$ хвил., $m/z=489,0$ (M+1). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,58 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,41 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,81-4,52 (м, 4H можливо; частково перекритий піком розчинника), 1,29 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

Приклад 31. (S)-2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-аміно-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-3-(4-(N-(піперидин-4-іл)-карбамімідоїл)фенокси)пропанова кислота.

Стадія 1. Третбутил 4-(4-((S)-2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)-окси)-3-(бензгідрілокси)-3-оксопропокси)бензімідамідо)піперидин-1-карбоксилат. До розчину (с, Z)-2-(((1-(бензгідрілокси)-3-(4-(N-(1-(третбутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)карбамімідоїл)-фенокси)-1-оксопропан-2-іл)окси)-іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)оцтової кислоти (синтезованої у відповідності з патентним документом WO2013110643, 72 мг, 0,085 ммоль), (3S, 4R)-4-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-аміноазетидин-2-ону (15,7 мг, 0,094 ммоль) та НАТУ (42,2 мг, 0,111 ммоль) у ДМФА (854 мкл) додавали DIPEA (44,8 мкл, 0,256 ммоль). Після перемішування протягом 3 годин, розводили за допомогою EtOAc, промивали водою, насиченим водним розчином NaHCO_3 , сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (82 мг, 87 %) у вигляді плівки оливкового кольору. РХМС: $R_t=0,97$ хвил., $m/z=992,5$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. (2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-((Z)-2-(((S)-1-(бензгідрілокси)-3-(4-(N-(1-(третбутоксикарбоніл)-піперидин-4-іл)карбамімідоїл)-фенокси)-1-оксопропан-2-іл)окси)-іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту. Третбутил 4-(4-((S)-2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-3-(бензгідрілокси)-3-оксо-пропокси)бензімідамідо)піперидин-1-карбоксилат (99 мг, 0,10 ммоль) у ДМФА (500 мкл) обробляли за допомогою SO_3 :ДМФА (45,9 мг, 0,299 ммоль). Після перемішування протягом 40 хвилин, додавали ще SO_3 :ДМФА (45,9 мг, 0,299 ммоль). Через 1,3 години, додавали ще SO_3 :ДМФА (45,9 мг, 0,299 ммоль). Після перемішування протягом ще 30 хвилин, розчин виливали у льодяний сольовий розчин та екстрагували за допомогою EtOAc. Шари розділяли, та органічний шар сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (кількісно) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини. РХМС: $R_t=0,97$ хвил., $m/z=1073,1$ (M+1). Метод 2m_acidic.

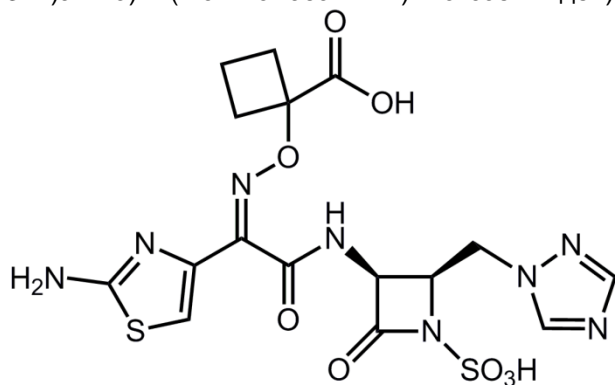
Стадія 3. (S)-2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-3-(4-(N-(піперидин-4-іл)-карбамімідоїл)-фенокси)пропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-((Z)-2-(((S)-1-(бензгідрілокси)-3-(4-(N-(1-(третбутоксикарбоніл)-

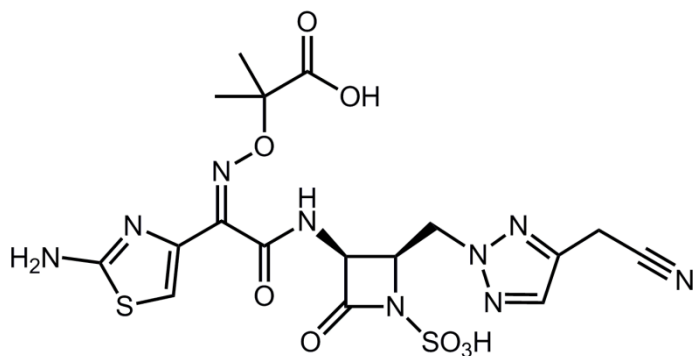
5 ((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксо-азетидин-1-сульфонову кислоту (0,085 ммоль), ДХМ (850 мкл) та ТФОК (327 мкл, 4,25 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (12 мг, 17 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,41$ хвил., $m/z=706,2$ (M+1). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,55 (д, J=7,4 Гц, 1H) 9,40 (уш.с, 1H) 9,01 (уш.с, 1H) 8,53-8,71 (м, 1H) 8,41 (с, 1H) 7,92 (с, 1H) 7,67 (д, J=9,0 Гц, 2H) 7,21 (уш.с, 2H) 7,03 (д, J=7,8 Гц, 1H) 6,76 (с, 1H) 5,17-5,24 (м, 1H) 4,94 (д, J=3,9 Гц, 1H) 4,46-4,53 (м, 2H) 4,37-4,45 (м, 1H) 4,25-4,32 (м, 1H) 3,88 (уш.с, 1H) 3,39 (уш.с, 4H) 2,92 (т, J=11,5 Гц, 2H) 2,05-2,14 (м, 2H) 1,79 (д, J=11,0 Гц, 2H).

15 Приклад 32. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклобутан-карбонова кислота.



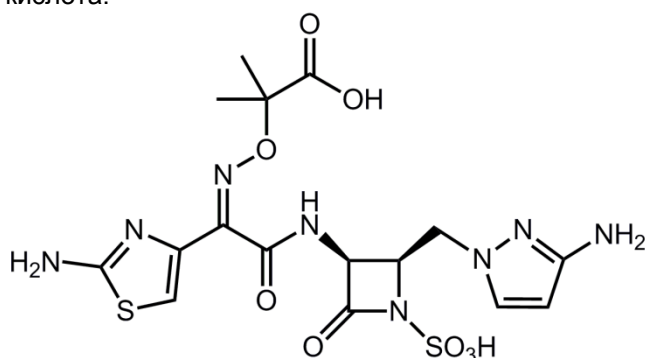
РХМС: $R_t=0,58$ хвил., $m/z=515,0$ (M+1). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,75 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 5,56 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,95-4,85 (м, 2H), 4,86-4,82 (м, 1H) можливо; частково перекритий піком залишкового розчиннику, 4,78-4,70 (м, 1H) можливо; частково перекритий піком залишкового розчиннику, 2,61-2,46 (м, 2H), 2,38-2,27 (м, 2H), 2,00-1,89 (м, 2H).

20 Приклад 33. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(ціанометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)-окси)-2-метил-пропанова кислота.



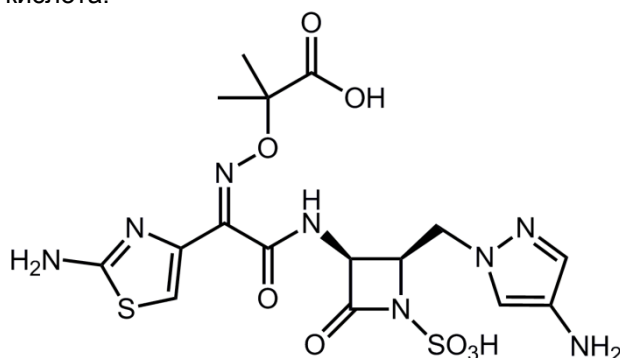
РХМС: $R_t=0,57$ хвил., $m/z=542,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,19 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,43-5,23 (м, 1H), 4,93-4,84 (м, 1H), 4,76-4,67 (м, 1H), 4,47 (ддд, $J=8,71, 5,4, 3,5$ Гц, 1H), 4,07 (д, $J=1,6$ Гц, 2H), 1,35 (с, 6H).

5 Приклад 34. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((3-аміно-1H-піразол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



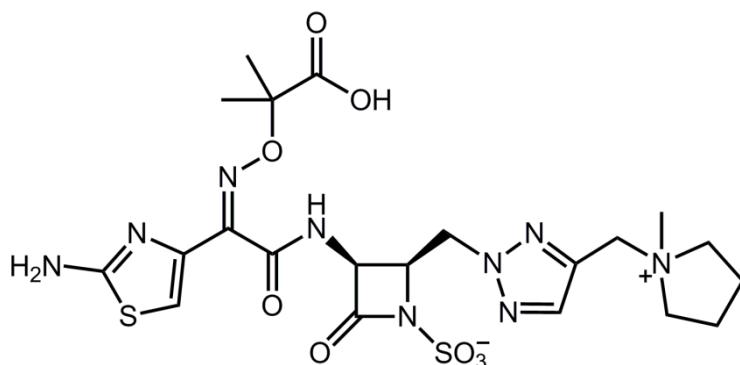
10 РХМС: $R_t=0,50$ хвил., $m/z=517,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,54 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,00 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,40 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,69 (кв., $J=5,5$ Гц, 1H), 4,43 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 1,31 (д, $J=1,8$ Гц, 6H).

Приклад 35. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-аміно-1H-піразол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



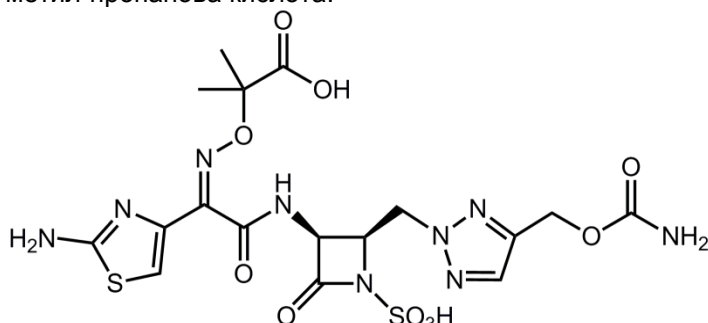
15 РХМС: $R_t=0,39$ хвил., $m/z=517,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,86 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,35 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,72-4,67 (м, 1H), 4,54-4,49 (м, 2H), 1,28 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

20 Приклад 36: (2R, 3S)-3-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбоксипропан-2-іл)окси)іміно)ацетамідо)-2-((4-((1-метил-піролідин-1-ій-1-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.



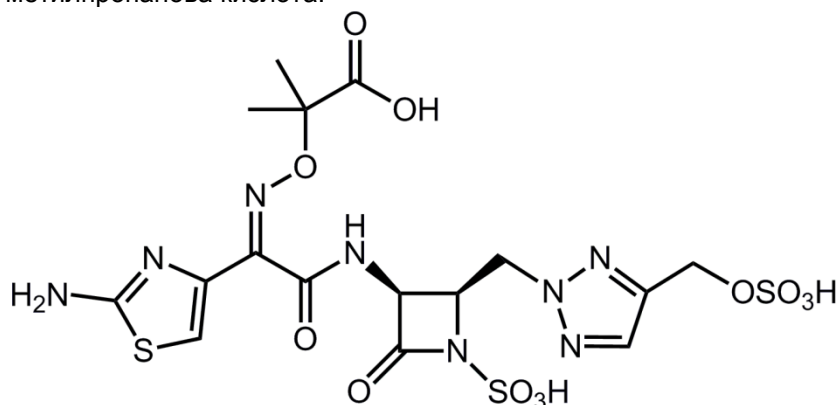
РХМС: R_f=0,55 хвил., m/z=600,3 (M⁺). Метод 2m_acidic_polar; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,50 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,27 (с, 2H), 6,72 (с, 1H), 5,33 (дд, J=8,6, 5,6 Гц, 1H), 4,82 (дд, J=15,1, 9,2 Гц, 1H), 4,69-4,53 (м, 4H), 3,60-3,50 (м, 2H), 3,46-3,33 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,14-2,00 (м, 4H), 1,35 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

Приклад 37. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((карбамоїлокси)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



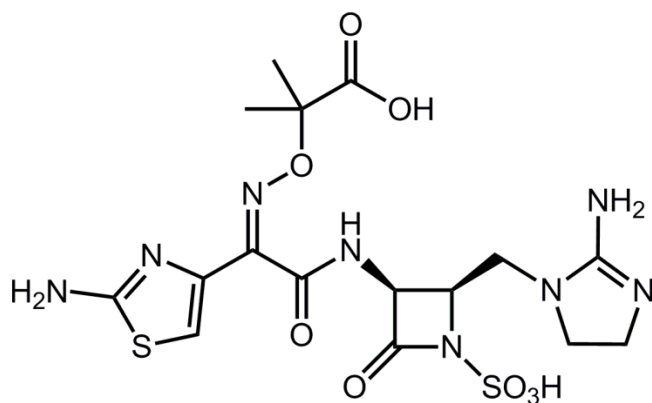
10 РХМС: $R_f=0,53$ хвил., $m/z=576,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,23 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,59 (уш.с, 2H), 5,31 (дд, $J=9,2$, 5,4 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,91 (дд, $J=14,3$, 3,2 Гц, 1H), 4,72 (дд, $J=14,2$, 9,0 Гц, 1H), 4,42 (ддд, $J=8,8$, 5,5, 3,1 Гц, 1H), 1,38 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

15 Приклад 38. 2-(((Z)-(-2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-1-сульфо-4-((4-
((сульфоокси)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)етиліден)-аміно)окси)-2-
метилпропанова кислота.



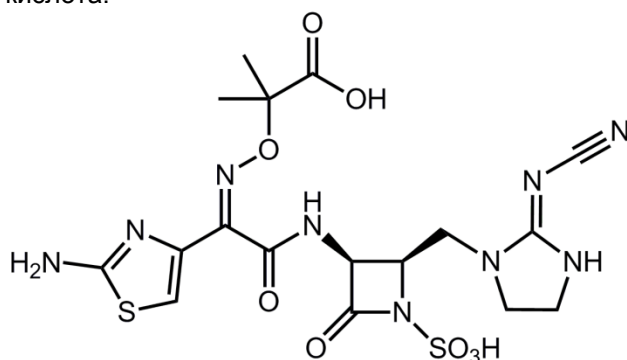
РХМС: $R_t=0,43$ хвил., $m/z=612,9$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,71 (с, 1H), 6,96-7,11 (м, 1H), 5,40 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,93-4,65 (м 3H можливо; частково перекритий піком залишкового розчинника, 1,34 (с, 6H).

Приклад 39. 2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((2-аміно-4,5-дигідро-1H-імідазол-1-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



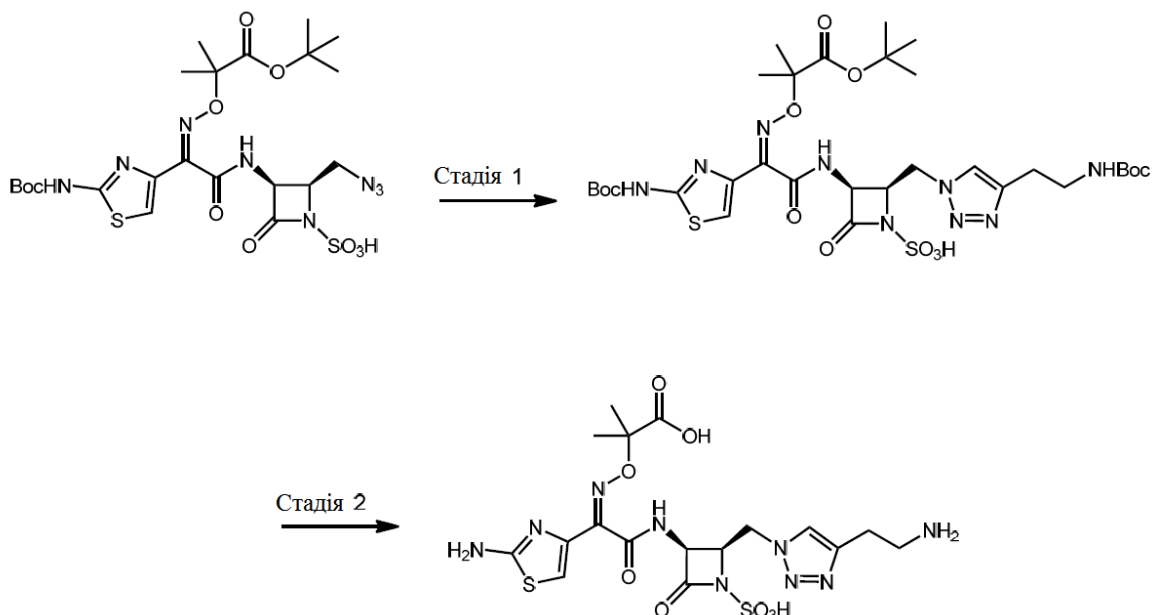
РХМС: R_t=0,30 хвил., m/z=520,1 (M+1). Метод 2m_acidic. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,63 (уш.с, 1H) 9,12 (д, J=8,6 Гц, 1H) 7,74 (д, J=15,3 Гц, 3H) 7,31-7,49 (м, 2H) 6,77 (с, 1H) 5,22 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 1H) 4,24 (дт, J=7,1, 5,3 Гц, 1H) 3,76-3,85 (м, 1H) 3,59-3,73 (м, 2H) 3,43-3,55 (м, 3H) 1,43 (с, 3H) 1,41, (с, 3H).

Приклад 40. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((E)-2-(ціаноіміно)-імідазолідин-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)-окси)-2-метил-пропанова кислота.



РХМС: R_t=0,33 хвил., m/z=544,0 (M+1). Метод 2m_acidic. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,29 (д, J=9,1 Гц, 1H) 7,74 (уш.с, 1H) 6,85 (с, 1H) 5,20 (дд, J=8,8, 5,7 Гц, 1H) 4,10-4,17 (м, 1H) 3,72-3,81 (м, 1H) 3,62 (дд, J=14,7, 6,8 Гц, 1H) 3,48-3,56 (м, 1H) 3,31-3,42 (м, 3H) 1,43 (с, 3H) 1,41, (с, 3H).

Приклад 41. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(2-аміноетил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота



Стадія 1. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-етил)-

1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До суміші проміжної сполуки К (100 мг, 0,158 ммоль) та третбутил бут-3-ин-1-ілкарбамату (54 мг, 0,32 ммоль) у ДМСО:вода:третбутанол (1:1:1,3 мл) додавали CuSO_4 (13 мг, 0,079 ммоль) та L-аскорбат натрію (32 мг, 0,16 ммоль). Після перемішування протягом ночі, суміш розводили EtOAc та водою.

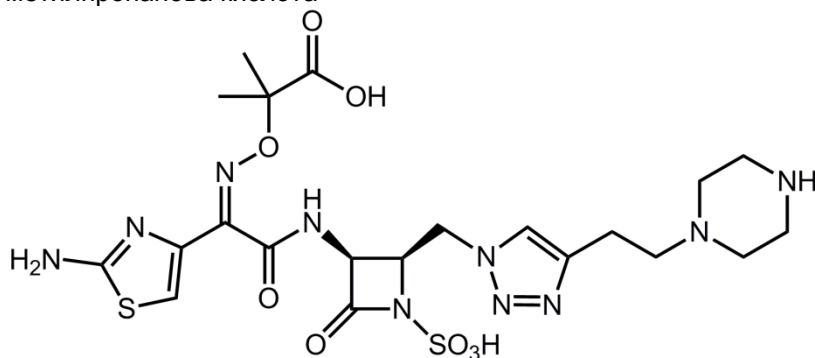
Шари розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3x). Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок промивали сумішшю діетиловий ефір/пентан, отримуючи названу сполуку (80 мг, 63 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $m/z=799,8$ (M-1).

Стадія 2. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(2-аміноетил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота. До розчину (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонової кислоти (110 мг, 0,137 ммоль) у ДХМ (1,4 мл) при 0°C додавали ТФОК:ДХМ (1:1, 4,2 мл), потім триетилсилан (65 мкл, 0,411 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин та повільно підігрівали до кімнатної температури. Через 2 години витримання при кімнатній температурі, суміш концентрували під вакуумом та розтирали з МТВЕ:гептан (1:2), після чого утворювалась тверда речовина. Неочищену тверду речовину очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (колонка C18, ацетонітрил:вода, система розчинників з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти) з одержанням названої сполуки (5 мг, 7 %); РХМС: $m/z=543,9$ (M-1); ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 8,06 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,44 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,66 (кв., J=6,0 Гц, 1H), 4,95-4,83 (м, 2H можливо; перекривається піком води), 3,29-3,24 (м, 2H), 3,07 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,52 (с, 3H).

Приклад 42. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((4-(2-(піперазин-1-іл)етил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-етиліден)аміно)-окси)-2-метилпропанова кислота

Стадія 1. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(2-(4-(третбутоксикарбоніл)-піперазин-1-іл)етил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-азетидин-1-сульфонова кислота. До розчину проміжної сполуки К (90 мг, 0,142 ммоль) та третбутил 4-(бут-3-ин-1-іл)-піперазин-1-карбоксилату (34 мг, 0,14 ммоль) у суміші ДМСО:вода:третбутанол (1:1:1, 2,16 мл) додавали CuSO_4 (2,5 мг, 0,016 ммоль) та L-аскорбат натрію (5 мг, 0,15 ммоль). Після перемішування протягом ночі, суміш розводили EtOAc та водою. Шари розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3x). Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок промивали сумішшю діетиловий ефір/пентан, отримуючи названу сполуку (120 мг, неочищену); РХМС: $m/z=871,4$ (M+1).

Стадія 2. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((4-(2-(піперазин-1-іл)етил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-етиліден)аміно)-окси)-2-метилпропанова кислота



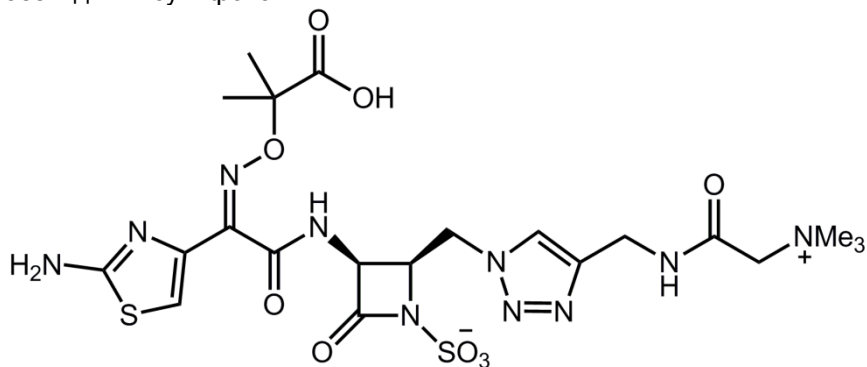
До розчину (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(2-(4-(третбутоксикарбоніл)-піперазин-1-іл)етил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-азетидин-1-сульфонової кислоти (120 мг, 0,138 ммоль) у ДХМ (1,4 мл) при 0°C додавали ТФОК:ДХМ (1:1, 4,2 мл), потім триетилсилан (65 мкл, 0,411 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин та повільно підігрівали до кімнатної температури. Через 2 години витримання при кімнатній температурі, концентрували під вакуумом та розтирали з МТВЕ:гептан (1:2), після чого утворювалась тверда речовина. Неочищену тверду речовину очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою

фазою (колонка C18, ацетонітрил:вода, система розчинників з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти) з одержанням названої сполуки (9,3 мг, 11 %); РХМС: $m/z=612,8$ (M-1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,67 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,30 (с, 2H), 6,66 (с, 1H), 5,27 (дд, $J=8,8, 5,5$ Гц, 1H), 4,82 (дд, $J=14,7, 4,0$ Гц, 1H), 4,68 (дд, $J=14,7, 6,6$ Гц, 1H), 4,24 (тд, $J=5,9, 4,2$ Гц, 1H), 3,10 (т, $J=5,2$ Гц, 4H), 2,76 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,64-2,54 (м, 6H), 1,37 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).

Приклад 43. (3S, 4R)-3-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбоксипропан-2-іл)окси)іміно)ацетамідо)-2-оксо-4-((4-((2-(триметиламоніо)ацетамідо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-азетидин-1-сульфонат.

Стадія 1. 2-(((1-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксо-1-сульфоазетидин-2-іл)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміно)-N, N,N-триметил-2-оксо-етанамонію бромід. До розчину проміжної сполуки К (100 мг, 0,158 ммоль) та N, N,N-триметил-2-оксо-2-(проп-2-ін-1-іламіно)етанамонію броміду (50 мг, 0,212 ммоль) у суміші ДМСО: вода:третбутанол (1:1:1, 3 мл) додавали CuSO_4 (2,5 мг, 0,016 ммоль) та L-аскорбат натрію (5 мг, 0,15 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі та гасили льодяною водою, після чого отримані тверді речовини фільтрували та сушили під вакуумом з одержанням неочищеної названої сполуки (50 мг, 40 %); РХМС: $m/z=784,85$ (M-1).

Стадія 2. (3S, 4R)-3-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбоксипропан-2-іл)окси)іміно)ацетамідо)-2-оксо-4-((4-((2-(триметиламоніо)ацетамідо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-азетидин-1-сульфонат.



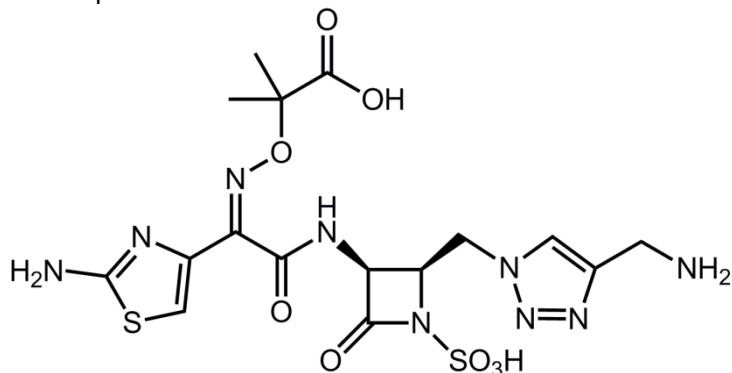
До суспензії 2-(((1-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксо-1-сульфоазетидин-2-іл)-метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміно)-N, N,N-триметил-2-оксо-етанамінію броміду (50 мг, 0,0635 ммоль) у ДХМ (640 мкл) при 0°C додавали ТФОК:ДХМ (1:1, 1,92 мл), потім триетилсилан (31 мкл, 0,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин та повільно підігрівали до кімнатної температури. Через 2 години витримування при кімнатній температурі, концентрували під вакуумом та розтирали з МТВЕ:гептан (1:2), після чого утворювалась тверда речовина. Неочищену тверду речовину очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (колонка C18, ацетонітрил:вода, система розчинників з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти) з одержанням названої сполуки (11 мг, 27 %). РХМС: $m/z=630,9$ (M-1); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,40 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 9,06 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,32 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 5,28 (дд, $J=8,6, 5,5$ Гц, 1H), 4,89-4,64 (м, 2H), 4,38 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,22 (кв., $J=5,3$ Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,22 (с, 9H), 1,33 (с, 3H), 1,26 (с, 3H).

Приклад 44. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-амінометил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

Стадія 1. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(((третбутоксикарбоніл)-аміно)-метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До розчину проміжної сполуки К (100 мг, 0,158 ммоль) у суміші ДМСО:вода:третбутанол (1:1:1, 1,5 мл) при 0°C додавали N-Вос-пропаргіламін (50 мг, 0,321 ммоль), CuSO_4 (13 мг, 0,079 ммоль) та L-аскорбат натрію (48 мг, 0,237 ммоль). Отриману суміш поступово доводили до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. Потім розводили EtOAc та сольовим розчином, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3x), та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 потім концентрували під вакуумом з одержанням неочищеної названої сполуки (120 мг, 96 %); РХМС: $m/z=787,95$ (M+1).

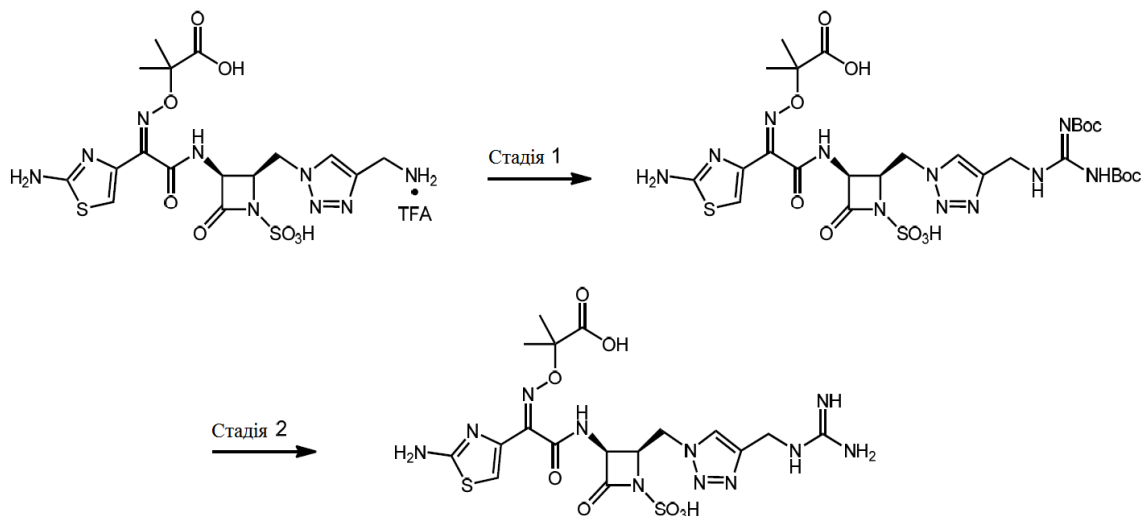
Стадія 2. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-амінометил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-

метилпропанова кислота.



До суспензії (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутокс)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)-іміно)-2-(2-
 5 ((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(((третбутоксикарбоніл)-аміно)-метил)-
 1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонової кислоти (120 мг, 0,15 ммоль) у ДХМ
 (1,5 мл) при 0°C додавали ТФОК:ДХМ (1:1, 4,5 мл), потім триетилсилан (72 мкл, 0,45 ммоль).
 Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин та повільно підігрівали до кімнатної
 температури. Через 2 години витримання при кімнатній температурі, концентрували під
 вакуумом та розтирали з МТВЕ:гептан (1:2), після чого утворювалась тверда речовина.
 10 Неочищену тверду речовину очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою
 (колонка C18, ацетонітрил: вода, система розчинників з модифікатором 0,1 % мурашиної
 кислоти) з одержанням названої сполуки (11,3 мг, 14 %). РХМС: m/z=528,9 (M-1); ¹H ЯМР (400
 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,47 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,30 (с, 2H), 6,75 (с, 1H), 5,27 (дд, J=8,6, 5,6
 Гц, 1H), 4,82 (квд, J=14,9, 5,0 Гц, 2H), 4,23 (кв., J=5,1 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 1,37 (с, 3H), 1,32 (с,
 15 3H).

Приклад 45: 2-(((Z)-((1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(гуанідинометил)-1H-1,2,3-
 триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метил-
 пропанова кислота.



Стадія 1. 2-(((Z)-((1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((2,3-біс(третбутоксикарбоніл)гуанідино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-
 20 оксо-етиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота. До розчину 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-
 (амінометил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-
 амініотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанової кислоти трифторацетату (150
 25 мг, 0,122 ммоль) у ДХМ (10 мл) додавали DIPEA (100 мкл, 0,610 ммоль), потім N, N-ди-Вос-1H-
 піразол-1-карбоксамідин (42 мг, 0,134 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі
 протягом ночі, після чого концентрували під вакуумом, додавали воду та ліофілізували
 протягом 72 годин з одержанням неочищеної названої сполуки (210 мг, кількісно). РХМС:
 m/z=772,1 (M-1).

Стадія 2. 2-(((Z)-((1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(гуанідинометил)-1H-1,2,3-триазол-
 1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метил-
 пропанова кислота.

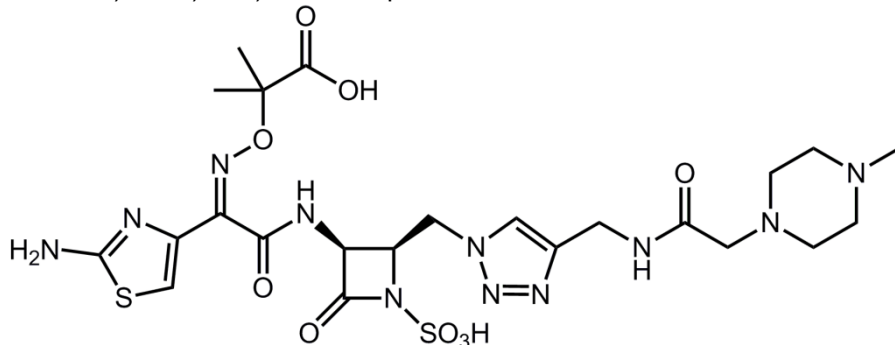
Загальна методика видалення захисної групи за допомогою кислоти. До розчину 2-(((Z)-((1-

(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((2,3-біс(третбутоксикарбоніл)-гуанідино)-метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропанової кислоти (0,15 ммоль, синтезованої кількісно) у ДХМ (1,5 мл) при 0°C додавали ТФОК (689 мкл, 9 ммоль). Через 10 хвилин видаляли охолоджуючу баню. Через 4 години витримання при кімнатній температурі, розчин розводили за допомогою ДХМ (1,5 мл) та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (X-Bridge, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ацетонітрил-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 1 мл/хвил.) з одержанням названої сполуки (2,7 мг, 3 %). РХМС: m/z=572,0 (M-1); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,91 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,31 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,50-3,35 (м, 2H), 1,19 (с, 3H), 1,18 (с, 3H).

Приклад 46. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-метилпіперазин-1-іл)ацетамідо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)-аміно)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

Стадія 1. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((2-(4-метилпіперазин-1-іл)-ацетамідо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонової кислоти. До розчину проміжної сполуки К (100 мг, 0,158 ммоль) у суміші ДМСО:вода:третбутанол (1:1:1, 1 мл) при 0°C додавали 2-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-(проп-2-ін-1-іл)ацетамід (47 мг, 0,24 ммоль), CuSO₄ (13 мг, 0,079 ммоль) та L-аскорбат натрію (48 мг, 0,237 ммоль). Отриману суміш поступово доводили до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. Потім розводили EtOAc та сольовим розчином, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3х), та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ потім концентрували під вакуумом з одержанням неочищеної названої сполуки (110 мг, 84 %); РХМС: m/z=829,1 (M+1).

Стадія 2. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-метилпіперазин-1-іл)ацетамідо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)-аміно)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



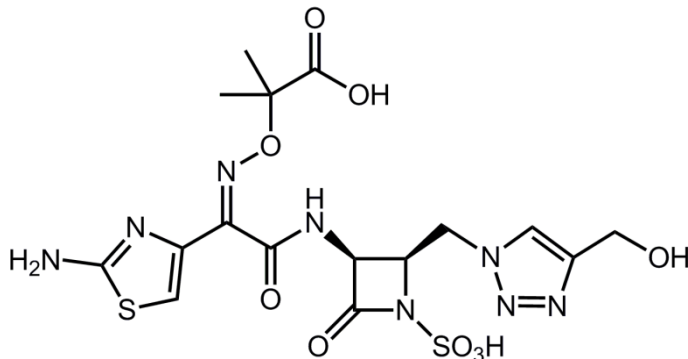
До суспензії (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((2-(4-метилпіперазин-1-іл)-ацетамідо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонової кислоти (120 мг, 0,13 ммоль) у ДХМ (1,3 мл) при 0°C додавали ТФОК:ДХМ (1:1, 3,9 мл), потім триетилсилан (62 мкл, 0,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин та повільно підігрівали до кімнатної температури. Через 2 години витримання при кімнатній температурі, суміш концентрували під вакуумом та розтирали з МТВЕ:гептан (1:2), після чого утворювалась тверда речовина. Неочищену тверду речовину очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (колонка C18, ACN-вода, система розчинників з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти) з одержанням названої сполуки (9 мг). РХМС: m/z=669,75 (M-1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,40 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,33 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 5,29 (дд, J=8,7, 5,6 Гц, 1H), 4,88-4,60 (м, 2H), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,24 (кв., J=5,3 Гц, 1H), 3,20-2,87 (м, 8H), 2,77 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).

Приклад 47. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

Стадія 1. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонової кислоти. До розчину проміжної сполуки К (126 мг, 0,20 ммоль) у суміші ДМСО:вода:третбутанол (1:1:1, 1,5 мл) при 0°C додавали пропаргільовий спирт (24 мкл, 0,40 ммоль), CuSO₄ (16 мг, 0,10 ммоль) та L-аскорбат натрію (59 мг, 0,30 ммоль).

Отриману суміш поступово доводили до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. Потім заморожували та ліофілізували. Неочищений залишок очищали на смолі HP21 (ACN-вода, 10-100 %) з одержанням названої сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини (100 мг, 73 %); РХМС: $m/z=687,1$ (M-1).

- 5 Стадія 2. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)-окси)-2-метил-пропанова кислота.



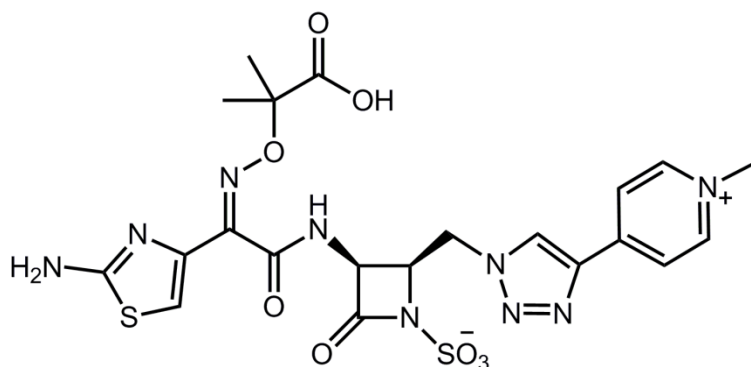
- 10 Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((4-(гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (100 мг, 0,145 ммоль), ДХМ (4 мл) та ТФОК (1 мл, 13 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (ТЗ, 30×100 мм, 5 мкм, колонка С18; ацетонітрил-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 1 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (22 мг, 29 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $m/z=530,9$ (M-1); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,50 (уш.с, 1H), 9,36 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,50 (уш.с, 2H), 6,70 (с, 1H), 5,28 (дд, $J=8,8$, 5,2, Гц, 1H), 4,86 (дд, $J=14,4$, 4,0 Гц, 1H), 4,69 (дд, $J=14,8$, 7,2 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,27-4,21 (м, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

- 15 Приклад 48. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбоксипропан-2-іл)-окси)іміно)ацетамідо)-2-((4-(1-метилпіридин-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.

- 20 Стадія 1. 4-(1-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((4-(1-метилпіридин-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1-метилпіридин-1-ію трифторметансульфонат. До розчину проміжної сполуки К (85 мг, 0,134 ммоль) у суміші ДМСО:вода:третбутанол (1:1:1, 1,0 мл) при 0°C додавали 4-етиніл-1-метилпіридин-1-ію трифторметансульфонат (72 мкл, 0,27 ммоль), CuSO_4 (11 мг, 0,067 ммоль) та L-аскорбат натрію (40 мг, 0,201 ммоль). Отриману суміш поступово доводили до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин, після чого розводили водою (5 мл). Отриманий осад промивали водою (2 мл) та сушили у потоці N_2 , отримуючи названу сполуку (80 мг) у формі суміші з N-сульфонільованим азетидиновим аналогом у вигляді світло-коричневої твердої речовини; РХМС: $m/z=748,1$ (M-1).

- 30 Стадія 2. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((4-(1-метилпіридин-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат. 4-(1-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-1-метилпіридин-1-ію трифторметансульфонат (70 мг, 0,10 ммоль) у ДМФА (1 мл) обробляли за допомогою $\text{SO}_3 \cdot \text{DMFA}$ (80 мг, 0,52 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім концентрували під вакуумом та очищали на смолі HP21 (ACN-вода, 10-100 %), отримуючи названу сполуку (24 мг, 31 %) у вигляді бежевої твердої речовини. РХМС: $m/z=748,1$ (M-1).

- 40 Стадія 3. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбоксипропан-2-іл)-окси)іміно)-ацетамідо)-2-((4-(1-метилпіридин-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.

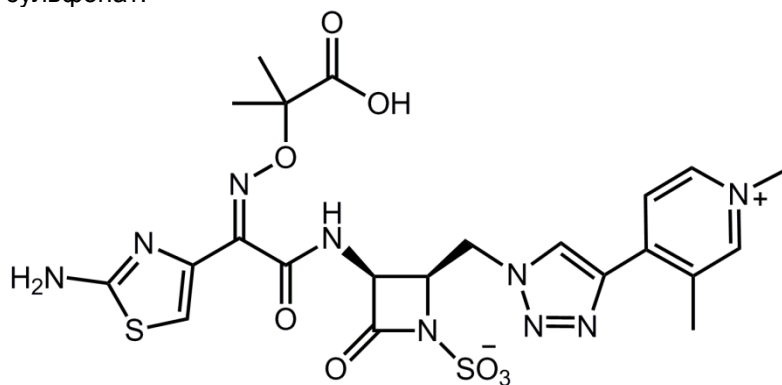


Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((4-(1-метилпіридин-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат (24 мг, 0,032 ммоль), ДХМ (1,2 мл) та ТФОК (0,3 мл, 3,9 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XBridge, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 1 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (7,9 мг, 41 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: m/z=592,0 (M-1); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,76 (с, 1H), 8,62 (д, J=6,8 Гц, 2H), 8,19 (д, J=6,4 Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 5,42 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,98-4,81 (м, 2H; частково перекритий піком залишкового розчинника), 4,66-4,54 (м, 1H можливо; перекритий піком залишкового розчинника), 4,22 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

Приклад 49. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбоксипропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((4-(1,3-диметилпіридин-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.

Стадія 1. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((4-(1,3-диметилпіридин-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат. До розчину проміжної сполуки К (120 мг, 0,19 ммоль) у суміші ДМСО:вода:третбутанол (1:1:1, 1,5 мл) при 0°C додавали 4-етиніл-1,3-диметилпіридин-1-ію трифторметансульфонат (107 мг, 0,38 ммоль), CuSO₄ (15 мг, 0,095 ммоль) та L-аскорбат натрію (56 мг, 0,285 ммоль). Отриману суміш поступово доводили до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин, після чого розводили водою (10 мл). Отриманий осад промивали водою (5 мл) та сушили. Неочищений залишок очищали на смолі HP21 (ACN-вода, 10-100 %), отримуючи названу сполуку (80 мг, 55 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини; РХМС: m/z=762,2 (M-1).

Стадія 2. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбоксипропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((4-(1,3-диметилпіридин-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-ілацет-амідо)-2-((4-(1,3-диметилпіридин-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат (24 мг, 0,032 ммоль), ДХМ (1,2 мл) та ТФОК (0,3 мл, 3,9 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (T3, 30×150 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 1 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (12 мг, 62 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: m/z=606,1 (M-1); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,65 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,74 (уш.с, 1H), 5,47 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,97-4,88 (м, 3H), 4,21 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,28 (с,

3Н).

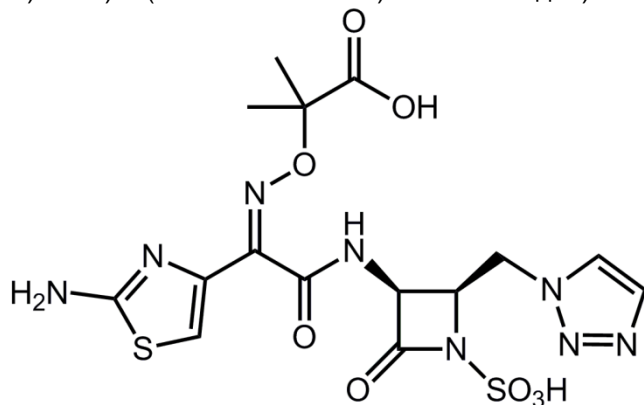
Приклад 50. 2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

Стадія 1. Третбутил 2-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((4-(триметилсиліл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)азетидин-3-іл)-аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. До розчину проміжної сполуки J (120 мг, 0,19 ммоль) у суміші ДМСО:вода:третбутанол (1:1:1, 2,0 мл) при 0°C додавали триметилсилілацетилен (100 мкл, 0,724 ммоль), CuSO₄ (29 мг, 0,181 ммоль) та L-аскорбат натрію (108 мг, 0,543 ммоль). Отриману суміш поступово доводили до кімнатної температури та перемішували протягом 4 годин, після чого розводили сольовим розчином (5 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 7 %), отримуючи названу сполуку (170 мг, 72 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини; РХМС: m/z=651,2 (M+1).

Стадія 2. Третбутил 2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. Синтезували у відповідності з методикою, описаною у патентному документі WO2013/028590. До розчину третбутил 2-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((4-(триметилсиліл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноату (140 мг, 0,261 ммоль) у ТГФ (4 мл) додавали TBAF (1M у ТГФ, 860 мкл, 0,86 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин, додавали ще TBAF (1M у ТГФ, 1,0 мл, 1,0 ммоль). Після перемішування протягом ще 48 годин, розчин концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 7 %), отримуючи названу сполуку (84 мг, 68 %) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини. РХМС: m/z=579,2 (M+1).

Стадія 3. (2R, 3S)-2-((1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)аміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Третбутил 2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (84 мг, 0,145 ммоль) у ДМФА (2 мл) обробляли за допомогою SO₃:ДМФА (222 мг, 1,45 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім розводили EtOAc (50 мл) та водою. Шари розділяли, та органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом, отримуючи названу неочищену сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (84 мг, 88 %). РХМС: m/z=657,1 (M-1).

Стадія 4. 2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

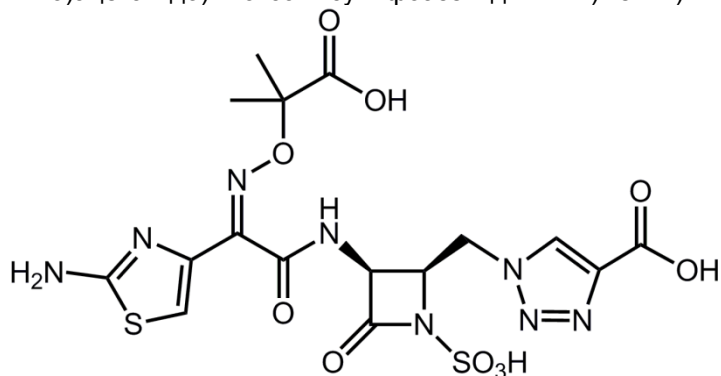


Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-2-((1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (80 мг, 0,121 ммоль), ДХМ (4 мл) та ТФОК (1 мл, 13 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (ТЗ, 30×150 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 1 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (12 мг, 20 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: m/z=500,9 (M-1); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,95 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,38 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,88-4,80 (м, 1H), 4,78-4,70 (м, 2H можливо; перекривається піком залишкового розчинника), 1,34 (с, 6H).

Приклад 51. 1-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбоксипропан-2-іл)окси)-іміно)ацетамідо)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота.

Стадія 1. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксиген)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)-іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(третбутоксикарбоніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До розчину проміжної сполуки K (157 мг, 0,248 ммоль) у суміші ДМСО:вода:третбутанол (1:1:1, 2,0 мл) при 0°C додавали третбутилпропіонат (68 мкл, 0,496 ммоль), CuSO₄ (20 мг, 0,124 ммоль) та L-аскорбат натрію (198 мг, 0,372 ммоль). Отриману суміш поступово доводили до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин, після чого розводили водою (20 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, концентрували під вакуумом розчиняли у воді та ліофілізували, отримуючи названу сполуку (180 мг, 96 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини; PXMC: m/z=759,3 (M+1).

Стадія 2. 1-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбоксипропан-2-іл)окси)-іміно)ацетамідо)-4-оксо-1-сульфоазетидин-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота.



Виділяли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксиген)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((4-(третбутоксикарбоніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл-метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (180 мг, 0,237 ммоль), ДХМ (8 мл) та ТФОК (2 мл, 26 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (ТЗ, 30×150 мм, 5 мкм, колонка С18; АСН-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 1 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (35 мг, 27 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: m/z=544,9 (M-1); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,43 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,38 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,92-4,71 (м, 3H; частково перекритий піком залишкового розчинника), 1,33 (с, 6H).

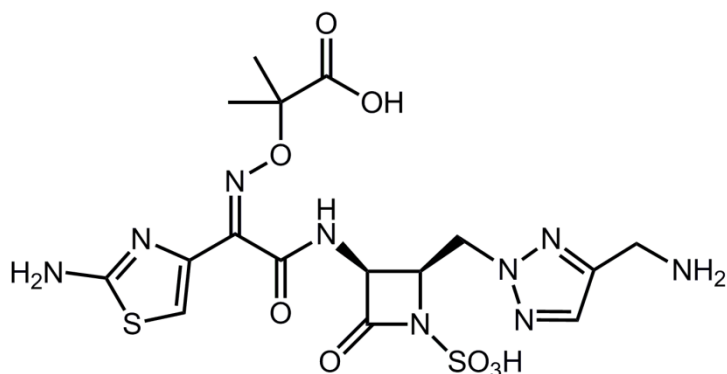
Приклад 52. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

Стандія 1. Третбутил 2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((4-(((трет-бутоксикарбоніл)-аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-5-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропаноат.

Загальна методика проведення реакції Міцунобу. До розчину проміжної сполуки Н (300 мг, 0,569 ммоль), третбутил ((2Н-1,2,3-триазол-4-іл)метил)карбамату (135 мг, 0,682 ммоль) та трифенілфосфіну (178 мг, 0,682 ммоль) у ТГФ (10 мл) при 0°C додавали по краплям DIAD (145 мг, 0,682 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин, розчин концентрували та очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 2-5 %), отримуючи названу сполуку (300 мг, 75 %) у вигляді жовтої піни. PXMC: $m/z=706.2$ (M+1).

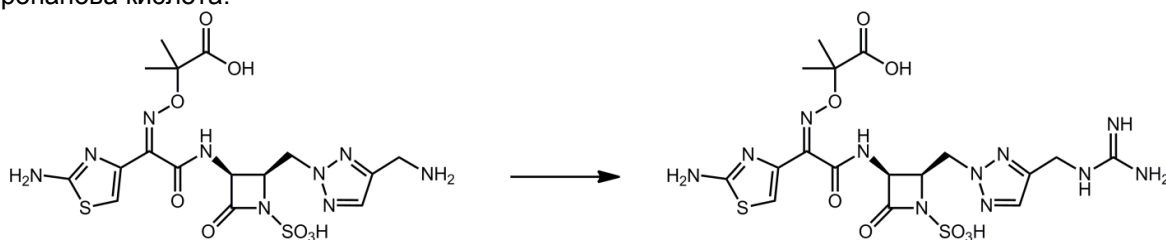
Стадія 2. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)-іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(((третбутоксикарбоніл)-аміно)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(((третбутокси-карбоніл)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-1-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (220 мг, 0,311 ммоль) у ДМФА (5 мл) обробляли за допомогою $\text{SO}_3 \cdot \text{ДМФА}$ (476 мг, 3,11 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин, потім концентрували під вакуумом та очищали на смолі HP21 (ACN-вода, 10-50 %), отримуючи названу сполуку (82 мг, 33 %). PXMC: $m/z=786,2$ (M-1).

Стадія 3. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



(2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((4-(((третбутоксикарбоніл)аміно)-метил)-2H-1,2,3-тіазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (82 мг, 0,104 ммоль) перемішували з мурашиною кислотою (2,0 мл) при кімнатній температурі протягом 5 годин, у результаті чого видаляли обидві Вос-групи. Після концентрування під вакуумом, матеріал розчиняли у ДХМ (1,5 мл), охолоджували до 0°C та обробляли за допомогою ТФОК (0,5 мл, 6,5 ммоль) протягом 1 години, після чого концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (ТЗ, 30×150 мм, 5 мкм, колонка С18; АСН-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 1 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (17,2 мг, 31 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: m/z=529,9 (M-1); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,67 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,39 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,86-4,74 (м, 3H можливо; перекривається піком залишкового розчинника), 4,16 (с, 2H), 1,25 (с, 3H), 1,23 (3H, с).

Приклад 53. 2-(((Z)-2-((2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(гуанідинометил)-2H-1,2,3-тіазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



До розчину 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-2H-1,2,3-тіазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанової кислоти (60 мг, 0,089 ммоль) та піразол-1-карбоксаміду гідрохлориду (16 мг, 0,11 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали DIPEA (45 мкл, 0,27 ммоль). Після перемішування протягом 16 годин, розчин концентрували та промивали ефіром. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XBridge, 30×150 мм, 5 мкм, колонка С18; АСН-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 1 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (7,5 мг, 15 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: m/z=571,9 (M-1); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,55 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,38 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,82-4,76 (м, 1H можливо; перекривається піком залишкового розчинника), 4,76-4,72 (м, 2H можливо; перекривається піком залишкового розчинника), 4,32 (с, 2H), 1,15 (с, 3H), 1,14 (с, 3H).

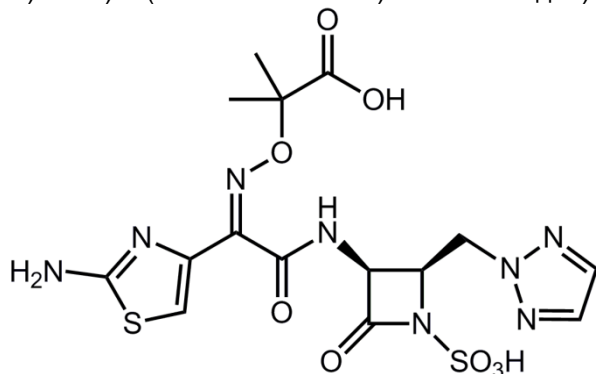
Приклад 54. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((2H-1,2,3-тіазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

Стадія 1. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((2H-1,2,3-тіазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. Проводили реакцію Міцунобу у відповідності із загальною методикою, використовуючи проміжну сполуку Н (300 мг, 0,569 ммоль), 1,2,3-тіазол (47 мг, 0,682 ммоль), трифенілфосфін (178 мг, 0,682 ммоль), DIAD (145 мг, 0,682 ммоль) та ТГФ (10 мл). Очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 2-5 %), отримуючи названу сполуку (320 мг, 97 %) у вигляді жовтої піни. РХМС: m/z=579,2 (M+1).

Стадія 2. (2R, 3S)-2-((2H-1,2,3-тіазол-2-іл)метил)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((2H-1,2,3-тіазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропаноат (320 мг, 0,553 ммоль) у ДМФА (5 мл) обробляли за

допомогою $\text{SO}_3 \cdot \text{ДМФА}$ (846 мг, 5,53 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, потім концентрували під вакуумом та очищали на смолі HP21 (ACN-вода, 10-50 %), отримуючи названу сполуку (70 мг, 19 %). РХМС: $m/z=657,1$ (M-1).

Стадія 3. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



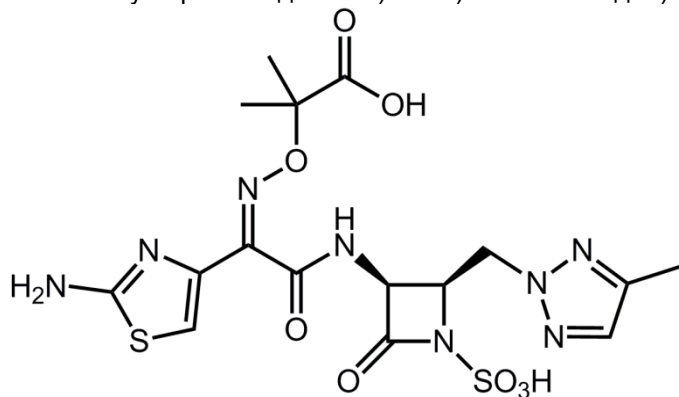
(2R, 3S)-2-((2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (70 мг, 0,11 ммоль) перемішували з мурашиною кислотою (2,0 мл) при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XBridge, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 1 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (8,1 мг, 15 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $m/z=500,9$ (M-1); ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,60 (с, 2H), 6,94 (с, 1H), 5,39 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,83-4,78 (м, 2H), 4,78-4,68 (м, 1H можливо; перекривається піком залишкового розчинника), 1,26 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

Приклад 55. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.

Стадія 1. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксид-карбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанат. Проводили реакцію Міцунобу у відповідності із загальною методикою, використовуючи проміжну сполуку Н (300 мг, 0,569 ммоль), 4-метил-1,2,3-триазол (83 мг, 0,683 ммоль), трифенілфосфін (179 мг, 0,683 ммоль), DIAD (138 мг, 0,648 ммоль) та ТГФ (8 мл). Очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 2-4 %), отримуючи названу сполуку (160 мг, 47 %) у вигляді жовтої піни. РХМС: $m/z=591$ (M-1).

Стадія 2. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанат (160 мг, 0,270 ммоль) у ДМФА (5 мл) обробляли за допомогою $\text{SO}_3 \cdot \text{ДМФА}$ (413 мг, 2,70 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім концентрували під вакуумом та очищали на смолі HP21 (ACN-вода, 10-50 %), отримуючи названу сполуку (77 мг, 43 %). РХМС: $m/z=671,1$ (M-1).

Стадія 3. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



(2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-

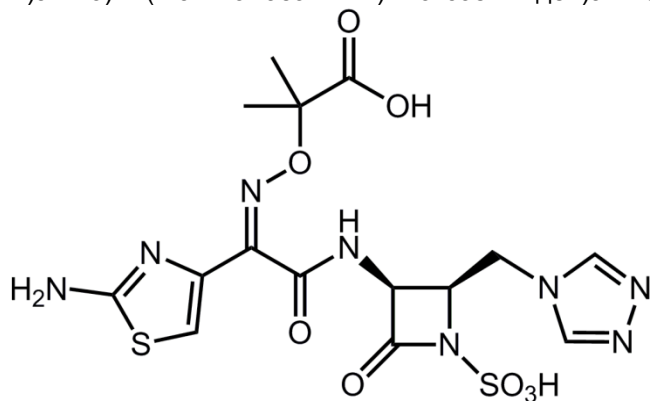
((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((4-метил-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-азетидин-1-сульфонову кислоту (67 мг, 0,10 ммоль) перемішували з мурашиною кислотою (1,5 мл) при кімнатній температурі протягом 3,5 годин, потім концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XBridge, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 1 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (13,7 мг, 27 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: m/z=514,9 (M-1); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,39 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,38 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,80-4,60 (м, 3H можливо; перекривається піком залишкового розчинника), 2,10 (с, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

Приклад 56. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4H-1,2,4-триазол-4-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.

Стадія 1. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4H-1,2,4-триазол-4-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. Розчин гідрозиду мурашиної кислоти (27,4 мг, 0,456 ммоль) та триетилортоформіату (67,6 мг, 0,456 ммоль) у MeOH (5 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4 годин. Після охолодження до 40°C, додавали проміжну сполуку L (120 мг, 0,228 ммоль), та суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ще 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури, розчинник випарювали під вакуумом, та отриманий залишок розчиняли у EtOAc, промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-10 % MeOH-EtOAc), отримуючи названу сполуку (95 мг, 72 %) у вигляді піни. РХМС: m/z=529,1 (M+1).

Стадія 2. (2R, 3S)-2-((4H-1,2,4-триазол-4-іл)метил)-3-((Z)-2-(((1-(третбутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-4-оксо-азетидин-1-сульфонову кислоту. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4H-1,2,4-триазол-4-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропаноат (95 мг, 0,16 ммоль) у ДМФА (2 мл) обробляли за допомогою SO₃·ДМФА (251 мг, 1,64 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, після чого додавали ще SO₃·ДМФА (502 мг, 3,28 ммоль), та розчин перемішували протягом ще 72 годин. Розчин розводили водою та екстрагували за допомогою EtOAc (2x). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2x), сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (77 мг) у вигляді твердої речовини. РХМС: m/z=657,1 (M-1).

Стадія 3. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4H-1,2,4-триазол-4-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-2-((4H-1,2,4-триазол-4-іл)метил)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (77 мг, 0,117 ммоль), ДХМ (3 мл) та ТФОК (1 мл, 13,0 ммоль) протягом 2 годин. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XBridge, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 1 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (5,6 мг, 10 %) у вигляді білого порошку. РХМС: m/z=500,8 (M-1); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 8,52 (с, 2H), 6,90 (с, 1H), 5,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,56 (м, 2H), 4,42 (кв., 1H), 1,30 (с, 6H).

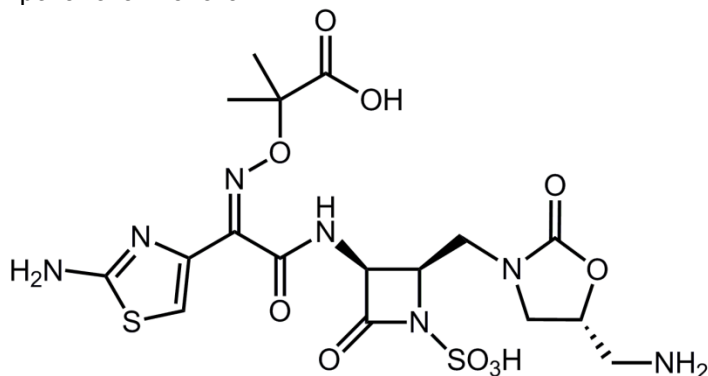
Приклад 57. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-(амінометил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)-окси)-2-метил-пропанова кислота.

Стадія 1. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((S)-3-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-2-гідроксипропіл)аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. Розчин проміжної сполуки L (250 мг, 0,475 ммоль) та (R)-третбутил (оксиран-2-ілметил)карбамату (410 мг, 2,38 ммоль) у ДХМ (3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 4-10 %), отримуючи названу сполуку (250 мг, 75 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: m/z=698,1 (M-1).

