

Изобретение относится к карбапенемам, в частности таким соединениям, которые содержат карбокси-замещенную фенильную группу. Кроме того, это изобретение относится к способу их получения, получаемым промежуточным продуктам, применению карбапенемов в качестве терапевтических средств и содержащим их фармацевтическим композициям.

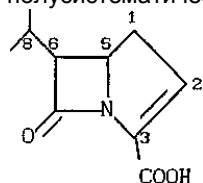
Соединения изобретения являются антибиотиками и могут применяться при лечении любых заболеваний, которые обычно лечат антибиотиками, например, при лечении бактериальных инфекций у млекопитающих, включая человека.

Карбапенемы впервые были выделены из ферментативных сред в 1974г. и было обнаружено, что они обладают широким спектром антибактериальной активности. С тех пор, как было сделано это открытие, были проведены важные исследования новых производных карбапенема и опубликовано много сотен патентов и научных работ.

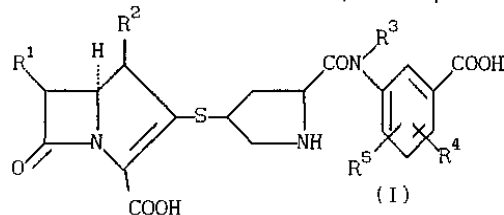
Первым и до сих пор единственным коммерчески доступным карбапенемом является имипенем (i-тирепен)-N-формимидоилтиенамицин. Это соединение обладает широким спектром антибактериальной активности.

Изобретение обеспечивает соединения с широким спектром антибактериальной активности, включая активность против грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий. Они демонстрируют хорошую стабильность по отношению к бета-лактамазам (beta-lactamases). Кроме того, представленные соединения настоящего изобретения демонстрируют очень благоприятную продолжительность действия.

Рассматриваемые здесь производные карбапенема называют в соответствии с общепринятой полусистематической номенклатурой



В соответствии с настоящим изобретением обеспечивают соединения формулы (I)



или его фармацевтически пригодную соль, или эфир, гидролизующийся *in vivo*,

где R^1 является 1-оксиэтилом, или оксиметилем;

R^2 является водородом или (C_{1-4}) алкилом;

R^3 является водородом или (C_{1-4}) алкилом;

R^4 и R^5 одинаковые или разные и выбраны из водорода, галогена, циано-группы, (C_{1-4}) алкила, окси, карбокси, (C_{1-4}) алкокси-группы, (C_{1-4}) алкоксикарбонила, (C_{1-4}) алкилсульфинилгруппы, (C_{1-4}) алкилсульфонилгруппы, группы карбамоила, (C_{1-4}) алкилкарбамоила, ди- (C_{1-4}) -алкилкарбамоила, трифторметила, сульфокислотной, amino-, (C_{1-4}) алкиламино-, ди- (C_{1-4}) алкиламино-, (C_{1-4}) алканоиламино-, (C_{1-4}) алканоил (N- C_{1-4} -алкил)амино-, (C_{1-4}) алкансульфонамидо-группы и (C_{1-4}) алкилтиогруппы. с условием, что в ортоположении к $-NR^3$ - связи нет гидроксильного или карбокси-заместителя.

Используемые в изобретении алкилы включают линейные или разветвленные заместители, например, метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил и изобутил.

Предпочтительным R^1 является 1-оксиэтил.

R^2 является водородом или (C_{1-4}) алкилом, например, метилом, этилом, n-пропилом, изопропилом или n-бутилом. Предпочтительным R^2 является водород или метил, в особенности метил.

R^3 является водородом или (C_{1-4}) алкилом, например, метилом, этилом, n-пропилом, изопропилом или n-бутилом. Предпочтительным R^3 является водород.

R^4 и R^5 одинаковые или разные, выбирают их из водорода, галогена, например, фтора, брома или хлора; циано-группы; (C_{1-4}) алкила, например, метила, этила, n-пропила, изопропила или n-бутила; нитро-окси-, карбокси-группы; (C_{1-4}) алкокси-группы, например, метокси или этокси; (C_{1-4}) алкоксикарбонильной группы, например, метоксикарбонила, этоксикарбонила или n-пропоксикарбонила; аминосульфонила, (C_{1-4}) алкиламиносульфонила, например, метиламиносульфонила и этиламиносульфонила; ди- (C_{1-4}) алкиламиносульфонила, например, ди-метиламиносульфонила, метилэтиламиносульфонила и ди-этиламиносульфонила; карбамоила, (C_{1-4}) алкилкарбамоила, например, метилкарбамоила или этилкарбамоила; ди- (C_{1-4}) алкилкарбамоила, например, диметилкарбамоила или диэтилкарбамоила; трифторметила; сульфокислотной группы; amino-группы; (C_{1-4}) алкиламино-группы, например, метиламино- или этиламино-группы; ди- (C_{1-4}) алкиламино-группы, например, диметиламино- или диэтиламино-группы; (C_{1-4}) алканоиламино-группы, например, ацетиамидо- или пропиоамидо-; (C_{1-4}) алканоил(N- C_{1-4} алкил)амино-группы, например, N-метилацетиамидо-; (C_{1-4}) алкансульфонамидо-группы, например, метансульфонамидо-; или (C_{1-4}) алкил S(O)_n-группы, например, метилтио-, метилсульфенильной или метилсульфонильной группы.

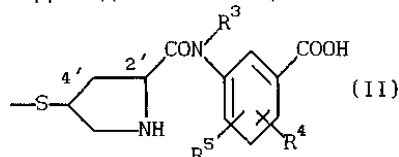
Особо подходящим классом соединений является тот, в котором R^4 и R^5 одинаковые или разные и выбраны из водорода, фтора, хлора, окси-, карбокси-, циано-, нитрогруппы, метила, этила, метокси-, этокси-группы, метоксикарбонила, карбамоила, метилкарбамоила, диметилкарбамоила, трифторметила,

сульфокислотной группы, метилсульфинильной, метилсульфонильной группы, метансульфонамидо- или ацетамидогруппы.

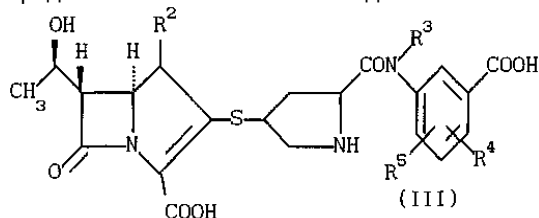
R^4 и R^5 оба могут отличаться от водорода, но обычно особо предпочтительны соединения, в которых по крайней мере один из R^4 и R^5 является водородом.

Особо предпочтительны такие соединения, в которых R^4 - водород, карбоксил, фтор, хлор, метил, метоксигруппа, циано-группа, сульфокислотная группа или метоксикарбонил, а R^5 - водород.

Изобретение охватывает все эпимерные, ди-астереоизомерные и таутомерные формы соединений формулы (I), в которых стереохимия по позиции 5 не ограничена, как показано в формуле (I). Когда связь изображена клином, это означает, что в трехмерном пространстве связь должна быть направлена вверх от поверхности бумаги, а когда связь представлена штриховой линией, это означает, что в трехмерном пространстве она должна быть направлена вниз за поверхность бумаги. Соединения формулы (I) имеют большое количество других стереоцентров, а именно: в группе R^1 (когда R^1 является 1-оксиэтилом или 1-фторэтилом), в положении 6, в положении 1 (когда R^2 является (C_{1-4}) алкилом); в положения 2' и 4' пирролидинового кольца

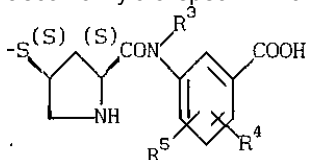


Предпочтительными являются такие соединения, в которых протоны бета-лактамного кольца находятся в транс-конфигурации по отношению друг к другу. Если R^1 является 1-оксиэтилом или 1-фторэтилом, предпочтительно, чтобы заместитель в 8 положении имел R-конфигурацию. Таким образом, предпочтительным классом соединений является класс, соответствующий формуле (III):

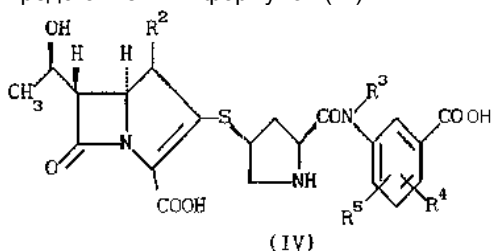


фармацевтически пригодные соли этих соединений и их эфиры, гидролизующиеся *in vivo*, в которых R^2 , R^3 , R^4 и R^5 такие, как определено выше. Если R^2 является (C_{1-4}) алкилом, например метилом, предпочтительно, чтобы соединение находилось в виде IR-конфигурации.

Предпочтительными являются такие соединения, в которых пирролидиновое кольцо имеет следующую абсолютную стереохимию по положениям 2' и 4':



Предпочтительным классом соединений настоящего изобретения является следующий класс, представленный формулой (IV):



фармацевтически пригодные соли этих соединений и их эфиры, гидролизующиеся *in vivo*, в которых R^3 , R^4 и R^5 такие, как определено выше в формуле (I).

Особо предпочтительными соединениями формулы (IV) являются такие, в которых R^3 является водородом, а R^4 и R^5 - одинаковые или разные и выбраны из водорода, фтора, хлора, оксигруппы, карбоксила, циано-, нитрогруппы, метила, этила, метокси-, этоксигруппы, метоксикарбонила, карбамоила, метилкарбамоила, диметилкарбамоила, метансульфонильной группы, трифторметила, сульфокислотной группы, метилсульфинильной группы, метансульфонамидо- или ацетамидогруппы.

Самыми предпочтительными соединениями формулы (IV) являются такие, в которых R^3 и R^5 оба являются водородами, а R^4 - водород, карбоксил, фтор, хлор, метил, метокси- или цианогруппа, сульфокислотная группа или метоксикарбонил.

Подходящие фармацевтически пригодные соли включают соли присоединения кислот такие, как гидрохлорид, гидробромид, цитрат, малеат и соли, образованные с фосфорной и серной кислотами. С другой стороны, подходящими являются основные соли такие, как соли щелочных металлов, например, натрия или калия, соли щелочноземельных металлов, например, кальция или магния, соли органических аминов, например, триэтиламина, морфолина, N-метилпиперидина, N-этилпиперидина, прокаина, дибензиламина, N, N-дибензилэтиламина или соли аминокислот, например, лизина. Для устранения

сомнений может быть один, два или три солеобразующих катиона в зависимости от количества карбоксильных функциональных групп и валентности указанных катионов.

Предпочтительными фармацевтически пригодными солями являются соли натрия и калия. Однако для облегчения выделения солей при их получении, соли, менее растворимые в выбранном растворителе, могут быть предпочтительнее других фармацевтически пригодных.

Гидролизуемым *in vivo* эфирами являются такие фармацевтически пригодные эфиры, которые при гидролизе в теле человека дают исходные соединения. Такие эфиры можно определить, вводя их, например, внутривенно тестовым животным с последующим исследованием общей воды организма. Подходящими гидролизуемыми *in vivo* эфирами являются следующие эфиры, образованные по карбоксильным группам, эфиры (C₁₋₆)алкоксиметила, например, метоксиметила; эфиры (C₁₋₆)алканоилоксиметила, например, пивалоилоксиметила; эфиры фталидина, (C₃₋₈)циклоалкоксикарбонилокси-(C₁₋₆)алкила, например, 1-циклогексилокси карбонилоксиэтила; эфиры 1,3-диоксолен-2-онилметила, например, 5-метил-1,3-диоксолен-2-онилметила; эфиры (C₁₋₄)алкоксикарбонилоксиэтила, например, 1-метоксикарбонилоксиэтила; эфиры могут быть образованы по любой карбоксильной группе соединения настоящего изобретения. Подходящие гидролизуемые *in vivo* эфиры, образованные по гидроксильной группе, включают эфиры, образованные ацетилом, пропионилом, пивалоилом, (C₁₋₄)алкоксикарбонилом, например, этоксикарбонилом и фенилацетилом.

Конкретными соединениями изобретения являются:

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-оксифенилкарбамоил)- пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-4-хлорфенилкарбамоил)- пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-6-хлорфенилкарбамоил)- пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбоксифенилкарбамоил)пирролидин- 4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-6-метилсульфонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-4-фторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-6-фторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-2,4-дифторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3- карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3,4-дикарбоксифенилкарбамоил)- пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-4-оксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3,5-дикарбоксифенилкарбамоил)- пирролидин-4- 6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3- карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(2-карбамоил-3-карбоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-4-карбамоилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-карбамоилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-ацетамидофенилкарбамоил)пирролидин-4-)-6-(1-оксизтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-4-ацетамидофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-метилсульфонамидофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-сульфофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-6- карбамоилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-2-диметиламинокарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтил)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбоксифенилкарбамоил)пирролидин- 4-илтио)-6-(1-оксиэтил)карбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-4-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-6-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем- 3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-2-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-4-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-6-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-4,6-диметоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-метоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-цианфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-трифторметилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-4,6-дифторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-6-метилсульфинилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-метилсульфонилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-фторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-6-цианфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-N'-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,

их фармацевтически пригодные соли и гидролизующие *in vivo* эфиры.

Предпочтительными соединениями изобретения являются:

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-6-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-метоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-цианфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-6-хлорфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-4-фторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-6-фторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3,4-дикарбоксифенилкарбамоил)- пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3,5-дикарбоксифенилкарбамоил)- пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота,
(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокسي-5-сульфофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновая кислота и

их фармацевтически пригодные соли.

Для использования соединений формулы (I) или их фармацевтически пригодных солей или гидролизующих *in vivo* эфиров для терапии млекопитающих, включая человека, и, в частности для лечения инфекций, их обычно готовят в соответствии со стандартной фармацевтической практикой в виде фармацевтических композиций.

Следовательно, в другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, включающие соединение формулы (I), или его фармацевтически пригодную соль, или гидролизующий *in vivo* эфир и фармацевтически пригодный носитель.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно принимать обычным способом, как требуется для лечения заболевания, например, орально, ректально или парентерально. Для этих целей соединения настоящего изобретения готовы известными специалистам способами в виде, например, таблеток, капсул, водных или масляных растворов или суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков, суппозитория и стерильных водных или масляных растворов или суспензий для инъекций.

Соединения настоящего изобретения можно готовить в виде сухих порошков и расфасовывать в пузырьки, которые могут содержать только соединение настоящего изобретения или сухую смесь. Например, кислотные соединения настоящего изобретения можно перемешивать с карбонатами или бикарбонатами щелочных металлов. Возможны высушенные при замораживании соединения настоящего изобретения или их смеси со стандартными наполнителями. Стандартные наполнители включают структурирующие вещества, криозащитные и изменяющие pH такие, как маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, хлорид натрия, декстран, сахароза, мальтоза, желатин, бычий зародышевый альбумин (BSA), глицин,

манноза, рибоза, поливинилпирролидин (PVP), производные целлюлозы, глутамин, инозит, глутамат калия, эритрит серии и другие аминокислоты и буферные агенты, например, кислый динатрийфосфат и цитрат калия.

В дополнение к соединениям настоящего изобретения фармацевтические композиции настоящего изобретения могут также содержать (или можно применять вместе с ними) одно или более известных лекарств, выбранных из других, полезных клинически, антибактериальных агентов (например, других бета-лактамов или аминогликозидов), ингибиторов бета-лактамазы (например, клавулановая (clavulanic) кислота)), агентов, блокирующих почечные каналы (например, пробенецид (probenecid)), ингибиторов метаболических ферментов (например, ингибиторов дегидропептидазы, например, Z-2-ациламино-3-замещенных пропеноатов таких, как циластатин (cilastatin)) и N-ацилированных аминокислот (например, EP-A-178911), которые снижают вредные воздействия на почки.

Подходящими фармацевтическими композициями настоящего изобретения являются такие, которые подходят для орального приема в форме, содержащей разовую дозу, например, таблетка или капсула, содержащая от 100мг до 1г соединения настоящего изобретения.

Предпочтительной композицией настоящего изобретения является композиция, подходящая для внутривенной, подкожной или внутримышечной инъекции, например, стерильный препарат для инъекций, содержащий от 1 до 50мас.% соединения изобретения.

Конкретными примерами композиций, состоящих из 1%-ного водного раствора, которые высушены замораживанием и могут быть приготовлены путем добавления 0,9% водного раствора хлорида натрия для получения требуемой концентрации (предпочтительно 1-10мг/мл), являются следующие:

Композиция 1. Соединение примера 1 - 50мг.

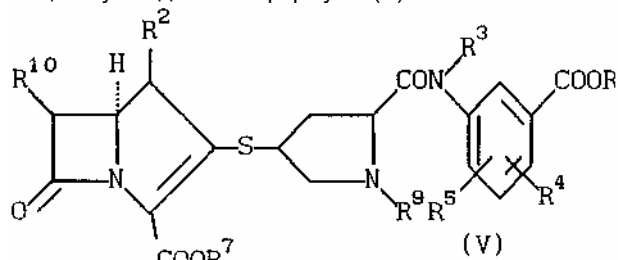
Композиция 2. Соединение примера 1 - 50мг

Глицин - 31мг

Другими конкретными примерами композиций являются такие же, как приведенные выше, но содержащие вместо соединения примера 1 любое другое соединение из примеров от 2 до 37.

Человеку следует принимать композиции изобретения в обычных случаях для борьбы с инфекциями, вызванными бактериями, обычным способом, как это принято для имипенема (imipenem), при возможности их приготовления в дозированных формах с уровнем эффективности и длительности действия соединения настоящего изобретения, сравнимым с характеристиками клинического использования имипенема. Таким образом, каждый пациент должен принимать ежедневно внутривенно, подкожно или внутримышечно дозу от 0,05 до 5,0г (предпочтительно от 0,1 до 2,5г) соединения изобретения, причем композицию следует вводить от 1 до 4 раз в день (предпочтительно 1 или 2 раза в день). Внутривенную, подкожную и внутримышечную дозу можно дать ударной дозой вещества. Иначе внутривенную дозу можно вводить путем продолжительного вливания в течение некоторого периода времени. Иначе каждый пациент может принять дневную дозу orally, такая доза примерно эквивалентна дневной дозе для парентерального приема. Таким образом, подходящей дневной дозой для орального приема является 0,05 - 5,0г соединения этого изобретения при приеме композиции от 1 до 4 раз в день.

Еще один аспект настоящего изобретения обеспечивает способ получения соединений формулы (I), или их фармацевтически пригодных солей, или гидролизуемых *in vivo* эфиров; способ включает снятие защиты у соединения формулы (V):



где R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как определено здесь ранее (подходящие R^4 и R^5 обычно защищены); $-COOR^6$ и $-COOR^7$ являются карбоксилатами, или защищенными карбоксилатами; R^8 является группой R^3 или амино-защитной группой; R^9 является водородом или аминокислотной группой; R^{10} является группой R^1 , защищенной оксиэтилом или защищенной оксиметилом; в указанном соединении присутствует по крайней мере одна защитная группа, если необходимо, указанное соединение (i) переводят в фармацевтически пригодную соль или (ii) этерифицируют в гидролизуемый *in vivo* эфир.

Обычно защитные группы можно выбирать из любых описанных в литературе групп или из групп, известных специалистам в качестве подходящих для защиты рассматриваемых групп, и вводить их обычными способами.

Защитные группы можно удалять любым удобным способом, как описано в литературе или известно специалистам-химикам, способом, подходящим для удаления рассматриваемых защитных групп; эти способы выбирают таким образом, чтобы эффективно удалить защитную группу с минимальным нарушением других групп, присутствующих в молекуле.

Соединения формулы (V) являются новыми и составляют еще один аспект изобретения.

Специфические примеры защитных групп приведены ниже для удобства, в них "низший" означает, что группа, к которой применена защита, преимущественно имеет 1-4 атомов углерода. Нужно понимать, что эти примеры не исчерпывающие. Приведенные ниже специфические примеры способов удаления защитных групп также не являются исчерпывающими. Использование защитных групп и способов снятия защиты, не упомянутых специально, также входит в область изобретения.

Карбоксил-защитными группами могут быть остатки образующих эфир алифатических или

аралифатических спиртов или силанолов (указанные спирты или силанолы предпочтительно содержат 1-20 атомов углерода).

Примеры карбокси-защитных групп включают линейные или разветвленные (1-12C)алкилы (например, изопропил, трет-бутил); (низшая алкокси группа)низший алкил (например, метоксиметил, этоксиметил, изобутоксиметил); (низшая алифатическая ацилоксигруппа)низший алкил (например, ацетоксиметил, пропионил оксиметил, бутирил оксиметил, пивалоил оксиметил); (низшая алкокси-карбонил оксигруппа)низший алкил (например, 1-метоксикарбонил оксипропил, 1-этоксикарбонил оксипропил); (арил)низший алкил (например, п-метоксibenзил, о-нитробензил, п-нитробензил, бензгидрил и фталидил); три(низший алкил)силил (например, триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил); три(низший алкил)силил-ниший алкил (например, триметилсилилэтил); и (2-6C)алкенил (например, аллил и винилэтил).

Способы, подходящие, в частности для удаления карбокси-защитной группы, включают, например, гидролиз, катализируемый кислотой, основанием, металлом или ферментом.

Примеры гидрокси-защитных групп включают низшие алкенилы (например, аллил); низшие алканоилы (например, ацетил); низшие алкоксикарбонилы (например, трет-бутоксикарбонил); низшие алкенилоксикарбонилы (например, аллил оксикарбонил); арил-низший алкоксикарбонил (например, бензоил оксикарбонил, п-метоксibenзил оксикарбонил, о-нитробензил оксикарбонил, п-нитробензил оксикарбонил), три(низший алкил)силил (например, триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил) и (арил)низший алкил (например, бензил).

Примеры amino-защитных групп включают формил, аралкил (например, бензил; замещенный бензил, например, п-метоксibenзил, нитробензил, 2,4-диметоксibenзил, трифенилметил); ди-п-анизилметил и фурилметил низший алкоксикарбонил (например, трет-бутоксикарбонил); низший алкенилоксикарбонил (например, аллил оксикарбонил); (арил)низший алкоксикарбонил (например, бензил оксикарбонил, п-метоксibenзил оксикарбонил, о-нитробензил оксикарбонил, п-нитробензил оксикарбонил); триалкилсилил (например, триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил); алкилиден (например, метилиден); бензилиден и замещенный бензилиден.

Методы, подходящие для снятия защиты с гидроксильных и аминогруппы включают, например, гидролиз, катализируемый кислотой основанием, металлом или ферментом; для таких групп как п-нитробензил оксикарбонил - гидрирование и для таких групп как о-нитробензил оксикарбонил - фотолиз.

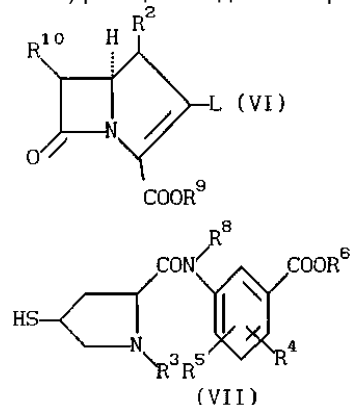
Предпочтительными защитными группами для карбоксилатов и гидроксидов в соединениях формулы (I) являются аллил и п-нитробензил. Предпочтительным способом удаления аллильной группы является катализ на палладии с использованием тетраакс(трифенилаосфин)палладия и кислота

Мелдрума (Meldrum's acid) в смеси тетрагидрофурана с биполярным апротонным растворителем, например, диметилсульфоксид/тетрагидрофуран или 1,3-диметил-2-оксо-тетрагидропиримидин/тетрагидрофуран или в смеси спирт/-тетрагидрофуран, например, изопропанол/тетрагидрофуран или этанол/тетрагидрофуран, предпочтительно при комнатной температуре. Альтернативно, вместо кислоты Мелдрума можно использовать метиланилин в дихлорметане. Эти условия позволяют выделять продукт путем осаждения натриевой соли после добавления такой соли натрия, как 2-этилгексаноат натрия.

Предпочтительным способом удаления п-нитробензильной группы является гидрирование на палладиевом катализаторе.

