

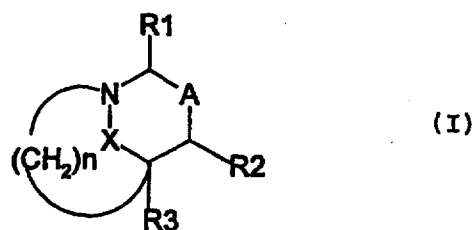
**НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, АКТИВНЫЕ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ БЕТА-ЛАКТАМАЗ**

ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к гетероциклическим соединениям, которые обладают свойствами ингибиторов бета-лактамаз и, таким образом, представляют интерес для борьбы с инфекционными заболеваниями или для их профилактики, в форме комбинаций с различными антибиотическими соединениями типа β -лактаминов, с целью повышения их эффективности для борьбы с патогенными бактериями, продуцирующими β -лактамазы.

Известно, что ферментативная инактивация антибиотиков типа β -лактаминов, как соединений типа пенициллинов, так и цефалоспоринов, является препятствием для указанного типа соединений при лечении бактериальных заболеваний. Указанная инактивация представляет собой процесс деградации β -лактаминов и является одним из механизмов, в результате которых бактерии могут стать резистентными к лечению. Желательно нейтрализовать указанный ферментативный процесс, присоединяя к антибактериальному агенту типа β -лактаминов другой агент, способный ингибировать фермент. Если ингибитор β -лактамазы применяют в комбинации с антибиотиком типа β -лактаминов, то можно повысить его эффективность по отношению к некоторым микроорганизмам.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



где:

R_1 означает атом водорода, радикал COOH , CN , COOR , CONR_6 ,

R_7 , $(\text{CH}_2)_n \cdot R_5$ или

R выбирают из группы, образованной алкильным радикалом,

содержащим от 1 до 6 атомов углерода, не обязательно замещенным пиридилльным или карбамоильным радикалом, $-\text{CH}_2$ -алкенильным радикалом, содержащим в сумме от 3 до 9 атомов углерода, арилом, содержащим от 6 до 10 атомов углерода, или аралкилом, содержащим от 7 до 11 атомов углерода, при этом ядро арильного или аралкильного радикала не обязательно замещено радикалом OH , NH_2 , NO_2 , алкилом, содержащим от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигруппой, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, или одним или несколькими атомами галогена,

R_6 и R_7 , одинаковые или разные, выбирают из группы, образованной атомом водорода, алкильным радикалом, содержащим от 1 до 6 атомов углерода, арилом, содержащим от 6 до 10 атомов углерода, и аралкилом, содержащим от 7 до 11 атомов углерода, не обязательно замещенными карбамоильным радикалом, уреидогруппой или диметиламиногруппой, и алкильным радикалом, содержащим от 1 до 6 атомов углерода и замещенным пиридилльным радикалом,

n' равно 1 или 2, и R_5 выбирают из группы, образованной радикалами COOH , CN , OH , NH_2 , $\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_7$, COOR , OR , OCHO , OCOR , OCOOR , OCONHR , OCONH_2 , NHR , NHCON , NHCOR , NHSO_2R , $\text{NH}-\text{COOR}$, $\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}$ или NHCONH_2 , а значения R , R_6 и R_7 определены выше;

R_2 означает атом водорода или группу $(\text{CH}_2)_{n'_1}\text{R}_5$, где n'_1 равно 0, 1 или 2, и значение R_5 указано выше;

R_3 означает атом водорода или алкильный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода;

A означает связь между двумя атомами углеродами, несущими

группы R_1 и R_2 , или группу $\begin{array}{c} \text{---} \text{C}(\text{H}) \text{---} \text{R}_4 \\ \text{||} \end{array}$, где R_4 обозначает атом водорода или группу $(\text{CH}_2)_{n'_1}\text{R}_5$, где n'_1 и R_5 имеют указанные выше значения, пунктир означает возможную дополнительную связь с одним или другим атомом углерода, несущим заместители R_1 и R_2 ,

n равно 1 или 2,

X означает двухвалентную группу $-\text{C}(\text{O})-\text{B}-$, связанную с атомом азота через атом углерода, B означает двухвалентную группу $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n''}-$, связанную с карбониллом через атом кислорода, группу $-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_{n''}-$ или $-\text{NR}_8-\text{O}-$, связанную с карбониллом через атом азота, n'' равно 0 или 1, а для случая $-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_{n''}-$ R_8

выбирают из группы, образованной водородом, радикалом OH, R, OR, Y, OY, Y₁, OY₁, Y₂, OY₂, Y₃, OCH₂CH₂SO_mR, OSiR_aR_bR_c и SiR_aR_bR_c, а для случая -NR₈-O- R₈ выбирают из группы, образованной водородом, радикалом R, Y, Y₁, Y₂, Y₃ и SiR_aR_bR_c, при этом R_a, R_b и R_c индивидуально означают линейный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, или арильный радикал, содержащий от 6 до 10 атомов углерода, причем R имеет значение, указанное выше, а m равно 0, 1 или 2,

Y выбирают из группы, образованной радикалами COH, COR, COOR, CONH₂, CONHR, CONHOH, CONHSO₂R, CH₂COOH, CH₂COOR, CH₂CONHOH, CH₂CONHCN, CH₂тетразол, защищенный CH₂тетразол, CH₂SO₃H, CH₂SO₂R, CH₂PO(OR)₂, CH₂PO(OR)(OH), CH₂PO(R)(OH) и CH₂PO(OH)₂,

Y₁ выбирают из группы, образованной радикалами SO₂R, SO₂NHCOH, SO₂NHCOH, SO₂NHCOOR, SO₂NHCONHR, SO₂NHCONH₂ и SO₃H,

Y₂ выбирают из группы, образованной радикалами PO(OH)₂, PO(OR)₂, PO(OH)(OR) и PO(OH)(R),

Y₃ выбирают из группы, образованной тетразольным радикалом, тетразольным радикалом, замещенным радикалом R, скваратом, NH или NR тетразолом, NH или NR тетразолом, замещенным радикалом R, NHSO₂R и NRSO₂R, при этом R имеет значение, указанное ранее;

R₁, R₂ и R₃ все три одновременно не означают атом водорода,

если n равно 1, а A означает группу $\begin{array}{c} \text{---C(H)---R}_4 \\ || \\ \text{---} \end{array}$, в которой R₄ является атомом водорода и

- либо X означает группу -C(O)-O-(CH₂)_{n''}, в которой n'' равно 0 или 1,

- либо X означает группу -CO-NR₈-(CH₂)_{n''}, в которой n'' равно 1 и R₈ является изопропильной группой,

- либо X означает группу -CO-NR₈-(CH₂)_{n''}, в которой n'' равно 0 и R₈ является водородом или фенилом,

а также к солям указанных соединений с основаниями или минеральными или органическими кислотами, а также к внутренним солям, которые они могут образовать при необходимости.

Соединения формулы (I) и их соли описаны и заявлены в международной заявке PCT/FR01/02418, поданной 24 июля 2001 с приоритетом в соответствии с заявкой на патент Франции №0010121,

поданной 1-го августа 2000 г.

Соединения формулы (I) существуют в виде чистых энантимеров или чистых диастереоизомеров или в виде смеси энантимеров, в частности, рацематов, или смесей диастереоизомеров. Кроме того, индивидуальные заместители R_1 , R_2 , R_4 , с одной стороны, и X , с другой стороны, могут находиться в цис- и/или транс-положении по отношению к циклу, в котором они находятся, и, таким образом, соединения формулы (I) могут находиться в виде цис-изомеров или транс-изомеров или смесей изомеров.

Под алкильным радикалом, содержащим от 1 до 6 атомов углерода, понимают метильный, этильный радикал, а также пропильный, бутильный, пентильный или гексильный, линейный, разветвленный или циклический радикал.

Под $-CH_2$ -алкенильным радикалом, содержащим от 3 до 9 атомов углерода, понимают, например, аллильный радикал или бутенильный, пентенильный или гексенильный радикал.

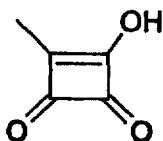
Под арильным радикалом, содержащим от 6 до 10 атомов углерода, понимают фенильный или нафтильный радикал.

Под аралкильным радикалом, содержащим от 7 до 11 атомов углерода, понимают бензильный, фенетильный или метилнафтильный радикал.

Под алкилокси, содержащим от 1 до 6 атомов углерода, понимают, в частности, метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-группу, а также бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси- или трет-бутокси-группу.

Под атомом галогена, понимают атом фтора, хлора, брома или иода.

Под скваратом, понимают радикал формулы:



Среди кислотно-аддитивных солей продуктов формулы (I) можно привести, среди прочих, соли, образованные с минеральными кислотами, такими как соляная, бромистоводородная,

иодистоводородная, серная или ортофосфорная, или с органическими кислотами, такими как муравьиная, уксусная, трифторуксусная, пропионовая, бензойная, малеиновая, фумаровая, янтарная, винная, лимонная, щавелевая, глиоксиловая, аспарагиновая кислота, алкансульфоновые кислоты, такие как метансульфо кислота и этансульфо кислота, арилсульфоновые кислоты, такие как бензолсульфо кислота и пара-толуолсульфо кислота.

Среди основно-аддитивных солей продуктов формулы (I) можно привести, среди прочих, соли, образованные с минеральными основаниями, такими как, например, гидроксид натрия, калия, лития, кальция, магния или аммония, или с органическими основаниями, такими как, например, метиламин, пропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, N,N-диметилэтанолламин, трис(гидрокси-метил)аминометан, этаноламин, пиридин, пиколин, дициклогексиламин, морфолин, бензиламин, прокаин, лизин, аргинин, гистидин, N-метилглукламин, а также соли фосфония, такие как алкилфосфоний, арилфосфоний, алкиларилфосфоний, алкениларилфосфоний или соли четвертичных аммониев, такие как соль тетра-н-бутиламмония.

Объектом настоящего изобретения является применение соединений формулы (I), а также их фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства, предназначенного для ингибирования продукции β -лактамаз патогенными бактериями.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединений формулы (I), а также их фармацевтически приемлемых солей, ингибирующих продукцию β -лактамаз патогенными бактериями, с целью получения лекарственного средства, предназначенного для лечения инфекционных заболеваний у людей и животных.

Объектом настоящего изобретения является, в частности, вышеозначенное применение, отличающееся тем, что в соединениях, соответствующих формуле (I), n равно 1 и A и R₂ имеют определенные выше значения, R₃ означает атом водорода, R₁ означает атом водорода, радикал COOR или CONR₆R₇, где R₆ и R₇ имеют определенные выше значения и X означает группу -C(O)-B-, где B означает группу -O-(CH₂)_{n'}- или -NR₈-(CH₂)_{n'}-, n' равно 0

и R_8 имеет значения, которые определены выше, например, значения Y , Y_1 и OY_1 , и, в частности, в соединениях, соответствующих

формуле (I), A означает группу $\begin{array}{c} \text{C(H)-R}_4 \\ || \\ \text{---} \end{array}$, где R_4 означает атом водорода, R_2 означает атом водорода и B означает группу $-NR_8-(CH_2)_{n''}-$, где n'' равно 0 и R_8 означает радикал OY_1 .