Стадія 2. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. До розчину третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-2-гідроксипропіл)аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноату (250 мг, 0,357 ммоль) у ДХМ (10 мл) при 0°C додавали CDI (104 мг, 0,643 ммоль). Після перемішування при 15°C протягом 2 годин, розчин концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 3-5 %) з одержанням названої сполуки (155 мг, 60 %). РХМС: m/z=724,0 (M-1).

Стадія 3. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)-іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-(((R)-5-((третбутоксикарбоніл)аміно)-метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (155 мг, 0,213 ммоль) у ДМФА (1 мл) обробляли за допомогою SO₃·ДМФА (130 мг, 0,854 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого его концентрували під вакуумом та очищали на смолі HP21 (ACN-вода, 10-50 %), отримуючи названу сполуку (160 мг, 93 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: m/z=804,0 (M-1).

Стадія 4. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-(амінометил)-2-оксооксазолідин-3-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)-іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-(((R)-5-((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфову кислоту (160 мг, 0,199 ммоль), ДХМ (1,5 мл) та ТФОК (500 мкл, 6,49 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (85,8 мг, 78 %) у вигляді білого порошку. РХМС: m/z=548,0 (M+1); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.ч. 6,93 (с, 1H), 5,23 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,76-4,69 (м, 1H), 4,54-4,49 (м, 1H), 3,84 (т, J=9,6 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=14,8, 9,6 Гц, 1H), 3,41-3,34 (м, 2H), 3,21-3,11 (м, 2H), 1,34 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Приклад 58. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((S)-5-(амінометил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

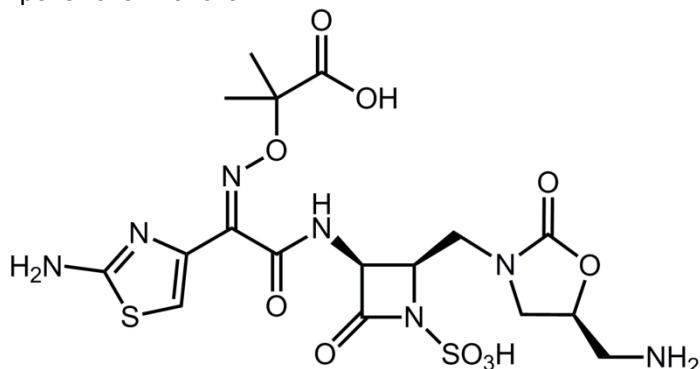
Стадія 1. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-3-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-2-гідроксипропіл)аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. Розчин проміжної сполуки L (400 мг, 0,760 ммоль) та (S)-третбутил (оксиран-2-ілметил)карбамату (658 мг, 3,80 ммоль) у ДХМ (4 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 4-10 %), отримуючи

названу сполуку (390 мг, 73 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $m/z=700,1$ ($M+1$).

Стадія 2. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((S)-5-(((третбутоксикарбоніл)-аміно)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-(((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропаноат. До розчину третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-3-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-гідроксипропіл)аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-(((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноату (390 мг, 0,557 ммоль) у ДХМ (20 мл) при 0°C додавали CDI (162 мг, 1,00 ммоль). Після перемішування при 15°C протягом 2 годин, розчин концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 3-5 %) з одержанням названої сполуки (168 мг, 41 %). РХМС: $m/z=726,1$ ($M+1$).

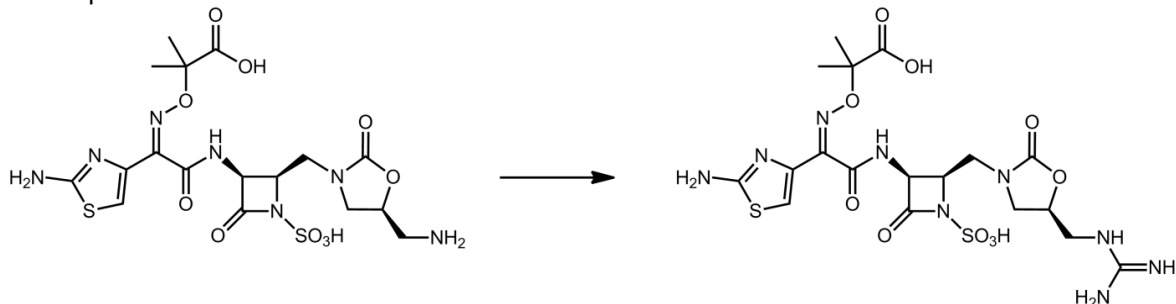
Стадія 3. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-(((S)-5-(((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((S)-5-(((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-(((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (168 мг, 0,231 ммоль) у ДМФА (1 мл) обробляли за допомогою $SO_3 \cdot DMSO$ (142 мг, 0,926 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого його концентрували під вакуумом та очищали на смолі HP21 (ACN-вода, 10-50 %), отримуючи названу сполуку (155 мг, 83 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $m/z=804,0$ ($M-1$).

Стадія 4. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((S)-5-(амінометил)-2-оксооксазолідин-3-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-(((S)-5-(((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфову кислоту (155 мг, 0,192 ммоль), ДХМ (1,5 мл) та ТФОК (500 мкл, 6,49 ммоль). Половину кількості неочищеного залишку очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30x100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (21,8 мг, приблизно 82 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $m/z=547,8$ ($M-1$); 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м.ч. 6,96 (с, 1H), 5,27 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,80-4,78 (м, 1H), 4,52-4,47 (м, 1H), 3,75-3,66 (м, 2H), 3,49-3,45 (м, 1H), 3,32-3,16 (м, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Приклад 59. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((S)-5-(гуанідино-метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



До розчину 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((S)-5-(амінометил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метил-

пропанової кислоти (0,096 ммоль) та піразол-1-карбоксамідину гідрохлориду (21 мг, 0,144 ммоль) у ДМФА (3 мл) додавали DIPEA (100 мкл, 0,576 ммоль). Після 16 годин перемішування при кімнатній температурі, розчин концентрували під вакуумом та промивали ефіром. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (29 мг, 51 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС $m/z=589,8$ (M-1); ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м.ч. 6,93 (с, 1H), 5,26 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,65-4,55 (м, 1H), 4,52-4,45 (м, 1H), 3,69-3,61 (м, 2H), 3,44-3,30 (м, 4H), 1,34 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Приклад 60. 2-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.

Стадія 1, сполуки А. Бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат.

Стадія 1, сполука В. Бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат.

((2S, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-1-(2,4-диметокси-бензил)-4-оксоазетидин-2-іл)-метилметансульфонат (3,74 г, 8,0 ммоль), 3-метил-1H-1,2,4-триазол (2,00 г, 24,0 ммоль), K_2CO_3 (6,64 г, 48,0 ммоль) та NaI (2,88 г, 17,2 ммоль) суспендували у ДМФА (16 мл) та нагрівали до 70°C при перемішуванні. Через 24 години, суміш концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 2 %) з одержанням названих сполук (1,64 г, 44 % сумарно) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини (нерозділювальної суміші). РХМС: $m/z=466,2$ (M+1).

Стадія 2, сполука А. Бензил ((2R, 3S)-2-((3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат.

Стадія 2, сполука В. Бензил ((2R, 3S)-2-((5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат.

Синтезували у відповідності з Mastalerz et al. J. Med. Chem. 1988, 31, 1190. До розчину сполук А/В, стадія 1 (1,60 г, 3,44 ммоль) у суміші ACN:вода (2:1, 45 мл) додавали $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,86 г, 6,88 ммоль), потім K_2HPO_4 (1,50 г, 8,60 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 90°C протягом 4 годин, після чого її охолоджували до кімнатної температури, потім розводили за допомогою EtOAc, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3 x), та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 10 %) з одержанням названих сполук (суміші, 670 мг, 62 %) у вигляді білої твердої речовини. Суміш додатково очищали методом хіральної ВЕРХ (Chiralcel-OJ, 2×25 см, EtOH-гексани, 18 %), отримуючи сполуку А (250 мг) та сполуку В (240 мг).

Стадія 3. (3S, 4R)-3-аміно-4-((3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)азетидин-2-он.

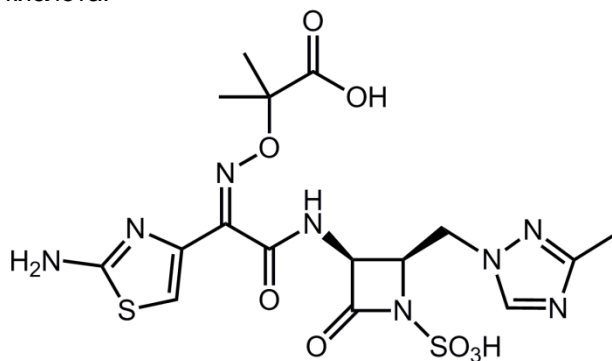
Колбу з суспензією бензил ((2R, 3S)-2-((3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (250 мг, 0,79 ммоль) та Pd на C (10 %, 100 мг) у MeOH (20 мл) вакуумували та заповнювали H_2 (3x), доводячи до кінцевого тиску 0,24 МПа. Після 2 годин перемішування, суміш фільтрували через целіт, промиваючи за допомогою MeOH, та фільтрат концентрували під вакуумом. Неочищений залишок використовували без очищення на наступній стадії.

Стадія 4. Третбутил 2-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. До розчину (Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-оцтової кислоти (310 мг, 0,72 ммоль), (3S, 4R)-3-аміно-4-((3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)азетидин-2-ону (130 мг, 0,72 ммоль) та EDCI (150 мг, 0,79 ммоль) у ДМФА (5 мл) при 0°C додавали піридин (64 мкл, 0,79 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 24 годин, додавали ще (Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-оцтової кислоти (310 мг, 0,72 ммоль) та EDCI (150 мг, 0,79 ммоль), разом з HOBt (110 мг, 0,79 ммоль) та DIPEA (250 мкл, 1,44 ммоль). Після ще 16 годин перемішування, концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 5 %), отримуючи названу сполуку (230 мг, 54 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $m/z=593,0$ (M+1).

Стадія 5. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Третбутил 2-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-

оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (230 мг, 0,388 ммоль) у ДМФА (4 мл) обробляли за допомогою SO_3 :ДМФА (594 мг, 3,88 ммоль). Після 24 годин перемішування, розчин концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали на смолі HP21 (ACN-вода, 5-50 %), отримуючи названу сполуку (100 мг, 38 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХМС: $m/z=673,1$ ($M+1$).

Стадія 6. 2-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)-окси)-2-метил-пропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-азетидин-1-сульфонову кислоту (100 мг, 0,149 ммоль), ДХМ (4,0 мл) та ТФОК (1,0 мл, 13,0 ммоль) протягом 3 годин. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (50 мг, 65 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $m/z=514,7$ ($M-1$); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,72 (уш.с, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,25 (дд, $J=8,8, 5,6$ Гц, 1H), 4,61 (дд, $J=14,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,47 (дд, $J=14,4, 6,0$ Гц, 1H), 4,33 (дд, $J=6,0, 5,2$ Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Приклад 61. 2-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.

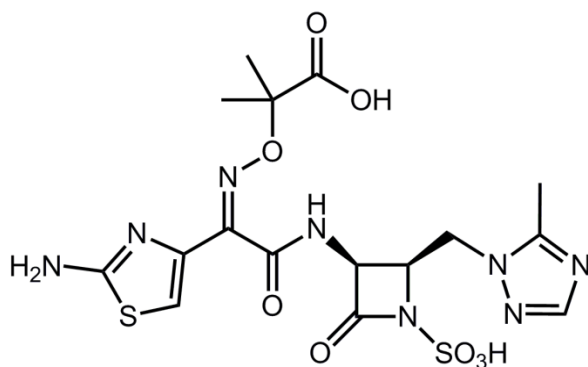
Стадія 1. (3S, 4R)-3-аміно-4-((5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)азетидин-2-он.

Колбу з суспензією бензил ((2R, 3S)-2-((5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (240 мг, 0,76 ммоль) та Pd на C (10 %, 100 мг) у MeOH (20 мл) вакуумували та заповнювали H_2 (3х), доводячи кінцевий тиск до 0,24 МПа. Після 2 годин перемішування, суміш фільтрували через целіт, промиваючи за допомогою MeOH, та фільтрат концентрували під вакуумом. Неочищений залишок використовували на наступній стадії без очищення.

Стадія 2. Третбутил 2-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. До розчину (Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)оцтової кислоти (310 мг, 0,72 ммоль), (3S, 4R)-3-аміно-4-((5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)азетидин-2-ону (130 мг, 0,72 ммоль) та EDCI (150 мг, 0,79 ммоль) у ДМФА (5 мл) при 0°C додавали піридин (64 мкл, 0,79 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 24 годин, реакційну суміш концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 10 %), отримуючи названу сполуку (190 мг, 45 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $m/z=593,0$ ($M+1$).

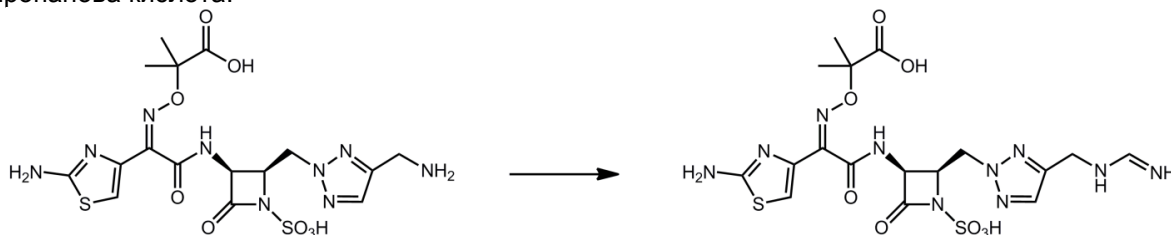
Стадія 3. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Третбутил 2-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (180 мг, 0,304 ммоль) у ДМФА (4 мл) обробляли за допомогою SO_3 :ДМФА (466 мг, 3,04 ммоль). Після 24 годин перемішування, розчин концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали на смолі HP21 (ACN-вода, 0-50 %), отримуючи названу сполуку (80 мг, 39 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $m/z=671,0$ ($M+1$).

Стадія 4. 2-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-азетидин-1-сульфонову кислоту (80 мг, 0,119 ммоль), ДХМ (4,0 мл) та ТФОК (1,0 мл, 13,0 ммоль) протягом 3 годин. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (15 мг, 24 %) у вигляді білого порошку. РХМС: m/z=514,8 (M-1); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,86 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,36-5,28 (м, 1H), 4,78-4,66 (м, 1H) можливо; перекривається піком залишкового розчиннику), 4,54-4,44 (м, 1H), 4,42-4,30 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,25 (с, 6H).

Приклад 62. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(формімідамідометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)-окси)-2-метилпропанова кислота.



До розчину 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанової кислоти (100 мг, 0,159 ммоль) та етилформамідату гідрохлориду (17,4 мг, 0,159 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали DIPEA (41 мг, 0,32 ммоль). Після 2 годин перемішування, додавали ще етилформамідату гідрохлориду (9,0 мг, 0,082 ммоль) та DIPEA (20 мг, 0,16 ммоль). Після ще 4 годин витримання, розчин концентрували та промивали ефіром. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (15,5 мг, 18 %) у вигляді суміші таутомерів амідину. РХМС: m/z=556,8 (M-1); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,73 (с, 0,4H), 7,65 (с, 0,6H), 7,57 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,37 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,80-4,61(м, 3H можливо; перекривається піком залишкового розчиннику) 4,48 (с, 0,4H), 4,45 (с, 0,6H), 1,17 (с, 3H), 1,15 (с, 3H).

Приклад 63. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((S)-5-(гідроксиметил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

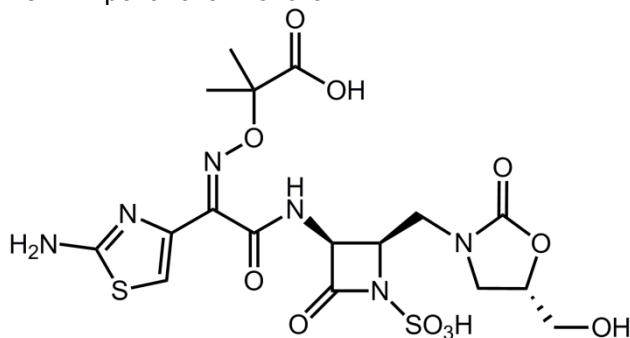
Стадія 1. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((S)-9-гідрокси-2,2-диметил-5,7-діокса-11-аза-2-силадодекан-12-іл)-4-оксоазетидин-3-іл)-аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанат. До розчину третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(амінометил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанату (500 мг, 0,95 ммоль) у ДХМ (5 мл) додавали (S)-триметил(2-((оксиран-2-ілметокси)-метокси)етил)силан (485 мг, 2,38 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 годин, додавали ще 2,5 еквіваленти (S)-триметил(2-((оксиран-2-ілметокси)метокси)етил)-силану. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ще 12 годин, реакційну суміш концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 2-10 %) з одержанням названої сполуки (155 мг, 22 %). РХМС: m/z=731,4 (M+1).

Стадія 2. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-(((S)-2-оксо-5-(((2-(триметилсиліл)етокси)метокси)метил)-оксазолідин-3-іл)-

метил)азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. До розчину третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((S)-9-гідрокси-2,2-диметил-5,7-діокса-11-аза-2-силадодекан-12-іл)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноату (155 мг, 0,21 ммоль) у ДХМ (10 мл) при 0°C додавали CDI (62 мг, 0,38 ммоль). Після перемішування при <15°C протягом 2 годин, реакційну суміш концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 3-5 %) з одержанням названої сполуки (130 мг, 81 %). РХМС: m/z=755,3 (M-1).

Стадія 3. (3S, 4R)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-(((S)-2-оксо-5-(((2-(триметилсиліл)етокси)метокси)метил)оксазолідин-3-іл)метил)азетидин-1-сульфонова кислота. До розчину третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-(((S)-2-оксо-5-(((2-(триметилсиліл)етокси)метокси)метил)оксазолідин-3-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноату (130 мг, 0,17 ммоль) у ДМФА (1 мл) додавали SO₃·ДМФА (105 мг, 0,69 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, реакційну суміш концентрували під вакуумом. Неочищену суміш очищали на смолі HP21 (ACN-вода, 10-50 %) з одержанням названої сполуки (140 мг, 97 %). РХМС: m/z=705,42 (M-SEM).

Стадія 4. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((S)-5-(гідроксиметил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (3S, 4R)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-(((S)-2-оксо-5-(((2-(триметилсиліл)етокси)метокси)метил)оксазолідин-3-іл)метил)азетидин-1-сульфову кислоту (140 мг, 0,17 ммоль), ДХМ (2 мл) та ТФОК (1 мл) протягом 3 годин. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (28 мг, 30 %) РХМС: m/z=549,0 (M-1); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,00 (с, 1H), 5,23 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,80-4,70 (м, 1H), 4,45-4,40 (м, 1H), 4,10-3,95 (м, 2H), 3,77 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,49 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,39 (м, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Приклад 64. (S)-2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-3-(4-(N-(піперидин-4-іл)-карбамімідоїл)феноксипропанова кислота.

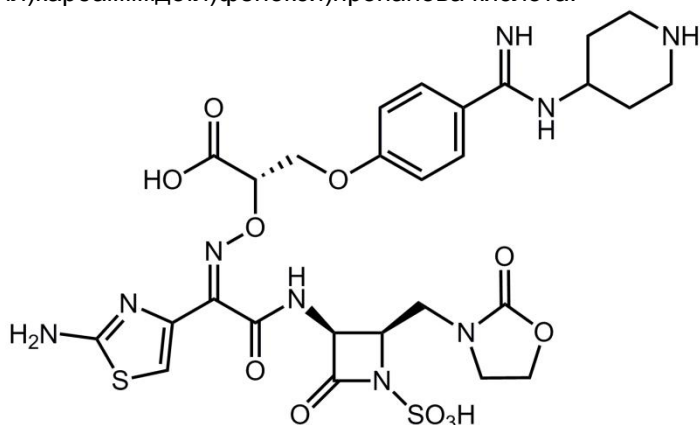
Стадія 1. Третбутил (4-(2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)ацетил)тіазол-2-іл)карбамат. Синтезували за таким же способом, як проміжну сполуку Е, використовуючи проміжну сполуку D (0,776 г, 4,19 ммоль), 2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксооцтову кислоту (1,141 г, 4,19 ммоль), НАТУ (3,071 г, 8,08 ммоль) у ДМФА (20 мл), потім додавали DIPEA (3,66 мл, 20,95 ммоль). РХМС: R_f=0,60 хвил., m/z=440,1 (M+1). Метод 2m_{acidic}.

Стадія 2. (3S, 4R)-3-(2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксоацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-1-сульфонова кислота. Синтезували за таким же способом, як проміжну сполуку F, використовуючи третбутил (4-(2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)ацетил)тіазол-2-іл)карбамат (500 мг, 1,138 ммоль), SO₃·ДМФА (523 мг, 3,41 ммоль) у ДМФА (5,7 мл). LC/MS: Rt=0,54 хвил.; m/z=520,0 (M+1). Метод 2m_{acidic}.

Стадія 3. (3S, 4R)-3-((Z)-2-(((S)-1-(бензгідрілокси)-3-(4-(N-(1-(третбутоксикарбоніл)-піперидин-4-іл)карбамімідоїл)-феноксипропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-1-сульфонова кислота. До розчину (3S, 4R)-3-(2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-

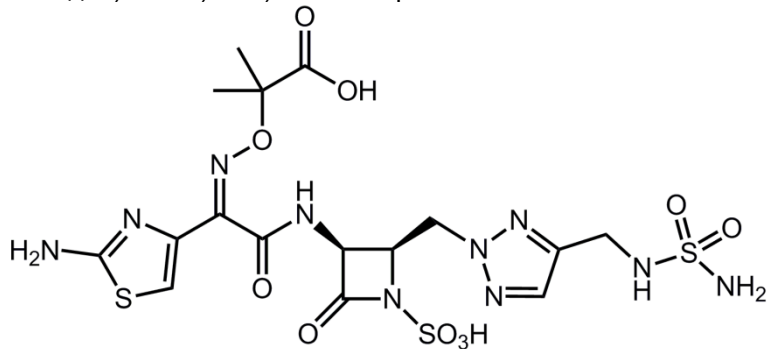
оксо-ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)азетидин-1-сульфонової кислоти (170 мг, 0,328 ммоль) у CHCl_3 (2 мл, відношення: 1) та EtOH (6 мл, відношення: 3) додавали (S)-третбутил 4-(4-(2-(аміноокси)-3-(бензгідрілокси)-3-оксо-пропокси)бензімідамідо)піперидин-1-карбоксилат (синтезований у відповідності з патентним документом WO2013110643, 193 мг, 0,328 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин, додавали AcOH (19 мкл, 0,328 ммоль). Через 12 годин, додавали ще розчину (3S, 4R)-3-(2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-азетидин-1-сульфонової кислоти (170 мг, 0,328 ммоль) у 3:1 CHCl_3 :EtOH. Після перемішування протягом 45 годин, розчин концентрували під вакуумом, та неочищений залишок очищали на смолі HP21 (10-100 % ACN-вода), отримуючи названу сполуку (117 мг, 33 %) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини. РХМС: $R_t=0,96$ хвил., $m/z=1091,1$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. (S)-2-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-3-(4-(N-(піперидин-4-іл)карбамімідоїл)фенокси)пропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (3S, 4R)-3-((Z)-2-(((S)-1-(бензгідрілокси)-3-(4-(N-(1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)карбамімідоїл)-фенокси)-1-оксо-пропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-азетидин-1-сульфонової кислоти (117 мг, 0,107 ммоль), ДХМ (5,3 мл) та ТФОК (0,413 мл, 5,37 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (23 мг, 28 %) у вигляді білого порошку. LC/MS: $R_t=0,42$ хвил., $m/z=724,5$ (M+1). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,53 (д, $J=7,57$ Гц, 1H), 9,43-9,36 (м, 2H), 9,01 (уш.с, 1H), 8,53-8,36 (м, 2H), 7,72 (д, $J=8,5$ Гц, 3H), 7,26 (уш.с, 2H), 7,15 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,82 (с, 1H), 5,19 (дд, $J=8,7$, 5,8 Гц, 1H), 5,02 (т, $J=3,8$ Гц, 1H), 4,51-4,42 (м, 2H), 4,12-3,96 (м, 3H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,73 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,69-3,62 (м, 1H), 3,58-3,53 (м, 1H), 3,20-3,16 (м, 1H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 1H).

Приклад 65: 2-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((4-((сульфаміламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-етиліден)-аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

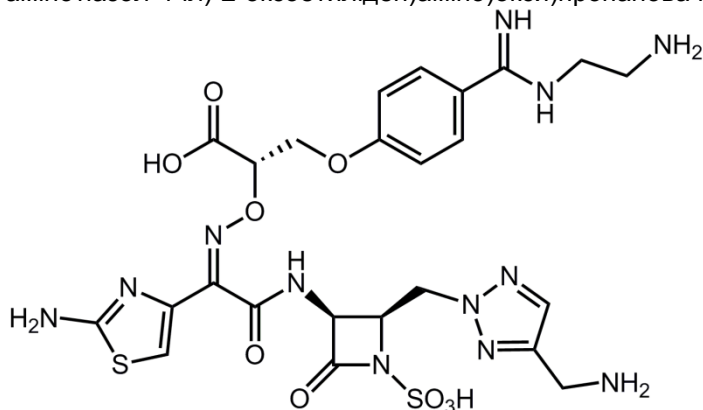


Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 53, використовуючи 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанової кислоти ТФОК сіль, неочищену сполуку (200 мг, 0,318 ммоль), третбутил хлорсульфонілкарбамат (68 мг, 0,318 ммоль), DIPEA (113 мл, 0,636 ммоль) та ДМФА (1 мл). РХМС: $m/z=609,1$ (M-1). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,65

(с, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,40 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,85-4,83 (м, 1H), 4,76-4,74 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 1,26 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

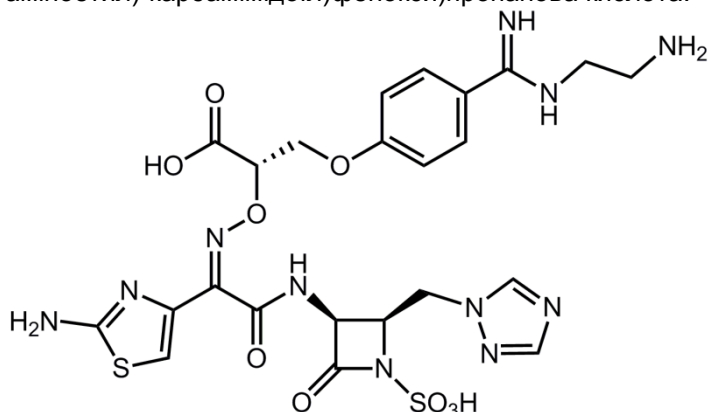
Синтез третбутил хлорсульфонілкарбамату: до розчину третбутанолу (3,2 г, 36,9 ммоль) у бензолі (13 мл) додавали ізоціанат сульфурилхлориду (3,5 мл, 36,6 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, реакційну суміш гасили гексаном. Суміш охолоджували на льодяній бані, у результаті чого утворювався білий твердий осад. Тверду речовину фільтрували, промивали гексаном, сушили та безпосередньо використовували на наступній стадії (3,2 г, 41 %).

Приклад 66. (S)-3-(4-(N-(2-аміноетил)карбамімідоїл)фенокси)-2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)пропанова кислота.



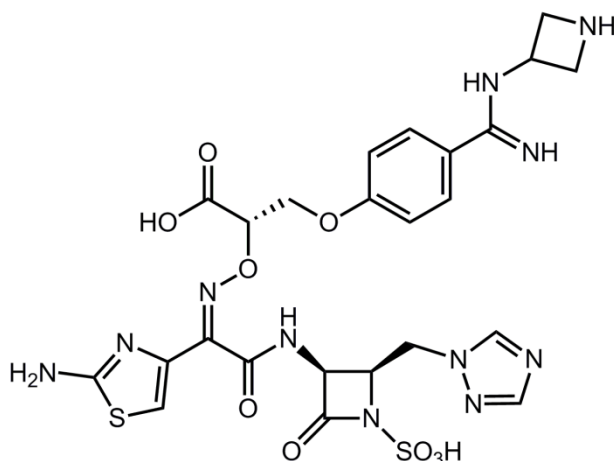
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 31, використовуючи третбутил ((2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)карбамат та (с, Z)-2-(((1-(бензгідріл-окси)-3-(4-(N-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)етил)-карбамімідоїл)-фенокси)-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)оцтову кислоту (синтезовану у відповідності з патентним документом WO2013110643). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.). РХМС: R_t=0,25 хвил., m/z=695,2 (M+1). Метод 2m_{acidic}. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,48 (с, 3H), 8,99 (с, 1H), 8,21 (с, 4H), 7,89 (с, 4H), 7,82-7,77 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,22 (дд, J=10,5, 8,2 Гц, 4H), 6,72 (с, 1H), 5,33 (дд, J=9,3, 5,5 Гц, 1H), 4,99 (дд, J=5,7, 3,3 Гц, 1H), 4,90 (ддд, J=12,8, 8,0, 3,9 Гц, 1H), 4,78-4,68 (м, 2H), 4,51-4,36 (м, 3H), 4,08 (с, 3H), 3,13 (с, 2H).

Приклад 67. (S)-2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-3-(4-(N-(2-аміноетил)-карбамімідоїл)фенокси)пропанова кислота.



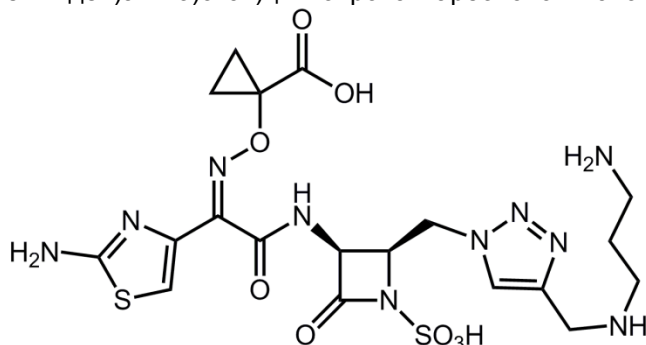
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 66, використовуючи (3S, 4R)-4-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-3-аміноазетидин-2-он. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.). РХМС: R_t=0,25 хвил., m/z=666,1 (M+1). Метод 2m_{acidic}.

Приклад 68. (S)-2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-3-(4-(N-(азетидин-3-іл)-карбамімідоїл)фенокси)пропанова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 64, використовуючи проміжну сполуку **F** та (S)-третбутил 3-(4-(2-(аміноокси)-3-(бензгідрилокси)-3-оксопропокси)-бензімідамідо)азетидин-1-карбоксилат (синтезований у відповідності з патентним документом WO2013110643). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.). РХМС: R_f=0,35 хвил., m/z=678,2 (M+1). Метод 2m_acidic_polar; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 13,68-13,03 (м, 1H), 10,02 (д, J=5,9 Гц, 1H), 9,57-9,51 (м, 2H), 9,05 (уш.с, 1H), 8,91-8,76 (м, 2H), 8,39 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,69 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,30 (уш.с, 2H), 6,92 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,12-5,04 (м, 2H), 4,74-4,66 (м, 1H), 4,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,49-4,35 (м, 3H), 4,31-4,16 (м, 5 H).

Приклад 69. сполука 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((3-амінопропіл)аміно)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонової кислоти з мурашиною кислотою (1:1).



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 28, використовуючи 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбонову кислоту (20 мг, 0,038 ммоль), третбутил (3-бромпропіл)карбамат (60 мг, 0,252 ммоль), DIPEA (0,1 мл, 0,572 ммоль) та ДМФА (0,5 мл). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (Xselect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.). РХМС: R_t=0,29 хвил., m/z=587,1 (M+1). Метод 2m_acidic. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 8,31 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,32 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,86-4,78 (м, 2H), 4,73-4,66 (м, 1H можливо; перекритий піком залишкового розчиннику), 4,29 (с, 2H), 3,04-3,01 (м, 2H), 2,97-2,92 (м, 2H), 1,96 (п, J=7,9 Гц, 2H), 1,22-1,11 (м, 2H), 1,10-0,96 (м, 2H).

Приклад 70. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((3-(2-аміноетил)-2-оксо-імідазолідин-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

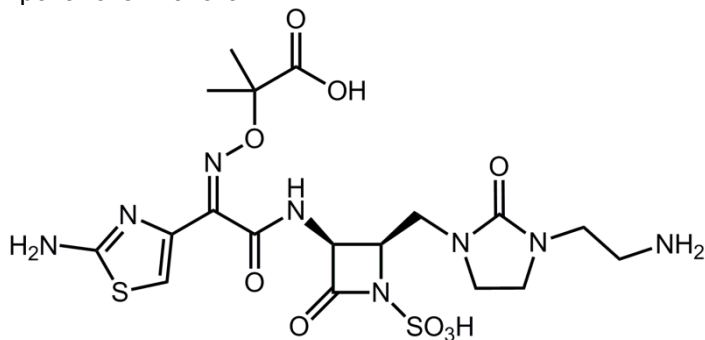
Стадія 1. Третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(11,11-диметил-9-оксо-10-окса-2,5,8-триазадодецил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропаноат. До розчину третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((2-аміноетил)аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл-аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноату (100 мг, 0,176 ммоль) у DCE (1,8 мл) додавали третбутил (2-оксоетил)карбамат (27,9 мг, 0,176 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин, додавали триацетоксиборгідрид натрію (112 мг, 0,527 ммоль). Через 12 годин, реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 та екстрагували за

допомогою EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Сполуку використовували у неочищеному вигляді на стадії 2.

Стадія 2. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((3-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)етил)-2-оксоімідазолідин-1-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропаноат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 3, стадія 3, використовуючи третбутил 2-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(11,11-диметил-9-оксо-10-окса-2,5,8-триаза-додецил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (135 мг, 0,189 ммоль), CDI (46,1 мг, 0,284 ммоль), TEA (132 мкл, 0,947 ммоль) та хлороформ (1,9 мл). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. LC/MS: $R_t=1,02$ хвил., $m/z=739,4$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$.

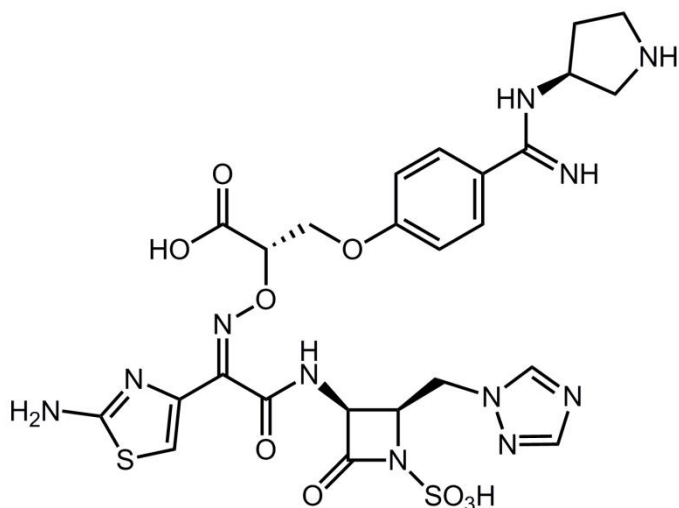
Стадія 3. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((3-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)етил)-2-оксоімідазолідин-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 3, стадія 4, використовуючи третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((3-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)етил)-2-оксоімідазолідин-1-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (60 мг, 0,081 ммоль), $\text{SO}_3\cdot\text{DMFA}$ (124 мг, 0,812 ммоль), ДМФА (812 мкл). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. LC/MS: $R_t=0,94$ хвил., $m/z=819,2$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$.

Стадія 4. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((3-(2-аміноетил)-2-оксоімідазолідин-1-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((3-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)етил)-2-оксоімідазолідин-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфову кислоту (42 мг, 0,051 ммоль), ТФОК (237 мкл, 3,08 ммоль) у ДХМ (500 мкл). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.) з одержанням названої сполуки (1,2 мг, 4 %). LC/MS: $R_t=0,35$ хвил., $m/z=563,2$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ ^1H ЯМР 6,99 (с, 1H), 5,32 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,56-4,50 (м, 1H), 3,70 (дд, $J=15,1, 9,6$ Гц, 1H), 3,59-3,49 (м, 1H), 3,46 3,30 (м, 4H), 3,29-3,20 (м, 2H), 3,08-3,02 (м, 2H), 1,40 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Приклад 71. (S)-2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-3-(4-(N-((S)-піролідин-3-іл)-карбамімідоїл)феноксипропанова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 64, використовуючи проміжну сполуку F та (R)-третбутил 3-(4-((S)-2-(аміноокси)-3-(бензгідрилокси)-3-оксопропокси)бензімідамідо)-піролідін-1-карбоксилат (синтезований у відповідності з патентним документом WO2013110643). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.). РХМС: R_t =0,39 хвил., m/z =692,3 (M+1). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,52 (д, J=7,6 Гц, 3H), 9,11 (уш.с, 1H), 8,92-8,78 (м, 2H), 8,40 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,30 (уш.с, 2H), 6,90 (д, J=9,1 Гц, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,11-5,04 (м, 2H), 4,58-4,51 (м, 1H), 4,48-4,35 (м, 4H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,53-3,44 (м, 1H), 2,35-2,25 (м, 1H), 2,20-2,11 (м, 1H).

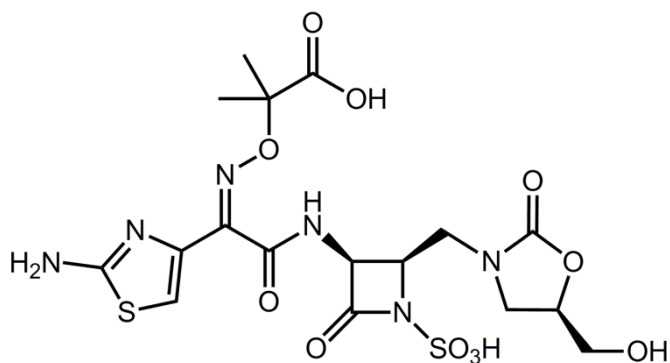
Приклад 72. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-(гідрокси-метил)-2-оксооксазолідін-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.

Стадія 1. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-3-(бензилокси)-2-гідрокси-пропіл)-аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 63, стадія 1, використовуючи третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(амінометил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (200 мг, 0,38 ммоль), (R)-2-((бензилокси)-метил)оксиран (623 мг, 3,8 ммоль), ДХМ (2 мл). Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 4-10 %) з одержанням названої сполуки (126 мг, 48 %). РХМС: m/z =691,3 (M+1).

Стадія 2. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-((бензилокси)метил)-2-оксооксазолідін-3-іл)метил)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 63, стадія 2, використовуючи третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-3-(бензилокси)-2-гідроксипропіл)-аміно)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропаноат (126 мг, 0,182 ммоль), CDI (53 мг, 0,33 ммоль), ДХМ (5 мл). Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 3-5 %) з одержанням названої сполуки (76 мг, 58 %). РХМС: m/z =715,3 (M-1).

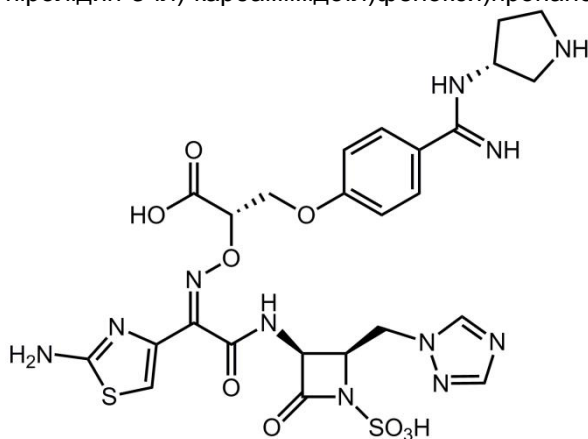
Стадія 3. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-((бензилокси)метил)-2-оксооксазолідін-3-іл)метил)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (2R, 3S)-2-(((R)-5-((бензилокси)метил)-2-оксооксазолідін-3-іл)метил)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксо-азетидин-1-сульфонат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 63, стадія 3, використовуючи третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-((бензилокси)метил)-2-оксооксазолідін-3-іл)метил)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (76 мг, 0,11 ммоль), SO_3 /ДМФА (65 мг, 0,42 ммоль), ДМФА (1 мл). Неочищений залишок очищали на смолі HP21 (CH_3CN -вода, 10-50 %) з одержанням названої сполуки (80 мг, 95 %). РХМС: m/z =797,3 (M+1).

Стадія 4. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-(гідроксиметил)-2-оксооксазолідін-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



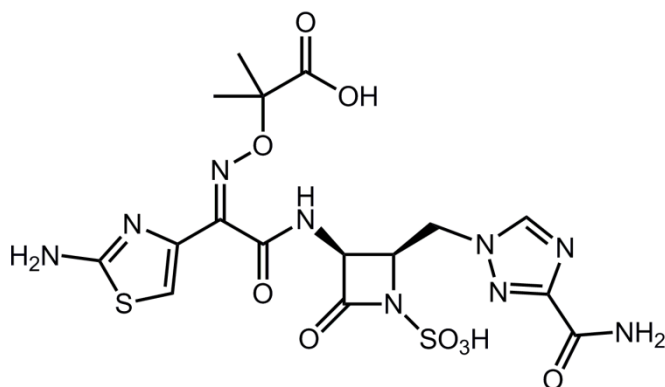
До розчину третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-((бензилокси)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропановат (2R, 3S)-2-(((R)-5-((бензилокси)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-3-((Z)-2-(((1-третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксо-азетидин-1-сульфонату (80 мг, 0,1 ммоль) у ДХМ (10 мл) додавали BCl_3 (1 М у ДХМ, 0,6 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, реакційну суміш гасили за допомогою EtOH та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (1,1 мг, 2 %). РХМС: $m/z=549,0$ (M-1); ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 6,96 (с, 1H), 5,29 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,48 (м, 2H), 3,73-3,35 (м, 6H), 1,36 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Приклад 73. (S)-2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-3-(4-(N-((R)-піролідин-3-іл)-карбамімідоїл)феноксипропанова кислота.



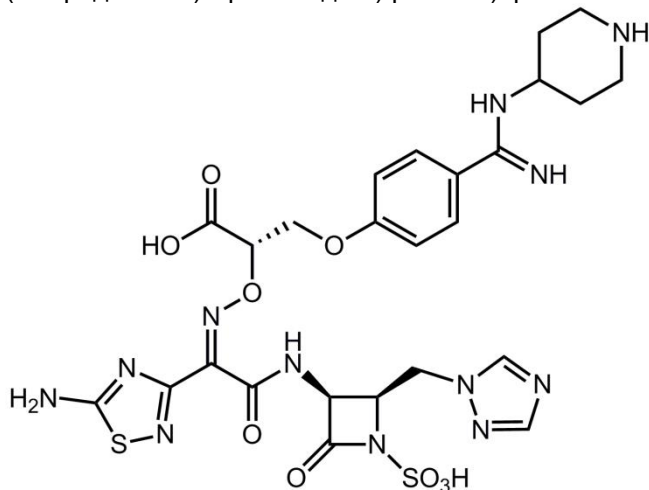
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 64, використовуючи проміжну сполуку F та (S)-третбутил 3-(4-(((S)-2-(аміноокси)-3-(бензгідрілокси)-3-оксопропокси)бензімідамідо)-піролідин-1-карбоксилат (синтезований у відповідності з патентним документом WO2013110643). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.). РХМС: $R_f=0,39$ хвил., $m/z=692,3$ (M+1). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ 9,52 (д, J=7,6 Гц, 3H), 9,11 (уш.с, 1H), 8,92-8,78 (м, 2H), 8,40 (с, 1H), 7,92 (с, 1H) 7,67 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,30 (уш.с, 2H), 6,90 (д, J=9,1 Гц, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,11-5,04 (м, 2H), 4,51-4,58 (м, 1H), 4,48-4,35 (м, 4H), 4,25-4,19 (м, 1H), 3,53-3,44 (м, 1H), 2,35-2,26 (м, 1H), 2,29-2,11 (м, 1H).

Приклад 74. 2-(((Z)-2-((1-2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((3-карбамоїл-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)-окси)-2-метил-пропанова кислота.



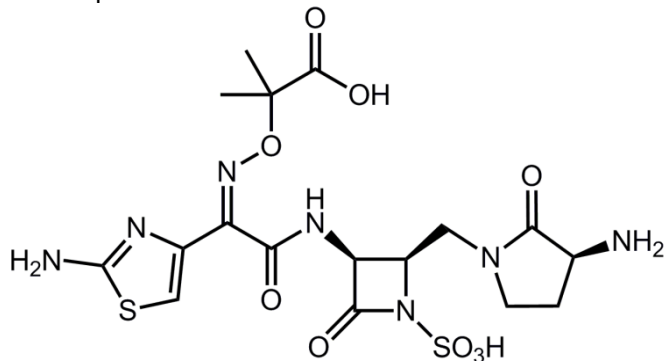
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, використовуючи третбутил (1-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоніл)карбамат. РХМС: $m/z=544,0$ (M-1); ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 8,41 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,36-5,32 (м, 1H), 4,75-4,50 (м, 3H, частково перекритий піком залишкового розчинника), 1,23 (с, 6H).

Приклад 75: (S)-2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(5-аміно-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-оксоетиліден)аміно)-окси)-3-(4-(N-(піперидин-4-іл)карбамімідоіл)фенокси)пропанова кислота.



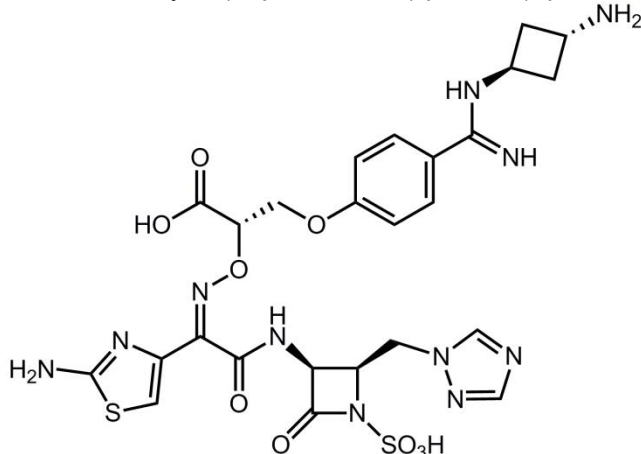
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 31, використовуючи 2-(5-((третбутоксикарбоніл)аміно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-оксо-оцтову кислоту. РХМС: $R_t=0,305$ хвил., $m/z=707,4$ (M+1). Метод $2m_acidic$. ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O): δ 8,02 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,77 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 5,24 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,10-5,06 (м, 1H), 4,44-4,29 (м, 4H), 4,01-3,88 (м, 1H), 3,49 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 3,21-2,99 (м, 2H), 2,33-2,23 (м, 2H), 1,92-1,80 (м, 2H).

Приклад 76. 2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-(((S)-3-аміно-2-оксо-піролідин-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



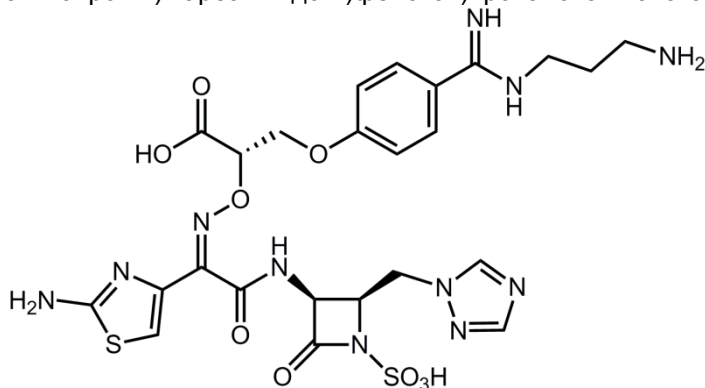
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 1, використовуючи (S)-метил 4-бром-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)бутаноат. РХМС: $m/z=532,0$ (M-1); ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 6,99 (с, 1H), 5,31 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,70-4,58 (м, 1H), 4,02 (т, $J=9,6$, 9,2 Гц, 1H), 3,85 (дд, $J=9,6$, 9,2 Гц, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,34 (дд, $J=14,8$, 2,4 Гц, 1H), 2,48 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Приклад 77. (S)-2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-3-(4-(N-((1R, 3S)-3-аміноцикло-бутил)карбамімідоїл)фенокси)пропанова кислота.



5 Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 31, використовуючи (S)-бензгідріл 2-(аміноокси)-3-(4-(N-((1R, 3S)-3-((третбутоксикарбоніл)аміно)циклобутил)-карбамімідоїл)фенокси)пропаноат РХМС: $R_t=0,39$ хвил., $m/z=692,1$ ($M+1$). Метод $2m_acidic_polar$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,83-9,76 (м, 1H), 9,51 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 9,33 (уш.с, 1H), 8,71 (уш.с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,05-7,97 (м, 3H), 7,91 (с, 1H), 7,66 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,30 (уш.с, 2H), 6,89 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,13-5,04 (м, 2H), 4,55-4,49 (м, 1H), 4,47-4,33 (м, 3H), 4,24-4,16 (м, 2H), 3,97-3,86 (м, 1H), 2,69-2,52 (м, 4H).

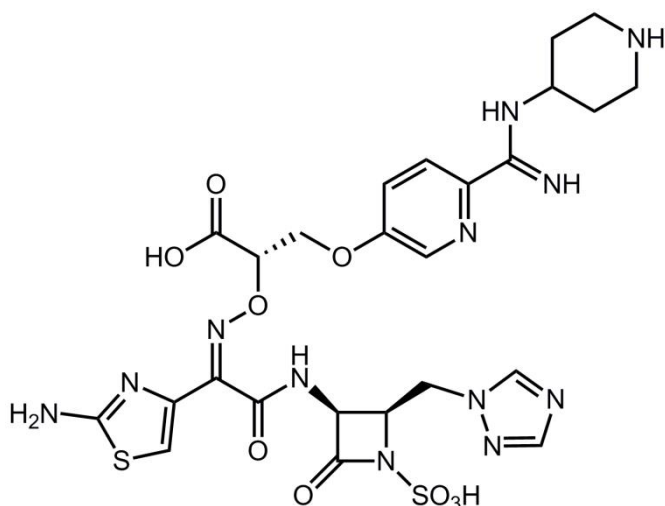
10 Приклад 78. (S)-2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-3-(4-(N-(3-амінопропіл)-карбамімідоїл)фенокси)пропанова кислота.



15 Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 67, використовуючи (S)-бензгідріл 2-(аміноокси)-3-(4-(N-(3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)карбамімідоїл)-фенокси)пропаноат (синтезований у відповідності з патентним документом WO2013110643). РХМС: $R_t=0,38$ хвил., $m/z=680,2$ ($M+1$). Метод $2m_acidic_polar$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,59-9,47 (м, 2H), 9,34 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,79-7,67 (м, 3H), 7,66-7,62 (м, 2H), 7,29 (с, 2H), 6,94-6,88 (м, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,10 (дд, $J=8,1$, 5,5 Гц, 1H), 5,06 (дд, $J=5,0$, 2,7 Гц, 1H), 4,56-4,48 (м, 1H), 4,48-4,35 (м, 3H), 4,26-4,19 (м, 1H), 2,90 (дд, $J=8,9$, 5,5 Гц, 3H), 1,96-1,83 (м, 2H).

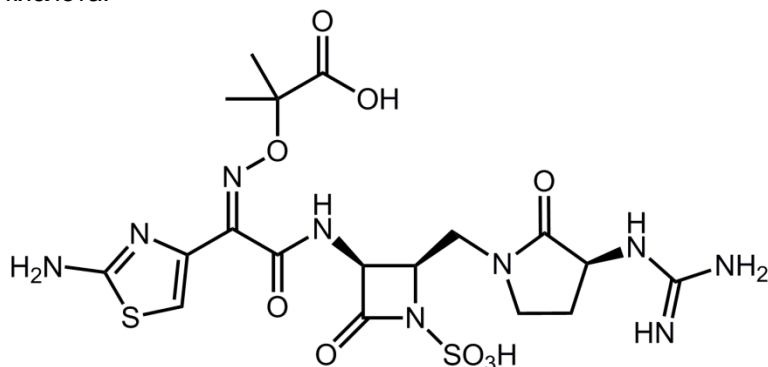
20 Приклад 79. (S)-2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-3-(6-(N-(піперидин-4-іл)-карбамімідоїл)піридин-3-іл)окси)пропанова кислота.

25



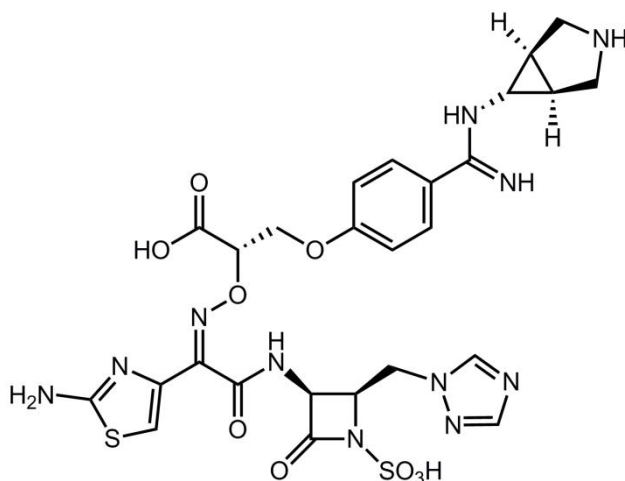
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 68, використовуючи проміжну сполуку F та (R)-третбутил 4-(5-(2-(аміноокси)-3-(бензгідрилокси)-3-оксипропокси)пиколинімідамідо)піперидин-1-карбоксилат (синтезований у відповідності з патентним документом WO2013110643). РХМС: $R_t=0,29$ хвил., $m/z=707,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 9,58 (уш.с, 1H), 9,24 (уш.с, 1H), 8,45-8,40 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,27-8,21 (м, 1H), 8,12 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,24 (уш.с, 2H), 6,77 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,18-5,11 (м, 1H), 5,09-5,03 (м, 1H), 4,64-4,58 (м, 1H), 4,55-4,49 (м, 1H), 4,48-4,42 (м, 1H), 4,23 (кв., $J=5,5$ Гц, 1H), 3,96-3,85 (м, 1H), 3,45-3,40 (м, 2H), 2,94-2,83 (м, 2H), 2,10-2,02 (м, 2H), 1,92-1,81 (м, 2H).

Приклад 80. 2-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((S)-3-гуанідино-2-оксипіролідін-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 20, використовуючи 2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-(((S)-3-аміно-2-оксипіролідін-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)-2-метилпропанову кислоту та 1H-піразол-1-карбоксимідамід HCl. РХМС: $m/z=576,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 6,95 (с, 1H), 5,31 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,72-4,57 (м, 1H), 4,27 (т, $J=9,6$ & $9,2$ Гц, 1H), 3,85 (дд, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,59 (т, $J=9,2$, 8,8 Гц, 1H), 3,49 (кв., 1H), 3,34 (дд, 1H), 2,46 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Приклад 81. (S)-2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-(((1H-1,2,4-тріазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-3-(4-(N-((1R, 5S, 6s)-3-аза-біцикло[3,1,0]гексан-6-іл)карбамімідоїл)фенокси)пропанова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 31, використовуючи (1R, 5S, 6s)-третбутил 6-(4-((R)-2-(аміноокси)-3-(бензгідрілокси)-3-оксопропокси)-бензімідамідо)-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату гідрат. РХМС: $R_t=0,42$ хвил., $m/z=704,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,70 (уш.с, 1H), 9,56-9,45 (м, 2H), 9,14-8,96 (м, 2H), 8,54 (уш.с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,28 (уш.с, 2H), 6,88 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 6,78 (с, 1H), 5,10-5,02 (м, 2H), 4,54-4,48 (м, 1H), 4,45-4,35 (м, 3H), 4,23-4,17 (м, 1H), 3,61-3,54 (м, 4H), 2,73-2,68 (м, 1H), 2,25 (уш.с, 2H).

Приклад 82. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-(амінометил)-ізоксазол-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

Стадія 1. Бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((E)-2-метоксивініл)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До суспензії (метоксиметил)трифенілфосфонію хлориду (10,34 г, 30,2 ммоль) у ТГФ (100 мл) при $-78^\circ C$ повільно додавали KHMDS (у толуолі) (66,3 мл, 33,1 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин, розчин синтезованого вище іліду додавали до розчину бензил ((2S, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-форміл-4-оксоазетидин-3-іл)-карбамату (3 г, 7,53 ммоль) у ТГФ (38 мл) при $-78^\circ C$. Через 3 години, реакційну суміш гасили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (60 мл) та перемішували протягом ночі. Суміш розводили за допомогою EtOAc, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2x), та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-60 %) з одержанням названої сполуки (1,6 г, 49 %) разом з транс-ізомером (0,8 г, 25 %). РХМС: $R_t=0,91$ хвил., $m/z=427,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. Бензил ((3S, 4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-(2-оксоетил)-азетидин-3-іл)карбамат. До розчину бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((E)-2-метоксивініл)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (1,58 г, 3,70 ммоль) у діоксані (37 мл) додавали HCl (7,4 мл, 7,4 ммоль) та нагрівали до $50^\circ C$ протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш гасили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ та екстрагували за допомогою EtOAc (3x). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-80 %) з одержанням названої сполуки (0,89 г, 58 %). РХМС: $R_t=0,86$ хвил., $m/z=413,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. Бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((E)-2-(гідроксиіміно)-етил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину гідроксиламіну гідрохлориду (160 мг, 2,25 ммоль) та бікарбонату натрію (2,4 мл, 2,23 ммоль) у воді (6 мл) додавали розчин бензил ((3S, 4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-(2-оксоетил)-азетидин-3-іл)карбамату (886 мг, 2,15 ммоль) у EtOH (200 мкл), потім промивали EtOH (200 мкл). Після перемішування протягом 20 годин, реакційну суміш частково концентрували під вакуумом та розподіляли між ДХМ та сольовим розчином. Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2x). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: $R_t=0,76$ хвил., $m/z=428,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. До розчину бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((E)-2-(гідроксиіміно)-етил)-4-оксоазетидин-3-іл)-карбамату (403 мг, 0,94 ммоль) та N-Вос-пропаргіламіну (156 мг, 0,97 ммоль) у ДХМ (12 мл) при $0^\circ C$ додавали по краплям гіпохлорит натрію (5 %, 2,6 мл, 1,89 ммоль). Після перемішування протягом 18 годин, реакційну суміш розводили ДХМ та водою.

Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2х). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc -гептан, 0-80 %), отримуючи названу сполуку (127 мг, 23 %). РХМС: $R_t=0,96$ хвил., $m/z=581,2$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$.

5 Стадія 5. До розчину проміжної сполуки зі стадії 4 (279 мг, 0,48 ммоль) у ацетонітрилі (4,6 мл, відношення: 2) та воді (2,3 мл, відношення: 1) додавали пероксидисульфат калію (169 мг, 0,62 ммоль) та двохосновний фосфат калію (192 мг, 1,1 ммоль) та нагрівали до 90°C . Через 3 години, додавали ще пероксидисульфату калію (81 мг, 0,3 ммоль) та нагрівали до 90°C . Після 2 годин додаткового нагрівання, реакційну суміш гасили NaHCO_3 та екстрагували за допомогою

10 EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc -гептан, 0-80 %), отримуючи названу сполуку (71 мг, 34 %). РХМС: $R_t=0,77$ хвил., $m/z=431,0$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$.

Стадія 6. Третбутил ((Z)-4-аміно-5-((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)-2-оксопент-3-ен-1-іл)карбамат. До розчину проміжної сполуки зі стадії 5 (84 мг, 0,20 ммоль) у EtOH (1,9 мл, відношення: 2) та MeOH (0,93 мл, відношення: 1) додавали Pd-C (22 мг, 20 ммоль) та продували N_2 . Колбу, під'єднану до балону з H_2 , вакуумували та заповнювали H_2 (3х). Через 1,5 години, реакційну суміш фільтрували через целіт, промиваючи за допомогою MeOH (3х). Фільтрат концентрували під вакуумом та відганяли у вигляді азеотропу з толуолом.

20 Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: $R_t=0,39$ хвил., $m/z=229,1$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$.

Стадія 7. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((Z)-2-аміно-5-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-4-оксопент-2-ен-1-іл)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат.

Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 4, використовуючи (Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-оцтову кислоту (100 мг, 0,23 ммоль), HATU (89 мг, 0,23 ммоль), DIPEA (68 мкл, 0,39 ммоль), третбутил ((Z)-4-аміно-5-((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)-2-оксопент-3-ен-1-іл)карбамат (58 мг, 0,19 ммоль) та ДХМ:ДМФА (3:1, 2 мл). 79 мг. РХМС: $R_t=0,98$ хвил., $m/z=710,4$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$.

30

Стадія 8. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-((третбутоксикарбоніл)аміно)-метил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат. До розчину третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((Z)-2-аміно-5-((третбутоксикарбоніл)аміно)-4-оксопент-2-ен-1-іл)-4-оксоазетидин-3-іл)-аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноату (77 мг, 0,108 ммоль) у етанолі (0,4 мл) додавали гідроксиламіну гідрохлорид (19 мг, 0,27 ммоль) та карбонат калію (18 мг, 0,13 ммоль) та нагрівали до 60°C . Через 6 годин, реакційну суміш частково концентрували під вакуумом та розподіляли між EtOAc та водою. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали колонковою хроматографією (EtOAc -гептан, 5-90 %) з одержанням названої сполуки (13 мг, 17 %). РХМС: $R_t=1,04$ хвил., $m/z=708,3$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$.

35

40

Стадія 9. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((5-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-метил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота.