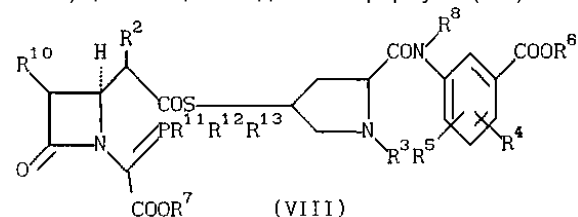
Другим аспектом настоящего изобретения является получение соединений формулы (I) и (V) следующим образом:

а) реакция соединений формулы (VI) и (VII):



где R^2 , $R^4 - R^{10}$ такие, как определено здесь ранее, а L - уходящая группа, или

б) циклизация соединения формулы (VIII):



где R^2 , $R^4 - R^{10}$ такие, как определено здесь ранее, а $R^{11} - R^{12}$ независимо выбирают из (C₁₋₆)алкокси-группы, арилокси-, ди-(C₁₋₆)-алкиламино- и диариламино-групп, или два из $R^{11} - R^{13}$ представляют о-

фенилендиокси-группу, или один из $R^{11} - R^{13}$ является (C_{1-4})алкилом, аллилом, бензилом или фенилом, а другие два независимо выбирают из (C_{1-4})алкила, трифторметила или фенила, причем фенильная группа обычно замещена (C_{1-3})алкилом или (C_{1-3})алкокси-группой; функциональные группы в указанном соединении обычно защищены; если необходимо, далее (i) удаляют защитные группы; (ii) получают фармацевтически пригодную соль; (iii) этерифицируют, получая гидролизуемый *in vivo* эфир.

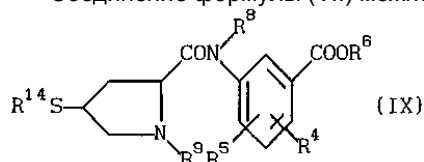
Подходящим является чтобы в соединении формулы (VI) L был реактивной эфирной или гидроксильной группой, например, сульфатной (например, (C_{1-6})алкансульфонилокси-, трифторметансульфонилокси-, бензолсульфонилокси-, толуолсульфонилокси-группой); фосфорноэфирной группой (например, диарилфосфорноэфирной, такой, как дифенилфосфорноэфирная) или L был галогеном (например, хлором). В альтернативном варианте L является сульфоксидной группой, например, $-SOCH=CH-NHCOCH_3$, которую можно легко заместить. Предпочтительным является дифенилфосфорноэфирная группа ($-OP(O)(OPh)_2$).

Соединения формулы (VI) и способы их получения хорошо известны в литературе по карбапенемам (например. Европейские патенты EP-A-126587, EP-A-160391, EP-A-243686 и EP-A-343499).

Реакцию между соединениями формулы (VI) и (VII) обычно проводят в присутствии таких оснований, как органические амины, например, ди-изопропилэтиламин или неорганических оснований, например, карбонатов щелочных металлов, таких, как карбонат калия. Реакцию удобно проводить при температуре от $-25^{\circ}C$ до комнатной, подходит температура около $-20^{\circ}C$. Реакцию обычно проводят в таком органическом растворителе, как ацетонитрил или диметилформамид. Обычно реакцию осуществляют способом, аналогичным описанному в литературе для подобных реакций.

Соединение формулы (VII) является новым и составляет еще один аспект настоящего изобретения.

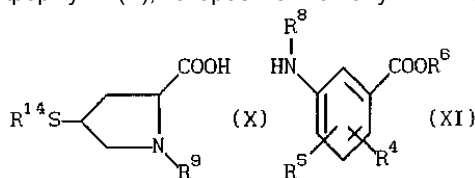
Соединение формулы (VII) можно получить путем снятия защиты с соединения формулы (IX)



где $R^4 - R^6$, R^8 и R^9 такие, как определено здесь выше, а R^{14} - защитная группа, например, (C_{1-6})алканоил, (C_{1-6})алкоксикарбонил или бензоил. Предпочтительным R^{14} является ацетил или трет-бутоксикарбонил. Соединение формулы (IX) можно перевести в соединение формулы (VII) стандартными способами снятия защиты, например, ацетильную группу можно удалить основным гидролизом в водном алканоле или алкеноле, например, аллиловом спирте.

Соединение формулы (IX) является новым и составляет еще один аспект настоящего изобретения.

Соединение формулы (IX) можно получить по реакции активированного производного соединения формулы (X), которое можно получить *in situ* с соединением формулы (XI)



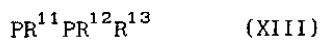
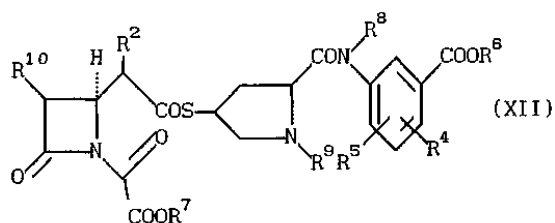
где $R^4 - R^6$, R^8 , R^9 и R^{14} такие, как определено здесь ранее. Активированное производное соединения формулы (X) включает галоидангидриды, ангидриды и "активированные" эфиры такие, как эфиры 1Н-бензо[1,2,3]-триазол-1-ил, пентафторфенил и 2,4,5-трихлорфенила или бензимидазол-2-ила и тиокарбоновой кислоты, соответствующие (X). Реакцию соединений формулы (X) и (XI) проводят стандартными способами, например, в присутствии реагента Вильсмейера (Vilsmeier reagent) (получая, таким образом, реактивное производное соединения (X) на месте) при температуре в диапазоне от -30 до $25^{\circ}C$, предпочтительно от -20 до $5^{\circ}C$.

Соединения формул (X) и (XI) получают стандартными способами, известными специалистам-химикам, такими как способы, описанные в примерах здесь далее, способы, описанные в EP-A-126587 или аналогичными и похожими на них способами.

Подходящими $R^{11} - R^{13}$ в соединениях формулы (VIII) являются заместители, независимо выбранные из (C_{1-6})алкокси-групп, например, метокси, этокси, изопропокси, н-пропокси или н-бутокси; арилокси, например, обычно, фенокси-группа; ди-(C_{1-6})алкиламино-группа, такая, как диметиламино- или диэтиламино-; диариламино-группа такая, как дифениламино- или любые два из $R^{11} - R^{13}$ одинаковые и являются (C_{1-6})алкокси-группами, например, метокси-, этокси-, изопропокси- или н-бутокси- или фенокси-группами.

Соединения формулы (VIII) циклизуют в обычных условиях, известных специалистам, получая соединения формулы (V). Типичными условиями являются нагревание в инертном органическом растворителе, таком, как толуол, ксилол или этилацетат при температуре в области от 60 до $150^{\circ}C$. Обычно реакцию проводят в атмосфере азота и в присутствии акцептора радикалов, например, гидрохинона.

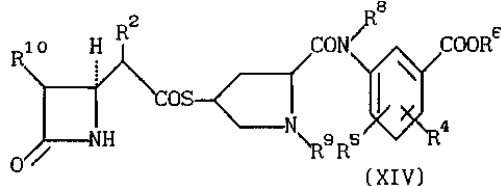
Соединения формулы (VIII) можно получать и циклизовать на месте. Соединения формулы (VIII) удобно получать по реакции соединений формулы (XII) и формулы (XIII):



где R^2 и $R^4 - R^{13}$ такие, как определены здесь ранее. Подходящими соединениями формулы (XIII) являются фосфиты или функциональные эквиваленты таких соединений.

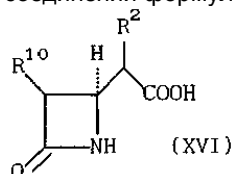
Реакцию между соединениями формулы (XII) и формулы (XIII) удобно проводить в таком органическом растворителе, как толуол, ксилол, этилацетат, хлороформ, дихлорметан, ацетонитрил или диметилформамид. Обычно реакцию проводят при повышенной температуре, например, 60 - 150°C.

Соединения формулы (XII) можно получить многими способами, известными специалистам. Например, соединения формулы (XII) можно получить ацилированием соединения формулы (XIV):



где R^2 , $R^4 - R^6$ и $R^8 - R^{10}$ такие, как определено здесь ранее, с соединением формулы (XV) $Cl-CO-COOR^7$ (XV)

где R^7 такой, как определено здесь ранее. Соединение формулы (XIV) можно получить по реакции соединений формулы (XVI) и формулы (VII):



где R^2 и R^{10} такие, как определено здесь выше. Соединения формулы (XVI) известны специалистам и могут реагировать с соединениями формулы (VII) при известных условиях ацилирования.

Соединения формул (VII), (XII) и (XIV) являются новыми и составляют отдельный аспект этого изобретения.

Следующие биологические способы проверки, данные и примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения.

Антибактериальная активность. Фармацевтически пригодные карбапенемы - соединения настоящего изобретения являются полезными антибактериальными агентами с широким спектром активности *in vitro* против стандартных лабораторных микроорганизмов: как грамотрицательных, так и грамположительных, используемых для выявления активности против патогенных бактерий. Спектр антибактериальной активности и эффективность отдельных соединений можно определить в стандартных системах проверки. В частности карбапенемы настоящего изобретения показывают хорошую стабильность по отношению к бета-лактамам и имеют особенно хороший период полувыведения из организма млекопитающих. В основном соединения демонстрируют существенные преимущества по сравнению с имипенемом.

Антибактериальные свойства соединений изобретения можно также продемонстрировать обычными тестами *in vivo*.

Обнаружено, что обычно соединения карбапенема являются относительно нетоксичными для теплокровных животных, и это обобщение остается в силе для соединений настоящего изобретения. Соединения, представленные настоящим изобретением, вводили мышам в дозах, превышающих количество, необходимое для защиты от бактериальных инфекций, при этом не было отмечено чрезмерных симптомов интоксикации или побочных эффектов, сопутствующих введению указанных соединений.

Следующие результаты получены для представленных соединений в стандартной тестовой системе *in vitro*, использующей Diagnostic Sensitivity Test (диагностическую проверку чувствительности). Антибактериальная активность описана в терминах минимальной концентрации ингибирования (MIC), определенной способом разбавления агар (agar dilution technique) с инокулятом 10^4 клеток/пятно (колониеобразующих единиц - CFU)/пятно (табл. 1)

В примерах:

- (а) ЯМР спектры, полученные при 200МГц или 400МГц;
- (б) "Аллилокси" означает пропен-1-илокси-группу- $OSCH_2CH=CH_2$;
- (в) ТГФ обозначает тетрагидрофуран;
- (г) ДМФ обозначает диметилформамид;
- (д) кислота Мелдрума - это 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион;
- (е) выпаривание растворителей проводят при пониженном давлении;
- (ж) EtOAc обозначает этилацетат;
- (з) ЭЭДХ обозначает N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин;

(и) ДМСО обозначает диметилсульфоксид;

(к) ДЦКИ обозначает дициклогексилкарбодиимид и

(л) положение пиков в ЯМР спектрах растворов в ДМСО и уксусной кислоте-d₄ изменяется в зависимости от соотношения ДМСО и уксусной кислоты.

Пример 1. Динатриевая соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3- карбокси-5-оксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты.

К раствору аллил(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилокси-5-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил) пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилата (500мг, 0,72мМ) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (кислота Мелдрума, 829мг, 5,75мМ) в смеси ДМФ (8мл) и ТГФ (4мл) в атмосфере аргона добавляют тетраakis(трифенил-фосфин)-палладий (83мг, 0,072мМ). Раствор перемешивают под аргоном, защищая от света, в течение 2ч. Раствор разбавляют диэтиловым эфиром (40мл) и центрифугируют полученный осадок, супернатант отделяют. Продукт промывают, повторно суспендируя в этиловом эфире, с последующим центрифугированием, и наконец сушат в высоком вакууме. Сырой продукт растворяют в воде (10мл) и доводят pH до 6,8, добавляя NaHCO₃. После фильтрации раствор хроматографируют на смоле Diaion CHP20P и собирают фракции, соответствующие выходу указанного продукта 66%.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,18 (д, 6H); 1,82 (м, частично закрыт, 1H); 2,79 (м, 1H); 3,03 (дд, 1H); 3,22 (дд, 1H); 3,38 (квинтет, 1H); 3,57 (дд, 1H); 3,82 (квинтет, 1H); 3,99 (квинтет, 1H); 4,19 (дд + м, 2H); 7,13 (т, 1H); 7,44 (т, 1H); 7,65 (т, 1H).

Исходные вещества получают следующим образом.

Аллил-3-аллилокси-5-аминобензоат. 3-Окси-5-нитробензойную кислоту (3,9г, 21,3мМ) растворяют в ДМФ (55мл), добавляют при перемешивании безводный K₂CO₃ (11,78г, 76,5мМ). Вводят аллилбромид (5,4мл, 62,4мМ) и смесь перемешивают в течение 18ч. при комнатной температуре. Растворитель удаляют выпариванием, остаток обрабатывают водой, pH доводят до 5,5, продукт экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают водным NaH₂PO₄, водой, соляным раствором и сушат над MgSO₄. Остаток после выпаривания хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью бензин/EtOAc (10:1), получая аллил-3-аллилокси- 5-нитробензоат (5,94г, 90%).

ЯМР (CDCl₃): м. д. 4.66 (дт, 2H); 4.87 (дт, 2H); 5,31 - 5,52 (м, 4H); 5,94 - 6,14 (м, 2H); 7,92 (м, 2H); 8,46 (т, 1H).

Ms(Cl) (масс-спектр с химической ионизацией): 264(MH)⁺.

Полученный выше эфир (2г, 7,6мМ) растворяют в этилацетате (15мл) и добавляют к суспензии SnCl₂ · 2H₂O (13,7г, 61мМ), в этилацетате (35мл), нагретой с обратным холодильником под аргоном. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4ч., охлаждают и выливают в смесь 880 аммиака (20мл) и воды (20мл). Органический слой отделяют и делают три последовательных экстракции этилацетатом. Объединенный экстракт промывают разбавленным раствором аммиака, водой и соляным раствором, сушат над MgSO₄, выпаривают, получая желтое масло аллил-3-аллилокси-5-аминобензоата (1,53г, 86%).

ЯМР (CDCl₃): м. д. 3,60 (широкий, 2H); 4,53 (дт, 2H); 4,78 (дт, 2H); 5,25 - 5,44 (м, 4H); 5,96 - 6,12 (м, 2H); 6,43(дт, 1H);7,00(м, 2H).

Ms(Cl):233(MH)⁺.

Получение пирролидин-4-илтиоацетата в боковой цепи. Соль циклогексиламина и 4-ацетилтио-1-аллилоксикарбонил-2-карбокси-пирролидина (5,6г, 15мМ) суспендируют в этилацетате и интенсивно встряхивают с 2 М HCl (20мл и 10мл), водой и соляным раствором, этилацетатный слой сушат над MgSO₄. Выпаривание дает свободную кислоту. Реагент Вильсмейера готовят, воздействуя на диметилформамид (0,51мл, 6,6мМ) в дихлорметане (20мл) оксалилхлоридом (0,52мл, 6мМ) в дихлорметане (20мл) под аргоном. 4-Ацетилтио-1-аллилоксикарбонил-2-карбокси-пирролидин (1,64г, 6мМ) в дихлорметане (7мл) добавляют к полученному реагенту одной порцией, затем добавляют N-метилморфолин (0,79мл, 7,2мМ) в дихлорметане (3мл), перемешивание продолжают в течение 30 мин при -10°C. После охлаждения до -20° добавляют по капле аллил-3-аллилокси-5-аминобензоат (1,39г, 5,9мМ) и N-метилморфолин (0,79мл, 7,2мМ), растворенные в дихлорметане (15мл). Температуре дают подняться до 0°, реакцию продолжают в течение 18ч. После разбавления дихлорметаном (100мл) смесь промывают 2 М HCl, водой и насыщенным раствором NaHCO₃, сушат над MgSO₄ и выпаривают. Сырое вещество очищают хроматографически на двуокиси кремния при нормальном давлении, применяя градиентное элюирование смесью бензин/дихлорметан (от 3: 1 до 2: 1), получая (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилокси-5-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат в виде смолы (2,37г, 81%).

ЯМР (CDCl₃): м. д. 2,32 (с, 3H); 2,58 (широкий, 2H); 3,39 (дд, 1H); 4,03 (квинтет, 1H); 4,13 (дд, 1H); 4,55 (т, частично, 1H); 4,58 (дт, 2H); 4,68 (дт, 2H); 4,81 (дт, 2H); 5,23 - 5,49 (м, 6H); 5,84 - 6,15 (м, 3H); 7,36 (т, 1H); 7,57 (т, 1H); 7,66 (т, 1H); 9,10 (широкий, 1H).

Ms (+ ve FAB): 489 (MH)⁺, 511 (M+Na)⁺.

Конверсия в пирролидин-4-илтиолы. (2S, 4S)-4-ацетилтио-1- аллилоксикарбонил-2-(3-аллилокси-5-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин (1,89г, 3,9мМ) растворяют в аллиловом спирте (25мл) и раствор продувают аргоном. Добавляют 1 М гидроокись натрия (4мл, 4мМ), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2ч. и затем выпаривают досуха. Остаток переносят в этилацетат (100мл), промывают 2 М HCl, водой, NaHCO₃ соляным раствором, сушат MgSO₄ и выпаривают, получая (2S, 4S)-1- аллилоксикарбонил-2-(3-аллилокси-5-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиол в виде смолы (1,57г, 76%). Сырое вещество используют на следующей стадии.

Получение защищенных карбапенемов. Аллил (1R, 5S, 6S, 8R)-6- (1-оксиэтил)-1-метил-2-дифенилфосфорилоксикарбапенем-3-карбоксилат (1,5г, 3мМ) растворяют в сухом ацетонитриле (18мл) под аргоном, охлаждают до -20° и добавляют диизопропилэтиламин (0,63мл, 3,6мМ), затем по капле добавляют (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилокси-5-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиол (1,57г, 3,5мМ) в ацетонитриле (12мл). Реакционную смесь затем выдерживают при - 20° в

течение 3 дн. Растворитель выпаривают, а остаток чистят хроматографически при нормальном давлении на двуокиси кремния при градиентном элюировании (дихлорметан/этилацетат) от 40: 60 до 70: 30, получая аллил(1R 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1- аллилоксикарбонил-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилокси-5- аллил-оксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)- 1-метилкарбапенем-3-карбоксилат в виде смолы (1,25г, 60%).

ЯМР (CDCl_3): м. д. 1,23 (д, 3H); 1,35 (д, 3H); 2,65 (широкий, 2H); 3,26,3,31 (дд, перекрывающийся с м, 2H); 3,46 (м, 1H); 3,79 (квintет, 1H); 4,01 (дд, 1H); 4,19 – 4,29 (м, 2H); 4,50 – 4,78(м, 9H); 5,19 - 5,46 (м, 8H); 5,83 – 6,12 (м, 4H); 7,36 (широкий, с, 1H); 7,64 (м, 2H); 9,00 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 696 (MH^+), 718 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Аллил(1R, 5R, 6S, 8R)-6-(1-оксиэтил)-1-метил-2- дифенилфосфорилокси-карбапенем-3-карбоксилат получают следующим образом. К раствору аллил(1R, 5S, 6S, 8R)-6-(1- оксиэтил)-1-метил-2- оксокарбапенем-3-карбоксилата (2,66мМоль), приготовленного на месте из аллил-2-диазо-3-оксо-4-метил-4-(3-(1-оксиэтил)-2-оксоазетидин- 4-ил)бутаноата и октаноата родия (например, EP-A-208889), и диизопропилэтиламина (1,1 эквивалент) в ацетонитриле при 0°C в атмосфере аргона добавляют по капле дифенилхлорфосфат (1,1 эквивалент). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30мин. для образования соответствующего 2-дифенилфосфорилоксикарбапенема. Кроме того, были получены следующие примеры (табл. 2).

Пример 2. Динатриевую соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2- (2-(3-карбокси-4-хлорфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают обычным способом, аналогичным описанному в примере 1, за исключением того, что после добавления палладиевого катализатора раствор осторожно нагревают для растворения катализатора и перемешивают в атмосфере аргона, защищая от света в течение 1ч. Добавляют раствор 2-этилгексаноата натрия в ТГФ и объединенный раствор выливают в ТГФ при интенсивном перемешивании. Полученный осадок центрифугируют и отделяют супернатант. Продукт дважды промывают, повторно суспандируя в ТГФ, затем центрифугируют и окончательно сушат в высоком вакууме, получая указанное соединение.

ЯМР (DMCO-d_6 + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,17 (д, 6H); 1,85 (м, закрыт, 1H); 2,73 (м, закрыт, 1H); 2,95 (дд, 1H); 3,21 (дд, 1H); 3,40 (м, 1H); 3,54 (дд, 1H); 3,78 (квintет, 1H); 3,99 (т, 1H); 4,11 (т, 1H); 4,18 (дд, 1H); 7,41 (д, 1H); 7,75 (дд, 1H); 8,06 (д, 1H).

Ms (+ve FAB): 532/534 (MH^+), (соль Na^+), 554/556(Na соль) $^+$.

Исходные вещества получают следующим образом.

Аллиловый эфир 2-хлор-5-нитробензойной кислоты получают в основном также, как в примере 1, за исключением того, что растворителем в окончательной экстракции является толуол.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 4,89 (дт, 2H); 5,33 - 5,51 (м, 2H); 5,96 - 6,15 (м, 1H); 7,66 (д, 1H); 8,27 (дд, 1H); 8,72 (д, 1H).

Ms(Cl): 241/243 M^+ , 259/261 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Дигидрат хлорида олова кипятят с обратным холодильником в этаноле под аргоном, получая раствор. Нагревание прекращают и полученное выше нитросоединение помещают в этанол. Затем продолжают кипячение с обратным холодильником в течение 3ч., смесь охлаждают и удаляют растворитель. Остаток растворяют в этилацетате и обрабатывают 880 аммиаком до основной реакции. Органическую фазу декантируют от осажденных солей олова, а тестообразный остаток повторно экстрагируют аналогичным образом с большим количеством растворителя. Затем объединенные органические фазы промывают разбавленным раствором аммиака, водой и соляным раствором, затем сушат над MgSO_4 . Выпаривание дает аллил-5-амино-2-хлорбензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 3,74 (широкий, 2H); 4,81 (дт, 2H); 5,27 - 5,47 (м, 2H); 5,93 – 6,13 (м, 1H); 6,73 (дд, 1H); 7,15 (д, 1H); 7,24 (д, 1H).

Ms(Cl): 212/214 M^+ , 229/231 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Указанный выше амин конденсируют с пролином (пирролидин- α -карбоновой кислотой), как описано в примере 1, очищают хроматографически, используя градиентное элюирование смесью дихлорметан/диэтиловый эфир (от 100: 0 до 95: 5), получая (2S, 4S)- 1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-4-хлорфенилкарбамоил)-пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,33 (с, 3H); 2,57 (широкий, 2H); 3,39 (дд, 1H). 4,03 (квintет, 1H); 4,13 (дд, 1H); 4,55 (т, 1H); 4,66 (дт, 1H); 4,66 (дт, 2H); 4,83 (дт, 2H); 5,24 - 5,47 (м, 4H); 5,85 - 6,02 (м, 2H); 7,36 (д, 1H); 7,70 (дд, 1H); 7,92 (д, 1H); 9,32 (широкий, 1H).

Ms(+ve FAB): 467/469 (MH^+), 489/491 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Полученный выше тиоацетат деацетилируют до тиола и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиентное элюирование (от дихлорметана до этилацетата), получая аллил(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-4- хлорфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 1,24 (д, 3H); 1,36 (д, 3H); 2,65 (широкий, 2H); 3,25 (дд, перекрывающийся с м, 2H); 3,48 (м, 1H); 3,80 (квintет, 1H); 3,98 (дд, 1H); 4,20 - 4,31 (дд, перекрывающийся с квintетом, 2H); 4,52 (т, 1H); 4,51 - 4,76 (м, 4H); 4,83 (дт, 2H); 5,20 - 5,47 (м, 6H); 5,85 - 6,11 (м, 3H); 7,39 (д, 1H); 7,77 (дд, 1H); 9,05 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 674/676 (MH^+), 696/698 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Пример 3. Динатриевую соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(5- карбокси-2-хлорфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают, применяя способ примера 2.

ЯМР (DMCO-d_6 + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,16 (д, 3H); 1,19 (д, 3H); 1,82 (м, закрыт, 1H); 2,70 (дд, перекрывающийся с м, 2H); 3,22 (дд, 1H); 3,35 - 3,60 (перекрывающийся м, 3H); 3,95 - 4,08 (перекрывающийся м, 2H); 4,16 (дд, 1H); 7,57 (д, 1H); 7,69(дд, 1H); 8,36(д, 1H).