Объектом настоящего изобретения является, в частности, вышеозначенное применение, отличающееся тем, что соединения выбирают из списка, содержащего следующие соединения:

- цис-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-4-пропановая кислота,
- дифенилметилловый эфир транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-4-уксусной кислоты,
- дифенилметилловый эфир цис-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-4-уксусной кислоты,
- фенилметилловый эфир транс-3-бензоил-2-оксо-1,3-диазабицикло[2.2.1]гептан-6-карбоновой кислоты,
- фенилметилловый эфир транс-2-оксо-3-(сульфокси)-1,3-диазабицикло[2.2.1]гептан-6-карбоновой кислоты,
- 6-[[(4-метилфенил) сульфонил] окси] -1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он,
- 6-[(метилсульфонил) окси] -1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он,
- 6-[[(4-нитрофенил) сульфонил] окси] -1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он,
- дифенилметилловый эфир транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты,
- (4-нитрофенил) метил-транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат,
- транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновая кислота,
- фенилметил-транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат,
- фенилметил-транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат,
- фенилметил-транс-7-оксо-6-[(фенилсульфонил) окси] -1,6-

- диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксилат,
- фенилметил-транс-7-оксо-6- [(2-тиэнилсульфонил) окси] -1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксилат,
 - транс-6-бензоил-7-оксо-1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоновая кислота,
 - метил-транс-6-бензоил-7-оксо-1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксилат,
 - транс-7-оксо-6- (сульфокси) -1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксамид,
 - транс-7-оксо-N- (фенилметил) -6- (сульфокси) -1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксамид,
 - транс-7-оксо-N- (2-пиридинилметил) -6- (сульфокси) -1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксамид,
 - транс-7-оксо-N- [2- (3-пиридинил) этил] -6- (сульфокси) -1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксамид,
 - транс-7-оксо-N- [2- (4-пиридинил) этил] -6- (сульфокси) -1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксамид,
 - транс-7-оксо-N- [2- (2-пиридинил) этил] -6- (сульфокси) -1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксамид,
 - транс-N- [3- (аминокарбонил) фенил] -7-оксо-6- (сульфокси) -1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксамид,
 - транс-N- [4- (диметиламино) фенил] -7-оксо-6- (сульфокси) -1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксамид,
 - транс-N- [3- (диметиламино) фенил] -7-оксо-6- (сульфокси) -1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксамид,
 - транс-7-оксо-N- [(4-пиридинил) метил] -6- (сульфокси) -1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксамид,
 - транс-7-оксо-N- (3-пиридинилметил) -6- (сульфокси) -1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксамид,
 - транс-N- (1-амино-1-оксо-3-фенил-2-пропил) -7-оксо-6- (сульфокси) -1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксамид,
 - транс-N- (2-амино-2-оксоэтил) -7-оксо-6- (сульфокси) -1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксамид,
 - транс-N- [3- [(аминокарбонил) амино] фенил] -7-оксо-6- (сульфокси) -1, 6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксамид,
 - транс-N- (2-амино-2-оксо-1-фенилэтил) -7-оксо-6-

- (сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид,
- 2-амино-2-оксоэтиловый эфир транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты,
 - 2-(4-пиридинил)этиловый эфир транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты,
 - 2-(2-пиридинил)этиловый эфир транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты,
 - 6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он,
 - 3-метокси-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он, а также их соли.

Объектом настоящего изобретения является также вышеозначенное применение, отличающееся тем, что в составе лекарственного средства, соединение формулы (I) объединяют с антибиотиком типа β -лактаминами, выбранным из группы, состоящей из пенамов, пенемов, карбапенемов, цефемов, карбацефемов, оксацефемов, цефамицинов и монобактамов.

Под β -лактаминами понимают, например, пенициллины, такие как амоксициллин, ампициллин, азлоциллин, мезлоциллин, апалциллин, гетациллин, бакампициллин, карбенициллин, сульбенициллин, тикарциллин, пиперациллин, азлоциллин, мециллинам, пивмециллинам, метициллин, циклациллин, талампициллин, аспоксициллин, оксациллин, флоксациллин, диклоксациллин, флюклоксациллин, нафциллин или пивампициллин, цефалоспорины, такие как цефалотин, цефалоридин, цефаклор, цефадроксил, цефамандол, цефазолин, цефалексин, цефрадин, цефтизоксим, цефокситин, цефацетрил, цефотиам, цефотаксим, цефсулодин, цефоперазон, цефтизоксим, цефменоксим, цефметазол, цефалоглицин, цефонисид, цефодизим, цефпиром, цефтазидим, цефтриаксон, цефпирамид, цефбуперазон, цефозопран, цефепим, цефозелис, цефлупренам, цефузонам, цефпимизол, цефклидин, цефиксим, цефтибутен, цефдинир, цефподоксим аксетил, цефподоксим проксетил, цефтерам пивоксил, цефетамет пивоксил, цефкапен пивоксил или цефдиторен пивоксил, цефуроксим, цефуроксим аксетил, лоракарбацеф, латамоксеф, карбапенемы, такие как имипенем, меропенем, биапенем или панипенем и монобактамы, такие как азтреонам и карумонам, а также их соли.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть введены одновременно с принятием антибиотиков типа β -лактаминов, или отдельно, предпочтительно после антибиотиков. Это можно осуществить в виде смеси двух активных компонентов или в виде фармацевтической комбинации двух отдельных активных компонентов.

Дозировка соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей может варьировать в широких пределах, и в каждом отдельном случае должна быть приспособлена к индивидуальным условиям и к патогенному агенту, продуцирующему β -лактамазы. В общем случае подходящей является суточная доза, составляющая от 0,1 до приблизительно 10 г.

Кроме того, отношение ингибитора β -лактамазы формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли к антибиотику типа β -лактаминов может также варьировать в широких пределах, и в каждом отдельном случае должно быть приспособлено к индивидуальным условиям. В общем случае указанное отношение должно составлять от приблизительно 1:20 до приблизительно 1:1.

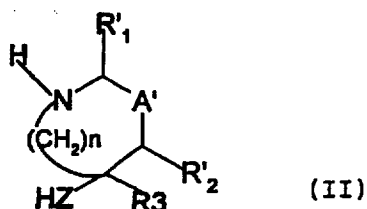
Лекарственные средства, которые определены выше, применяют в виде фармацевтических композиций в смеси с инертным фармацевтическим органическим или минеральным наполнителем, пригодным для требуемого способа введения, и эти фармацевтические композиции также являются объектом настоящего изобретения.

Указанные композиции могут быть твердыми или жидкими и иметь вид фармацевтических форм, используемых в настоящее время в медицине, таких как, например, обычные или дражированные таблетки, желатиновые капсулы, гранулы, суппозитории, инъеклируемые препараты, мази, кремы, гели; их готовят в соответствии с обычными методами. Активный(ые) компонент(ы) может (могут) быть смешаны с наполнителями, обычно применяемыми в фармацевтических композициях, такими как тальк, гуммиарабик, лактоза, крахмал, стеарат магния, масло какао, водные или неводные носители, жиры и масла животного или растительного происхождения, парафиновые производные, гликоли, различные смачиватели, диспергаторы или эмульгаторы и консерванты.


Указанные композиции могут также иметь форму лиофилизата, предназначенного для растворения в соответствующем носителе непосредственно перед употреблением, например, таком как стерильная апиrogenная вода.

Соединения формулы (I) могут быть получены по способу, включающему:

а) стадию, в ходе которой агент карбонилирования вводят в реакцию, в случае необходимости, в присутствии основания, с соединением формулы (II):



где:

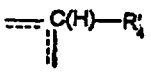
R'_1 означает атом водорода или радикал CN, защищенную группу COOH, COOR', $(CH_2)_{n'}R'_5$, CONR₆, R₇ или защищенную группу  ;

n' , R₆ и R₇ имеют определенные выше значения и

R' и R'₅ имеют, соответственно, указанные выше значения R и R₅, в которых возможные реакционноспособные функциональные группы могут быть защищены;

R'_2 означает атом водорода или группу $(CH_2)_{n'_1}R'_5$, n'_1 и R'₅ имеют определенные выше значения;

R₃ имеет определенное выше значение;

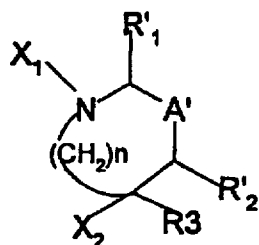
A' означает связь между двумя атомами углерода, несущими заместители R'₁ и R'₂, или группу , где R'₄ означает атом водорода или группу $(CH_2)_{n'_1}R'_5$, где n'_1 и R'₅ имеют определенные выше значения, пунктир означает возможную связь с одним или другим атомами углерода, несущими заместители R'₁ и R'₂;

N имеет определенное выше значение;

HZ означает группу HO-(CH₂)_{n''}-, NHR'₈-(CH₂)_{n''}- или NHR'₈-O-, где n'' имеет определенное выше значение и R'₈ означает атом водорода, защищенный радикал OH, радикал R', OR', радикал Y' или OY', причем Y' выбирают из групп COH, COR', COOR', CONH₂, CONHR',

защищенной группы CONHOH , $\text{CONHSO}_2\text{R}'$, защищенной группы CH_2COOH , $\text{CH}_2\text{COOR}'$, защищенной группы CH_2CONHOH , CH_2CONHCN , CH_2 тетразола, замещенного группой R' , $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR}')_2$, защищенной группы CH_2SO_3 , защищенной группы $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR}')\text{OH}$, защищенной группы $\text{CH}_2\text{PO}(\text{R}')\text{OH}$, защищенной группы $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$, радикала Y'_1 или OY'_1 , причем Y'_1 выбирают из групп $\text{SO}_2\text{R}'$, SO_2NHCNH , $\text{SO}_2\text{NHCOR}'$, $\text{SO}_2\text{NHCOOR}'$, $\text{SO}_2\text{NHCONH}_2$, $\text{SO}_2\text{NHCONHR}'$ и защищенной группы SO_3H , радикала Y'_2 или OY'_2 , где Y'_2 означает защищенную группу $\text{PO}(\text{OH})_2$, защищенную группу $\text{PO}(\text{OH})(\text{OR}')$, защищенную группу $\text{PO}(\text{OH})\text{R}'$ или группу $\text{PO}(\text{OR}')_2$, или радикал Y'_3 , причем Y'_3 выбирают из защищенного тетразола, тетразола, замещенного радикалом R' , NH - или NR' -защищенного тетразола, NH - или NR' -тетразола, замещенного радикалом R' , $\text{NHSO}_2\text{R}'$ и $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, где R' имеет определенное выше значение;

с целью получения промежуточного соединения формулы (III):



(III)

где:

R'_1 , R'_2 , R_3 , A' и n имеют те же значения, что и выше и либо X_1 является атомом водорода и X_2 представляет собой группу $-\text{Z}-\text{CO}-\text{X}_3$, при этом X_3 представляет собой остаток агента карбонилирования, либо X_2 представляет собой группу $-\text{ZH}$ и X_1 представляет собой группу $\text{CO}-\text{X}_3$, при этом X_3 имеет определенное выше значение;

b) стадию, в ходе которой в присутствии основания циклизуют полученное ранее промежуточное соединение; и

c) в случае необходимости, стадии a) предшествуют и/или за стадией b) следуют одна или несколько следующих реакций, в соответствующем порядке:

- защита реакционноспособных функциональных группировок,
- удаление защиты реакционноспособных функциональных групп,

- этерификация,
- омыление,
- сульфатирование,
- фосфатирование,
- амидирование,
- ацилирование,
- сульфонилирование,
- алкилирование,
- введение двойной связи,
- образование группы мочевины,
- введение тетразольной группы,
- восстановление карбоновой кислоты,
- дегидратация амида в нитрил;
- образование соли,
- ионный обмен,
- расщепление или разделение диастереоизомеров;
- окисление сульфида в сульфоксид и/или сульфон.