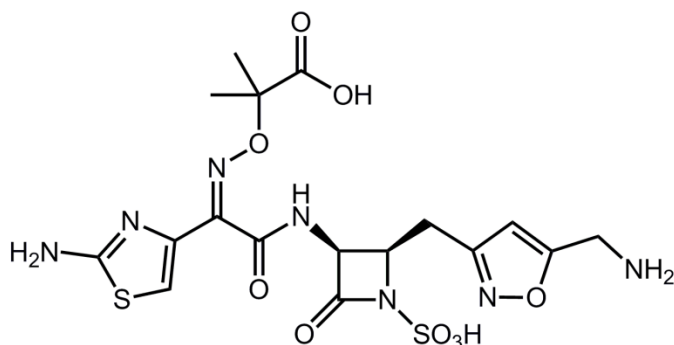
45

Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 5, використовуючи третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-((третбутоксикарбоніл)-аміно)метил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (13 мг, 18 ммоль), $\text{SO}_3\cdot\text{ДМФА}$ (16,8 мг, 0,11 ммоль), ДМФА (200 мкл). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: $R_t=0,94$ хвил., $m/z=788,4$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$.

50

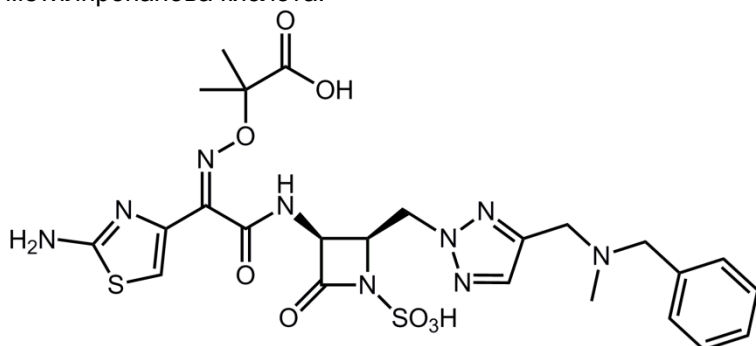
Стадія 10. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((5-((амінометил)-ізоксазол-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

55



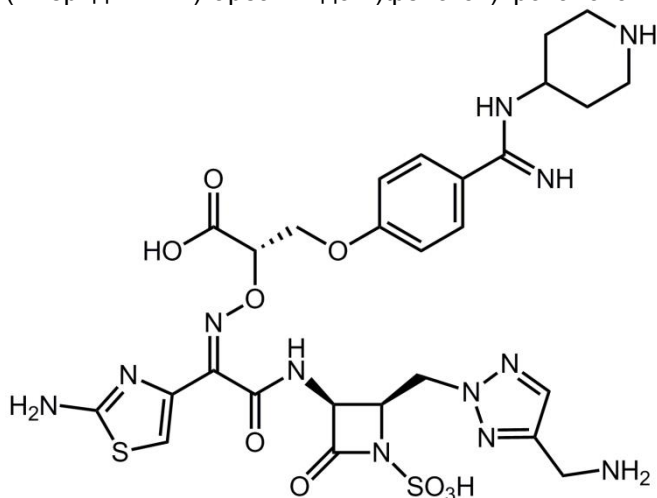
- 5 Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)-окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((5-(((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)ізоксазол-3-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (10,9 мг, 14 мкмоль), ТФОК (70 мкл, 0,91 ммоль), та ДХМ (0,2 мл). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (Xselect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.) з одержанням названої сполуки (1,7 мг, 17 %). РХМС: $R_t=0,48$ хвил., $m/z=532,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,85 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,38 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,22 (дд, $J=16,2, 7,1$ Гц, 2H), 3,10 (дд, $J=16,2, 6,0$ Гц, 1H), 1,33 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

- 10 Приклад 83. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((бензил(метил)-аміно)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



- 15 Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 52, використовуючи N-((2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-N-метил-1-фенілметанамін. РХМС: $m/z=634,1$ ($M-1$). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,79 (с, 1H), 7,40-7,31 (м, 5H), 6,89 (с, 1H), 5,43 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,96-4,89 (м, 1H), 4,87-4,83 (м, 2H), 4,70-4,60 (м, 2H, частково перекритий піком D_2O), 4,36 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).

- 20 Приклад 84. (S)-2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-3-(4-(N-(піперидин-4-іл)карбамімідоїл)фенокси)пропанова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 31, використовуючи третбутил ((2-

((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)карбамат. РХМС: $R_f=0,44$ хвил., $m/z=735,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,63-9,48 (м, 1H), 9,45-9,33 (м, 2H), 9,02 (с, 1H), 8,56 (уш.с, 1H), 8,44 (уш.с, 1H), 8,22 (с, 3H), 7,74-7,67 (м, 3H), 7,26 (уш.с, 2H), 7,19 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,72 (с, 1H), 5,38-5,30 (м, 1H), 5,01-4,96 (м, 1H), 4,93-4,86 (м, 1H), 4,77-4,68 (м, 1H), 4,49-4,35 (м, 3H), 4,08 (уш.с, 2H), 3,85 (уш.с, 2H), 2,96-2,84 (м, 2H), 2,13-2,03 (м, 2H), 1,83-1,70 (м, 2H).

Приклад 85. 1-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((азетидин-3-іл-метил)-аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)-аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.

Стадія 1. Бензгідріл 1-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-аміно)-2-оксо-етиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбоксилат. До розчину (Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)іміно)-2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)оцтової кислоти (218 мг, 0,39 ммоль) у ДХМ (5 мл) та ДМФА (1 мл) при 0°C додавали DIPEA (0,11 мл, 0,61 ммоль), NATU (170 мг, 0,446 ммоль) та (3S, 4R)-3-аміно-4-((4-((гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)азетидин-2-он (80 мг, 0,41 ммоль). Після перемішування при 0°C протягом 1 години, реакційну суміш розводили за допомогою ДХМ, промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-5 %) , отримуючи названу сполуку (250 мг, 86 %).

РХМС: $R_t=0,98$ хвил., $m/z=717,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. Бензгідріл 1-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)-окси)циклопропанкарбоксилат. До розчину бензгідріл 1-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбоксилату (440 мг, 0,614 ммоль) у ТГФ (4 мл) додавали MnO_2 (1,2 г, 13,51 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 годин, реакційну суміш фільтрували через шар целіту, промиваючи за допомогою ТГФ (20 мл). Фільтрат концентрували, та залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-5 %) з одержанням названої сполуки (300 мг, 68 %).

РХМС: $R_t=1,04$ хвил., $m/z=715,3$ ($M+H$). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. Третбутил 3-(((2-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)іміно)-2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміно)метил)азетидин-1-карбоксилат. До розчину бензгідріл 1-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксо-етиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбоксилату (150 мг, 0,21 ммоль) у DCE (4 мл) при 0°C додавали третбутил 3-(амінометил)азетидин-1-карбоксилат (78 мг, 0,420 ммоль), триацетоксигоргідрід натрію (66,7 мг, 0,315 ммоль) та ДМФА (0,4 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин, реакційну суміш гасили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ та розводили сумішшю 10 % EtOH/ДХМ (40 мл). Органічний шар відділяли, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: $R_t=0,55$ хвил., $m/z=885,5$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

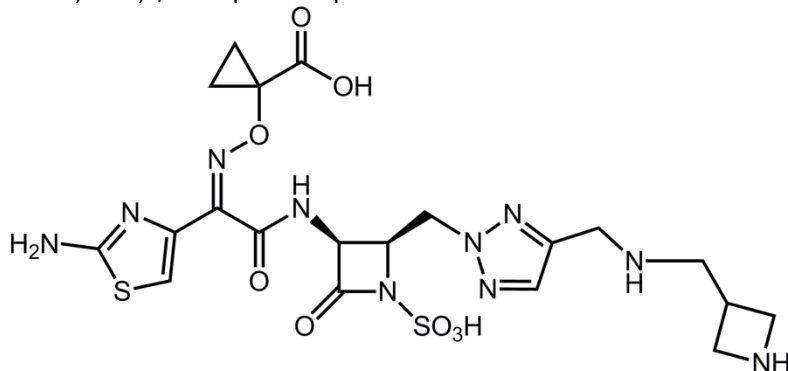
Стадія 4. Третбутил 3-(((2-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)іміно)-2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)(третбутоксикарбоніл)-аміно)-метил)азетидин-1-карбоксилат. До розчину третбутил 3-(((2-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-метил)-аміно)-метил)азетидин-1-карбоксилату (186 мг, 0,21 ммоль) та насиченого водного розчину $NaHCO_3$ (4 мл, 0,210 ммоль) у ДХМ (4 мл) додавали Woc_2O (137 мг, 0,630 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 годин, шари реакційної суміші розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ, та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 50-80 %) з одержанням названої сполуки (120 мг, 58 %).

РХМС: $R_t=1,24$ хвил., $m/z=985,7$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 5. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((третбутоксикарбоніл)(1-(третбутоксикарбоніл)азетидин-3-іл)метил)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 19, стадія 3, використовуючи третбутил 3-(((2-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-

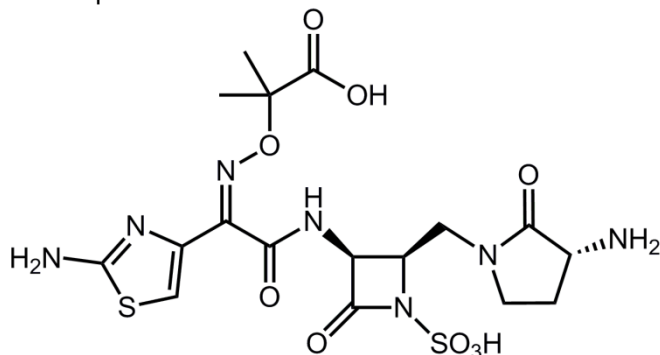
((бензгідрилокси)карбоніл)цикло-пропокси-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-метил)(трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)азетидин-1-карбоксилат (120 мг, 0,122 ммоль), SO₃·ДМФА (192 мг, 1,22 ммоль) та ДМФА (1,2 мл). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: R_t=1,12 хвил., m/z=1065,7 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 6. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((азетидин-3-ілметил)-аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((третбутоксикарбоніл)((1-третбутоксикарбоніл)азетидин-3-іл)метил)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-азетидин-1-сульфонову кислоту (130 мг, 0,122 ммоль), ТФОК (0,56 мл, 7,32 ммоль) та ДХМ (1,5 мл). 6,3 мг. РХМС: R_t=0,47 хвил., m/z=599,3 (M+1). Метод 2m_acidic_polar. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,82 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,61 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,01 (кв., J=5,6 Гц, 1H), 4,95-4,85 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,26-4,15 (м, 2H) 4,11-3,97 (м, 2H), 3,46-3,30 (м, 3H), 1,26 (с, 2H), 1,20-1,05 (м, 2H).

Приклад 86. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-3-аміно-2-оксо-піролідин-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 76, використовуючи (R)-метил 4-бром-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)бутаноат. РХМС: m/z=532,0 (M-1); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 6,96 (с, 1H), 5,28 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,53 (м, 1H), 3,96 (т, J=10,0 & 9,2 Гц, 1H), 3,85 (дд, J=10,4 & 10,0 Гц, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 3,31 (дд, 1H), 2,47 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,34 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Приклад 87. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)метил)-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)етиліден)-аміно)-окси)-2-метил-пропанова кислота.

Стадія 1. Бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((2,5-діоксоімідазолідин-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. Проводили реакцію Міцунобу у відповідності із загальною методикою, використовуючи проміжну сполуку G (10,0 г, 25 ммоль), імідазолідин-2,4-діон (2,5 г, 25 ммоль), трифенілфосфін (7,9 г, 30 ммоль), DIAD (6,1 г, 30 ммоль) та ТГФ (200 мл). Отриманий осад (8,3 г, 69 %), який був злегка забруднений оксидом трифенілфосфіну, збирали фільтрацією. РХМС: m/z=481,0 (M-1).

Стадія 2. Третбутил 3-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)-аміно)-1-(2,4-диметокси-бензил)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2,4-діоксоімідазолідин-1-карбоксилат. До розчину бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((2,5-діоксоімідазолідин-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (4,60 г, 9,54 ммоль) та дитретбутил-дикарбонату (2,30 г, 10,5 ммоль) у ДХМ (55 мл) додавали

DMAP (0,150 г, 1,33 ммоль). Через 3 години, при кімнатній температурі додавали воду, після чого шари розділяли. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі, отримуючи названу сполуку (4,20 г, 75 %).

5 Стадія 3. Третбутил 3-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)-аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2,4-діоксоімідазолідин-1-карбоксилат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 2, використовуючи третбутил 3-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2,4-діоксоімідазолідин-1-карбоксилат (900 мг, 1,70 ммоль), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (280 мг, 2,89 ммоль) та K_2HPO_4 (680 мг, 2,91 ммоль) у суміші 10 ACN:вода (2:1, 30 мл) при нагріванні при 90°C протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш фільтрували та фільтрат концентрували під вакуумом, видаляючи більшу частину ACN. Суміш розводили водою/ EtOAc , та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc , та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі 15 (MeOH-ДХМ, 2-6 %) з одержанням названої сполуки (170 мг, 23 %). PXMC: $m/z=431,0$ (M-1).

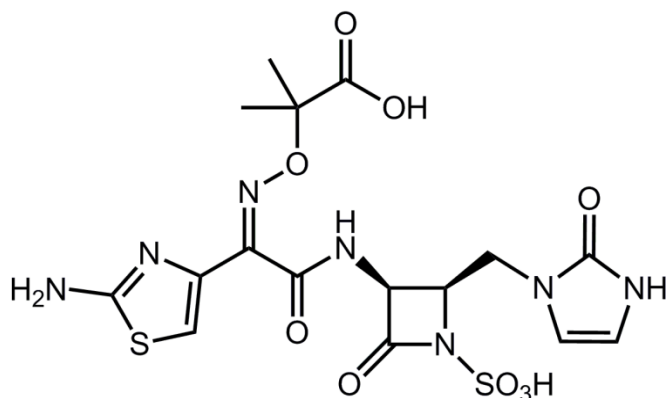
Стадія 4. Третбутил 3-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)-аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-4-гідрокси-2-оксоімідазолідин-1-карбоксилат. До розчину третбутил 3-(((2R, 3S)-3-(((бензил-окси)карбоніл)аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2,4-діоксоімідазолідин-1-карбоксилату (170 мг, 0,390 ммоль) у EtOH (10 мл) при 0°C додавали боргідрид натрію (30 мг, 0,78 ммоль). Через 3 години, суміш гасили при 0°C насиченим водним розчином NH_4Cl та частково концентрували під вакуумом. Двофазну систему екстрагували за допомогою ДХМ, та органічний шар сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Отриманий залишок використовували без очищення на стадії 5. PXMC: $m/z=457,1$ (M+Na).

Стадія 5. Третбутил 3-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)-аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-карбоксилат. До розчину третбутил 3-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-4-гідрокси-2-оксоімідазолідин-1-карбоксилату (160 мг, 0,368 ммоль) у ДХМ (5 мл) при 0°C додавали метансульфонілхлорид (31 мкл, 0,41 ммоль), потім TEA (0,15 мл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом 1 години при 0°C, розчин концентрували під вакуумом та очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 2-5 %), отримуючи названу сполуку (100 мг, 65 %). PXMC: $m/z=415,1$ (M-1); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,02 (с, 1H), 7,41-7,27 (м, 5H), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,61 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,15 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,21-5,09 (м, 3H), 4,30 (дд, J=14,4, 9,6 Гц, 1H), 4,01-3,94 (м, 1H), 3,49 (дд, J=14,8, 3,2 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H).

Стадія 6. Третбутил 3-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-карбоксилат. Колбу із сумішшю третбутил 3-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-карбоксилату (490 мг, 1,18 ммоль) та паладію на вугіллі (10 мас. %, 140 мг) у MeOH (60 мл) вакуумували та заповнювали H_2 (3х), доводячи кінцевий тиск до 0,21 МПа. Після 2 годин перемішування, суміш фільтрували через целіт та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 6 %), отримуючи названу сполуку 40 (50 мг, 25 %).

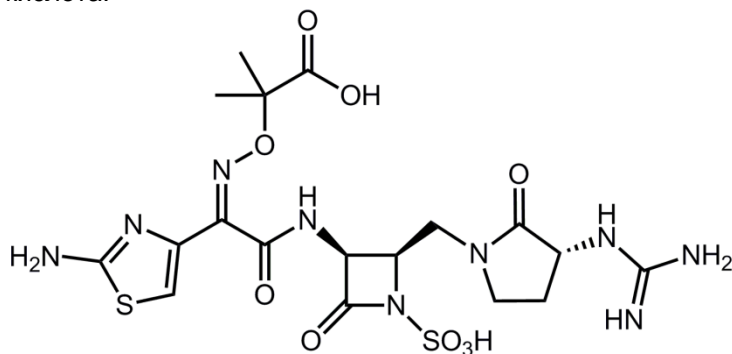
Стадія 7. Третбутил 3-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-карбоксилат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 4, використовуючи (Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)оцтову кислоту (117 мг, 0,276 ммоль), HATU (105 мг, 0,276 ммоль), DIPEA (36 мг, 0,28 ммоль), третбутил 3-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)-метил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-карбоксилат (65 мг, 0,23 ммоль) та ДМФА (5 мл). Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі 50 (MeOH-ДХМ, 3 %), отримуючи названу сполуку (140 мг, 88 %). PXMC: $m/z=694,0$ (M+1).

Стадія 8. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((3-(трет-бутоксикарбоніл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До розчину третбутил 3-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(трет-бутокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-карбоксилату (140 мг, 0,202 ммоль) у ДМФА (1,0 мл) додавали SO_3 ·ДМФА (185 мг, 1,21 ммоль). Через 4 години витримування при кімнатній температурі, розчин концентрували під вакуумом та очищали на смолі HP21 (ACN-вода, 10-50 %), отримуючи названу сполуку (90 мг, 58 %). PXMC: $m/z=772,3$ (M-1).



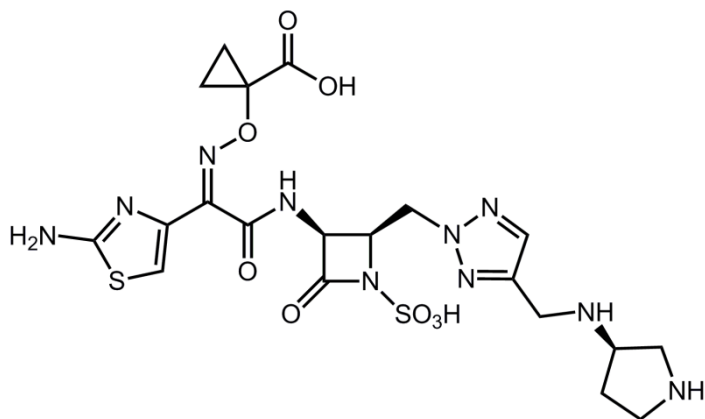
Стадія 9. 2-(((Z)-((1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)метил)-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота. Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи третбутил 3-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)-метил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-карбоксилат (синтезований з третбутил 3-(((2R, 3S)-3-((бензилокси)-карбоніл)аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2,4-діоксо-імідазолідин-1-карбоксилату) (90 мг, 1,16 ммоль), ТФОК (0,5 мл, 6,4 ммоль) та ДХМ (1,5 мл). Неочищений залишок очищали препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.) з одержанням названої сполуки (15,6 мг, 60 %) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини. РХМС: $m/z=516,0$ (M-1); ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 6,98 (с, 1H), 6,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,30 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,30 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,54-4,52 (м, 1H), 4,00-3,95 (м, 1H), 3,84-3,79 (м, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Приклад 88. 2-(((Z)-((1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-3-гуанідино-2-оксопіролідин-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 20, використовуючи 2-(((Z)-((2R, 3S)-2-(((R)-3-аміно-2-оксопіролідин-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)-2-метилпропанову кислоту та 1H-піразол-1-карбоксимід HCl. РХМС: $m/z=574,1$ (M-1); ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 6,93 (с, 1H), 5,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,53 (м, 1H), 4,24 (т, J=9,6 9,2 Гц, 1H), 3,85 (дд, J=9,2 & 9,2 Гц, 1H), 3,51 (м, 1H), 3,40 (т, J=9,2 & 8,8 Гц, 1H), 3,32 (дд, 1H), 3,34 (дд, 1H), 2,43 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,32 (с, 3H).

Приклад 89. 1-(((Z)-((1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((4-(((R)-піролідин-3-іламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 85, використовуючи (R)-третбутил 3-амінопіролідін-1-карбоксилат. РХМС: $R_t=0,46$ хвил., $m/z=599,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,86 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,60 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,90 (д, $J=3,9$ Гц, 2H), 4,46 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,20-4,14 (м, 1H), 3,82 (дд, $J=13,1$, 8,0 Гц, 1H), 3,65-3,38 (м, 2H), 2,67-2,57 (м, 1H), 2,31-2,20 (м, 1H), 1,34 (т, $J=4,3$ Гц, 3H), 1,25-1,19 (м, 2H).

Приклад 90. 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-(((3-амінопропіл)-аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-амінооксициклопропанкарбонова кислота.

Стадія 1. Бензгідрил 1-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксо-етиліден)амінооксициклопропанкарбоксилат. До розчину (Z)-2-(((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)іміно)-2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)оцтової кислоти (2,5 г, 4,43 ммоль) у ДХМ (78 мл) та ДМФА (15 мл) при 0°C додавали DIPEA (1,2 мл, 7,00 ммоль), НАТУ (1,9 г, 5,13 ммоль) та (3S, 4R)-3-аміно-4-(((4-гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)азетидин-2-он (0,92 г, 4,67 ммоль). Після перемішування при 0°C протягом 1 години, реакційну суміш розводили за допомогою ДХМ, промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-5 %), отримуючи названу сполуку (2,5 г, 75 %). РХМС: $R_t=0,98$ хвил., $m/z=717,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. Бензгідрил 1-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-форміл)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміноокси)-циклопропанкарбоксилат. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміноокси)циклопропан-карбоксилату (1,8 г, 2,57 ммоль) у ТГФ (21 мл) додавали MnO_2 (4,9 г, 56,5 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 годин, реакційну суміш фільтрували через шар целіту, промиваючи за допомогою ТГФ (250 мл). Фільтрат концентрували, та залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-5 %) з одержанням названої сполуки (1,4 г, 76 %). РХМС: $R_t=1,04$ хвил., $m/z=715,3$ ($M+H$). Метод 2m_acidic.

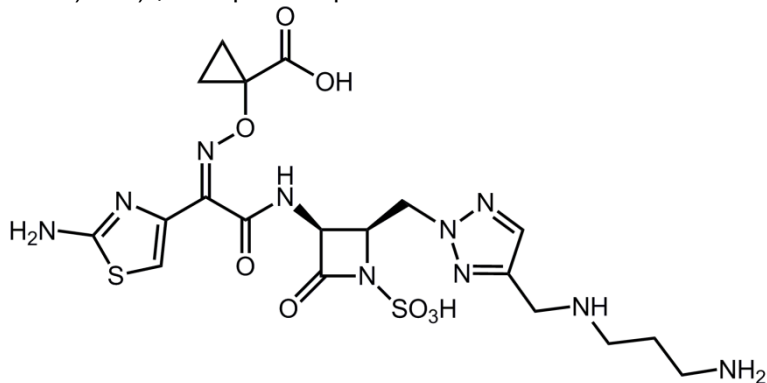
Стадія 3. Бензгідрил 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-(((4-(((3-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-пропіл)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміноокси)-циклопропан-карбоксилат. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-форміл)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміноокси)циклопропанкарбоксилату (370 мг, 0,52 ммоль) у DCE (4 мл) при 0°C додавали послідовно третбутил (3-амінопропіл)карбамат (180 мг, 1,04 ммоль) та триацетокси-гідроборат натрію (165 мг, 0,78 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин, реакційну суміш розводили за допомогою ДХМ, промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (кількісно). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: $R_t=0,99$ хвил., $m/z=873,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. Бензгідрил 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-(((4-(((3-((третбутоксикарбоніл)(3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)-аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміноокси)циклопропанкарбоксилат. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-(((4-(((3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-

оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилату (0,45 г, 0,52 ммоль) у ДМФА (6 мл) при 0°C додавали Вос-ангідрид (0,24 мл, 1,04 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 18 годин, додавали DIPEA (0,18 мл, 1,04 ммоль). Після перемішування протягом 36 годин, реакційну суміш виливали в воду та екстрагували за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари промивали водним 5 % розчином LiCl, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-60 %) з одержанням названої сполуки (0,40 г, 80 %). РХМС: R_t=1,26 хвил., m/z=973,3 (M+H). Метод 2m_acidic.

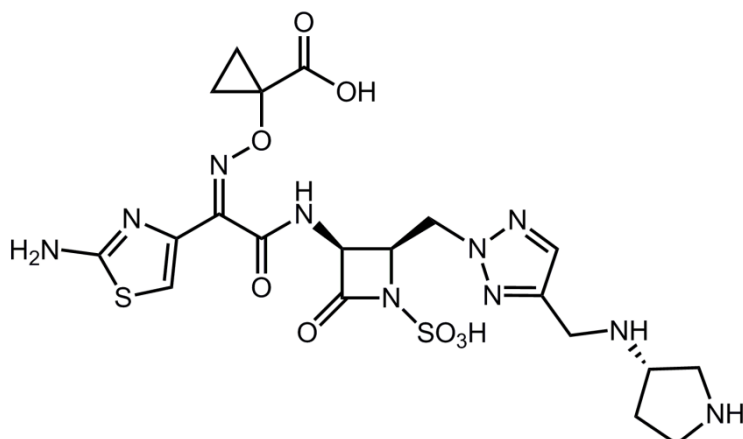
Стадія 5. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((третбутоксикарбоніл)(3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-((третбутоксикарбоніл)(3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилату (0,40 г, 0,41 ммоль) у ДМФА (5 мл) при 0°C додавали SO₃·ДМФА (0,63 г, 4,12 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc, промивали водним 5 % розчином LiCl, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (0,42 г, 97 %). РХМС: R_t=1,10 хвил., m/z=1053,6 (M+H). Метод 2m_acidic.

Стадія 6. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-(((3-амінопропіл)-аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



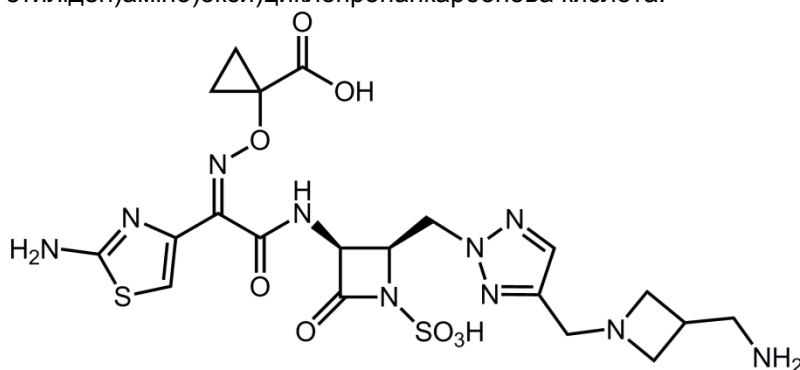
Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((третбутоксикарбоніл)(3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфову кислоту (0,5 г, 0,48 ммоль), ДХМ (2,5 мл), та ТФОК (1 мл, 13 ммоль) протягом 1,5 годин. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (123 мг, 42 %). РХМС: R_t=0,31 хвил., m/z=587,2 (M+1). Метод 2m_acidic. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,39 (уш.с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,73 (с, 1H), 5,33 (дд, J=9,0, 5,5 Гц, 1H), 4,84 (дд, J=14,3, 4,5 Гц, 1H), 4,73-4,61 (м, 1H), 4,61-4,48 (м, 1H), 4,27-4,14 (м, 2H), 3,02-2,89 (м, 3H), 2,85 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,85 (п, J=7,5 Гц, 3H) 1,32-1,04 (м, 6 H); ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,90 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,67 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,12-5,04 (м, 1H), 5,04-4,88 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,30-3,22 (м, 2H), 3,16 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,24-2,08 (м, 2H), 1,37-1,26 (м, 2H), 1,26-1,08 (м, 2H).

Приклад 91. 1-(((Z)-2-((1-((2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((4-(((S)-піролідин-3-іламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-1-сульфоазетидин-3-іл)-аміно)етиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



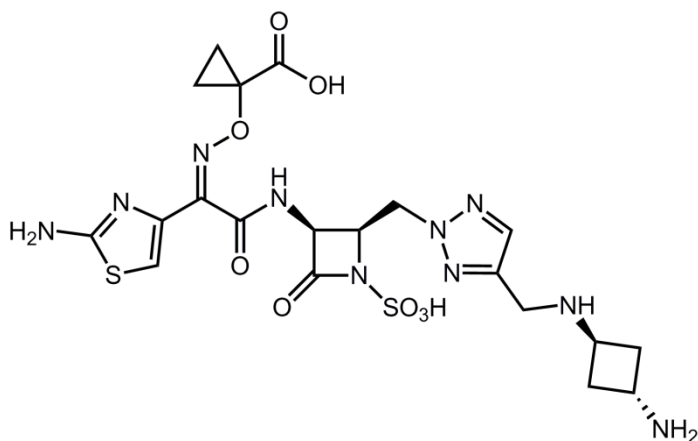
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 90, використовуючи (S)-третбутил 3-амінопіролідін-1-карбоксилат та бензгідріл 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилат на стадії 3. РХМС: $R_t=0,3$ хвил., $m/z=599,0$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,18 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 9,04-8,59 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,24 (уш.с, 2H), 6,72 (с, 1H), 5,35 (дд, $J=9,0, 5,5$ Гц, 1H), 4,93-4,81 (м, 1H), 4,68-4,60 (м, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,24 (уш.с, 2H), 3,95-3,79 (м, 1H), 2,27-2,11 (м, 1H), 2,04-1,90 (м, 1H), 1,38-1,06 (м, 4H).

Приклад 92. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((3-(амінометил)-азетидин-1-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



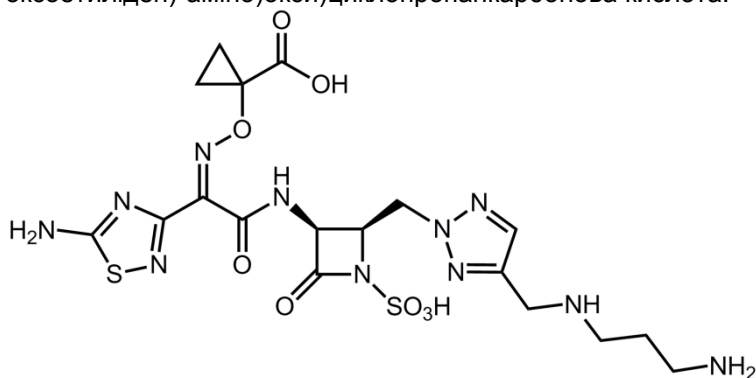
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 90, використовуючи третбутил (азетидин-3-ілметил)карбамат та бензгідріл 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат на стадії 3. РХМС: $R_t=0,46$ хвил., $m/z=599,4$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,84 (с, 1H) 7,11 (с, 1H) 5,56 (д, $J=5,5$ Гц, 1H) 5,00 (м, 1H) 4,89 (м, 2H) 4,52 (с, 2H) 4,35 (м, 2H) 4,23-4,03 (м, 2H) 3,38-3,21 (м, 3H) 1,31 (м, 2H) 1,18 (м, 2H).

Приклад 93. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(((1r, 3R)-3-аміно-циклобутил)аміно)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



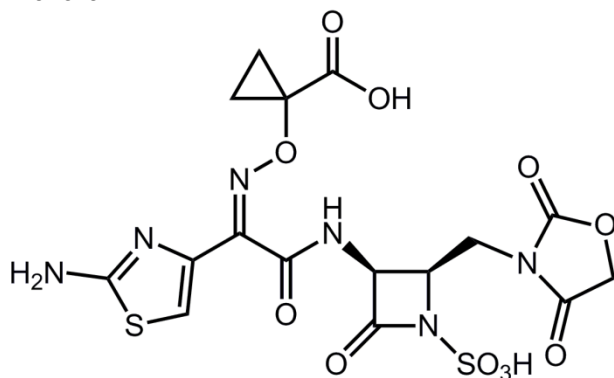
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 90, використовуючи третбутил ((1г, 3г)-3-аміноциклобутил)карбамат та бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилат на стадії 3. РХМС: $R_t=0,46$ хвил., $m/z=599,3$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,82 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,58 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,04-4,84 (м, 3H), 4,31 (с, 2H), 4,14-4,00 (м, 2H), 2,81-2,60 (м, 4H) 1,26 (с, 2H), 1,19-1,06 (м, 2H).

Приклад 94. (((Z)-1-(5-аміно-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(((3-аміно-пропіл)-аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)-аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 90, використовуючи (Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)іміно)-2-(5-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)оцтову кислоту. РХМС: $R_t=0,29$ хвил., $m/z=588,0$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,53-9,29 (м, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,75 (с, 1H) 5,40-5,28 (м, 1H), 4,82-4,69 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,21 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,00-2,91 (м, 2H), 2,85 (с, 2H), 1,91-1,74 (м, 2H), 1,37-1,04 (м, 4H).

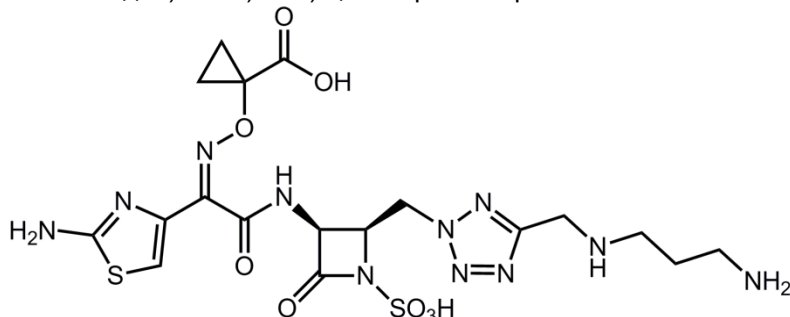
Приклад 95. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((2,4-діоксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 54, використовуючи бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2S, 3S)-2-(гідроксиметил)-4-

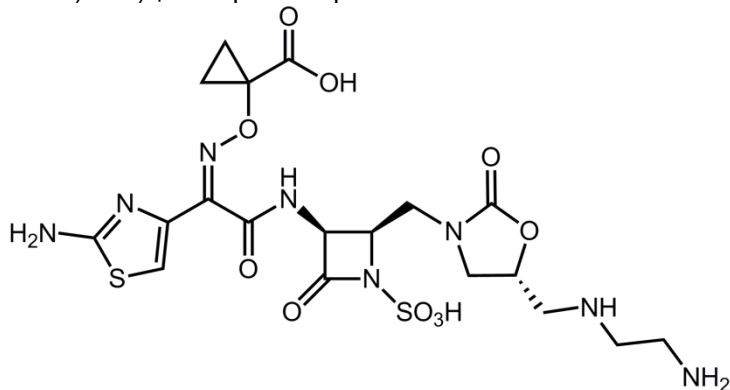
оксазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропан-карбоксилат та оксазолідин-2,4-діон. РХМС: $R_t=0,31$ хвил., $m/z=533,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,23 (с, 1H), 5,42 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,86-4,83 (м, 3H), 4,07 (дд, $J=14,5, 9,8$ Гц, 1H), 3,72 (дд, $J=14,5, 3,9$ Гц, 1H), 1,58-1,52 (м, 2H), 1,51-1,45 (м, 2H).

- 5 Приклад 96. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((3-амінопропіл)-аміно)метил)-2H-тетразол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.



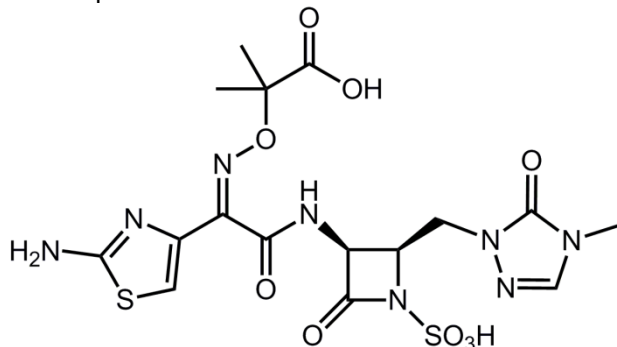
- 10 Синтезували у відповідності з такими ж методиками, як описані у прикладах 54 та 90, використовуючи бензгідріл 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2S, 3S)-2-(гідроксиметил)-4-оксазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-циклопропанкарбоксилат та 5-(((третбутилдиметилсиліл)-окси)метил)-2H-тетразол. РХМС: $R_t=0,31$ хвил., $m/z=588,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,41 (уш.с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,38-5,32 (м, 1H), 4,86 (дд, $J=14,3, 4,5$ Гц, 1H), 4,72-4,63 (м, 1H), 4,61-4,55 (м, 1H), 4,28-4,16 (м, 1H), 3,01-2,94 (м, 1H), 2,87 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,33-1,18 (м, 2H), 1,18-1,08 (м, 1H).

15 Приклад 97. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-(((2-аміноетил)-аміно)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



- 20 Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 26, використовуючи третбутил (2-брометил)карбамат. РХМС: $R_t=0,380$ хвил., $m/z=591,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,93 (с, 1H), 5,28 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,85 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,68 (дд, $J=15,0, 8,1$ Гц, 1H), 3,46-3,36 (м, 2H), 3,25-3,01 (м, 5H), 2,60 (с, 1H), 1,30-1,21 (м, 2H), 1,18-1,09 (м, 2H).

- 25 Приклад 98. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.

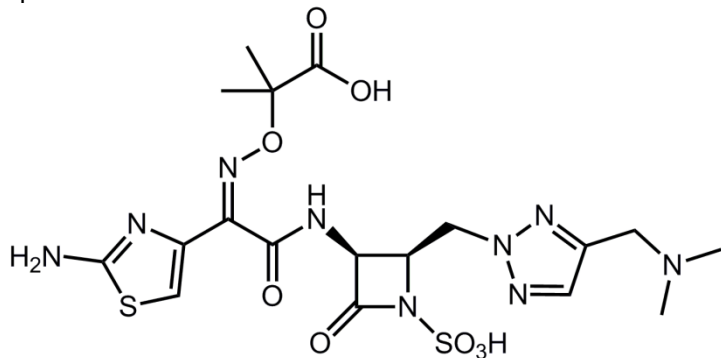


Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 31, використовуючи 1-(((2R, 3S)-3-

аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-4-метил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он та (Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксо-пропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)-тіазол-4-іл)оцтову кислоту. РХМС: $m/z=531,0$ (M-1); ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,67 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,36 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,70-4,60 (м, 1H, частково перекритий піком залишкового розчинника), 4,14 (дд, $J=15,2$ та 7,6 Гц, 1H), 3,96 (дд, $J=15,2$ та 4,8 Гц, 1H), 3,14 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

5

Приклад 99. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((диметиламіно)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.

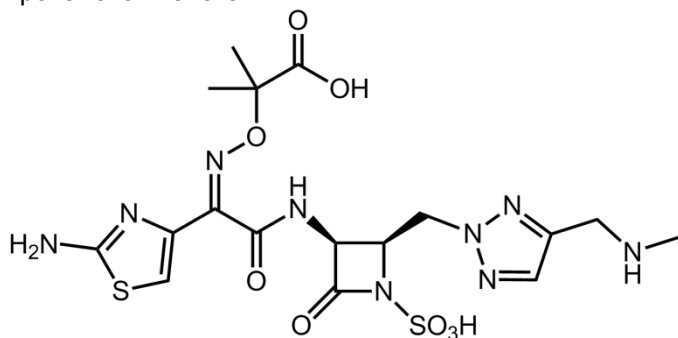


10

Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 54, використовуючи N, N-диметил-1-(2H-1,2,3-триазол-4-іл)метанамін. РХМС: $m/z=560,2$ (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,80 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,43 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,94-4,88 (м, 1H), 4,85-4,80 (м, 2H), 4,32 (с, 2H), 2,75 (с, 6H), 1,28 (с, 6H).

15

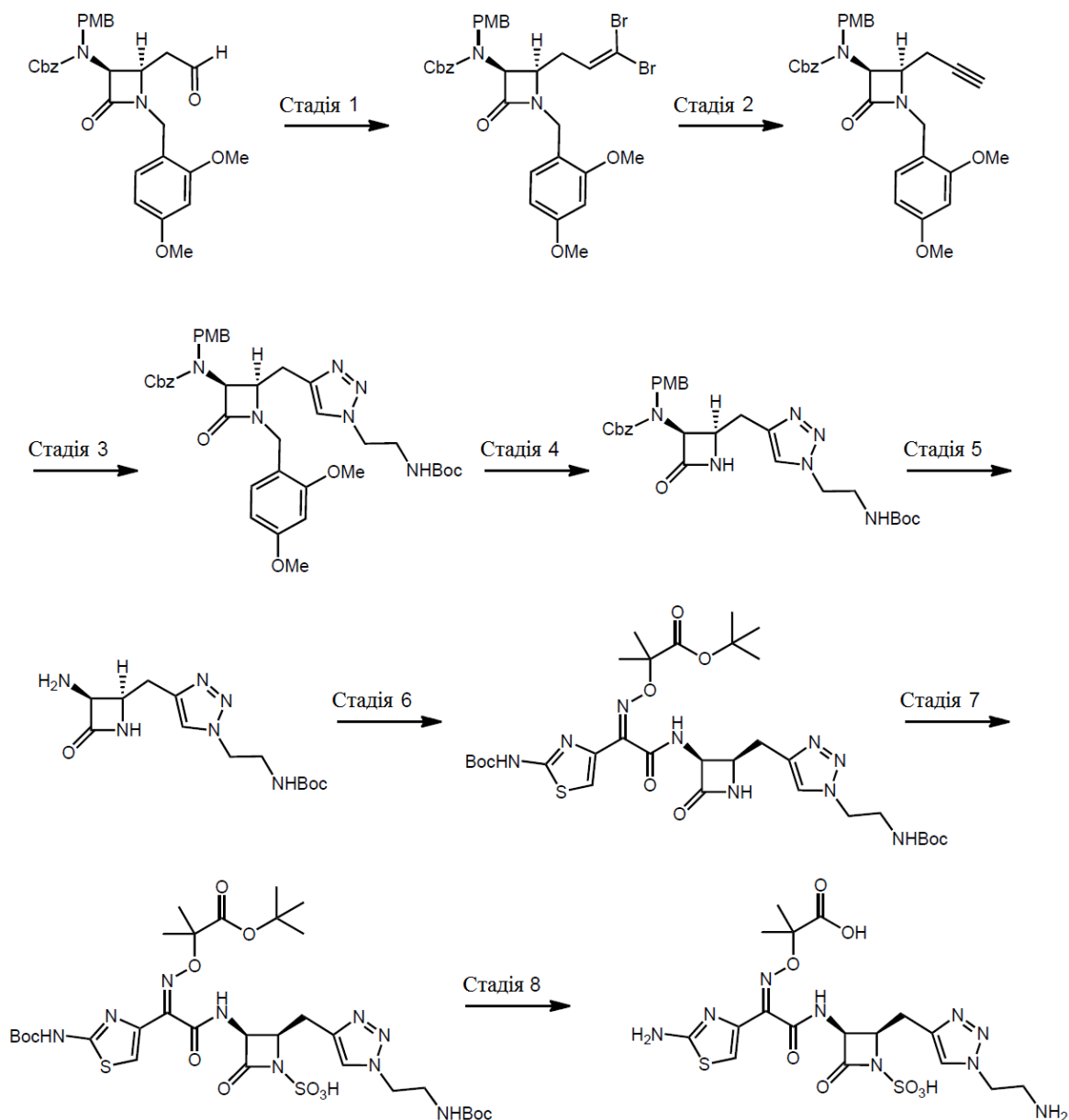
Приклад 100. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((метиламіно)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)-окси)-2-метил-пропанова кислота.



20

Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 54, використовуючи третбутил ((2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)(метил)карбамат. РХМС: $m/z=544,1$ [M-H] $^-$; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,73 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,42 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,92-4,86 (м, 1H), 4,82-4,78 (м, 2H), 4,22 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,30 (с, 6H).

Приклад 101. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1-(2-аміноетил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



Stadiya 1. Бензил ((2R, 3S)-2-(3,3-дибромаліл)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-іл)(4-метоксибензил)карбамат. До розчину PPh_3 (302,4 мг, 1,15 ммоль) у ДХМ (1 мл) при 0°C додавали CBr_4 (192 мг, 0,58 ммоль). Через 10 хвилин, додавали по краплям розчин бензил ((3S, 4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-(2-оксоетил)азетидин-3-іл)(4-метоксибензил)карбамату (152,7 мг, 0,29 ммоль) у ДХМ (800 мкл), потім промивали ДХМ (800 мкл). Через 20 хвилин, реакційну суміш розводили ДХМ та водою, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2х). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-40 % EtOAc -гептан) з одержанням названої сполуки (162 мг, 82 %). $\text{P}_{\text{ХМС}}$: $R_f=1,2$ хвил., $m/z=689,1$ ($\text{M}+1$). Метод 2m_acidic .

Синтез бензил ((3S, 4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-(2-оксоетил)азетидин-3-іл)(4-метоксибензил)карбамату: до розчину бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((E)-2-метоксивініл)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (приклад 82, стадія 1, 1,44 г, 3,38 ммоль) у ДМФА (33,8 мл) при -10°C (баня з льодом та сіллю) додавали гідрид натрію (60 %, 162 мг, 4,05 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин, додавали п-метокси-бензилхлорид (506, мкл, 3,71 ммоль). Після підігрівання до 0°C та перемішування протягом ще 30 хвилин, реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl , потім розводили EtOAc та водним 5 % розчином LiCl . Шари розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2х). Об'єднані органічні шари промивали водним 5 % розчином LiCl , сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал піддавали обробці, описаній у прикладі 82,

стадія 2, потім очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-70 %) з одержанням названої сполуки (684 мг, 38 %). РХМС: $R_f=0,97$ хвил., $m/z=533,2$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. Бензил ((3S, 4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-(проп-2-ін-1-іл)-азетидин-3-іл)(4-метоксибензил)карбамат. Трет-бутиллітій (0,291 мл, 0,494 ммоль) додавали до розчину бензил ((2R, 3S)-2-(3,3-дибромаліл)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксо-азетидин-3-іл)(4-метоксибензил)карбамату (162 мг, 0,235 ммоль) у ТГФ (об'єм: 3,4 мл) при -78°C. Через 15 хвил., реакційну суміш гасили розчином NH_4Cl та розводили водою та EtOAc. Шари розділяли, та органічний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2x). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-40 %) з одержанням названої сполуки (98 мг, 79 %). РХМС: $R_f=1,08$ хвил., $m/z=529,3$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. Бензил ((2R, 3S)-2-((1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)етил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1-(2,4-ди-метоксибензил)-4-оксоазетидин-3-іл)(4-метоксибензил)-карбамат. До розчину бензил ((3S, 4R)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-4-(проп-2-ін-1-іл)азетидин-3-іл)(4-метоксибензил)карбамату (95,6 мг, 0,18 ммоль) у суміші ДМСО (1,2 мл), третбутанолу (1,2 мл) та води (1,2 мл) додавали пентагідрат сульфату міді(II) (4,5 мг, 0,018 ммоль), L-аскорбат натрію (35,8 мг, 0,18 ммоль) та N-Вос-2-азидоетиламін (76 мг, 0,39 ммоль). Після перемішування протягом 12 годин, додавали ще пентагідрату сульфату міді(II) (10,6 мг, 0,23 екв.), L-аскорбату натрію (37,4 мг, 1,04 екв.) та N-Вос-2-азидоетиламіну (82,1 мг, 2,44 екв.). Після перемішування сумарно протягом 4 днів, реакційну суміш розводили з EtOAc та водою. Шари розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2x). Об'єднані органічні шари промивали водним 5 % розчином LiCl, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-40 %) з одержанням названої сполуки (57,2 мг, 44 %). РХМС: $R_f=1,06$ хвил., $m/z=715,5$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. Бензил ((2R, 3S)-2-((1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)етил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)(4-метоксибензил)карбамат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 82, стадія 5, використовуючи бензил ((2R, 3S)-2-((1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)етил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1-(2,4-ди-метоксибензил)-4-оксоазетидин-3-іл)(4-метоксибензил)карбамат (57,2 мг, 0,080 ммоль), CH_3CN (762 мкл), воду (381 мкл), пероксидисульфат калію (31 мг, 0,12 ммоль) та двоосновний фосфат калію (19 мг, 0,109 ммоль). 20,2 мг. РХМС: $R_f=0,89$ хвил., $m/z=565,3$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 5. Третбутил 2-(4-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)етил)карбамат. До суспензії бензил ((2R, 3S)-2-((1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)етил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)(4-метоксибензил)-карбамату (20,2 мг, 0,036 ммоль) у MeOH (0,68 мл) додавали паладієву чернь (19 мг, 0,018 ммоль) та мурашину кислоту (31 мкл, 0,711 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин, додавали ще паладієвої черні (9,7 мг). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ще 5,5 годин, реакційну суміш фільтрували через целюлозу, елюючи за допомогою MeOH, та фільтрат концентрували під вакуумом. Використовували на стадії 6 без додаткового очищення. РХМС: $R_f=0,396$ хвил., $m/z=311,1$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 6. Третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)етил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропаноат.

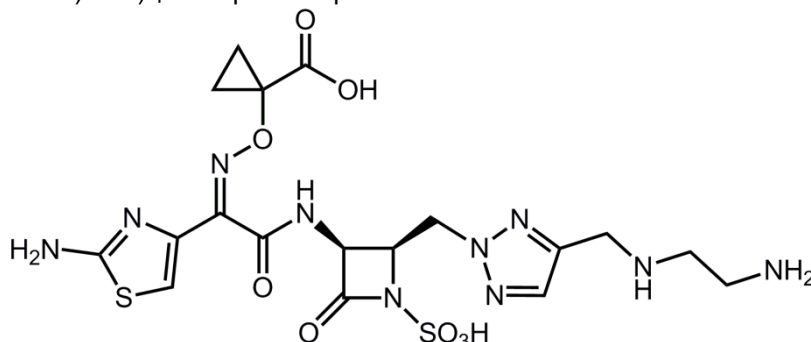
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 82, стадія 7, використовуючи (Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)аміно)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-оцтову кислоту (18,55 мг, 0,043 ммоль), NATU (17,7 мг, 0,047 ммоль), ДХМ:ДМФА (1:3, 800 мкл), DIPEA (18,86 мкл, 0,108 ммоль), третбутил 2-(4-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)етил)-карбамат (11,17 мг, 0,036 ммоль). 6,5 мг. РХМС: $R_f=0,971$ хвил., $m/z=722,4$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,82 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 5,34 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,43 (т, J=5,9 Гц, 3H), 4,19 (дт, J=9,3, 4,5 Гц, 1H), 4,09 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 3,54-3,45 (м, 3H), 3,13 (ддд, J=15,0, 11,8, 6,0 Гц, 2H), 2,93 (дд, J=15,2, 9,6 Гц, 1H), 2,01 (с, 2H), 1,53 (д, J=1,4 Гц, 14H), 1,49 (с, 7H), 1,46 (д, J=1,7 Гц, 15H), 1,38 (с, 14H), 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія 7. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)аміно)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)етил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 82, стадія 9, використовуючи третбутил 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)етил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропаноат (6,5

мг, 9,00 мкмоль), ДМФА (200 мкл), $\text{SO}_3 \cdot \text{ДМФА}$ (5,8 мг, 0,037 ммоль). Використовували на стадії 8 без додаткового очищення. РХМС: $R_t=0,911$ хвил., $m/z=802,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

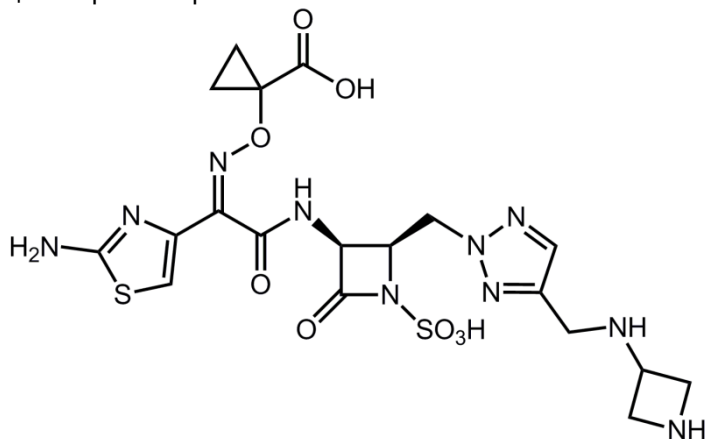
Стадія 8. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((1-(2-аміноетил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота. Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-(((1-(третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)етил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (7,22 мг, 9,00 мкмоль), ДХМ (200 мкл) та ТФОК (50 мкл, 649 мкмоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (1,2 мг, 24 %). РХМС: $R_t=0,487$ хвил., $m/z=546,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Приклад 102. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((2-аміноетил)-аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



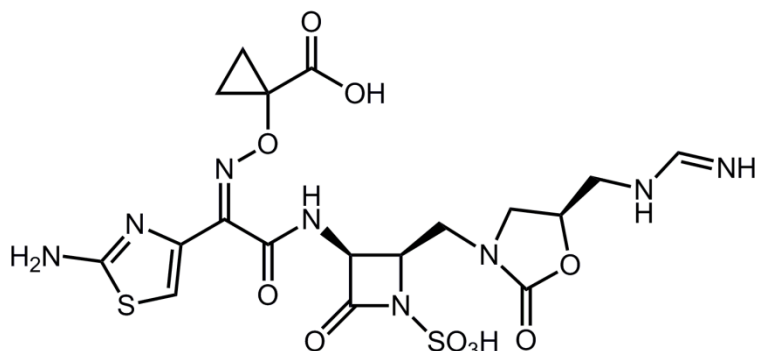
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 90, використовуючи третбутил (2-аміноетил)карбамат та бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат на стадії 3. РХМС: $R_t=0,31$ хвил., $m/z=573,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,24 (д, $J=9,0$ Гц, 1,0 H), 7,75 (с, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,71 (с, 1H), 5,42-5,28 (м, 1H), 4,86 (дд, $J=14,3$, 4,1 Гц, 1H), 4,72-4,59 (м, 1H), 4,53 (ддд, $J=7,4$, 5,5, 4,3 Гц, 1H), 4,24-4,09 (м, 2H), 3,10-2,97 (м, 5 H), 1,34-1,19 (м, 3H), 1,19-1,06 (м, 1H).

Приклад 103. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((азетидин-3-іламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.



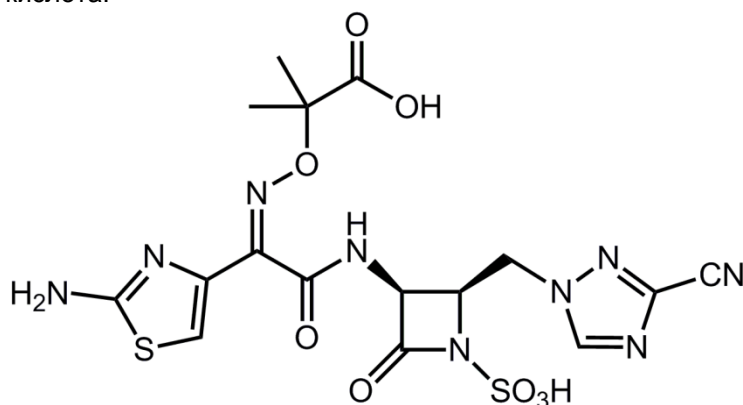
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 90, використовуючи третбутил 3-аміноазетидин-1-карбоксилат та бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат на стадії 3. РХМС: $R_t=0,31$ хвил., $m/z=585,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 7,84 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,60 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,04-4,87 (м, 3H), 4,52-4,36 (м, 5H), 4,35 (с, 1H), 1,35-1,29 (м, 2H), 1,24-1,14 (м, 2H).

Приклад 104. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-(формімідамідометил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.



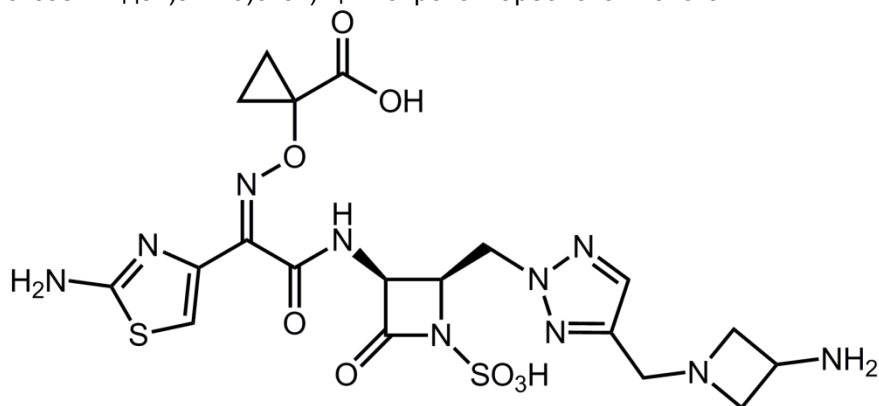
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 26, використовуючи етил формамідат-HCl. РХМС: $R_t=0,29$ хвил., $m/z=575,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Приклад 105. 2-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((3-ціано-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метил-пропанова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 54, використовуючи 1H-1,2,4-триазол-3-карбонітрил. РХМС: $m/z=526,0$ [$M-H$]; 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,57 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,34 (уш.с, 1H), 5,20-4,77 (м, 3H), 1,31 (с, 6H).

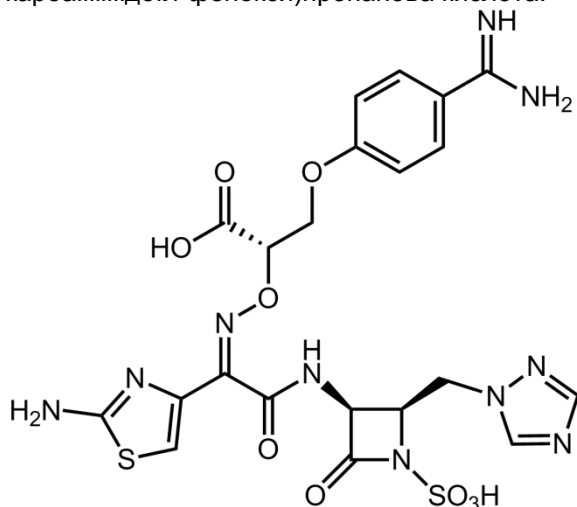
Приклад 106. 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((4-((3-аміноазетидин-1-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 90, використовуючи третбутил (2-оксоетил)карбамат та бензгідріл 1-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат на стадії 3, за виключенням того, що проводили додаткову обробку на стадії сульфонілювання. Неочищений продукт сульфонілювання обробляли піридином у MeOH при 40°C протягом 1 години для видалення продукту надлишкового сульфонілювання азетидину. РХМС: $R_t=0,30$ хвил., $m/z=585,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 7,76 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,50 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,97-4,89 (м, 1H), 4,89-4,77 (м, 2H), 4,56-4,48 (м, 3H), 4,46-4,35 (м, 3H), 1,29-1,18 (м, 2H), 1,15-1,08 (м, 2H).

Приклад 107. (S)-2-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-

сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-аміно-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-3-(4-карбамімідоіл-фенокси)пропанова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 68, використовуючи (R)-бензгідріл 2-(аміноокси)-3-(4-(N-(третбутоксикарбоніл)-карбамімідоіл)фенокси)-пропаноат (синтезований у відповідності з патентним документів WO2013110643). РХМС: $R_t=0,30$ хвил., $m/z=623,4$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,14 (с, 2H), 8,68 (уш.с, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,28 (уш.с, 2H), 6,95 (уш.с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,55 (уш.с, 1H), 5,19-5,11 (м, 1H), 5,07-4,98 (м, 1H), 4,54-4,39 (м, 3H), 4,28-4,22 (м, 1H).

Приклад 108. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксоімідазолідин-1-іл)метил)-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.

Стадія 1. Бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2S, 3S)-2-(гідроксиметил)-4-оксаазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбоксилат. До розчину (Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)оцтової кислоти (6,66 г, 12,38 ммоль) при 0°C у ДХМ (61,9 мл, відношення: 1) та ДМФА (61,9 мл, відношення: 1) додавали DIPEA (6,49 мл, 37,2 ммоль) та HATU (5,65 г, 14,86 ммоль). Через 20 хвилин, додавали (3S, 4S)-3-аміно-4-(гідроксиметил)азетидин-2-он (1,44 г, 12,38 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш концентрували під вакуумом та розводили за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (ацетон-ДХМ) з одержанням названої сполуки (4,4 г, 56 %). РХМС: R_f=0,97 хвил., m/z=636,1 (M+1), Метод 2m_acidic. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,80 (уш.с, 1H), 9,08 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,48-7,32 (м, 5 H), 7,32-7,15 (м, 6 H), 6,84 (с, 1H), 5,20 (ddd, J=9,2, 5,1, 0,9 Гц, 1H), 4,77 (т, J=5,3 Гц, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,62-3,48 (м, 1H), 3,47-3,33 (м, 1H), 1,56-1,33 (м, 13H).

Стадія 2. Бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2S, 3S)-2-((метилсульфоніл)окси)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2S, 3S)-2-(гідрокси-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилату (1 г, 1,57 ммоль) при 0°C у ТГФ (15,7 мл) додавали ТЕА (0,66 мл, 4,7 ммоль) та MsCl (25 мкл, 0,32 ммоль). Через 2 години, реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (кількісно). PXMC: R_t=0,99 хвил., m/z=714,1 (M+1), Метод 2m acidic.

Стадія 3. Бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(азидометил)-4-оксазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропан-карбоксилат. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-(((2S, 3S)-2-(((метилсульфоніл)окси)метил)-4-оксазетидин-3-іл)-аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилату (1,3 г, 1,82 ммоль) у ДМФА (20 мл) додавали NaI (0,82 г, 5,5 ммоль) та азид натрію (0,83 г, 12,8 ммоль). Після перемішування при 60°C протягом 6 годин, реакційну суміш гасили льодяною водою та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан) з одержанням названої сполуки (689 мг, 57 %). РХМС: R_f=1,02 хвил.,

$m/z=661,1$ ($M+1$), Метод 2m_acidic.