Ms (+ve FAB): 532/534 (MH^+), (Na соль) $^+$, 554/556(Na_2 соль) $^+$.

Исходные соединения получают следующим образом.

Аллиловый эфир 4-хлор-3-нитробензойной кислоты получают в основном так же, как описано в примере 1.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 4,86 (д, 2H); 5,31 - 5,48 (м, 2H); 5,94 - 6,13 (м, 1H); 7,50 (д, 1H); 8,18 (дд, 1H); 8,52 (д, 1H).

Ms(Cl): 241/243 M^+ , 259/261 ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$.

Восстановление полученного выше нитросоединения способом примера 2 дает аллил-3-амино-4-хлорбензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 4,08 (широкий, 2H); 4,79 (дт, 2H); 5,25 - 5,44 (м, 2H); 5,92 - 6,11 (м, 1H); 7,30 (д, 1H); 7,38 (дд, 1H); 7,47 (д, 1H).

Ms(Cl): 212/214 M^+ , 229/231 ($\text{M} + \text{NH}_4$) $^+$.

Полученный выше амин конденсируют с пролином, как в примере 1, очищают хроматографически, применяя градиентное элюирование смесью дихлорэтан/диэтиловый эфир (от 100: 0 до 95: 5), получая (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(5-аллилоксикарбонил-2-хлорфенилкарбамоил)-пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,32 (с, 3H); 2,56 (широкий, 1H); 2,66 (широкий, 1H); 3,43 (дд, 1H); 4,04 (квintет, 1H); 4,16 (дд, 1H); 4,61 (т, 1H); 4,66 (дт, 2H); 4,82 (дт, 2H); 5,21 - 5,45 (м, 4H); 5,84 - 6,11 (м, 2H); 7,45 (д, 1H); 7,77 (дд, 1H); 9,00 (д, 1H); 9,08 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 467/469 (MH) $^+$, 489/491 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

Полученный тиоацетат диацилируют до тиола и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, очищают хроматографически, применяя градиентное элюирование (от дихлорметана до этилацетата), получая аллил(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(5-аллилоксикарбонил-2-хлорфенилкарбамоил)-пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 1,23 (д, 3H); 1,36 (д, 3H); 2,65 (широкий, 2H); 3,24 (дд, перекрывающийся с м, 2H); 3,88 (квintет, 1H); 4,08 (м, 1H); 4,19 - 4,30 (дд, перекрывающийся с квintетом, 2H); 4,60 (т, 1H); 4,67 (м, 4H); 4,82 (дт, 2H); 5,18 - 5,45 (м, 6H); 5,82 - 6,01 (м, 3H); 7,44 (д, 1H); 7,76 (дд, 1H); 9,04 (д, 1H); 8,98 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 674/676 (MH) $^+$, 696/698 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

Пример 4. Динатриевую соль(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-(1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают, применяя способ примера 2, за исключением того, что используют смесь DMSO и ТГФ.

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$ + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,18 (д, 6H); 1,94 (м, закрыт, 1H); 2,85 (м, 1H); 3,10 (дд, 1H); 3,23 (дд, 1H); 3,40 (квintет, 1H); 3,66 (дд, 1H); 3,89 (квintет, 1H); 3,99 (т, 1H); 4,21 (дд, 1H); 4,27 (т, 1H); 7,46 (т, 1H); 7,71 (д, 1H); 7,86 (д, 1H); 8,27 (с, 1H).

Ms (+ve FAB): 498 (MH) $^+$, (Na соль) $^+$, 520 (Na_2 соль) $^+$.

Исходные соединения получают следующим образом.

Аллиловый эфир 3-нитробензойной кислоты получают в основном как в примере 1 за исключением того, что конечную экстракцию ведут в диэтиловом эфире.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 4,88 (д, 2H); 5,33 - 5,49 (м, 2H); 5,96 - 6,17 (м, 1H); 7,66 (т, 1H); 8,41 (дт, 2H); 8,88 (т, 1H).

Восстановление полученного выше нитросоединения способом примера 2 (за исключением того, что растворителем является метанол) дает аллил-3-аминобензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 3,38 (широкий, 2H); 4,79 (дт, 2H); 5,24 - 5,44 (м, 2H); 5,93 - 6,09 (м, 1H); 6,86 (дм, 1H); 7,21 (т, 1H); 7,37 (т, 1H); 7,45 (дт, 1H).

Получение пирролидин-4-илтиоацетата в боковой цепи. (2S, 4S)-4-Ацетилтио-1-аллилоксикарбонил-2-карбоксипирролидин (2,54г, 9,3мМ). аллил-3-аминобензоат (1,5г, 8,5мМ) и 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин (2,72г, 11мМ) растворяют в толуоле (50мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 18ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (150мл) и промывают 2 М HCl (3 раза по 30мл), водой, насыщенным NaHCO_3 и соляным раствором. Сушка над MgSO_4 и выпаривание дают (2S, 4S)-4-ацетилтио-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин в виде смолы (3,7г, 100%) достаточной для дальнейшей работы чистоты.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,32 (с, 3H); 2,60 (широкий, 2H); 3,40 (дд, 1H); 4,03 (квintет, 1H); 4,13 (дд, 1H); 4,57 (т, 1H); 4,66 (дт, 2H); 4,82 (дт, 2H); 5,23 - 5,46 (м, 4H); 5,86 - 6,12 (м, 2H); 7,41 (т, 1H); 7,82 (д, 1H); 7,91 (д, 1H); 8,07 (т, 1H); 9,18 (широкий, 1H).

Полученный выше тиоацетат диацетилируют до тиола и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, очищают хроматографически, применяя градиентное элюирование (от дихлорметана до смеси этилацетат/дихлорметан 1: 1), получая аллил(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 1,24 (д, 3H); 1,36 (д, 3H); 2,64 (широкий, 2H); 3,26, 3,28 (перекрывающиеся дд и м, 2H); 3,48 (м, 1H); 3,81 (квintет, 1H); 4,01 (дд, 1H); 4,22 - 4,32 (м, 2H); 4,54 (т, 1H); 4,62 - 4,75 (м, 4H); 4,82 (м, 2H); 5,19 - 5,45 (м, 8H); 5,82 - 6,10 (м, 4H); 7,41 (д, 1H); 7,81 (д, 1H); 7,92 (дм, 1H); 8,11 (т, 1H); 8,98 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 640 (MH) $^+$, 662 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

Пример 5. Динатриевую соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокси-6-метансульфонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают из защищенного подходящим образом карбапенема, как описано в примере 1.

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$ + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,20 (д, 6H); 1,99 (квintет, 1H); 2,75 (м, частично закрыт, 1H); 2,87 (дд, 1H); 3,22 (с, 3H); 3,25 (дд, частично закрыт, 1H); 3,44 (квintет, 1H); 3,62 (дд, 1H); 3,75 (квintет, 1H); 4,03 (квintет, 1H); 4,16 - 4,23 (м, 2H); 7,90 (дд, 1H); 8,17 (д, 1H); 9,00 (д, 1H).

Ms (+ve FAB): 554 (MH) $^+$, 576 (Na соль) $^+$, 598 (Na_2 соль) $^+$.

Исходные соединения получают следующим образом.

Аллиловый эфир 4-метансульфонил-3-нитробензойной кислоты получают в основном как в примере 1, за исключением того, что сырой продукт чистят хроматографически на двуокиси кремния, применяя градиентное элюирование (от дихлорметана до смеси дихлорметан/диэтиловый эфир 9: 1), получая аллил-4-метансульфонил-3-нитробензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 3,45 (с, 3H); 4,90 (дт, 2H); 5,30 - 5,49 (м, 2H); 5,96 - 6,12 (м, 1H); 8,29 (д, 1H); 8,40 - 8,46 (м, 2H).

Восстановление, как описано в примере 1, за исключением того, что растворителем является метанол, дает аллил-3-амино-4-метансульфонилбензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 3,07 (с, 3H); 4,82 (дт, 2H); 5,05 (широкий, 2H); 5,29 - 5,44 (м, 2H); 5,95 - 6,11 (м, 1H); 7,46 (м, 2H); 7,81 (д, 1H).

Ms (+ve FAB): 256 (MH)⁺, 273 (M + NH₄)⁺.

Полученный амин конденсируют с пролином, как в примере 1, очищают хроматографически, применяя градиентное элюирование смесями дихлорметан/диэтиловый эфир (от 100: 0 до 90: 10), получая (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(5-аллилоксикарбонил-2-метансульфонилфенил-карбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,31 (с, 3H); 2,41 (м, 1H); 2,80 (м, 1H); 3,11 (с, 3H); 3,51 (дд, 1H); 4,00 - 4,18 (м, 2H); 4,53 (дд, 1H); 4,65 (дд, 2H); 4,87 (дт, 2H); 5,23 - 5,47 (м, 4H); 5,83 - 6,13 (м, 2H); 7,93 (дд, 1H); 8,03 (д, 1H); 9,09 (широкий с, 1H).

Ms (+ve FAB): 511 (MH)⁺, 533 (M + Na)⁺.

Полученный тиоацетат деацетилируют до тиола и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, очищают хроматографически, применяя градиентное элюирование (от дихлорметана до этилацетата), получая аллил (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(5-аллил-оксикарбонил-2-метансульфонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (CDCl_3): 1,21 (д, 3H); 1,35 (д, 3H); 2,43 (м, 1H); 2,75 (широкий, 1H); 3,08 (с, 3H); 3,23 (дд, перекрывающийся с м, 2H); 3,55 (дд, 1H); 3,85 - 4,08 (м, 2H); 4,19 - 4,28 (м, 2H); 4,53 - 4,68 (м, 5H); 4,86 (дт, 2H); 5,17 - 5,47 (м, 6H); 5,79 - 6,12 (м, 3H); 7,92 (дд, 1H); 8,00 (д, 1H); 9,16 (широкий с, 1H); 10,14 (широкий с, 1H).

Ms (+ve FAB): 718 (MH)⁺, 740 (M + Na)⁺.

Пример 6. (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-Карбокси-4-фторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновая кислота. К раствору аллил(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-4-фторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилата (199мг, 0,3мМ) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (кислоты Мелдрума, 259мг, 1,8мМ) в ДМФ (1,5мл) в атмосфере аргона добавляют тетракис(трифенилфосфин)палладий (10мг, 0,009мМ) в ТГФ (0,1мл). Раствор перемешивают под аргоном в течение 2ч. и добавляют тетракис(трифенилфосфин)палладий (5мг, 0,0045мМ) в ТГФ (0,1мл). После перемешивания в течение 30 минут добавляют ТГФ (3мл) и эфир (9мл), полученный твердый остаток отфильтровывают, промывают эфиром (9мл), сушат в высоком вакууме, получая указанный в названии продукт (72мг, 49%).

ЯМР (DMCO-d_6 + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,30 (д, 6H); 2,00 (м, частично, 1H); 2,91 (м, частично, 1H); 3,13 (дд, 1H); 3,36 (дд, 1H); 3,55 (д, кв., 1H); 3,73 (дд, 1H); 3,95 (м, 1H); 4,12 (м, 1H); 4,29 (дд, 1H); 7,40 (дд, 1H); 7,98 (м, 1H); 8,32 (дд, 1H).

Ms (+ve FAB): 494 (MH)⁺, 516 (M + Na)⁺.

Исходные вещества получают следующим образом.

Аллил-5-амино-2-фторбензоат. 2-Фтор-5-нитробензойную кислоту (4,16г, 22,5мМ) растворяют в ДМФ (45мл) и добавляют при перемешивании безводный K_2CO_3 (4,65г, 33,7мМ). Туда вливают аллилбромид (2,38мл, 28,1мМ), смесь перемешивают в течение 18ч. при комнатной температуре, затем выливают в воду (450мл) и экстрагируют диэтиловым эфиром (3 · 100мл). Объединенный экстракт сушат над MgSO_4 и выпаривают, получая желтое масло (5,4г). Масло чистят хроматографически на двуокиси кремния, элюируя смесью этилацетат/гексан (12,5 : 87,5) и получают аллил-2-фтор-5-нитробензоат (4,64г, 92%).

ЯМР (CDCl_3): м. д. 4,89 (д, 2H); 5,30 - 5,50 (м, 2H); 5,90 - 6,10 (м, 1H); 7,32 (т, 1H); 8,38 - 8,46 (м, 1H); 8,86 (дд, 1H).

Ms (EI) (масс-спектрометрия при ионизации электронами): 226 (MH)⁺; (CI), 225 M⁺, 243 (M + NH₄)⁺.

Полученный эфир (2,47г, 10,97мМ) растворяют в метаноле (40мл), добавляют дигидрат хлорида олова (9,89г, 43,76мМ) в концентрированной HCl (9мл) к перемешиваемому раствору при температуре от 5 до 15°C. Затем смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и выливают в воду (200мл), нейтрализуют твердым NaHCO_3 (17,6г) до pH 6. Смесь экстрагируют хлороформом (3 · 200мл), объединенный экстракт сушат над MgSO_4 и выпаривают, получая аллил-5-амино-2-фторбензоат (2,09г, 98%) в виде желтого масла.

ЯМР (CDCl_3) м. д. 3,60 (широкий с, 2H); 4,82 (дт, 2H); 5,25 - 5,48 (м, 2H); 5,93 - 6,12 (м, 1H); 6,78 (ддд, 1H); 6,93 (дд, 1H); 7,20 (дд, 1H).

Ms (EI): 195 M⁺, (CI): 196 (MH)⁺, 213 (M + NH₄)⁺.

Полученный выше амин конденсируют с пролином, как в примере 1. Продукт чистят хроматографически на двуокиси кремния с элюированием смесью этилацетат/гексан (42,5 : 57,5), получая (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-4-фторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,32 (с, 3H); 2,50 - 2,70 (широкий с, 2H); 3,40 (д, 1H); 3,98 - 4,20 (м, 2H); 4,56 (т, 1H); 4,67 (дт, 2H); 4,84 (дт, 2H); 5,20 - 5,50 (м, 4H); 5,83 - 6,12 (м, 2H); 7,10 (дд, 1H); 7,80 - 7,89 (м, 1H); 7,93 (дд, 1H); 8,90 - 9,40 (широкий с, 1H).

Ms (+ve FAB): 451 (MH)⁺, 473 (M + Na)⁺.

Конверсия в пирролидин-4-илтиол. (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-4-фторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат (1,33г, 2,96мМ) растворяют в аллиловом спирте (30мл) и раствор продувают аргоном. Добавляют 1 М гидроокиси натрия (3,1мл, 3,1мМ), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30мин., обрабатывают уксусной кислотой (0,3мл), перемешивают еще 5мин. и затем выпаривают досуха. Остаток помещают в этилацетат (60мл), промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (60мл), соляным раствором, сушат над MgSO_4 и выпаривают, получая (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-4-фторфенилкарбамоил) пирролидин-4-илтиол в виде смолы (1,07г, 89%). Сырое вещество используют на следующей стадии.

Тиол конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, продукт чистят хроматографически на двуокиси кремния, элюируя смесью этилацетат/-дихлорметан (75: 25), получая аллил(Щ 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2- (1-аллилоксикарбонил-2-(3-карбокси-4-фторфенил-карбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМН (CDCl_3): м. д. 1,24 (д, 3H); 1,35 (д, 3H); 2,40 - 2,80 (широкий, 2H); 3,24 - 3,28 (м, 2H); 3,40 - 3,58 (широкий, 1H); 3,80 (д, кв, 1H); 3,99 (дд, 1H); 4,19 - 4,33 (м, 2H); 4,53 (т, 1H); 4,59 - 4,77 (м, 4H); 4,77 - 4,88 (м, 2H); 5,17 - 5,50 (м, 6H); 5,80 - 6,13 (м, 3H); 7,10 (дд, 1H); 7,82 - 7,95 (м, 1H); 8,00 (дд, 1H); 8,70 - 9,20 (широкий с, 1H).

Ms(+veFAB): 658(MH)⁺

Пример 7. (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2- (2-(5-Карбокси-2-фторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновую кислоту получают из карбапенема с подходящей защитой, как в примере 6.

ЯМР (DMCO-d_6 + уксусная кислота - d_4): м. д. 1,30(д, 6H); 1,84(м, 1H); 2,80 - 2,93 (м, 2H); 3,36 (дд, 1H); 3,58 (м, 1H); 3,66 (дд, 1H); 3,81 (м, 1H); 4,09 (д, кв, 1H); 4,21 (м, 1H); 4,31 (дд, 1H); 7,56 (дд, 1H); 8,07 (м, 1H); 8,90(д, 1H).

Ms(+ve FAB): 494 (MH)⁺, 516 (M + Na)⁺.

Исходные соединения получают следующим образом.

Аллил-3-амино-4-фторбензоат. Аллил-4-фтор-3-нитробензоат получают из 4-фтор-3-нитробензойной кислоты, как описано в примере 6.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 4,87 (дт, 2H); 5,48 - 5,32 (м, 2H); 5,95 - 6,14 (м, 1H); 7,40 (дд, 1H); 8,30 - 8,38 (м, 1H); 8,76(дд, 1H).

Ms(B): 225 (M)⁺, (Cl): 225 M⁺, 243 (M + NH_4)⁺.

Полученное выше соединение восстанавливают в основном как в примере 2, за исключением того, что в качестве растворителя используют метанол, получая аллил-3-амино-4-фторбензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 3,70 (широкий, 2H); 4,79 (дт, 2H); 5,25 - 5,44 (м, 2H); 5,96 - 6,09 (м, 1H); 7,02 (дд, 1H); 7,41 - 7,54 (м, 2H).

Ms(EI): 195M⁺, (Cl): 196(MH)⁺.

Полученный выше амин конденсируют с пролином, как в примере 1, очищают продукт хроматографически на двуокиси кремния, используя в качестве элюента смесь этилацетат/гексан (50: 50) и получая (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(5-аллилоксикарбонил-2-фторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,33 (с, 3H); 2,62 (широкий, 2H); 3,40 (дд, 1H); 3,98 - 4,20 (м, 2H); 4,60 (т, 1H); 4,67 (дт, 2H); 4,82 (дт, 2H); 5,2 - 5,5 (м, 4H); 5,8 - 6,15 (м, 2H); 7,16 (дд, 1H); 7,83 (ддд, 1H); 8,97 (дд, 1H); 9,27 (широкий, 1H).

Ms(EI)451(MH)⁺, (Cl): 451(MH)⁺.

Полученный выше тиоацетат деацетилируют до тиола, конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 6, и продукт чистят хроматографически (элюируют этилацетатом), получая аллил-(1P, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил)-2-(5-аллилоксикарбонил- 2-фторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем- 3-карбоксилат.

ЯМР (DMCO-d_6 + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,90 (м, частично закрыт, 1H); 2,78 (м, 1H); 3,22 (дд, 1H); 3,26 (м, 1H); 3,52 (м, 1H); 3,83 - 4,03 (м, 2H); 4,09 (дд, 1H); 4,22 (м, 1H); 4,53 (м, 1H); 4,53 - 4,65 (м, 4H); 4,80 (дт, 2H); 5,05 - 5,43 (м, 6H); 5,73 - 5,98 (м, 2H); 5,98 - 6,09 (м, 1H); 7,38 (дд, 1H); 7,78 (широкий с, 1H); 8,49(м, 1H); 8,62(д, 1H).

Ms(+ve FAB): 658 (MH)⁺, 680 (M + Na)⁺.

Пример 8. (1R, 5S, 6S, 2'S, 4'S)-2-(2- (3-Карбокси-2,4-дифторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновую кислоту получают из карбопенема, защищенного подходящим образом, как в примере 7.

ЯМР (DMCO-d_6 + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,29 (д, 6H); 1,94 - 1,99 (м. частично закрыт, 1H); 2,81 - 3,07 (м, 1H); 3,05 (дд, 1H); 3,37 (дд, 1H); 3,56 (м, 1H); 3,75 (дд, 1H); 3,92 (кв, 1H); 4,10 (д, кв, 1H); 4,29 - 4,38 (м, 2H); 7,22 (т, 1H); 8,07 (м, 1H).

Ms(+ve FAB): 512 (MH)⁺, 534 (M + Na)⁺.

Исходные вещества получают следующим образом.

Аллил-3-амино-2,6-дифторбензоат. Аллиловый эфир 2,6-дифтор-3-нитробензойной кислоты получают, как в примере 6.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 4.90 (дт, 2H); 5,33 - 5.50 (м, 2H); 5,95 - 6,03 (м, 1H); 7,09 - 7,27 (ддд, 1H); 8,22 - 8,27 (ддд, 1H).

Ms(EI): 244 (MH)⁺. (Cl): 261 (M + NH_4)⁺.

Полученный выше эфир восстанавливают, как в примере 2, за исключением того, что в качестве растворителя используют метанол, получая аллил-3-амино-2,6-дифторбензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 4,86 (дт, 2H); 5,27 - 5,49 (м, 2H); 5,95 - 6,09 (м, 1H); 6,77 - 6,86 (м, 2H).

Ms(EI): 213(M)⁺, (Cl): 214(MH)⁺

Полученный выше амин конденсируют с пролином, как в примере 1, чистят хроматографически,

элюируя смесью этилацетат/гексан (40: 60), получая (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-2,4-дифторфенилкарбамоил)пирропидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,32 (с, 3H); 2,60 (широкий, 2H); 3,40 (дд, 1H); 3,95 - 4,19 (м, 2H); 4,57 (т, 1H); 4,67 (дт, 2H); 4,86 (дт, 2H); 5,20 - 5,50 (м, 4H); 5,81 - 6,13 (м, 2H); 6,95 (ддд, 1H); 8,4 (ддд, 1H); 9,2 (широкий, 1H).

Ms(+veFAB): 469(MH)⁺.

Полученный выше тиоацетат деацетилируют до тиола и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 6. Продукт чистят хроматографированием на двуокиси кремния, элюируя этилацетатом, получая аллил (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(3-карбокси-2,4-дифторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 1,26 (д, 3H); 1,36 (д, 3H); 1,80 (д, 1H); 2,62 (широкий, 2H); 3,19 - 3,36 (м, 2H); 3,44 (дд, 1H); 3,08 (кв, 1H); 4,05 (дд, 1H); 4,19 - 4,33 (м, 2H); 4,50 - 4,80 (м, 5H); 4,86 (дт, 2H); 5,17 - 5,50 (м, 6H); 5,82 - 6,10 (м, 3H); 6,95 (дт, 1H); 8,38 (дт, 1H); 9,00 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 676 (MH)⁺, 698 (M + Na)⁺.

Пример 9. Тринатриевую соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3,4-дикарбоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают способом примера 2, за исключением того, что используют смесь DMSO и ТГФ.

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$ + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,18 (д, 6H); 1,84 (м, частично не ясен, 1H); 2,78 (м, 1H); 3,02 (дд, 1H); 3,23 (дд, 1H); 3,40 (квинтет, 1H); 3,58 (дд, 1H); 3,83 (квинтет, 1H); 4,00 (квинтет, 1H); 4,20 (дд, перекрывается с м, 2H); 7,92 (дд, 1H); 8,17 (д, 1H); 8,33(д, 1H).

Ms (+ve FAB): 542 (MH)⁺, (Na соль), 564 (Na₂ соль)⁺.

Исходные вещества получают следующим способом.

Аллиловый эфир 2-карбокси-4-нитробензойной кислоты получают, как в примере 1.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 4,85 (дт, 4H); 5,29 - 5,47 (м, 4H); 5,91 - 6,12 (м, 2H); 7,88 (д, 1H); 8,38 (дд, 1H); 8,63 (д, 1H).

Восстановление полученного выше нитросоединения способом по примеру 2 и очистка хроматографированием при нормальном давлении на двуокиси кремния с применением градиентного элюирования смесью дихлорметан/диэтиловый эфир (от 100: 0 до 90: 10) дают аллил-2-аллилоксикарбонил-4-аминобензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 3,94 (широкий, 2H); 4,71 - 4,80 (м, 4H); 5,22 - 5,42 (м, 4H); 5,88 - 6,10 (м, 2H); 6,69 (дд, 1H); 6,75 (д, 1H); 7,74 (д, 1H).