В качестве агента карбонилирования можно использовать такой реагент, как фосген, дифосген, трифосген, арилхлорформиат, такой как фенилхлорформиат или п-нитрофенилхлорформиат, аралкилхлорформиат, такой как бензилхлорформиат, алкил или алкенилхлорформиат, такой как метилхлорформиат или аллилхлорформиат, алкилдикарбонат, такой как трет-бутилдикарбонат, диимидазол-карбонил и их смеси.

Предпочтительно реакцию проводят в присутствии основания или смеси оснований, которые нейтрализуют образующуюся кислоту. Основание может, в частности, являться амином, таким как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, диметиламинопиридин. Тем не менее, в качестве основания можно использовать исходный продукт формулы II. Его берут в избытке. Пояснения приводятся в экспериментальной части. В случае необходимости продукт формулы II используют в виде кислотно-аддитивной соли, например, гидрохлорида или трифторацетата.

В качестве основания на стадии b) можно также использовать амины, или гидриды, алкоголяты, амиды или карбонаты щелочных или щелочноземельных металлов.

Амины можно выбрать, например, из нижеприведенного списка.

В качестве гидрида можно также использовать гидрид натрия или калия.

В качестве алкоголята щелочного металла, предпочтительно, используют трет-бутилат калия.

В качестве амида щелочного металла можно, в частности, использовать бис(триметилсилил)амид лития.

В качестве карбоната можно, в частности, использовать карбонат или бикарбонат натрия или калия.

В случае необходимости, промежуточное соединение формулы III может быть получено в виде кислотно-аддитивной соли, образованной в процессе реакции карбонилирования, и, в частности, гидрохлорида. Далее, в этой же форме его используют в реакции циклизации.

В случае необходимости, циклизацию можно осуществить без выделения промежуточного соединения формулы III.

Реакции, упомянутые на стадии с), являются, как правило, обычными реакциями, хорошо известными специалисту.

Реакционноспособными функциональными группами, которые в случае необходимости защищают защитными группами, являются реакционноспособные функциональные группы карбоновых кислот, аминов, амидов, гидроксидов и гидроксиламинов.

Защиту кислотной функциональной группы осуществляют, в частности, в виде сложных алкиловых эфиров, сложных аллиловых эфиров, бензила, бензгидрида или п-нитробензила.

Удаление защиты осуществляют омылением, кислотным гидролизом, гидрогенолизом или расщеплением при помощи растворимых комплексов Palladium O.

Примеры указанных защитных групп и удаления защиты приведены ниже в экспериментальной части.

Защиту аминов и амидов осуществляют, в частности, в виде бензилированных производных, в виде карбаматов, в частности, аллил-, бензил-, фенил- или трет-бутилкарбаматов или в виде силильных производных, таких как производные трет-бутилдиметил-, триметил-, трифенил- или даже дифенил-трет-бутилсилила.

Удаление защиты осуществляют в зависимости от типа защитной

группы с помощью натрия или лития в жидком аммиаке, гидрогенолизом или при помощи растворимых комплексов Palladium O действием кислоты или действием фторида тетрабутиламмония.

Примеры приведены ниже в экспериментальной части.

Защиту гидроксиламинов осуществляют, в частности, в виде сложных бензиловых или аллиловых эфиров.

Расщепление сложных эфиров осуществляют гидрогенолизом или при помощи растворимых комплексов Palladium O.

Пояснения приведены далее в экспериментальной части.

Защиту спиртов осуществляют традиционным способом в виде простых эфиров, сложных эфиров или карбонатов. Простые эфиры могут быть простыми алкиловыми или алкоксиалкиловыми эфирами, предпочтительно, простыми метиловыми или метоксиэтоксиметиловыми эфирами, простыми ариловыми эфирами или, предпочтительно, простыми ариловыми эфирами аралкила, например, бензила, или силильными простыми эфирами, например, силильными производными, приведенными выше. Сложные эфиры могут быть любыми способными расщепляться сложными эфирами, известными специалисту и, предпочтительно, ацетатом, пропионатом или бензоатом или п-нитробензоатом. Карбонаты могут, например, быть метил-, трет-бутил-, аллил-, бензил- или п-нитробензилкарбонатами.

Удаление защиты осуществляют способами, известными специалисту, в частности, омылением, гидрогенолизом, расщеплением растворимых комплексов Palladium O, гидролизом в кислой среде или обработкой фторидом тетрабутиламмония в случае силильных производных.

Примеры приведены в экспериментальной части.

Реакцию сульфатирования осуществляют действием комплексов SO_3 -амины, таких как SO_3 -пиридин или SO_3 -диметилформамид, в пиридине, а полученную соль, например, соль пиридина, можно затем обменять, например, на соль другого амина, четвертичного аммония или щелочного металла. Примеры приведены в экспериментальной части.

Реакцию фосфатирования осуществляют, например, действием хлорфосфата, такого как диметил-, дибензил- или дифенилхлорфосфат.

Реакцию амидирования осуществляют, вначале обрабатывая карбоновую кислоту активатором, таким как алкилхлорформиат или EDCI, а затем действуют гидроксидом аммония или подходящим амином или его кислотнo-аддитивной солью. Примеры приведены далее в экспериментальной части.

Реакции ацилирования и сульфонирования проводят на гидроксимочевинах соответственно действием соответствующего галогенангидрида или ангидрида карбоновой кислоты или соответствующего галогенангидрида сульфоновой кислоты. Примеры приведены далее в экспериментальной части.

Реакцию алкилирования осуществляют действием на гидроксильные производные галогеналкила или галогеналкила, замещенного, в частности, свободным или этерифицированным карбоксильным радикалом. Пояснения приведены далее в экспериментальной части.

Возможное введение в конце двойной связи, которая находится, предпочтительно, между атомами углерода, несущими заместители R_4 и R_1 , осуществляют действием галогенпроизводного селена с последующим окислением по известным специалисту способам. Пример приведен далее в экспериментальной части.

Образование карбамидной группы, которая относится к заместителю R_8 , осуществляют, предпочтительно, действием соответствующего изоцианата на свободную группу NH. Пример приведен далее в экспериментальной части.

Введение тетразольной группы осуществляют действием галогенпроизводного, предпочтительно, фторпроизводного защищенного или замещенного тетразола. Удаление защиты можно осуществить гидрогенолизом.

Восстановление кислот в спирты можно осуществить действием борана или, через стадию образования промежуточного смешанного ангидрида, действием боргидрида щелочного металла. Смешанный ангидрид готовят, например, с помощью алкилхлорформиата. Пояснения приведены далее в экспериментальной части.

Дегидратация амида в нитрил может проходить в условиях реакций карбонилирования и циклизации.

Окисление сульфидов в сульфоксид и/или сульфон можно

осуществить действием надкислоты, такой как метаклорнадбензойная или надфталева кислота, или любого другого реагента, известного специалисту.

Получение солей кислот в случае необходимости осуществляют добавлением кислоты в растворимой фазе к соединению. Образование солей с основаниями может быть осуществлено для соединений, содержащих кислотную группу, в частности, карбоксильную группу, либо для соединений, содержащих сульфоксигруппу или производное фосфорной кислоты, или для соединений, содержащих гетероцикл, обладающий кислотными свойствами. В первом случае реакцию осуществляют добавлением соответствующего основания, приведенного выше. Во втором случае получают непосредственно соль пиридиния во время действия комплекса SO_3 -пиридин и получают другие соли из указанной соли пиридиния. В том или другом случае можно также осуществить ионный обмен на смоле. Примеры получения солей приведены далее в экспериментальной части.

Разделение энантиомеров и диастереоизомеров можно осуществить в соответствии с методами, известными специалисту, в частности, хроматографией.

Помимо способов, описанных выше, соединения формулы (I) могут быть получены по способам, в которых вначале используют соединение формулы (II), где R'_1 , A' , R'_2 , R_3 и HZ имеют такие значения, которые приводят непосредственно (без трансформации) к значениям в соединениях, которые хотят получить. В случае необходимости те из указанных значений, которые содержат реакционноспособные функциональные группы, упомянутые выше, защищают, при этом удаление защиты происходит после стадии циклизации b или в любой другой подходящий момент при проведении синтеза. Защиту группы и удаление защиты осуществляют как описано выше.

Подобные способы приведены далее в экспериментальной части.

Продукты формулы (II) известны или их получают в соответствии со способами, известными специалисту. Ссылки на литературу, а также способы получения приведены далее в экспериментальной части.

Следующие примеры поясняют изобретение, но не ограничивают

его.

ПРИМЕРЫ

В указанных примерах используют следующие сокращения:

DEAD: диэтиловый эфир азо-дикарбоновой кислоты

TEA: триэтиламин

DMAP: 4-диметиламинопиридин

EDCI: гидрохлорид 1-(3-диметиламино-пропил)-3-этилкарбодиимида

THF: тетрагидрофуран (ТГФ)

AIBN: 2,2'-азо-бис-изобутиронитрил

M: молярная масса

МС: масс-спектрометрия

EI: электронный удар

SIMS: масс-спектрометрия на вторичных ионах (ВИМС)

FAB: бомбардировка быстрыми атомами

Пример 1

Дифенилметилловый эфир цис-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-4-пропановой кислоты

Смешивают 3,16 г (10,6 ммоль) гидрохлорида 3-оксо-1-(фенилметил)-4-пиперидинпропановой кислоты (M=297,7 г) (приводится в заявке на патент Японии J54098-772) и 100 мл этанола и охлаждают до температуры 10°C. В токе азота добавляют в течение 15 мин 1,84 г NaBH₄, при этом температуру поддерживают в интервале от 8 до 13°C. Дают нагреться до комнатной температуры и оставляют на 1 час 30 мин. Добавляют еще 380 мг NaBH₄, и оставляют на ночь при комнатной температуре.