Стадія 4. Бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(амінометил)-4-оксоазетидин-3-іл)-аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропан-карбоксилат. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(азидометил)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбоксилату (689 мг, 1,04 ммоль) у ТГФ (10 мл) та MeOH (1,3 мл) додавали Ph_3P (301 мг, 1,15 ммоль). Через 12 годин, реакційну суміш концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-100 %) з одержанням названої сполуки (369 мг, 56 %). РХМС: $R_t=0,88$ хвил., $m/z=635,1$ ($M+1$), Метод 2m_acidic.

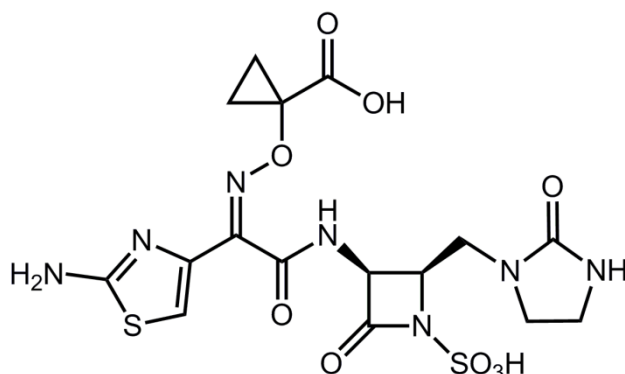
Стадія 5. Бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((2-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)-карбоніл)аміно)етил)аміно)метил)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропан-карбоксилат. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(амінометил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбоксилату (199 мг, 0,29 ммоль) у DCE (2,9 мл) додавали (9H-флуорен-9-іл)метил (2-оксоетил)карбамат (84 мг, 0,30 ммоль) та триацетоксиборгідрид натрію (181 мг, 0,86 ммоль). Через 12 годин, реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 , розводили, використовуючи EtOAc, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc, та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-100 %) з одержанням названої сполуки (150 мг, 58 %). РХМС: $R_t=1,10$ хвил., $m/z=900,0$ ($M+1$), Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 9,16 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,87 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,66 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,45-7,18 (м, 16H), 6,83 (с, 1H), 5,24-5,17 (м, 1H), 4,28 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,19 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,79-3,67 (м, 1H), 3,03-2,95 (м, 2H), 2,73-2,63 (м, 1H), 1,54-1,37 (м, 13H).

Стадія 6. Бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((2-аміно-етил)аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((2-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)етил)аміно)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропан-карбоксилату (150 мг, 0,167 ммоль) у ДХМ (1,7 мл) додавали піперидин (16,50 мкл, 0,167 ммоль). Через 2 години, реакційну суміш концентрували під вакуумом та ліофілізували у суміші CH_3CN /вода з одержанням названої сполуки (кількісно). РХМС: $R_t=0,93$ хвил., $m/z=678,5$ ($M+1$), Метод 2m_acidic.

Стадія 7. Бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксо-імідазолідин-1-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)-етиліден)-аміно)-окси)циклопропанкарбоксилат. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((2-аміноетил)аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилату (90 мг, 0,133 ммоль) у хлороформі (2,7 мл) додавали CDI (43,1 мг, 0,266 ммоль) та TEA (111 мкл, 0,797 ммоль). Через 12 годин, реакційну суміш концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-100 %) з одержанням названої сполуки (46 мг, 49 %). РХМС: $R_t=0,95$ хвил., $m/z=704,0$ ($M+1$), Метод 2m_acidic.

Стадія 8. (3S, 4R)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксоімідазолідин-1-іл)метил)азетидин-1-сульфонова кислота, (3S, 4R)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)-карбоніл)циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-((3-оксо-1,2,4-триазинан-1-іл)-метил)азетидин-1-сульфонова кислота. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксоімідазолідин-1-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)етиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбоксилату (46 мг, 65 мкмоль) у ДМФА (654 мкл) додавали SO_3 ·ДМФА (100 мг, 0,654 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (50 мг, 98 %). РХМС: $R_t=0,84$ хвил., $m/z=784,0$ ($M+1$), Метод 2m_acidic. Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія 9. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксоімідазолідин-1-іл)метил)-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (3S, 4R)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-((2-оксоімідазолідин-1-іл)метил)азетидин-1-сульфонову кислоту, (3S, 4R)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-оксо-4-((3-оксо-1,2,4-триазинан-1-іл)метил)-азетидин-1-сульфонову кислоту (48 мг, 61 мкмоль), ДХМ (0,61 мл), та ТФОК (0,28 мл, 3,7 ммоль) протягом 4 годин. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (3,6 мг, 10 %). РХМС: $R_t=0,45$ хвил., $m/z=518,1$ (M+1), Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O): δ 7,01 (с, 1H), 5,32 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,53-4,39 (м, 1H), 3,61 (дд, $J=14,8, 6,9$ Гц, 1H), 3,56-3,41 (м, 2H), 3,35-3,21 (м, 3H), 1,46-1,19 (м, 4H).

Приклад 109. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4,5-біс(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)-окси)циклопропанкарбонова кислота.

Стадія 1. До розчину дитретбутилімінодикарбонату (1,02 г, 4,60 ммоль) у ДМФА (14 мл) при 0°C додавали гідрід натрію (0,19 г, 4,83 ммоль). Охолоджуючу баню видаляли та додавали ще ДМФА (20 мл). Після перемішування протягом 15 хвилин, швидко додавали 1,4-дихлорбут-2-ин (0,91 мл, 9,20 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 годин, реакційну суміш виливали у холодний водний 5 % розчин LiCl. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3x), та об'єднані органічні шари промивали водним 5 % розчином LiCl, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-10 %) з одержанням названої сполуки (467 мг, 33 %). РХМС: $R_t=1,07$ хвил., $m/z=326,0$ (M+Na), Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,13 (т, $J=1,9$ Гц, 2H) 4,40 (т, $J=1,9$ Гц, 2H), 1,57-1,51 (м, 18H).

Стадія 2. Синтезували у відповідності з методикою, описаною у Sharpless, K. B. Synthesis. 2005, 9, 1514. До розчину проміжної сполуки зі стадії 1 (466 мг, 1,53 ммоль) у 1,4-діоксані (5,8 мл) та воді (1,9 мл) додавали азид натрію (401 мг, 6,17 ммоль), потім хлорид амонію (167,8 мг, 3,14 ммоль). Після нагрівання до 75°C протягом 11 годин, реакційну суміш виливали у ділільну лійку, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3x). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-40 %) з одержанням названої сполуки (224 мг, 41 %). РХМС: $R_t=0,90$ хвил., $m/z=354,1$ (M+1), Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,87 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 1,50 (с, 18H).

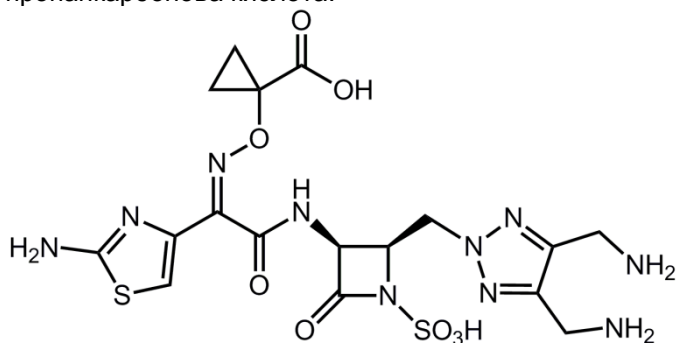
Стадія 3. Бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-азидо-метил)-5-((біс(третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбоксилат. До суспензії бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2S, 3S)-2-(гідроксиметил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбоксилату (202 мг, 0,32 ммоль), проміжної сполуки зі стадії 2 (136 мг, 0,38 ммоль) та трифенілфосфіну (100 мг, 0,38 ммоль) у ТГФ (4 мл) при 0°C додавали по краплям DIAD (0,079 мл, 0,38 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 годин, реакційну суміш розводили за допомогою ДХМ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-70 %) з одержанням названої сполуки. РХМС: $R_t=1,27$ хвил., $m/z=971,5$ (M+1), Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,38 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 8,56 (д, $J=1,7$ Гц, 1H),

7,45-7,38 (м, 5H), 7,32-7,20 (м, 7H), 6,84 (с, 1H), 5,41 (дд, J=9,0, 5,2 Гц, 1H), 4,78 (д, J=1,5 Гц, 2H), 4,51 (д, J=1,2 Гц, 2H), 4,48-4,42 (м, 2H), 4,37-4,30 (м, 1H), 1,42 (д, J=39,1 Гц, 31H).

Стадія 4. (2R, 3S)-2-((4-(азидометил)-5-((біс(третбутоксикарбоніл)аміно)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-2-((2R, 3S)-2-((4-(азидометил)-5-((біс(третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)-окси)-циклопропанкарбоксилату (103 мг, 0,11 мкмоль) у ДМФА (530 мкл) при 0°C додавали SO₃:ДМФА (33,5 мг, 0,21 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин, реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc, промивали водним 5 % розчином LiCl, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (кількісно). РХМС: R_t=1,16 хвил., m/z=1051,6 (M+1), Метод 2m_acidic. Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії.

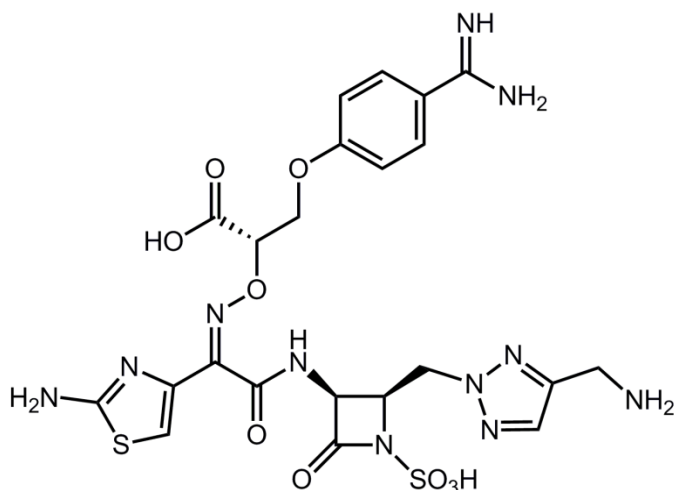
Стадія 5. (2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-5-((біс(третбутоксикарбоніл)аміно)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До розчину (2R, 3S)-2-((4-(азидометил)-5-((біс(третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфонової кислоти (111 мг, 0,11 ммоль) у EtOAc (1,1 мл) та EtOH (0,22 мл) у атмосфері N₂ додавали Pd-C (22 мг, 0,021 ммоль). Систему вакуумували та заповнювали H₂ (3х). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин, реакційну суміш фільтрували через целіт, промиваючи за допомогою EtOAc та EtOH. Фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (кількісно). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: R_t=1,06 хвил., m/z=1025,7 (M+1), Метод 2m_acidic.

Стадія 6. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4,5-біс(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.



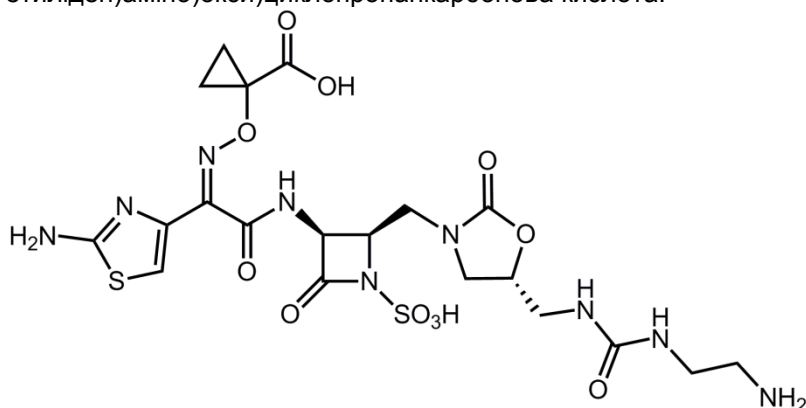
Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-5-((біс(третбутоксикарбоніл)аміно)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-1-сульфоновою кислоту (109 мг, 0,11 мкмоль), ДХМ (1,1 мл) та ТФОК (0,49 мл, 6,36 ммоль) протягом 2 годин. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (12 мг, 19 %). РХМС: R_t=0,46 хвил., m/z=559,2 (M+1), Метод 2m_acidic. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 7,16 (с, 1H), 5,61 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,07-4,88 (м, 3H), 4,34 (с, 4H), 1,39-1,13 (м, 4H).

Приклад 110. 2-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-3-(4-карбамімідоїлфенокси)пропанова кислота.



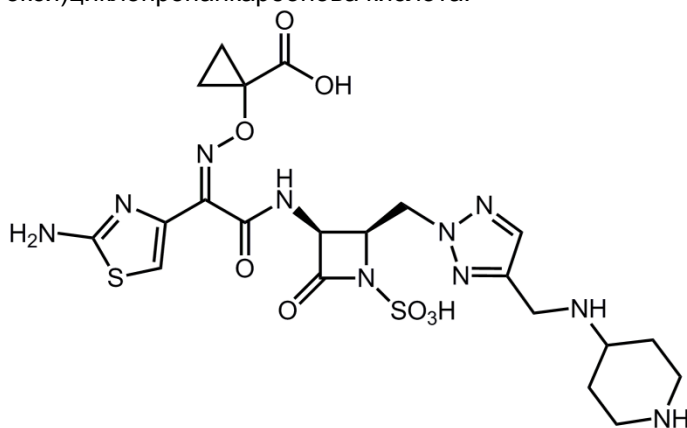
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 107, використовуючи третбутил ((2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)-метил)карбамат. РХМС: $R_t=0,29$ хвил., $m/z=652,1$ ($M+1$), Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,53 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,82 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 5,35-5,28 (м, 1H), 4,97-4,91 (м, 1H), 4,77-4,70(м, 1H), 4,61-4,55 (м, 2H), 4,38-4,29(м, 1H), 4,27-4,19(м, 1H), 4,00(с, 2H).

Приклад 111. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((R)-5-((3-(2-аміно-етил)уреїдо)метил)-2-оксооксазолідин-3-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 26, використовуючи третбутил (2-(1H-імідазол-1-карбоксамідо)етил)карбамат. РХМС: $R_t=0,31$ хвил., $m/z=634,3$ ($M+1$), Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,18 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,68 (уш.с, 2H), 7,28 (уш.с, 2H), 6,82 (с, 1H), 6,41 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 6,31-6,20 (м, 1H), 5,23 (дд, $J=8,9$, 5,83 Гц, 1H), 4,52-4,44 (м, 1H), 4,24-4,12(м, 1H), 3,69-3,58(м, 1H), 2,90-2,75(м, 2H), 1,38-1,27 (м, 4H).

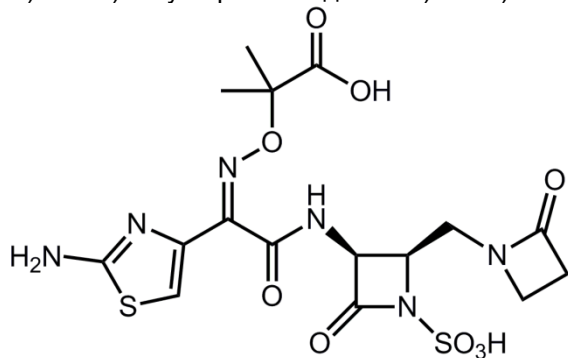
Приклад 112. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((4-((піперидин-4-іламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-1-сульфоазетидин-3-іл)-аміно)етиліден)аміно)-окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 90, використовуючи третбутил 4-

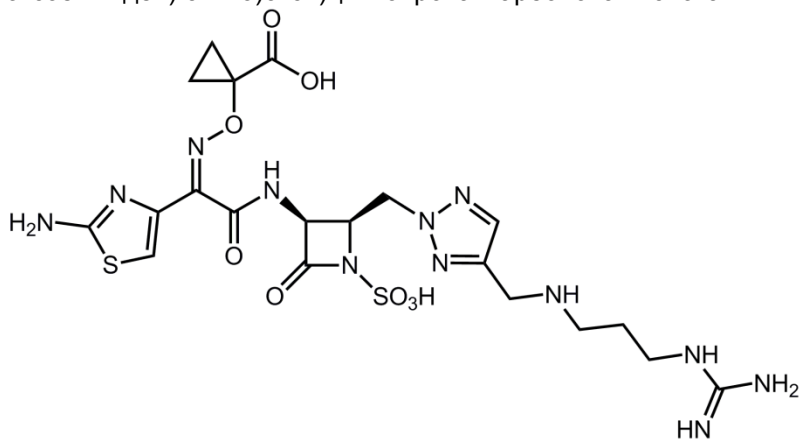
амінопіперидин-1-карбоксилат та бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилат на стадії 3. РХМС: $R_t=0,31$ хвил., $m/z=613,5$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,73 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,49 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,90 (кв., $J=5,5$ Гц, 1H), 4,85-4,74 (м, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,53-3,37 (м, 2H), 3,09-2,88 (м, 2H), 2,29 (т, $J=12,5$ Гц, 2H), 1,87-1,66 (м, 2H), 1,25-1,12 (м, 2H), 1,11-0,95 (м, 2H).

Приклад 113. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((2-оксоазетидин-1-іл)метил)-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



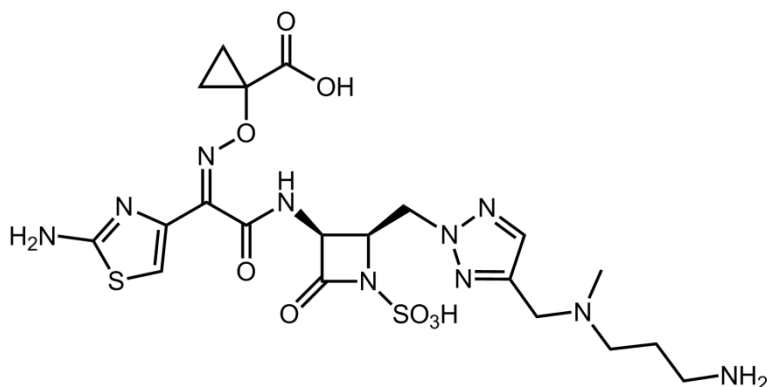
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 1, використовуючи 3-бромпропанову кислоту. РХМС: $m/z=503,0$ [M-H]; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 6,95 (с, 1H), 5,27 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,52-4,43 (м, 1H), 3,66-3,60 (м, 1H), 3,36-3,31 (м, 2H), 3,28 (м, 1H), 2,76 (т, $J=3,6$ Гц, 2H), 1,36 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Приклад 114: 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(((3-гуанідино-пропіл)-аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



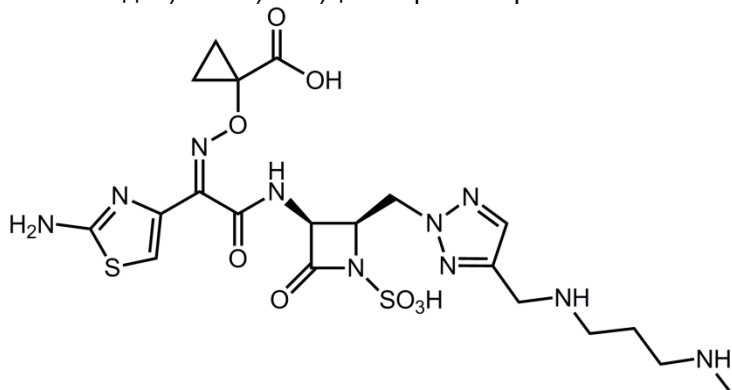
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 90, використовуючи N-(3-амінопропіл)-N'-третбутоксикарбонілгуанідин та бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилат на стадії 3. РХМС: $R_t=0,55$ хвил., $m/z=629,4$ (M+1). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,80 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,68-5,57 (м, 1H), 5,05-4,90 (м, 2H), 4,84-4,79 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,29-3,21 (м, 2H), 3,19-3,08 (м, 2H), 2,02-1,91 (м, 2H), 1,29-0,94 (м, 4H).

Приклад 115. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(((3-амінопропіл)-(метил)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



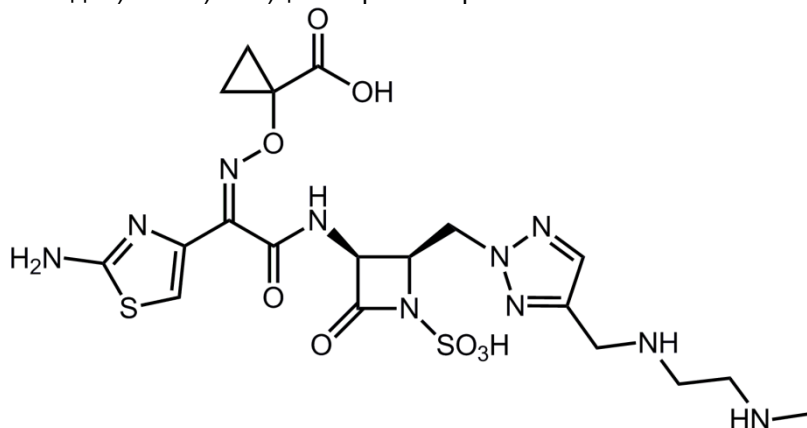
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 90, використовуючи третбутил (3-(метиламіно)пропіл)карбамат та бензгідріл 1-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилат на стадії 3. РХМС: $R_t=0,53$ хвил., $m/z=601,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,91 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,55 (д, 1H, $J=6,1$ Гц), 5,06-4,88 (м, 3H), 4,49 (с, 2H), 3,26-3,15 (м, 2H), 3,06 (т, 2H, $J=7,5$ Гц), 2,89 (с, 3H), 2,20-2,07 (м, 2H), 1,30-1,07 (м, 4H).

Приклад 116. 1-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(((3-(метиламіно)-пропіл)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)-аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 90, використовуючи третбутил (3-амінопропіл)(метил)карбамат та бензгідріл 1-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилат на стадії 3. РХМС: $R_t=0,48$ хвил., $m/z=601,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,82 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,66-5,53 (м, 1H), 5,03-4,87 (м, 3H), 4,37 (с, 2H), 3,21-3,05 (м, 4H), 2,68 (с, 3H), 2,17-2,02 (м, 2H), 1,30-1,04 (м, 4H).

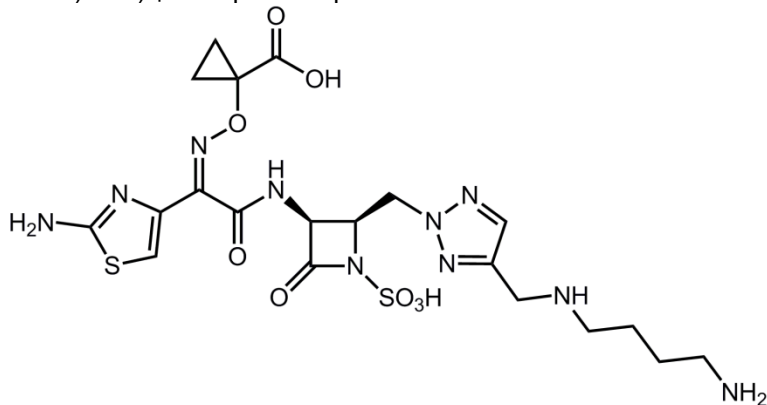
Приклад 117: 1-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(((2-(метиламіно)-етил)-аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 90, використовуючи третбутил (2-

аміноетил)(метил)карбамат та бензгідріл 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат на стадії 3. РХМС: $R_t=0,44$ хвил., $m/z=587,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,82 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,58 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,02-4,82 (м, 3H), 4,42 (с, 2H), 3,55-3,40 (м, 4H), 2,75 (с, 3H), 1,30-1,04 (м, 4H).

Приклад 118. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((4-амінобутил)-аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 90, використовуючи третбутил (4-амінобутил)карбамат та бензгідріл 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат на стадії 3. РХМС: $R_t=0,32$ хвил., $m/z=601,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,71 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,48 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,95-4,69 (м, 3H), 4,24 (с, 2H), 3,00 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,87 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,77-1,51 (м, 4H), 1,23-1,12 (м, 2H), 1,12-0,90 (м, 2H).

Приклад 119. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((3-(3-амінопропіл)-гуанідино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.

Стадія 1. Третбутил (3-(3-бензоїлтіоуреїдо)пропіл)-карбамат. Проводили синтез у відповідності з методикою, описаною у Jubian et al. *Angew. Chem.*, 1995, 107, 1343 та Rasmussen et al. *Synthesis*, 1988, 456. До розчину бензоїлізотіоціанату (0,93 г, 5,70 ммоль) у ацетоні (10 мл) додавали третбутил (3-амінопропіл)карбамат (0,95 г, 5,45 ммоль). Після нагрівання при 60°C протягом 2,5 годин, реакційну суміш концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-40 %), отримуючи названу сполуку (0,83 г, 43 %). РХМС: $R_t=0,93$ хвил., $m/z=338,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

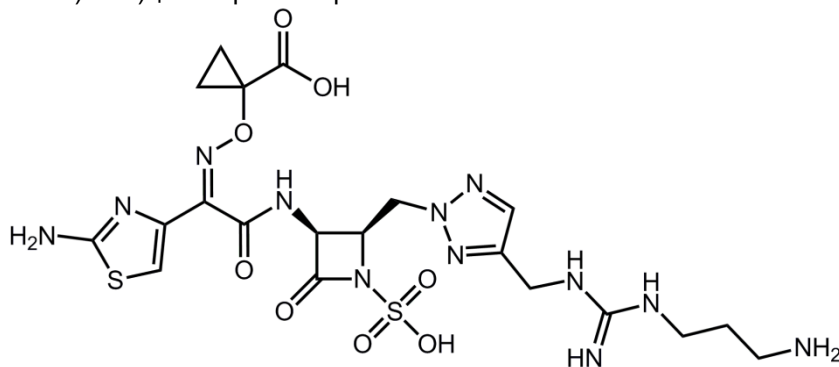
Стадія 2. Третбутил (3-тіоуреїдопропіл)карбамат. До розчину третбутил (3-(3-бензоїлтіоуреїдо)пропіл)карбамату (0,83 г, 2,45 ммоль) у MeOH (15 мл) додавали водний розчин гідроксиду натрію (1,96 мл, 2,45 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, реакційну суміш концентрували під вакуумом та відганяли у вигляді азеотропу з толуолом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 9 % з 1 % NH_4OH), отримуючи названу сполуку (0,83 г, 43 %). РХМС: $R_t=0,47$ хвил., $m/z=234,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. Третбутил (3-((іміно(метилтіо)метил)аміно)-пропіл)карбамат. До розчину третбутил (3-тіоуреїдопропіл)-карбамату (0,29 г, 1,28 ммоль) у MeOH (8 мл) додавали йодметан (80 мкл, 1,29 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 18 годин, до реакційної суміші додавали бікарбонат натрію на полімерному носії (0,5 г, 3,5 ммоль $NaHCO_3$ /г смоли). Через 30 хвилин, реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням потрібного продукту разом з N-метильованим продуктом, третбутил (3-(3-метилтіоуреїдо)пропіл)карбаматом (0,28 г, 87 %, співвідношення 2:1). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: $R_t=0,44$ хвил. та 0,49 хвил., $m/z=248,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(3-іміно-11,11-диметил-9-оксо-10-окса-2,4,8-триазадодецил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота. До розчину третбутил (3-((іміно(метилтіо)метил)аміно)пропіл)-карбамату (32,1 мг, 87 мкмоль) у діоксані (1 мл, відношення: 2) при кімнатній температурі додавали триетиламін (30 мкл, 0,22 ммоль), 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-

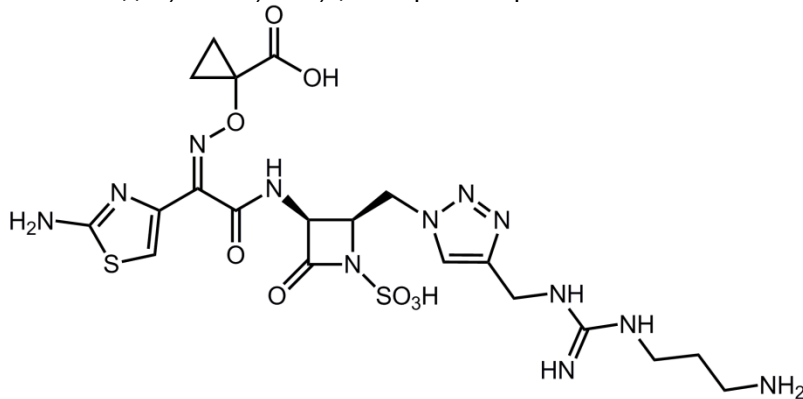
1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропан-карбоновуая кислоту (приклад 19, 23 мг, 43 мкмоль) та ДМФА (0,5 мл, відношення: 1). Після нагрівання до 60°C протягом 17 годин, реакційну суміш розводили EtOAc та водою. Водний шар відділяли, концентрували під вакуумом, відганяли у вигляді азеотропу з толуолом, та сушили під високим вакуумом з одержанням названої сполуки (кількісно). РХМС: $R_t=0,51$ хвил., $m/z=729,6$ (M+1), Метод 2m_acidic.

Стадія 5. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((3-(3-амінопропіл)-гуанідино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



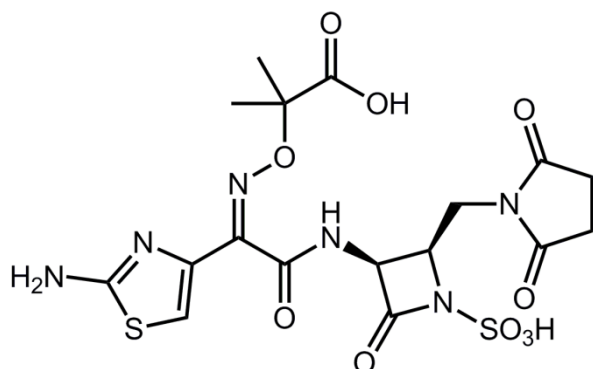
Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(3-іміно-11,11-диметил-9-оксо-10-окса-2,4,8-триазадодецил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонову кислоту (37 мг, 15 мкмоль), ДХМ (0,8 мл) та ТФОК (0,2 мл, 2,60 ммоль) протягом 1,5 годин. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19x100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.) отримуючи названу сполуку (5,2 мг, 20 %). РХМС: $R_t=0,39$ хвил., $m/z=629,2$ (M+1), Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,77 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,63 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,06-4,99 (м, 1H), 4,98-4,89 (м, 2H), 4,57 (с, 2H), 3,39-3,34 (м, 2H), 3,14-3,06 (м, 2H), 2,01 (п, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,39-1,29 (м, 2H), 1,26-1,15 (м, 2H).

Приклад 120. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((3-(3-амінопропіл)-гуанідино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



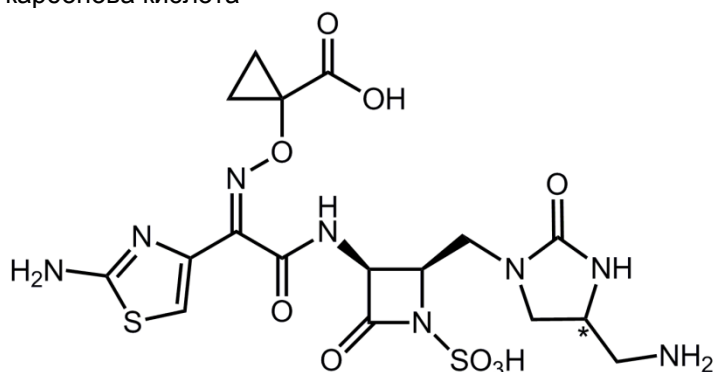
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 119, використовуючи третбутил (3-((іміно(метилтіо)метил)аміно)пропіл)карбамат. РХМС: $R_t=0,30$ хвил., $m/z=629,1$ (M+1). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 7,97 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,42 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,87-4,78 (м, 1H), 4,45 (с, 1H), 3,24 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,98-2,93 (м, 1H), 2,64 (с, 1H), 1,87 (дт, $J=14,9$, 7,18 Гц, 3H), 1,33-1,25 (м, 3H), 1,21-1,10 (м, 4H).

Приклад 121. 2-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((2,5-діоксопіролідин-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-2-метилпропанова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 54, використовуючи піролідин-2,5-діон. РХМС: $R_t=0,55$ хвил., $m/z=533,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6:\text{D}_2\text{O}$ (1:1)): δ 6,94 (с, 1H), 5,18 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,53-4,43 (м, 1H), 3,96-3,86 (м, 1H), 3,36-3,25 (м, 1H) 2,53 (с, 4H), 1,40 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Приклад 122. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-амінометил)-2-оксо-імідазолідин-1-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-циклопропан-карбонова кислота

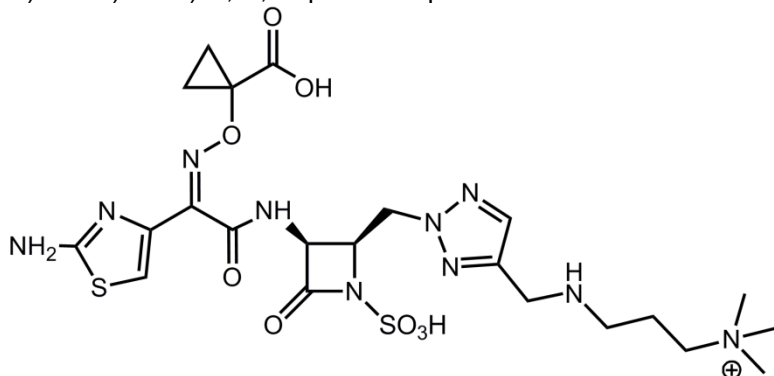


Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 108, використовуючи бензгідріл 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((S)-2-(((9H-флуорен-9-іл)-метокси)карбоніл)аміно)-3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)-аміно)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)цикло-пропан-карбоксилат.

Діастереомер А: 3,1 мг. РХМС: $R_t=0,65$ хвил., $m/z=547,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,12 (с, 1H), 5,39 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,60-4,56 (м, 1H), 3,84 (т, $J=9,9$ Гц, 1H), 3,59-3,53 (м, 1H), 3,48-3,41 (м, 2H), 3,21-3,09 (м, 3H), 1,46 (уш.с, 3H), 1,36 (уш.с, 3H).

Діастереомер В: 2,9 мг. РХМС: $R_t=0,65$ хвил., $m/z=547,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,12 (с, 1H), 5,42 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,61-4,54 (м, 1H), 4,16-4,08 (м, 1H), 3,82-3,72 (м, 2H), 3,55-3,49 (м, 1H), 3,27-3,15 (м, 3H), 1,47 (уш.с, 3H), 1,37 (уш.с, 3H).

Приклад 123: 3-(((2-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-((1-карбоксициклопропокси)іміно)ацетамідо)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-тіазол-4-іл)метил)аміно)-N, N,N-триметилпропан-1-аміній.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 90, використовуючи $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^1$ -триметилпропан-1,3-діамінію 2,2,2-трифторацетат. РХМС: $R_t=0,51$ хвил., $m/z=629,5$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,81 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,70-5,63 (м, 1H), 5,03-4,93 (м, 3H), 4,83-4,82 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,44-3,37 (м, 2H), 3,22-3,16 (м, 2H), 3,07 (с, 9H),

2,26-2,17 (м, 2H), 1,29-1,10 (м, 4H).

Приклад 124. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-амінобутан-амідо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.

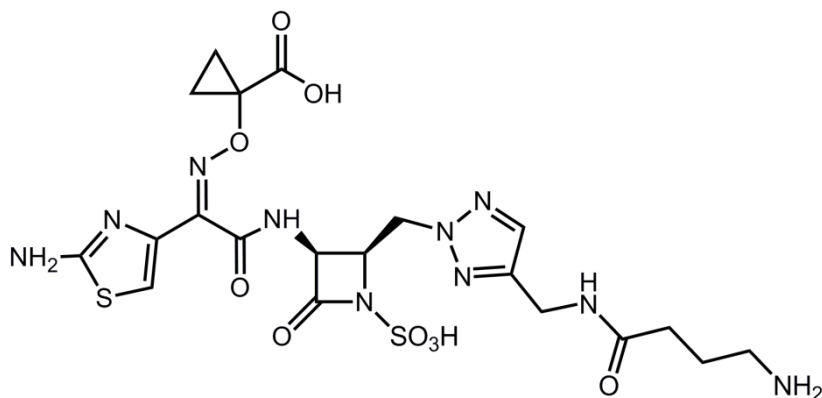
5 Стадія 1. Бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-((метилсульфоніл)окси)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбоксилату
10 (178 мг, 0,25 ммоль) та DIPEA (65 мкл, 0,37 ммоль) у ДХМ (2,5 мл) при 0°C додавали MsCl (25 мкл, 0,32 ммоль). Через 1 годину витримання при 0°C, реакційну суміш розводили за допомогою ДХМ (10 мл), промивали 0,2 N HCl та насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (190 мг, 96 %). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. PXMC: R_t=1,05 хвил., m/z=795,4 (M+1). Метод 2m_acidic.

15 Стадія 2. Бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-аміно-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбоксилат. До водного розчину NH₄OH (2 мл, 28-30 мас. %) у EtOH (2 мл, відношення:1) та ТГФ (2 мл, відношення:1) додавали по краплям розчин бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-((метилсульфоніл)окси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-азетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилату (190 мг, 0,24 ммоль) у ТГФ (1 мл) при -5°C. Після перемішування при -5°C протягом 1 години та при кімнатній температурі протягом 12 годин, реакційну суміш розводили 40 мл ДХМ та промивали 10 мл водного насиченого розчину
25 NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 5-10 %) з одержанням названої сполуки (120 мг, 49 %). PXMC: R_t=0,87 хвил., m/z=716,4 (M+1). Метод 2m_acidic.

30 Стадія 3. Бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-((третбутоксикарбоніл)аміно)-бутанамідо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилат. До розчину 4-((третбутоксикарбоніл)аміно)-бутанової кислоти (30,7 мг, 0,15 ммоль) у ДХМ (2 мл) при 0°C додавали DIPEA (35 мкл, 0,20 ммоль) та HATU (65 мг, 0,17 ммоль). Через 10 хвилин, додавали бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилат (90 мг, 0,10 ммоль). Після перемішування при 0°C протягом 1 години, реакційну суміш розводили за допомогою ДХМ (40 мл), промивали 2M водним розчином Na₂CO₃ (20 мл), сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 5-10 %) з одержанням названої сполуки (42 мг, 46 %). PXMC: R_t=1,07 хвил., m/z=901,5 (M+1).
40 Метод 2m_acidic.

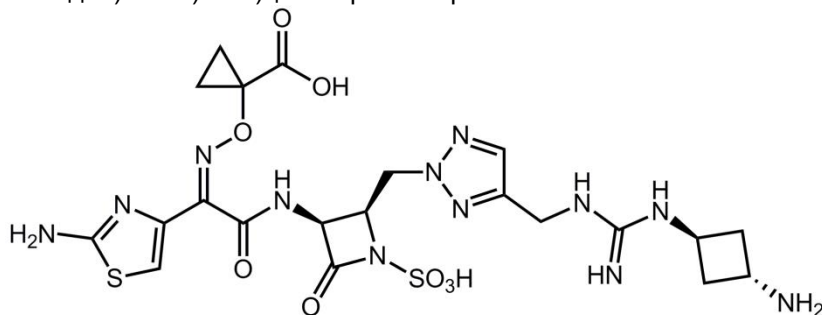
Стадія 4. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-(((4-((третбутоксикарбоніл)-аміно)бутан-амідо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-((третбутоксикарбоніл)аміно)бутанамідо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбоксилату (42 мг, 47 ммоль) у ДМФА (0,47 мл) додавали SO₃·ДМФА (74 мг, 0,47 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 годин, додавали ще 10 еквівалентів SO₃·ДМФА та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розводили EtOAc (60 мл) та сольовим розчином (40 мл), та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (40 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (45,3 мг, 99 %). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. PXMC: R_t=0,96 хвил., m/z=981,6 (M+1). Метод 2m_acidic.

55 Стадія 5. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-амінобутанамідо)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.



Виделяли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрілокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((4-((третбутоксикарбоніл)аміно)бутанамідо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (47 мг, 48 мкмоль), ДХМ (0,5 мл), та ТФОК (0,2 мл, 2,87 ммоль) протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом, та залишок розподіляли між ДХМ та льодяною водою. Водний шар очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку РХМС: $R_t=0,53$ хвил., $m/z=615,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,63 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,58-5,49 (м, 1H), 4,96-4,83 (м, 3H), 4,41 (уш.с, 2H), 3,06-2,90 (м, 2H), 2,44-2,28 (м, 2H), 1,98-1,83 (м, 2H), 1,38-1,04 (м, 4H).

Приклад 125. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((3-((1R, 3R)-3-аміноциклобутил)-гуанідино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 119, використовуючи третбутил ((1R, 3R)-3-((іміно(метилтіо)метил)аміно)циклобутил)-карбамат. РХМС: $R_t=0,33$ хвил., $m/z=641,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,72 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,58 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 5,01-4,95 (м, 1H), 4,89-4,85 (м, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,25-4,17 (м, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 2,69-2,59 (м, 2H), 2,58-2,48 (м, 2H), 1,34-1,27 (м, 2H), 1,19-1,12 (м, 2H).

Приклад 126. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-((3-азетидин-3-ілметил)гуанідино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.

Стадія 1. Третбутил 3-((3-((2-(((2R, 3S)-3-((бензілокси)-карбоніл)аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1,2-біс(третбутоксикарбоніл)-гуанідино)метил)азетидин-1-карбоксилат.

Синтез бензил ((2R, 3S)-2-(((4-((амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат 2,2,2-трифторацетату. До розчину NH-Вос [бензил ((2R, 3S)-2-(((4-((амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату] (368 мг, 0,86 ммоль) у ДХМ (4 мл) додавали ТФОК (1,05 мл, 13,68 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, реакційну суміш концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки у формі ТФОК солі (можливо, кількісно). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: $R_t=0,43$ хвил., $m/z=331,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Синтез третбутил 3-((N, N'-біс(третбутоксикарбоніл)-1H-піразол-1-карбоксимідамідо)-метил)азетидин-1-карбоксилату. До розчину біс-Вос-піразолкарбоксамідину (2,49 г, 8,01 ммоль), N-Вос-3-гідроксиметилазетидину (1,50 г, 8,01 ммоль) та трифеніл-фосфіну (2,10 г, 8,01 ммоль) у ТГФ (80 мл) при 0°C додавали по краплям DIAD (1,62 г, 8,01 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 годин, реакційну суміш концентрували під вакуумом, та

залишок розчиняли у 10 % EtOAc/гептан для розтирання трифенілфосфіноксиду. Фільтрат концентрували під вакуумом та піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-35 %) з одержанням названої сполуки (1,6 г, 41 %). РХМС: $R_f=1,12$ хвил., $m/z=480,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

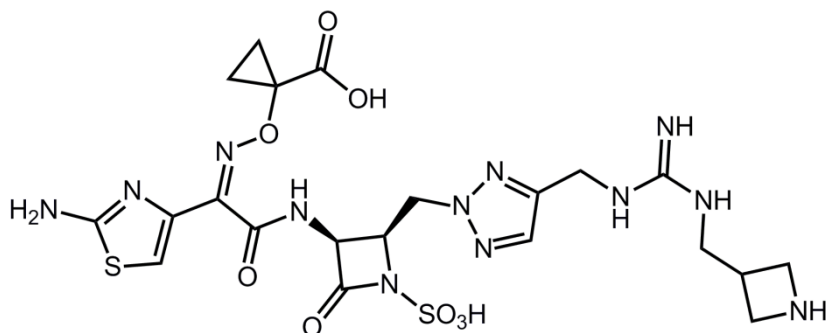
5 Синтез третбутил 3-((3-((2-(((2R, 3S)-3-((бензилокси)-карбоніл)аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1,2-біс(третбутоксикарбоніл)-гуанідино)-метил)-азетидин-1-карбоксилату. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату 2,2,2-трифторацетату (340 мг, 0,77 ммоль) у діоксані (6 мл) додавали DIPEA (0,147 мл, 0,842 ммоль) та розчин третбутил 3-((N, N'-біс(третбутоксикарбоніл)-1H-піразол-1-карбоксимідамідо)-метил)азетидин-1-карбоксилату (367 мг, 0,765 ммоль) у діоксані (1 мл). Після нагрівання до 60°C протягом 12 годин, реакційну суміш концентрували під вакуумом та очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-95 %) з одержанням названої сполуки (390 мг, 69 %). РХМС: $R_f=0,94$ хвил., $m/z=742,5$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

15 Стадія 2. Третбутил 3-((3-((2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксо-азетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1,2-біс(трет-бутоксикарбоніл)гуанідино)метил)азетидин-1-карбоксилат. До розчину третбутил 3-((3-((2-(((2R, 3S)-3-((бензилокси)-карбоніл)аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1,2-біс(третбутоксикарбоніл)-гуанідино)метил)азетидин-1-карбоксилату (390 мг, 0,526 ммоль) у EtOH (10 мл) та MeOH (10,00 мл) додавали Pd/C (5 %, 112 мг, 53 мкмоль) та після вакуумування заповнювали колбу H_2 з балону. Через 1 годину, реакційну суміш фільтрували через шар целіту, та фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (302 мг, 95 %). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: $R_f=0,74$ хвил., $m/z=608,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

20 Стадія 3. Третбутил 3-((3-((2-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)іміно)-2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1,2-біс(третбутоксикарбоніл)-гуанідино)метил)азетидин-1-карбоксилат. До розчину третбутил 3-((3-((2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)-метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1,2-біс(третбутоксикарбоніл)гуанідино)метил)азетидин-1-карбоксилату (309 мг, 0,51 ммоль) та (Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)оцтової кислоти (273 мг, 0,51 ммоль) у ДМФА (6 мл, відношення: 1) та ДХМ (6 мл, відношення: 1) додавали HATU (232 мг, 0,61 ммоль), потім DIPEA (0,22 мл, 1,27 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 годин, до реакційної суміші додавали EtOAc та промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-95 %) з одержанням названої сполуки (330 мг, 58 %). РХМС: $R_f=1,15$ хвил., $m/z=1127,8$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

35 Стадія 4. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((2,3-біс(третбутоксикарбоніл)-3-((1-((трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл)метил)-гуанідино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До розчину третбутил 3-((3-((2-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)-карбоніл)циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)-метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1,2-біс(третбутоксикарбоніл)гуанідино)метил)азетидин-1-карбоксилату (330 мг, 0,29 ммоль) у ДМФА (2 мл) при 0°C додавали розчин SO_3 :ДМФА (359 мг, 2,34 ммоль) у ДМФА (1 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 годин, реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc та промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (300 мг, 85 %). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: $R_f=1,25$ хвил., $m/z=1208,7$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

50 Стадія 5. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((3-((азетидин-3-ілметил)гуанідино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрілокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((2,3-біс(третбутоксикарбоніл)-3-((1-(третбутоксикарбоніл)-азетидин-3-іл)метил)гуанідино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (300 мг, 0,248 ммоль), ДХМ (3 мл) та ТФОК (1,90 мл, 24,85 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 19×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 24 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (19 мг, 12 %). РХМС: $R_t=0,32$ хвил., $m/z=641,3$ ($M+1$), Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,26 (уш.с, 1H), 8,79 (уш.с, 3H), 7,78-7,54 (м, 3H), 7,14 (с, 2H), 6,84 (с, 1H), 5,06 (уш.с, 1H), 4,88 (дд, $J=14,1$, 3,94 Гц, 1H), 4,70-4,59 (м, 1H), 4,54-4,46 (м, 1H), 4,35 (д, $J=3,8$ Гц, 2H), 4,00-3,89 (м, 2H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,08-2,94 (м, 1H), 1,30-1,09 (м, 4H).

Приклад 127. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((3-(амінометил)-азетидин-1-карбоксимідамідо)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.

Стадія 1. Бензил ((2R, 3S)-2-((4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-((4-((третбутилдиметилсиліл)окси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-карбамату (1,8 г, 4,04 ммоль) у MeOH (60 мл) додавали смола DOWEX-50W-X4 100-200 (3,60 г, 4,04 ммоль), попередньо промиту за допомогою MeOH. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (можливо, кількісно). РХМС: $R_t=0,52$ хвил., $m/z=332,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. Третбутил ((2-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)-карбоніл)аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)(((третбутоксикарбоніл)іміно)(1H-піразол-1-іл)-метил)-карбамат. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-((4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (1,33 г, 4,01 ммоль) та біс-Вос-піразолкарбоксамідину (1,37 г, 4,42 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали трифенілфосфін (1,16 г, 4,42 ммоль), потім DIAD (0,89 г, 4,42 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 годин, реакційну суміш концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-90 %) з одержанням названої сполуки (1,73 г, 69 %). РХМС: $R_t=0,99$ хвил., $m/z=624,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. До розчину третбутил ((2-(((2R, 3S)-3-(((бензил-окси)карбоніл)аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)(((третбутоксикарбоніл)іміно)(1H-піразол-1-іл)метил)карбамату (320 мг, 0,51 ммоль) у CH_3CN (2 мл) додавали Вос-амінометилазетидин (105 мг, 0,56 ммоль). Після нагрівання до 70°C протягом 1 години, реакційну суміш концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки. Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: $R_t=0,91$ хвил., $m/z=742,5$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

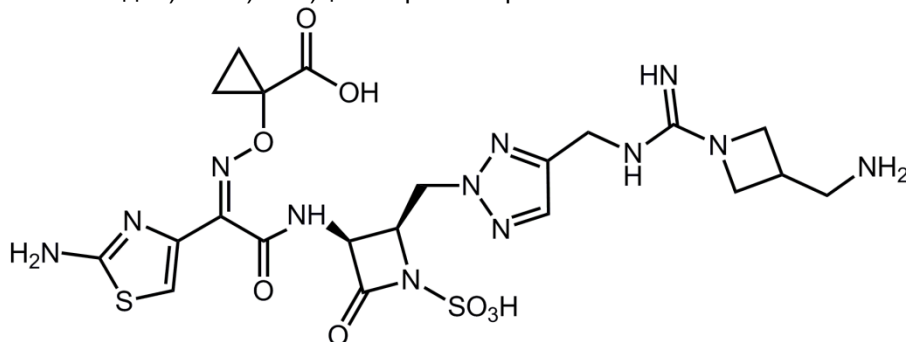
Стадія 4. Третбутил ((2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)(((3-(((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)азетидин-1-іл)-((третбутоксикарбоніл)іміно)метил)карбамат. До розчину сполуки зі стадії 3 (570 мг, 0,77 ммоль) у EtOH (10 мл) та MeOH (10 мл) додавали Pd/C (5 %, 16,35 мг, 77 мкмоль), та після вакуумування, заповнювали колбу H_2 з балону. Через 4 години, реакційну суміш фільтрували через шар целіту, та фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (302 мг, 95 %). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: $R_t=0,68$ хвил., $m/z=608,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 5. Бензгідріл 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((N, N'-біс(третбутоксикарбоніл)-3-(((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-азетидин-1-карбоксимідамідо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-

оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 126, стадія 3, використовуючи третбутил ((2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)((3-(((третбутоксикарбоніл)аміно)-метил)азетидин-1-іл)((третбутоксикарбоніл)іміно)-метил)-карбамат (460 мг, 0,76 ммоль), (Z)-2-((1-((бензгідрілокси)карбоніл)цикло-пропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-оцтову кислоту (407 мг, 0,76 ммоль), ДМФА (8 мл), ДХМ (8 мл), НАТУ (345 мг, 0,91 ммоль) та DIPEA (0,33 мкл, 1,89 ммоль). Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-100 %) з одержанням названої сполуки (0,65 г, 76 %). P_XMC: R_f=1,15 хвил., m/z=1127.9 (M+1). Метод 2m acidic.

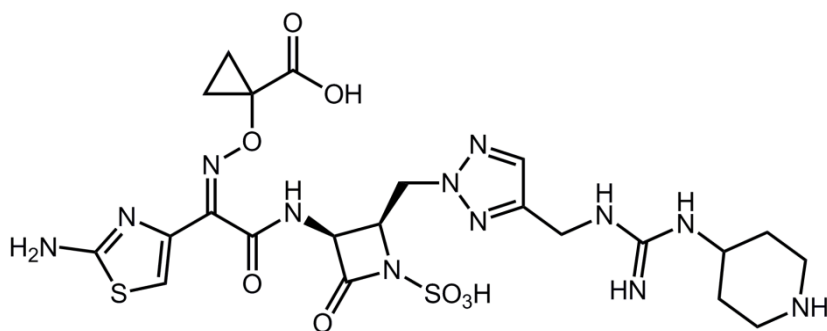
Стадія 6. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрілокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((N, N'-біс(третбутоксикарбоніл)-3-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)азетидин-1-карбоксімідамідо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До розчину бензгідріл 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((N, N'-біс(третбутоксикарбоніл)-3-(((третбутоксикарбоніл)-аміно)метил)азетидин-1-карбоксімідамідо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)цикло-пропан-карбоксилату (650 мг, 0,58 ммоль) у ДМФА (3 мл) при 0°C додавали розчин SO₃·ДМФА (883 мг, 5,77 ммоль) у ДМФА (1 мл) при 0°C. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 годин, реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc та промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (кількісно). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. PXMC: R_f=1,18 хвил., m/z=1208.5 (M+1). Метод 2m acidic.

Стадія 7. 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-(((4-((3-(амінометил)-азетидин-1-карбоксимідамідо)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



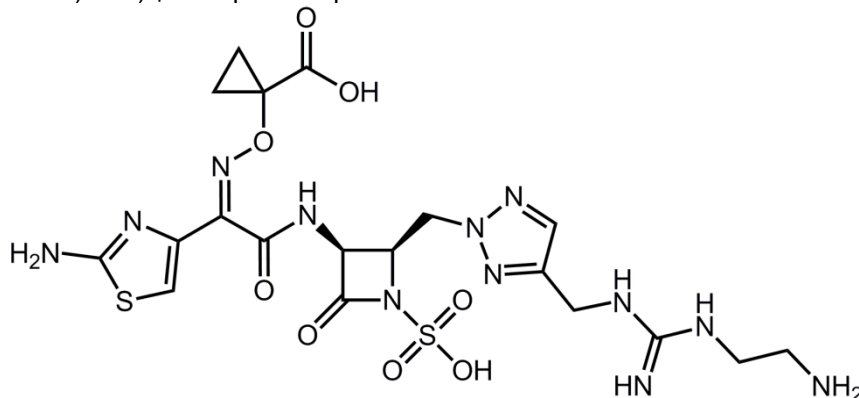
Виділяли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((N, N'-біс(третбутоксикарбоніл)-3-(((третбутоксикарбоніл)-аміно)метил)азетидин-1-карбоксимідамідо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (690 мг, 0,57 ммоль), ДХМ (3 мл) та ТФОК (2,1 мл, 27,4 ммоль). Неочищений залишок очищали препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; АСН-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (98 мг, 27 %). РХМ: $R_t=0,32$ хвил., $m/z=641,3$ ($M+1$), Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,73 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,72-7,54 (м, 3H), 7,18 (с, 2H), 6,74 (с, 1H), 5,25 (дд, $J=8,9$, 5,5 Гц, 1H), 4,88 (дд, $J=14,2$, 4,3 Гц, 1H), 4,65 (дд, $J=14,2$, 7,7 Гц, 1H), 4,53 (ддд, $J=7,6$, 5,6, 4,4 Гц, 1H), 4,46-4,31 (м, 2H), 4,15 (тд, $J=8,7$, 5,0 Гц, 2H), 3,96-3,81 (м, 2H), 3,11 (д, $J=7,3$ Гц, 2H можливо; частково перекритий піком води), 2,91 (п, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,26-1,11 (м, 2H), 1,08-0,95 (м, 2H).

Приклад 128. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((4-((3-(піперидин-4-іл)гуанідино)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)етиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 119, використовуючи третбутил 4-((іміно(метилтіо)метил)аміно)піперидин-1-карбоксилат. РХМС: $R_t=0,32$ хвил., $m/z=655,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,73 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,59 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,01-4,94 (м, 1H), 4,90-4,84 (м, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,80-3,71 (м, 1H), 3,48 (д, $J=13,4$ Гц, 2H), 3,10 (т, $J=12,5$ Гц, 2H), 2,21 (д, $J=12,9$ Гц, 2H), 1,85-1,71 (м, 2H), 1,38-1,31 (м, 2H), 1,24-1,16 (м, 2H).

Приклад 129. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((3-(2-аміноетил)-гуанідино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 119, використовуючи третбутил (2-((іміно(метилтіо)метил)аміно)етил)карбамат. РХМС: $R_t=0,31$ хвил., $m/z=615,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,63 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,49 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,88 (кв., $J=5,6$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,48 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,14 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 1,28-1,15 (м, 2H), 1,12-1,00 (м, 2H).

Приклад 130: 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((1-(3-амінопропіл)-гуанідино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.

Стадія 1. Бензил ((2R, 3S)-2-((4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-((4-((третбутилдиметилсиліл)окси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (500 мг, 1,12 ммоль) у MeOH (15 мл) додавали смола DOWEX-50W-X4 100-200 (1 г, 1,12 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин, реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (можливо, кількісно). РХМС: $R_t=0,51$ хвил., $m/z=332,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. Бензил ((2R, 3S)-2-((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-((4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (385 мг, 1,16 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали діоксид марганцю (2,0 г, 23 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 годин, додавали ще 1 г MnO_2 та перемішували протягом ще 1 години. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промиваючи за допомогою MeOH. Фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (340 мг, 89 %). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: $R_t=0,61$ хвил., $m/z=330,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (340 мг, 1,03 ммоль) та Вос-1,3-діамінопропану (360 мг, 2,07 ммоль) у DCE (16 мл) та ТГФ (6 мл) при 0°C додавали триацетоксиборгідрид натрію (328 мг, 1,55 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 18 годин, реакційну суміш концентрували під вакуумом, повторно розчиняли у ДХМ, промивали водним 5 %

розчином бікарбонату натрію, сольовим розчином, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (470 мг, 93 %). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: $R_t=0,64$ хвил., $m/z=488,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

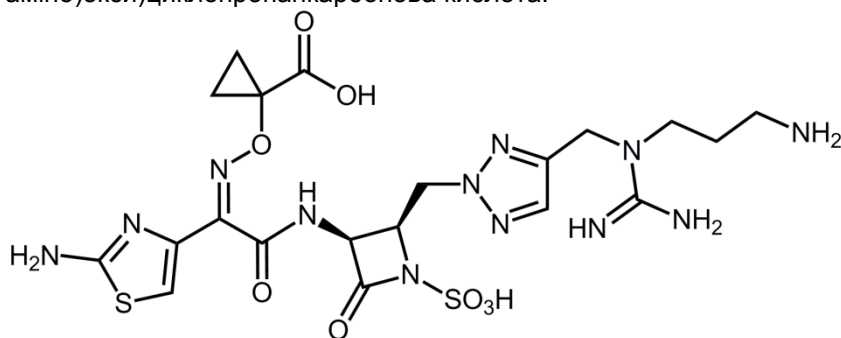
5 Стадія 4. До розчину DIPEA (0,17 мл, 0,96 ммоль) та продукту зі стадії 3 (470 мг, 0,96 ммоль) у діоксані (15 мл) додавали біс-Вос-піразолкарбоксамідин (359 мг, 1,16 ммоль). Після нагрівання до 60°C протягом 3 годин, реакційну суміш концентрували під вакуумом та очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 20-100 %) з одержанням названої сполуки (130 мг, 18 %). РХМС: $R_t=0,93$ хвил., $m/z=730,5$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

10 Стадія 5. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 126, стадія 2, використовуючи продукт зі стадії 4 (130 мг, 0,178 ммоль), EtOH (5 мл) та метанол (3 мл), Pd/C (5 %, 37,9 мг, 18 мкмоль). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії (100 мг, 94 %). РХМС: $R_t=0,70$ хвил., $m/z=596,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

15 Стадія 6. Бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((2,3-біс-(третбутоксикарбоніл)-1-(3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)-гуанідино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 126, стадія 3, використовуючи продукт зі стадії 5 (100 мг, 0,168 ммоль), третбутил 3-(((3-((2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1,2-біс-(третбутоксикарбоніл)гуанідино)метил)азетидин-1-карбоксилат (309 мг, 0,51 ммоль) та (Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)цикло-пропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-оцтову кислоту (90 мг, 0,17 ммоль), ДМФА (3 мл), ДХМ (2 мл), НАТУ (83 мг, 0,22 ммоль) та DIPEA (73 мкл, 0,42 ммоль). Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 15-90 %) з одержанням названої сполуки (110 мг, 59 %) разом з біс-Вос продуктом. РХМС: $R_t=1,13$ хвил., $m/z=1115,7$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

25 Стадія 7. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((2,3-біс(третбутоксикарбоніл)-1-(3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)гуанідино)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 126, стадія 4, використовуючи бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((2,3-біс(третбутоксикарбоніл)-1-(3-((третбутоксикарбоніл)-аміно)пропіл)гуанідино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-циклопропанкарбоксилат (110 мг, 99 мкмоль), ДМФА (2 мл), розчин SO_3 :ДМФА (121 мг, 0,79 ммоль) у ДМФА (1 мл), потім додавали ще 140 мг SO_3 :ДМФА. Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії (кількісно). РХМС: $R_t=1,15$ хвил., $m/z=1195,9$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

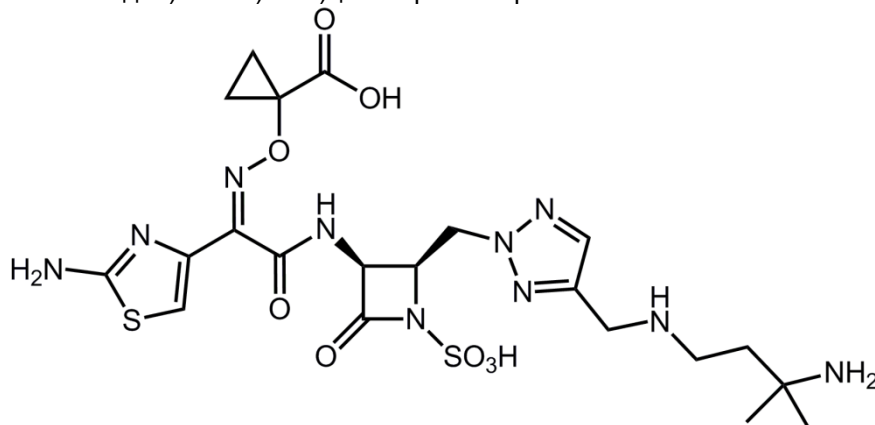
35 Стадія 8. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((1-(3-амінопропіл)-гуанідино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



40 Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((2,3-біс(третбутоксикарбоніл)-1-(3-((третбутоксикарбоніл)-аміно)пропіл)гуанідино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (118 мг, 99 мкмоль), ДХМ (2 мл) та ТФОК (2,0 мл, 26 ммоль). Неочищений залишок очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (5,1 мг, 8 %). РХМС: $R_t=0,28$ хвил., $m/z=629,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

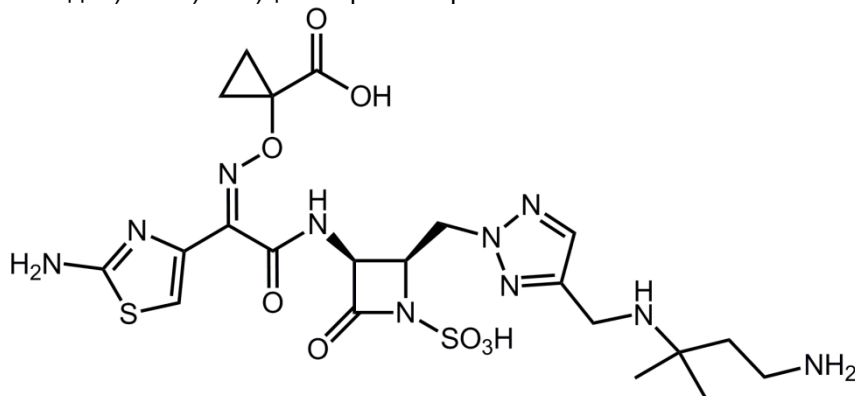
50 Приклад 131. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(((3-аміно-3-метил-бутил)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-

оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 90, використовуючи третбутил (4-аміно-2-метилбутан-2-іл)карбамат. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.). РХМС: $R_t=0,33$ хвил., $m/z=615,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,76 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,52 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,97-4,90 (м, 1H), 4,88-4,74 (м, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,18-3,08 (м, 2H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,29 (с, 6 H), 1,23-1,18 (м, 2H), 1,14-0,99 (м, 2H).