Полученный выше амин конденсируют с пролином, как в примере 1, чистят хроматографически при среднем давлении на двуокиси кремния, применяя градиентное элюирование (от дихлорметана до 20%-ного диэтилового эфира в дихлорметане), получая (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3,4-диаллилоксикарбонилфенилкарбамоил)- пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,32 (с, 3H); 2,59 (широкий, 2H); 3,37 (дд, 1H); 4,03 (квинтет, 1H); 4,12 (дд, 1H); 4,56 (т, 1H); 4,67 (д, 2H); 4,77 (т, 4H); 5,25 - 5,42 (м, 6H); 5,84 - 6,11 (м, 3H); 7,79 (м, 3H); 9,52 (широкий, 1H).

Полученный выше тиоацетат деацетилируют до тиола, который конденсируют без дальнейшей очистки с карбапенемфосфатом, как в примере 1, в конце проводят очистку хроматографическим способом при среднем давлении на двуокиси кремния, применяя в качестве элюента смесь дихлорметан/этилацетат 3: 2, получают аллил(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(3,4-диаллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 1,24 (д, 3H); 1,35 (д, 3H); 2,62 (широкий, 2H); 3,26 (дд, перекрывающийся с м, 2H); 3,47 (широкий, 1H); 3,81 (квинтет, 1H); 3,97 (дд, 1H); 4,19 - 4,29 (перекрывающийся м, 2H); 4,53 (т, 1H); 4,62 - 4,82 (м, 8H); 5,19 - 5,44 (м, 8H); 5,84 - 6,07 (м, 4H); 7,82 (с, 3H); 9,30 (широкий, 1H).

Пример 10. (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-Карбокси-4- оксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновую кислоту получают способом по примеру 1, за исключением того, что сырая кислота имеет достаточную чистоту и не требует хроматографирования.

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$ + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,17 (д, 6H); 1,95 (м, закрыт. 1H); 2,87 (м, закрыт. 1H); 3,17 (дд, 1H); 3,25 (дд, 1H); 3,42 (дт, 1H); 3,75 (дд, 1H); 3,99 - 4,05 (м, 2H); 4,22 (дд, 1H); 4,33 (т, 1H); 6,76 (д, 1H); 7,56 (дд, 1H); 7,97 (д, 1H).

Ms (+ve FAB): 492 (MH)⁺, 514 (M + Na)⁺.

Исходные соединения получают следующим способом.

Аллиловый эфир 2-окси-5-нитробензойной кислоты в основном получают, как в примере 1, за исключением того что растворителем в последней экстракции является диэтиловый эфир.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 4,82 (м, 4H); 5,26 - 5,55 (м, 4H); 5,97 - 6,13 (м, 2H); 7,49 (д, 1H); 8,41 (дд, 1H); 8,52 (д, 1H).

Восстановлением полученного выше нитросоединения способом примера 2 за исключением того, что растворителем является метанол, и для подщелачивания используют раствор NaHCO_3 , получают аллил-2-аллилокси-5-аминобензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 3,23 (широкий, 2H); 4,53 (дт, 2H); 4,79 (д, 2H); 5,21 - 5,49 (м, 4H); 5,93 - 6,14 (м, 2H); 6,80 (м, 2H); 7,16 (д, 1H).

Полученный выше амин конденсируют с пролином, как в примере 1, чистят хроматографически, используя градиентное элюирование смесью дихлорметан/диэтиловый эфир (от 100: 0 до 85: 15), получая (2S, 4S)-1- аллилоксикарбонил-2-(4-аллилокси-3-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирропидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,33 (с, 3H); 2,56 (широкий, 2H); 3,39 (дд, 1H); 4,01 (квинтет, 1H); 4,13 (дд, 1H); 4,52 (т, 1H); 4,60 (дт, 2H); 4,66 (м, 2H); 4,81 (дт, 2H); 5,23 - 5,51 (м, 6H); 5,85 - 6,13 (м, 3H); 6,91 (д, 1H); 7,76 (дд, 1H); 7,81 (д, 1H); 8,97 (широкий 1H).

Полученный выше тиоацетат деацетилируют до тиола и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в

примере 1, чистят хроматографически, применяя градиентное элюирование (от дихлорметана до этилацетата), получая аллил (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(4-аллилокси-3-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил) пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 1,24 (д, 3H); 1,36 (д, 3H); 2,57 (широкий, 2H); 3,25, 3,28 (дд, перекрывающий квинтет, 2H); 3,47 (широкий, 1H); 3,78 (квинтет, 1H); 4,01 (дд, 1H); 4,18 - 4,27 (дд, перекрывающий м, 2H); 4,51 (т, 1H); 4,58 - 4,79 (м, 6H); 4,79 (дт, 2H); 5,19 - 5,51 (м, 8H); 5,83 - 6,12 (м, 4H); 6,93 (д, 1H); 7,79 (дц, 1H); 7,85 (д, 1H); 8,88 (широкий, 1H).

$\text{Ms (+ve FAB): } 696 (\text{MH})^+, 718 (\text{M} + \text{Na})^+.$

Пример 11. (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3,5-Дикарбоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновую кислоту получают способом примера 1, за исключением того, что сырая кислота имеет достаточную чистоту и не требует хроматографирования.

ЯМР (DMCO-d_6 + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,15 (д, 6H); 1,77 (м, частично закрыт, 1H); 2,69 (м, частично закрыт, 1H); 2,85 (м, частично закрыт); 3,19 (дд, 1H); 3,33 - 3,51 (м, 2H); 3,71 (квинтет, 1H); 3,94 (квинтет, 1H); 4,03 (т, 1H); 4,15 (дд, 1H); 8,18 (т, 1H); 8,45 (д, 2H).

$\text{Ms (+ve FAB): } 520 (\text{MH})^+, 542 (\text{M} + \text{Na})^+.$

Исходные соединения получают следующим способом.

Аллиловый эфир 3-карбокси-5-нитробензойной кислоты получают в основном как в примере 1, получая аллил-3-аллилоксикарбонил-5-нитробензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 4,89 - 4,93 (м, 4H); 5,33 - 5,50 (м, 4H); 5,97 - 6,17 (м, 2H); 9,00 (т, 1H); 9,04 (д, 2H).

Восстановлением полученного выше нитросоединения способом примера 1 получают аллил-3-аллилоксикарбонил-5-аминобензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 3,91 (широкий, 2H); 4,80 - 4,84 (м, 4H); 5,26 - 5,45 (м, 4H); 5,96 - 6,11 (м, 2H); 7,53 (д, 2H); 8,09 (т, 1H).

Полученный выше амин конденсируют с пропионом, как в примере 1, получают (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3,5-диаллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,33 (с, 3H); 2,60 (широкий, 2H); 3,40 (дд, 1H); 4,03 (квинтет, 1H); 4,14 (дд, 1H); 4,58 (т, 1H); 4,65 - 4,70 (м, 2H); 4,83 - 4,87 (м, 4H); 5,24 - 5,47 (м, 6H); 5,84 - 6,16 (м, 3H); 8,39 (д, 2H); 8,45 (т, 1H); 9,36 (широкий, 1H).

Полученный выше тиоацетат деацетилируют до тиола и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, получая аллил(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(3,5-диаллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 1,23 (д, 3H); 1,35 (д, 3H); 2,63 (широкий, 2H); 3,25, 3,29 (дд перекрывает м, 2H); 3,49 (широкий, 1H); 3,84 (квинтет, 1H); 3,98 (дд, 1H); 4,19 - 4,30 (м, 2H); 4,55 (т, 1H); 4,63 - 4,78 (м, 4H); 4,84 (д, 4H); 5,19 - 5,45 (м, 8H); 5,84 - 6,12 (м, 4H); 8,46 (с, 3H); 9,18 (широкий, 1H).

$\text{Ms (+ve FAB): } 724 (\text{MH})^+, 746 (\text{M} + \text{Na})^+.$

Пример 12. (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-Карбоксифенилкарбамоил)-пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновая кислота. К раствору 4-нитробензил(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил)-1-(4-нитробензилоксикарбонил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилата (10г, 12мМ) и кислоты Мелдрума (5,2г, 36мМ) в ТГФ (70мл) в атмосфере аргона добавляют тетракис(трифенилфосфин)палладий (1,4г, 1,2мМ), защищая раствор от света. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30мин. Смесь разбавляют этилацетатом (230мл) и добавляют к раствору бикарбоната натрия (1,5г) в дистиллированной воде (200мл). Добавляют 10%-ный Pd на активированном угле (4г) и смесь гидрируют в атмосфере водорода в течение 3ч. Катализатор отфильтровывают, фильтрат экстрагируют этилацетатом (2 · 100мл) и эфиром (2 · 100мл), водный слой концентрируют при пониженном давлении до 250мл. Этот раствор делят на две порции и каждую чистят на 1л колонке с HP20SS, используя воду в качестве элюента. Очищенные фракции собирают и сушат при замораживании, получая указанное в названии соединение в виде светло-желтого твердого вещества (3,5г).

ЯМР (DMCO-d_6 + уксусная кислота- d_4 ; положение пиков чувствительно к соотношению растворителей): м. д. 1,19 (д, 6H); 1,94 (дт, 1H); 2,97 (дт, 1H); 3,13 (дд, 1H); 3,25 (дд, 1H); 3,42 (дт, 1H); 3,68 (дд, 1H); 3,94 (квинтет, 1H); 4,02 (квинтет, 1H); 4,22 (дд, 1H); 4,32 (т, 1H); 7,46 (т, 1H); 7,73 (дт, 1H); 7,88 (д, 1H); 8,27 (т, 1H).

$\text{Ms (+ve FAB): } 498 (\text{Na соль}), 520 (\text{ди-Na соль}).$

Исходные соединения получают следующим образом.

Аллиловый эфир 3-нитробензойной кислоты получают из 3-нитробензойной кислоты (50г, 0,3 М) способом, описанным в примере 1. К кислоте в сухом ДМФ (700мл) добавляют при перемешивании твердый K_2CO_3 (82,7гб 0,6 М). Реакция слабо экзотермическая, и смесь загустевает. Через 30мин. добавляют аллилбромид (38,8мл, 0,45 М) и смесь перемешивают в течение ночи. После фильтрации через диатомовую землю (кизельгур) раствор выпаривают досуха при пониженном давлении, а остаток делят смесью эфира и водного раствора NaHCO_3 . Эфирный слой промывают разбавленной HCl, соляным раствором и водой, сушат и выпаривают, получая желтое масло (62г).

ЯМР (DMCO-d_6): м. д. 4,85 - 4,92 (м, 2H); 5,27 - 5,5 (м, 2H); 5,97 - 6,2 (м, 1H); 7,85 (т, 1H); 8,37 - 8,42 (дт, 1H); 8,48 - 8,54 (д, кв, 1H); 8,64 (т, 1H).

Без дополнительной очистки это масло восстанавливают до аллил-3-аминобензоата (53г), используя хлорид двухвалентного олова по способу, описанному в примере 6.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 3,6 (широкий, 2H); 4,77 - 4,82 (дт, 2H); 5,24 - 5,44 (м, 2H); 5,96 - 6,1 (м, 1H); 6,83 - 6,88 (м, 1H); 7,17 - 7,25 (м, 1H); 7,35 - 7,47 (м, 2H).

Полученный выше аллил-3-аминобензоат (26,6г, 0,15 М) конденсируют с 4-ацетилтио-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-карбоксипирролидином (55,2г, 0,15 М) путем субсидирования в толуоле

(750мл), добавляя ЭЭДХ (44,5г, 0,18 М). Смесь перемешивают в течение ночи, разбавляют EtOAc (2л) и промывают разбавленной HCl, водой и соляным раствором. EtOAc-фазу сушат и выпаривают, остаток перекристаллизовывают из этанола, получая (2S, 4S)-4-ацетилтио-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин (67,7г).

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 1,93 (квintет. 1H); 2,9 (м, 1H); 3,35 (м, 1H); 3,91 - 4,14 (м, 2H); 4,49 (квintет. 1H); 4,81 (дд, 2H); 5,22 (дд, 2H); 5,2 - 5,44 (м, 2H); 5,95 - 6,10 (м, 1H); 7,47 (д, 2H); 7,66 (т, 2H); 7,8 - 7,93 (м, 2H); 8,18 - 8,3 (м, 2H); 10,31 (с, 1H).

Полученный выше тиацетат (52,7г; 0,1 М) конвертируют в тиол, растворяя его в дегазированном аллиловом спирте (1л) и добавляя водный раствор NaOH (2 М, 50мл) при 0°C. Через 3ч. добавляют водную HCl (2 М, 52,5мл), раствор выпаривают, а остаток делят в смеси EtOAc и соляного раствора. EtOAc-фазу сушат над MgSO₄, фильтруют и выпаривают. Тиол используют без дополнительной очистки. Раствор 4-нитробензил-(1R, 5S, 6S, 8R)-6-(1-оксиэтил)-1-метил-2- дифенил-фосфорилоксикарбоненем-3-карбоксилата (59,68г, 0,1 М) в ацетонитриле (500мл) и метиленхлориде (120мл) охлаждают до -15°C и медленно добавляют этилдиизопропиламин (52,5мл). (2S, 4S)-1-(4-Нитробензилоксикарбонил)-2-(3-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиол (0,1 М) добавляют в ацетонитрил (400мл) под аргоном и смесь оставляют на ночь. Растворитель выпаривают, а остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя метиленхлоридом, EtOAc и ацетонитрилом, получая 4-нитробензил(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил) пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (52,6г).

ЯМР (DMCO-d₆ + CD₃OD): м. д. 1,26 (д, 3H); 1,35 (д, 3H); 2,2 - 2,4 (м, 1H); 2,7 - 2,95 (м, 1H); 3,28 - 3,40 (м, 2H); 3,54 - 3,63 (м, 1H); 3,8 (т, 1H); 4,01 - 4,1 (кв. 1H); 4,21 - 4,33 (м, 2H); 4,61 (дд, 1H); 4,73 (д, 2H); 5,17 - 5,45 (м, 6H); 5,93 - 6,11 (м, 1H); 7,37 - 8,22 (сложный спектр из д и дд, 12H).

Пример 13. Снятие защиты и гидрирование проводят таким же способом, как описанные в примере 12, за исключением того, что используют 4-нитробензил(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(3-аллилоксикарбонил-5-карбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат (0,44г). После гидрирования водный слой сушат замораживанием, хроматографируют на HP20SS, получая (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокси-5-карбамоил)пирролидин-4- илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновую кислоту в виде светло-желтого твердого вещества (125мг).

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,9(д, 6H); 1,98 - 2,06 (м, 1H); 2,85 - 2,98 (м, 1H). 3,16 - 3,21 (м, 1H); 3,26 (дд, 1H); 3,43 (квintет. 1H); 3,74 (дд, 1H); 3,91 - 3,97 (м, 1H); 4,0 (т, 1H); 4,23 (дд, 1H); 4,39 (т, 1H); 8,24 (т, 1H); 8,33 (т, 1H); 8,44 (т, 1H).

Исходные вещества получают следующим способом.

5-Нитроизофталевую кислоту (5г) переводят в моно-аллиловый эфир, используя один эквивалент аллилбромид (2мл) способом, аналогичным описанному в примере 1. Требуемую кислоту (2,7г) экстрагируют из органического слоя при помощи водного NaHCO₃. Органический слой содержит ди-аллиловый эфир (2,7г). 3-аллилоксикарбонил-5-нитробензойную моноокислоту получают в виде белого твердого вещества.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 4,87 (д, 2H); 5,3 - 5,5 (кв, 2H); 5,97 - 6,15 (м, 1H); 9,01(т, 3H).

Ms(Cl) : 252(MH)⁺.

К раствору полученной выше кислоты (1,5г) и N-оксисукцинимид (0,76г) в метиленхлориде (50мл) добавляют ДЦКИ (1,3г) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2ч. Белое твердое вещество отфильтровывают, а раствор выпаривают досуха. Активный эфир очищают на силикагеле, элюируя метиленхлоридом, если он растворен в метиленхлориде, и обрабатывают газообразным аммиаком при 5°C. Осаждающееся белое твердое вещество является 3-аллилоксикарбонил-5-нитробензамидом (1,1г).

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 4,9 (дт, 2H); 4,88 - 4,93 (м, 2H); 6,03 - 6,11 (м, 1H); 7,83 (широкий с, 1H); 8,55 (широкий с, 1H); 8,75 (т, 1H); 8,84 (т, 1H); 8,94 (т, 1H).

Ms(Cl) : 268(M + NH₄)⁺.

3-Аллилоксикарбонил-5-нитробензамид (1г) восстанавливают при помощи SnCl₂ способом, аналогичным описанному в примере 12, получая 3-аллилоксикарбонил-5-аминобензамид (0,5г).

ЯМР (DMCO-d₆): 4,78 (дт, 2H); 5,2 - 5,8 (широкий, 2H); 5,26 - 5,45 (м, 2H); 5,91 - 6,13 (м, 1H); 7,22 (широкий с, 1H); 7,27 (т, 1H); 7,33 (т, 1H); 7,59 (с, 1H).

Ms(Cl) : 221(MH)⁺.

(2S, 4S)-4-Ацетилтио-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2- карбоксипирролидин (0,75г) переводят в хлорангидрид кислоты и осуществляют его реакцию с 3-аллилоксикарбонил-5-аминобензамидом (0,45г) способом, аналогичным описанному в примере 12. Сырой продукт хроматографируют на силикагеле, элюируя EtOAc и получая 4-ацетилтио-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-аллилоксикарбонил-5-карбамоил)пирролидин (0,58г).

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 1,92 - 2,06 (м, 1H); 2,3 (с, 3H); 2,79 - 2,83 (м, 1H); 3,38 (дд, 1H); 3,97 - 4,12 (м, 2H); 4,49 (дд, 1H); 4,83 (дт, 2H); 5,19 (дд, 2H); 5,25 - 5,43 (м, 2H); 5,97 - 6,11 (м, 1H); 7,31 (широкий с, 2H); 7,54 (д, 2H); 8,04 (д, 2H); 8,12 (т, 1H); 8,26 (т, 1H); 8,31 (т, 1H); 10,0 (с, 1H).

Из полученного выше тиацетата получают тиол способом, описанным в примере 12.

Раствор 4-нитробензил-(1R, 5S, 6S, 8R)-6-(1-оксиэтил)-1-метил-2- дифенилфосфорилокси-карбоненем-3-карбоксилата (0,6г) и (2S, 4S)-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-аллилоксикарбонил)-5-аминокарбамоилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиола (0,48г) в ацетонитриле (20мл) реагирует способом, аналогичным описанному в примере 12. Очистку ведут методом испарительной хроматографии, элюируя EtOAc, а затем 5% MeOH/EtOAc, получая 4-нитробензил(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-аллилоксикарбонил-5-карбамоилфенилкарбамоил)пирролидин-4- илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (0,44г).

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 1,19 - 1,22 (д, 6H); 2,0 - 2,11 (м, 1H); 2,8 - 2,92 (м, 1H); 3,32 (дд, 1H); 3,42 - 3,62 (м,

2H); 3,92 - 4,2 (м, 2H); 4,31 (широкий д, 1H); 4,53 (кв, 1H); 4,84 (д, 2H); 4,98 - 5,46 (м, 6H); 5,98 - 6,14 (м, 1H); 7,42 - 8,52 (сложный спектр д и дд, 11H).

Пример 14. Снятие защиты и гидрирование проводят таким же способом, как описаны в примере 12, за исключением того, что используют п-нитробензил-1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-аллилоксикарбонил-6-карбамоилфенилкарбамоил)-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат. После гидрирования водный слой сушат замораживанием, получая (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокси-6-карбамоилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновую кислоту.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,3 - 1,38 (2 · д, 6H); 2,0 - 2,11 (м, 1H); 2,85 - 2,96 (м, 1H); 3,09 (дд, 1H); 3,37 (дд, 1H); 3,53 (квintет, 1H); 3,79 (дд, 1H); 3,94 (т, 1H); 4,16 (т, 1H); 4,33 (дд, 1H); 4,43 (т, 1H); 7,87 (дд, 1H); 9,12 (д, 1H).

Ms (+ve FAB): 541 (Na соль), 563 (ди-Na соль).

Исходные соединения получают следующим образом.

Нитротерефталевую кислоту (6,33г) в метиленхлориде (75мл) и ТГФ (15мл) переводят в монохлорангидрид кислоты, используя оксалилхлорид (2,63мл), ДМФ (2,55мл) и N-метилморфолин (7,95мл) при -10°C. Через 1ч. удаляют растворитель и продукт без дополнительной очистки растворяют в аллиловом спирте (20мл) и ТГФ (10мл), перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют, а остаток делят между EtOAc и водным NaHCO₃.

Подкисление раствора NaHCO₃ и экстракция EtOAc дают продукт 4-аллилоксикарбонил-2-нитробензойную кислоту (6,8г).

ЯМР(CDCI₃): м. д. 4,89 (д, 2H); 5,31 - 5,49 (м, 2H); 5,95 - 6,15 (м, 1H); 7,94 (д, 1H); 8,36 (дд, 1H); 8,45 (д, 1H).

Без очистки эту кислоту переводят способом, описанным выше, в хлорангидрид кислоты, который растворяют в ТГФ (100мл) при 0°C. В раствор пробулькивают газообразный аммиак до тех пор, пока не завершится реакция. Раствор делят между EtOAc и водой, продукт из органической фракции чистят на двуокиси кремния, элюируя метиленхлоридом, а затем EtOAc. Продукт (4г), содержащий небольшое количество примесей, восстанавливают при помощи SnCl₂ способом, аналогичным описанному в примере 12, получая 4-аллилоксикарбонил-2-аминобензамид.

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 4,79 (д, 2H); 5,22 - 5,46 (м, 2H); 5,91 - 6,13 (м, 1H); 7,02 (дд, 1H); 7,37 (д, 1H); 7,61 (д, 1H).

(2S, 4S)-4-Ацетилтио-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2- карбоксипирролидин (1,58г) переводят в хлорангидрид кислоты путем суспендирования в метиленхлориде (25мл) и добавления оксалилхлорида (1,52мл). Добавляют несколько капель ДМФ. Через 2ч. растворители выпаривают, а хлорангидрид кислоты, растворенный в метиленхлориде (10мл), добавляют под аргоном к раствору 4-аллилоксикарбонил-2-аминобензамида (0,52г) в ТГФ (10мл) и метиленхлориде (5мл), содержащем N-метилморфолин (0,38мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляют на ночь, а затем делят между метиленхлоридом и разбавленным водным раствором HCl. Фракцию метиленхлориде промывают водой, соляным раствором и сушат. Очистку проводят хроматографически на двуокиси кремния, элюируя растворами EtOAc в метиленхлориде с увеличивающимися концентрациями, получают (2S, 4S)-4-ацетилтио-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-аллилоксикарбонил-6-карбамоилфенилкарбамоил)пирролидина (0,84г).

ЯМР (CDCI₃): м. д. 2,25 (квintет, 1H); 2,29 (с, 3H); 2,83 (м, 1H); 3,53 (дд, 1H); 4,02 (квintет, 1H); 4,2 (дд, 1H); 4,49 (дд, 1H); 4,85 (д, 2H); 5,23 - 5,46 (м, 2H); 5,97 - 6,13 (м, 1H); 7,31 - 7,5 (широкий, 2H); 7,57 (д, 1H); 7,75 (дд, 1H); 7,81 - 7,95 (широкий, 2H); 9,27 (д, 1H).

Тиол получают из описанного выше тиацетата способом, аналогичным описанному в примере 12.

Раствор 4-нитробензил-(1R, 5S, 6S, 8R)-6-(1-оксиэтил)-1-метил-2- дифенилфосфорилокси-карбапенем-3-карбоксилата и (2S, 4S)-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(2-карбамоил-5-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиола в ацетонитриле (20мл) реагирует так, как описано в примере 12. Получают 4-нитробензил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-аллилокси-3-карбонил-6-карбамоилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоксилат в виде желтой пены (1,24г).

ЯМР: 1,23 - 1,35 (м, 6H); 2,2 - 2,38 (м, 1H); 2,77 - 2,93 (м, 1H); 3,27 (дд, 1H); 3,28 - 3,42 (м, 1H); 3,65 - 3,92 (м, 2H); 4,17 - 4,35 (м, 3H); 4,53 (т, 1H); 4,83 (д, 2H); 4,92 - 5,44 (м, 6H); 5,93 - 6,11 (м, 1H); 6,22 - 6,58 (широкий, 2H); 7,35 - 8,23 (сложный спектр из д и дд, 10H); 9,20 (д, 1H).