Выпаривают растворитель при пониженном давлении, остаток растворяют в 50 мл воды и понижают pH с 10 до 2 с помощью концентрированной соляной кислоты. Снова выпаривают при пониженном давлении. Твердый остаток (приблизительно 10,8 г) промывают два раза 100 мл этанола, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 3,10 г гидрохлорида 3-гидрокси-1-(фенилметил)-4-пиперидинпропановой кислоты (M=299,7 г), что соответствует выходу 97%.

Разводят 3,10 г (10,3 ммоль) ранее полученного соединения в

100 мл этанола, затем добавляют 900 мг предварительно насыщенного водородом 10%-ного Pd/C в 30 мл этанола.

Оставляют на ночь в атмосфере водорода при нормальном давлении, затем удаляют катализатор фильтрованием, а этанол выпаривают при пониженном давлении.

Получают 1,90 г гидрохлорида транс-3-гидрокси-4-пиперидинпропановой кислоты ($M=209,6$ г), выход 88%.

Смешивают 1,79 г (8,54 ммоль) ранее полученного соединения с 20 мл этанола и 20 мл воды.

Затем добавляют концентрированный раствор гидроксида натрия до тех пор, пока уровень pH не составит приблизительно 8,5.

Затем добавляют 1 мл аллилового эфира хлормуравьиной кислоты и концентрированный раствор гидроксида натрия, чтобы сохранять pH в интервале от 8 до 9.

Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом, затем водную фазу подкисляют до уровня pH 2 добавлением концентрированной соляной кислоты и повторно экстрагируют этилацетатом. После сушки и выпаривания растворителя при пониженном давлении получают 1,69 г сырого продукта, который снова помещают в смесь дихлорметана и этанола, затем отфильтровывают и выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Таким образом получают 1,40 г транс-3-гидрокси-1-[(2-пропенилокси)карбонил]-4-пиперидинпропановой кислоты ($M=257$ г) с выходом 60%.

Растворяют 3,24 г (12,6 ммоль) полученной ранее гидроксикислоты и 6,4 г трифенилфосфина в 60 мл ТГФ при температуре 0°C в атмосфере азота. Затем добавляют 2,5 мл DEAD и через 15 мин реакционную смесь выпаривают при пониженном давлении и получают 12 г сырого продукта. Очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметана и этилацетата в градиенте 9/1, 8/2, 7/3, чтобы отделить цис- и транс-лактоны.

Получают 2,72 г цис-лактона в смеси с небольшим количеством DEAD и оксидом фосфина.

Указанный продукт растворяют в 10 мл диметоксиэтана и добавляют 8 мл раствора 1н. NaOH. После взаимодействия в течение 1 час, реакционную смесь экстрагируют два раза этилацетатом,

затем подкисляют до уровня pH 2 2н HCl и повторно экстрагируют этилацетатом. После сушки и выпаривания растворителя при пониженном давлении получают 1,07 г гидроксикислоты.

1,0 г сырой гидроксикислоты растворяют в смеси 5 мл дихлорметана и 2 мл метанола, затем обрабатывают избытком дифенилдиазометана в дихлорметане до исчезновения исходного продукта. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и продукт очищают хроматографией, получая 1,39 г дифенилметилового эфира цис-3-гидрокси-1-[(2-пропенилокси) карбонил]-4-пиперидинпропановой кислоты (M=423 г) с общим выходом 26%.

Далее в атмосфере азота растворяют 1,2 г (2,83 ммоль) полученного ранее продукта в 23 мл дихлорметана. Затем добавляют 390 мкл уксусной кислоты, 860 мкл Bu_3SnH и 70 мг $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении и получают 3,82 г сырого продукта, который промывают петролейным эфиром. Получают 1,27 г продукта, который фильтруют на силикагеле с использованием дихлорметана, затем со смесью дихлорметана и метанола 95/5, затем 90/10. Таким образом получают 0,87 г дифенилметилового эфира цис-3-гидрокси-4-пиперидинпропановой кислоты (M=339 г) с выходом 77%.

Растворяют 400 мг (1,00 ммоль) ранее полученного соединения в 25 мл дихлорметана, добавляют 80 мкл дифосгена ($\text{Cl}_3\text{COCOC}_3\text{Cl}$), 336 мкл TEA, 144 мг DMAP.

Оставляют взаимодействовать при комнатной температуре в течение 5 час 30 мин, затем разбавляют дихлорметаном. Промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем фосфатным буферным раствором натрия с pH 7, органическую фазу сушат над сульфатом натрия, затем выпаривают растворитель при пониженном давлении. Таким образом получают 380 мг сырого продукта.

Очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 95/5 с добавкой 0,1% воды.

Получают 184 мг целевого соединения (M=365,43 г), выход 50%.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,60-1,88 (м): $\text{NCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$; 2,48 (м): $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$; 2,78 (д) -

2,90 (м) - 3,33-3,47 (м): $\text{CH}_2\text{-}\dot{\text{N}}\text{-CH}_2$; 4,50 (д): CHO-CH_2 ; 6,89 (с): $\text{CO}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$; 7,33 (м): $(\text{C}_6\text{H}_5)_2$.

ИК-спектр (CHCl_3): 1784, 1734, 1600, 1585, 1496 cm^{-1}

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией)

m/z: $[\text{M}]^+ = 365$

Пример 1 bis

Цис-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-4-пропановая кислота

Растворяют 176 мг (0,482 ммоль) полученного ранее продукта в 10 мл ацетона. Добавляют 90 мг 10%-ного Pd/C.

Оставляют взаимодействовать в атмосфере водорода при нормальном давлении в течение 3 часов. Далее добавляют еще 25 мг катализатора и проводят реакцию еще в течение 1 час 15 мин.

Катализатор отфильтровывают, затем выпаривают растворитель при пониженном давлении и получают 146 мг продукта.

Повторяют реакцию в 10 мл ацетона с 35 мг 10%-ного Pd/C в атмосфере водорода и проводят реакцию в течение 1 час до ее завершения.

Затем катализатор отделяют фильтрованием и фильтрат упаривают при пониженном давлении. Получают 137 мг сырого продукта, который перекристаллизовывают из смеси этилового эфира и петролейного эфира. Таким образом получают 75 мг целевого продукта (M=199 г) с выходом 78%.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,30-1,63 (м) и 1,88 (м): $\text{NCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$; 2,25 (т): $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$; 3,06 (т) и 3,38 (м): $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$; 4,65 (д): C-CHO-CH_2 ; 12,08 (с): Н подвижный.

ИК-спектр (вазелиновое масло): 1785, 1717 cm^{-1}

Масс-спектр (FAB) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 200; 159$

Пример 2

Дифенилметилловый эфир транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-4-уксусной кислоты

Смешивают в инертной атмосфере 94 мг (0,259 ммоль) гидрохлорида дифенилметилового эфира транс-3-гидрокси-4-пиперидинуксусной кислоты (M=361,87 г) (описано в Eur. J. Med. Chem - Chim. Ther - 1982 - 17(6)531-5) и 7 мл дихлорметана.

Охлаждают на бане со льдом и вносят 19 мкл дифосгена. Перемешивают в течение 25 мин, затем добавляют 72 мкл ТЕА. Перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Затем добавляют 7 мл толуола. Добавляют 36 мкл ТЕА, затем 31 мг DMAP.

Нагревают в течение 15 мин до температуры 100°C, затем оставляют при комнатной температуре. Далее промывают 2 раза по 4 мл 10%-ным раствором винной кислоты в воде, затем 4 мл насыщенного раствора хлорида натрия в воде.

Сушат над сульфатом магния, фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Получают 78 мг масла, которое хроматографируют на силикагеле, используя в качестве элюента смесь 95/5 дихлорметана и этилацетата.

Таким образом получают 35,7 мг целевого соединения (M=351,405 г) в виде кристаллов белого цвета (выход 39%).

Пример 2 bis

Транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-4-уксусная кислота

Смешивают в инертной атмосфере 38,7 мг (0,110 ммоль) продукта, полученного в примере 2, а также 2 мл ацетона и 38 мг 10%-ного Pd/C в качестве катализатора.

Помещают в атмосферу водорода при нормальном давлении.

Оставляют взаимодействовать в течение 45 мин, затем удаляют катализатор фильтрованием и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 32,6 мг сырого продукта.

Перекристаллизовывают в этиловом эфире и получают 14,2 мг целевого соединения в виде кристаллов белого цвета (C₈H₁₀NO₄ - M=185,181 г) с выходом 69%.

Пример 3

Дифенилметилловый эфир цис-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-4-уксусной кислоты

Смешивают 1,5 г (5,78 ммоль) транс-1-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-3-гидрокси-4-пиперидинуксусной кислоты (приводится в Eur. J. Med. Chem - Chim. Ther - 1982 - 17(6)531-5), 7 мл дихлорметана, 3,03 г трифенилфосфина и 22 мл

тетрагидрофурана.

Добавляют раствор 0,91 мл DEAD в 2,5 мл тетрагидрофурана. Оставляют взаимодействовать в течение 3 час 20 мин, затем добавляют 8,7 мл 1н. гидроксида натрия и перемешивают в течение 1 час 15 мин.

Реакционную смесь экстрагируют 2 раза этилацетатом, затем доводят до pH 2 при помощи 2н. соляной кислоты. Затем экстрагируют три раза этилацетатом.

Органические фазы объединяют и промывают в насыщенном растворе хлорида натрия в воде, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 1,37 г кристаллов белого цвета 1,1-диметилэтил-(3а.альфа., 7а.альфа.)-гексагидро-2-оксо-фуоро[2,3-с]пиридин-6(2Н)-карбоксилата ($C_{12}H_{21}NO_5$ -M=259,304 г) с выходом 91%.

Смешивают в инертной атмосфере 1,37 г (5,28 ммоль) ранее полученного соединения и 32 мл дихлорметана.

Вводят избыток раствора дифенилдиазометана в дихлорметане до исчезновения исходного продукта.

Затем выпаривают растворитель при пониженном давлении и, таким образом, получают 2,81 г сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента дихлорметан, а затем смесь 95/5 дихлорметан/этилацетат.

Получают 2,00 г дифенилметилового эфира цис-1-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-3-гидрокси-4-пиперидинуксусной кислоты в виде кристаллов белого цвета (M=425,528 г) с выходом 89%.