Приклад 132. 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((4-аміно-2-метил-бутан-2-іл)аміно)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 90, використовуючи третбутил (3-аміно-3-метилбутил)карбамат (захист за допомогою групи Вос не був потрібен, так як амін був стерично ускладненим). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.). РХМС: $R_t=0,49$ хвил., $m/z=615,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7,86 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,62 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 5,07-4,91 (м, 2H), 4,88-4,79 (м, 3H), 4,40 (с, 2H), 3,23-3,13 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 2H), 1,49 (с, 6 H), 1,39-1,11 (м, 4H).

Приклад 133. 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((2-аміноетокси)-карбоніл)аміно)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.

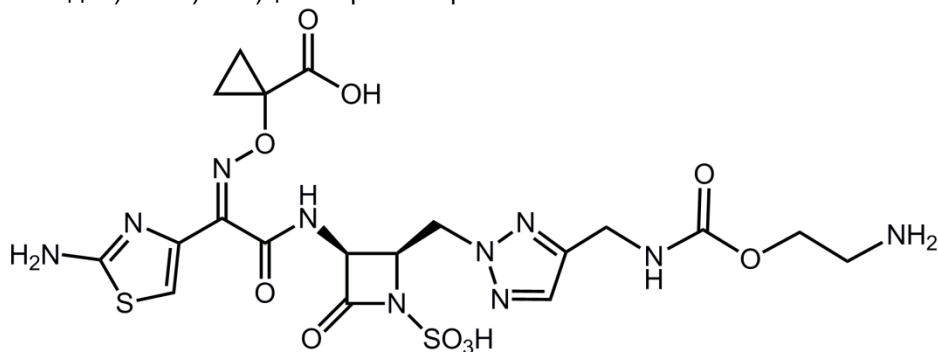
Стадія 1. 2-((третбутоксикарбоніл)аміно)етил 1H-імідазол-1-карбоксилат. До розчину CDI (218 мг, 1,30 ммоль) у ДХМ (4 мл) додавали розчин третбутил (2-гідроксиетил)карбамату (0,22 мл, 1,37 ммоль) у ДХМ (1 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, реакційну суміш у ДХМ безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія 2. Бензгідрил 1-(((Z)-(1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(10,10-диметил-3,8-діоксо-4,9-діокса-2,7-діазаундецил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропан-карбоксилат. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)-циклопропан-карбоксилата (90 мг, 0,13 ммоль) у ДХМ (2 мл) при 0°C додавали розчин 2-((третбутоксикарбоніл)аміно)етил 1H-імідазол-1-карбоксилату (0,59 мл, 0,19 ммоль) у ДХМ (0,6 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 годин, додавали ще 3

еквіваленти 2-((третбутоксикарбоніл)аміно)етил 1H-імідазол-1-карбоксилату (1,18 мл, 0,38 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ще 60 годин, реакційну суміш розподіляли між ДХМ (40 мл) та водою (20 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-5 %) з одержанням названої сполуки (64 мг, 56 %). РХМС: $R_f=1,09$ хвил., $m/z=903,5$ (M+1). Метод 2m_acidic.

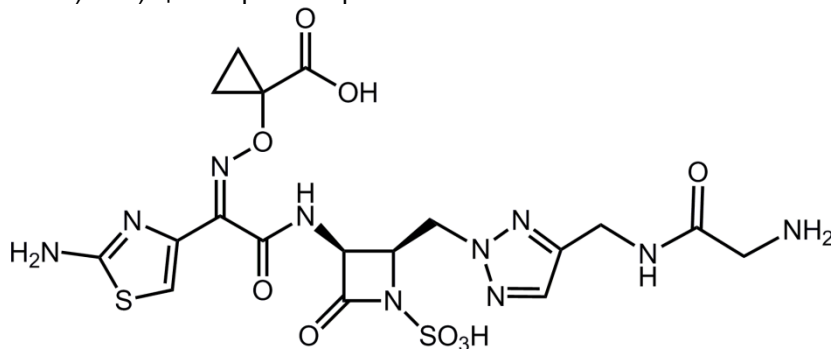
Стадія 3. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(10,10-диметил-3,8-діоксо-4,9-діокса-2,7-діазаундецил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(10,10-диметил-3,8-діоксо-4,9-діокса-2,7-діазаундецил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбоксилату (108 мг, 0,120 ммоль) у ДМФА (1,2 мл) додавали $\text{SO}_3 \cdot \text{DMFA}$ (189 мг, 1,20 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 годин, реакційну суміш розводили EtOAc (60 мл) та сольовим розчином (20 мл). Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (68 мг, 58 %). Неочищений залишок безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС: $R_f=0,96$ хвил., $m/z=983,6$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(((2-аміноетокси)-карбоніл)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(10,10-диметил-3,8-діоксо-4,9-діокса-2,7-діазаундецил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфову кислоту (68 мг, 69 мкмоль), ДХМ (0,7 мл) та ТФОК (0,32 мл, 4,15 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (19 мг, 44 %). РХМС: $R_f=0,54$ хвил., $m/z=617,3$ (M+1). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,67 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,60-5,52 (м, 1H), 5,01-4,84 (м, 3H), 4,43-4,37 (с, 2H), 4,35-4,27 (м, 2H), 3,33-3,25 (м, 2H), 1,36-1,13 (м, 4H).

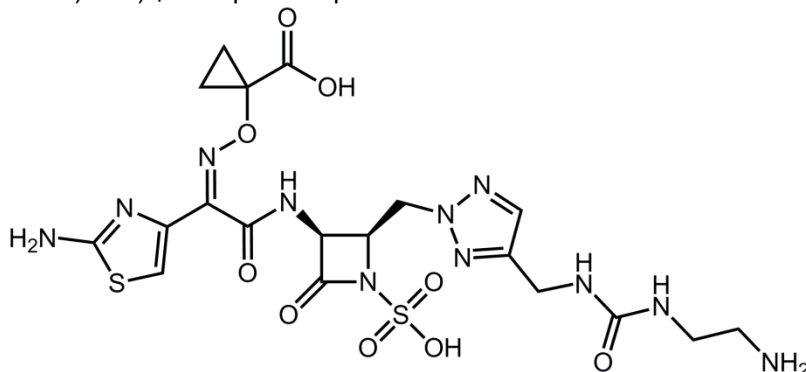
Приклад 134. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((2-аміноацетамідо)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 124, використовуючи 2-((третбутоксикарбоніл)аміно)оцтову кислоту. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSelect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-

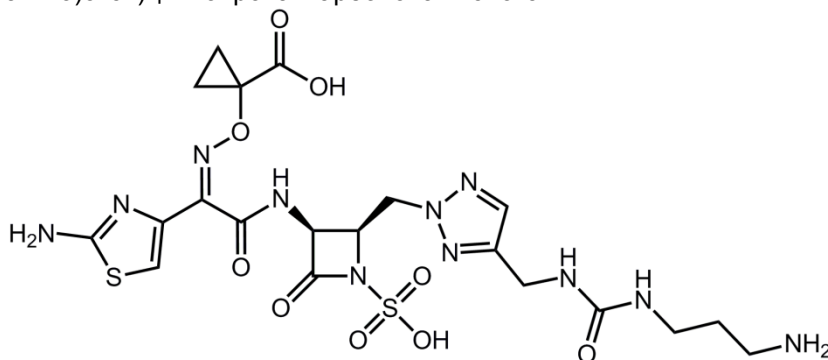
вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.). РХМС: $R_t=0,48$ хвил., $m/z=587,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,68 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,57-5,53 (м, 1H), 4,96 (м, 3H), 4,51 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 1,35 (м, 4H).

Приклад 135. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((3-(2-аміноетил)-уреїдо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 133, використовуючи третбутил (2-(1H-імідазол-1-карбоксамідо)етил)карбамат (без додаткової основи) на стадії 2. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.). РХМС: $R_t=0,51$ хвил., $m/z=616,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,62 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,55-5,49 (м, 1H), 4,97-4,86 (м, 3H), 4,34 (с, 2H), 3,44-3,35 (м, 2H), 3,12-3,03 (м, 2H), 1,36-1,10 (м, 4H).

Приклад 136. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((3-(3-амінопропіл)-уреїдо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 133, використовуючи третбутил (3-(1H-імідазол-1-карбоксамідо)пропіл)карбамат (без додаткової основи) на стадії 2. Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.). РХМС: $R_t=0,52$ хвил., $m/z=630,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar; 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,60 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,57-5,48 (м, 1H), 4,97-4,86 (м, 3H), 4,32 (с, 2H), 3,18 (м, 2H), 2,97 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,33 (м, 4H).

Приклад 137. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-((1-карбокси-циклопропокси)-іміно)ацетамідо)-2-((4-(((1-метил-піридин-1-іл-3-іл)метил)аміно)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.

Стадія 1. 3-(((2-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрілокси)-карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміно)метил)-1-метилпіридин-1-іл)хлорид.

До суспензії 3-(амоніометил)-1-метилпіридин-1-ію (147 мг, 0,755 ммоль) у ТГФ:EtOH (1:1, 1,26 мл) додавали триетиламін (175 мкл, 1,26 ммоль), потім додавали по краплям розчин бензгідріл 1-(((Z)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(((метилсульфоніл)окси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропан-карбоксилату (200 мг, 0,252 ммоль) у ТГФ (500 мкл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 годин, суміш концентрували під вакуумом, потім повторно розчиняли у ДМСО та очищали методом препаративної ВЕРХ з

оберненою фазою (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (50 мг, 23 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: $R_t=0,85$ хвил., $m/z=821,3$ (M+). Метод 2m_acidic.

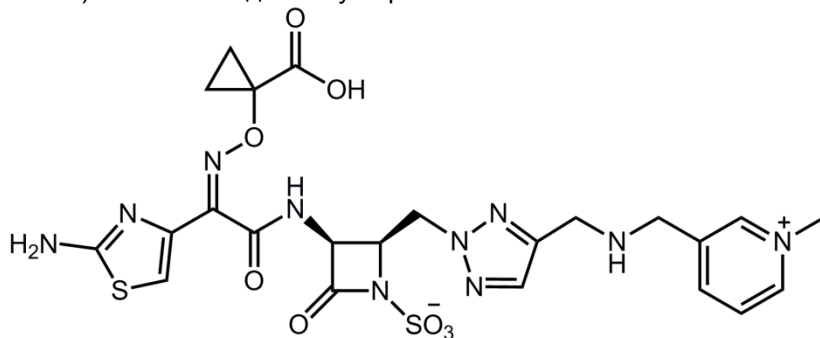
5 Стадія 2. 3-(((2-((2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)-карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)(третбутоксикарбоніл)аміно)-метил)-1-метил-піридин-1-ію хлорид.

Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 85, стадія 4, використовуючи 3-(((2-((2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)-карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміно)метил)-1-метилпіридин-1-ію хлорид (50 мг, 0,058 ммоль), Вос-ангідрид (0,027 мл, 0,115 ммоль), насичений водний розчин NaHCO_3 (1,22 мл) та ДХМ (1,15 мл). РХМС: $R_t=0,99$ хвил., $m/z=921,3$ (M+). Метод 2m_acidic.

10 Стадія 3. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((третбутоксикарбоніл)аміно)-1-метилпіридин-1-і-3-іл)метил)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксо-азетидин-1-сульфонат.

Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 19, стадія 3 використовуючи 3-(((2-((2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)-карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)-метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)(третбутоксикарбоніл)-аміно)метил)-1-метил-піридин-1-ій хлорид (49 мг, 0,051 ммоль), SO_3 ДМФА (78 мг, 0,51 ммоль) та ДМФА (1 мл). РХМС: $R_t=0,99$ хвил., $m/z=1002$ (M+). Метод 2m_acidic.

20 Стадія 4. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-((1-карбоксициклопропокси)-іміно)ацетамідо)-2-((4-(((1-метил-піридин-1-ій-3-іл)метил)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.



30 Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(((третбутоксикарбоніл)аміно)-1-метилпіридин-1-ій-3-іл)метил)аміно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат (53 мг, 0,053 ммоль), ТФОК (81 мкл, 1,1 ммоль) та ДХМ (72 мл). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (13 мг, 35 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,30$ хвил., $m/z=635,3$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 9,00 (с, 1H), 8,78-8,67 (м, 2H), 7,97 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,75 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=14,4, 3,7$ Гц, 1H), 5,06-4,99 (м, 1H), 4,70-4,46 (м, 4H), 4,38 (с, 3H), 3,77-3,62 (м, 1H), 1,35-1,26 (м, 1H), 1,20-1,10 (м, 2H), 0,93-0,82 (м, 1H).

35 Приклад 138. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((4-амінопіридин-1-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.

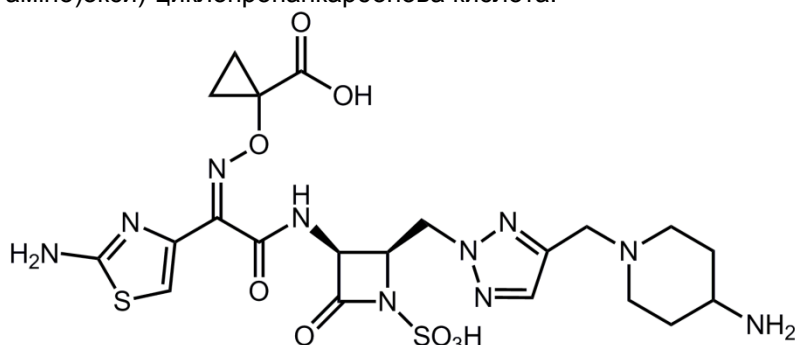
40 Стадія 1. Бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((4-амінопіридин-1-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбоксилат.

45 Бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((4-амінопіридин-1-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат (64 мг, 0,081 ммоль) та йодид натрію (18,1 мг, 0,121 ммоль) перемішували у ДМФА (700 мкл) протягом 14 годин, після чого додавали карбонат цезію (33,4 мг, 0,103 ммоль) та третбутил піридин-4-ілкарбамат (17,7 мг, 0,089 ммоль). Після 3 годин додаткового перемішування, суміш розводили EtOAc та водним 5 % розчином LiCl . Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2х), та об'єднані органічні шари промивали

водним 5 % розчином LiCl, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (1-8 % MeOH-ДХМ), отримуючи названу сполуку (52,6 мг, 73 %) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини. РХМС: R_f=0,98 хвил., m/z=899,7 (M+1). Метод 2m_acidic.

5 Стадія 2. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((4-((третбутоксикарбоніл)аміно)піперидин-1-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((4-((третбутоксикарбоніл)аміно)піперидин-1-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)-окси)циклопропанкарбоксилату (53 мг, 59 мкмоль) у ДМФА (293 мкл) при 0°C додавали SO₃·ДМФА (24,3 мг, 0,159 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі, додавали ще SO₃·ДМФА (24,3 мг, 81 мкмоль). Після перемішування протягом ще 16 годин, розчин концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал безпосередньо використовували на стадії 3. РХМС: R_f=0,97 хвил., m/z=979,9 (M+1). Метод 2m_acidic.

15 Стадія 3. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((4-амінопіперидин-1-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.



20 Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((4-((третбутоксикарбоніл)аміно)піперидин-1-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфову кислоту (58 мг, 59 мкмоль), ДХМ (590 мкл), анізол (13 мкл, 0,12 ммоль) та ТФОК (273 мкл, 3,54 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (2,7 мг, 7,3 %) у вигляді жовтувато-білого порошку. РХМС: R_f=0,50 хвил., m/z=613,4 (M+1). Метод 2m_acidic_polar; ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,93 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,59 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,07-5,00 (м, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 4,93-4,90 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,75-3,62 (м, 2H), 3,63-3,51 (м, 1H), 3,28-3,08 (м, 2H), 2,33 (д, J=13,7 Гц, 2H), 2,04-1,89 (м, 2H), 1,38-1,11 (м, 4H).

30 Приклад 139. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-((1-карбоксицикло-пропокси)-іміно)ацетамідо)-2-((4-(((6,7-дигідро-5H-піразоло[1,2-a][1,2,4]триазол-4-ій-6-іл)тіо)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.

35 Стадія 1. 6-(((2-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)-карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)тіо)-6,7-дигідро-5H-піразоло[1,2-a][1,2,4]триазол-4-ію хлорид.

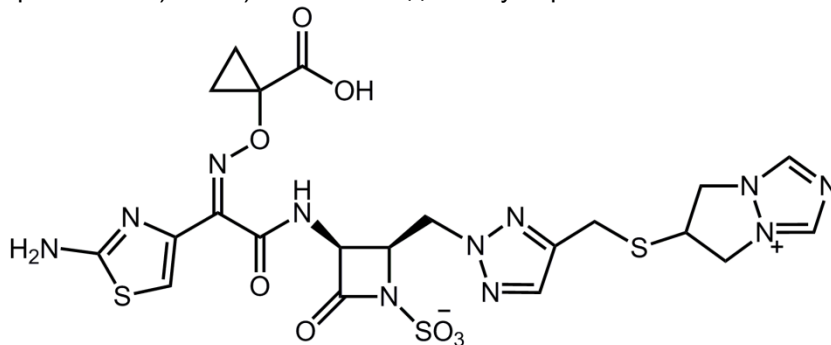
40 Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 138, стадія 1, використовуючи бензгідрил 1-(((Z)-2-((1-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(((метилсульфоніл)окси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат (54 мг, 0,068 ммоль), йодид натрію (17,2 мг, 0,115 ммоль), карбонат цезію (24,5 мг, 0,075 ммоль), 6-меркапто-6,7-дигідро-5H-піразоло[1,2-a][1,2,4]триазол-4-ію хлорид (13,4 мг, 0,075 ммоль) та ДМФА (600 мкл). Суспензію концентрували під вакуумом, та неочищений залишок очищали препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (19,7 мг, 34 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: R_f=0,91 хвил., m/z=840,4 (M+). Метод 2m_acidic.

45 Стадія 2. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(((6,7-дигідро-5H-піразоло[1,2-a][1,2,4]триазол-4-ій-6-іл)тіо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.

50 Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 138, стадія 2, використовуючи 6-(((2-

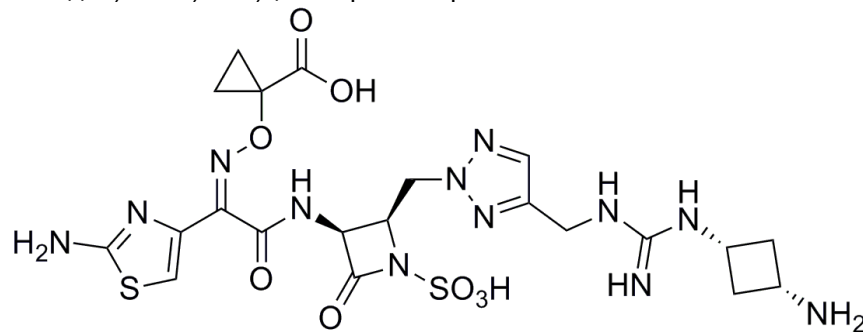
((2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)-карбоніл)-циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)тіо)-6,7-дигідро-5H-піразоло[1,2-a][1,2,4]-триазол-4-ію хлорид (21 мг, 0,025 ммоль), ДМФА (250 мкл), SO₃·ДМФА (18,9 мг, 0,123 ммоль), потім додавали ще SO₃·ДМФА (22,3 мг, 0,146 ммоль). Неочищений матеріал безпосередньо використовували на стадії 3. РХМС: R_t=0,92 хвил., m/z=921,7 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. (2R, 3S)-3-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-((1-карбоксициклопропокси)іміно)-ацетамідо)-2-((4-(((6,7-дигідро-5H-піразоло[1,2-a][1,2,4]триазол-4-ій-6-іл)тіо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат.



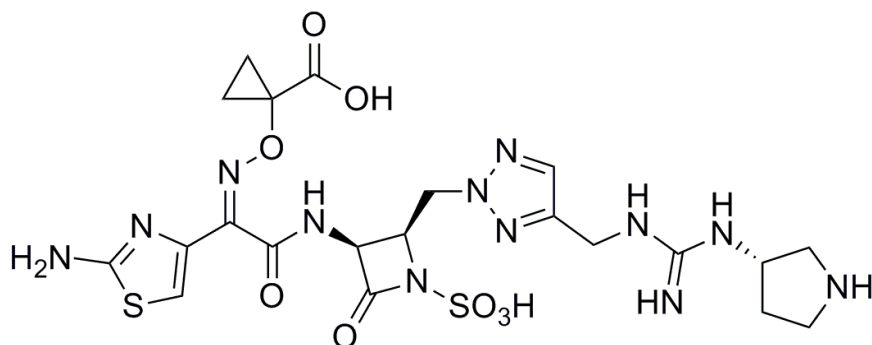
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 138, стадія 3, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)цикло-пропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-((4-(((6,7-дигідро-5H-піразоло[1,2-a][1,2,4]триазол-4-ій-6-іл)тіо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонат (23 мг, 0,025 ммоль), анізол (5,5 мкл, 0,050 ммоль), ТФОК (116 мкл, 1,50 ммоль) та ДХМ (300 мкл). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (Xselect CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (1,5 мг, 8 %). РХМС: R_t=0,60 хвил., m/z=654,4 (M+1). Метод 2m_acidic. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 9,02 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,65 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,12-4,97 (м, 3H), 4,94-4,89 (м, 1H), 4,64-4,50 (м, 4H), 4,09 (с, 2H), 1,48-1,36 (м, 2H), 1,32-1,24 (м, 2H).

Приклад 140. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((3-((1S, 3S)-3-аміноциклобутил)-гуанідино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота



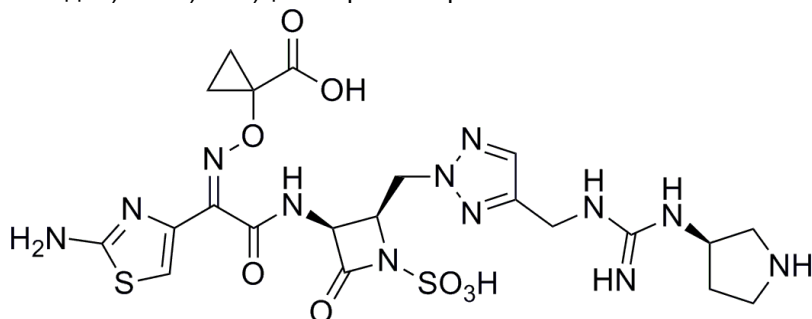
Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 119, використовуючи третбутил ((1S, 3S)-3-((іміно(метилтіо)метил)аміно)циклобутил)-карбамат. РХМС: R_t=0,49 хвил., m/z=641,2 (M+1). Метод 2m_acidic. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.ч. 7,61 (с, 1H) 7,00 (с, 1H) 5,47 (д, J=5,6 Гц, 1H) 4,91-4,84 (м, 1H) 4,79-4,76 (м, 3H) 4,41 (с, 3H) 3,78 (т, J=7,6 Гц, 1H) 3,51 (т, J=8,0 Гц, 1H) 2,84-2,67 (м, 1H) 2,12 (д, J=9,7 Гц, 1H) 1,23-1,19 (м, 2H) 1,05 (д, J=4,5 Гц, 2H).

Приклад 141. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((4-((3-((S)-піролідин-3-іл)гуанідино)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-1-сульфоазетидин-3-іл)-аміно)етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 119, використовуючи (S)-третбутил 3-((іміно(метилтіо)метил)аміно)піролідін-1-карбоксилат. PXMC: $R_t=0,49$ хвил., $m/z=640,8$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м.ч. 7,62 (с, 1H) 7,00 (с, 1H) 5,49 (д, $J=5,6$ Гц, 1H) 4,83-4,91 (м, 1H) 4,80-4,75 (м, 2H) 4,44 (с, 2H) 4,30 (т, $J=4,0$ Гц, 1H) 3,60-3,18 (м, 5H) 2,38-2,24 (м, 1H) 2,04 (дкв, $J=12,5, 6,5$ Гц, 1H) 1,24-1,12 (м, 2H) 1,04 (уш.с, 2H).

Приклад 142. 1-(((Z)-(1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((4-((3-(@-піролідін-3-іл)гуанідино)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 119, використовуючи (R)-третбутил 3-((іміно(метилтіо)метил)аміно)піролідін-1-карбоксилат. PXMC: $R_t=0,29$ хвил., $m/z=641,1$ ($M+1$). Метод 2m; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м.ч. 7,62 (с, 1H) 7,01 (с, 1H) 5,49 (д, $J=5,6$ Гц, 1H) 4,87 (кв., $J=5,7$ Гц, 1H) 4,80-4,75 (м, 2H) 4,44 (с, 2H) 4,31 (т, $J=4,0$ Гц, 1H) 3,61-3,20 (м, 4H) 2,41-2,21 (м, 1H) 2,08-2,00 (м, 1H) 1,18 (м, 2H) 1,14 (м, 2H).

Приклад 143. 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-(((4-амінометил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота

Стадія 1. 4-(азидометил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол. До розчину 1-бром-2-бутину (640 мкл, 7,31 ммоль) у суміші 1,4-діоксан/вода (3:1, 36 мл) додавали азид натрію (1,901 г, 29,2 ммоль), потім амоній хлорид (782 мг, 14,6 ммоль). Суспензію нагрівали до 75°C протягом 8 годин. Шари розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3x). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного матеріалу (833 мг, 78 %), який безпосередньо використовували на стадії 2. PXMC: $R_t=0,35$ хвил., $m/z=138,9$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. Третбутил ((5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-карбамат. Колбу із суспензією 4-(азидометил)-5-метил-2H-1,2,3-триазолу (803 мг, 5,81 ммоль), Вос-ангідриду (1,36 мл, 5,88 ммоль) та Pd-C (157 мг, 0,148 ммоль) у EtOH (39 мл) вакуумували та заповнювали за допомогою H_2 (3x). Реакційну суміш перемішували у атмосфері H_2 протягом 1 години 45 хвил. Отриману чорну суспензію фільтрували через целіт та елюювали за допомогою EtOAc. Фільтрат концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-60 %) з одержанням названої сполуки (878 мг, 71 %). PXMC: $R_t=0,82$ хвил., $m/z=213,0$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. До розчину бензил ((2S, 3S)-1-(2,4-диметокси-бензил)-2-(гідроксиметил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (331 мг, 0,826 ммоль), третбутил ((5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)карбамату (235,3 мг, 1,109 ммоль) та трифенілфосфіну (265,6 мг, 1,013 ммоль) у ТГФ (8,3 мл) при 0°C додавали по краплям DIAD (0,210 мл, 1,016 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, реакційну суміш концентрували на силікагелі. Очищення хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-60 %) забезпечувало одержання необхідної сполуки (360 мг, 73 %). PXMC: $R_t=0,99$ хвил., $m/z=595,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

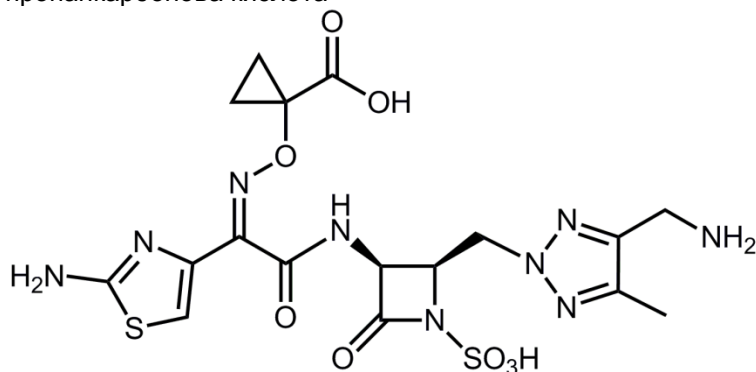
Стадія 4. Суспензію продукту з попередньої стадії (стадія 4) (396,8 мг, 0,667 ммоль), $K_2S_2O_8$ (243 мг, 0,870 ммоль) та K_2HPO_4 (268,1 мг, 1,539 ммоль) у ACN/вода (2:1, 9,4 мл) нагрівали до 90°C протягом 2 годин. Додавали ще $K_2S_2O_8$ (55,6 мг, 0,200 ммоль) та продовжували нагрівання протягом ще 2 годин. Реакційну суміш частково концентрували під вакуумом, потім гасили, використовуючи $NaHCO_3$, та екстрагували за допомогою EtOAc (3x). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Очищення хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-90 %), потім методом ВЕРХ (OBD C18, 5 мкм, 30×100 мм, 30-70 % ACN/ H_2O /0,1 % ТФОК буфер протягом 18 хвил., 60 мл/хвил.), забезпечувало одержання необхідної сполуки (157 мг, 53 %) у вигляді білої твердої речовини. PXMC: $R_t=0,80$ хвил., $m/z=445,2$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 5. Третбутил ((2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)карбамат. У продукту азотом колбу, що містить продукт з попередньої стадії (93,2 мг, 0,210 ммоль) та Pd-C (18 мг), додавали етанол (1,6 мл), потім метанол (0,4 мл). Колбу із суспензією вакуумували та заповнювали H_2 (3x). Реакційну суміш перемішували у атмосфері H_2 протягом 2 годин. Отриману чорну суспензію фільтрували через целіт, елюючи метанолом. Фільтрат концентрували під вакуумом, та неочищений залишок використовували без очищення на стадії 6. PXMC: $R_t=0,46$ хвил., $m/z=311,1$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 6. Бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((трет-бутоксикарбоніл)-аміно)метил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилат. До розчину (Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)оцтової кислоти (120 мг, 0,213 ммоль), третбутил ((2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)карбамату (65,2 мг, 0,210 ммоль) та HATU (86 мг, 0,22 ммоль) у ДМФА (2,1 мл) при 0°C додавали DIPEA (0,073 мл, 0,420 ммоль). Після перемішування протягом 16 годин, реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc та промивали водним 5 % розчином LiCl. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3x), та об'єднані органічні шари промивали водним 5 % розчином LiCl, насиченим водним розчином $NaHCO_3$, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Очищення неочищеного залишку хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-90 %) забезпечувало одержання названої сполуки (144 мг, 82 %). PXMC: $R_t=1,12$ хвил., $m/z=830,5$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 7. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((третбутоксикарбоніл)-аміно)метил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((третбутоксикарбоніл)-аміно)метил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропан-карбоксилату (140 мг, 0,170 ммоль) у ДМФА (848 мкл) при 0°C додавали $SO_3 \cdot$ ДМФА (54,4 мг, 0,355 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2,5 годин, після чого додавали ще $SO_3 \cdot$ ДМФА (27,4 мг, 0,170 ммоль). Через ще 22 години, розчин розводили за допомогою EtOAc та виливали у холодний водний 5 % розчин LiCl. Шари розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2x). Об'єднані органічні шари промивали водним 5 % розчином LiCl, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням 163,1 мг неочищеного матеріалу, який використовували на стадії 8 без додаткового очищення. PXMC: $R_t=1,01$ хвил., $m/z=910,5$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 8. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)-аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)-окси)циклопропанкарбонова кислота



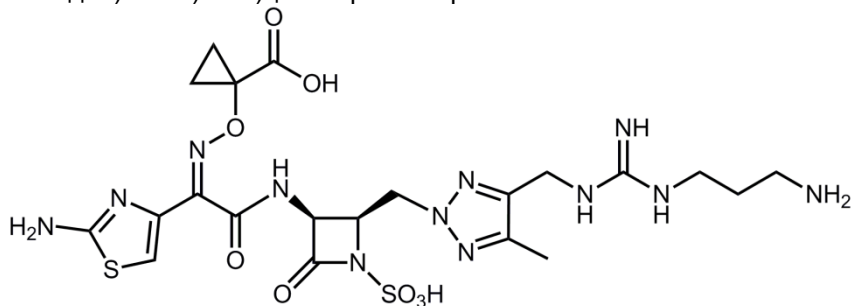
Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрілокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (155 мг, 0,170 ммоль), ДХМ (1,70 мл), анізол (37 мкл, 0,34 ммоль) та ТФОК (0,787 мл, 10,2 ммоль). Неочищений матеріал очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSELECT C18, 5 мкм, 30×100 мм, ACN-H₂O w/буфер 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (55 мг, 57 %) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини. РХМС: R_t=0,49 хвил., m/z=544,1 (M+1). Метод 2m_acidic_polar. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,04 (с, 1H), 5,46 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,91-4,84 (м, 1H), 4,84-4,76 (м, 1H), 4,62-4,56 (м, 1H можливо; перекривається піком залишкового розчиннику), 4,13 (с, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,32-1,18 (м, 2H), 1,18-1,00 (м, 2H).

Приклад 144. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((3-аміно-пропіл)гуанідино)-метил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-аміно-тіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота

Стадія 1. Третбутил (3-((третбутоксикарбоніл)аміно)-пропіл)-((третбутоксикарбоніл)-іміно)(1H-піразол-1-іл)метил)-карбамат. До дуже холодного розчину третбутил ((третбутоксикарбоніл)аміно)(1H-піразол-1-іл)метил)-карбамату (500 мг, 1,611 ммоль), третбутил (3-гідроксипропіл)карбамату (282 мг, 1,611 ммоль) та трифенілфосфіну (634 мг, 2,417 ммоль), розчинених у ТГФ (16 мл), додавали DIAD (470 мкл, 2,417 ммоль), та перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом, та неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан) з одержанням названої сполуки (600 мг, 80 %). РХМС: R_t=1,02 хвил., m/z=468,4 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((Z)-4-(третбутоксикарбоніл)-3-((третбутоксикарбоніл)іміно)-11,11-диметил-9-оксо-10-окса-2,4,8-триазадодецил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота. До розчину 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((амінометил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропан-карбонової кислоти (33,9 мг, 0,062 ммоль) та третбутил (3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)-((третбутоксикарбоніл)-іміно)(1H-піразол-1-іл)метил)-карбамату (54,2 мг, 0,116 ммоль) у ДМФА (624 мкл) при 0°C додавали DIPEA (32,7 мкл, 0,187 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин, розчин концентрували під вакуумом та використовували без додаткового очищення. РХМС: R_t=0,75 хвил., m/z=943,7 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((3-амінопропіл)-гуанідино)метил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((Z)-4-(трет-бутоксикарбоніл)-3-((третбутоксикарбоніл)іміно)-11,11-диметил-9-оксо-10-окса-2,4,8-триазадодецил)-5-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонову кислоту (58,5 мг, 0,062 ммоль), ДХМ (621 мкл), анізол (20,4 мкл, 0,186 ммоль) та ТФОК (427 мкл, 4,55 ммоль). Реакційну суміш розводили льодяною водою (1 мл), та шари розділяли. Органічний шар екстрагували водою (1 мл), та об'єднані водні шари промивали за допомогою ДХМ (1 мл) та потім очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSELECT C18, 5 мкм, 30×100 мм, 1-20 % ACN/H₂O w/буфер 0,1 % мурашиної кислоти протягом 18 хвилин, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (19 мг, 44 %) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини. РХМС: R_t=0,54 хвил., m/z=643,2 (M+1). Метод 2m_acidic_polar. ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,11 (с, 1H), 5,62 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,01-4,94 (м, 1H), 4,91-4,74 (м, 2H можливо; перекривається піком залишкового розчиннику), 4,50 (уш.с, 2H), 3,36 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,11 (т, J=7,8 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,01 (п, J=7,2 Гц, 2H), 1,35-1,25 (м, 2H), 1,21-1,05 (м, 2H).

Приклад 145. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(1-(3-(3-аміно-пропіл)гуанідино)етил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота

5 Стадія 1. 1-(2H-1,2,3-триазол-4-іл)етанол. До розчину бут-3-ин-2-олу (3,63 г, 50,2 ммоль) у ДМФА (40 мл) та MeOH (10 мл) додавали азидотриметилсилан (10,22 мл, 75 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували та фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували до ~25 мл та безпосередньо використовували на наступній стадії. PXMC: $R_t=0,16$ хвил., $m/z=113,8$ (M+1). Метод 2m_acidic_polar.

10 Стадія 2. 4-(1-((третбутилдифенілсиліл)окси)етил)-1H-1,2,3-триазол. До розчину 1-(1H-1,2,3-триазол-4-іл)етанолу (50,2 ммоль) та імідазолу (5,13 мг, 75 ммоль) у ДХМ (50 мл) при 0°C додавали TBDPSCI (14,6 мл, 55,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, суміш фільтрували через шар целіту та потім концентрували досуха. Отриманий залишок розчиняли у EtOAc, промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували. Очищення неочищеного залишку хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 5-25 %) забезпечувало одержання названої сполуки (8,16 г, 46 %) у вигляді жовтого масла. PXMC: $R_t=1,09$ хвил., $m/z=352,1$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,71 (д, J=6,5 Гц, 2H) 7,64-7,54 (м, 3H) 7,49-7,28 (м, 6H) 5,14 (кв., J=6,3 Гц, 1H) 1,46 (дд, J=6,3, 3,0 Гц, 3H) 1,08 (с, 9H).

20 Стадія 3. Бензил ((2R, 3S)-2-((4-(1-((третбутилдифеніл-силіл)окси)етил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-1-(2,4-диметокси-бензил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину 4-(1-((третбутилдифенілсиліл)окси)етил)-1H-1,2,3-триазолу (2,42 г, 6,88 ммоль), бензил ((2S, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(гідрокси-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-карбамату (2,76 г, 6,88 ммоль) та PPh_3 (2,17 мг, 8,26 ммоль) у ТГФ (35 мл) при 0°C додавали по краплям DIAD (1,60 мл, 8,26 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, потім концентрували під вакуумом. Очищення неочищеного залишку хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 30-60 %) забезпечувало одержання названої сполуки (4,32 г, 85 %) у вигляді твердої речовини. PXMC: $R_t=1,12$ хвил., $m/z=734$ (M+1). Метод 2m_acidic.

30 Стадія 4. Бензил ((2R, 3S)-2-((4-(1-((третбутилдифеніл-силіл)окси)етил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-((4-(1-((третбутилдифенілсиліл)окси)етил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-1-(2,4-диметокси-бензил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (2,50 г, 3,41 ммоль) у ACN/вода (2:1, 45 мл) при кімнатній температурі додавали $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,57 мг, 5,79 ммоль) та K_2HPO_4 (949 мг, 5,45 ммоль). Суміш нагрівали до 90°C у атмосфері азоту при перемішуванні протягом 6 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом для видалення ACN. До отриманої суспензії додавали EtOAc та воду. Органічний шар відділяли, та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2x). Органічні фази об'єднували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Очищення неочищеного залишку хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 30-60 %) забезпечувало одержання названої сполуки (1,35 г, 68 %). PXMC: $R_t=1,18$ хвил., $m/z=584,3$ (M+1). Метод 2m_acidic.

40 Стадія 5. Бензил ((2R, 3S)-2-((4-(1-гідроксиетил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. Суміш ((2R, 3S)-2-((4-(1-((третбутилдифенілсиліл)окси)-етил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (1,35 г, 2,31 ммоль) та TBAF (1 M у ТГФ, 4,63 мл, 4,63 ммоль) у ТГФ (23 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник видаляли, та залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан) з одержанням названої сполуки (450 мг, 56 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. PXMC: $R_t=0,53$ хвил., $m/z=346,1$ (M+1). Метод 2m_acidic.

50 Стадія 6. Третбутил (1-(2-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)-карбоніл)аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)етил)((Z)-((третбутоксикарбоніл)-іміно)(1H-піразол-1-іл)-метил)карбамат. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-((4-(1-гідрокси-етил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (460 мг, 1,33 ммоль), (E)-третбутил (((третбутоксикарбоніл)-іміно)(1H-піразол-1-іл)метил)карбамату (455 мг, 1,465 ммоль) та трифенілфосфіну (419 мг, 1,60 ммоль) у ТГФ (7 мл) при 0°C додавали по краплям DIAD (0,311 мл, 1,598 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та концентрували досуха. Очищення неочищеного залишку хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 30-60 %) забезпечувало одержання названої сполуки (190 мг, 22 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. PXMC: $R_t=0,99$ хвил., $m/z=638,4$ (M+1). Метод 2m_acidic.

60 Стадія 7. Суміш третбутил (1-(2-(((2R, 3S)-3-(((бензил-окси)карбоніл)аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)етил)((Z)-((третбутоксикарбоніл)іміно)-(1H-піразол-1-іл)метил)карбамату (190 мг, 0,298 ммоль) та третбутил (3-амінопропіл)карбамату (57,1 мг, 0,328 ммоль) у ACN (1490 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин.

Розчинник потім видаляли під вакуумом, та неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 50-80 %), отримуючи потрібну сполуку (100 мг, 45 %). РХМС: $R_f=0,91$ хвил., $m/z=744,5$ (M+1). Метод 2m_acidic.

5 Стадія 8. Суміш продукту, отриманого на стадії 7 (100 мг, 0,134 ммоль), та 10 % Pd-C (30 мг, 0,134 ммоль) у EtOH (2 мл) та MeOH (1 мл) перемішували у атмосфері водню протягом 4 годин. Паладій відфільтровували через шар целіту, та розчинник видаляли з одержанням неочищеного матеріалу, який використовували на стадії 9 без додаткового очищення. РХМС: $R_f=0,68$ хвил., $m/z=610,4$ (M+1). Метод 2m_acidic.

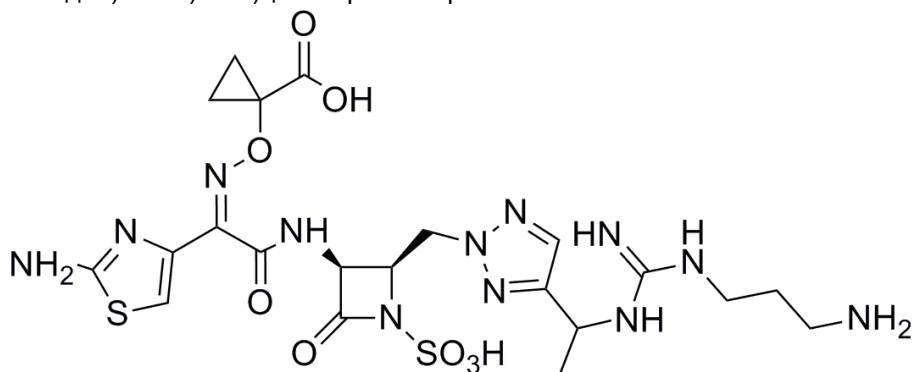
10 Стадія 9. Бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((E)-3-(третбутоксикарбоніл)-4-((третбутоксикарбоніл)іміно)-12,12-диметил-10-оксо-11-окса-3,5,9-триазатридекан-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропан-карбоксилат. До розчину (Z)-2-((1-((бензгідрилокси)-карбоніл)циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)оцтової кислоти (76 мг, 0,13 ммоль) та DIPEA (35,1 мкл, 0,201 ммоль) у ДХМ/ДМФА (2:1, 1,34 мл) при 0°C додавали

15 НАТУ (61,1 мг, 0,161 ммоль). Цю суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. До суміші додавали продукт, отриманий на стадії 8 (82 мг, 0,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, потім розводили за допомогою EtOAc (60 мл), промивали насиченим водним розчином Na_2CO_3 , сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Очищення неочищеного залишку хроматографією на силікагелі

20 (EtOAc-гептан, 40-60 %) забезпечувало одержання названої сполуки (150 мг, 99 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХМС: $R_f=1,12$ хвил., $m/z=1129,8$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 10. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((E)-3-(третбутоксикарбоніл)-4-((третбутоксикарбоніл)іміно)-12,12-диметил-10-оксо-11-окса-3,5,9-триазатридекан-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До розчину бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((E)-3-(третбутоксикарбоніл)-4-((третбутоксикарбоніл)іміно)-12,12-диметил-10-оксо-11-окса-3,5,9-триазатридекан-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилату (150 мг, 0,133 ммоль) у ДМФА (1 мл) при 0°C додавали комплекс $\text{SO}_3 \cdot \text{ДМФА}$ (203 мг, 1,33 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали холодним сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок використовували без очищення на стадії 11. РХМС: $R_f=1,15$ хвил., $m/z=1210,5$ (M+1). Метод 2m_acidic.

30 Стадія 11. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((1-(3-(3-аміно-пропіл)гуанідино)етил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота



40 Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((E)-3-(третбутоксикарбоніл)-4-((третбутоксикарбоніл)іміно)-12,12-диметил-10-оксо-11-окса-3,5,9-триазатридекан-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфову кислоту (0,133 ммоль), ТФОК (410 мкл, 5,32 ммоль), анізол (29 мкл, 0,27 ммоль) та ДХМ (1,33 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0°C та розводили ДХМ та льодяною водою, після чого шари розділяли. Водний шар очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою

45 фазою (XSELECT, C18 5 мкм 30×100 мм; ACN-вода з 0,1 % мурашиної кислоти), отримуючи названу сполуку (34 мг, 39 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_f=0,52$ хвил., $m/z=643,2$ (M+1). Метод 2m_acidic_polar. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O , отримано у вигляді 1:1 суміші діастереомерів) δ 7,79 (с, 1H) 7,77 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,64 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,61 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,05-4,73 (м, 8H можливо; частково перекритий піком залишкового розчиннику, 3,39-3,32 (м, 4H),

3,13-3,05 (м, 4H), 2,00 (п, J=7,0 Гц, 4H), 1,64 (д, J=3,6 Гц, 3H), 1,63 (д, J=3,7 Гц, 3H), 1,37-1,28 (м, 4H), 1,21-1,12 (м, 4H).

Приклад 146. 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((4-((S)-1-((3-аміно-пропіл)аміно)етил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота

Стадія 1. (R)-бут-3-ин-2-ілметансульфонат. До розчину R-(+)-3-бутин-2-олу (1000 мг, 14,27 ммоль) та DIPEA (3,72 мл, 21,4 ммоль) у ДХМ (50 мл) при 0°C додавали метансульфонілхлорид (1,44 мл, 18,6 ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин, потім розводили за допомогою ДХМ, промивали 0,2 N водним розчином HCl, потім насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (2,093 г, 99 %) у вигляді світло-помаранчевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 5,28 (м, J=6,7, 2,1 Гц, 1H) 3,12 (с, 3H) 2,71 (д, J=2,2 Гц, 1H) 1,66 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Стадія 2. (S)-третбутил (3-(бут-3-ин-2-іламіно)пропіл)-карбамат. Розчин (R)-бут-3-ин-2-ілметансульфонату (2189 мг, 14,77 ммоль) у ACN (10 мл) додавали по краплям до суспензії третбутил (3-амінопропіл)карбамату (2831 мг, 16,25 ммоль) та карбонату калію (2446 мг, 17,72 ммоль) у ACN (50 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, після чого суспензію фільтрували, та фільтрат концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-8 %) з одержанням названої сполуки (570 мг, 17 %) у вигляді світло-помаранчевого масла. PXMC: R_f=0,43 хвил., m/z=227,0 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. (S)-третбутил бут-3-ин-2-іл(3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)-карбамат. Суміш (S)-третбутил (3-(бут-3-ин-2-іламіно)пропіл)карбамату (570 мг, 2,52 ммоль), дитретбутил-дикарбонату (1,10 г, 5,04 ммоль) та насиченого водного розчину NaHCO₃ (17 мл) у ДХМ (16,8 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, після чого два шари розділяли, та органічний шар сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Очищення хроматографією на силікагелі (MeOH-ДХМ, 0-5 %) забезпечувало одержання названої сполуки (710 мг, 86 %) у вигляді в'язкого масла. PXMC: R_f=0,99 хвил., m/z=327,1 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. (S)-третбутил (1-(2H-1,2,3-триазол-4-іл)етил)(3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)карбамат. Суміш (S)-третбутил бут-3-ин-2-іл(3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)-карбамату (710 мг, 2,18 ммоль), азидотриметилсилану (452 мкл, 3,26 ммоль) та йодиду міді(І) (21 мг, 0,11 ммоль) у ДМФА/MeOH (1:1, 3,4 мл) нагрівали до 100°C протягом 8 годин. Після охолодження, суміш фільтрували через шар целіту, та фільтрат концентрували під вакуумом та очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 30-80 %) з одержанням названої сполуки (636 мг, 79 %) у вигляді масла. PXMC: R_f=0,78 хвил., m/z=370,1 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 5. До розчину (S)-третбутил (1-(1H-1,2,3-триазол-4-іл)етил)(3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)карбамату (636 мг, 1,72 ммоль), бензил ((2S, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(гідроксиметил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (689 мг, 1,72 ммоль) та трифенілфосфіну (542 мг, 2,07 ммоль) у ТГФ (8,6 мл) при 0°C додавали по краплям DIAD (402 мкл, 2,07 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 годин, суміш концентрували під вакуумом. Очищення хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 30-60 %) забезпечувало одержання потрібної сполуки (970 мг, 75 %) у вигляді білої твердої речовини. PXMC: R_f=1,08 хвил., m/z=752,1 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 6. Суміш продукту, отриманого на стадії 5 (970 мг, 1,29 ммоль), K₂S₂O₈ (611 мг, 2,19 ммоль) та K₂HPO₄ (360 мг, 2,06 ммоль) у ACN/вода (2:1, 15 мл) нагрівали до 90°C у атмосфері азоту протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом для видалення ACN. Суміш розподіляли між EtOAc/вода та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc, та об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Очищення хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 50-100 %) забезпечувало одержання потрібної сполуки (443 мг, 57 %). PXMC: R_f=0,95 хвил., m/z=602,4 (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 7. Третбутил ((S)-1-(2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксо-азетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)етил)(3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропіл)карбамат. Суміш продукту, отриманого на стадії 6 (443 мг, 0,736 ммоль), та 10 % Pd/C (100 мг) у EtOH/MeOH (2:1, 15 мл) перемішували у атмосфері водню протягом 4 годин, після чого суміш фільтрували через целіт, та розчинник видаляли під вакуумом з одержанням названої сполуки (кількісно), яку безпосередньо використовували без додаткового очищення. PXMC: R_f=0,68 хвил., m/z=468,3 (M+1). Метод 2m_acidic.

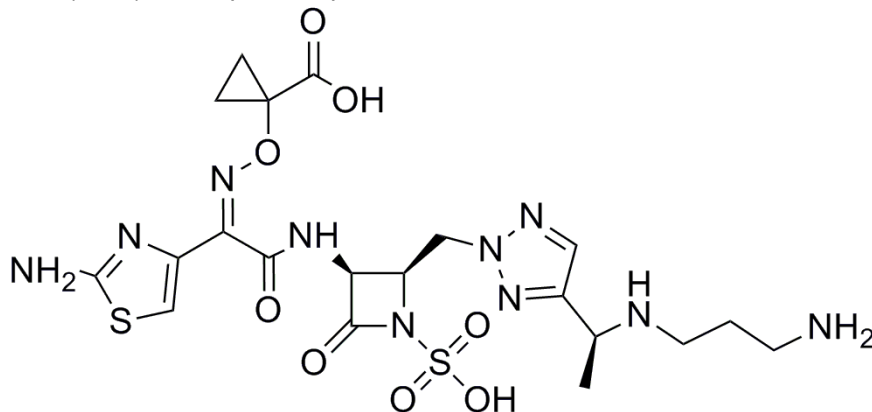
Стадія 8. Бензгідріл 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-((4-((S)-1-((третбутоксикарбоніл)(3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)-аміно)етил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-

іл)-аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат

До суміші (Z)-2-((1-((бензгідрілокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)оцтової кислоти (416 мг, 0,736 ммоль), третбутил ((S)-1-(2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)етил)(3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)карбамату (0,736 ммоль) та DIPEA (193 мкл, 1,10 ммоль) у ДХМ/ДМФА (5:1, 7,3 мл) при 0°C додавали НАТУ (308 мг, 0,810 ммоль). Після перемішування при 0°C протягом 1 години, суміш розводили за допомогою EtOAc, промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та концентрували під вакуумом. Очищення хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 50-90 %) забезпечувало одержання потрібної сполуки (700 мг, 96 %) у вигляді червоної твердої речовини. PXMC: $R_t=1,17$ хвил., $m/z=987,7$ (M+1). Метод 2m_acidic. Методом хіральній надкритичної флюїдної хроматографією (SFC) (SFC-X5, CO₂/EtOH=90/10, SFC=5 мл/хвил., колонка AD, Rt=12,28 хвил.) було підтверджено утворення індивідуального діастереомеру.

Стадія 9. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрілокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((S)-1-((третбутоксикарбоніл)(3-((третбутоксикарбоніл)аміно)етил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До бензгідріл 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((S)-1-((третбутоксикарбоніл)(3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)-аміно)етил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилату (700 мг, 0,709 ммоль) у ДМФА (3,5 мл) при 0°C додавали SO₃·ДМФА (760 мг, 4,96 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого додавали ще 3 еквіваленту SO₃·ДМФА та перемішували протягом ще 2 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc, промивали водним 5 % розчином LiCl (2x), сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (кількісно), яку використовували безпосередньо без додаткового очищення. PXMC: $R_t=1,07$ хвил., $m/z=1067,6$ (M+1). Метод 2m_acidic.

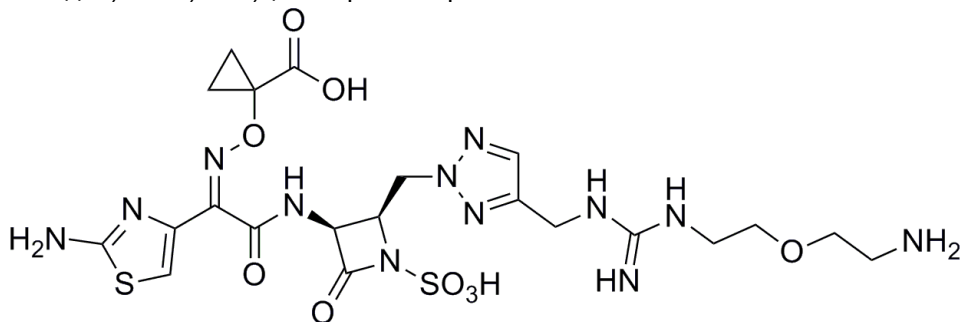
Стадія 10. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((S)-1-((3-аміно-пропіл)аміно)етил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрілокси)карбоніл)циклопропокси)-іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-((S)-1-((третбутоксикарбоніл)(3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)аміно)етил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-азетидин-1-сульфонову кислоту (0,709 ммоль), анізол (153 мг, 1,42 ммоль), ТФОК (273 мкл, 35,5 ммоль) та ДХМ (7,1 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0°C та розводили ДХМ та льодяною водою. Після інтенсивного перемішування, два шари розділяли, та водний шар очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSELECT, C18, 5 мкм 30×100 мм ACN-вода з 0,1 % мурашиної кислоти), отримуючи названу сполуку (110 мг, 25 %) у вигляді білої твердої речовини. PXMC: $R_t=0,50$ хвил., $m/z=601,3$ (M+1). Метод 2m_acidic_polar; ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,87 (с, 1H) 7,04 (с, 1H) 5,61 (д, J=5,6 Гц, 1H) 5,04-4,97 (м, 1H) 4,89 (д, J=5,4 Гц, 2H) 4,69-4,62 (м, 1H) 3,13-3,00 (м, 4H) 2,04 (т, J=4,0 Гц, 2H) 1,68 (д, J=6,9 Гц, 3H) 1,23 (т, J=3,9 Гц, 2H) 1,11-1,02 (м, 2H).

Приклад 147. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((3-(2-(2-аміно-етокси)етил)гуанідино)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-

етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 119, використовуючи третбутил (2-(2-((іміно(метилтіо)метил)аміно)етокси)етил)-карбамат. PXMC: $R_t=0,31$ хвил., $m/z=659,0$ ($M+1$).
 5 Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ м.ч. 7,61 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,47 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,87 (кв., $J=5,6$ Гц, 1H), 4,81-4,70 (м, 2H можливо; частково перекритий піком залишкового розчиннику, 4,42 (с, 2H), 3,66-3,54 (м, 4H), 3,32 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,13-3,06 (м, 2H), 1,28-0,93 (м, 4H).

Приклад 148. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-((3-аміно-пропіл)-1-метилгуанідино)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксо-етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота
 10

Стадія 1. Третбутил (3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)-(((третбутоксикарбоніл)-іміно)(1H-піразол-1-іл)метил)карбамат. До дуже холодного розчину третбутил
 15 (((третбутоксикарбоніл)-аміно)(1H-піразол-1-іл)метил)карбамату (500 мг, 1,61 ммоль), третбутил (3-гідроксипропіл)карбамату (282 мг, 1,611 ммоль) та трифенілфосфіну (634 мг, 2,42 ммоль) у ТГФ (16 мл) додавали DIAD (470 мкл, 2,42 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, після чого леткі компоненти видаляли під вакуумом. Очищення
 20 хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-100 %) забезпечувало одержання названої сполуки (600 мг, 80 %). PXMC: $R_t=1,02$ хвил., $m/z=468,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. Бензил ((2R, 3S)-2-(((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. Суміш бензил ((2R, 3S)-2-(((4-гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-
 25 азетидин-3-іл)карбамату (360 мг, 1,09 ммоль) та MnO_2 (2,36 г, 27,2 ммоль) у ТГФ (11 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого суміш фільтрували через целіт та концентрували. Отриманий матеріал (340 мг, 95 %) використовували без очищення на стадії 3.

Стадія 3. Бензил ((2R, 3S)-2-(((4-((метиламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-(((4-форміл-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (340 мг, 1,03 ммоль) у DCE (10 мл) додавали MeNH_2
 30 (1032 мкл, 2,065 ммоль). Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі, додавали триацетоксиборгідрид натрію (438 мг, 2,07 ммоль), та суміш перемішували протягом ночі, після чого гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 при 0°C та екстрагували за допомогою EtOAc (2x). Органічні екстракти об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений матеріал (кількісно) використовували без очищення на стадії 4.

Стадія 4. Розчин бензил ((2R, 3S)-2-(((4-((метиламіно)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-карбамату (93 мг, 0,27 ммоль), третбутил (3-((третбутоксикарбоніл)аміно)пропіл)-(((третбутоксикарбоніл)іміно)(1H-піразол-1-іл)-метил)карбамату (152 мг,
 35 0,324 ммоль), DIPEA (94 мкл, 0,540 ммоль) у ACN (1800 мкл) нагрівали до 90°C протягом ночі. Усі леткі компоненти видаляли під вакуумом, та очищення неочищеного залишку хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан) забезпечувало одержання потрібного продукту. PXMC: $R_t=0,94$ хвил., $m/z=744,6$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

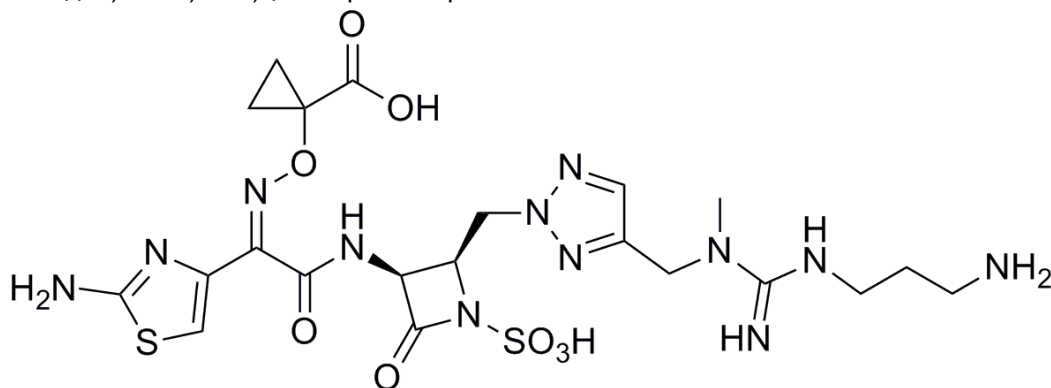
Стадія 5. Суміш продукту зі стадії 4 (46 мг, 0,062 ммоль) та Pd на C (10 мас. %, 23 мг) у EtOH/MeOH (4:1, 620 мкл) перемішували у атмосфері водню протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та концентрували, та отриманий матеріал (кількісно)
 40 безпосередньо використовували без додаткового очищення.