Пример 15. Снятие защиты и очистку проводят способами, аналогичными описанным в примере 2 (хроматографию конечного продукта осуществляют на колонке с HP20SS), за исключением того, что используют аллил(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(2-диметиламинокарбонил-3-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат. Подходящие водные фракции из колонки чистят замораживанием, получая (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(2-диметиламинокарбонил-3-карбоксифенилкарбамоил)пирролидин-4- илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновую кислоту.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄, смесь ротамеров): м. д. 1,17 (д, 6H); 1,75 (м, 1H); 2,65, 2,72 (2 · с, перекрывают м, 4H); 3,00, 3,01 (2 · с, перекрывают м, 4H); 3,17 (дд, 1H); 3,41 (квintет, 1H); 3,55 (м, 2H); 3,96 (м, 2H); 4,15 (дд, 1H); 7,43 (т, 1H); 7,68 (м, 1H); 8,20 - 8,40 (2 · д, 1H).

Исходные вещества получают следующим образом.

2-Диметиламинокарбонил-3-нитробензойную кислоту (1г) переводят в аллиловый эфир способом, аналогичным описанному в примере 1, для получения аллил-3-аллилокси-5-аминобензоата, при этом получают аллил-2-диметиламинокарбонил-3-нитробензоат (0,88г).

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 2,45 (с, 3H); 2,97 (с, 3H); 4,79 (дд, 2H); 5,28 - 5,47 (м, 2H); 5,9 - 6,1 (м, 1H); 7,81 (т, 1H); 8,28 - 8,4 (д, кв, 2H).

Ms(Cl) : 279 (MH)⁺.

Аллиловый эфир (0,44г) восстанавливают хлоридом двухвалентного олова таким же способом, как описан в примере 1, получая аллил-2- ди-метиламинокарбонил-3-аминобензоат (0,41г) в виде чистого красного масла.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,24 (с, 3H); 3,06 (с, 3H); 3,64 (широкий, 2H); 4,68 (дд, 2H); 5,17 - 5,37 (м, 2H); 5,82 - 6,02 (м, 1H); 6,83 (дд, 1H); 7,09 - 6,85 (м, 1H); 7,37 (дд, 1H).

$\text{Ms}(\text{Cl})$: 249(MH)⁺.

Аллил-2-диметиламинокарбонил-3-аминобензоат (0,39г, 1,4мМ) конденсируют с (2S, 4S)-4-ацетилтио-1-аллилоксикарбонил- 2-карбоксипирролидином (0,42г, 1,54мМ), используя способ, аналогичный ЭЭДХ-способу, описанный в примере 12, получают (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(2-диметиламинокарбонил-3-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат (0,84г).

ЯМР (CDCl_3 , смесь ротамеров): м. д. 2,32 (с, 3H); 2,38 (широкий м, частично закрыт, 1H); 2,74, 2,76 (2 · с перекрывает широкий м, 4H); 3,11, 3,14 (2 · с, 3H); 3,36 - 3,45 (м, 1H); 3,98 - 4,14 (м, 2H); 4,50 (дд, 1H); 4,56 - 4,79 (м, 4H); 5,16 - 5,44 (м, 4H); 5,93 - 6,06 (м, 2H); 7,45 (т, 1H); 7,81 - 7,86 (м, 1H); 8,33 - 8,41 (2 · д, 1H); 8,60 (широкий, 1H).

$\text{Ms}(\text{Cl})$: 504(MH)⁺.

Тиол получают из предыдущего тиоацетата способом, аналогичным описанному в примере 12.

Раствор аллил-(1R, 5S, 6S, 8R)-6-(1-оксиэтил)-1- метил-2-дифенилфосфориопоксикарбапенем- 3-карбоксилата (0,73 г, 1,47 мМ) и (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2- (2-диметиламинокарбонил-3-аллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиола в ацетонитриле (12мл) реагирует способом, аналогичным описанному в "получении защищенных карбапенемов" в примере 1, получают аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(2-диметиламинокарбонил-3- аллилоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоксилат в виде белого твердого вещества (0,63г).

ЯМР (CDCl_3 , смесь ротамеров): м. д. 1,24 (д, 3H); 1,35 (2 · д, 3H); 1,98 (широкий, 1H); 2,34 (широкий, 1H); 2,73 (с, 3H); 3,11, 3,13 (2 · с, 3H); 3,22 - 3,46 (м, 3H); 3,66 - 3,85 (м, 1H); 4,00 - 4,26 (м, 3H); 4,50 (т, 1H); 4,62 - 4,80 (м, 6H); 5,08 - 5,46 (м, 6H); 5,83 - 6,06 (м, 3H); 7,46 (тд, 1H); 7,86 (д, 1H); 8,29 (м, 1H); 8,55 (широкий, 1H).

$\text{Ms}(\text{Cl})$: 711(MH)⁺.

Пример 16. Дикалийная соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2- (3-карбокси-5-ацетамидофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)- 6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты. К раствору 4-аллил-(1R, 5S 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-ацетамидофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоксилата (0,4г, 0,53мМ) в ДМФ (20мл) добавляют кислоту Мелдрума (0,2г, 1,39мМ) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (40г, 0,035мМ). Реакционную смесь перемешивают в течение 1ч. при комнатной температуре. Через 1ч. к раствору добавляют раствор 1 М калийфосфатного буфера (20мл) и порошка цинка (0,5г) при комнатной температуре, реакционную смесь фильтруют через диатомовую землю и доводят pH до 7,5, добавляя карбонат калия. Раствор фильтруют, концентрируют при пониженном давлении, полученный остаток чистят способом обращенно-фазовой хроматографии (Nucleosil C18), используя воду в качестве элюента, получают указанное в названии соединение после сушки замораживанием (78мг, 28%).

ЯМР (DMCO-d_6 + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,15 (д, 3H); 1,17 (д, 3H); 1,74 (м, 1H); 2,06 (с, 3H); 2,84 (м, 1H); 3,20 (дд, 1H); 3,40 (м, 2H); 3,70 (м, 1H); 3,97 (м, 2H); 4,16 (дд, 1H); 7,92 (с, 1H); 8,19 (с, 1H).

Исходные вещества получают следующим способом.

Раствор (2S, 4S)-4-ацетилтио-2-карбокси-1-(4-нитробензилоксикарбонил)пирролидина (1г, 1,8мМ) и ЭЭДХ (0,53г, 3мМ) в хлороформе (70мл) перемешивают в течение 1ч. при комнатной температуре. Затем туда добавляют 3-ацетамидо-5-аминобензойную кислоту (0,53г, 2,7мМ) и диизопропилэтиламин (0,7мл, 4мМ), реакционную смесь перемешивают в течение 2ч. при комнатной температуре. После выпаривания растворителя сырое соединение чистят хроматографически на HP20SS, используя в качестве элюента смесь метанол/вода (80: 20). Частичное выпаривание растворителя и лиофилизация дают (2S, 4S)-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-ацетамидофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат(1г, 67%).

(2S, 4S)-1-(4-Нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-ацетамидофенилкарбамоил) пирролидин-4-илтиоацетат растворяют в смеси метанола (60мл) и воды (20мл), pH раствора доводят до 11 водным раствором NaOH (1 М). Через 30мин. при комнатной температуре реакционную смесь нейтрализуют метанолом, выпаривают растворитель и чистят хроматографически на HP20SS, используя в качестве элюента смесь метанол/вода (80: 20). Выпаривание и лиофилизация дают (2S, 4S)-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-ацетамидофенилкарбамоил) пирролидин-4-илтиол (0,68г, 74%).

ЯМР (DMCO-d_6 + уксусная кислота- d_4): м. д. 2,05 (с, 3H); 2,05 (м, 3H); 2,75 (м, 1H); 3,20 - 3,80 (м, 2H); 4,00 (м, 1H); 4,42 (м, 1H); 5,40 (широкий с, 2H); 7,45 - 8,30 (м, 7H).

К раствору 4-нитробензил-(1R, 5S, 6S, 8R)-6-(1-оксиэтил)-1-метил-2-дифенилфосфориопоксикарбапенем-3- карбоксилата (0,6г, 1,2мМ) в ДМФ (12мл) добавляют последовательно диизопропилэтиламин (0,6мл, 3,4мМ), (2S, 4S)-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-ацетамидофенилкарбамоил) пирролидин-4-илтиол (0,6г, 1,2мМ), три-н-бутилфосфин (0,6мл, 2,4мМ) и воду (0,1мл, 5,5мМ). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 4°C, выпаривают досуха и остаток очищают хроматографически на HP20SS смоле, используя в качестве элюента смесь ацетонитрил/вода (40: 60). Выпариванием и лиофилизацией получают аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-ацетамидофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем- 3-карбоксилат (0,8г, 88%).

ЯМР (DMCO-d_6 + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,15 (д, 3H); 1,17 (д, 3H); 2,05 (с, 3H); 2,17 (м, 1H); 2,81 (м, 1H); 3,26 (дд, 1H); 3,36 (тд, 1H); 4,56 - 4,74 (м, 2H); 5,02 - 5,73 (м, 4H); 5,91 (м, 1H); 7,47 (д, 1H); 7,68 (д, 1H); 7,85 - 7,99 (м, 3H); 8,20 - 8,29 (м, 2H).

Пример 17. Дикалийная соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(4-ацетамидо-3-карбоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты. Указанное в названии соединение получают из 4-аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(4-ацетамидо)-3-карбоксифенилкарбамоил) пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилата (соль диизопропилэтиламина) способом, аналогичным описанному в примере 16.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,14 (д, 3H); 1,16 (д, 3H); 1,75 (м, 1H); 2,07 (с, 3H); 2,73 (м, 1H); 2,96 (дд, 1H); 3,21 (дд, 1H); 3,39 (м, 1H); 3,54 (дд, 1H); 3,78 (м, 1H); 3,96 (м, 1H); 4,08 (т, 1H); 4,18 (дд, 1H); 7,69 (дд, 1H); 8,18 (д, 1H); 8,42 (д, 1H).

Ms (+ve FAB): 571 (MH)⁺, (K соль).

Исходные материалы получают следующим образом.

(2S, 4S)-1-(4-Нитробензилоксикарбонил)-2-(4-ацетамидо-3-карбоксифенилкарбамоил) пирролидин-4-илтиоацетат получают из 2-ацетамидо-5-аминобензойной кислоты способом, аналогичным описанному в примере 16.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,95 (м, 1H); 2,12 (с, 3H); 2,34 (с, 3H); 2,77 (м, 1H); 3,32 (м, 1H); 3,93 - 4,50 (м, 3H); 5,04 - 5,32 (м, 2H); 7,47 - 8,42 (м, 7H).

(2S, 4S)-1-(4-Нитробензилоксикарбонил)-2-(4-ацетамидо-3-карбоксифенилкарбамоил)-пирролидин-4-илтиол получают из (2S, 4S)-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(4-ацетамидо-3-карбоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетата способом, аналогичным описанному в примере 16.

Аллил(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(4-ацетамидо-3-карбоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат (соль диизопропилэтиламина) получают из (2S, 4S)-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(4-ацетамидо-3-карбоксифенилкарбамоил)-пирролидин-4-илтиола и аллил-(1R, 5R, 6S, 8R)-6-(1-оксиэтил)-1-метил-2-дифенилфосфориллоксикарбапенем-3-карбоксилата способом, аналогичным описанному в примере 16.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 1,14 - 1,80 (м, 23H); 2,17 (с, 3H); 2,67 (м, 1H); 3,00 - 3,30 (м, 3H); 3,35 - 3,90 (м, 4H); 3,90 - 4,40 (м, 3H); 4,40 - 4,75 (м, 3H); 5,00 - 5,75 (м, 4H); 5,70 - 6,10 (м, 1H); 7,38 - 8,65 (м, 7H).

Пример 18. (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-Карбокси-5-метилсульфонамидофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты дикалиевая соль. Указанное в названии соединение получают из (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-метилсульфонамидофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилата способом, аналогичным описанному в примере 16.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,16 (д, 3H); 1,17 (д, 3H); 1,74 (м, 1H); 2,64 (м, 1H); 2,81 (дд, 1H); 3,01 (с, 3H); 3,20 (м, 1H); 3,40 (м, 2H); 3,68 (м, 1H); 3,96 (м, 2H); 4,17 (дд, 1H); 7,54 (с, 1H); 7,82 (с, 1H); 8,00 (с, 1H).

MS (+ve FAB): 607 (M + H)⁺ для моно-калиевой соли, 645 (M + H)⁺ для ди-калиевой соли).

Исходные соединения получают следующим способом.

(2S, 4S)-1-(4-Нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-метилсульфонамидофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат получают из 3-амино-5-метилсульфонамидобензойной кислоты способом, аналогичным описанному в примере 1.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 2,00 (м, 1H); 2,30 (с, 3H); 2,84 (м, 1H); 2,95 (с, 3H); 3,20 - 3,51 (м, 1H); 3,83 - 4,20 (м, 2H); 4,30 - 4,58 (м, 1H); 5,20 (м, 2H); 7,48 - 8,22 (м, 7H).

(2S, 4S)-1-(4-Нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-метилсульфонамидофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиол получают из (2S, 4S)-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-метилсульфонамидофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетата способом, аналогичным описанному в примере 16.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 2,10 (м, 1H); 2,78 (м, 1H); 2,99 (с, 3H); 3,43 (м, 1H); 3,68 (м, 1H); 4,05 (м, 1H); 4,42 (м, 1H); 5,13 - 5,32 (м, 3H); 7,50 - 8,82 (м, 7H).

Аллил(1R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-метилсульфонамидофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат получают из (2S, 4S)-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-метилсульфонамидофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиола и аллил (1R, 5S, 6S, 8R)-6-(1-оксиэтил)-1-метил-2-дифенилфосфориллоксикарбапенем-3-карбоксилата способом, аналогично описанному в примере 16.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,20 (д, 3H); 1,22 (д, 3H); 1,96 (м, 1H); 2,83 (м, 1H); 3,00 (с, 3H); 2,26 - 3,57 (м, 3H); 3,87 - 4,28 (м, 4H); 4,42 - 4,76 (м, 3H); 5,08 - 5,42 (м, 4H); 5,92 (м, 1H); 7,22 - 8,22 (м, 7H).

Пример 19. (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-Карбокси-5-сульфофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты дикалиевая соль. К перемешиваемому раствору 4-нитробензил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-сульфофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилата (0,5г, 0,56мМ) в ДМФ (5мл) и воде (5 мл) добавляют раствор 1 М натрий-фосфатного буфера (5мл), а затем порошок цинка (1г). Реакционную смесь перемешивают в течение 1ч. и доводят pH раствора до 8. добавляя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. После фильтрации через диатомовую землю фильтрат концентрируют и чистят способом препаративной хроматографии (Nucleosil C-18), используя в качестве элюента воду. Концентрированием и лиофилизированием нужных фракций получают указанное в названии соединение (44мг, 12%).

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,15 (д, 3H); 1,16 (д, 3H); 1,78 (м, 1H); 2,73 (м, 1H); 2,92 (м, 1H); 3,21 (дд, 1H); 3,40 (м, 1H); 3,48 (м, 1H); 3,75 (м, 1H); 3,97 (м, 1H); 4,03 (м, 1H); 4,18 (м, 1H); 7,93 (с, 1H); 8,11 (с, 1H); 8,29 (с, 1H).

Ms (-ve FAB): 576 (M – H)⁻ для мононатриевой соли, 598 (M – H)⁻ для ди-натриевой соли

Исходные вещества получают следующим образом.

(2S, 4S)-1-(4-Нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-сульфофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат получают из 3-амино-5-сульфобензойной кислоты способом, аналогичным описанному в примере 16.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,97 (м, 1H); 2,30 (с, 3H); 2,80 (м, 1H); 3,37 (м, 1H); 3,86 - 4,15 (м, 2H); 4,46 (м, 1H); 5,05 - 5,28 (м, 2H); 7,46 - 9,25 (м, 7H).

(2S, 4S)-1-(4-Нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-сульфофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиол получают из (2S, 4S)-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-сульфофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетата способом, аналогичным описанному в примере 16.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,25 (д, 3H); 1,27 (д, 3H); 2,07 (м, 1H); 2,70 (м, 1H); 3,4 (м, 1H); 3,67 (м, 1H); 3,99 (м, 1H); 4,49 (м, 1H); 5,07 - 5,30 (м, 2H); 7,47 - 8,40 (м, 7H).

4-Нитробензил(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4- нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-сульфофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат получают из (2S, 4S)-1-(4-нитробензилоксикарбонил)-2-(3-карбокси-5-сульфофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиола и 4-нитробензил(1R, 5R, 6S, 8R)-6-(1-оксиэтил)-1-метил-2-дифенилфосфорилоксикарбапенем-3-карбоксилата способом, аналогичным описанному в примере 1.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,20 (д, 3H); 1,21 (д, 3H); 1,96 (м, 1H); 2,77 (м, 1H); 3,18 - 3,47 (м, 2H); 3,66 - 4,90 (м, 6H); 5,04 - 5,50 (м, 4H); 7,30 - 8,35 (м, 11H).

Пример 20. (5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-Карбоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)карбапенем-3-карбоновой кислоты динатриевая соль. К перемешиваемому раствору аллил-(5R, 6S, 8R, 4'S)-2-(1-аллилкарбонил)-2- (3-аллилкарбонилфенилкарбамоил)пирролидин -4-илтио)-6-(1-оксиэтил)карбапенем-3-карбоксилата (0,185г, 0,296мМ) в CH₂Cl₂ (4мл) при комнатной температуре добавляют последовательно N-метиланилин (0,190г, 1,776мМ) воду (4мл), бикарбонат натрия (100мг) и тетраакис(трифенилфосфин)палладий (34мг, 0,029мМ). Через 10мин. водную фазу отделяют и вводят в колонку C18 для высокоэффективной жидкостной препаративной хроматографии, получая затем указанное в названии соединение (43мг, 27%).

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,16 (д, 3H); 1,81 (м, 1H); 2,64 (м, 1H); 2,84 (м, 1H); 3,26 (м, 3H); 3,4 (м, 1H); 3,67 (м, 1H); 3,94 (м, 2H); 4,12 (м, 1H); 7,42 (т, 1H); 7,65 (д, 1H); 7,83 (д, 1H); 8,27 (с, 1H).

Исходный аллил-(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилкарбонил)-2-(3-аллилкарбонилфенилкарбамоил) пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)карбапенем-3-карбоксилат получают с 67%-ным выходом способом, аналогичным описанному в примере 1 для подобной реакции, при взаимодействии (2S, 4S)-1-аллилкарбонил-2- (3-аллилкарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-тиола, описанного в примере 4, с аллил-(5R, 6S, 8R)-6-(1-оксиэтил)-2-дифенилфосфорилоксикарбапенем-3-карбоксилатом (EP-A-126780 и EP-A-208889).

Пример 21. (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-Карбокси-5- цианофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты дикалиевая соль. К раствору аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилкарбонил)-2- (3-аллилкарбонил-5-цианофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилата (358мг, 0,54мМ) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (388мг, 2,7мМ) в смеси ДМФ (8мл) и ТГФ (4мл) в атмосфере аргона добавляют тетраакис(трифенилфосфин)палладий (62мг, 0,054мМ). Раствор перемешивают в атмосфере аргона, защищая от света, в течение 1,75ч., затем удаляют растворитель выпариванием. Остаток растворяют в смеси ТГФ (6мл) и ДМФ (2мл), добавляют раствор 2-этилгексаноата натрия (295мг, 1,77мМ) в ТГФ (4мл) и затем диэтиловый эфир (20мл). Полученный осадок центрифугируют и супернатант удаляют. Продукт дважды промывают, повторно суспендируя в смеси ТГФ (4мл) и диэтилового эфира (10мл), затем промывают диэтиловым эфиром и центрифугируют. Сырой продукт растворяют в воде (20мл) и доводят pH раствора до 7,4, добавляя NaHCO₃.

После фильтрации раствор хроматографируют на HP2055-смоле, собирают подходящие фракции, получая указанный в названии продукт (206мг, 70%).

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,17 (д, 6H); 1,95 (м, частично закрыт, 1H); 2,83 (м, 1H); 3,09 (дд, 1H); 3,25 (дд, 1H); 3,41 (квинтет, 1H); 3,64 (дд, 1H); 3,88 (квинтет, 1H); 4,02 (квинтет, 1H); 4,22 (дд, 1H); 4,31 (т, 1H); 8,00 (с, 1H); 8,28 (т, 1H); 8,46 (т, 1H).

Ms (+ve FAB): 523 (MH)⁺, (Na соль).

Исходные вещества получают следующим образом.

3-Циано-5-нитробензойная кислота. 3-Амино-5-нитробензойную кислоту (3,64г, 20мМ) растворяют в концентрированной соляной кислоте (20мл), разбавляют водой (75мл), охлаждают до 0°C и через 30мин. добавляют к раствору NaNO₂ (1,38г, 20мМ) в воде (10мл). pH доводят до 6,2 насыщенным раствором NaCO₃. Смесь CuSO₄ · 5H₂O (10г, 42мМ) в воде (40мл) и KCN (10г, 154мМ) в воде (20мл) нагревают до 65°C, через 15мин. добавляют раствор соли диазония и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 40мин. После охлаждения и подкисления 2 М соляной кислотой органические соединения экстрагируют этилацетатом (2 · 200мл). Объединенный экстракт промывают водным NaH₂PO₄, водой, соляным раствором и сушат над Na₂SO₄. Выпариванием получают 3-циано-5-нитробензойную кислоту (3,6г, 94%).

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 8,69 (т, 1H); 8,80 (т, 1H); 8,97 (т, 1H).

Ms (-ve FAB): 191 (M – H)⁻. ИК (nujol) ν 2220см⁻¹.

3-Циано-5-нитробензойную кислоту превращают в аллил-3-циано-5-нитробензоат в основном согласно способу, описанному в примере 1, за исключением того, что при очистке хроматографированием используют смесь бензина и этилацетата (5: 1).

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 4,91 (дт, 2H); 5,39 - 5,53 (м, 2H); 5,99 - 6,19 (м, 1H); 8,78 (т, 1H); 8,81 (т, 1H); 9,04 (т, 1H).

Ms (+ve FAB): 202 M⁺, 232 (M + NH₄)⁺ (оба для amino-соединения при выделении аммиака).

Восстановление полученного выше нитросоединения способом, аналогичным описанному в примере 1, получают аллил-3-амино-5-цианобензоат, т. пл. 112 - 113°.

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 4,79 (дт, 2H); 5,25 - 5,45 (м, 2H); 5,94 - 6,13 (м перекрывает широкий сигнал, 1H), 7,10 (т, 1H); 7,37 (т, 1H); 7,48 (т, 1H).

Ms (+ve FAB): 202 M⁺, 232 (M + NH₄)⁺.

Полученный выше амин конденсируют с пролином способом, описанным в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиентное элюирование смесью дихлорметан/этилацетат (от 19: 1 до 9: 1), получая (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-5-цианофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 2,33 (с, 3H); 2,59 (широкий, 2H); 3,38 (дд, 1H); 3,97 - 4,17 (м, 2H); 4,56 (т, 1H); 4,69 (д, 2H); 4,84 (д, 2H); 5,26 - 5,48 (м, 4H); 5,85 - 6,14 (м, 2H); 8,03 (широкий с, 1H); 8,18 (т, 1H); 8,29 (широкий с, 1H); 9,69 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 458 MH⁺, 480 (M + Na)⁺.

Полученный выше тиоацетат деацетилируют согласно примеру 1, получая (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-5-цианофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиол.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 1,90 (д, 1H); 2,52 (широкий, 1H); 2,65 (широкий, 1H); 3,34 - 3,52 (м, 2H); 4,07 (дд, 1H); 4,54 (т, 1H); 4,69 (д, 2H); 4,84 (д, 2H); 5,27 - 5,47 (м, 4H); 5,87 - 6,11 (м, 2H); 8,01 (с, 1H); 8,21 (т, 1H); 8,28 (с, 1H); 9,56 (широкий, 1H).

Полученный выше тиол конденсируют с карбапенемфосфатом, как описано в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиентное элюирование смесью дихлорметан/этилацетат (от 3: 2 до 2: 3), получая аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-5-цианофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР(CDCl₃): м. д. 1,27 (д, 3H); 1,35 (д, 3H); 2,67 (широкий, 2H); 3,21 - 3,33 (перекрывающийся м, 2H); 3,53 (широкий, 1H); 3,83 (квинтет, 1H); 3,93 (дд, 1H); 4,20 - 4,31 (перекрывающийся м, 2H); 4,54 (т, 1H); 4,63 - 4,86 (м, 6H); 5,21 - 5,47 (м, 6H); 5,82 - 6,11 (м перекрывает широкий сигнал, 3H); 8,05 (т, 1H); 8,33 (широкий с, 1H); 8,37 (широкий с, 1H); 9,35 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 665 (MH)⁺, 687 (M + Na)⁺.