Помещают 0,6 г (1,41 ммоль) ранее полученного соединения и 1,93 мл 7,3 М раствора хлорида водорода в метаноле. Перемешивают при комнатной температуре и через 15 мин добавляют 1 мл дихлорметана.

Еще через 15 мин реакционную смесь упаривают при пониженном давлении.

Вновь добавляют дихлорметан, затем снова упаривают. Эту операцию повторяют несколько раз.

Затем продукт перекристаллизовывают из этилового эфира.

Таким образом, получают 0,44 г гидрохлорида дифенилметилового эфира цис-3-гидрокси-4-пиперидинуксусной кислоты с общей формулой $C_{20}H_{23}NO_3 \cdot HCl$ ($M=361,871$ г) с выходом 86%.

Указанная реакция приводит также к образованию различных количеств лактона гидрохлорида (3а.альфа., 7а.альфа.)-гексагидрофуоро[2,3-с]пиридин-2(3H)-она, ($M=177,6$ г).

Смешивают в инертной атмосфере 0,28 г (0,77 ммоль) ранее полученного соединения $C_{20}H_{23}NO_3 \cdot HCl$ и 19 мл дихлорметана.

Добавляют при температуре $0^\circ C$ 60 мкл дифостена и перемешивают. Через 25 минут вводят 0,32 мл ТЕА. Затем добавляют 94 мг DMAР и выдерживают при комнатной температуре.

Перемешивают в течение 4 час 15 мин, затем последовательно промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты и насыщенным раствором хлорида натрия в воде.

Затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 0,265 г целевого соединения с общей формулой $C_{21}H_{21}NO_4$ ($M=351,405$ г) с выходом 98%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,82 (м): $NCH_2-\underline{CH}_2$; 2,30-2,70 (м): $CO-\underline{CH}_2-\underline{CH}$; 2,93 (д) - 2,99 (дт) и 3,45 (м): $\underline{CH}_2-N-\underline{CH}_2$; 4,60 (д): $\underline{CH}-\underline{CHO}-\underline{CH}_2$; 6,87 (с): $CO_2\underline{CH}(C_6H_5)_2$; 7,10-7,35 (м): $(C_6H_5)_2$.

ИК-спектр ($CHCl_3$): 1786, 1734; 1600, 1587, 1496 cm^{-1} .

Масс-спектр (ВИМС) m/z : $[M + Na]^+ = 374^+$.

Пример 3 bis

Цис-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-4-уксусная кислота

Смешивают 55 мг (0,156 ммоль) продукта, полученного в примере 3, 3 мл этилацетата и 55 мг катализатора 10%-ного Pd/C.

Помещают в атмосферу водорода при нормальном давлении.

Оставляют взаимодействовать в течение 1 час 30 мин, затем катализатор отфильтровывают и выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Таким образом получают 38 мг сырого продукта, который перекристаллизовывают из смеси пентана и этилового эфира.

Таким образом получают 16 мг целевого соединения в виде кристаллов белого цвета ($M=185,181$ г) с выходом 55%.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,63-1,86 (м) и 1,91 (м): $\text{NCH}_2\text{-CH}_2$; 2,27-2,49 (м) и 2,54 (дд): $\text{CO-CH}_2\text{-CH}$; 2,98 (д) и 3,54 (д): $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2$; 3,04 (дт) и 3,41 (дд): $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2$; 4,71 (д): CH-CHO-CH_2 .

ИК (вазелиновое масло): 1784, 1734, 1686 cm^{-1} .

Масс-спектр (ВИМС) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 186^+$, 167^+ .

Пример 3 ter

Метилловый эфир цис-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-4-уксусной кислоты

Растворяют 78 мг (0,421 ммоль) соединения, полученного в примере 3bis, в 1 мл дихлорметана.

По каплям добавляют избыток диазометана до тех пор, пока не появится желтое окрашивание, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Получают 80 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 95/5.

Указанным образом получают 8,2 мг целевого соединения ($M=199,208$ г) с выходом 10%.

Пример 4

Цис-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-4-ацетонитрил

Растворяют 67 мг (0,38 ммоль) гидрохлорида (3a.альфа., 7a.альфа.)-гексагидрофура[2,3-с]пиридин-2(3H)-она, ($M=177,6$ г), полученного в примере 3, в 1 мл 4,17 М раствора аммиака в метаноле.

Перемешивают в течение 5 час, растворитель выпаривают при пониженном давлении, затем снова добавляют 1 мл раствора аммиака в метаноле и продолжают реакцию в течение 18 час.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении и получают таким образом 79 мг цис-3-гидрокси-4-пиперидинацетамида с общей формулой $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$ ($M=158$ г).

Смешивают в инертной атмосфере 75 мг полученного ранее соединения в 9 мл дихлорметана.

Охлаждают на бане со льдом и вводят 30 мкл дифостена.

Выдерживают при температуре от 0 до 5°C в течение 40 мин, затем добавляют 0,16 мл ТЕА и через 5 минут 46 мг DMAP.

Перемешивают в течение 4 час при комнатной температуре.

Промывают два раза по 2 мл 10%-ным раствором винной кислоты в воде, затем 2 мл насыщенного раствора хлорида натрия в воде.

Сушат над $MgSO_4$, фильтруют, растворитель выпаривают при пониженном давлении. Получают 35 мг сырого продукта, который растворяют в смеси 30/70 этилацетата и дихлорметана. Осадок отфильтровывают, и фильтрат упаривают при пониженном давлении.

Указанным образом получают 23 мг целевого соединения ($M=166,18$ г) в виде масла с выходом приблизительно 26%.

ИК (вазелиновое масло): 2241, 1777 cm^{-1} .

Масс-спектр (EI) m/z: $[M]^+ = 166, 137, 82, 55, 42$.

Пример 5

3-Бензоил-1,3-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-он

Смешивают в инертной атмосфере 1,01 г (5,43 ммоль) 1,1-диметилэтилового эфира 3-амино-1-пирролидинкарбоновой кислоты ($M=186,25$ г) (приводится в международной заявке на патент WO 9801426) и 10 мл дихлорметана, раствор охлаждают до температуры 0°C, затем по каплям добавляют 0,76 мл ТЕА.

Перемешивают в течение 15 мин, поддерживая температуру 0°C, затем добавляют 0,63 мл хлористого бензоила.

Выдерживают при комнатной температуре, затем разбавляют добавлением 10 мл дихлорметана.

Далее промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем 10 мл воды. Сушат над сульфатом магния, фильтруют и удаляют дихлорметан выпариванием при пониженном давлении.

Получают 1,30 г 1,1-диметилэтилового эфира 3-(бензоиламино)-1-пирролидин-карбоновой кислоты ($M=292,36$ г) в виде масла желтого цвета. Выход 82%.

Смешивают 1,30 г (4,46 ммоль) указанного соединения с 10 мл метанола.

Раствор охлаждают до температуры 0°C, затем постепенно вводят 6,12 мл 7,3 М раствора хлористого водорода в метаноле.

Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 1,01 г гидрохлорида N-(3-пирролидинил)бензамида ($M=226,707$ г), имеющего вид масла каштанового цвета с выходом, близким к 100%.

Смешивают в инертной атмосфере 1,01 г (4,46 ммоль) ранее полученного соединения, а также 10 мл дихлорметана.

Охлаждают до температуры 0°C , затем по каплям добавляют 1,36 мл ТЕА.

Перемешивают в течение 15 мин, затем по каплям добавляют 1,44 мл дифосгена.

Поддерживают температуру 0°C в течение 30 мин, затем дают подняться до комнатной температуры.

Далее разбавляют дихлорметаном, промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем водой.

Сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют выпариванием растворителя при пониженном давлении и получают 0,615 г сырого продукта.

Очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 90/10 дихлорметан/ацетон.

Указанным образом выделяют 0,320 г хлорида 3-(бензоиламино)-1-пирролидинкарбоновой кислоты, которую перекристаллизовывают. Выход 28%.

Далее растворяют в инертной атмосфере 0,585 г (2,31 ммоль) указанного выше соединения в 18 мл тетрагидрофурана.

Раствор охлаждают до температуры -78°C , затем добавляют по каплям 2,55 мл 1М раствора бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране.

Получают раствор желтого цвета, температуру которого поддерживают на уровне -78°C в течение 20 мин, затем продолжают перемешивать в течение 1 час, повышая температуру. Добавляют при температуре 0°C 350 мкл уксусной кислоты, затем 5 мл 10%-ный раствор винной кислоты в воде. Растворяют в этилацетате, затем промывают 10%-ным раствором винной кислоты, фосфатным буферным раствором с $\text{pH}=7$, затем водой.

Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют выпариванием растворителя при пониженном давлении.

Получают 0,315 г сырого продукта в виде твердого вещества

желтого цвета.

Указанный сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 90/10 дихлорметана и этилацетата.

Указанным образом получают 0,140 г целевого соединения $C_{12}H_{12}N_2O_2$ ($M=216,24$ г) в виде твердого вещества белого цвета с выходом 28%.

ИК ($CHCl_3$): 1801, 1775, 1675; 1620, 1603, 1582 cm^{-1} .

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией)
m/z: $[M]^+$ = 216, 105, 77.

Пример 6

Калиевая соль транс-6-[(фенилметокси)карбонил]-2-оксо-1,3- диазабицикло[2.2.1]гептан-3-уксусной кислоты

Смешивают 1 г (3,12 ммоль - $M=186,25$ г) 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-(фенилметил)ового эфира транс-4-амино-1,2-пирролидиндикарбоновой кислоты (приводится в J. Org. Chem. 1991, 56, 3009-3016), 10 мл тетрагидрофурана, 560 мкл аллилбромацетата и 660 мкл ТЕА.

Перемешивают при комнатной температуре в течение 14 час, затем в течение 3 час при температуре 50°C.

Затем растворяют в этилацетате и промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем насыщенным раствором хлорида натрия в воде.

Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Таким образом получают 1,21 г сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью 80/20 дихлорметана и этилацетата.

Таким образом получают 0,99 мг 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-(фенилметил)ового эфира транс-4-[[[(2-пропенилокси)карбонил]метил]амино]-1,2-пирролидиндикарбоновой кислоты с общей формулой $C_{12}H_{30}N_2O_6$ ($M=418$ г).

К 0,99 г (2,36 ммоль) ранее полученного соединения в атмосфере азота и при температуре 0°C добавляют 6 мл 4М раствора хлористого водорода в этилацетате. Затем оставляют взаимодействовать при комнатной температуре в течение 15 мин.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Получают сырой продукт, который перекристаллизовывают из этилового эфира и получают 0,95 г дихлоргидрата фенолметилового эфира транс-4-[[[(2-пропенилокси) карбонил] метил] амино]-2-пирролидин-дикарбоновой кислоты с общей формулой $C_{17}H_{23}N_2O_4$, $2HCl$ ($M=394$ г).