Стадія 6. Бензгідріл 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-(((4-(трет-бутоксикарбоніл)-3-((третбутоксикарбоніл)іміно)-2,11,11-три-метил-9-оксо-10-окса-2,4,8-триазадодецил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилат. Розчин (Z)-2-(((1-((бензгідрілокси)-карбоніл)циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)оцтової
 50 кислоти (30,9 мг, 0,057 ммоль), DIPEA (30,1 мкл, 0,172 ммоль) та HATU (26,2 мг, 0,069 ммоль) у

ДХМ/ДМФА (1:1, 574 мкл) перемішували протягом 20 хвилин, після чого додавали продукт зі стадії 5 (35 мг, 0,057 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ще 2 годин, після чого леткі компоненти видаляли під вакуумом, та матеріал розводили за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували під вакуумом. Очищення хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан) забезпечувало одержання названої сполуки. РХМС: R_t=1,11 хвил., m/z=1029,9 (M+1). Метод 2m_acidic.

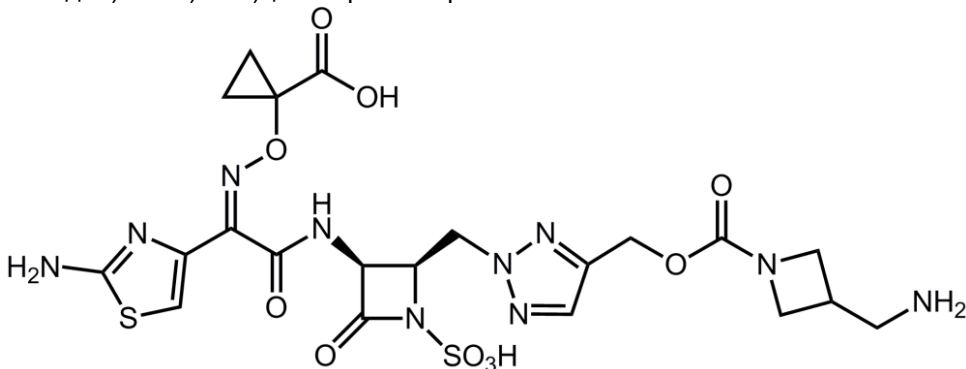
Стадія 7. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(4-(третбутоксикарбоніл)-3-((третбутоксикарбоніл)іміно)-2,11,11-триметил-9-оксо-10-окса-2,4,8-триазадодецил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До дуже холодного розчину бензгідрил 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-(4-(третбутоксикарбоніл)-3-((третбутоксикарбоніл)іміно)-2,11,11-триметил-9-оксо-10-окса-2,4,8-триазадодецил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропан-карбоксилату (32 мг, 0,028 ммоль) у ДМФА (283 мкл) додавали SO₃-ДМФА (43,4 мг, 0,283 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин, реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ та концентрували під вакуумом. Цей неочищений залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 8. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((3-(3-амінопропіл)-1-метилгуанідино)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота



Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((4-(4-(третбутоксикарбоніл)-3-((третбутоксикарбоніл)іміно)-2,11,11-триметил-9-оксо-10-окса-2,4,8-триазадодецил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфову кислоту (27 мг, 0,022 ммоль), ТФОК (103 мкл, 1,34 ммоль) та ДХМ (223 мкл). Неочищений матеріал очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSELECT C18, 5 мкм, 30×100 мм, ACN/H₂O w/буфер 0,1 % мурашиної кислоти), отримуючи названу сполуку (1,1 мг, 7 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС: R_t=0,32 хвил., m/z=643,3 (M+1). Метод 2m_acidic. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ м.ч. 7,65 (с, 1H) 7,00 (с, 1H) 5,48 (д, J=5,7 Гц, 1H) 4,89-4,83 (м, 1H) 4,60-4,45 (м, 2H) 3,25 (тд, J=6,9, 3,6 Гц, 2H) 2,95 (т, J=7,7 Гц, 2H) 2,91 (с, 3H) 1,98-1,74 (м, 2H) 1,23-1,10 (м, 2H) 1,05-1,00 (м, 2H).

Приклад 149. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((3-(амінометил)-азетидин-1-карбоніл)-окси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.

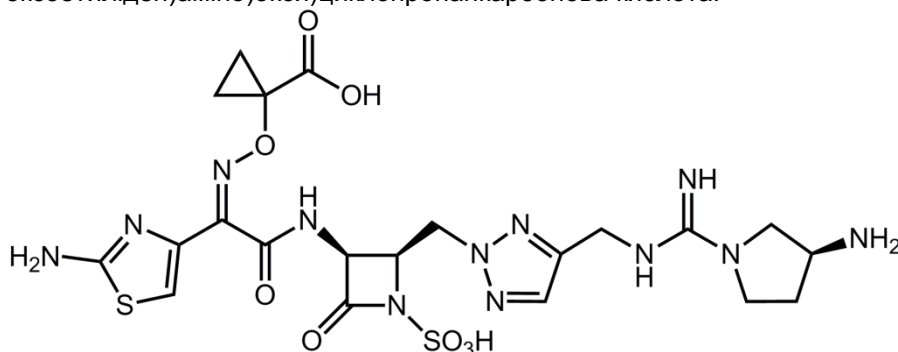


Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 126, використовуючи (2-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-оксазетидин-2-іл)-метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил 3-(((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)азетидин-1-карбоксилат на стадії 2. PXMC: $R_t=0,52$ хвил., $m/z=643,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic_polar. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,83 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,61 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 5,25-5,16 (м, 2H), 5,08-4,97 (м, 2H), 4,93-4,86 (м, 1H можливо; частково перекритий піком залишкового розчинника), 4,22 (т, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,89-3,77 (м, 2H), 3,32 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,07-2,95 (м, 1H), 1,49-1,37 (м, 2H), 1,34-1,19 (м, 2H).

Синтез (2-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-оксазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил 3-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)азетидин-1-карбоксилату. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадія 2, використовуючи (2-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-1-(2,4-диметокси-бензил)-4-оксазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил 3-(((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)азетидин-1-карбоксилат (410 мг, 0,591 ммоль), $K_2S_2O_8$ (272 мг, 1,01 ммоль) та K_2HPO_4 (165 мг, 0,946 ммоль) у ACN:вода (2:1, 7,2 мл) при нагріванні протягом 5 годин при 90°C. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 30-90 %), отримуючи названу сполуку (80 мг, 25 %) у вигляді твердої речовини. PXMC: $R_t=0,78$ хвил., $m/z=544,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

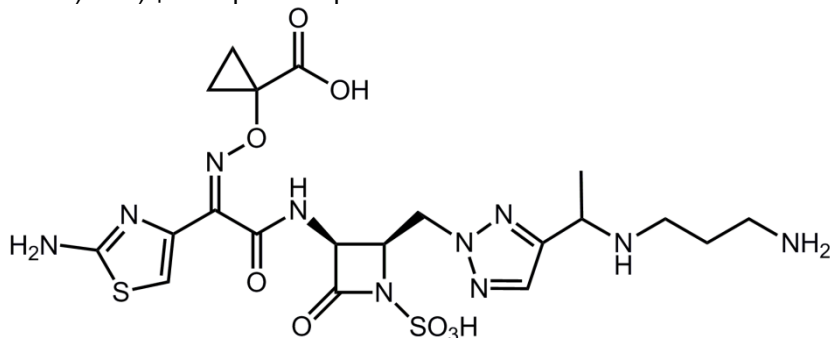
Синтез (2-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил 3-(((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)азетидин-1-карбоксилату. У сцинтиляційний флакон об'ємом 20 мл завантажували бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксазетидин-3-іл)карбамат (660 мг, 1,37 ммоль, отриманий як побічний продукт при синтезі проміжної сполуки V), CDI (252 мг, 1,51 ммоль) та ДХМ (11,4 мл). Після перемішування протягом 2 годин, додавали третбутил (азетидин-3-ілметил)карбамат (383 мг, 2,06 ммоль) та перемішували протягом ще 16 годин. Суміш концентрували під вакуумом та очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 40-90 %), отримуючи названу сполуку (410 мг, 43 %) у вигляді твердої речовини. $R_t=0,94$ хвил., $m/z=694,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Приклад 150. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((S)-3-аміно-піролідин-1-карбоксимідамідо)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 127, використовуючи (S)-третбутил піролідин-3-ілкарбамат на стадії 3. $R_t=0,25$ хвил., $m/z=641,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,55-10,15 (м, 1H), 8,06-7,78 (м, 1H), 7,66 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,59 (уш.с, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,74 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 5,23 (ддд, $J=14,6, 8,8, 5,5$ Гц, 1H), 4,90 (дт, $J=13,8, 3,7$ Гц, 1H), 4,71-4,60 (м, 1H), 4,59-4,35 (м, 3H), 3,90 (уш.с, 1H), 3,70-3,38 (м, 3H можливо; перекритий піком води), 2,30-2,15 (м, 1H), 2,09-1,98 (м, 1H), 1,30-1,13 (м, 2H), 1,13-0,98 (м, 2H).

Приклад 151. 1-(((Z)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((1-((3-амінопропіл)аміно)етил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 146, використовуючи 3-бромбут-1-ин на стадії 2. РХМС: $R_t=0,50$ хвил., $m/z=601,2$ ($M+1$). Метод $2m_acidic_polar$. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O , отримано у вигляді 1,3:1 суміші діастереомерів) δ 7,94 (с, 0,75H), 7,90 (с, 1H), 5,69 (д, $J=5,6$ Гц, 0,75H), 5,64 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,08 (кв., $J=5,5$ Гц, 1,8H), 4,97 (кв., $J=9,3$, 7,7 Гц, 3,9H), 4,76-4,68 (м, 1,7H можливо; частково перекритий піком залишкового розчиннику), 3,24-3,02 (м, 7,5H), 2,21-2,02 (м, 3,8H), 1,76 (д, $J=7,0$ Гц, 2,35H), 1,73 (д, $J=6,9$ Гц, 3,1H), 1,41-1,21 (м, 4,9H), 1,20-1,08 (м, 2,5H).

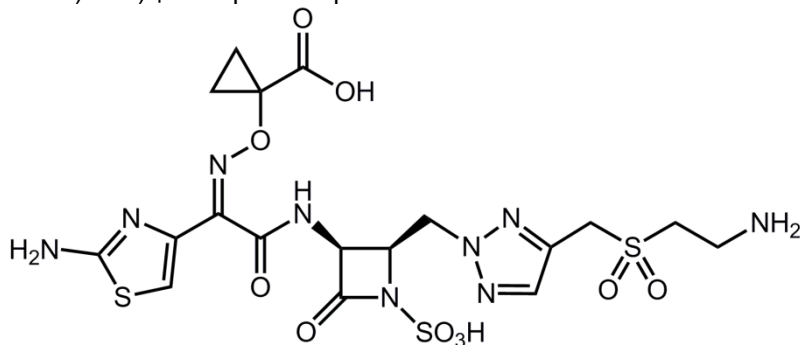
Приклад 152. 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-(((2-аміноетил)-сульфоніл)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.

Стадія 1. (2-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)-метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метилметан-сульфонат. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-((4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (100 мг, 0,302 ммоль, отриманого при синтезі проміжної сполуки V) у ДХМ (3,0 мл) при 0°C додавали ТЕА (84 мкл, 0,60 ммоль), потім метансульфонілхлорид (28,2 мкл, 0,362 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, розчин розводили за допомогою ДХМ, промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок використовували без додаткового очищення. РХМС: $R_t=0,66$ хвил., $m/z=410,2$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$.

Стадія 2. Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 138, стадія 1, використовуючи продукт зі стадії 1 (525 мг, 1,28 ммоль), третбутил (2-меркаптоетил)карбамат (273 мг, 1,53 ммоль), йодид натрію (192 мг, 1,28 ммоль) та карбонат цезію (836 мг, 2,56 ммоль) у ДМФА (12,8 мл). Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан) з одержанням продукту (190 мг, 30 %). РХМС: $R_t=0,80$ хвил., $m/z=491,2$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$.

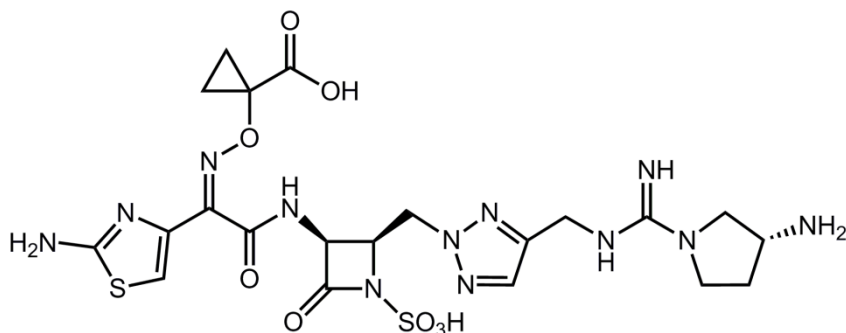
Стадія 3. До розчину продукту (190 мг, 0,387 ммоль) зі стадії 2 у ДХМ (3,9 мл) при 0°C додавали m-CPBA (147 мг, 0,852 ммоль). Після перемішування протягом 1 години, розчин розподіляли між сумішшю вода/ДХМ. Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ, та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан), отримуючи продукт (148 мг, 73 %). РХМС: $R_t=0,72$ хвил., $m/z=523,2$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$.

Стадія 4. 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-(((2-аміноетил)-сульфоніл)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфо-азетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 4, стадії 3-6. РХМС: $R_t=0,31$ хвил., $m/z=622,1$ ($M+1$). Метод $2m_acidic$. 1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 7,90 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,59 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,03 (кв., $J=5,6$ Гц, 1H), 4,91 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,78 (с, 2H можливо; перекривається піком залишкового розчиннику), 3,63-3,58 (м, 2H), 3,54-3,50 (м, 2H), 1,41-1,33 (м, 2H), 1,24 (т, $J=3,2$ Гц, 2H).

Приклад 153. 1-(((Z)-(2-(((2R, 3S)-2-(((R)-3-аміно-піролідин-1-карбоксимідамідо)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-оксоетиліден)аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Проводили синтез за таким же способом, як у прикладі 127, використовуючи (R)-третбутил піролідин-3-ілкарбамат на стадії 3. $R_t=0,30$ хвил., $m/z=641,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,51-9,87 (м, 1H), 8,07-7,75 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,59 (уш.с, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,73 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,22 (ddd, $J=15,1, 8,8, 5,4$ Гц, 1H), 4,94-4,85 (м, 1H), 4,70-4,59 (м, 1H), 4,59-4,36 (м, 3H), 3,97-3,83 (м, 1H), 3,70-3,38 (м, 3H можливо; перекривається піком води), 2,29-2,17 (м, 1H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,27-1,15 (м, 2H), 1,13-1,01 (м, 2H).

Приклад 154. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((5,6-дигідро-піроло[3,4-d][1,2,3]триазол-2(4H)-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота.

Стадія 1. Третбутил((4-хлорбут-2-ин-1-іл)окси)дифенілсилан. До розчину імідазолу (691 мг, 10,2 ммоль) та третбутилхлор-дифенілсилану (2,65 мл, 10,1 ммоль) у ДХМ (15,3 мл) при 0°C додавали 4-хлорбут-2-ин-1-ол (824 мкл, 9,18 ммоль). Після 2 годин перемішування при кімнатній температурі, розчин розводили сумішшю ДХМ/вода, та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (2х), та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок розчиняли у діоксані та повторно концентрували (2х), потім безпосередньо використовували без додаткового очищення.

Стадія 2. 5-(азидометил)-4-(((третбутилдифенілсиліл)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол. До розчину третбутил((4-хлорбут-2-ин-1-іл)окси)дифенілсилану (3,15 г, 9,18 ммоль) у суміші діоксан/вода (46 мл, 3:1) додавали хлорид амонію (982 мг, 18,4 ммоль), потім азид натрію (2,39 г, 36,8 ммоль). Двофазний розчин нагрівали до 75°C протягом 33 годин, після чого шари розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-35 %) з одержанням названої сполуки (1,692 г, 47 %) у вигляді білої твердої речовини. $R_t=1,11$ хвил., $m/z=393,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,54 (с, 1H), 7,71-7,63 (м, 4H), 7,49-7,36 (м, 6H), 4,87 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 1,58 (с, 2H), 1,07 (с, 9H).

Стадія 3. Третбутил ((4-(((третбутилдифенілсиліл)окси)-метил)-1H-1,2,3-триазол-5-іл)метил)карбамат. У колбу завантажували 5-(азидометил)-4-(((третбутилдифенілсиліл)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол (1,044 г, 2,420 ммоль), Вос-ангідрид (581 мг, 2,66 ммоль) та Pd-C (5 %, 200 мг). Після продування системи за допомогою N_2 , додавали EtOH (24,2 мл). Колбу з сумішшю потім вакуумували та заповнювали H_2 (3х). Після інтенсивного перемішування протягом 17 годин, систему продували за допомогою N_2 , та суспензію фільтрували через целіт та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-50 %) з одержанням названої сполуки (777 мг, 69 %) у вигляді білої твердої речовини. $R_t=1,12$ хвил., $m/z=467,1$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71-7,64 (м, 4H), 7,49-7,36 (м, 6H), 4,87 (с, 2H), 4,40 (уш.с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,08 (с, 9H).

Стадія 4. До розчину бензил ((2S, 3S)-1-(2,4-диметокси-бензил)-2-(гідроксиметил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (674 мг, 1,68 ммоль), третбутил ((4-(((третбутилдифенілсиліл)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-5-іл)метил)карбамату (777 мг, 1,67 ммоль) та трифенілфосфіну (525 мг, 2,00 ммоль) у ТГФ (16,7 мл) при 0°C додавали по краплям DIAD (414 мкл, 1,10 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 11 годин, суміш концентрували на силікагелі та очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-50 %) з одержанням продукту (1,196 г, 85 %) у вигляді білої твердої речовини. $R_t=1,31$ хвил., $m/z=849,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 5. Бензил ((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-5-(((трет-бутилдифенілсиліл)-окси)-метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину продукту зі стадії 4 (265 мг, 0,312 ммоль) у ДХМ (3,1 мл) при 0°C додавали ТФОК (721 мкл, 9,36

ммоль). Після перемішування при 0°C протягом 3 годин, розчин розводили за допомогою DCE та концентрували під вакуумом. Залишок повторно розчиняли у ДХМ та промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 . Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3х), та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок безпосередньо використовували без додаткового очищення. $R_f=1,03$ хвил., $m/z=749,4$ ($M+1$).
Метод 2m_acidic.

Стадія 6. Бензил ((2R, 3S)-2-((4-((третбутилдифенілсиліл)-окси)метил)-5-((2-нітрофенілсульфонамідо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-1-(2,4-диметокси-бензил)-4-оксоазетидин-3-іл)-карбамат. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-((4-(амінометил)-5-((третбутилдифенілсиліл)окси)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-1-(2,4-диметокси-бензил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (234 мг, 0,312 ммоль) у ДХМ (3,1 мл) при 0°C додавали 2-нітробензол-1-сульфонілхлорид (77,2 мг, 0,338 ммоль), потім TEA (87 мкл, 0,62 ммоль). Після 2,2 години перемішування при кімнатній температурі, розчин розводили за допомогою ДХМ та промивали водним 2 % розчином H_2SO_4 . Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (3х), та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-60 %), отримуючи названу сполуку (252 мг, 87 %) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини. $R_f=1,24$ хвил., $m/z=934,4$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 7. Бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((4-(гідроксиметил)-5-((2-нітрофенілсульфонамідо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)-карбамат. До розчину бензил ((2R, 3S)-2-((4-((третбутилдифенілсиліл)окси)метил)-5-((2-нітрофенілсульфонамідо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-1-(2,4-диметоксибензил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (252 мг, 0,270 ммоль) у ТГФ (2,8 мл) при 0°C додавали TBAF (1,0 М у ТГФ, 270 мкл, 0,270 ммоль). Після перемішування протягом 2,6 години, розчин розводили за допомогою EtOAc та частково концентрували під вакуумом. Додавали ще EtOAc разом з водним 2 % розчином H_2SO_4 та водою. Шари розділяли, та водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-100 %), отримуючи названу сполуку (165 мг, 88 %) у вигляді білої твердої речовини. $R_f=0,83$ хвил., $m/z=696,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 8. Бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((5-((2-нітрофеніл)-сульфоніл)-5,6-дигідропіроло[3,4-d][1,2,3]-триазол-2(4H)-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамат. До розчину бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((4-(гідроксиметил)-5-((2-нітрофенілсульфонамідо)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (165 мг, 0,237 ммоль) та трифенілфосфіну (91,6 мг, 0,349 ммоль) у ТГФ (11,9 мл) при 0°C додавали по краплям DIAD (72 мкл, 0,35 ммоль). Через 3 години, додавали ще трифенілфосфіну (46,4 мг, 0,177 ммоль), після чого охолоджували до 0°C, потім додавали DIAD (37 мкл, 0,18 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, розчин концентрували під вакуумом та очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-100 %) з одержанням названої сполуки (318 мг), яка була забруднена трифенілфосфіноксидом. $R_f=0,93$ хвил., $m/z=678,3$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 9. Третбутил 2-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)-аміно)-1-(2,4-диметокси-бензил)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-4,6-дигідропіроло[3,4-d][1,2,3]триазол-5(2H)-карбоксилат. До суспензії бензил ((2R, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-((5-((2-нітрофеніл)сульфоніл)-5,6-дигідропіроло[3,4-d][1,2,3]триазол-2(4H)-іл)метил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (241 мг, ~50 мас. %, ~0,178 ммоль) та карбонату калію (77,4 мг, 0,560 ммоль) у ДМФА (3,0 мл) додавали тіофенол (23,8 мкл, 0,231 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, додавали Вос-ангідрид (78 мг, 0,36 ммоль). Через ще 2 години, суспензію розводили за допомогою EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 . Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2х), та об'єднані органічні шари промивали водним 5 % розчином LiCl, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок об'єднували із залишками після проведення 2 подібних перетворень (15 мг та 20 мг) та очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-100 %) з одержанням названої сполуки (85,5 мг, 81 % сумарно). $R_f=0,96$ хвил., $m/z=593,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 8,21 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,40-7,27 (м, 5H), 6,92 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,49 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,40 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 5,00 (дд, J=9,6, 5,1 Гц, 1H), 4,65 (дд, J=14,0, 7,1 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=4,1, 6,2 Гц, 1H), 4,38-4,24 (м, 5H), 4,12 (кв., J=6,2 Гц, 1H), 3,86 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

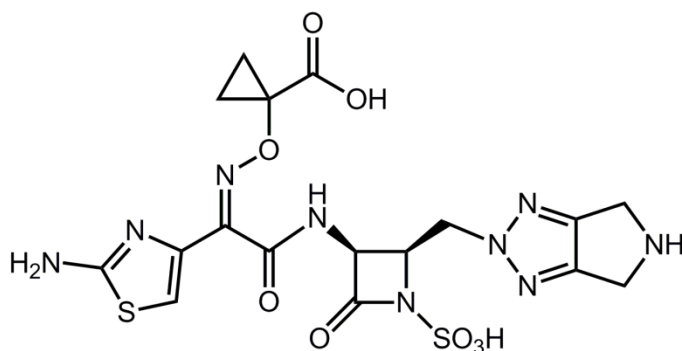
Стадія 10. Третбутил 2-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)-аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-4,6-дигідропіроло[3,4-d][1,2,3]триазол-5(2H)-карбоксилат. Суспендували третбутил 2-

((2R, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-1-(2,4-диметокси-бензил)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-4,6-дигідропіроло[3,4-d]-[1,2,3]триазол-5(2H)-карбоксилат (85,5 мг, 0,144 ммоль), пероксидисульфат калію (51,8 мг, 0,186 ммоль) та двохосновний фосфат калію (57 мг, 0,33 ммоль) у суміші ACN/вода (2 мл, 2:1) протягом 5 хвилин, потім нагрівали до 90°C протягом 1,5 годин. Додавали ще пероксидисульфату калію (13,9 мг, 0,050 ммоль), та суміш нагрівали протягом ще однієї години. Додавали ще пероксидисульфату калію (12,1 мг, 0,043 ммоль), та суміш нагрівали ще один час, після чого суспензію частково концентрували під вакуумом, потім розподіляли між насиченим водним розчином NaHCO_3 та EtOAc. Після розділення шарів, водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3x). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан, 0-100 %) з одержанням забрудненого продукту (33 мг), який повторно очищали методом ВЕРХ з оберненою фазою HPLC (XSELECT CSH, C18, 5 мкм, 30×100 мм, ACN/ H_2O з буфером 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.). Названу сполуку (12,1 мг, 19 %) отримували у вигляді білої твердої речовини. $R_t=0,78$ хвил., $m/z=433,2$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 8,40 (с, 1H), 8,17 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,42-7,26 (м, 5H), 5,05 (с, 2H), 5,04-4,99 (м, 1H), 4,58 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,40 (д, J=4,7 Гц, 4H), 4,22 (кв., J=6,5 Гц, 1H), 1,45 (с, 9H).

Стадія 11. Третбутил 2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-4,6-дигідропіроло[3,4-d][1,2,3]триазол-5(2H)-карбоксилат. Суспендували третбутил 2-(((2R, 3S)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-4,6-дигідропіроло[3,4-d][1,2,3]триазол-5(2H)-карбоксилат (11,8 мг, 0,027 ммоль) та Pd-C (5 %, 2,3 мг) у MeOH/EtOH (740 мкл, 1,7:1) у атмосфері N_2 , після чого систему вакуумували та заповнювали H_2 (3x). Після інтенсивного перемішування протягом 1,7 години, систему продували N_2 , та тверді речовини фільтрували через шприцевий фільтр з розміром пор 0,45 мкм. Фільтрат концентрували під вакуумом та використовували без додаткового очищення.

Стадія 12. Третбутил 2-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)-метил)-4,6-дигідропіроло[3,4-d][1,2,3]триазол-5(2H)-карбоксилат. До охолодженої (0°C) суспензії (Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)оцтової кислоти (15,3 мг, 0,028 ммоль), третбутил 2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)-метил)-4,6-дигідропіроло[3,4-d][1,2,3]триазол-5(2H)-карбоксилату (8,3 мг, 0,027 ммоль) та HATU (11,4 мг, 0,029 ммоль) у ДМФА (500 мкл) додавали DIPEA (9,5 мкл, 0,054 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин, суспензію розводили за допомогою EtOAc та промивали водним 5 % розчином LiCl. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3x), та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан) з одержанням названої сполуки (18,1 мг, 81 %) у вигляді білої твердої речовини. $R_t=1,08$ хвил., $m/z=828,5$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 13. (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((5-((третбутоксикарбоніл)-5,6-дигідропіроло-[3,4-d][1,2,3]триазол-2(4H)-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонова кислота. До розчину третбутил 2-(((2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)-ацетамідо)-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-4,6-дигідропіроло[3,4-d][1,2,3]триазол-5(2H)-карбоксилату (18,1 мг, 0,022 ммоль) у ДМФА (300 мкл) при 0°C додавали SO_3 -ДМФА (12,3 мг, 0,078 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, розчин охолоджували до 0°C та додавали ще SO_3 -ДМФА (22,2 мг, 0,141 ммоль). Через ще 4 години, розчин розводили при кімнатній температурі за допомогою EtOAc та промивали водним 5 % розчином LiCl. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2x), та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Залишок (отриманий кількісно) використовували без додаткового очищення. $R_t=0,96$ хвил., $m/z=908,4$ (M+1). Метод 2m_acidic.



Стадія 14. 1-(((Z)-((1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((5,6-дигідропіроло[3,4-d][1,2,3]триазол-2(4H)-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)аміно)окси)-циклопропанкарбонова кислота. Видаляли захисну групу за допомогою кислоти, використовуючи (2R, 3S)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрілокси)-карбоніл)циклопропокси)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-((5-третбутоксикарбоніл)-5,6-дигідро-піроло[3,4-d][1,2,3]триазол-2(4H)-іл)метил)-4-оксоазетидин-1-сульфонову кислоту (20 мг, 0,022 ммоль), анізол (5 мкл, 0,046 ммоль), ДХМ (300 мкл) та ТФОК (51 мкл, 0,66 ммоль). Неочищений залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з оберненою фазою (XSELECT CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи названу сполуку (7,3 мг, 60 %) у вигляді білого порошку. РХМС: $R_t=0,37$ хвил., $m/z=542,1$ (M+1). Метод 2m_acidic_polar; ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 7,18 (с, 1H), 5,51 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 5,01-4,92 (м, 2H), 4,87 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,61-4,35 (м, 4H), 1,42-1,32 (м, 2H), 1,32-1,23 (м, 2H).

Приклад 155. 1-(((Z)-((1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((S)-1,3-діаміно-пропіл)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)цикло-пропанкарбонова кислота

Приклад 156. 1-(((Z)-((1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((R)-1,3-діаміно-пропіл)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)цикло-пропанкарбонова кислота

Стадія 1. (S)-третбутил (1-((третбутилдифенілсиліл)окси)-4-оксобутан-2-іл)карбамат. До розчину (S)-третбутил (1-((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-4-гідроксибутан-2-іл)карбамату (синтезованого у відповідності з методикою, описаною у патентному документі WO2013124826 A1, використовуючи L-аспарагінову кислоту) (15,0 г, 33,8 ммоль) та DIPEA (29,5 мл, 169 ммоль) у ДХМ (50 мл) при 0°C додавали суспензію ДМСО (7,20 мл, 101 ммоль) та комплексу триоксиду сірки та піридину (16,14 г, 101 ммоль) у ДХМ (50 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, суміш розводили насиченим водним розчином NaHCO_3 , та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ, та об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (16,9 г, кількісно) у вигляді світло-коричневого масла, яке використовували без додаткового очищення. РХМС: $R_t=1,20$ хвил., $m/z=442,2$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 2. (S)-третбутил (4-(бензиламіно)-1-((третбутил-дифенілсиліл)-окси)бутан-2-іл)карбамат. До (S)-третбутил (1-((третбутилдифенілсиліл)окси)-4-оксобутан-2-іл)карбамату (14,93 г, 33,8 ммоль) у DCE (100 мл) при 0°C додавали послідовно бензиламін (3,69 мл, 33,8 ммоль) та триацетоксигідроборат натрію (8,60 г, 40,6 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 18 годин, реакційну суміш гасили шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO_3 (300 мл) та перемішували протягом ще 30 хвил. Фази розділяли, та водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан) з одержанням названої сполуки (8 г, 44 %). РХМС: $R_t=1,08$ хвил., $m/z=533,2$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 3. (S)-третбутил (4-аміно-1-((третбутилдифеніл-силіл)окси)бутан-2-іл)-карбамат. До (S)-третбутил (4-(бензил-аміно)-1-((третбутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)карбамату (8,0 г, 15,0 ммоль) у MeOH (100 мл) додавали форміат амонію (9,47 г, 150 ммоль) та $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1,054 г, 1,502 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 1,5 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через целіт, елюючи MeOH/EtOAc (1:2, ~800 мл). Фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (7 г) у вигляді світло-коричневого залишку, який використовували без додаткового очищення. РХМС: $R_t=0,95$ хвил., $m/z=443,2$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 4. (S)-дитретбутил (4-((третбутилдифенілсиліл)-окси)бутан-1,3-дііл)-дिकарбамат. До

(S)-третбутил (4-аміно-1-((третбутилдифенілсиліл)окси)бутан-2-іл)-карбамату (6,65 г, 15,02 ммоль) у ДХМ (75 мл) додавали послідовно насичений водний розчин NaHCO_3 (50 мл) та дитретбутилдикарбонат (5,24 г, 24,03 ммоль). Після перемішування протягом 16 годин, шари розділяли, та органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан) з одержанням названої сполуки (6,25 г, 77 %). РХМС: $R_f=1,31$ хвил., $m/z=543,2$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,70-7,58 (м, 4H) 7,49-7,34 (м, 6H) 5,29-5,12 (м, 1H) 4,83-4,56 (м, 1H) 3,72 (д, $J=8,4$ Гц, 2H) 3,63-3,51 (м, 1H) 3,48-3,27 (м, 1H) 3,04-2,73 (м, 1H) 1,58 (д, $J=4,9$ Гц, 2H) 1,44 (с, 9H) 1,43, (с, 9H), 1,06 (с, 9H).

Стадія 5. (S)-дитретбутил (4-гідроксибутан-1,3-дііл)-дикарбамат. До розчину (S)-дитретбутил (4-((третбутилдифеніл-силіл)окси)бутан-1,3-дііл)дикарбамату (6,25 г, 11,51 ммоль) у MeOH (100 мл) додавали гідроксид натрію (1,38 г, 34,5 ммоль) у воді (20,0 мл). Суміш нагрівали до 70°C протягом 18 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та частково концентрували під вакуумом. Потім додавали ДХМ, та суміш охолоджували до 0°C, після чого додавали оцтову кислоту (2,31 мл, 40,3 ммоль). Потім органічний шар відділяли, промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином. Об'єднані водні фази екстрагували за допомогою ДХМ, та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан) з одержанням названої сполуки (1,67 г, 48 %). РХМС: $R_f=0,67$ хвил., $m/z=305,1$ (M+1). Метод 2m_acidic. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 5,06 (уш.с, 1H) 4,83 (уш.с, 1H) 3,82-3,64 (м, 2H) 3,61 (дд, $J=10,3, 4,9$ Гц, 1H) 3,43-3,25 (м, 1H) 3,11-2,93 (м, 1H) 2,18 (уш.с, 1H) 1,79-1,65 (м, 1H) 1,64-1,58 (м, 1H) 1,51-1,36 (м, 18H).

Стадія 6. (S)-дитретбутил (4-оксобутан-1,3-дііл)дикарбамат. До розчину (S)-дитретбутил (4-оксобутан-1,3-дііл)дикарбамату (1,67 г, 5,49 ммоль) та DIPEA (3,83 мл, 21,95 ммоль) у ДХМ (20 мл) при 0°C додавали суспензію ДМСО (1,061 мл, 13,72 ммоль) та комплексу триоксиду сірки з піридином (2,183 г, 13,72 ммоль) у ДХМ (20 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, суміш розводили насиченим водним розчином NaHCO_3 , та шари розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ, та об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан) з одержанням названої сполуки (1,47 г, 89 %). РХМС: $R_f=0,70$ хвил., $m/z=325,0$ (M+Na). Метод 2m_acidic.

Стадія 7. (S)-дитретбутил пент-4-ин-1,3-діілдикарбамат. До розчину (S)-дитретбутил (4-оксобутан-1,3-дііл)дикарбамату (1,47 г, 4,86 ммоль) у MeOH (30 мл) додавали послідовно карбонат калію (1,680 г, 12,15 ммоль) та диметил (1-діазо-2-оксопропіл)фосфонат (1,40 мл, 7,29 ммоль). Після перемішування протягом 15 годин, суміш розводили за допомогою EtOAc, промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан) з одержанням названої сполуки (0,943 г, 65 %). РХМС: $R_f=0,81$ хвил., $m/z=321,1$ (M+Na). Метод 2m_acidic.

Стадія 8. (S)-дитретбутил (1-(2H-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-1,3-дііл)дикарбамат. До розчину (S)-дитретбутил пент-4-ин-1,3-діілдикарбамат у ДМФА/MeOH (3,7 мл, 1,2:1) додавали азидотриметилсилан (330 мкл, 2,38 ммоль) та йодид міді (15 мг, 0,079 ммоль). Суміш нагрівали при 100°C протягом 16 годин, охолоджували до кімнатної температури, потім фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували під вакуумом, та неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан) з одержанням названої сполуки. РХМС: $R_f=0,68$ хвил., $m/z=342,1$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 9. До розчину (S)-дитретбутил (1-(2H-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-1,3-дііл)-дикарбамату (852 мг, 2,50 ммоль), бензил ((2S, 3S)-1-(2,4-диметоксибензил)-2-(гідроксиметил)-4-оксоазетидин-3-іл)карбамату (1,05 г, 2,62 ммоль) та PPh_3 (785 мг, 2,99 ммоль) у ТГФ (13 мл) при 0°C додавали по краплям DIAD (0,582 мл, 2,99 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 7 днів, розчин концентрували під вакуумом та очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан) з одержанням продукту (1,24 г, 68 %). РХМС: $R_f=1,01$ хвил., $m/z=724,5$ (M+1). Метод 2m_acidic.

Стадія 10. До продукту зі стадії стадія 9 (1,240 г, 1,713 ммоль) у ацетонітрилі (20 мл) додавали послідовно $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (621 мг, 2,227 ммоль) та розчин K_2HPO_4 (477 мг, 2,74 ммоль) у воді (10 мл). Після нагрівання при 90°C при інтенсивному перемішуванні протягом 1 години, додавали ще $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (185 мг, 0,685 ммоль) разом з K_3PO_4 (363 мг, 1,71 ммоль). Суміш нагрівали до 90°C протягом 5 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та розводили за допомогою EtOAc (120 мл). Шари розділяли, та органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан) з одержанням продукту (590 мг, 60 %). РХМС:

$R_f=0,85$ хвил., $m/z=574,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

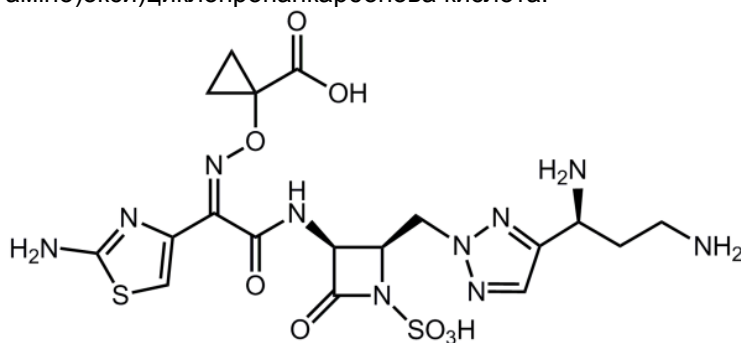
Стадія 11. Дитретбутил ((S)-1-(2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксо-азетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-1,3-дііл)-дикарбамат. Суспендували продукт зі стадії 10 (590 мг, 1,03 ммоль) та Pd-C (10 % 200 мг) у EtOH/MeOH (21 мл, 2:1), після чого систему вакуумували та заповнювали H_2 (3х). Через 4 години інтенсивного перемішування, суміш фільтрували через целіт, промиваючи за допомогою EtOH/ДХМ. Фільтрат концентрували під вакуумом, отримуючи названу сполуку (кількісно) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення. РХМС: $R_f=0,61$ хвил., $m/z=440,2$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 12. Бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)-аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((4-((S)-2,2,12,12-тетраметил-4,10-діоксо-3,11-діокса-5,9-діазатридекан-6-іл)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)азетидин-3-іл)аміно)етиліден)-аміно)-окси)циклопропанкарбоксилат.

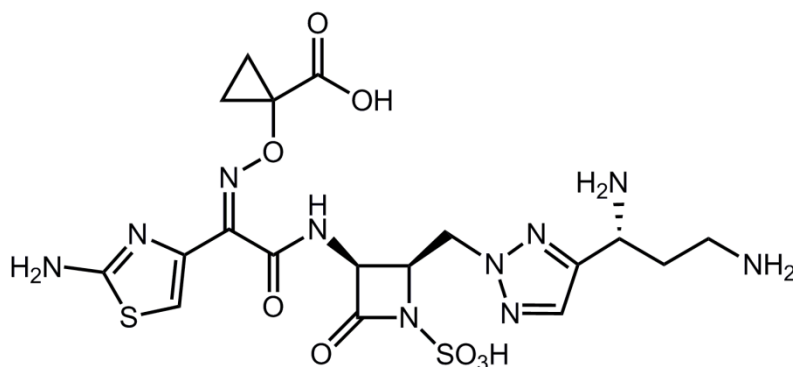
Суміш (Z)-2-((1-((бензгідрилокси)-карбоніл)-циклопропокси)іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)оцтової кислоти (582 мг, 1,028 ммоль), DIPEA (0,269 мл, 1,543 ммоль) та НАТУ (430 мг, 1,131 ммоль) у ДХМ/ДМФА (12 мл, 5:1) перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. До цієї суміші додавали дитретбутил ((S)-1-(2-(((2R, 3S)-3-аміно-4-оксоазетидин-2-іл)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-1,3-дііл)-дикарбамат (1,03 ммоль). Після перемішування протягом ще 30 хвил. при 0°C, суміш розводили за допомогою EtOAc, промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc-гептан) з одержанням названої сполуки (760 мг, 77 %). РХМС: $R_f=1,12$ хвил., $m/z=959,6$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 13. (3S, 4R)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрилокси)карбоніл)-циклопропокси)-іміно)-2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамідо)-2-оксо-4-((4-((S)-2,2,12,12-тетраметил-4,10-діоксо-3,11-діокса-5,9-діазатридекан-6-іл)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)азетидин-1-сульфонова кислота. До бензгідрил 1-(((Z)-1-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-2-оксо-2-(((3S, 4R)-2-оксо-4-((4-((S)-2,2,12,12-тетраметил-4,10-діоксо-3,11-діокса-5,9-діазатридекан-6-іл)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-азетидин-3-іл)аміно)етиліден)аміно)окси)циклопропанкарбоксилату (760 мг, 0,792 ммоль) у ДМФА (4 мл) при 0°C додавали $SO_3 \cdot DMF$ (850 мг, 5,55 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі, розчин розводили за допомогою EtOAc, промивали водним 5 % розчином LiCl, сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували під вакуумом з одержанням названої сполуки (кількісно) у вигляді помаранчевого масла, яке безпосередньо використовували без додаткового очищення. РХМС: $R_f=1,01$ хвил., $m/z=1039,6$ ($M+1$). Метод 2m_acidic.

Стадія 14, сполука 1. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((R)-1,3-діамінопропіл)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



Стадія 14, сполука 2. 1-(((Z)-1-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2R, 3S)-2-((4-((R)-1,3-діамінопропіл)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-метил)-4-оксо-1-сульфоазетидин-3-іл)аміно)-2-оксоетиліден)-аміно)окси)циклопропанкарбонова кислота.



До (3S, 4R)-3-((Z)-2-((1-((бензгідрілокси)карбоніл)цикло-пропокс)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-оксо-4-((4-((S)-2,2,12,12-тетраметил-4,10-діоксо-3,11-діокса-5,9-діазатридекан-6-іл)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)метил)-азетидин-1-сульфонової

кислоти (5,55 ммоль) у мурашиній кислоті (4 мл) при 0°C додавали анізол (173 мкл, 1,58 ммоль). Розчин нагрівали при 40°C протягом 2 годин, після чого охолоджували до кімнатної температури та концентрували під вакуумом. До отриманого залишку додавали ДХМ (15 мл), потім льодяну воду (12 мл) та інтенсивно перемішували протягом 1 години. Шари розділяли, та водний шар безпосередньо очищали методом ВЕРХ з оберненою фазою HPLC (XSELECT CSH, 30×100 мм, 5 мкм, колонка C18; ACN-вода з модифікатором 0,1 % мурашиної кислоти, 60 мл/хвил.), отримуючи сполука 1 (170 мг, 37 %) та сполука 2 (21 мг, 5 %) у вигляді білих твердих речовин. Мається на увазі, що сполука 2 утворюється у результаті легкої епімеризації стереоцентру при проведенні стадії 7. 1-PXMC: $R_t=0,31$ хвил., $m/z=573,3$ (M+1). Метод 2m_acidic_polar. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м.ч. 7,86 (с, 1H) 7,07 (с, 1H) 5,60 (д, J=5,6 Гц, 1H) 5,03-4,82 (м, 4H можливо; частково перекритий піком залишкового розчиннику 3,12-2,85 (м, 2H) 2,54-2,34 (м, 2H) 1,28-1,08 (м, 4H). 2-PXMC: $R_t=0,30$ хвил., $m/z=573,3$ (M+1). Метод 2m_acidic_polar. ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м.ч. 7,86 (с, 1H) 7,07 (с, 1H) 5,58 (д, J=5,5 Гц, 1H) 5,07-4,85 (м, 4H можливо; частково перекритий піком залишкового розчиннику 3,12-2,84 (м, 2H) 2,53-2,34 (м, 2H) 1,30-1,03 (м, 4H).

Бактеріальні культури та скринінг

Бактеріальні ізоляти культивували із штамів бактерій, що збереглися при -70°C, шляхом двох послідовних пасажів на 5 % кров'яному агарі протягом ночі при 35°C у атмосфері навколишнього повітря (Remel, Lenexa, KANS.). Контроль за якістю та *P. aeruginosa* ATCC 27853 були надані Американською колекцією типових культур (ATCC; Rockville, Md.), та PAO1 був отриманий від доктора К. Poole.

Конструювання ізогенних штамів *Escherichia coli*. Штами NB27273-CDY0026 (вихідні), NB27273-CDY0033 (KPC2) та NB27273-CDY0030 (SHV12)

Штам NB27273 (BW25113 $\text{pspB}:\text{Km}^r$) був отриманий з колекції вставок транспозонів Університету Кейо. Штам має ген pspB , замінений маркером резистентності до канаміцину (BW25113 $\text{pspB}:\text{Km}^r$). Цей штам був оброблений транспозоном у pspB за допомогою FLP рекомбінази, використовуючи опубліковану у літературі методику. Отриманий штам, BW25113 pspB , використовували як хазяїна для багатокопійних векторів, що експресують ключові β -лактамази. Багатокопійні плазміди, що направляють конститутивну експресію β -лактамаз, були сформовані наступним чином. Синтетичні оптимізовані кодоном гени, що кодують *E. coli*, KPC2 та SHV12 β -лактамази, були вироблені фірмою DNA2.0 (Palo Alto, CA). Кожен з синтетичних фрагментів конструювали таким чином, щоб він містив на своїх кінцях сайти рестрикції NotI та NcoI, що дозволяють здійснювати легування у NotI/NcoI розщепленій pET28a (+) похідній для експресії білку. Вставки у цих векторах слугували як матрична ДНК для ПЛР-ампліфікація гену, що кодує KPC2 та SHV12, використовуючи пари праймерів E225 (tcgcCTCGAGgcgactgctgacgaatttgg) (SEQ ID NO: 1) та E202 (aatcGAATTCttactgaccattaacgccccaaagc) (SEQ ID NO: 2), та E227 (tcgcCTCGAGgcgagcccgcaaccgctgga) (SEQ ID NO: 3) та E204 (aatcGAATTCttaacgctgctccagtgtcaatc) (SEQ ID NO: 4) відповідно. Оптимізовані кодоном нуклеотидні послідовності та відповідна інформація щодо розпізнавання праймерів приведені нижче:

SHV12

ATGGGCCATCATCATCATCATCACAGCAGCGGCCTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGGCCCGAGCCCCGAAC
CGCTGGAGCAGATCAAGCAGTCTGAGAGCCAGCTGAGCGGCCGTGTGGGTATGATCGAGATGGATCTGGC
TTCGGCCGTACGCTGACGGCATGGCGTGCCGACGAACGTTTCCCGATGATGTGACCTTTAAAGTTGTT
CTGTGTGGTGCCTGCTTGGCACGTGTAGACGCGGGTGACGAACAACCTGGAGCGCAAGATCCATTACCGCC
AACAGGACTTGGTTCGACTACAGCCCGGTAGCGAAAAGCACCTGGCGGATGGCATGACCGTGGGTGAATT
GTGCGCCGCTGCGATTACCATGAGCGACAATAGCGCGGCTAATCTGCTGTTGGCGACCGTTGGTGGCCCA

GCGGGCTTGACCGCATTTCTGCGTCAAATCGGCGATAATGTTACGCGTCTGGATCGCTGGGAAACGGAGC
TGAACGAGGCACTGCCGGGTGATGCCCGTGATACCACGACTCCTGCTAGCATGGCAGCGACCCTGCGTAA
ACTGCTGACCAGCCAGCGTCTGAGCGCACGTAGCCAACGCCAGCTGCTGCAATGGATGGTGGATGACCGC
GTGGCGGGTCCGCTGATCCGCTCCGTCCGAGCAGGCTGGTTCATTGCGGACAAAACCTGGTGCCTCTA
AGCGTGGTGCCTGCTGATCGTCGCGCTGCTGGGTCCGAACAACAAAGCCGAACGTATTGTGGTTATCTA
TCTGCGCGACACCCCGGCAAGCATGGCCGAGCGCAACCAGCAAATTGCGGGCATTGGTGCAGCACTGATT
GAGCACTGGCAGCGTTAACGCCGGCG (SEQ ID NO:5)

E227 TCGCCTCGAGGCGAGCCCCGAACCGCTGGA (SEQ ID NO:6)

E204 AATCGAATTCCTAACGCTGCCAGTGCTCAATC (SEQ ID NO:7)

REV. COMP. E204 GATTGAGCACTGGCAGCGTTAAGAATTCGATT (SEQ ID NO:8)

KPC2

ATGGGCCATCATCATCATCATCACAGCAGCGGCCTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGGCCCGACTGCGCTGA
CGAATTTGGTGGCCGAGCCGTTTCGCGAAATTGGAGCAAGATTTTGGTGGTTCGATCGGTGTCTACGCGAT
GGACACCGGTAGCGGTGCCACCGTGAGCTACCGTGCCGAAGAGCGTTTCCGCTGTGTAGCTCTTTCAAG
GGTTTTCTGGCCGAGCCGTGCTGGCACGCGACCAACAGCAAGCGGGCCTGCTGGACACCCCGATCCGTT
ACGGCAAAAAATGCGCTGGTTCCGTGGAGCCCGATTAGCGAAAAAGTACCTGACCACCGGCATGACGGTGGC
GGAGTTGAGCGCTGCGGCGGTTCAGTATTCCGATAACGCTGCGGCAAACTGCTGCTGAAAGAACTGGGC
GGTCCAGCGGGTCTGACGGCTTTTCATGCGTTCTATTGGCGACACCACCTTTCGCTTGGACCGCTGGGAGC
TGGAGCTGAACAGCGCGATTCCGGGCGACGCGACGTGATACGAGCAGCCCGCTGCGAGTACCGGAGAGCCT
GCAGAAGCTGACCCTGGGCGAGCGCACTGGCCGACCGCAGCGCCAACAGTTCGTCGATTGGCTGAAGGGT
AACACCACCGGTAACCATCGTATTTCGCGCAGCGGTCCCGGCTGATTGGGCGAGTTGGTGACAAGACTGGTA
CGTGCGGCGTTTATGGTACGGCGAATGACTACGCGGTTGTTTGGCCTACGGGTGCTGCGCCGATCGTCCCT
GGCGGTGTATACCCGTGCTCCGAACAAGACGATAAACACTCCGAAGCGGTCATCGCCGAGCAGCGCGCT
CTGGCCCTGGAAGGCTTGGGCGTTAATGGTCAGTAACGCCGGCG (SEQ ID NO:9)

E225 TCGCCTCGAGGCGACTGCGCTGACGAATTTGG (SEQ ID NO:10)

E202 AATCGAATTCCTTACTGACCATTAAACGCCCAAGC (SEQ ID NO:11)

REV. COMP. E202 GCTTGGGCGTTAATGGTCAGTAAGAATTCGATT (SEQ ID NO:12)

ПІДКРЕСЛЕНІ=ДНК, що кодує BL

5

- Продукти ПЛР потім розщеплювали за допомогою XhoI та EcoRI та легували у розщеплену аналогічним чином плазмиду рАН63-СТТ (BLAP). Плазмиди рАН63-СТТ (BLAP) є похідною плазмиди рАН63 (J Bacteriol: 183 (21): 6384-6393), отриманою шляхом клонування TEM-1 (bla) промотору та сигнального пептиду, що кодує область з плазмиди рBAD (J Bacteriol. 1995 Jul. 177(14):4121-30) у плазмиду рАН63. Цей фрагмент був ПЛР-ампліфікований з рBAD, використовуючи пару праймерів E192 (ttcaCTGCAGtgaacgttgcaagcaacggC) (SEQ ID NO: 13) та E194 (TCGAggatcctcgagagcaaaaacaggaaggcaaaatgccg) (SEQ ID NO: 14), розщеплених за допомогою PstI та BamHI та вставлених аналогічним чином у розщеплену плазмиду рАН63. Таким чином, експресія β-лактамаз з основаних на рАН63-СТТ (BLAP) конструкціях є конститутивною, та отримують сигнальну послідовність, яка направляє ці білки у периплазму. Вектори на основі плазмиди рАН63 використовуються для вставки у геном у одній копії, однак, для того щоб забезпечити більш високі рівні експресії для більш чутливого детектування сприйнятливості сполук до β-лактамаз, що експресують вставки, які містяться у цих векторах, переміщали у реплікативний мультикопійний вектор рBAD-Kan (J Bacteriol. 1995 Jul. 177(14):4121-30). Для досягнення цієї мети, вставки, що включають гени β-лактамаз, з асоційованим промотором TEM та сигнальними послідовностями ПЛР-ампліфікували з їх

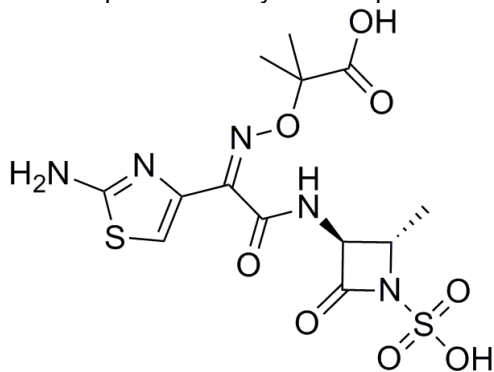
відповідних векторів, використовуючи праймер E269 (ccgTCTAGAcggatggccttttgcgttc) (SEQ ID NO: 15) та E202 (aatcGAATTCttactgaccattaacgccaagc) (SEQ ID: 16) для KPC2 конструкції та E204 (aatcGAATTCttaacgctgccagtgctcaatc) (SEQ ID NO: 17) для SHV12 конструкції. Ці фрагменти потім розщепляли за допомогою XbaI та EcoRI, та кожен вставляли у pBAD18-kan, який був розщеплений за допомогою тих же ферментів з формуванням пари багатокопійних векторів, що експресують KPC2 та SHV12, відповідно. Ці вектори були трансформовані у BW25113 pspB для утворення штамів NB27273-CDY0033 (що експресують KPC2) та NB27273-CDY0030 (що експресують SHV12). Вектор pBAD18-kan також містить область TEA промотору та сигнальну послідовність (але не має ніяких інтактних генів β -лактамаз), та його трансформували у BW25113 pspB з використанням стандартних протоколів для створення контрольного штаму NB27273-CDY0026. Експресію β -лактамаз підтверджували шляхом перевірки зниження сприйнятливості до тестуємих у прикладах антибіотиків, які є відомими субстратами KPC2 або SHV12.

Дослідження на сприйнятливість

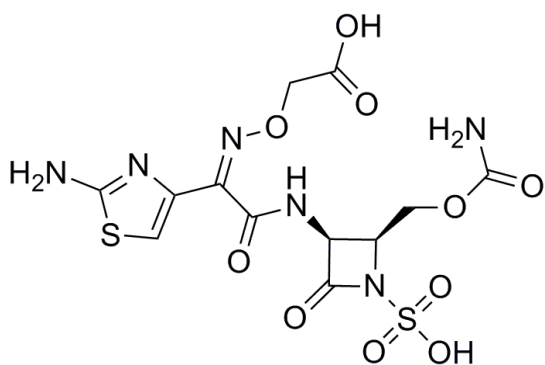
Мінімальні інгібуючі концентрації (MIK) визначали методом мікророзведень у бульйоні у відповідності з методичними вказівками Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSI). Коротко, свіжі бактеріальні культури суспендували протягом ночі у стерильному фізіологічному розчині та доводили до значення 0,5 по стандарту мутності Мак-Фарланда. Бактеріальні суспензії потім розводили скоректованим по катіону середовищем Мюллера-Хінтона (MHB II; BBL) з одержанням кінцевого інокуляту з приблизно 5×10^5 колонієутворюючих одиниць (КУО)/мл. Готували еталонний планшет з антибіотиками при концентрації, яка була у сто разів вище потрібної кінцевої концентрації у 100 % диметилсульфоксиді (ДМСО). Еталонний планшет з антибіотиками потім послідовно дворазово розводили, використовуючи багатоканальну піпетку. Отримані послідовні розведення сполук розводили 1:10 за допомогою стерильної води, у результаті чого кінцева концентрація ДМСО складала 10 %. Об'єм у 10 мкл послідовно розведеного лікарського засобу переносили у 96-лункові планшети для аналізу. Планшети для аналізу інокулювали, використовуючи 90 мкл бактеріальних суспензій, та інкубували при 35-37°C протягом 20 годин. Планшети для аналізу зчитували на планшет-рідері (Molecular Devices) при 600 нм, а також шляхом візуального спостереження за допомогою дзеркала для зчитування. Найнижчу концентрацію сполуки, при якій припинявся видимий ріст бактерій, реєстрували як мінімальну інгібуючу концентрацію (MIK). При виконанні аналізу здійснювали постійний контроль шляхом випробовування азтреонаму у відношенні штамів, що є контролем якості проведення лабораторних досліджень, у відповідності з методичними вказівками Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSI).

Контрольні сполуки: для порівняння у винаході використовують наступні відомі монобактамні сполуки:

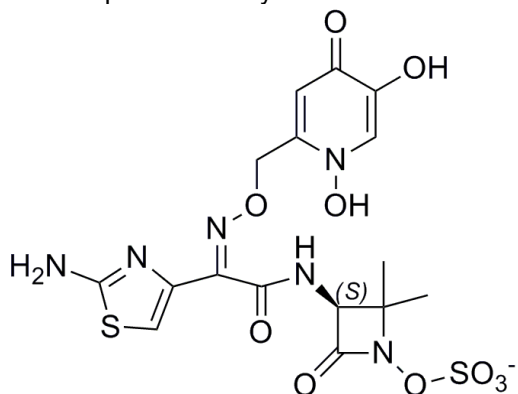
Контрольна сполука 1: азтреонам



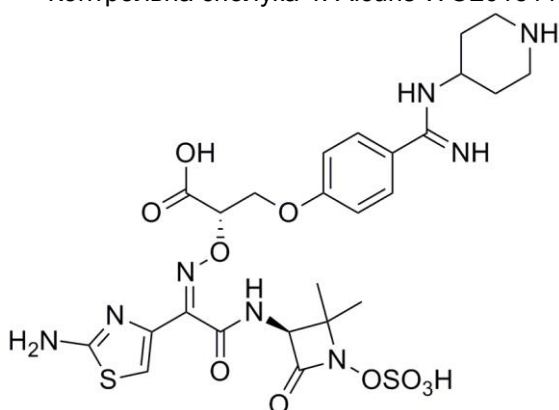
Контрольна сполука 2: карумонам



Контрольна сполука 3: BAL30072



Контрольна сполука 4: Aicuris WO2013110643



5

Таблиця А

Мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) проти ізогенних ліній *E. coli*, що несуть різні резистентні детермінанти.

| Приклад номер | Штам 1 МІК (мкг/мл) | Штам 2 МІК (мкг/мл) | Штам 3 МІК (мкг/мл) |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Контрольна сполука 1 | 0,125 | >32 | >32 |
| Контрольна сполука 2 | 0,125 | 1 | >32 |
| Контрольна сполука 3 | 0,25 | 0,5 | >32 |
| Контрольна сполука 4 | ≤0,06 | 0,25 | 32 |
| Приклад 1 | 1 | 2 | 2 |
| Приклад 31 | 0,125 | 0,25 | 0,5 |
| Приклад 22 | ≤0,06 | 0,125 | 0,5 |
| Приклад 4 | 0,5 | 8 | 2 |
| Приклад 28 | ≤0,06 | ≤0,06 | 0,5 |

Штам 1: *E.coli* NB27273-CDY0026 (вихідний)Штам 2: *E.coli* NB27273-CDY0033 (KPC2)Штам 3: *E.coli* NB27273-CDY0030 (SHV12)

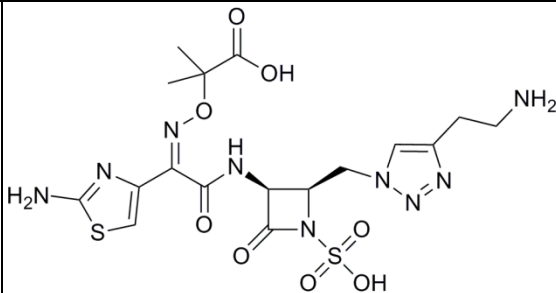
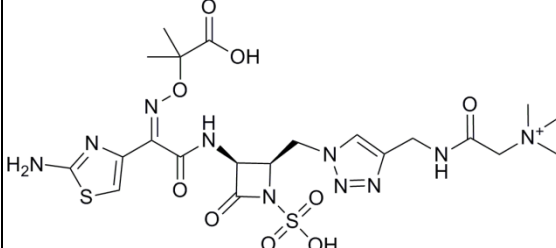
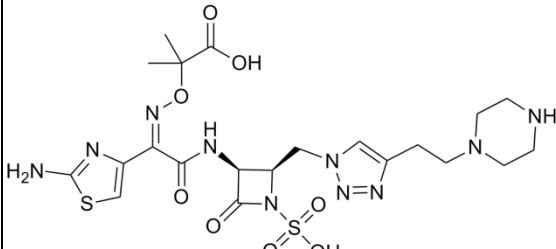
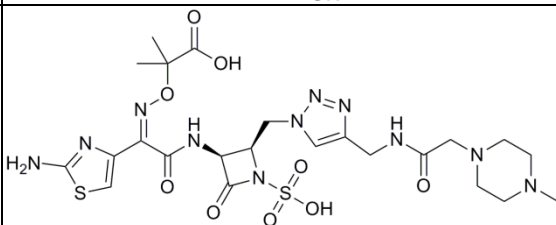
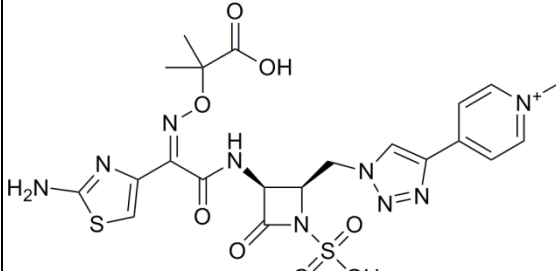
10

Дані, приведені у таблиці А, показують, що сполуки винаходу мають високу антибактеріальну активність проти *E. coli*, у тому числі проти штамів, які характеризуються високою резистентністю до ряду добре відомих монобактамних та сульфактамних антибіотиків.