Пример 22. Динатриевую соль 1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокси-5-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают способом примера 21.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,17 (д, 3H); 1,18 (д, 3H); 1,83 (м, частично закрыт, 1H); 2,76 (квинтет, 1H); 2,98 (дд, 1H); 3,22 (дд, 1H); 3,39 (квинтет, 1H); 3,56 (дд, 1H); 3,81 (с перекрывает м, 4H); 4,00 (квинтет, 1H); 4,15, 4,18 (т перекрывает дд, 2H); 7,22 (т, 1H); 7,58 (т, 1H); 7,84 (т, 1H).

Ms (-ve FAB): 505 (M - H)⁻, (Na соль).

Исходные соединения получают следующим образом.

3-Окси-5-нитробензойную кислоту метилируют в основном, как описано в примере 1, за исключением того, что аллилбромид заменяют диметилсульфатом, а хроматографирование не является необходимым, получают метил-3-метокси-5-нитробензоат.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 3,94 (с, 3H); 3,97 (с, 3H); 7,87 (т, 1H); 7,90 (т, 1H); 8,44 (т, 1H).

Полученный выше эфир (3,45г, 16мМ) растворяют в ТГФ (100мл), обрабатывают 1 М NaOH (25мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 5ч. После удаления растворителя остаток обрабатывают водой (50мл), подкисляют 2 М серной кислотой и экстрагируют этилацетатом (3 - 60мл). Объединенный органический экстракт промывают водным NaH₂PO₄, соляным раствором и сушат над MgSO₄. Выпаривание дает 3-метокси-5-нитробензойную кислоту, из которой получают аллиловый эфир аллил-3-метокси-нитробензоат способом, в основном аналогичным описанному в примере 1, за исключением того, что при очистке хроматографированием используют смесь бензил/этилацетат(6: 1).

ЯМР (CDCl₃): м. д. 3,95 (с, 3H); 4,87 (дт, 2H); 5,31 - 5,48 (м, 2H); 5,95 - 6,15 (м, 1H); 7,89 (т, 1H); 7,92 (т, 1H); 8,46 (т, 1H).

Ms(Cl): 237 M⁺, 255(M + NH₄)⁺.

Восстановлением полученного выше соединения способом, аналогичным описанному в примере 1, получают аллил-3-амино-5-метоксибензоат.

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 3,72 (с, 3H); 4,50 (очень широкий, 2H); 4,75 (дт, 2H); 5,25 - 5,43 (м, 2H); 5,95 - 6,11 (м, 1H); 6,47 (т, 1H); 6,75 (т, 1H); 6,93 (т, 1H).

Ms(Cl): 208 (MH)⁺.

Полученный выше амин конденсируют с пролином, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиентное элюирование смесью бензин/этилацетат (от 5: 2 до 2: 1), получая (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-5-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 2,32 (с, 3H); 2,59 (широкий, 2H); 3,38 (дд, 1H); 3,85 (с, 3H); 4,02 (квинтет, 1H); 4,15 (дд, 1H); 4,55 (т, 1H); 4,68 (д, 2H); 4,81 (д, 2H); 5,22 - 5,46 (м, 4H); 5,83 - 6,13 (м, 2H); 7,35 (т, 1H); 7,58 (широкий с, 1H); 7,64 (т, 1H); 9,12 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 463 (MH)⁺, 485 (M + Na)⁺.

Полученный выше тиоацетат диацетилируют и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиентное элюирование смесью дихлорметан/этилацетат (от 60: 40 до 45: 55), получая аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-5-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 1,25 (д, 3H); 1,37 (д, 3H); 2,64 (очень широкий, 2H); 3,21 - 3,33 (перекрывающийся м, 2H); 3,48 (широкий, 1H); 3,80 (квинтет, 1H); 3,85 (с, 3H); 4,01 (дд, 1H); 4,19 - 4,29 (перекрывающийся м, 2H); 4,53 (т, 1H); 4,62 - 4,83 (м, 6H); 5,20 - 5,45 (м, 6H); 5,84 - 6,11 (м, перекрывает широкий сигнал, 3H); 7,25 (т, 1H); 7,63 (м, 2H); 8,90 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 670 (MH)⁺, 692 (M + Na)⁺.

Пример 23. Динатриевую соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2- (5-карбокси-2-метансульфинилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)- 6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают в виде смеси ди-астереоизомеров по сульфоксидному центру способом примера 21.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,18 (д, 6H); 1,87 (м, частично закрыт, 1H); 2,64 - 2,91, 2,82, 2,84 (перекрещивающиеся м, 2 · с, 5H); 3,21 (дд, 1H); 3,40 (квинтет, 1H); 3,52 (дд, 1H); 3,71 (квинтет, 1H); 4,01 (квинтет, 1H); 4,01 (м, 1H); 4,18 (дд, 1H); 7,83 (т, 1H); 7,94 (тд, 1H); 8,45 (д, 1H).

Ms (+ve FAB): 560 (MH)⁺, (Na соль), 582 (MH)⁺ (Na₂ соль).

Исходные соединения получают следующим образом.

4-Метансульфинил-3-нитробензойная кислота. 4-Метилтио-3-нитробензойную кислоту (4,36г, 20мМ) растворяют в уксусной кислоте (200мл), обрабатывают при комнатной температуре H₂O₂ (2,5мл, 30%, 22мМ). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 дн избыток перекиси разлагают метабисульфитом натрия и выпаривают растворитель. Остаток чистят хроматографически на двуокиси кремния, элюируя метанолом, получают 4-метансульфинил-3-нитробензойную кислоту (4,1г, 89%), т. пл. 238 - 239°C.

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 2,90 (с, 3H); 8,29 (д, 1H); 8,56 (дд, 1H); 8,68 (д, 1H).

Ms (-ve FAB): 229 (M - H)⁻.

Полученную выше кислоту переводят в аллиловый эфир в основном, как в примере 1, за исключением того, что хроматографирование не является необходимым, получают аллил-4-метансульфинил-3-нитробензоат, т. пл. 119 - 121°C.

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 2,91 (с, 3H); 4,91 (дт, 2H); 5,29 - 5,50 (м, 2H); 5,99 - 6,18 (м, 1H); 8,34 (д, 1H); 8,61 (дд, 1H); 8,69 (д, 1H).

Восстановлением полученного выше нитросоединения способом примера 1 получают аллил-3-амино-4-метансульфинилбензоат.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 2,92 (с, 3H); 4,82 (дт, 2H); 5,17 (широкий, 2H); 5,28 - 5,46 (м, 2H); 5,96 - 6,11 (м, 1H); 7,30 (дд, 1H); 7,41 (м, 2H).

Ms (EI): 223 (M - O)⁺, 239M⁺.

Полученный выше амин конденсируют с пропионом, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиентное элюирование смесью гексан/этилацетат (от 3: 2 до 1: 1), получают (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(5-аллилоксикарбонил-2- метансульфинилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (DMCO-d₆ при 100°): 1,98 (м, 1H); 2,32 (с, 3H); 2,73 (с, 3H); 2,86 (м, частично закрыт, 1H); 3,36 (м, 1H); 3,91 - 4,10 (перекрывающийся м, 2H); 4,48 (дд, 1H); 4,53 (м, 2H); 4,86 (д, 2H); 5,11 - 5,49 (м, 4H); 5,80 - 5,97 (м, 1H); 6,01 - 6,15 (м, 1H); 8,09 (с, 2H); 8,35 (с, 1H).

Ms (+ve FAB): 495 (MH)⁺.

Полученный выше тиоацетат деацетилируют и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиентное элюирование смесью этилацетат/изопропанол (от 100: 0 до 98: 2), получая аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1- аллилоксикарбонил-2-(5-аллилоксикарбонил-2-метансульфинилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6- (1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (DMCO-d₆, смесь ротамеров): м. д. 1,18 (д, 6H); 1,99 (широкий, 1H); 2,80 (с перекрывает м, 5H); 3,25 (м перекрывает растворителем, 2H); 3,54 (м, 1H) 3,90 - 4,18 (м, 3H); 4,15 (дд, 1H); 4,55 (м, 4H); 4,85 (д, 2H); 5,06 (д, 1H); 5,14 - 5,46 (м, 6H); 5,79 - 6,13 (м, 3H); 7,80 - 8,05 (м, 2H); 8,12 (м, 1H); 10,10 (м, 1H)

Ms (+ve FAB): 702 (MH)⁺.

Пример 24. Динатриевую соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2- (3-карбокси-5-метансульфонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)- 6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают способом примера 21.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,16 (д, 3H); 1,18 (д, 3H); 1,75 (квинтет, 1H); 2,63 (м, 1H); 2,79 (дд, 1H); 3,20 (с, перекрывает м, 4H); 3,38 (м, 2H); 3,64 (квинтет, 1H); 3,95 (м, 2H); 4,14 (дд, 1H); 8,09 (т, 1H); 8,44 (м, 2H).

Ms (-ve FAB): 574 (M - H)⁻. (Na соль).

Исходные соединения получают следующим образом.

3-Метилтио-5-нитробензойная кислота. 3-Амино-5-нитробензойную кислоту (1,82г, 10мМ) растворяют в концентрированной серной кислоте (1,9мл), разбавляют водой (10мл) и охлаждают до 5°. Добавляют раствор NaNO₂ (0,7г, 10мМ) в воде (3мл) и смесь перемешивают в течение 30мин. Холодный раствор соли диазония добавляют к пасте тиометилмеди(I) при 3°, смесь перемешивают в течение 45мин. Органику экстрагируют этилацетатом (5 · 60мл) и объединенный органический слой промывают водным NaH₂PO₄, водой, соляным раствором и сушат над Na₂SO₄. Выпариванием получают 3-метилтио-5-нитробензойную кислоту (1,77г, 83%).

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 2,63 (с, 3H); 8,10 (т, 1H); 8,21 (т, 1H). 8,32 (т, 1H); 13,68 (широкий, 1H).

Ms (-ve FAB): 213 (M - H)⁻.

Полученную выше кислоту переводят в аллиловый эфир, как в примере 1, за исключением того, что элюентом при хроматографировании является смесь бензил/этилацетат (6: 1), получают аллил-3-метилтио-5-нитробензоат.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 2,60 (с, 3H); 4,87 (дт, 2H); 5,32 - 5,49 (м, 2H); 5,93 - 6,07 (м, 1H); 8,20 (м, 2H); 8,57 (т, 1H).

Ms (EI): 253 M⁺

Аллил-3-метилсульфонил-5-нитробензоат. Аллил-3-метилтио-5- нитробензоат (1,12г, 4,4мМ) растворяют в метаноле (30мл) и охлаждают до 2°. Медленно добавляют раствор "пероксидомоноперсульфата калия" (2KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄, 8,13г, 13,2мМ) в воде (25мл) и перемешивание продолжают в течение 4ч. Смесь разбавляют водой (60мл) и экстрагируют этилацетатом (3 · 100мл). Объединенный органический экстракт промывают водой, соляным раствором и сушат над Na₂SO₄. Сырой

продукт чистят хроматографически на двуокиси кремния, применяя градиентное элюирование смесью бензин/этилацетат (от 3: 1 до 2: 1), получают аллил-3-метилсульфонил-5-нитробензоат (0,74г, 59%).

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 3,44 (с, 3H); 4,94 (дт, 2H); 5,32 - 5,53 (м, 2H); 6,01 - 6,25 (м, 1H); 8,78 (т, 1H); 8,89 (т, 1H); 8,91 (т, 1H).

Восстановлением полученного выше нитросоединения способом примера 1 получают аллил-3-амино-5-метансульфонилбензоат.

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 3,15 (с, 3H); 4,80 (дт, 2H); 5,26 - 5,47 (м, 2H); 5,95 - 6,15 (м, перекрывающий широкий сигнал, 3H); 7,29 (т, 1H); 7,47 (т, 1H); 7,51 (т, 1H).

Полученный выше амин конденсируют с пролином способом, описанным в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиентное элюирование смесью гексан/этилацетат (от 2: 1 до 1: 1), получают (2S, 4S)-1-аллиллоксикарбонил-2-(3-аллиллоксикарбонил-5-метансульфонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 2,34 (с, 3H); 2,48 (м, 1H); 2,62 (м, 1H); 3,17 (с, 3H); 3,41 (дд, 1H); 4,03 (квинтет, 1H); 4,15 (дд, 1H); 4,58 (дд, 1H); 4,71 (д, 2H); 4,84 (дт, 2H); 5,27 - 5,47 (м, 4H); 5,88 - 6,14 (м, 2H); 8,23 (широкий с, 2H); 8,37 (т, 1H); 9,69 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 511 (MH)⁺, 533 (M + Na)⁺.

Полученный выше тиоацетат деацетилируют и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, очищают хроматографически, применяя градиентное элюирование смесью дихлорметан-/этилацетат (от 55: 45 до 20: 80), получают аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллиллоксикарбонил-2-(3-аллиллоксикарбонил-5-метансульфонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 1,24 (д, 3H); 1,36 (д, 3H); 2,54 (широкий, 1H); 2,66 (широкий, 1H); 3,12 (с, 3H); 3,19 - 3,22 (перекрывающийся м, 2H); 3,54 (широкий, 1H); 3,87 (квинтет, 1H); 3,94 (дд, 1H); 4,25, 4,29 (квинтет перекрывает дд, 2H); 4,55 (т, 1H); 4,65 - 4,80 (м, 4H); 4,85 (д, 2H); 5,20 - 5,46 (м, 6H); 5,86 - 6,12 (м, перекрывает широкий сигнал, 3H); 8,31 (широкий, 1H); 8,43 (широкий, 1H); 8,52 (широкий, 1H); 9,40 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 718 (MH)⁺, 740 (M + Na)⁺.

Пример 25. Динатриевую соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокси-5-трифторметилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают способом, описанным в примере 2.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,16 (д, 6H); 1,92 (м, частично закрыт, 1H); 2,77 (м, частично закрыт, 1H); 3,00 (дд, 1H); 3,21 (дд, 1H); 3,37 (квинтет, 1H); 3,59 (квинтет, 1H); 3,80 (квинтет, 1H); 3,97 (квинтет, 1H); 4,20 (м, 2H); 7,91 (широкий с, 1H); 8,27 (широкий с, 1H); 8,44 (широкий с, 1H).

Ms (-ve FAB): 542 (M - H)⁻ (кислота), 564 (M - H)⁻ (Na соль).

Исходные вещества получают следующим образом.

3-Нитро-5-трифторметилбензойную кислоту переводят в аллиловый эфир в основном как описано в примере 1, за исключением того, что продукт имеет достаточную чистоту, чтобы обойтись без хроматографирования. Получают аллил-3-нитро-5-трифторметилбензоат.

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 4,91 (дт, 2H); 5,30 - 5,51 (м, 2H); 5,99 - 6,20 (м, 1H); 8,58 (широкий с, 1H); 8,77 (широкий с, 1H); 8,84 (т, 1H).

Ms (CI): 275 M⁺, 293 (M + NH₄)⁺.

Восстановлением полученного выше нитросоединения способом, описанным в примере 2, получают аллил-3-амино-5-трифторметилбензоат достаточной чистоты, чтобы обойтись без хроматографирования.

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 4,78 (дт, 2H); 5,24 - 5,43 (м, 2H); 5,93 - 6,13 (м, 1H); 7,08 (т, 1H); 7,27 (широкий с, 1H); 7,44 (т, 1H).

Ms (CI): 245 M⁺, 263 (M + NH₄)⁺.

Полученный выше амин конденсируют с пролином, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиентное элюирование смесью дихлорметан/диэтиловый эфир (от 100 : 0 до 9 : 1), получают (2S, 4S)-1-аллиллоксикарбонил-2-(3-аллиллоксикарбонил-5-трифторметилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 2,33 (с, 3H); 2,59 (м, 2H); 3,39 (дд, 1H); 4,04 (квинтет, 1H); 4,14 (дд, 1H); 4,58 (т, 1H); 4,62 (дт, 2H); 4,85 (дт, 2H); 5,23 - 5,48 (м, 4H); 5,84 - 6,15 (м, 2H); 8,03 (широкий с, 1H); 8,23 (широкий с, 2H); 9,60 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 501 MH⁺ 523 (M - Na)⁺.

Полученный выше тиоацетат деацетилируют и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, очищают хроматографически, применяя градиентное элюирование смесью дихлорметан-/этилацетат (от 100: 0 до 1: 9), получают аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллиллоксикарбонил-2-(3-аллиллоксикарбонил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,21 (д, 6H); 2,05 (широкий, 1H); 2,85 (широкий, 1H); 3,29 (дд, 1H); 3,44 (дд, 1H); 3,51 (квинтет, 1H); 3,93 (широкий, 1H); 4,05 - 4,18 (м, 2H); 4,27 (дд, 1H); 4,43 - 4,71 (перекрывающийся м, 5H); 4,85 (д, 2H); 5,16 - 5,46 (м, 6H); 5,70 - 6,16 (м, 3H); 7,94 (широкий с, 1H); 8,37 (широкий с, 1H); 8,53 (широкий с, 1H).

Ms (+ve FAB): 708 (MH)⁺, 730 (M + Na)⁺.

Пример 26. Динатриевую соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(5-карбокси-2-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают способом примера 1.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,20 (д, 6H); 1,93 (м, частично закрыт, 1H); 2,86 (квинтет, 1H); 3,02 (дд, 1H); 3,44 (квинтет, 1H); 3,68 (дд, 1H); 3,84 (квинтет, 1H); 3,95 (с, 3H); 4,03 (квинтет, 1H); 4,22 (дд, 1H); 4,34 (т, 1H); 7,13 (д, 1H); 7,78 (дд, 1H); 8,25 (д, 1H).

Ms (+ve FAB): 528 (MH)⁺, (Na соль), 550 (MH)⁺ (Na₂ соль).

Исходные соединения получают следующим образом.

4-Метокси-3-нитробензойную кислоту переводят в аллиловый эфир в основном, как описано в примере 1, за исключением того, что продукт имеет достаточную чистоту для использования без хроматографирования, получают аллил-3-нитро-4-метоксибензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 4,03 (с, 3H); 4,83 (дт, 2H); 5,29 - 5,46 (м, 2H); 5,93 - 6,14 (м, 1H); 7,14 (д, 1H); 8,24 (дд, 1H); 8,52 (д, 1H).

Ms (CI): 237 (M^+), 255 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Восстановлением полученного выше нитросоединения способом примера 2 получают 3-амино-4-метоксибензоат достаточной чистоты для использования без хроматографирования.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 3,72 (широкий, 2H); 3,90 (с, 3H); 4,77 (дт, 2H); 5,24 - 5,43 (м, 2H); 5,95 - 6,10 (м, 1H); 6,79 (д, 1H); 7,41 (д, 1H); 7,50 (дд, 1H).

Ms (CI): 208 (MH^+).

Полученный выше амин конденсируют с пропионом, как в примере 4, за исключением того, что продукт чистят хроматографически на двуокиси кремния, применяя градиентное элюирование смесью дихлорметан/диэтиловый эфир (от 5: 0 до 4: 1), получают (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(5-аллилоксикарбонил-2- метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,33 (с, 3H); 2,51 (широкий, 1H); 2,66 (широкий, 1H); 3,41 (дд, 1H); 3,93 (с, 3H); 4,01 (квинтет, 1H); 4,17 (дд, 1H); 4,55 (т, 1H); 4,64 (д, 2H); 4,80 (дт, 2H); 5,18 - 5,44 (м, 4H); 5,81 - 6,14 (м перекрывает широкий сигнал, 2H); 6,91 (д, 1H); 7,84 (дд, 1H); 8,90 (широкий, 1H); 9,01 (д, 1H).

Ms (+ve FAB): 463 (MH^+), 485 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Полученный выше тиоацетат деацетилируют и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, чистят хроматографированием с применением градиентного элюирования растворителями от дихлорметана до этилацетата, получая аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2- (1-аллилоксикарбонил-2-(5-аллилоксикарбонил-2-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-1- метилкарбапенем-3- карбоксилат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 1,23 (д, 3H); 1,36 (д, 3H); 2,52 (широкий, 1H); 2,66 (широкий, 1H); 3,22 (дд, 1H); 3,28 (квинтет, 1H); 3,44 (дд, 1H); 3,83 (квинтет, 1H); 3,93 (с, 3H); 4,09 (м, 1H); 4,19 - 4,31 (перекрывающийся м, 2H); 4,53 (т, 1H); 4,65 (м, 4H); 4,81 (д, 2H); 5,19 - 5,45 (м, 6H); 5,83 - 6,11 (м, 3H); 6,91 (д, 1H); 7,83 (дд, 1H); 8,79 (широкий, 1H); 9,04 (д, 1H).

Ms (+ve FAB): 670 (MH^+), 692 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Пример 27. Динатриевую соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2- (2-(3-карбокси-4-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают способом, описанным в примере 2, за исключением того, что ДМФ заменяют на DMSO.

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$ + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,17 (д, 6H); 1,83 (м, частично закрыт, 1H); 2,75 (квинтет, 1H); 2,97 (дд, 1H); 3,23 (дд, 1H); 3,40 (квинтет, 1H); 3,56 (дд, 1H); 3,82 (с + м, 4H); 3,99 (квинтет, 1H); 4,12 (т, 1H); 4,19 (дд, 1H); 7,09 (д, 1H); 7,75 (дд, 1H); 7,95 (д, 1H).

Ms (+ve FAB): 528 (MH^+), (Na соль), 550 (MH^+), (Na_2 соль).

Исходные вещества получают следующим образом, 2-Метокси-5-нитробензойную кислоту переводят в аллиловый эфир в основном, как описано в примере 1, за исключением того, что продукт имеет достаточную чистоту для использования без хроматографирования, получают аллил-2-метокси-5-нитробензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 4,03 (с, 3H); 4,85 (дт, 2H); 5,30 - 5,49 (м, 2H); 5,95 - 6,14 (м, 1H); 7,08 (д, 1H); 8,48 (дд, 1H); 8,72 (д, 1H).

Ms (CI): 238 (MH^+), 255 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Восстановлением полученного выше нитросоединения способом примера 2 получают 5-амино-2-метоксибензоат достаточной чистоты для использования без хроматографирования.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 3,39 (широкий, 2H); 3,83 (с, 3H); 4,80 (дт, 2H); 5,23 - 5,47 (м, 2H); 5,94 - 6,13 (м, 1H); 6,83 (д, 2H); 7,18 (т, 1H).

Ms (CI): 208 (MH^+).

Полученный выше амин конденсируют с пропионом, как в примере 4, за исключением того, что вещества чистят хроматографически на двуокиси кремния, применяя градиентное элюирование от дихлорметана до смеси дихлорметан/диэтиловый эфир (4: 1), получают (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-4-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,32 (с, 3H); 2,58 (широкий, 2H); 3,39 (дд, 1H); 3,89 (с, 3H); 4,02 (квинтет, 1H); 4,13 (дд, 1H); 4,53 (т, 1H); 4,66 (дт, 2H); 4,80 (дт, 2H); 5,23 - 5,48 (м, 4H); 5,84 - 6,13 (м, 2H); 6,94 (д, 1H); 7,80 (м, 2H); 8,94 (широкий, 1H).

Ms (CI): 463 (MH^+).

Полученный выше тиоацетат деацетилируют и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиент растворителя от дихлорметана до этилацетата, получая аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(3- аллилоксикарбонил-4-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 1,25 (д, 3H); 1,36 (д, 3H); 2,65 (широкий, 2H); 3,25 (дд, 1H); 3,28 (квинтет, 1H); 3,47 (широкий, 1H); 3,79 (квинтет, 1H); 3,89 (с, 3H); 4,01 (дд, 1H); 4,18 - 4,29 (перекрывающийся м, 2H); 4,51 (т, 1H); 4,66 (м, 4H); 4,79 (дт, 2H); 5,19 - 5,46 (м, 6H); 5,84 - 6,11 (м, 3H); 6,95 (д, 1H); 7,79 - 7,87 (м, 2H); 8,70 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 670 (MH^+), 692 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Пример 28. Динатриевая соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокси-2-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают способом примера 2, за исключением того, что ДМФ заменяют на DMSO.