0,5 г указанного продукта растворяют в 20 мл дихлорметана и добавляют 1,3 мл 2н. гидроксида натрия и 3 мл воды. Декантируют, экстрагируют дихлорметаном, сушат над сульфатом магния, затем фильтруют и выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Таким образом получают 339 мг свободного диамина. Выход составляет 83%.

Растворяют 100 мг (0,314 ммоль) ранее полученного диамина в 5 мл ацетонитрила при температуре $0^{\circ}C$ и в атмосфере азота.

Добавляют 21 мкл дифостена. После взаимодействия в течение 15 мин к указанному раствору в атмосфере азота и в течение 4 час добавляют смесь, содержащую 38 мг DMAP, 88 мкл TEA в 10 мл ацетонитрила, нагретую до температуры $70^{\circ}C$.

После завершения добавления реакционную смесь снова нагревают в течение часа, затем охлаждают, разбавляют этилацетатом и промывают последовательно 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем насыщенным раствором хлорида натрия в воде. После сушки над сульфатом натрия, фильтрования и выпаривания растворителей при пониженном давлении получают 58 мг сырого продукта. Указанный продукт очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 8/2 и получают 19 мг 2-пропенилового эфира транс-6-[(фенилметокси) карбонил]-2-оксо-1,3-диазабицикло[2.2.1]гептан-3-ацетата с общей формулой $C_{18}H_{20}N_2O_5$ ($M=344,57$ г) с выходом 17%.

Затем растворяют 24 мг (0,069 ммоль) вышеуказанного соединения в 250 мкл дихлорметана. Добавляют 3 мг $Pd(PPh_3)_4$ в атмосфере азота, затем добавляют 150 мкл 0,5 М раствора этил-2-гексаноата калия в этилацетате. Через несколько минут образуется осадок, который центрифугируют и промывают два раза 500 мкл этилацетата.

Получают 24 мг целевого соединения, $C_{15}H_{15}KN_2O_5$ ($M=342$ г), с количественным выходом.

Спектр ^1H -ЯМР (DMSO, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,83 (ддд) и 2,56: $\text{N-CH}_2\text{-CHN-CH}_2$; 2,50 и 2,79 (д): $\text{N-CH}_2\text{-CHN-CH}_2$; 3,23 (д) и 3,41 (д): $=\text{C-N-CH}_2\text{-C=O}$; 3,62 (ддд): O=C-CHN-CH_2 ; 4,13 (с): $\text{N-CH}_2\text{-CHN-CH}_2$; 5,16 (с): $=\text{C-O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$; 7,38 (м): $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$.

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией)
 m/z : $[\text{2МК} + \text{H}]^+ = 723$, $[\text{2МК} + \text{Na}]^+ = 707$, $[\text{МК} + \text{K}]^+ = 381$, $[\text{МК} + \text{Na}]^+ = 365$; $[\text{МК} + \text{H}]^+ = 343$.

Пример 7

Метилвый эфир транс-3-бензоил-2-оксо-1,3-диазабицикло[2.2.1]гептан-6-карбоновой кислоты

Смешивают в атмосфере азота 0,471 г (1,93 ммоль) 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-метилового эфира транс-4-амино-1,2-пирролидиндикарбоновой кислоты (приводится в J. Org. Chem. 1991, 56, 3009-3016) и 3,5 мл сухого дихлорметана для его растворения.

Раствор охлаждают до температуры 0°C , затем добавляют по каплям 269 мкл ТЕА.

Перемешивают в течение 15 мин, поддерживая температуру при 0°C , затем добавляют по каплям 224 мкл хлористого бензоила.

Затем дают температуре подняться до 20°C в течение часа.

Разбавляют 30 мл дихлорметана, затем промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем водой.

Сушат над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют выпариванием дихлорметана при пониженном давлении.

Таким образом получают 0,6 г масла желтого цвета, которое очищают хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь дихлорметан/метанол 99/1.

Таким образом выделяют 0,499 г 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-метилового эфира транс-4-(бензоиламино)-1,2-пирролидиндикарбоновой кислоты с общей формулой $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ ($M=348$ г) с выходом 74%.

Смешивают в атмосфере азота 0,400 г (1,15 ммоль) ранее полученного соединения с 3 мл этилацетата, чтобы растворить указанное соединение, затем раствор охлаждают до температуры

0°C, добавляют 2,89 мл 4 М раствора хлористого водорода в этилацетате.

Через 15 мин продолжают перемешивать при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем растворитель удаляют выпариванием при пониженном давлении.

Таким образом получают 0,350 г гидрохлорида метилового эфира транс-4-(бензоиламино)-2-пирролидиндикарбоновой кислоты с общей формулой $C_{13}H_{15}N_2O_3$, HCl (M=284,744 г) в виде твердого вещества бежевого цвета.

Смешивают 0,327 г (1,15 ммоль) ранее полученного соединения, помещенного в атмосферу азота, с 4 мл дихлорметана.

Суспензию охлаждают до температуры 0°C, затем добавляют 352 мкл ТЕА. Перемешивают в течение 15 мин при температуре 0°C, затем добавляют 138 мкл дифосгена. Продолжают перемешивать в течение 5 мин при температуре 0°C, затем реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и оставляют на 30 мин.

Далее разбавляют дихлорметаном и промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем водой и сушат над сульфатом магния.

Фильтруют и удаляют растворитель выпариванием при пониженном давлении. Таким образом получают 0,360 г сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/ацетон 95/5.

Указанным образом получают 93,7 мг гидрохлорида метилового эфира транс-4-(бензоиламино)-1-(хлоркарбонил)-2-пирролидиндикарбоновой кислоты ($C_{14}H_{14}N_2O_4$, HCl (M=310,74 г)) с выходом 26%.

Смешивают 93,7 мг (0,301 ммоль) ранее полученного соединения в атмосфере азота с 3 мл тетрагидрофурана. Понижают температуру раствора до -78°C, затем по каплям добавляют 332 мкл бис(триметилсилил)амида лития в 1М растворе в тетрагидрофуране и температуру реакционной смеси поддерживают при -78°C еще в течение 5 мин.

Перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре.

Затем раствор охлаждают до температуры 0°C и добавляют 55 мкл уксусной кислоты. Добавляют 20 мл этилацетата и 4 мл

фосфатного буферного раствора с $\text{pH}=7,0$. Декантируют, промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют выпариванием. Таким образом получают 76 мг пены, которую очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/ацетон 97/3.

Выделяют 5 мг чистого целевого соединения с общей формулой ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4, \text{HCl}$ ($M=274,279$ г)) с выходом 6%.

ИК (CHCl_3): 1805, 1779, 1743, 1669; 1603, 1589, 1486 cm^{-1} .

Масс-спектр (EI) m/z : $[\text{M}]^+ = 274, 215, 169, 105, 77$.

Пример 7 bis

Фенилметилловый эфир транс-3-бензоил-2-оксо-1,3-диазабицикло[2.2.1]гептан-6-карбоновой кислоты

Повторяют условия примера 7, взяв в качестве исходного 0,92 г 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-метилового эфира транс-4-амино-1,2-пирролидиндикарбоновой кислоты (приводится в J. Org. Chem. 1991, 56, 3009-3016), и получают целевое соединение с общим выходом 5,4% в 4 стадии.

Пример 8

Фенилметилловый эфир транс-2-оксо-3-(фенилсульфонил)-1,3-диазабицикло[2.2.1]гептан-6-карбоновой кислоты

Смешивают в атмосфере азота 2,97 г 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-метилового эфира (9,26 ммоль) транс-4-амино-1,2-пирролидиндикарбоновой кислоты (приводится в J. Org. Chem. 1991, 56, 3009-3016) с общей формулой $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ ($M=320,392$ г) и добавляют 25 мл дихлорметана. Охлаждают до температуры 5°C и добавляют 1,3 мл ТЕА. Перемешивают в течение 10 мин и затем добавляют 1,63 г бензолсульфохлорида.

Продолжают перемешивать при температуре 5°C в течение 15 мин, затем температуру реакционной смеси поднимают до 20°C в течение 45 мин.

Разбавляют с помощью дихлорметана, промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем фосфатным буферным раствором с $\text{pH}=7,0$, затем насыщенным раствором хлорида натрия в воде. Сушат над сульфатом магния и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 4,5 г сырого продукта, который

хроматографируют на силикагеле с элюированием смесью 90/10 дихлорметана и этилацетата.

Также выделяют 4,06 г 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-(фенилметил)ового эфира транс-4-[(фенилсульфонил)амино]-1,2-пирролидиндикарбоновой кислоты с общей формулой $C_{23}H_{28}N_2O_6S$ ($M=460,552$ г), что соответствует выходу 95%.

Смешивают 3,83 г (8,31 ммоль) полученного ранее сульфонида с 10 мл безводного метанола.

Раствор охлаждают до температуры $0^{\circ}C$ и добавляют при указанной температуре 8,2 мл 10 М раствора соляной кислоты в метаноле.

Оставляют перемешивать при температуре $0^{\circ}C$ в течение 5 мин, затем температуру повышают до комнатной.

Через 30 мин выпаривают метанол при пониженном давлении, растворяют несколько раз в метаноле, затем в дихлорметане. Затем перекристаллизовывают гидрохлорид из этилового эфира.

Таким образом получают 3,2 г гидрохлорида фенилметилового эфира транс-4-[(фенилсульфонил)амино]-2-пирролидиндикарбоновой кислоты с общей формулой $C_{18}H_{20}N_2O_4S, HCl$ ($M=396,896$ г), что соответствует выходу 96%.

Смешивают 2,78 г (7 ммоль) полученного ранее гидрохлорида в инертной атмосфере с 28 мл дихлорметана.

Затем охлаждают до температуры от 0 до $5^{\circ}C$, затем добавляют 2,15 мл ТЕА.

Продолжают перемешивать в течение 15 мин при температуре в интервале от 0 до $5^{\circ}C$, затем добавляют 0,46 мл дифосгена.

Указанную температуру поддерживают в течение 4 мин, затем добавляют 10%-ный водный раствор винной кислоты, разбавляют дихлорметаном, декантируют, промывают насыщенным раствором хлорида натрия в воде, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении.

Таким образом получают 3,1 г масла желтого цвета, которое очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 9/1.

Выделяют 1,82 г фенилметилового эфира транс-1-(хлоркарбонил)-4-[(фенилсульфонил)амино]-2-

пирролидиндикарбоновой кислоты с общей формулой $C_{19}H_{19}ClN_2O_5S$ ($M=422,89$ г), что соответствует выходу 61%.

Смешивают 1,81 г (4,28 ммоль) полученного ранее карбамоилхлорида в инертной атмосфере и 31 мл тетрагидрофурана.