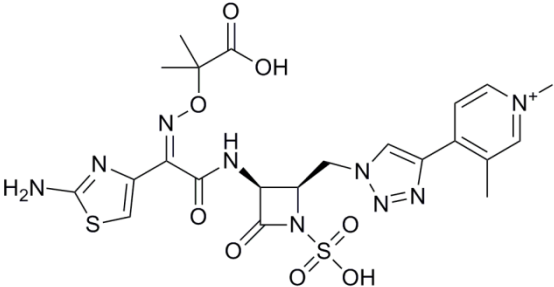
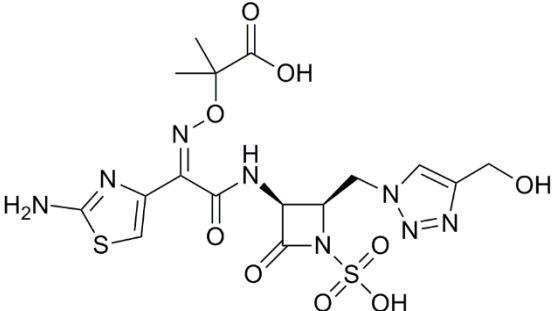
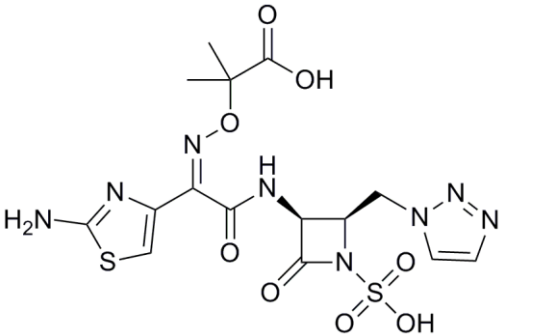
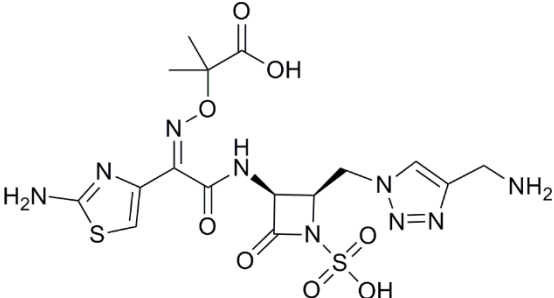
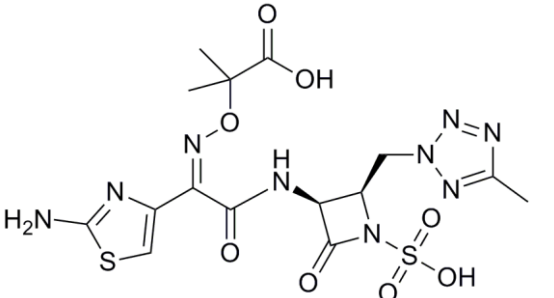
Дані щодо активності для вибраних сполук винаходу приведені у наступній таблиці. Для визначення мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК), у мг/л, сполуки випробовували на *E. coli* штамі 25922 та на *E. coli*, що містить KPC-2 (відому карбапенемазу з клебсієлли пневмонії). Слід відмітити, що сполуки, ідентифіковані як форміатні солі, піддавали ліофілізації у процесі виділення, що у деяких випадках приводило до видалення деякої кількості мурашиної кислоти, у силу чого вміст форміату у цих солях може бути менше, ніж стехіометричний.

Таблиця В

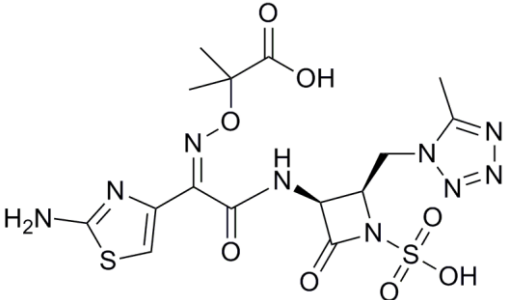
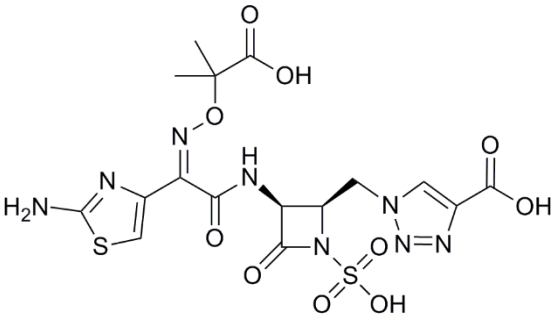
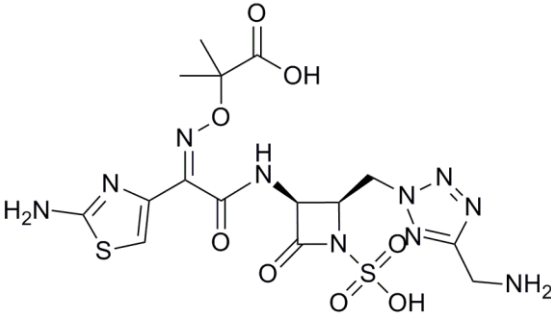
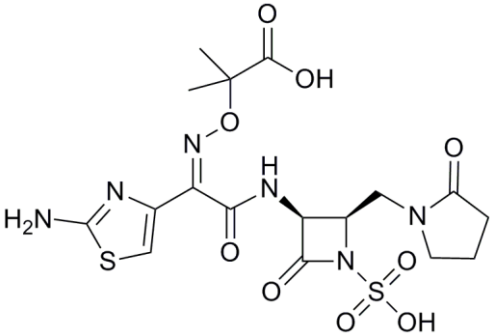
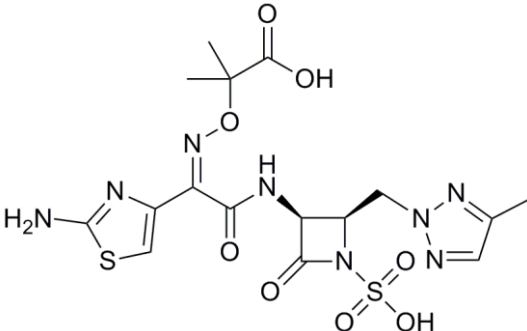
Активність сполук у прикладах

| Приклад № | | Сіль | Ec 25922 | Ec KPC2 Iso |
|-----------|---|------|----------|-------------|
| 41 |  | ні | 1 | 2 |
| 43 |  | ні | 2 | 2 |
| 42 |  | ні | 1,4 | 2 |
| 46 |  | ні | | |
| 48 |  | ні | | |

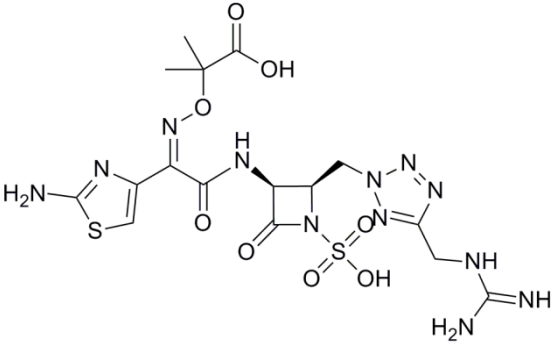
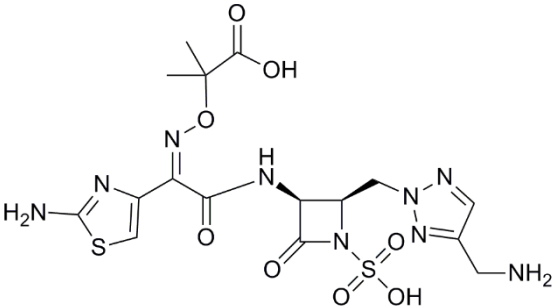
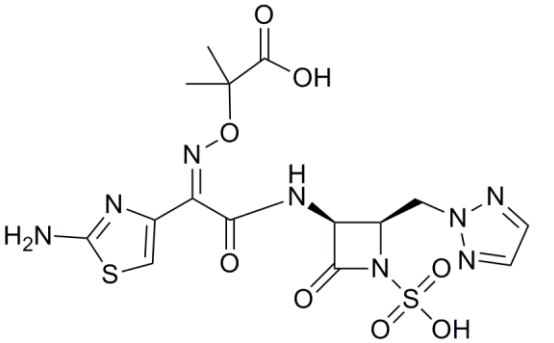
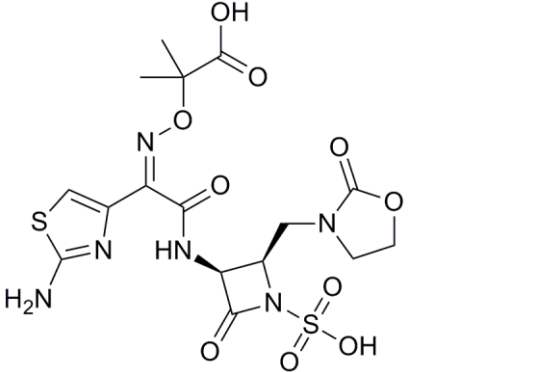
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|---------|----------|-------------|
| 49 |  | ні | 2 | 16 |
| 47 |  | ні | 2 | 5 |
| 50 |  | ні | 2 | 2,8 |
| 44 |  | ні | 0,67 | 1,5 |
| 7 |  | форміат | 4 | 8 |

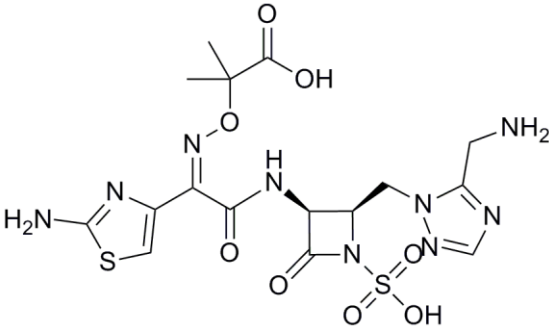
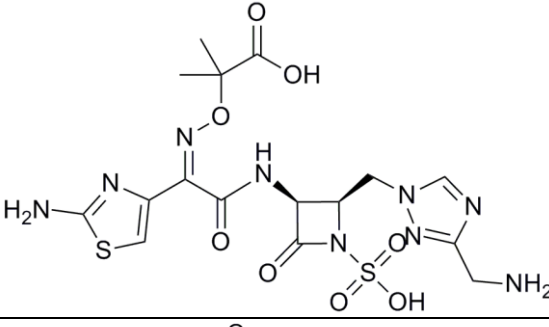
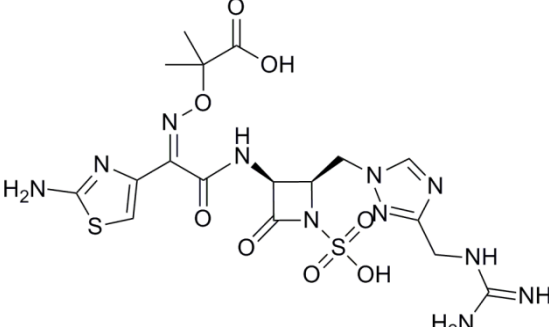
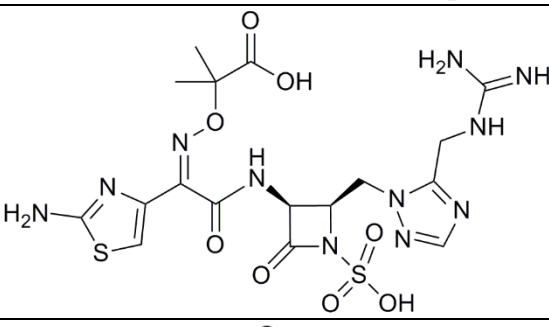
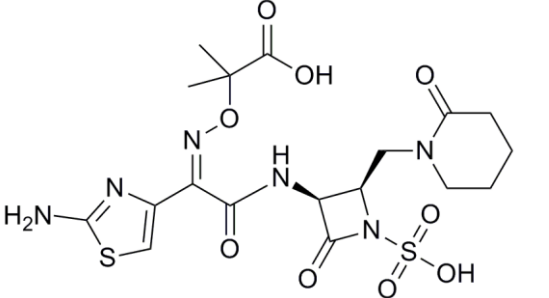
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|---------|----------|-------------|
| 8 |  | форміат | 2 | 2 |
| 51 |  | ні | >64 | 16 |
| 4 |  | форміат | 1 | 8 |
| 1 |  | ні | 16 | 2 |
| 55 |  | ні | 16 | 4 |

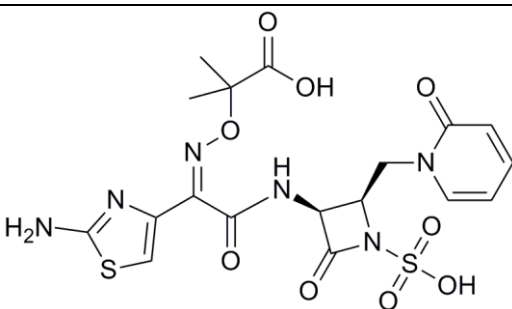
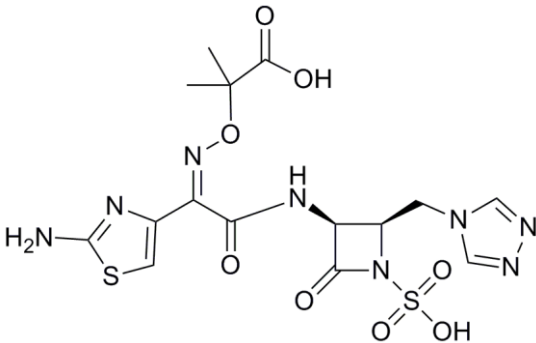
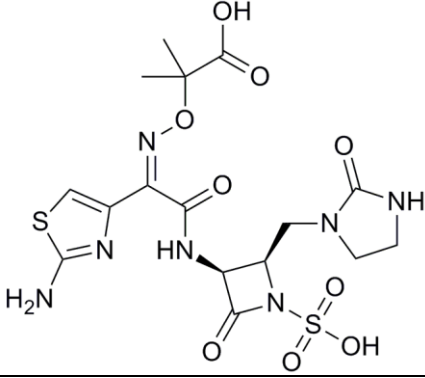
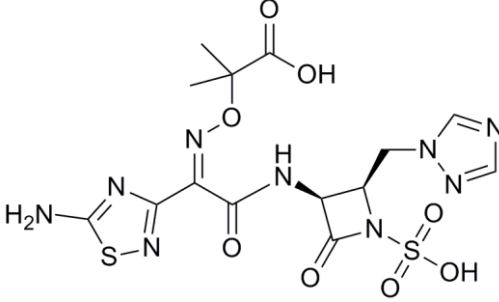
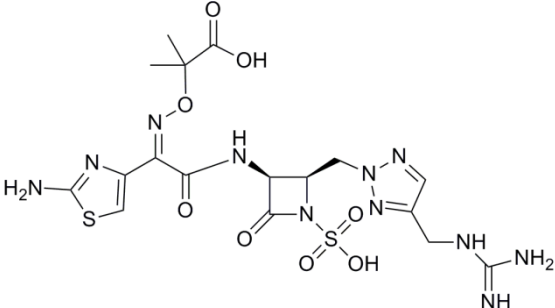
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|---------|----------|-------------|
| 5 |  | форміат | 1 | 4 |
| 52 |  | форміат | 0,5 | 1 |
| 54 |  | форміат | 2 | 1 |
| 2 |  | ні | 1 | 0,5 |

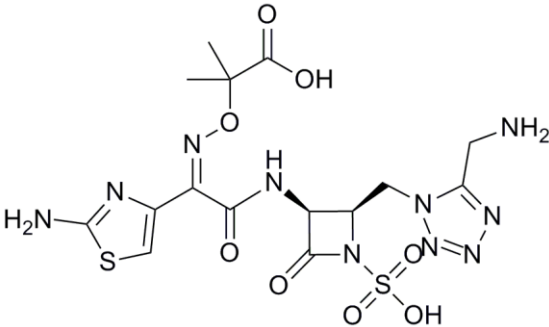
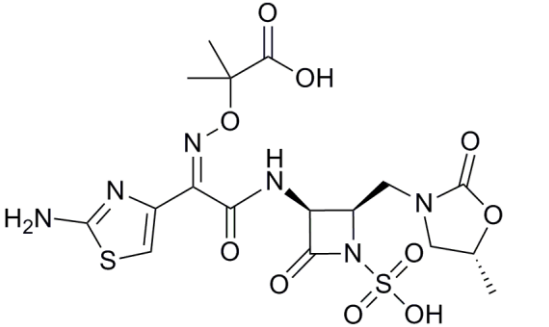
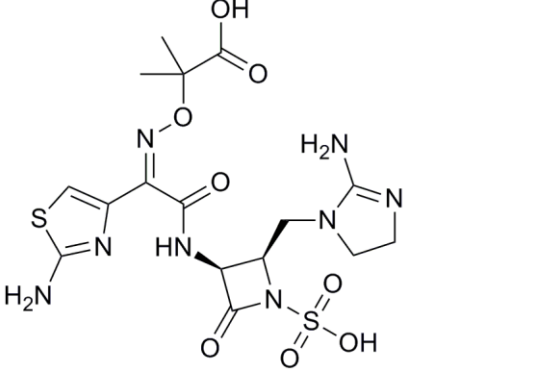
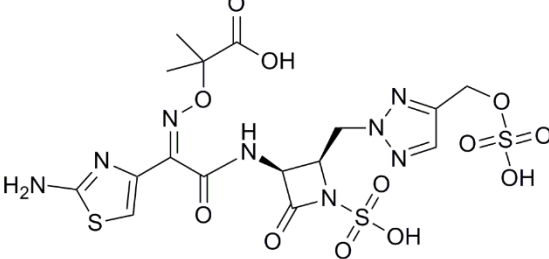
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|---------|----------|-------------|
| 12 |  | форміат | 4 | 4 |
| 10 |  | форміат | 4 | 11 |
| 11 |  | форміат | 4 | 4 |
| 13 |  | форміат | 16 | 32 |
| 14 |  | форміат | 16 | 8 |

Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|---------|----------|-------------|
| 15 |  | форміат | 16 | 8 |
| 56 |  | форміат | 4 | 16 |
| 3 |  | ні | 2 | 1 |
| 16 |  | форміат | 4 | 2 |
| 53 |  | форміат | 1 | 1 |

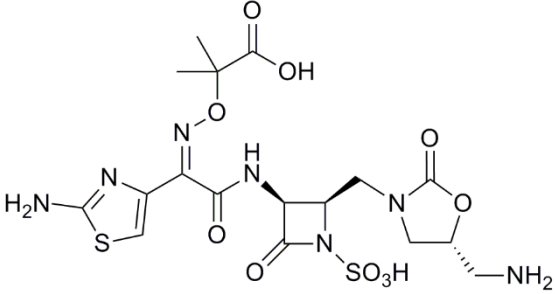
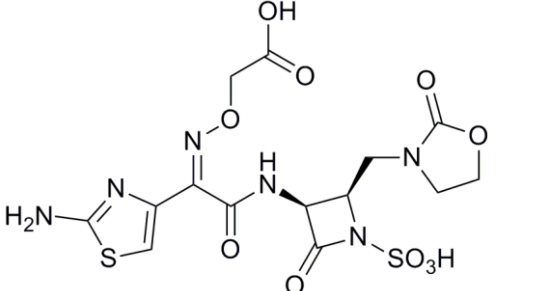
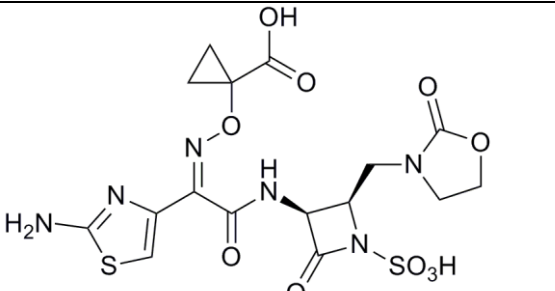
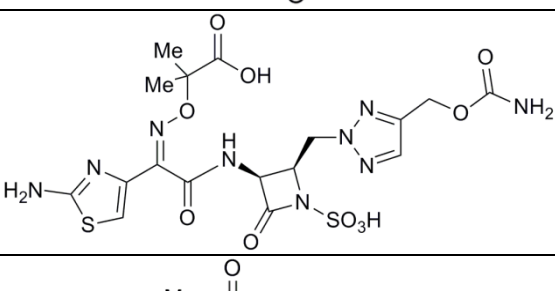
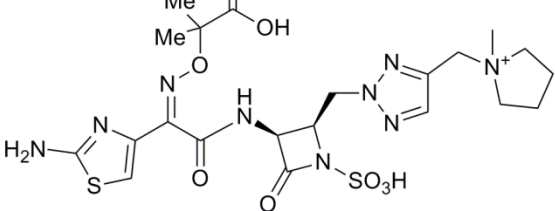
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|---------|----------|-------------|
| 6 |  | форміат | 4 | 1 |
| 23 |  | форміат | 2 | 1 |
| 39 |  | ні | 64 | >64 |
| 38 |  | форміат | 8 | 4 |

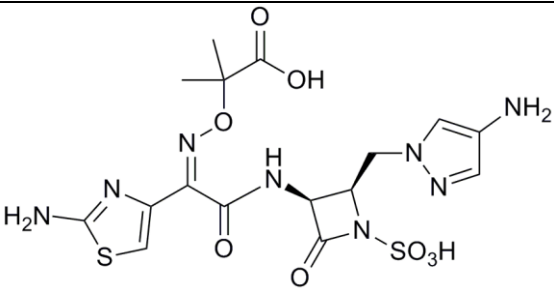
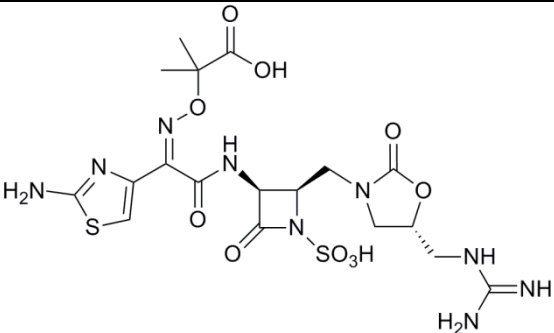
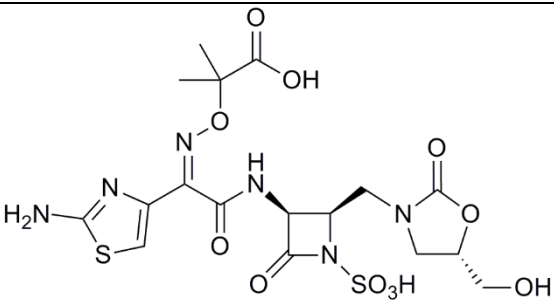
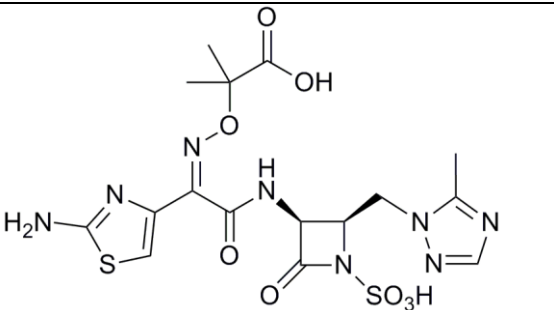
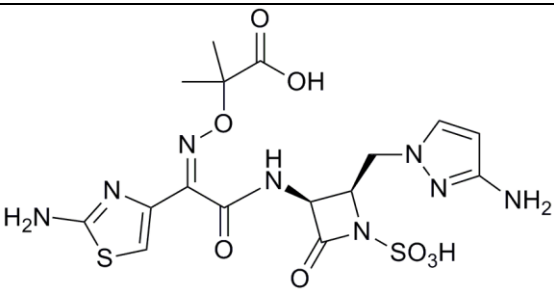
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ec 25922 | Ec KPC2 Iso |
|-----------|--|---------|----------|-------------|
| 40 | | ні | 2 | 2 |
| 18 | | форміат | 0,5 | 0,25 |
| 62 | | форміат | 0,5 | 2 |
| 17 | | форміат | 0,5 | 0,25 |
| 9 | | форміат | 1 | 1 |

Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|---------|----------|-------------|
| 57 |  | форміат | 0,5 | 1 |
| 21 |  | ні | 0,25 | 0,5 |
| 22 |  | ні | 0,25 | 0,125 |
| 37 |  | форміат | 2 | 2 |
| 36 |  | форміат | 2 | 1 |

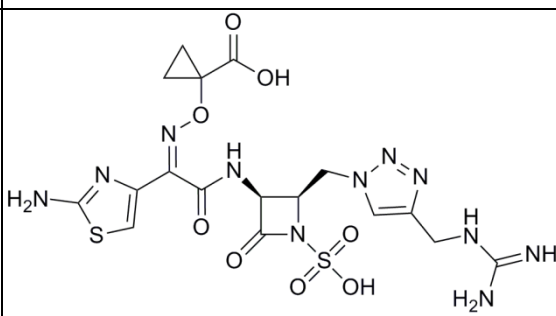
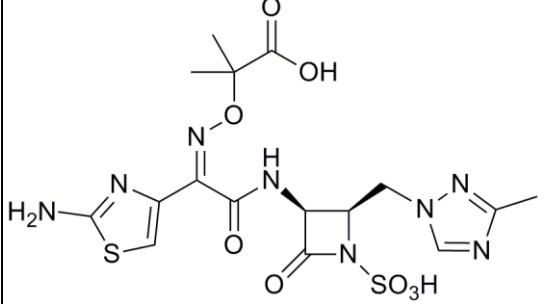
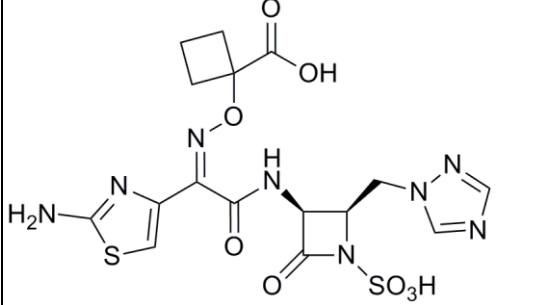
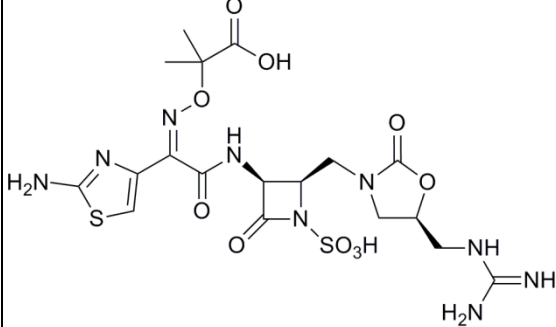
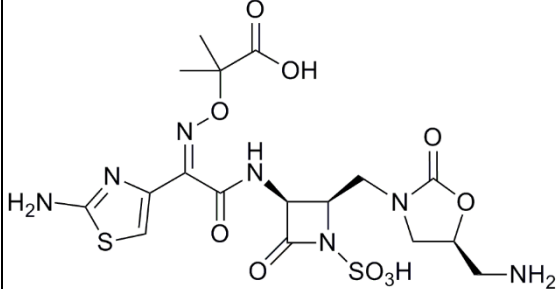
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|---------|----------|-------------|
| 35 |  | форміат | 2 | 1 |
| 24 |  | форміат | 0,25 | 1 |
| 63 |  | ні | 32 | 32 |
| 61 |  | ні | 8 | 2 |
| 34 |  | форміат | >64 | >64 |

Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|--|---------|----------|-------------|
| 33 | | форміат | 2 | 2 |
| 45 | | форміат | 0,5 | 0,5 |
| 30 | | ні | 1 | 1 |
| 29 | | ні | 0,25 | 1 |
| 31 | | форміат | 0,25 | 0,25 |

Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес КРС2 Iso |
|-----------|---|---------|----------|-------------|
| 28 |  | форміат | 0,25 | 0,125 |
| 60 |  | ні | 8 | 8 |
| 32 |  | ні | 2 | 1 |
| 59 |  | ні | 16 | 16 |
| 58 |  | ні | 2 | 1 |

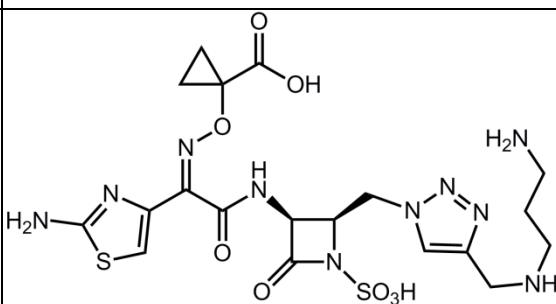
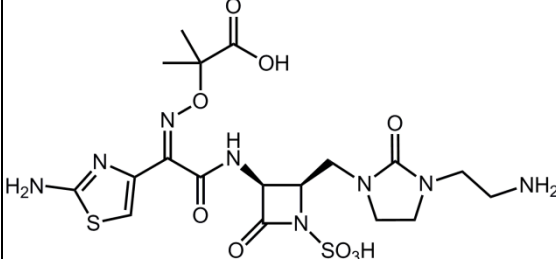
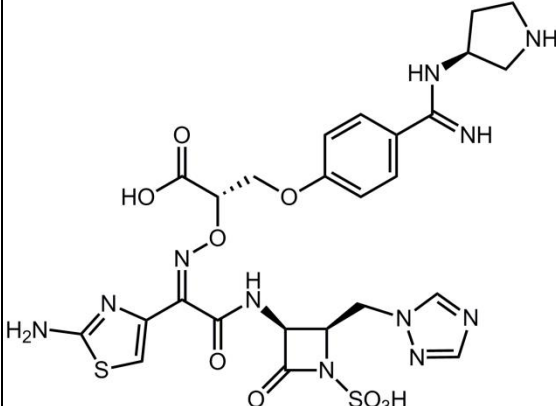
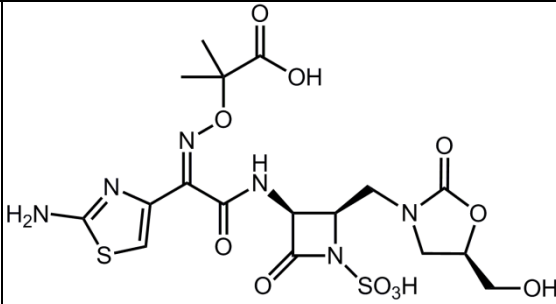
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|--|------|----------|-------------|
| 27 | | ні | ≤ 0,06 | 0,125 |
| 25 | | ні | 0,125 | ≤ 0,06 |
| 26 | | ні | 0,125 | ≤ 0,06 |
| 19 | | ні | 0,25 | 0,25 |
| 20 | | ні | ≤ 0,06 | 0,125 |

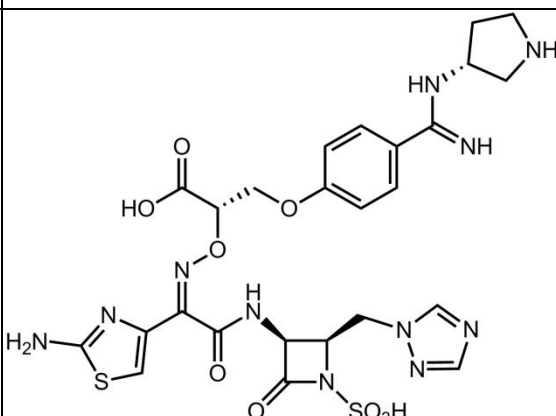
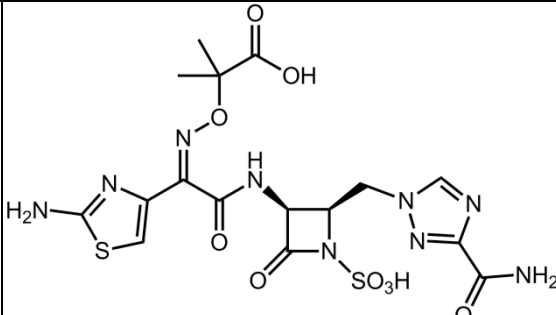
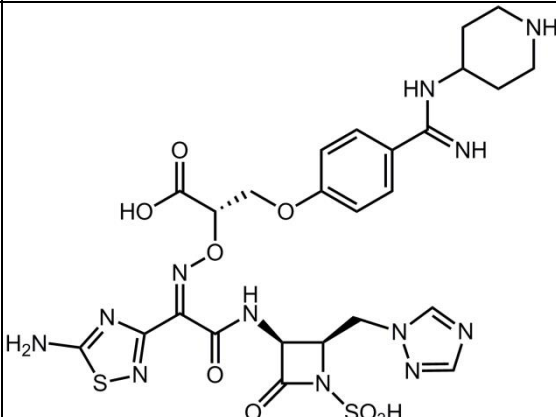
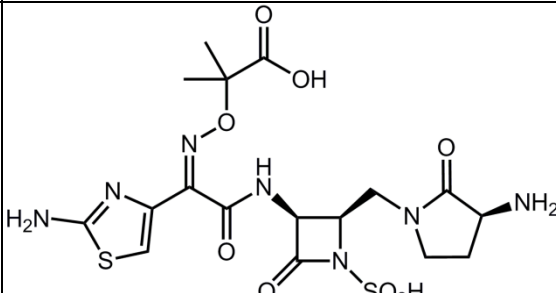
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес КРС2 Iso |
|-----------|--|------|----------|-------------|
| 64 | | ні | 0,5 | 0,25 |
| 65 | | ні | 64 | 64 |
| 66 | | ні | 1 | 2 |
| 67 | | ні | 0,25 | 0,125 |
| 68 | | ні | 0,25 | 0,25 |

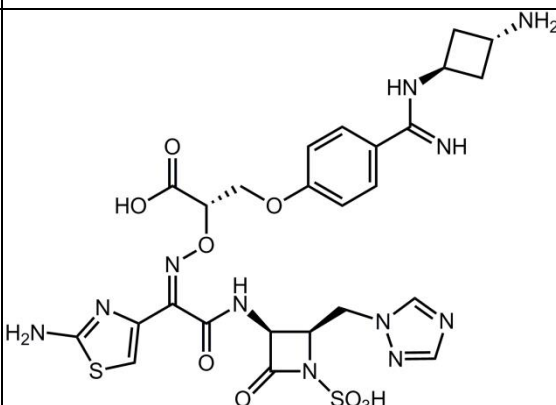
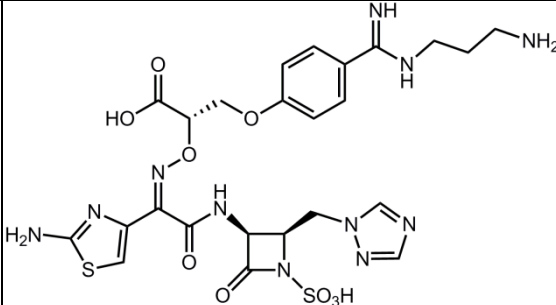
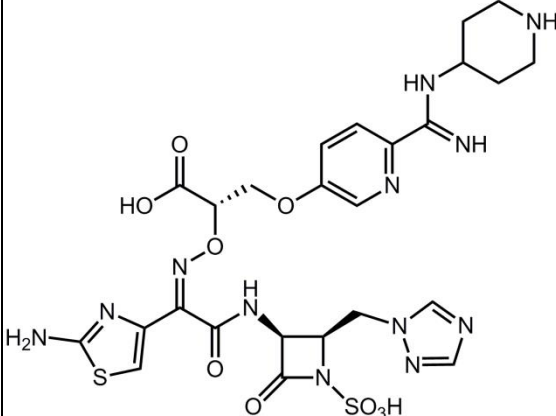
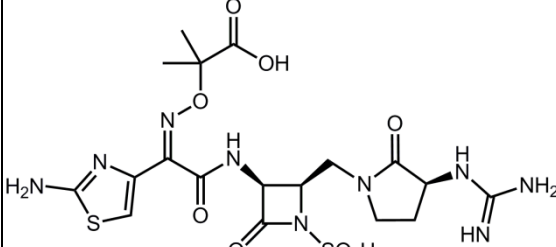
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|---------|----------|-------------|
| 69 |  | форміат | 0,25 | 0,125 |
| 70 |  | форміат | 8 | 8 |
| 71 |  | ні | 0,25 | 0,25 |
| 72 |  | ні | 4 | 4 |

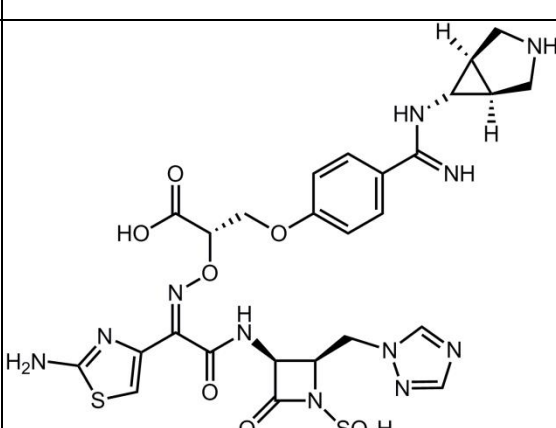
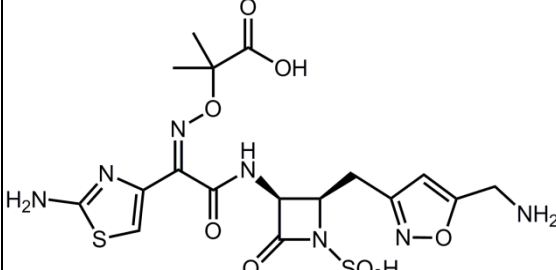
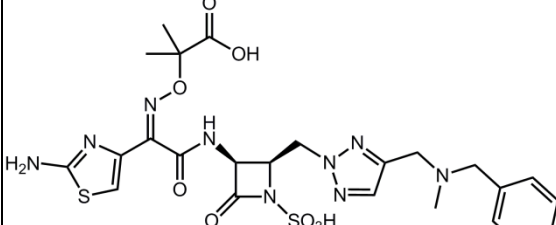
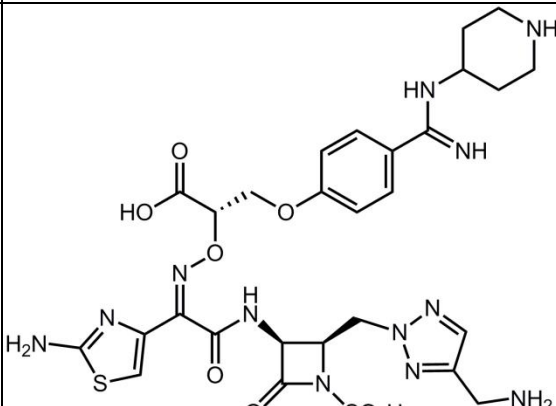
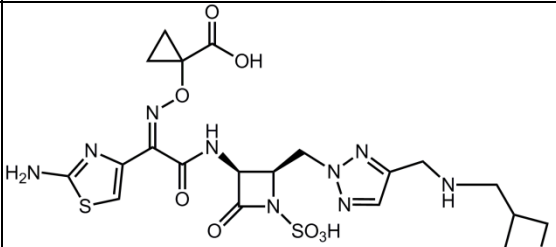
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|---------|----------|-------------|
| 73 |  | ні | 0,25 | 0,25 |
| 74 |  | ні | 8 | 32 |
| 75 |  | форміат | 0,5 | 0,5 |
| 76 |  | ні | 1 | 0,5 |

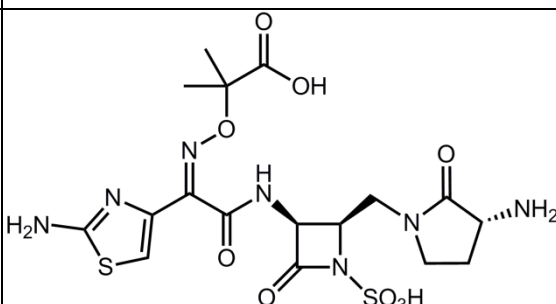
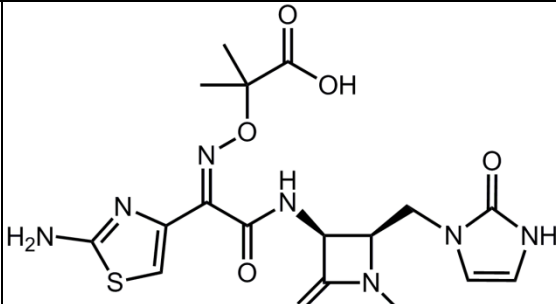
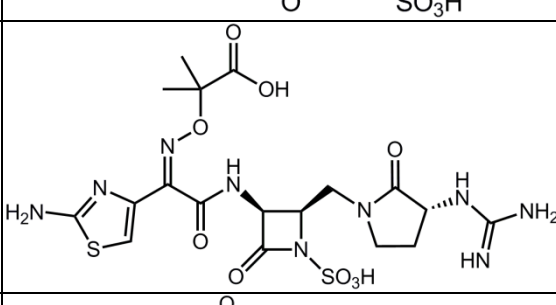
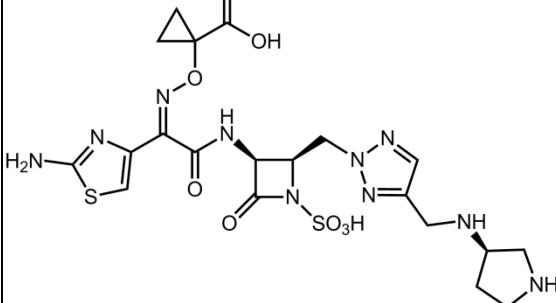
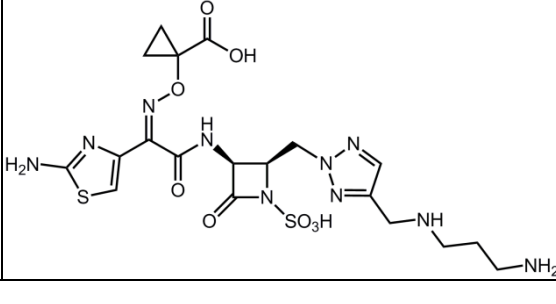
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|---------|----------|-------------|
| 77 |  | ні | 0,25 | 0,125 |
| 78 |  | ні | ≤ 0,06 | 0,125 |
| 79 |  | форміат | 0,25 | 0,25 |
| 80 |  | ні | 4 | 4 |

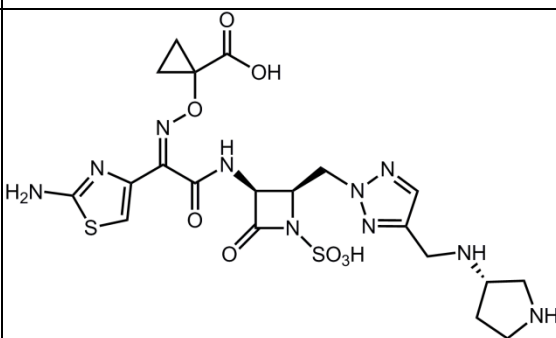
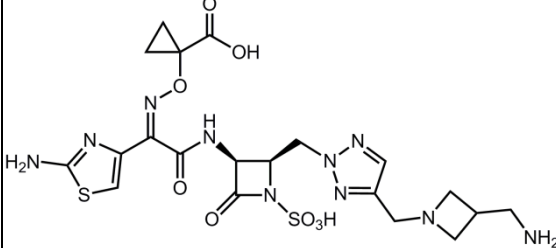
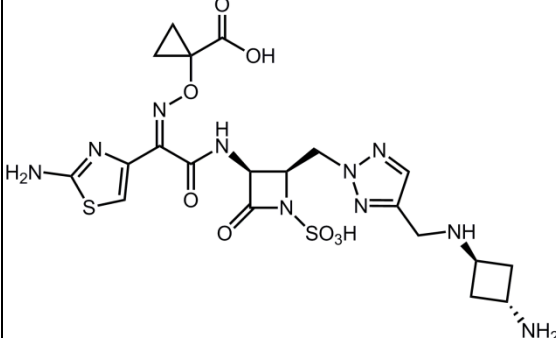
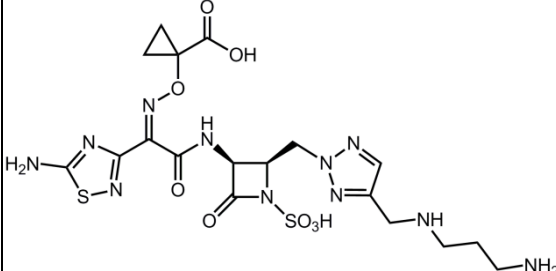
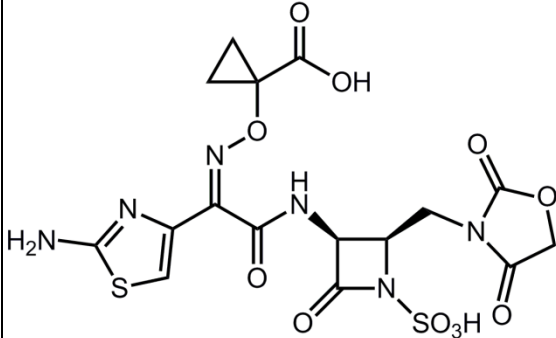
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|------|----------|-------------|
| 81 |  | ні | 0,125 | 0,125 |
| 82 |  | ні | 0,5 | 0,5 |
| 83 |  | ні | 32 | 32 |
| 84 |  | ні | 0,5 | 0,5 |
| 85 |  | ні | 0,5 | 0,5 |

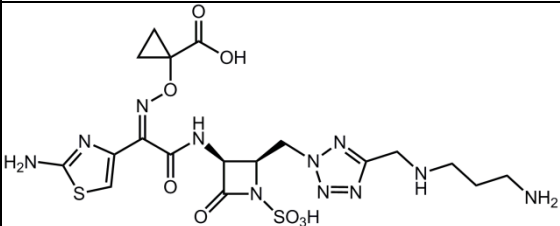
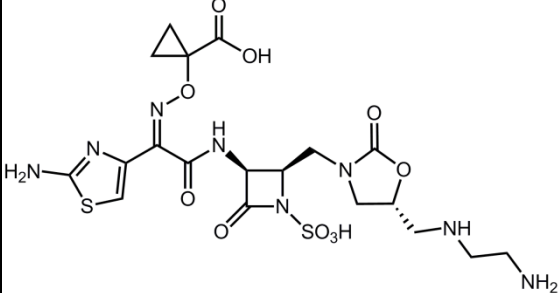
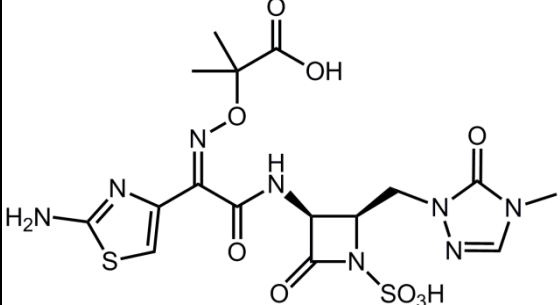
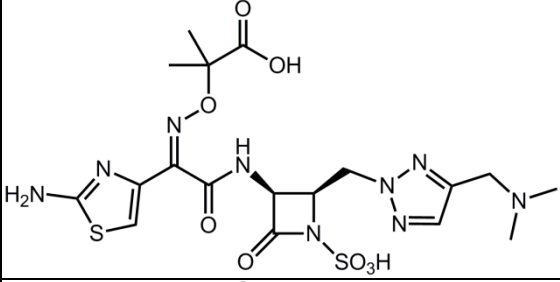
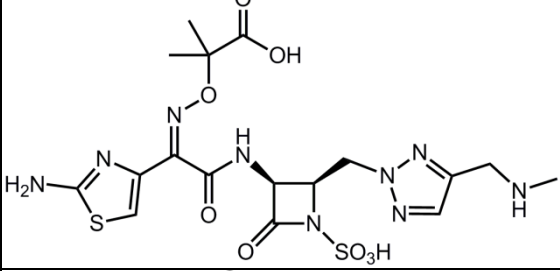
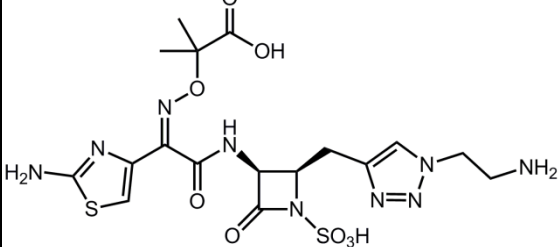
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|------|----------|-------------|
| 86 |  | ні | 1 | 1 |
| 87 |  | ні | 1 | 0,5 |
| 88 |  | ні | 2 | 4 |
| 89 |  | ні | 0,5 | 1 |
| 90 |  | ні | 0,25 | 0,25 |

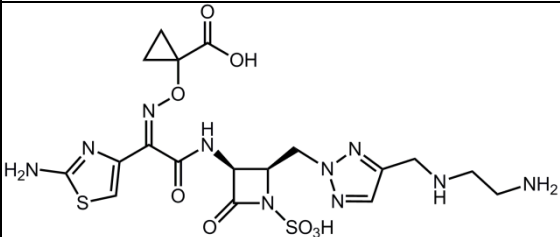
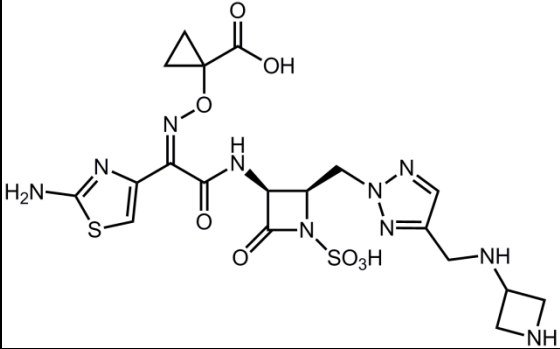
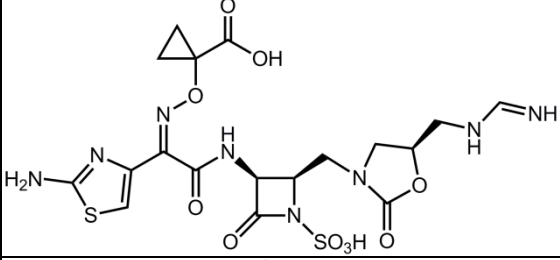
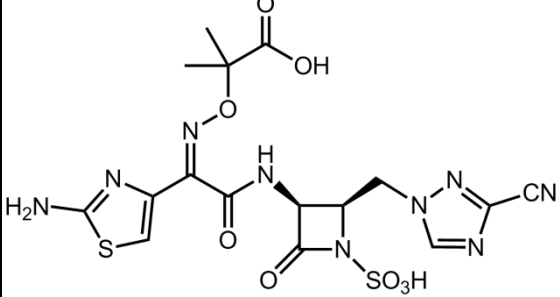
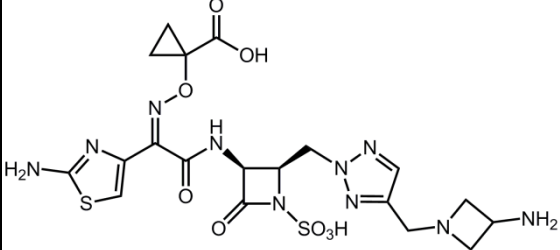
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес КРС2 Iso |
|-----------|---|------|----------|-------------|
| 91 |  | ні | 0,125 | 0,25 |
| 92 |  | ні | 0,25 | 0,5 |
| 93 |  | ні | 0,25 | 0,5 |
| 94 |  | ні | 0,5 | 1 |
| 95 |  | ні | 0,25 | 0,125 |

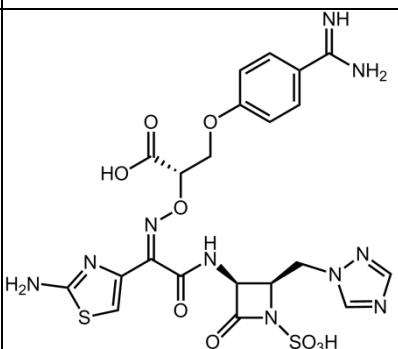
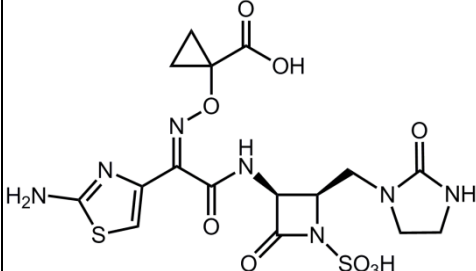
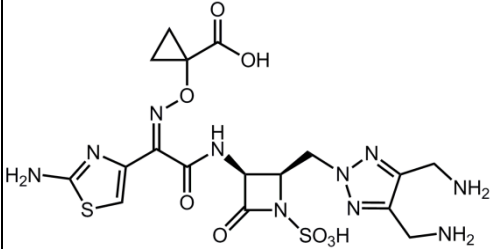
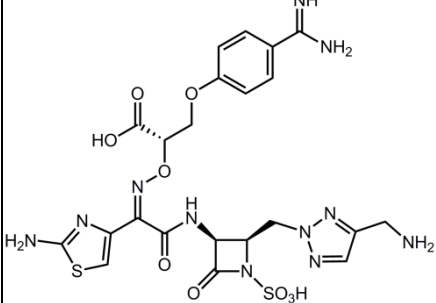
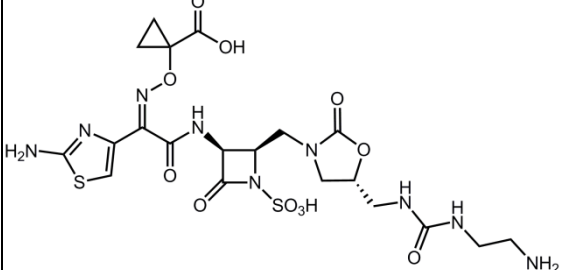
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|---------|----------|-------------|
| 96 |  | форміат | 0,25 | 1 |
| 97 |  | ні | 0,125 | 0,125 |
| 98 |  | ні | 2 | 0,5 |
| 99 |  | ні | 2 | 4 |
| 100 |  | ні | 1 | 4 |
| 101 |  | ні | 1 | 1 |

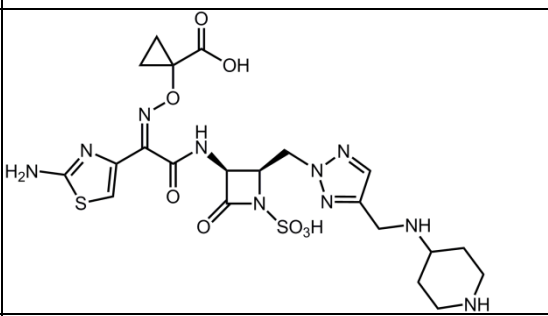
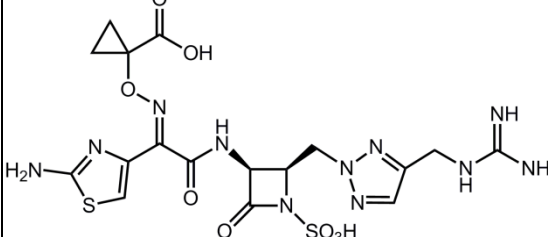
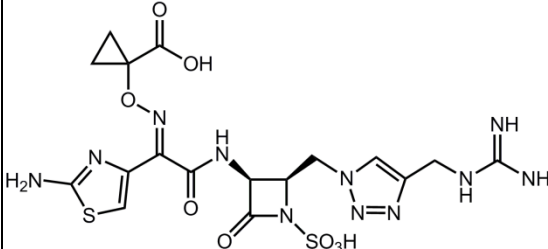
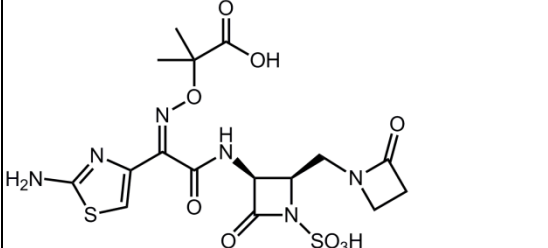
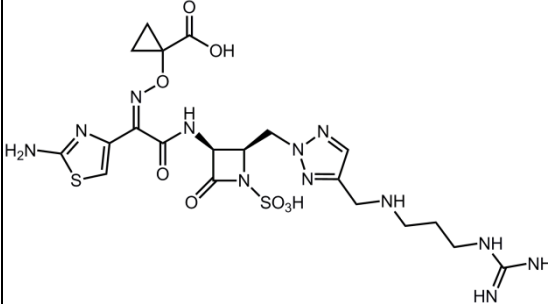
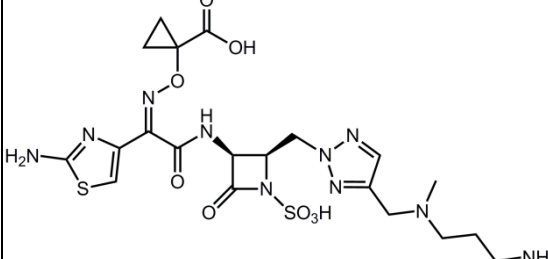
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес КРС2 Iso |
|-----------|---|------|----------|-------------|
| 102 |  | ні | 0,25 | 0,25 |
| 103 |  | ні | 0,25 | |
| 104 |  | ні | >64 | >64 |
| 105 |  | ні | 16 | 32 |
| 106 |  | ні | ≤ 0,06 | ≤ 0,06 |

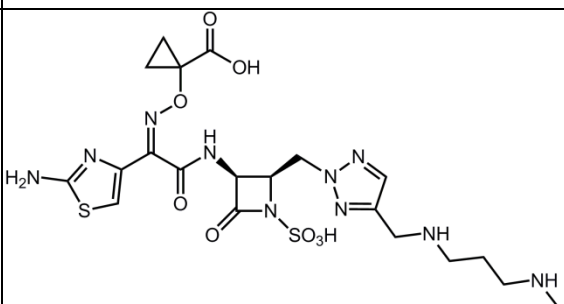
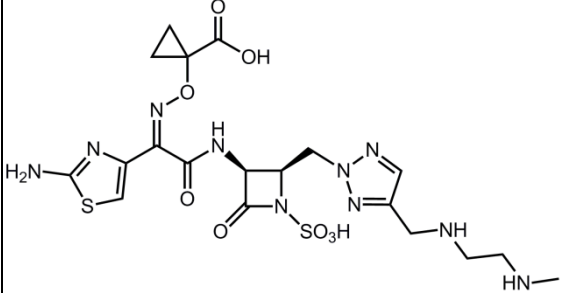
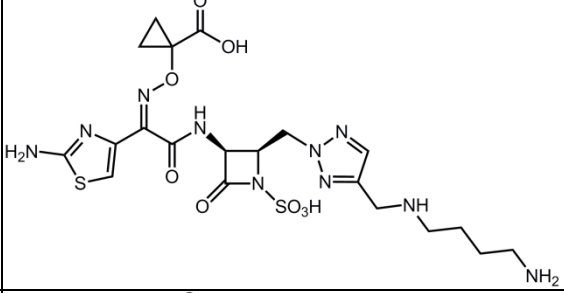
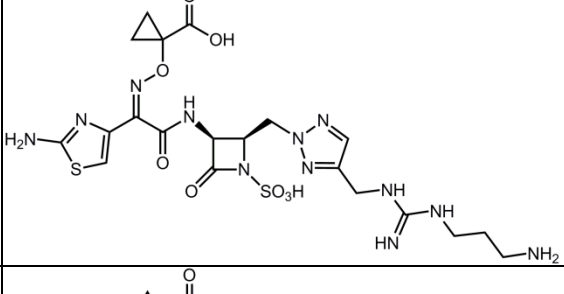
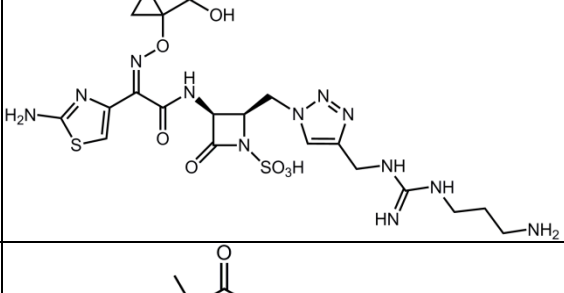
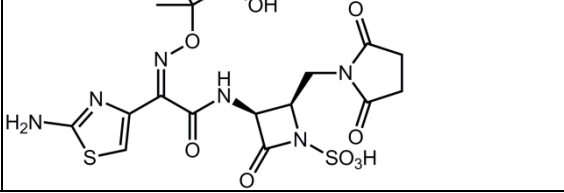
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|---------|----------|-------------|
| 107 |  | форміат | 0,25 | 0,25 |
| 108 |  | форміат | 0,125 | ≤ 0,06 |
| 109 |  | ні | 0,125 | 0,25 |
| 110 |  | ні | 8 | 8 |
| 111 |  | форміат | ≤0,06 | ≤0,06 |

Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес КРС2 Iso |
|-----------|---|---------|----------|-------------|
| 112 |  | форміат | 0,5 | 0,5 |
| 20 |  | ні | 2 | 4 |
| 28 |  | ні | 4 | 8 |
| 113 |  | ні | 4 | 4 |
| 114 |  | ні | 0,25 | ≤0,06 |
| 115 |  | ні | 0,125 | 0,25 |

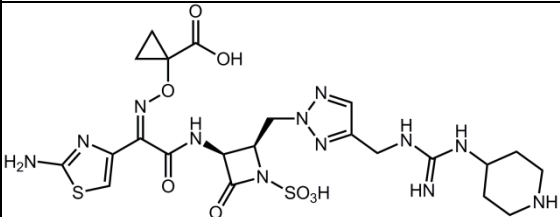
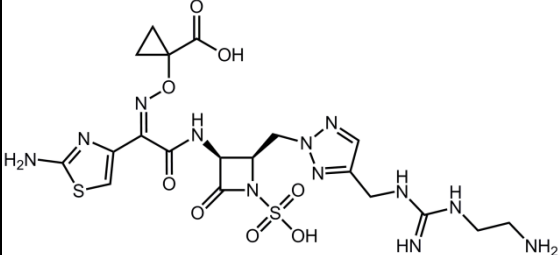
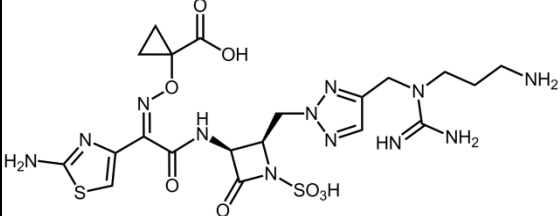
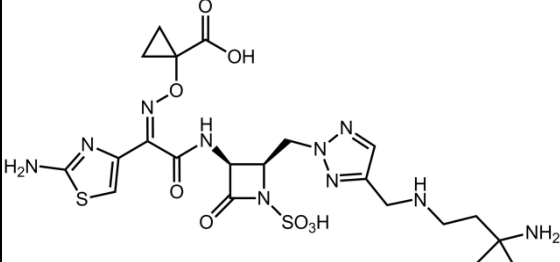
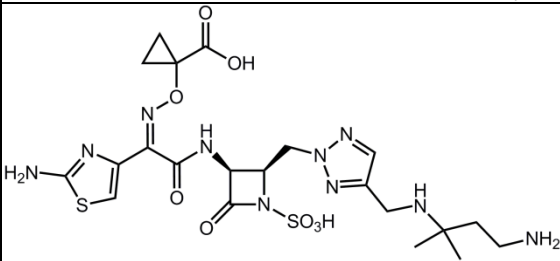
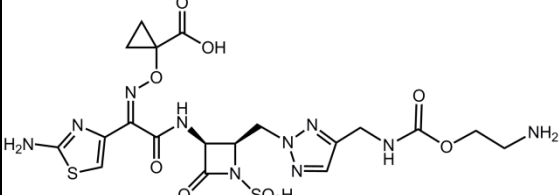
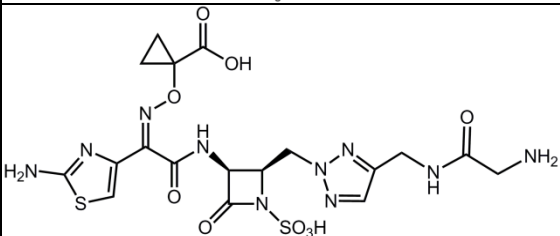
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|------|----------|-------------|
| 116 |  | ні | 0,25 | 0,125 |
| 117 |  | ні | 0,5 | 1 |
| 118 |  | ні | 0,5 | 0,25 |
| 119 |  | ні | 0,25 | 0,25 |
| 120 |  | ні | 0,25 | 0,5 |
| 121 |  | ні | 0,25 | 0,25 |

Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес КРС2 Iso |
|-----------|--|---------|----------|-------------|
| 122 | | форміат | 0,125 | 0,125 |
| 122 | | форміат | ≤0,06 | ≤0,06 |
| 123 | | ні | 1 | 0,5 |
| 124 | | ні | 1 | 1 |
| 125 | | ні | 0,25 | 0,5 |
| 126 | | ні | 0,5 | 0,5 |
| 127 | | ні | 0,25 | 0,25 |

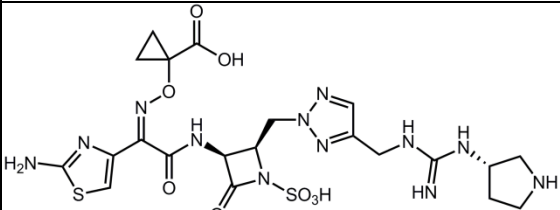
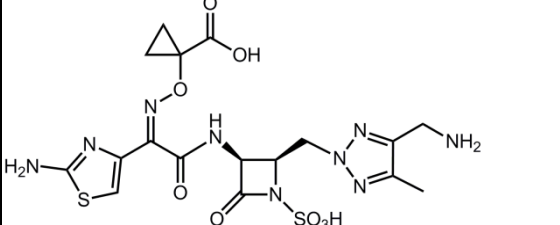
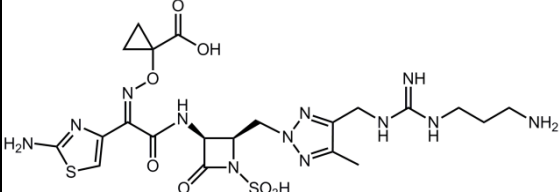
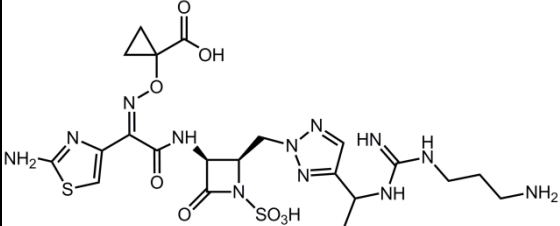
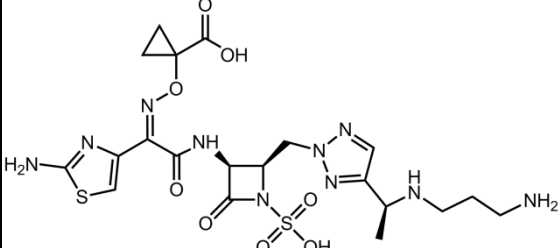
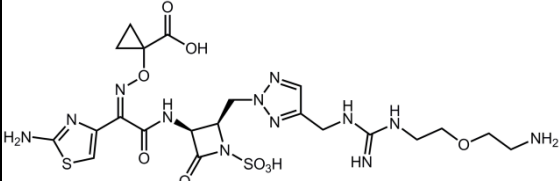
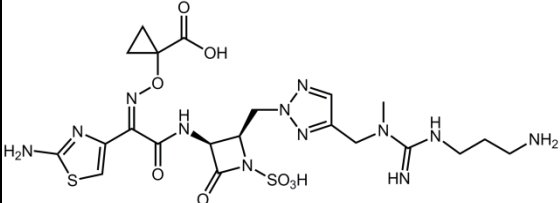
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес КРС2 Iso |
|-----------|---|------|----------|-------------|
| 128 |  | ні | 0,5 | 1 |
| 129 |  | ні | 0,5 | 1 |
| 130 |  | ні | 1 | 2 |
| 131 |  | ні | 1 | 2 |
| 132 |  | ні | 1 | 1 |
| 133 |  | ні | 1 | 0,5 |
| 134 |  | ні | 0,5 | 0,25 |

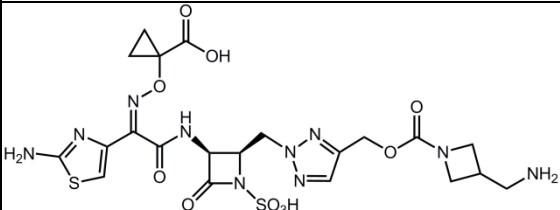
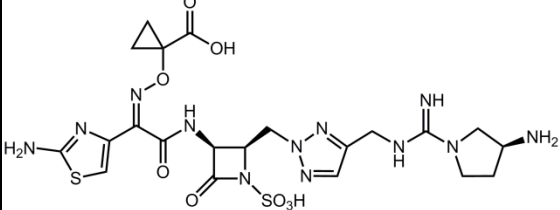
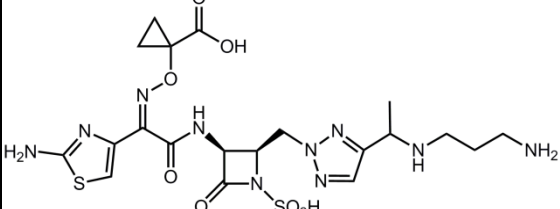
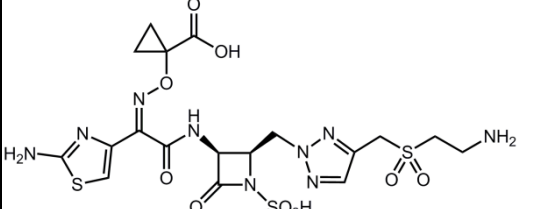
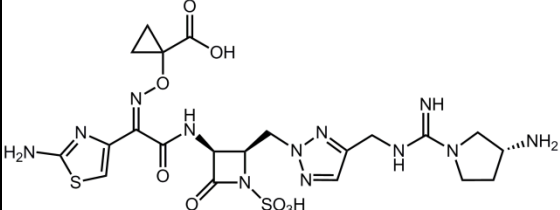
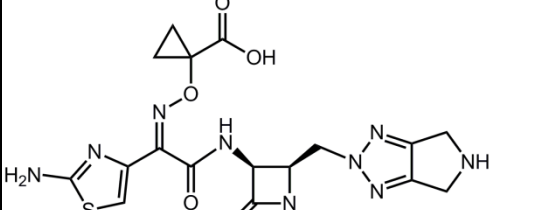
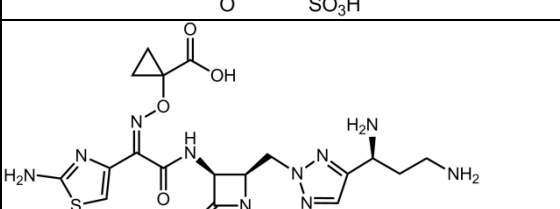
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|--|------|----------|-------------|
| 135 | | ні | 0,5 | 0,5 |
| 136 | | ні | 0,5 | 0,5 |
| 137 | | ні | 1 | 0,5 |
| 138 | | ні | 0,5 | 1 |
| 139 | | ні | 1 | 4 |
| 140 | | ні | 0,25 | 0,25 |
| 141 | | ні | 0,5 | 0,5 |

Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|------|----------|-------------|
| 142 |  | ні | 0,5 | 0,25 |
| 143 |  | ні | 0,5 | 0,25 |
| 144 |  | ні | 1 | 1 |
| 145 |  | ні | 0,5 | 0,5 |
| 146 |  | ні | 0,5 | 0,5 |
| 147 |  | ні | 0,5 | 0,5 |
| 148 |  | ні | 1 | 1 |

Таблиця В (продовження)

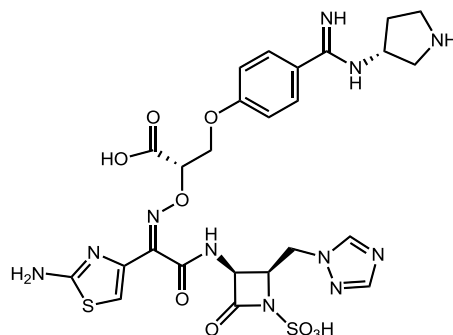
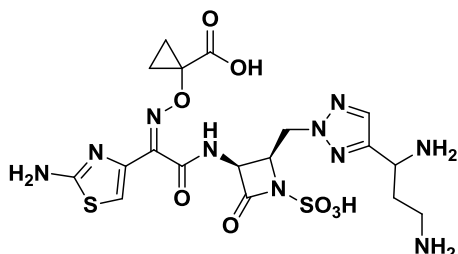
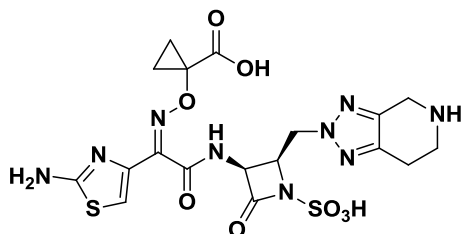
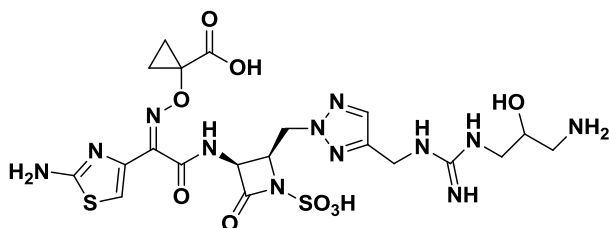
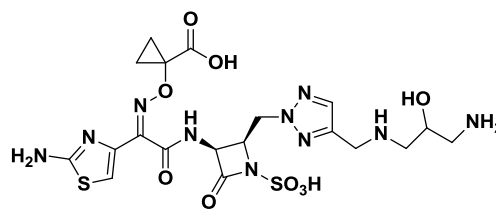
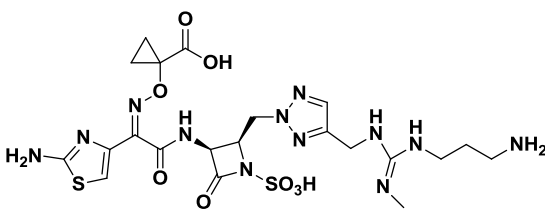
| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|---|------|----------|-------------|
| 149 |  | ні | 0,5 | 0,5 |
| 150 |  | ні | 1 | 0,5 |
| 151 |  | ні | 0,5 | 0,5 |
| 152 |  | ні | 0,5 | 0,5 |
| 153 |  | ні | 1 | 0,5 |
| 154 |  | ні | 0,25 | 0,25 |
| 155 |  | ні | 0,25 | 0,25 |

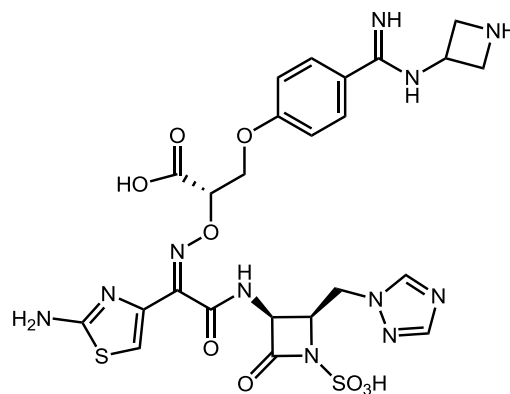
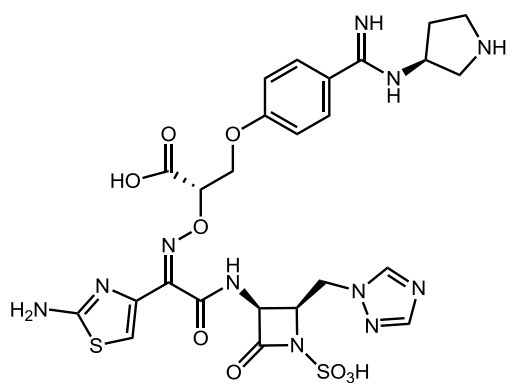
Таблиця В (продовження)

| Приклад № | | Сіль | Ес 25922 | Ес KPC2 Iso |
|-----------|--|------|----------|-------------|
| 156 | | ні | 0,25 | 0,25 |

За допомогою таких же методів, як описані у винаході, звичайним спеціалістом у цій галузі можуть бути легко отримані додаткові сполуки з відомих вихідних матеріалів. Приклади цих сполук, які, як вважають, мають аналогічну біологічну активність, включають:

5





та

- Для спеціалістів у цій галузі є очевидним, або вони здатні встановити шляхом проведення звичайних експериментів, наявність багатьох еквівалентів для описаних у винаході конкретних варіантів здійснення та способів. Мається на увазі, що такі еквіваленти входять у обсяг
5. приведених далі пунктів формули винаходу.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> НОВАРТИС АГ
 <120> ОРГАНІЧНІ СПОЛУКИ,ЩО Є МОНОБАКТАМАМИ,ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ
 <130> PAT056170-US-PSP02
 <160> 17
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 32
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Синтетичний Олігонуклеотид
 <400> 1
 tcgcctcag gcgactgcgc tgacgaatgt gg 32

<210> 2
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Синтетичний Олігонуклеотид
 <400> 2
 aatcgaattc ttactgacca ttaacgcccc agc 33

<210> 3
 <211> 30
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Синтетичний Олігонуклеотид
 <400> 3
 tcgcctcag gcgagcccc aaccgctgga 30

<210> 4
 <211> 32
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Синтетичний Олігонуклеотид
 <400> 4
 aatcgaattc ttaacgctgc cagtgtctca tc 32

<210> 5
 <211> 866
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Синтетичний Поліонуклеотид
 <400> 5
 atggggccatc atcatcatca tcacagcagc ggcctggaag ttctgttcca gggggcccgcg 60
 agccccgaac cgctggagca gatcaagcag tctgagagcc agctgagcgg ccgtgtgggt 120
 atgatcgaga tggatctggc ttccggccgt acgctgacgg catggcgtgc cgacgaacgt 180
 ttcccgatga tgctgacctt taaagtgtgt ctgtgtgggt cggctctggc acgtgtagac 240
 gcgggtgacg aacaactgga gcgcaagatc cattaccgcc aacaggactt ggtcgactac 300
 agccccgtta gcgaaaagca cctggcggat ggcattgacc tgggtgaatt gtgcgccgct 360
 gcgattacca tgagcgacaa tagcgcggt aatctgctgt tggcgaccgt tgggtggcca 420
 gcgggcttga ccgcatttct gcgtcaaatg ggcgataatg ttacgcgtct ggatcgctgg 480
 gaaacggagc tgaacgagc actgccgggt gatgccgtg ataccacgac tcctgctagc 540
 atggcagcga ccctgcgtaa actgctgacc agccagcgtc tgagcgacg tagccaacgc 600
 cagctgctgc aatggatggt ggatgaccgc gtggcgggtc cgctgatccg ctccgtcctg 660

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-----|
| ccagcaggct | ggttcattgc | ggacaaaact | ggtgcctcta | agcgtgggtgc | gcgtgggtatc | 720 |
| gtcgcgctgc | tgggtccgaa | caacaaagcc | gaacgtattg | tggttatcta | tctgcgcgac | 780 |
| accccggcaa | gcatggccga | gcgcaaccag | caaattgcgg | gcattgggtgc | ggcactgatt | 840 |
| gagcactggc | agcgttaacg | ccggcg | | | | 866 |

```
<210> 6
<211> 30
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Синтетичний Олігонуклеотид
<400> 6
tcgcctcgag gcgagccgc aaccgctgga
```

```
<210> 7
<211> 32
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Синтетичний Олігонуклеотид
<400> 7
aatcgaattc ttaacgctgc cagtgcctcaa to
```

```
<210> 8
<211> 32
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> Синтетичний Олігонуклеотид
<400> 8
gattgagcac tggcagcggt aagaattcga tt
```

| | |
|-------|---------------------------|
| <210> | 9 |
| <211> | 884 |
| <212> | ДНК |
| <213> | Штучна послідовність |
| <220> | |
| <223> | Синтетичний Полінуклеотид |
| <400> | 9 |

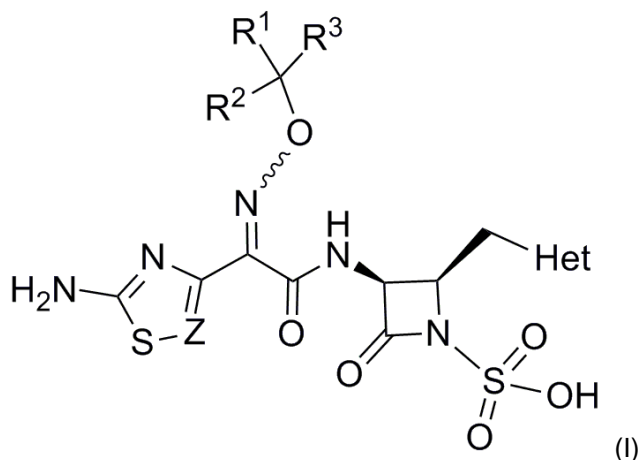
| | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|-----|
| atgggccatc | atcatcatca | tcacagcagc | ggcctggaag | ttctgttcca | ggggcccgcg | 60 |
| actgcgctga | cgaatttggg | ggccgagccg | ttcgcgaaat | tggagcaaga | ttttggtggg | 120 |
| tcgatcgggt | tctacgcgat | ggacaccggg | agcgggtgcca | ccgtgagcta | ccgtgccgaa | 180 |
| gagcggtttc | cgctgtgtag | ctctttcaag | ggttttctgg | ccgcagccgt | gctggcacgc | 240 |
| agccaacagc | aagcgggcct | gctggacacc | ccgatccgtt | acggcaaaaa | tgcgctgggt | 300 |
| ccgtggagcc | cgattagcca | aaagtacctg | accaccggca | tgacggtggc | ggagttgagc | 360 |
| gtgcggcgcg | ttcagatttc | cgataacgct | gcggcaaatc | tgcctgtgaa | agaactgggc | 420 |
| ggtcagccgg | gtctgacggc | tttcatgcgt | tctattggcg | acaccacctt | tcgcttggac | 480 |
| cgctgggagc | tggagctgaa | cagcgcgatt | ccggggcagc | cacgtgatac | gagcagcccg | 540 |
| cgtgcagtga | ccgagagcct | gcagaagctg | accctgggca | gcgcactggc | cgcaccgcag | 600 |
| cgccaacagt | tcgtcgattg | gctgaagggt | aacaccaccg | gtaaccatcg | tattcgcgca | 660 |
| gcggtcccgg | ctgattgggc | agttgggtgac | aagactggta | cgtgcggcgt | ttatggtacg | 720 |
| gcgaatgact | acgcggttgt | ttggcctacg | ggtcgtgcgc | cgatcgtcct | ggcgggtgat | 780 |
| accgctgcctc | cgaacaaaga | ctgataaacac | tccgaagcgg | tcatgcgcgc | agcagcgcgt | 840 |
| ctggccctgg | aaggccttggg | cgttaatggt | cagtaacgcc | ggcg | | 884 |

| | |
|-------|----------------------------|
| <210> | 10 |
| <211> | 32 |
| <212> | ДНК |
| <213> | Штучна послідовність |
| <220> | |
| <223> | Синтетичний Олігонуклеотид |

| | |
|---|----|
| <400> 10 | |
| tcgcctcgag gcgactgcgc tgacgaattt gg | 32 |
| <210> 11 | |
| <211> 33 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Штучна послідовність | |
| <220> | |
| <223> Синтетичний Олігонуклеотид | |
| <400> 11 | |
| aatcgaattc ttactgacca ttaacgcccc agc | 33 |
| <210> 12 | |
| <211> 33 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Штучна послідовність | |
| <220> | |
| <223> Синтетичний Олігонуклеотид | |
| <400> 12 | |
| gcttgggcgt taatggtcag taagaattcg att | 33 |
| <210> 13 | |
| <211> 31 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Штучна послідовність | |
| <220> | |
| <223> Синтетичний Олігонуклеотид | |
| <400> 13 | |
| ttcactgcag tgaacgttgc gaagcaacgg c | 31 |
| <210> 14 | |
| <211> 41 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Штучна послідовність | |
| <220> | |
| <223> Синтетичний Олігонуклеотид | |
| <400> 14 | |
| tcgaggatcc tcgagagcaa aaacaggaag gcaaaatgcc g | 41 |
| <210> 15 | |
| <211> 30 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Штучна послідовність | |
| <220> | |
| <223> Синтетичний Олігонуклеотид | |
| <400> 15 | |
| ccgtctagac ggatggcctt tttgcgtttc | 30 |
| <210> 16 | |
| <211> 33 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Штучна послідовність | |
| <220> | |
| <223> Синтетичний Олігонуклеотид | |
| <400> 16 | |
| aatcgaattc ttactgacca ttaacgcccc agc | 33 |
| <210> 17 | |
| <211> 32 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Штучна послідовність | |
| <220> | |
| <223> Синтетичний Олігонуклеотид | |
| <400> 17 | |
| aatcgaattc ttaacgctgc cagtgtcaa tc | 32 |

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль,
де

Z являє собою CR⁴ або N;

R¹ являє собою H або C₁-C₄алкіл;

R² вибирають з групи, що складається з H, C₁-C₄алкілу та -COOH,

або R¹ та R², взяті разом з вуглецем, до якого вони приєднані, утворюють кільце, вибране з C₃-C₆циклоалкільного кільця та 4-6-членного гетероциклічного кільця, що містить до двох гетероатомів, вибраних з N, O та S, як кільцеві атоми;

R³ вибирають з H, -COOH та -L'-W-(CH₂)₀₋₂-X-R⁵;

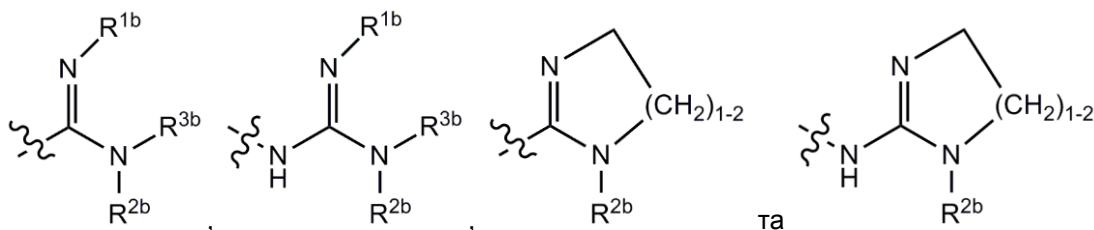
R⁴ являє собою H або галоген;

кожен L¹ являє собою незалежно лінійний або розгалужений C₁₋₄алкілен;

W являє собою хімічний зв'язок, O, NH або S;

X являє собою феніл або 5-6-членне гетероарильне кільце, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, як кільцеві атоми; де феніл та 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені за допомогою однієї або двох груп, вибраних з C₁₋₄алкілу, гідрокси, -CN, F, C₁₋₄алкокси, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкіл) та -N(C₁₋₄алкіл)₂;

R⁵ вибирають з



де R^{1b}, R^{2b} та R^{3b} незалежно являють собою водень, гідрокси, CN, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкіл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикліл, який містить N, O або S як кільцевий атом, де кожен (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкіл або 4-, 5-, 6- або 7-членний гетероцикліл, який містить N, O або S як кільцевий атом, може бути заміщений за допомогою одного, двох або трьох замісників, незалежно вибраних з Y,

та де R^{2b} та R^{3b}, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть необов'язково утворювати 5-7-членний гетероцикліл, що включає 0 або 1 додатковий гетероатом, вибраний з N, O та S, де зазначений гетероцикліл необов'язково заміщений за допомогою Y;

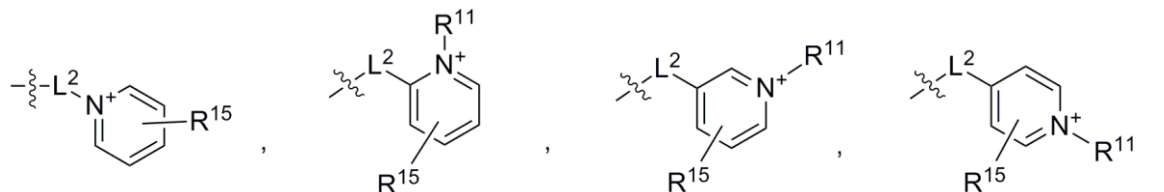
Y вибирають з F, CN, -NH₂, Q, -L²-C(O)NR¹⁰-L²-Q, -L²-NR¹⁰-C(O)-L²-Q, -L²-OR¹⁰, -L²-N(R¹⁰)₂, -L²-N⁺(R¹¹)₃, -L²-NR¹⁰-C(O)R¹⁰, -L²-NR¹⁰-L²-N(R¹⁰)₂, -L²-O-C(O)OR¹⁰, -L²-O-C(O)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(O)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(O)-OR¹¹, -L²-C(=NR¹⁰)-N(R¹⁰)₂, -CON(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(=NR¹⁰)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(=NR¹⁰)-R¹⁰, -L²-C(O)N(R¹⁰)₂, -L²-O-SO₃R¹⁰;

L² незалежно являє собою, у випадку кожної його присутності, хімічний зв'язок або лінійний або розгалужений C₁₋₄алкілен, необов'язково заміщений за допомогою NH₂, OH або F;

Het являє собою 4-6-членне насичене гетероциклічне кільце, де гетероциклічне кільце містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S, як кільцеві атоми, та Het заміщений за допомогою оксогрупи та необов'язково додатково заміщений за допомогою Y;

R^{10} незалежно являє собою H або C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою однієї або

двох груп, вибраних з OH, NH_2 або Q;
Q вибирають з $-L^2-N(R^{13})_2$, $-L^2-N^+(R^{14})_3$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-CR^{13}(=NR^{13})$, $-L^2-NR^{13}-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-NR^{13}-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-L^2-Cy$, $-L^2-Cy-L^2-R^{13}$, $-L^2-Cy-L^2-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-SO_2-N(R^{13})_2$, $-L^2-SO_2-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-SO_2-R^{13}$, $-L^2-NR^{13}-L^2-Ar$, $-L^2-S-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-(C=O)-O-R^{13}$,



кожен Cy незалежно являє собою 3-6-членний циклоалкіл або 3-6-членний гетероцикліл, який містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O та S, як кільцеві атоми, та необов'язково є конденсованим з 5-6-членним арилом або гетероарильним кільцем, де кожен Cy необов'язково заміщений за допомогою однієї або двох груп, вибраних з галогену, C_{1-3} галогеналкілу, R^{14} , гідрокси, C_{1-4} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкіл)$ або $-N(C_{1-4}алкіл)_2$;

Ag являє собою феніл, необов'язково заміщений за допомогою однієї або двох груп, вибраних з галогену, C_{1-3} галогеналкілу, R^{14} , гідрокси, C_{1-4} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкіл)$ або $-N(C_{1-4}алкіл)_2$;

R^{11} незалежно являє собою, у випадку кожної його присутності, C_{1-4} алкіл;

та два R^{10} або два R^{11} на одному і тому ж N можуть циклізуватися з утворенням 4-6-членного гетероциклічного кільця, необов'язково заміщеного за допомогою C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, гідрокси або оксо;

R^{13} незалежно являє собою, у випадку кожної його присутності, H або C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою гідрокси, $-OR^{14}$, $-NHR^{14}$, C_{1-4} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкіл)$ або $-N(C_{1-4}алкіл)_2$;

R^{14} незалежно являє собою, у випадку кожної його присутності, C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений за допомогою гідрокси, C_{1-4} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкіл)$ або $-N(C_{1-4}алкіл)_2$;

де два R^{13} або два R^{14} на одному і тому ж N можуть циклізуватися з утворенням 4-6-членного гетероциклічного кільця, необов'язково заміщеного за допомогою C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, гідрокси, аміно або оксо;

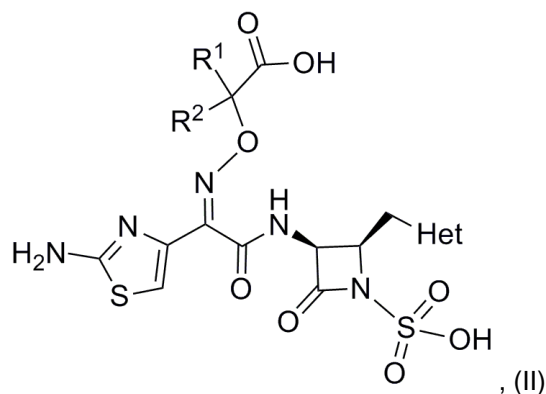
R^{15} являє собою H, галоген, C_{1-4} алкіл, CN або $-O(C_{1-4}алкіл)$.

2. Сполука за п. 1, де R^1 та R^2 , разом з вуглецем, до якого вони обидва приєднані, утворюють циклопропанове кільце, та R^3 являє собою $-COOH$.

3. Сполука за пунктом 1 або пунктом 2, де Z являє собою CH.

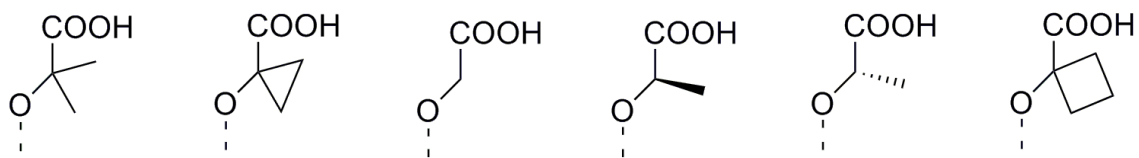
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Het вибирають з піролідин-2-ону, оксазолідин-2-ону та імідазолідин-2-ону, та він необов'язково заміщений за допомогою Y.

5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, що має структуру формули (II):

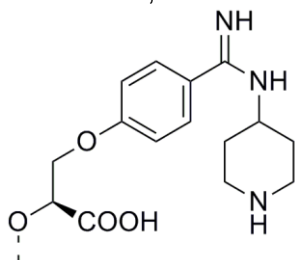


або її фармацевтично прийнятна сіль.

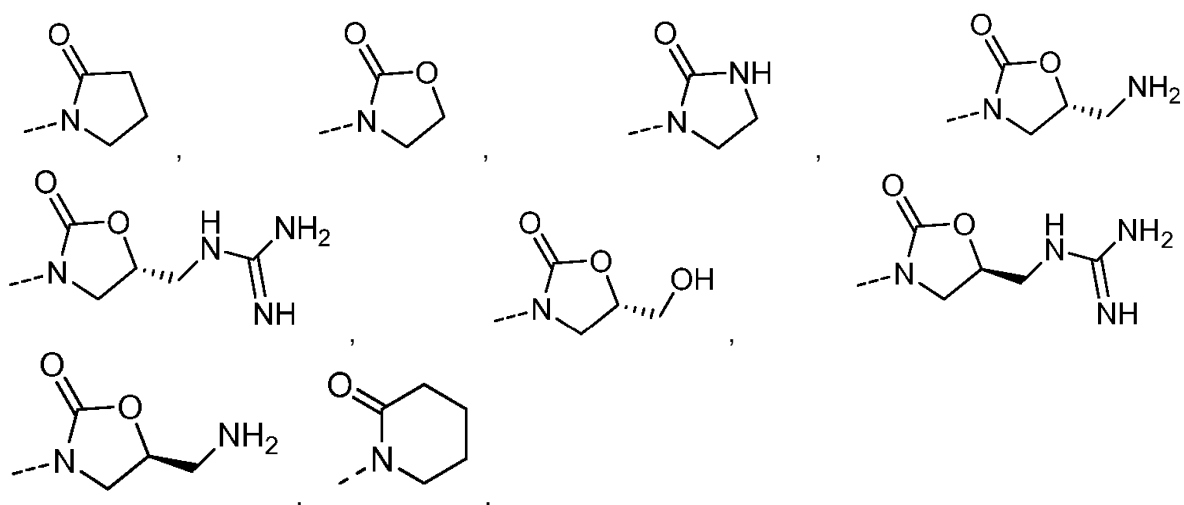
6. Сполука за п. 1, де $-O-CR^1R^2R^3$ вибирають з



та

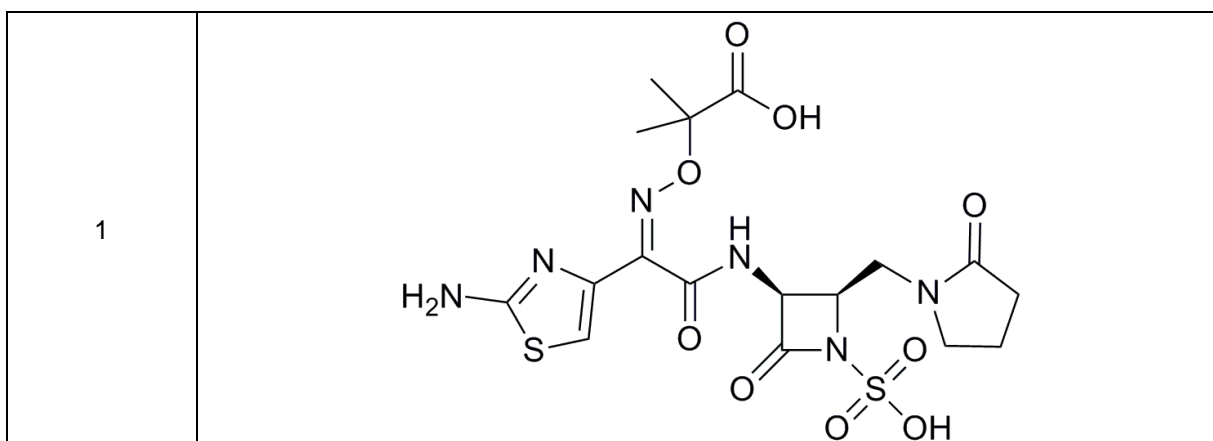


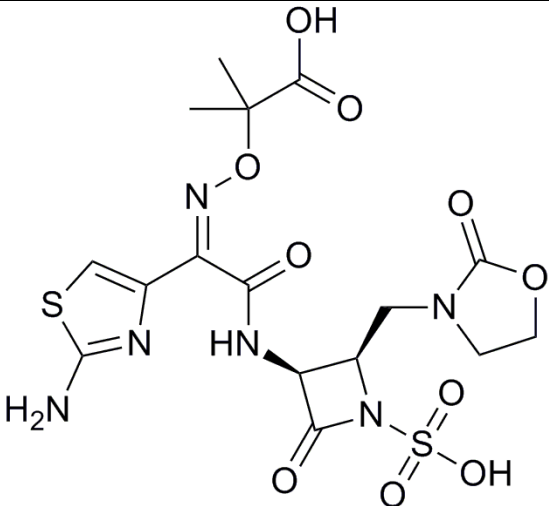
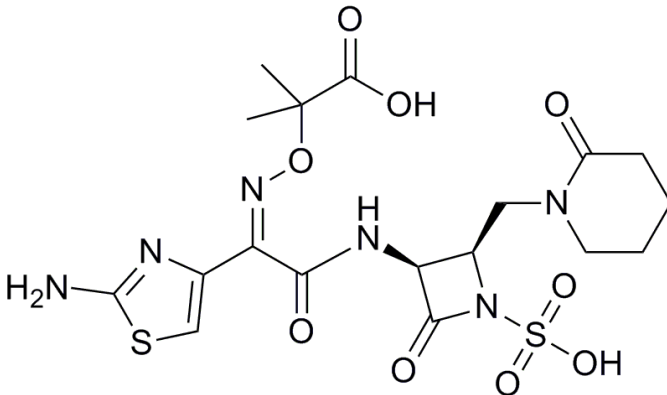
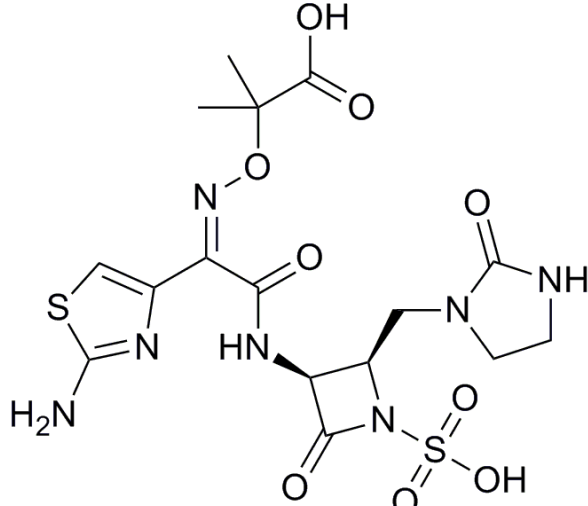
5 7. Сполука за п. 1, де Нет вибирають з



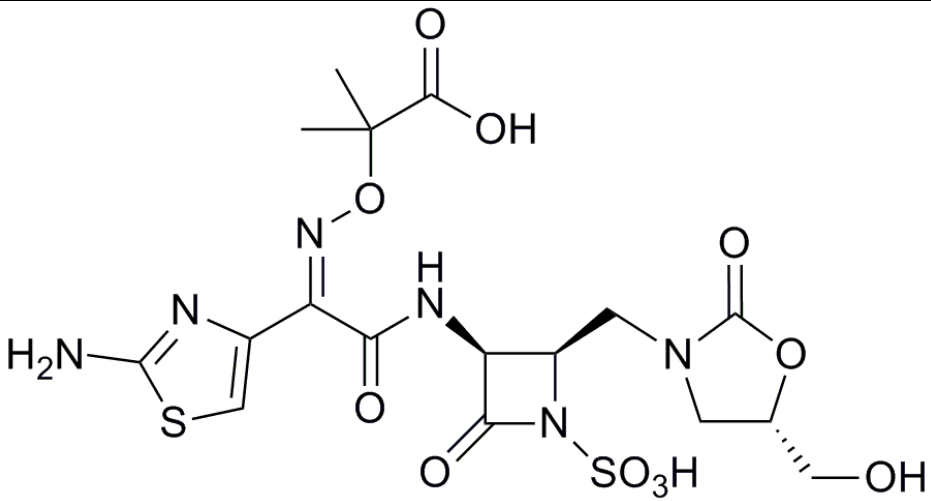
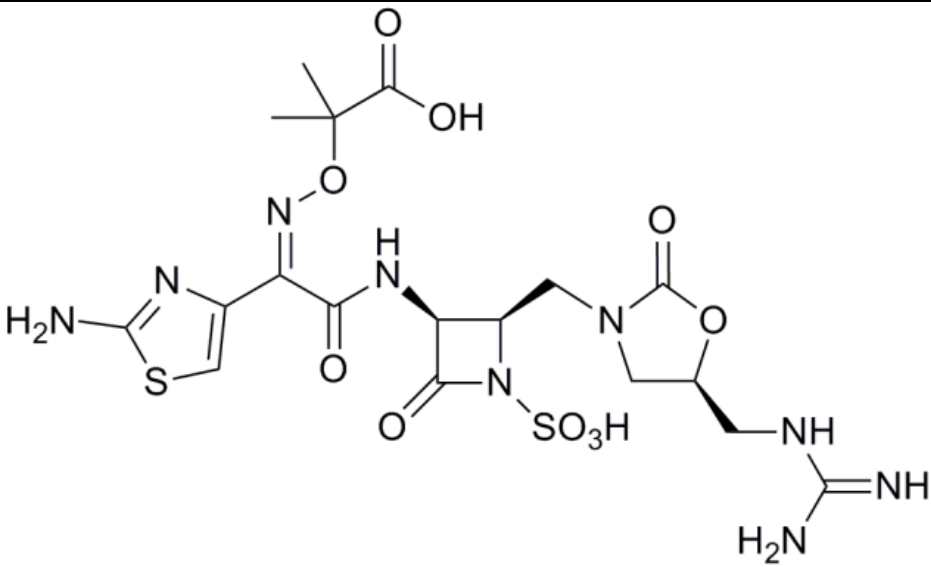
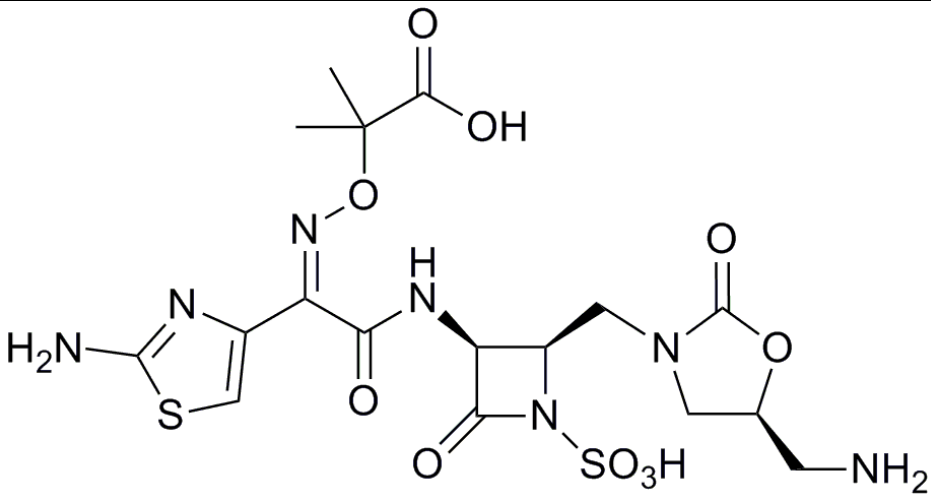
10

8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка являє собою фармацевтично прийнятну сіль.
9. Сполука за п. 1, яку вибирають з

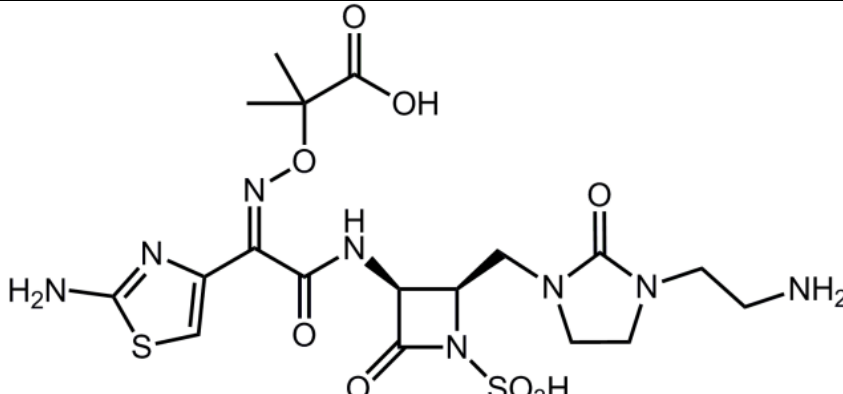
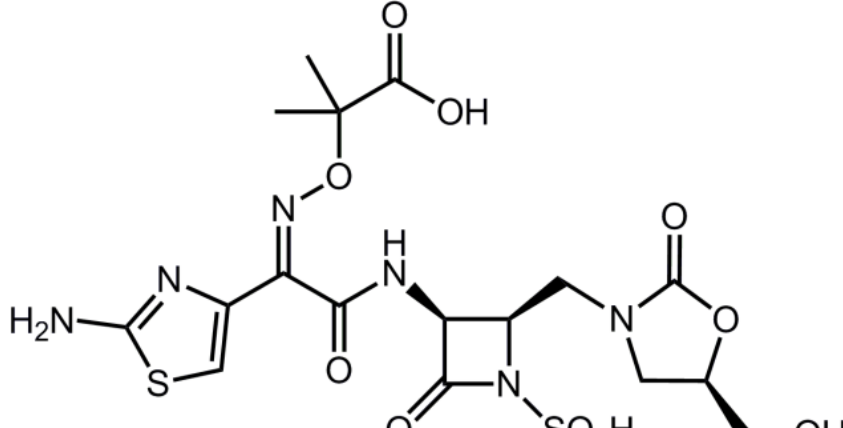
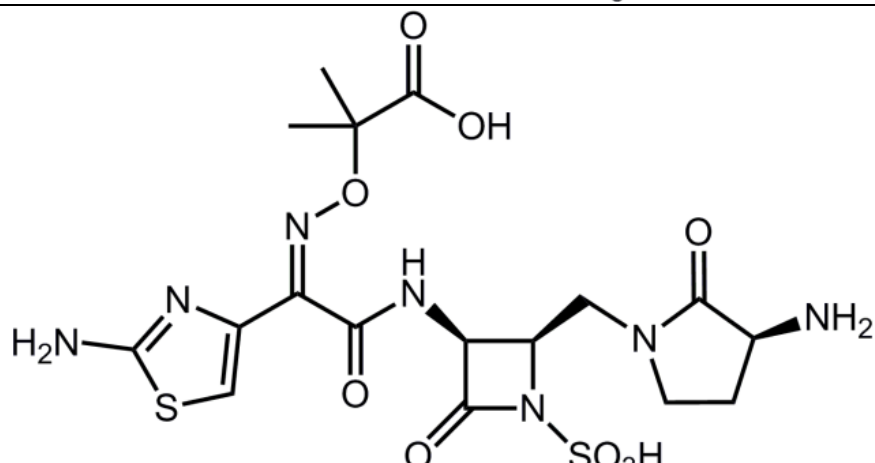
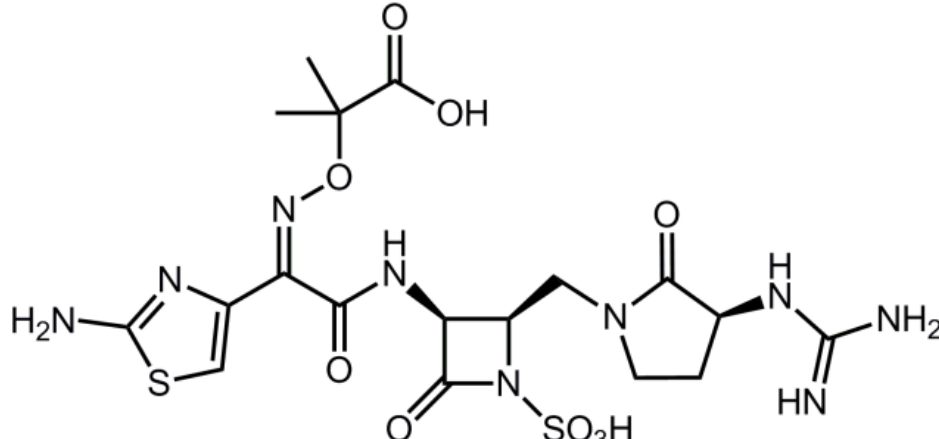


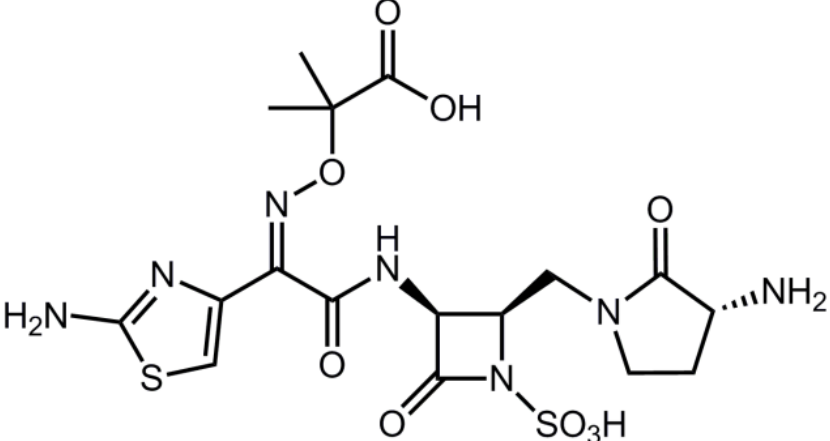
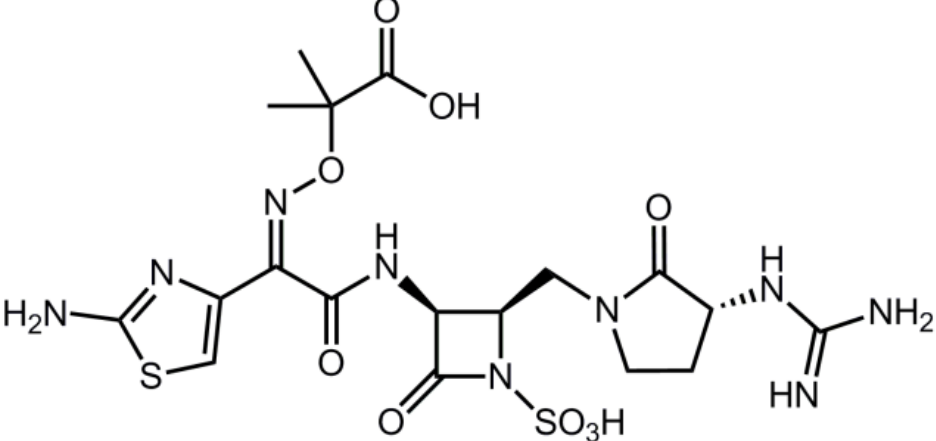
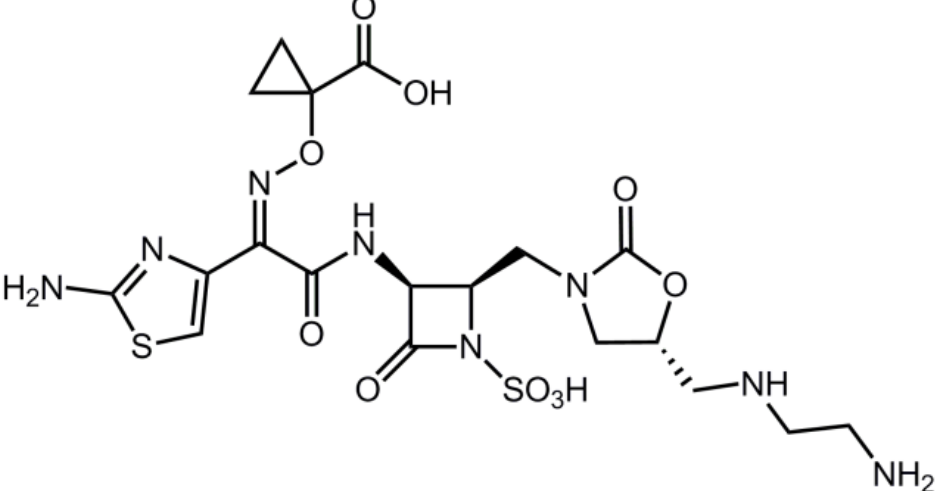
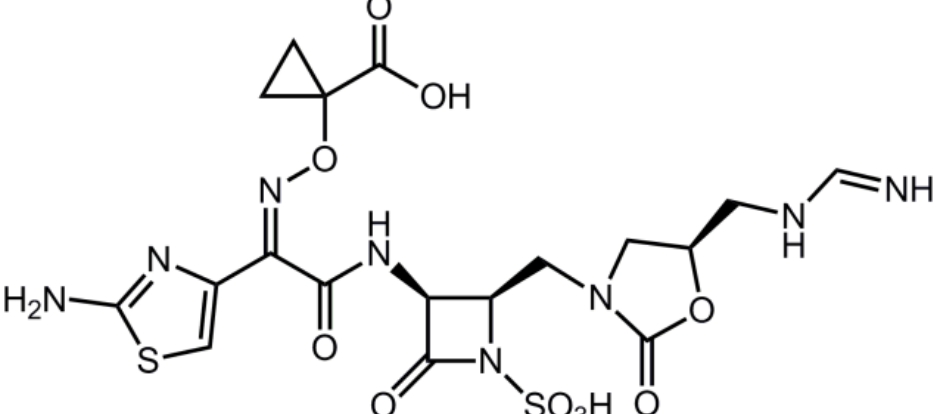
| | |
|----|--|
| 2 |  |
| 14 |  |
| 3 |  |

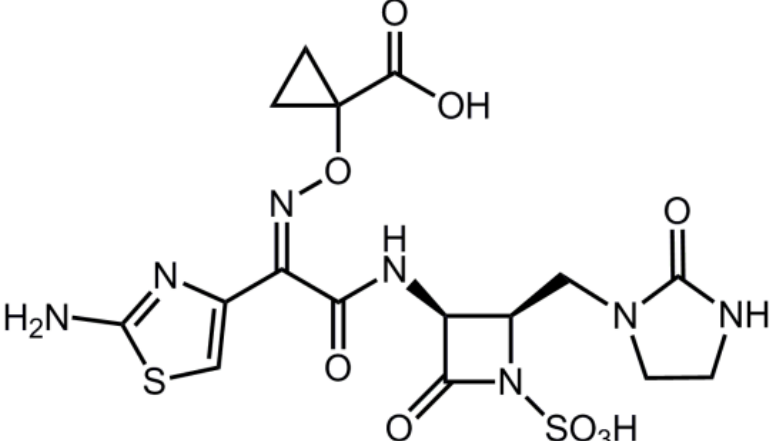
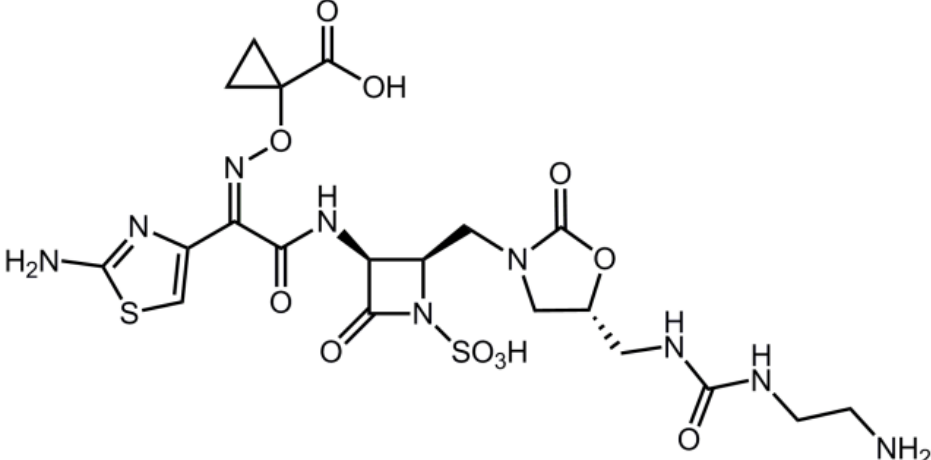
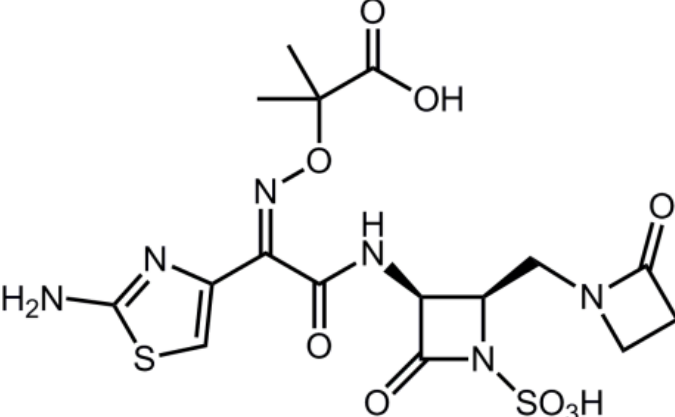
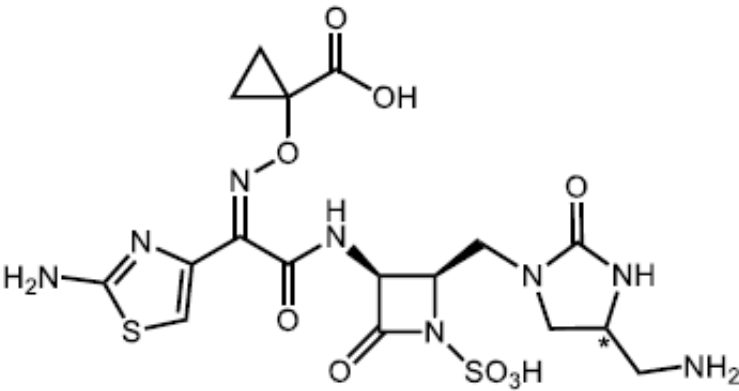
| | |
|----|--|
| 57 | |
| 21 | |
| 22 | |
| 24 | |

| | |
|----|--|
| 63 |  |
| 59 |  |
| 58 |  |

| | |
|----|--|
| 25 | |
| 26 | |
| 64 | |

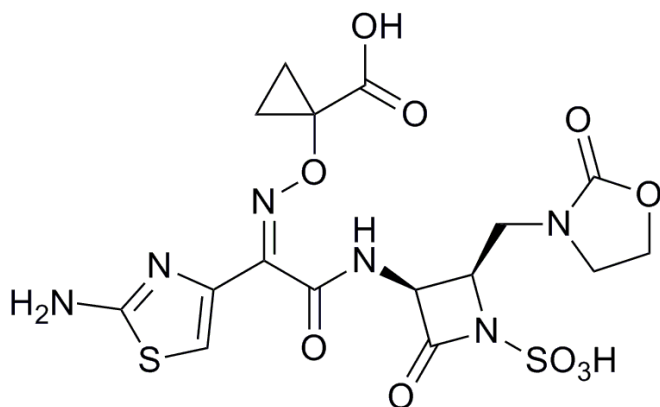
| | |
|----|--|
| 70 |  |
| 72 |  |
| 76 |  |
| 80 |  |

| | |
|-----|--|
| 86 |  |
| 88 |  |
| 97 |  |
| 104 |  |

| | |
|-----|--|
| 108 |  |
| 111 |  |
| 113 |  |
| 122 |  |

та їх фармацевтично прийнятних солей.

10. Сполука за п. 1, яка являє собою



- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль.
11. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з попередніх пунктів та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.
12. Спосіб лікування інфекції, викликані грамнегативними бактеріями, який включає введення суб'єкту, який потребує такого лікування, сполуки за будь-яким з пп. 1-10 або фармацевтичної
- 10 композиції за п. 11.
13. Спосіб за п. 12, де бактеріальна інфекція являє собою нозокоміальну пневмонію, інфекцію черевної порожнини або інфекцію сечовивідних шляхів, викликані бактеріями виду Enterobacteriaceae.
14. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 для застосування у терапії.
- 15 15. Фармацевтична комбінація, яка включає сполуку за будь-яким з пп. 1-10 та другий терапевтичний засіб, який являє собою інгібітор бета-лактамази.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601