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$ + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,18 (д, 6H); 1,85 (м, частично закрыт, 1H); 2,66 - 2,86

(перекрывающийся м, 2H); 3,21 (дд, 1H); 3,41 (квintет, 1H); 3,52 - 3,72 (перекрывающийся м, 2H); 3,82 (с, 3H); 3,99 (квintет, 1H); 4,08 (дд, 1H); 4,17 (дд, 1H); 7,17 (т, 1H); 7,45 (дд, 1H); 8,41 (дд, 1H).

Ms (+ve FAB): 528 (MH)⁺, (Na соль), 550 (MH)⁺, (Na₂ соль).

Исходные вещества получают следующим образом.

2-Окси-3-нитробензойную кислоту метилируют в основном, как в соответствующей стадии примера 1, за исключением того, что аллилбромид заменяют на метилиодид, очистка хроматографическим способом не является необходимой, получают метил-2-метокси-3-нитробензоат.

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 3,88 (с, 3H); 3,90 (с, 3H); 7,44 (т, 1H); 8,04 (дд, 1H); 8,12 (дд, 1H).

Ms (CI): 212 (MH)⁺, 229 (M + NH₄)⁺.

Полученный выше эфир (3,45г, 16мМ) гидролизуют в основном способом примера 22 за исключением того, что вместо ТГФ растворителем является DMCO, получают 2-метокси-3-нитробензойную кислоту.

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 3,89 (с, 3H); 7,40 (т, 1H); 8,01 (дд, 1H); 8,06 (дд, 1H).

Ms (CI): 215 (M + NH₄)⁺.

Полученное выше нитросоединение переводят в аллиловый эфир в основном, как в примере 1, за исключением того, что продукт является достаточно чистым для использования без хроматографирования, получают аллил-2-метокси-3-нитробензоат.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 4,00 (с, 3H); 4,86 (дт, 2H); 5,31 - 5,50 (м, 2H); 5,96 - 6,16 (м, 1H); 7,27 (д, 1H); 7,92 (дд, 1H); 8,06 (дд, 1H).

Ms (CI): 238 (MH)⁺, 255 (M + NH₄)⁺.

Восстановлением полученного выше нитросоединения способом примера 1 получают аллил-3-амино-2-метоксибензоат достаточной чистоты для использования без хроматографирования.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 3,86 (с, 3H); 3,92 (широкий, 2H); 4,82 (дт, 2H); 5,26 - 5,49 (м, 2H); 5,96 - 6,16 (м, 1H); 6,91 (дд, 1H); 7,00 (т, 1H); 7,23 (дд, 1H).

Ms (CI): 208 (MH)⁺, 225 (M + NH₄)⁺.

Полученный выше амин конденсируют с пролином, как в примере 4, получают (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-2-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 2,30 (с, 3H); 2,53 (широкий, 2H); 2,65 (широкий, 1H); 3,41 (дд, 1H); 3,86 (с, 3H); 4,04 (квintет, 1H); 4,16 (дд, 1H); 4,58 (т, 1H); 4,66 (д, 2H); 4,83 (дт, 2H); 5,20 - 5,47 (м, 4H); 5,83 - 6,13 (м перекрывает широкий сигнал, 2H); 7,16 (т, 1H); 7,60 (дд, 1H); 8,57 (дд, 1H); 9,15 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 463 (MH)⁺, 485 (M + Na)⁺.

Полученный выше тиоацетат деацетилируют и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиент растворителей от дихлорметана до этилацетата, получают аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-2-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 1,24 (д, 3H); 1,35 (д, 3H); 2,53 (широкий, 1H); 2,68 (широкий, 1H); 3,24 (дд, 1H); 3,28 (квintет, 1H); 3,43 (широкий, 1H); 3,80 (квintет, 1H); 3,83 (с, 3H); 4,12 (м, 1H); 4,19 - 4,29 (перекрывающийся м, 2H); 4,57 (т, 1H); 4,64 (м, 4H); 4,83 (д, 2H); 5,18 - 5,48 (м, 6H); 5,81 - 6,14 (м, 3H); 7,17 (т, 1H); 7,61 (дд, 1H); 8,56 (дд, 1H); 9,02 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 670 (MH)⁺, 692 (M + Na)⁺.

Пример 29. Динатриевую соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(5-карбокси-2-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают способом примера 2, за исключением того, что ДМФ заменяют на DMCO.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,19 (д, 6H); 1,88 (м, частично закрыт, 1H); 2,31 (с, 3H); 2,77 (дт, 1H); 2,93 (дд, 1H); 3,22 (дд, 1H); 3,42 (квintет, 1H); 3,57 (дд, 1H); 3,77 (квintет, 1H); 4,01 (квintет, 1H); 4,16 (т, 1H); 4,19 (дд, 1H); 7,35 (д, 1H); 7,69 (дд, 1H); 8,39 (д, 1H).

Ms (+ve FAB): 512 (MH)⁺, (Na соль), 534 (MH)⁺, (Na₂ соль), 556 (M + Na)⁺, (Na₂ соль).

Исходные соединения получают следующим образом.

4-Метил-3-нитробензойную кислоту переводят в аллиловый эфир, как в примере 1, за исключением того, что хроматографическая очистка не является необходимой, получают аллил-4-метил-3-нитробензоат.

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 2,59 (с, 3H); 4,84 (дт, 2H); 5,27 - 5,47 (м, 2H); 5,96 - 6,16 (м, 1H); 7,67 (д, 1H); 8,16 (дд, 1H); 8,44 (д, 1H).

Ms (EI): 222 (MH)⁺.

Восстановлением полученного выше нитросоединения способом примера 2 за исключением того, что растворителем является метанол, получают аллил-3-амино-4-метилбензоат достаточной чистоты для использования без хроматографирования.

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 2,10 (с, 3H); 4,74 (дт, 2H); 5,15 (широкий, 2H); 5,22 - 5,43 (м, 2H); 5,93 - 6,12 (м, 1H); 7,04 (д, 1H); 7,11 (дд, 1H); 7,28 (д, 1H).

Ms (CI): 192 (MH)⁺, 209 (M + NH₄)⁺.

Полученный выше амин конденсируют с пролином, как в примере 4, чистят хроматографически, применяя градиент растворителей от дихлорметана до смеси дихлорметан/диэтиловый эфир (9: 1), получают (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(5-аллилоксикарбонил-2-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (DMCO-d₆ - смесь ротамеров): м. д. 1,97 (квintет, 1H); 2,26 (с, 3H); 2,34 (с, 3H); 2,80 (широкий, 1H); 3,30 (широкий, 1H); 3,93 - 4,08 (широкий м, 2H); 4,53 (широкий, 3H); 4,80 (дт, 2H); 5,10 - 5,44 (м, перекрывающий широкий сигнал, 4H); 5,78 - 6,13 (м, перекрывающий широкий сигнал, 2H); 7,38 (д, 1H); 7,72 (дд, 1H); 7,94 (широкий, 0,5H); 8,01 (широкий, 0,5H); 9,61 (широкий, 0,5H); 9,67 (широкий, 0,5H).

Ms (CI): 447 (MH)⁺, 464 (M + NH₄)⁺.

Полученный выше тиоацетат деацетилируют и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1. чистят хроматографически, применяя градиент растворителей от дихлорметана до смеси дихлорметан/этилацетат (1: 1), получают аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(5-

аллилоксикарбонил-2-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄, смесь ротамеров): м. д. 1,16 (д, 3H); 1,18 (д, 3H); 1,98 (квинтет, 1H); 2,27 (с, 3H); 2,86 (широкий, 1H); 3,27 (дд, 1H); 3,33 (т, 1H); 3,56 (квинтет, 1H); 3,95 (квинтет, 1H); 4,02 (дд, 1H); 4,15 (квинтет, 1H); 4,27 (дд, 1H); 4,48 - 4,70 (перекрывающийся м, 5H); 4,80 (д, 2H); 5,10 - 5,45 (м, перекрывающий широкий сигнал, 6H); 5,81 - 6,14 (м, перекрывающий широкий сигнал, 3H); 7,38 (д, 1H); 7,75 (дд, 1H); 8,01 (широкий, 0,5H); 8,07 (широкий, 0,5H); 9,60 (широкий, 1H);

Ms (+ve FAB): 654 (MH)⁺, 676 (M + Na)⁺.

Пример 30. Динатриевая соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3- карбокси-4-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)- 1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают способом примера 2, за исключением того, что ДМФ заменяют на DMCO.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,15 (д, 3H); 1,16 (д, 3H); 1,78 (дт, 1H); 2,48 (с, 3H); 2,60 (дт, 1H); 2,90 (дд, 1H); 3,21 (дд, 1H); 3,39 (квинтет, 1H); 3,49 (дд, 1H); 3,73 (квинтет, 1H); 3,99 (квинтет, 1H); 4,03 (т, 1H); 4,17 (дд, 1H); 7,23 (д, 1H); 7,70 (дд, 1H); 8,12 (д, 1H).

Me (+ve FAB): 512 (MH)⁺, (Na соль), 534 (MH)⁺, (Na₂ соль), 556 (M + Na)⁺, (Na₂ соль).

Исходные соединения получают следующим образом.

2-Метил-5-нитробензойную кислоту переводят в аллиловый эфир, как в примере 1, за исключением того, что хроматографирование не является необходимым, получают аллил-2-метил-5-нитробензоат.

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 2,65 (с, 3H); 4,84 (дт, 2H); 5,28 - 5,47 (м, 2H); 5,99 - 6,18 (м, 1H); 7,65 (д, 1H); 8,31 (дд, 1H); 8,57 (д, 1H).

Ms (CI): 222 (MH)⁺, 099 (M + NH₄)⁺.

Восстановлением полученного выше нитросоединения способом примера 2 за исключением того, что растворителем является метанол, получают аллил-5-амино-2-метилбензоат достаточной чистоты для использования без хроматографирования.

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 2,33 (с, 3H); 4,73 (дт, 2H); 5,18 (широкий, 2H); 5,23 - 5,44 (м, 2H); 5,93 - 6,12 (м, 1H); 6,68 (дд, 1H); 6,95 (д, 1H); 7,12 (д, 1H).

Ms (CI): 192 (MH)⁺, 209 (M + NH₄)⁺.

Полученный выше амин конденсируют с пропионом, как в примере 4, чистят хроматографически, применяя градиент растворителей от дихлорметана до смеси дихлорметан/диэтиловый эфир (9: 1), получая (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-4-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (DMCO-d₆, смесь ротамеров): м. д. 1,91 (широкий м, 1H); 2,33 (с, 3H); 2,76 (широкий м, 1H); 3,28 (с, перекрывающий м, 4H); 4,00 (широкий м, 2H); 4,38 (т, 1H); 4,51 (широкий, 2H); 4,78 (дт, 2H); 5,01 - 5,46 (м, перекрывающий широкий сигнал, 4H); 5,68 - 6,16 (м, перекрывающий широкий сигнал, 2H); 7,27 (д, 1H); 7,72 (дд, 1H); 8,11 (широкий, 0,5H); 8,05 (широкий, 0,5H); 10,17 (широкий, 1H).

Ms (+ FAB): 447 (MH)⁺, 469 (M + Na)⁺.

Полученный выше тиоацетат деацетилируют и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиент растворителей от дихлорметана до смеси дихлорметан/этилацетат (1: 1), получают аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-4-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,19 (д, 6H); 1,92 (широкий, частично закрыт, 1H); 2,48 (с, 3H); 2,79 (широкий, 1H); 3,25 (дд, 1H); 3,32 (т, 1H); 3,54 (квинтет, 1H); 3,91 (широкий м, 1H); 4,01 (квинтет, 1H); 4,12 (дд, 1H); 4,25 (дд, 1H); 4,45 (м, 1H); 4,50 - 4,68 (м, 4H); 4,78 (дт, 2H); 5,18 - 5,45 (м, 6H); 5,70 - 6,13 (м, перекрывающий широкий сигнал, 3H); 7,25 (д, 1H); 7,76 (дд, 1H); 8,12 (широкий м, 1H).

Ms (+ve FAB): 654 (MH)⁺, 676 (M + Na)⁺.

Пример 31. Динатриевая соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3- карбокси-5-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)- 1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты. Аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-5-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем -3-карбоксилат (3г, 4,59мМ) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (3,97г, 27,6мМ) растворяют в смеси DMCO (15мл) и ТГФ (5мл) в атмосфере аргона, затем добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий (531мг, 0,46мМ). Раствор перемешивают в атмосфере аргона, защищая от света, в течение 1ч. Добавляют раствор 2-этилгексаноата натрия (1,53г; 9,22мМ) в ТГФ (5мл) и затем ТГФ (250мл). Полученный осадок отфильтровывают под аргонной рубашкой, исключающей влагу, и промывают последовательно двумя небольшими порциями ТГФ (дважды) и диэтиловым эфиром. Сырой продукт и NaHCO₃ (1,5г) растворяют в воде (100мл) и раствор хроматографируют на HP20SS-смоле, применяя градиентное элюирование смесью вода/ацетонитрил (от 10: 0 до 9: 1). Подходящие фракции объединяют и сушат при замораживании, получая динатриевую соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокси-5-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,13 (д, 3H); 1,15 (д, 3H); 1,76 (дт, 1H); 2,32 (с, 3H); 2,68 (дт, 1H); 2,87 (дд, 1H); 3,18 (дд, 1H); 3,36 (квинтет, 1H); 3,45 (дд, 1H); 3,71 (квинтет, 1H); 3,95 (квинтет, 1H); 4,02 (т, 1H); 4,14 (дд, 1H); 7,49 (с, 1H); 7,65 (с, 1H); 8,05 (с, 1H).

Ms (+ve FAB): 512 (MH)⁺, (Na соль), 534 (MH)⁺, (Na₂ соль), 556 (M + Na)⁺, (Na₂ соль).

Исходные соединения получают следующим образом.

3-Метил-5-нитробензойная кислота. 3,5-Диметилнитробензол (30г, 0,198 М) нагревают при перемешивании до 80° в смеси пиридина (400мл) и воды (250мл). Добавляют KmpO₄ (62,7г, 0,396 М) порциями через 0,75ч, и продолжают нагревание при 85 - 90° в течение 1,75ч. Теплый раствор фильтруют через целит, промывают теплой водой (150мл). Розовый фильтрат обесцвечивают несколькими каплями метабисульфита натрия и выпаривают досуха. Остаток растворяют в воде (250мл) и экстрагируют

диэтиловым эфиром (2 · 90мл). Водный слой подкисляют концентрированной соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом (3 · 120мл). Объединенный органический экстракт промывают раствором NaH_2PO_4 , соляным раствором и сушат над MgSO_4 . Сырой продукт элюируют через набивку из двуокиси кремния, применяя смесь этилацетат/дихлорметан/уксусная кислота (25: 25: 1), получают 3-метил-5-нитробензойную кислоту (14,5г, 40%), т. пл. 171 - 172°.

ЯМР (DMCO-d_6): м. д. 2,51 (с, 3H); 8,17 (с, 1H); 8,30 (т, 1H); 8,42 (т, 1H); 13,58 (широкий, 1H).

Ms (Cl): 181 (MH)⁺.

3-Метил-5-нитробензойную кислоту переводят в аллиловый эфир, как в примере 1, за исключением того, что хроматографирование не является необходимым, получают аллил-3-метил-5-нитробензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,53 (с, 3H); 4,87 (дт, 2H); 5,31 - 5,48 (м, 2H); 5,99 - 6,13 (м, 1H); 8,20 (с, 1H); 8,23 (с, 1H); 8,68 (с, 1H).

Ms (Cl): 222 (MH)⁺.

Восстановлением полученного выше нитросоединения способом примера 1 получают аллил-5-амино-3-метилбензоатб достаточно чистый для использования без хроматографирования.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,30 (с, 3H); 3,46 (широкий, 2H); 4,78 (дт, 2H); 5,23 - 5,45 (м, 2H); 5,93 - 6,12 (м, 1H); 6,68 (т, 1H); 7,17 (т, 1H); 7,27 (т, 1H).

Ms (Cl): 192 (MH)⁺, 220 (M + C_2H_5)⁺.

Полученный выше амин конденсируют с пропионом, как в примере 4, чистят хроматографически, применяя в качестве элюента смесь гексан/этилацетат(3: 1), получают (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2- (3-аллилоксикарбонил-5-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,33 (с, 3H); 2,39 (с, 3H); 2,58 (широкий, 2H); 3,29 (дд, 1H); 4,02 (квintет, 1H); 4,13 (дд, 1H); 4,56 (т, 1H); 4,68 (дм, 2H); 4,82 (дт, 2H); 5,23 - 5,44 (м, 4H); 5,68 - 6,12 (м, 2H); 7,63 (с, 1H); 7,85 (с, 1H); 7,85 (с, 1H); 9,09 (широкий, 1H).

Ms (+FAB): 447 (MH)⁺.

Полученный выше тиоацетат деацетилируют и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиент растворителей дихлорметан/этилацетат (от 3: 2 до 2: 3), получают аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(3- (аллилоксикарбонил-5-метилфенилкарбамоил)-пирролидин-4-илтио)-6- (1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 1,23 (д, 3H); 1,35 (д, 3H); 2,38 (с, 3H); 2,63 (широкий, 2H); 3,23 (дд, 1H); 3,27 (квintет, 1H); 3,46 (широкий, 1H); 3,78 (квintет, 1H); 4,00 (дд, 1H); 4,24 (перекрывающийся м, 2H); 4,51 (т, 1H); 4,59 - 4,63 (м, 4H); 4,79 (д, 2H); 5,17 - 5,42 (м, 6H); 5,82 - 6,09 (м, 3H); 7,61 (с, 1H); 7,73 (с, 1H); 7,99 (с, 1H); 8,87 (широкий, 1H).

Ms (+veFAB): 654 (MH)⁺.

Пример 32. Динатриевую соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокси-5-метоксикарбонилфенилкарбамоил) пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают способом примера 2, за исключением того, что ДМФ заменяют на DMCO .

ЯМР (DMCO-d_6 + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,18 (д, 6H); 1,92 (широкий частично закрыт, 1H); 2,81 (м, 1H); 3,03 (дд, 1H); 3,23 (дд, 1H); 3,41 (квintет, 1H); 3,61 (м, 1H); 3,90 (с, перекрывающийся м, 4H); 4,00 (квintет, 1H); 4,21 (перекрывающийся м, 2H); 8,25 (т, 1H); 8,50 (м, 2H).

Ms (+ve FAB): 556 (MH)⁺, (Na соль). 578 (MH)⁺ (Na₂ соль).

Исходные вещества получают следующим образом.

3-Метоксикарбонил-5-нитробензойную кислоту переводят в аллиловый эфир, как в примере 1. за исключением того, что очистка хроматографированием не является необходимой, получают аллил-3-метоксикарбонил-5-нитробензоат.

ЯМР (DMCO-d_6): м. д. 3,97 (с, 3H); 4,91 (дт, 2H); 5,31 - 5,51 (м, 2H); 6,00 - 6,19 (м, 1H); 8,75 (т, 1H); 8,81 (д, 2H).

Ms(EI): 265 M⁺.

Восстановлением полученного выше нитросоединения способом примера 2, за исключением того, что растворителем является метанол, получают аллил-3-амино-5-метоксикарбонилбензоат достаточной чистоты для использования без хроматографирования.

ЯМР (DMCO-d_6): м. д. 3,79 (широкий, 2H); 3,92 (с, 3H); 4,82 (дт, 2H); 5,26 - 5,46 (м, 2H); 5,94 - 6,14 (м, 1H); 7,53 (м, 2H); 8,07 (т, 1H).

Ms(Cl): 236 (MH)⁺, 253(M + NH_4)⁺.

Полученный выше амин конденсируют с пропионом, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиентное элюирование растворителями от дихлорметана до смеси дихлорметан/-диэтиловый эфир (9: 1), получают (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-5-метоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,33 (с, 3H) (широкий, 2H); 3,40 (дд, 1H); 3,94 (с, 3H); 4,04 (квintет, 1H); 4,14 (дд, 1H); 4,58 (т, 1H); 4,68 (дм, 2H); 4,85 (дт, 2H); 5,25 - 5,47 (м, 4H); 5,85 - 6,16 (м, 2H); 8,36 (т, 1H); 8,43 (м, 2H); 9,40 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 491 (MH)⁺, 513 (M + Na)⁺.

(2S, 4S)-1-Аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-5-метоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат (1,2г; 2,4мм) растворяют в ТГФ (50мл) в атмосфере аргона и добавляют водный метиламин (33%вес/объем, 0,51г, 5,4мм). Перемешивание продолжают в течение 3ч., а затем удаляют растворитель. Остаток обрабатывают 2 М соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Органический раствор промывают водой, соляным раствором, водным NaHCO_3 и сушат над MgSO_4 . Удаление растворителя дает (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-5-метоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиол (1,02г, 93%). Тиол конденсируют без дальнейшей очистки с карбапенемфосфатом, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиент растворителей от дихлорметана до смеси дихлорметан/этилацетат(1: 1), получают аллил-(1R, 5S, 6S, 8R,

2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-5-метоксикарбонилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 1,24 (д, 3H); 1,37 (д, 3H); 2,64 (широкий, 2H); 3,26 (дд, перекрывающий квинтет, 2H); 3,48 (широкий, 1H); 3,86 (квинтет, 1H); 3,94 (с, перекрывающий м, 4H); 4,25 (квинтет, 1H); 4,29 (дд, 1H); 4,56 (т, 1H); 4,69 (м, 4H); 4,86 (дм, 2H); 5,19 - 5,46 (м, 6H); 5,85 - 6,13 (м, 3H); 8,46 (м, 3H); 9,18 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 698 (MH)⁺, 720 (M + Na)⁺.

Пример 33. Динатриевую соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(5-карбокси-2,4-дифторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают способом примера 2.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,20 (д, 6H); 1,96 (м, частично закрыт, 1H); 2,81 (м, 1H); 3,14 (дд, 1H); 3,27 (дд, 1H); 3,43 (квинтет, 1H); 3,73 (м, 1H); 3,91 (квинтет, 1H); 4,04 (квинтет, 1H); 4,23 (дд, 1H); 4,43 (т, 2H); 7,29 (т, 1H); 8,54 (т, 1H).

Ms (+ve FAB): 534 (MH)⁺, (Na соль), 556 (MH)⁺, (Na₂ соль).

Исходные соединения получают следующим образом.

2,4-Дифтор-5-нитробензойная кислота. 2,4-Дифторбензойную кислоту (5г, 0,031 М) растворяют в концентрированной серной кислоте (30мл) и охлаждают до 0°. Смесь перемешивают и добавляют по капле дымящую азотную кислоту (1,567г/мл, 1,91мл, 0,047 М), поддерживая температуру ниже 5°. После перемешивания в течение 3ч. смесь выливают в лед и экстрагируют органику дихлорметаном (2 · 75мл). Объединенный органический слой промывают водой, сушат MgSO₄ и выпаривают, получая 2,4-дифтор-5-нитробензойную кислоту (3,9г, 61%).

ЯМР (DMCO-d₆): м. д. 7,18 (т, 1H); 8,88 (т, 1H); 9,93 (широкий, 1H).

Ms (-FAB): 202 (M - H).

2,4-Дифтор-5-нитробензойную кислоту переводят в аллиловый эфир, как в примере 1, за исключением того, что реакционное время составляет только 1,5ч., ДМФ перед использованием перемешивают над ион-обменной смолой 1R-120-H, а хроматографическая очистка не является необходимостью. Получают аллил-2,4-дифтор-5-нитробензоат.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 4,88 (дт, 2H); 5,31 - 5,50 (м, 2H); 5,93 - 6,13 (м, 1H); 7,13 (т, 1H); 8,80 (дд, 1H).

Ms (EI): 265 M⁺.

Восстановлением полученного выше нитросоединения способом, описанным в примере 2, за исключением того, что растворителем является метанол, получают аллил-5-амино-2,4-дифторбензоат достаточной чистоты, чтобы его использовать без хроматографирования.

ЯМР (CDCl₃): 3,61 (широкий, 2H); 4,81 (дт, 2H); 5,26 - 5,48 (м, 2H); 5,92 - 6,12 (м, 1H); 6,83 (т, 1H); 7,38 (дд, 1H).

Ms (CI): 214 (MH)⁺, 231 (M + NH₄)⁺.