Полученный раствор охлаждают до температуры $-70^{\circ}C$, затем при указанной температуре в течение 10 мин добавляют 4,7 мл 1M раствора бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране.

Перемешивают в течение 45 мин при температуре $-70^{\circ}C$, затем повышают температуру до $0^{\circ}C$. Реакционную смесь выдерживают при указанной температуре в течение 2 час 30 мин.

Затем добавляют 295 мкл уксусной кислоты.

Разбавляют дихлорметаном, затем промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, фосфатным буферным раствором с $pH=7$ и насыщенным раствором хлорида натрия в воде.

Сушат над сульфатом магния и упаривают досуха при пониженном давлении.

Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь дихлорметан/этилацетат 95/5.

Таким образом получают 244 мг целевого соединения с общей формулой $C_{19}H_{18}N_2O_5S$ ($M=386,429$ г), что соответствует выходу 14%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

2,15 (м): $O=C-CH-CH_2$; 2,85 и 3,08 (д): $O=C-N-CH_2$; 3,62 (м): $O=C-CH-N-CH_2$; 4,94 (с): $O_2S-N-CH-CH_2$; 5,16: $CO_2-CH_2-C_6H_5$; 7,34 (м): C_6H_5 ; 7,57 (м) - 7,68 (м) и 8,03 (м) $SO_2C_6H_5$.

ИК ($CHCl_3$): 1780, 1743; 1586, 1499 cm^{-1} .

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией)
 m/z : $[2M + Na]^+ = 795$, $[M+Na+CH_3CN]^+ = 450$; $[M + Na]^+ = 409$; $[M + H]^+ = 387$.

Пример 9

Фенилметилловый эфир транс-3-бензоил-4-метил-2-оксо-1,3-диазабицикло [2.2.1] гептан-6-карбоновой кислоты

Смешивают в инертной атмосфере 18,69 г (58,52 ммоль) 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-(фенилметил)ового эфира 4-оксо-1,2-пирролидиндикарбоновой кислоты (приводится в Chem. Pharm. Bull. 43(8)1302-1306 (1995)) с общей формулой $C_{17}H_{21}NO_5$ ($M=319,361$ г) и

500 мл безводного этилового эфира.

Добавляют к полученному раствору суспензию 10 г CeCl_3 в 50 мл безводного этилового эфира.

Перемешивают суспензию в течение 30 мин при температуре 20°C , затем охлаждают до -60°C .

Далее добавляют 20 мл 3М раствора MeMgBr в этиловом эфире.

Оставляют взаимодействовать в течение 1 час при температуре -60°C , затем в течение 30 мин повышают температуру до 0°C . Нейтрализуют 10%-ным водным раствором NH_4Cl . Экстрагируют дихлорметаном, фильтруют, органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом магния и упаривают досуха при пониженном давлении.

Таким образом получают 19,33 г масла, которое очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/бутилметилловый эфир 90/10.

Получают 7,21 г 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-(фенилметил)ового эфира цис-4-гидрокси-4-метил-1,2-пирролидиндикарбоновой кислоты с общей формулой $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ ($M=335,404$ г) с выходом 36%, а также 2,5 г эпимерного спирта.

Смешивают в инертной атмосфере 3,17 г (9,45 ммоль) ранее полученного соединения и 70 мл дихлорметана. Охлаждают до температуры 5°C и по каплям добавляют 2,3 мл ТЕА, затем 1,28 мл метансульфонилхлорида.

Перемешивают в течение 45 мин при температуре 5°C .

Промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем фосфатным буферным раствором с рН 7, затем водой.

Органическую фазу сушат над сульфатом магния и упаривают досуха при пониженном давлении.

Таким образом получают 3,9 г масла, которое очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 90/10.

Получают 2,75 г 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-(фенилметил)ового эфира цис-4-метил-4-[(метилсульфонил)окси]-1,2-пирролидиндикарбоновой кислоты с общей формулой $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}$ ($M=413,494$ г), что соответствует выходу 70%.

Получают раствор из 2,54 г (6,14 ммоль) полученного ранее

мезилата в 40 мл диметилформамида.

Затем при температуре 20°C добавляют 519 мг (7,98 ммоль) NaN_3 , нагревают до 50°C в течение 2 час. После охлаждения, выливают в 250 мл воды и экстрагируют 250 мл дихлорметана. Органическую фазу промывают водой. Сушат над сульфатом магния и упаривают досуха при пониженном давлении.

Получают 2,4 г сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь дихлорметан/этилацетат 95/5.

Таким образом получают 1,66 г 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-(фенилметил)ового эфира транс-4-азидо-4-метил-1,2-пирролидиндикарбоновой кислоты с общей формулой $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ ($M=360,42$ г), (титр приблизительно 30% вес.), что соответствует выходу приблизительно 25%.

Растворяют 1,85 г полученного ранее азидо (то есть приблизительно 1,7 ммоль) в 18 мл толуола.

Затем добавляют при температуре 20°C 1,38 мл Bu_3SnH и 84 мг AIBN .

Температуру доводят до 75°C и поддерживают ее в течение 2 час.

Выпаривают толуол и повторно растворяют в этилацетате. Добавляют насыщенный водный раствор фторида калия и перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре.

Фильтруют через кларсель, декантируют и сушат органическую фазу над сульфатом магния.

После выпаривания растворителя при пониженном давлении, получают 3 г масла, которое хроматографируют на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/метанол 9/1.

Получают 560 мг 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-(фенилметил)ового эфира транс-4-амино-4-метил-1,2-пирролидиндикарбоновой кислоты с общей формулой $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ ($M=334,419$ г). Выход количественный.

Смешивают в инертной атмосфере 578 мг (1,72 ммоль) полученного ранее амина в 30 мл дихлорметана.

Охлаждают до температуры 5°C и добавляют по каплям 290 мкл TEA, затем 240 мкл хлористого бензоила.

Продолжают перемешивание при температуре 5°C в течение 30 мин.

Разбавляют дихлорметаном, промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, насыщенным водным раствором карбоната натрия, затем водой, органическую фазу сушат над сульфатом магния и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 950 мг масла, которое очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 90/10.

Таким образом получают 732 мг 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-(фенилметил)ового эфира транс-4-(бензоиламино)-4-метил-1,2-пирролидиндикарбоновой кислоты с общей формулой $C_{25}H_{30}N_2O_5$ ($M=438,528$ г), что соответствует выходу 97%.

Растворяют 636 мг (1,45 ммоль) полученного ранее амида в 1,9 мл этилацетата, охлаждают до температуры от 0 до 5°C на бане со льдом, затем добавляют 3,2 мл 4,6 М раствора хлористого водорода в этилацетате.

Повышают температуру до 20°C, затем через 1 час растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Затем гидрохлорид перекристаллизовывают из этилового эфира.

Таким образом получают 570 мг гидрохлорида транс-4-(бензиламино)-4-метил-2-пирролидинкарбоксилата фенилметила с общей формулой $C_{20}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ ($M=374,87$ г) в виде порошка белого цвета. Выход, таким образом, является количественным.

Растворяют в инертной атмосфере 100 мг (0,267 ммоль) полученного ранее гидрохлорида в 1,5 мл дихлорметана.

Охлаждают до температуры от 0 до 5°C, затем добавляют 90 мкл ТЕА.

Перемешивают в течение 15 мин при температуре 5°C, затем добавляют 20 мкл дифосгена.

Продолжают перемешивать в течение 30 мин при температуре 5°C.

Затем обрабатывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу промывают насыщенным раствором хлорида натрия в воде, сушат над сульфатом магния и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 130 мг масла, которое очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 9/1.

Таким образом получают 72 мг фенилметилового эфира транс-4-(бензоиламино)-1-(хлоркарбонил)-4-метил-2-пирролидинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{21}H_{21}N_2O_4Cl$ ($M=400,865$ г), что соответствует выходу 67%.

Растворяют 373 мг (0,930 ммоль) полученного ранее соединения в 9 мл тетрагидрофурана.

Затем раствор охлаждают до температуры $-70^{\circ}C$ и добавляют в течение 5 мин 1 мл 1М раствора бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране.

Реакционную смесь оставляют нагреваться до температуры $0^{\circ}C$ в течение 45 мин, затем добавляют 69 мкл уксусной кислоты.

Затем разбавляют дихлорметаном, промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем фосфатным буферным раствором с $pH=7,0$ и насыщенным раствором хлорида натрия в воде.

Органическую фазу сушат над сульфатом магния, упаривают досуха при пониженном давлении, чтобы получить 330 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 98/2, содержащей 0,1% об. ТЕА.

Таким образом получают 123 мг целевого соединения с общей формулой $C_{21}H_{20}N_2O_4$ ($M=364,404$ г), что соответствует выходу 36%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,76 (с): CH_3 ; 2,11 (дд) и 2,73 (ддд): $N-CH-CH_2$; 2,93 (дт) и 3,00 (д): $N-CH_2$; 3,96 (ддд): $N-CH-CH_2$; 5,21: $CO_2CH_2C_6H_5$; 7,36 (м): $CH_2C_6H_5$; 7,43 (т) и 7,57 (тт) и 7,72 (д): $CO_2C_6H_5$.

ИК ($CHCl_3$): 1776, 1745, 1682; 1601, 1580, 1498 cm^{-1} .

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией)
 m/z : $[2M + Na]^+ = 751$; $[2M+H]^+ = 729$; $[M + Na]^+ = 387$; $[M + H]^+ = 365$.

Пример 101-Пропенилтрифенилфосфониевая соль фенилметилового эфира транс-2-оксо-3-(сульфокси)-1,3-диазабицикло[2.2.1]гептан-6-карбоновой кислоты

Растворяют в инертной атмосфере 15 г (46,71 ммоль) 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-(фенилметил)ового эфира цис-4-гидрокси-1,2-пирролидинкарбоновой кислоты (промышленный продукт) с общей формулой $C_{17}H_{23}NO_5$ ($M=321,377$ г) в 255 мл безводного дихлорметана.

К раствору добавляют 5,42 мл 2,6-лутидина. Охлаждают до температуры $-70^{\circ}C$, затем в течение 5 мин вводят 8,25 мл ангидрида трифторметансульфокислоты.

Перемешивают в течение 10 мин при температуре $-70^{\circ}C$, затем вводят при $-70^{\circ}C$ 4,43 г О-аллилгидроксиламина.

Затем реакционную смесь оставляют при комнатной температуре в течение 27 час.

Разбавляют дихлорметаном, затем промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и водой.

Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Таким образом получают 23 г сырого масла, которое очищают хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь дихлорметан/этилацетат в градиенте 95/5, 90/10, затем 80/20.

Получают 7,18 г 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-(фенилметил)ового эфира транс-4-[(2-пропенилокси)амино]-1,2-пирролидинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{20}H_{28}N_2O_5$ ($M=376,456$ г), что соответствует выходу 40%.