Полученный выше амин конденсируют с пропионом, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиент растворителей от дихлорметана до смеси дихлорметан/диэтиловый эфир (9: 1), получают (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(5-аллилоксикарбонил-2,4-дифторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 2,33 (с, 3H); 2,63 (широкий, 2H); 3,39 (дд, 1H); 4,04 (квинтет, 1H); 4,14 (дд, 1H); 4,59 (т, 1H); 4,66 (дт, 2H); 4,83 (дт, 2H); 5,22 - 5,49 (м, 4H); 5,84 - 6,13 (м, 2H); 6,94 (т, 1H); 8,82 (т, 1H); 9,22 (широкий, 1H).

Ms (+ FAB): 469 (MH)⁺, 491 (M + Na)⁺.

Полученный выше тиоацетат деацетилируют и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиент растворителей от дихлорметана до смеси дихлорметан/этилацетат (1: 1), получают аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(5-аллилоксикарбонил-2,4-дифторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (CDCl₃): м. д. 1,25 (д, 3H); 1,38 (д, 3H); 2,62 (широкий, 2H); 3,24 (дд, перекрывающий квинтет, 2H); 3,45 (дд, 1H); 3,88 (квинтет, 1H); 4,03 (дд, 1H); 4,25 (квинтет, 1H); 4,29 (дд, 1H); 4,57 (т, 1H); 4,68 (м, 4H); 4,82 (дм, 2H); 5,21 - 5,48 (м, 6H); 5,85 - 6,10 (м, 3H); 6,94 (т, 1H); 8,85 (т, 1H); 9,12 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 676 (MH)⁺, 698 (M + Na)⁺.

Пример 34. Динатриевая соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(5-карбокси-2,4-диметоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают способом примера 2.

ЯМР (DMCO-d₆ + уксусная кислота-d₄): м. д. 1,20 (д, 6H); 1,95 (м, частично закрыт, 1H); 2,87 (дт, 1H); 3,08 (дд, 1H); 3,26 (дд, 1H); 3,41 (квинтет, 1H); 3,71 (дд, 1H); 3,87 (квинтет, частично закрыт, 1H); 3,91 (с, 3H); 3,96 (с, 3H); 4,03 (квинтет, 1H); 4,21 (дд, 1H); 4,39 (т, 2H); 6,76 (с, 1H); 8,44 (с, 1H).

Ms (+ve FAB): 558 (MH)⁺, (Na соль), 580 (MH)⁺, (Na₂ соль).

Исходные соединения получают следующим образом.

2,4-Диметокси-5-нитробензойная кислота. Раствор метилата натрия получают растворением металлического натрия (1,42г, 0,062 М) в метаноле (40мл) при охлаждении. Добавляют аллил-2,4-дифтор-5-нитробензоат и смесь перемешивают в течение 2ч. Добавляют раствор NaOH (2г, 0,05 М) в воде (10мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16ч. Растворитель выпаривают, остаток растворяют в воде (50мл) и экстрагируют диэтиловым эфиром (40мл). Водный слой подкисляют серной кислотой, осадок отфильтровывают и сушат, получая 2,4-диметокси-5-нитробензойную кислоту (4,23г, 91%).

ЯМР (CDCl₃): м. д. 4,07 (с, 3H); 4,16 (с, 3H); 6,62 (с, 1H); 8,81 (с, 1H).

Ms (CI): 228 (MH)⁺, 245 (M + NH₄)⁺.

2,4-Диметокси-5-нитробензойную кислоту переводят в аллиловый эфир, как в примере 1, за исключением того, что хроматографическая очистка не является необходимой, получают аллил-2,4-

диметокси-5-нитробензоат.

ЯМР (CDCl_3): 4,02 (с, 3H); 4,04 (с, 3H); 4,79 (дт, 2H); 5,26 – 5,46 (м, 2H); 5,93 – 6,13 (м, 1H); 6,54 (с, 1H); 8,63 (с, 1H).

Ms (+FAB): 268 (MH)⁺, 290 (M + Na)⁺.

Восстановлением полученного выше нитросоединения способом примера 1 получают аллил-5-амино-2,4-диметоксибензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 3,25 (широкий, 2H); 3,87 (с, 3H); 3,90 (с, 3H); 4,76 (дт, 2H); 5,22 – 5,46 (м, 2H); 5,93 – 6,12 (м, 1H); 6,47 (с, 1H); 7,29 (с, 1H).

Ms (CI): 238 (MH)⁺.

Полученный выше амин конденсируют с пролином, как в примере 4, чистят хроматографически, применяя градиент растворителей от дихлорметана до смеси дихлорметан/диэтиловый эфир (4: 1), получают (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(5-аллилоксикарбонил-2,4-диметоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,32 (с, 3H); 2,49 (широкий, 1H); 2,64 (широкий, 1H); 3,40 (дд, 1H); 3,91 (с, 3H); 3,93 (с, 3H); 4,00 (квинтет, 1H); 4,17 (дд, 1H); 4,53 (т, 1H); 4,64 (д, 2H); 4,77 (дт, 2H); 5,19 – 5,46 (м, 4H); 5,80 – 6,14 (м, перекрывающий широкий сигнал, 2H); 6,49 (с, 1H); 8,69 (широкий, 1H); 8,81 (с, 1H).

Ms (+FAB): 493 (MH)⁺.

Полученный выше тиоацетат деацетилируют и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиент растворителей от дихлорметана до этилацетата, получая аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил-2-(5-аллилоксикарбонил-2,4-диметоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 1,22 (д, 3H); 1,36 (д, 3H); 2,48 (широкий, 1H); 2,65 (широкий, 1H); 3,23 (дд, 1H); 3,28 (квинтет, 1H); 3,43 (дд, 1H); 3,80 (квинтет, 1H); 3,91 (с, 3H); 3,92 (с, 3H); 4,09 (дд, 1H); 4,24 (квинтет, 1H); 4,27 (дд, 1H); 4,51 (т, 1H); 4,66 (м, 4H); 4,77 (дт, 2H); 5,20 – 5,45 (м, 6H); 5,83 – 6,11 (м, перекрывающий широкий сигнал, 3H); 6,49 (с, 1H); 8,45 (широкий, 1H); 8,82 (с, 1H).

Ms (+veFAB): 700 (MH)⁺.

Пример 35. Динатриевую соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2- (5-карбокси-2-цианопенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1- метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают способом примера 2 за исключением того, что ДМФ заменяют на DMSO.

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$ + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,17 (д, 6H); 1,83 (м, частично закрыт, 1H); 2,62 – 2,79 (перекрывающийся м, 2H); 3,18 (дд, 1H); 3,41 (квинтет, 1H); 3,66 (квинтет, 1H); 3,98 (квинтет, 1H); 4,07 (дд, 1H); 4,17 (дд, 1H); 7,79 (м, 2H); 8,67 (с, 1H).

Ms (+ve FAB): 523 (MH)⁺, (Na соль), 545 (MH)⁺, (Na₂ соль)

Исходные вещества получают следующим образом.

4-Циано-3-нитробензойная кислота. 4-Хлор-3-нитробензойную кислоту (5,84г, 29мМ), цианид меди (5,2г, 58мМ), хлорид меди (0,96г, 9,7мМ), и хиолин (6,9мл, 58мМ) нагревают в атмосфере аргона при 180° в течение 3,5ч. После охлаждения смесь растворяют в концентрированной соляной кислоте (60мл), разбавляют водой (80мл) и экстрагируют этилацетатом (3 · 100мл). Объединенный органический слой промывают водным NaH_2PO_4 , соляным раствором и сушат над MgSO_4 . Сырой продукт чистят хроматографически на двуокиси кремния, элюируя смесь дихлорметан/уксусная кислота (98: 2), получая 4-циано-3-нитробензойную кислоту (2,65г, 48%).

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): м. д. 8,31 (д, 1H); 8,41 (дд, 1H); 8,68 (д, 1H).

Ms (EI): 192 M⁺.

Полученную выше нитрокислоту переводят в аллиловый эфир, как в примере 1, чистят сырой продукт хроматографически на двуокиси кремния, применяя в качестве элюента смесь гексан/этилацетат(6: 1), получают аллил-4-циано-3-нитробензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 4,93 (дт, 2H); 5,37 – 5,50 (м, 2H); 5,97 – 6,13 (м, 1H); 8,03 (д, 1H); 8,46 (дд, 1H); 8,94 (д, 1H).

Ms (CI): 221 (MH)⁺, 250 (M + NH₄)⁺.

Восстановлением полученного выше нитросоединения способом примера 1 аллил-3-амино-4-карбамоилбензоат, перекристаллизовывают из смеси этилацетат/бензин, т. пл. 149 – 150°.

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): м. д. 4,77 (дт, 2H); 5,25 – 5,43 (м, 2H); 5,96 – 6,11 (м, 1H); 6,72 (широкий, 2H); 7,04 (дд, 1H); 7,25 (широкий, 1H); 7,35 (д, 1H); 7,63 (д, 1H); 7,87 (широкий, 1H).

Ms (EI): 220 M⁺.

Полученный выше амин конденсируют с пролином, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя смесь гексан/этилацетат (1: 1), получают (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2- (5-аллилоксикарбонил-2-карбамоилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl_3 , смесь ротамеров): м. д. 2,25 (квинтет, 1H); 2,28 (с, 3H); 2,82 (широкий, 1H); 3,52 (дд, 1H); 4,13 (т, 1H); 4,20 (широкий м, 1H); 4,52 (дд, 1H); 4,61 (широкий, 2H); 4,85 (д, 2H); 5,01 – 5,48 (м, перекрывающий широкий сигнал, 4H); 5,66 – 6,12 (м, перекрывающий широкий сигнал, 2H); 6,55 (широкий, 1H); 6,89 (широкий, 1H); 7,64 (широкий м, 1H); 7,79 (широкий м, 1H); 9,30 (широкий м, 1H); 11,68 (широкий, 0,5H); 12,06 (широкий, 0,5H).

Ms (+veFAB): 476 (MH)⁺.

(2S, 4S)-1-Аллилоксикарбонил-2-(5-аллилоксикарбонил-2- цианофенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат. ДМФ (0,2мл, 2,5мМ) растворяют в ацетонитриле (10мл), охлаждают до -5° и обрабатывают оксалилхлоридом (0,2мл, 2,3мМ). После перемешивания в течение 30мин. добавляют раствор (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2- (5-аллилоксикарбонил-2-карбамоилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетата (1г, 2,1мМ) в ацетонитриле (15мл), а затем пиридином (0,38мл, 4,6мМ). Через 15мин. смесь разбавляют этилацетатом (200мл), промывают соляной кислотой (2 М, 20мл), водой, водным NaHCO_3 и соляным раствором и сушат над Na_2SO_4 . Сырой продукт чистят хроматографически, применяя градиент

растворителей от дихлорметана до этилацетата, получая (2S, 4S)-1- аллилокси-карбонил-2-(5-аллилоксикарбонил-2- циано-фенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат (0,9г, 93%).

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,32 (с, 3H); 2,63 (широкий, 2H); 3,46 (дд, 1H); 4,06 (квинтет, 1H); 4,16 (дд, 1H); 4,64 (т, 1H); 4,71 (дт, 2H); 4,85 (дт, 2H); 5,22 - 5,47 (м, 4H); 5,87 - 6,14 (м, 2H); 7,67 (д, 1H); 7,87 (дд, 1H); 8,96 (д, 1H); 9,42 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 458 (MH)⁺, 480 (M + Na)⁺.

Полученный выше тиоацетат деацетилируют и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиент растворителей от дихлорметана до этилацетата, получают аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил)-2- (3-аллилоксикарбонил-2-метоксифенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 1,24 (д, 3H); 1,35 (д, 3H); 2,60 (широкий, 2H); 3,25 (дд, перекрывающий квинтет, 2H); 3,52 (широкий, 1H); 3,88 (квинтет, 1H); 4,02 (дд, 1H); 4,25 (квинтет, 1H); 4,28 (дд, 1H); 4,55 - 4,74 (м, 5H); 4,85 (дт, 2H); 5,18 - 5,468 (м, 6H); 5,83 - 6,11 (м, 3H); 7,65 (дт, 1H); 7,87 (дд, 1H); 9,00 (широкий с. 1H); 9,25 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 665 (MH)⁺, 687 (M + Na)⁺.

Пример 36. Динатриевую соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокси-5-фторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты получают способом примера 2, за исключением того, что ДМФ заменяют на DMSO.

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$ + уксусная кислота- d_4): м. д. 1,20 (д, 6H); 1,99 (дт, 1H); 2,91 (дт, 1H); 3,26 (дд, перекрывающий м, 3H); 3,42 (квинтет, 1H); 3,74 (дд, 1H); 3,96 (квинтет, 1H); 4,04 (квинтет, 1H); 4,22 (дд, 1H); 4,41 (т, 1H); 7,43 (дт, 1H); 7,81 (дд, 1H); 8,00 (т, 1H).

Ms (+ve FAB): 516 (MH)⁺, (Na соль), 538 (MH)⁺, (Na₂ соль).

Исходные вещества получают следующим образом.

2-Фтор-5-нитробензойная кислота. Интенсивно перемешиваемую пасту нитрозонийтетрафторбората (3,53г, 30,2мМ) в ацетонитриле (50мл) охлаждают на ледяной бане в атмосфере аргона и добавляют тремя порциями 3-амино-5-нитробензойную кислоту (5,0г, 27,5мМ). Затем дают температуре подняться до комнатного значения и перемешивают смесь в течение 48ч. Добавляют 1,2-дихлорбензол (50мл) и отгоняют от смеси ацетонитрил при пониженном давлении. Затем смесь нагревают до +170° в течение 30мин., когда закончится образование газа. После охлаждения смесь выливают в дихлорметан (200мл) и экстрагируют раствором NaHCO_3 . После промывания водной фазы дихлорметаном ее подкисляют (2 М соляной кислотой) и органику экстрагируют этилацетатом (2 · 100мл). Объединенный органический слой промывают соляным раствором и сушат над MgSO_4 . Сырой продукт чистят хроматографически на двуокиси кремния, элюируя градиентным способом от смеси дихлорметан/уксусная кислота (99: 1) до смеси дихлорметан/изопропанол/уксусная кислота (80: 20: 1), получают 3-фтор-5-нитробензойную кислоту (3,26г, 64%).

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): м. д. 8,14 (дм, 1H); 8,37 (дт, 1H); 8,46 (м, 1H).

Ms (EI): 185 M⁺.

Аллил-фтор-5-нитробензоат. 3-Фтор-5-нитробензойную кислоту (3г, 16,2мМ), п-толуолсульфокислоту (1,54г, 8,1мМ) и аллиловый спирт (50мл) кипятят с обратным холодильником в течение 16ч., пропуская дистилят через 3° а молекулярные сита. После охлаждения смесь нейтрализуют триэтиламино и удаляют растворитель. Остаток растворяют в этилацетате, промывают 2 М соляной кислотой, водным NaHCO_3 и соляным раствором и сушат над MgSO_4 . Сырой продукт чистят хроматографически на двуокиси кремния, применяя градиентное элюирование растворителями от дихлорметана до смеси дихлорметан/этилацетат (1: 3), получают аллил-3-фтор-5-нитробензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 4,89 (дт, 2H); 5,33 - 5,49 (м, 2H); 5,95 - 6,15 (м, 1H); 8,11 (м, 2H); 8,70 (т, 1H).

Ms (CI): 226 (MH)⁺, 253 (M + C₂H₅)⁺.

Восстановлением полученного выше нитросоединения способом примера 1 получают аллил-3-амино-5-фторбензоат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 3,89 (широкий, 2H); 4,79 (дт, 2H); 5,25 - 5,45 (м, 2H); 5,92 - 6,12 (м, 1H); 6,54 (дт, 1H); 7,07 - 7,15 (м, 2H).

Ms (CI): 196 (MH)⁺

Полученный выше амин конденсируют с пролином, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиент растворителей от дихлорметана до смеси дихлорметан/диэтиловый эфир (85: 13), получают (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-5-фторфенилкарбамоил) пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl_3): м. д. 2,33 (с, 3H); 2,59 (широкий, 2H); 3,48 (дд, 1H); 4,03 (квинтет, 1H); 4,13 (дд, 1H); 4,56 (т, 1H); 4,68 (дт, 2H); 4,82 (дт, 2H); 5,25 - 5,46 (м, 4H); 5,86 - 6,11 (м, 2H); 6,47 (дт, 1H); 7,72 (т, 1H); 7,87 (дт м, 1H); 9,38 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 451 (MH)⁺, 473 (M + Na)⁺.

Полученный выше тиоацетат деацетилируют и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиент растворителей от дихлорметана до этилацетата, получают аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-аллилоксикарбонил)-2-(3-аллилоксикарбонил -5-фторфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

ЯМР(CDCl_3): м. д. 1,24 (д, 3H); 1,36(д, 3H); 2,63 (широкий, 2H); 3,26 (дд, 1H); 3,29 (квинтет, 1H); 3,48 (широкий, 1H); 3,81 (квинтет, 1H); 3,97 (дд, 1H); 4,27 (дд перекрывающий м, 2H); 4,54 (т, 1H); 4,62 - 4,76 (м, 4H); 4,81 (дт, 2H); 5,20 - 5,46 (м, 6H); 5,85 - 6,10 (м, перекрывающий широкий сигнал, 3H); 7,48 (дт, 1H); 7,83 (широкий с, 1H); 7,88 (дт, 1H); 9,18 (широкий, 1H).

Ms (+ve FAB): 658 (MH)⁺, 680 (M + Na)⁺.

Пример 37. Динатриевую соль (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-карбокси-N'-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксизтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоновой кислоты

получают способом примера 2, за исключением того, что ДМФ заменяют на DMSO, продукт чистят способом хроматографии на колонке с CNP20P, элюируя водой.

ЯМР (DMSO-d₆ + уксусная кислота-d₄, при 50°): м. д. 1,12 (д, 3H); 1,18 (д, 3H); 1,67 (широкий, 1H); 2,13 (широкий, 1H); 3,02 (дд, 1H); 3,17 (дд, 1H); 3,28 (с, перекрывающийся м, 5H); 3,65 (широкий, 1H); 3,98 (квинтет, перекрывающийся м, 2H); 4,12 (дд, 1H); 7,58 (д, 1H); 7,91 (д, 1H); 7,98 (м, 1H).

Ms (+ve FAB): 512 (MH)⁺, (Na соль), 534 (MH)⁺, (Na₂ соль).

Исходные соединения получают следующим образом.

Аллил-3-метиламинобензоат. Аллил-3-аминобензоат (5г, 28,2мМ) растворяют в триэтилортоформате (50мл) и добавляют трифторуксусную кислоту (5 капель). Раствор перемешивают и кипятят с обратным холодильником через 3° а молекулярные сита в течение 5ч. Удаляют растворитель и остаток растворяют в этаноле (50мл), а затем добавляют уксусную кислоту (8,08мл) и цианоборгидрид натрия (6,85г, 0,108 M) несколькими порциями. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16ч. и удаляют растворитель. Остаток растворяют в диэтиловом эфире, промывают водой, соляным раствором и сушат над MgSO₄. Сырой продукт чистят хроматографически над двуокисью кремния, элюируют градиентом растворителей от дихлорметана до смеси дихлорметан/этилацетат (95: 5), получая аллил-3-метиламинобензоат(0,93г, 17%).

ЯМР (CDCl₃): м. д. 2,88 (с, 3H); 4,81 (дт, 2H); 5,23 - 5,45 (м, 2H); 5,94 - 6,13 (м, 1H); 6,83 (дд, 1H); 7,25 (дд, 1H); 7,33 (т, 1H); 7,43 (дм, 1H).

Ms (Cl): 192 (MH)⁺.

Полученный выше амин конденсируют с пролином (пирролидин-α-карбоновой кислотой), как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиентное элюирование растворителями от дихлорметана до смеси дихлорметан/диэтиловый эфир (4: 1), получают (2S, 4S)-1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-N'-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтиоацетат.

ЯМР (CDCl₃ смесь ротамеров): м. д. 1,93 (м, 1H); 2,32 (с, 3H); 2,48 (м, частично закрыт, 1H); 3,28, 3,31 (2 · с, 3H); 3,40 (квинтет, 1H); 3,76 (м, 1H); 4,01 (м, 1H); 4,24 (м, 1H); 4,50 - 4,74 (м, 2H); 4,86 (д, 2H); 5,18 - 5,48 (м, 4H); 5,84, 6,13 (м, 2H); 7,38 - 7,68 (м, 2H); 7,90 - 8,11 (м, 2H).

Ms (+ve FAB): 447 (MH)⁺, 469 (M + Na)⁺.

Полученный выше тиоацетат деацетилируют и конденсируют с карбапенемфосфатом, как в примере 1, чистят хроматографически, применяя градиентное элюирование растворителями от дихлорметана до этилацетатаб получают аллил-(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)- 2-(1-аллилоксикарбонил-2-(3-аллилоксикарбонил-N'-метилфенилкарбамоил)пирролидин-4-илтио)-6-(1-оксиэтил)-1-метилкарбапенем-3-карбоксилат.

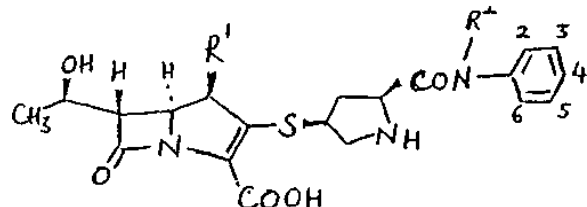
ЯМР (CDCl₃, смесь ротамеров): м. д. 1,20 (2 · д, 3H); 1,34 (2 · д, 3H); 1,87 (широкий, 1H); 2,30 (широкий, 1H); 3,29, 3,31 (2 · с, перекрывающиеся м, 6H); 4,05 - 4,30 (м, 4H); 4,50 - 4,81 (м, 5H); 4,96 (д, 2H); 5,20 - 5,48 (м, 6H); 5,85 - 6,13 (м, 3H); 7,39 - 7,68 (м, 2H); 7,91 - 8,11 (м, 2H).

Ms (+ve FAB): 654 (MH)⁺. 676 (M + Na)⁺.

Таблица 1

Организмы	Минимальная концентрация ингибирования (мг/мл)				
	Пример				
	1	2	4	10	ceftriaxone
Enterobacter cloacae 029	0.06	0.03	0.03	0.01	0.06
Enterobacter cloacae 108	1.00	1.00	0.50	0.25	32
E. coli; TEM	0.03	0.02	0.02	0.01	0.03
S. aureus 147N	0.25	0.50	0.25	0.13	2.0

Таблица 2



Пример	Положение заместителей в фениле					R ¹	R ²
	2	3	4	5	6		
2	H	COOH	Cl	H	H	Me	H
3	H	COOH	H	H	Cl	Me	H
4	H	COOH	H	H	H	Me	H
5	H	COOH	H	H	SO ₂ CH ₃	Me	H
6	H	COOH	F	H	H	Me	H
7	H	COOH	H	H	F	Me	H

8	F	COOH	F	H	H	Me	H
9	H	COOH	COOH	H	H	Me	H
10	H	COOH	OH	H	H	Me	H
11	H	COOH	H	COOH	H	Me	H
12	H	COOH	H	H	H	Me	H
13	H	COOH	H	CONH ₂	H	Me	H
14	H	COOH	H	H	CONH ₂	Me	H
15	CONMe ₂	COOH	H	H	H	Me	H
16	H	COOH	H	NHCOCH ₃	H	Me	H
17	H	COOH	NHCOCH ₃	H	H	Me	H
18	H	COOH	H	NHSO ₂ Me	H	Me	H
19	H	COOH	H	SO ₃ H	H	Me	H
20	H	COOH	H	H	H	H	H
21	H	COOH	H	CN	H	Me	H
22	H	COOH	H	OMe	H	Me	H
23	H	COOH	H	H	SOMe	Me	H
24	H	COOH	H	SO ₂ Me	H	Me	H
25	H	COOH	H	CF ₃	H	Me	H
26	H	COOH	H	H	OMe	Me	H
27	H	COOH	OMe	H	H	Me	H
28	OMe	COOH	H	H	H	Me	H
29	H	COOH	H	H	Me	Me	H
30	H	COOH	Me	H	H	Me	H
31	H	COOH	H	Me	H	Me	H
32	H	COOH	H	-COOMe	H	Me	H
33	H	COOH	F	H	F	Me	H
34	H	COOH	OMe	H	OMe	Me	H
35	H	COOH	H	H	CN	Me	H
36	H	COOH	H	F	H	Me	H
37	H	COOH	H	H	H	Me	H