3,25 г (8,63 ммоль) ранее полученного соединения растворяют в 3,5 мл этилацетата.

Охлаждают до температуры от 0 до $5^{\circ}C$, затем добавляют 19 мл 4,6 М раствора хлористого водорода в этилацетате.

Оставляют взаимодействовать, перемешивая при температуре от 0 до $5^{\circ}C$ в течение 40 мин.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении, затем растворяют несколько раз в диэтиловом эфире и собирают жидкость над осадком.

Таким образом получают 2,54 г гидрохлорида в виде осадка белого цвета, который растворяют в 55 мл дихлорметана при перемешивании. Добавляют 7,3 мл 2н. гидроксида натрия. После декантирования органическую фазу сушат над сульфатом натрия.

Дихлорметан выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 2,12 г фенилметилового эфира транс-4-[(2-пропенилокси)амино]-2-пирролидинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{15}H_{20}N_2O_3$ ($M=276,337$ г) в виде масла с выходом 89%.

Растворяют в инертной атмосфере 4,14 г (15 ммоль) ранее полученного соединения в 1,5 л ацетонитрила.

Охлаждают до температуры от 0 до 5°C и добавляют 1,14 мл дифосгена. Перемешивают в течение 15 мин, затем последовательно добавляют 4,6 мл ТЕА и 1,83 г DMAP в 80 мл ацетонитрила.

Температуру повышают до комнатной и оставляют взаимодействовать в течение 26 час, затем половину растворителя выпаривают при пониженном давлении.

Далее обрабатывают 10%-ным раствором винной кислоты, затем экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу промывают насыщенным раствором хлорида натрия в воде, сушат над сульфатом магния и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 43 г сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 90/10, с добавкой 0,1% ТЕА.

Получают 312 мг фенилметилового эфира транс-2-оксо-3-(2-пропенилокси)-1,3-диазабицикло[2.2.1]гептан-6-карбоновой кислоты с общей формулой $C_{16}H_{18}N_2O_4$ ($M=302,33$ г), что соответствует выходу 7%.

Растворяют в инертной атмосфере 70,2 мг (0,232 ммоль) ранее полученного соединения в 2,3 мл дихлорметана. Затем вводят 26,5 мкл уксусной кислоты и 134 мг $Pd(P(Ph)_3)_4$.

Оставляют взаимодействовать в течение 40 мин при комнатной температуре, затем понижают температуру до -20°C и добавляют 2,96 мл 0,314 М раствора комплекса SO_3 -пиридин. Оставляют взаимодействовать в течение 2,5 час, затем добавляют дихлорметан и реакционную смесь выпаривают при пониженном давлении. Затем растворяют в 40 мл дихлорметана и промывают 5 мл воды. Отделяют

органическую фазу и сушат над сульфатом натрия, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 280 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием последовательно смесью дихлорметан/ацетон 80/20 с добавкой 0,1% ТЕА, затем смесью дихлорметан/ацетон 50/50 с добавкой 0,1% ТЕА.

Получают 34,0 мг целевого соединения с общей формулой $C_{34}H_{33}N_2O_7SP$ ($M=644,689$ г) в виде масла желтого цвета с выходом 23%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

2,00 (м) и 2,48 (м): $CH_2-CH-C=O$; 2,72 (д) и 3,12 (с): $CH-CH_2-N$; 3,75 (м): $CH_2-CH-C=O_2$; 4,71 (с): $CH-CH_2-N$; 5,18 [AB] $CH_2-C_6H_5$; 3,75 (м): $CH_2-C_6H_5$ и 2,29 (м): $CH_3-CH=CH$; 6,62 и $CH_3-CH=CH$; 7,21 $CH_3-CH=CH$; 7,60-7,85 P (C_6H_5)₃.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной и положительной ионизацией) m/z:

$$[M_{\text{анион}}]^- = 341$$

$$[M_{\text{катион}}]^+ = 303$$

Пример 11

1-Пропенилтрифенилфосфониевая соль метилового эфира транс-2-оксо-3-(сульфокси)-1,3-диазабицикло[2.2.1]гептан-6-карбоновой

кислоты

Повторяют условия примера 10, взяв в качестве исходного 207 мг 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-метилового эфира цис-4-гидрокси-1,2-пирролидинкарбоновой кислоты.

Таким образом получают 12 мг целевого продукта с общей формулой $C_7H_{10}N_2O_7S$ ($M=266,231$ г).

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной и положительной ионизацией) m/z:

$$[M_{\text{анион}}]^- = 265$$

$$[M_{\text{катион}}]^+ = 303$$

Пример 12а

Дифенилметилловый эфир транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты

Смешивают в инертной атмосфере 8 мл дихлорметана и 347 мг

(1 ммоль) гидрохлорида дифенилметилового эфира цис-5-гидрокси-3-пиперидинкарбоновой кислоты (приводится в Acta Chem. Scand. Ser. B 35(4) 289-294).

Охлаждают до температуры 0°C, затем добавляют 346 мкл ТЕА и 72 мкл дифосгена.

Оставляют взаимодействовать в течение 15 мин, поддерживая температуру 0°C, затем выпаривают растворитель при пониженном давлении. Растворяют в 25 мл сухого толуола. Фильтруют, чтобы удалить гидрохлорид ТЕА.

К фильтрату добавляют 553 мкл ТЕА и нагревают до кипения в течение 4 час.

Затем разбавляют этилацетатом и промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем насыщенным раствором хлорида натрия в воде и сушат органическую фазу над сульфатом магния.

Затем упаривают при пониженном давлении и получают 339 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью толуол/этилацетат 70/30.

Таким образом получают 146 мг целевого соединения (M=337,378 г), что соответствует выходу 43%.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

2,15 (ддд) и 2,73 (д кв): N-CH₂-CHO-CH₂; 2,92 (тт): O₂C-CH-; 3,00 (д) и 3,45 (д): N-CH₂-CHO; 3,48 (дд) и 4,07 (дд): N-CH₂-CH-CO₂; 4,79 (дт): N-CH₂-CHO; 6,90 (с): CO₂-CH-(C₆H₅)₂; 7,33 (м): (C₆H₅)₂.

ИК (CHCl₃): 1792, 1734; 1600, 1585, 1497 см⁻¹.

Масс-спектр (EI) m/z: [M]⁺ = 337, 292, 183, 167.

Пример 12b

Транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

Смешивают 320 мг соединения, полученного в примере 12a, 17 мл ацетона и 70 мг 20%-ного Pd/C в качестве катализатора.

Перемешивают в атмосфере водорода при нормальном давлении.

Через 2 час 30 мин снова добавляют 70 мг катализатора и оставляют взаимодействовать в течение 1 час 30 мин, затем фильтруют реакционную смесь.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении и таким образом получают 350 мг сырого продукта, который перекристаллизовывают из пентана.

Фильтруют и, таким образом, получают 158 мг целевого продукта с общей формулой $C_7H_9NO_4$ ($M=171,154$ г) в виде твердого вещества серого цвета. Выход 89%.

Спектр 1H -ЯМР (ДМСО, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

2,10 (ддд) и 2,43 (дм): $N-CH_2-CHO-CH_2$; 2,83 (тт): O_2C-CH- ; 3,13 (д) и 3,27 (дм): $N-CH_2-CHO$; 3,40 (дд) и 3,72 (д): $N-CH_2-CH-CO_2H$; 4,81 (м): $N-CH_2-CHO$; 12,54 (уш.с): CO_2H .

ИК (вазелиновое масло): 1782, 1692 cm^{-1} .

Масс-спектр (EI) m/z: $[M]^+$ = 177, 155, 127, 82, 70.

Пример 12с

(4-Нитрофенил)метилловый эфир транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты

Смешивают в инертной атмосфере 30 мг (0,175 ммоль) кислоты, полученной в примере 12b, и 0,5 мл дихлорметана. Затем добавляют 26,8 мг 4-нитробензилового спирта, 2,2 мг DMAP и 37 мг EDCI.

Оставляют взаимодействовать в течение 2 час при комнатной температуре.

Затем органическую фазу разбавляют дихлорметаном, промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты и фосфатным буферным раствором с pH 7.

После сушки органической фазы над сульфатом натрия и выпаривания растворителя при пониженном давлении получают 57 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью толуол/этилацетат 85/15.

Затем продукт перекристаллизовывают из смеси этилового эфира и пентана и получают 34 мг кристаллов белого цвета целевого соединения ($M=306,277$ г). Выход составляет 63,5%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

2,14 (ддд) и 2,84 (дм): $N-CH_2-CHO-CH_2$; 2,90 (тт): O_2C-CH- ; 3,10 и 3,49 (дм): $N-CH_2-CHO$; 3,43 (дд) и 4,14 (уш.д): $N-CH_2-CH-CO_2$; 5,27 [AB]: $CO_2-CH_2-C_6H_5$; 5,56 и 8,24 [AA'BB']: $C-C_6H_5-NO_2$.

ИК (CHCl₃): 1799, 1789, 1741; 1609, 1526, 1495 см⁻¹.

Масс-спектр (EI) m/z: [M]⁺ = 306, 170, 136, 126, 106, 82.

Пример 13

6-(Фенилметил)-1,6-диазабцикло[3.2.1]октан-7-он

Стадия А:

К раствору 20,71 г 3-амино-пиридина в 200 мл хлорида метилена добавляют при температуре от 0 до 5°C 30,7 мл ТЕА. Затем по каплям добавляют в течение 15 мин 25,5 мл хлористого бензоила и оставляют при комнатной температуре. Через 1 час при перемешивании промывают водой, затем насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем органическую фазу сушат над сульфатом натрия и выпаривают растворитель при пониженном давлении. Получают 42,29 г целевого продукта в виде кристаллов (M=198,226 г).

Стадия В:

К раствору 10 г продукта, полученного на стадии А, в 200 мл метанола добавляют 4,3 мл концентрированной соляной кислоты и 500 мг 5%-ного родия на гидроксиде алюминия. Гидрируют в атмосферу водорода с давлением 60-110 бар в течение 15 час.

Реакционную смесь фильтруют, ополаскивают метанолом, затем фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Гидрохлорид приведенного продукта получают в смеси с 10%-ным гидрохлоридом исходного продукта.

Растворяют продукт 250 мл хлорида метилена и добавляют 1,1 эквивалента 1n. гидроксида натрия. После перемешивания в течение 15 мин хлорид метилена декантируют, органическую фазу промывают водой, сушат и упаривают при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле с элюированием смесью хлорид метилена-метанол-триэтиламин 92/8/3.

Получают 7,4 г целевого продукта в виде кристаллов с выходом 72%.

Стадия С: N-(фенилметил)-3-пиперидинамин

Растворяют 20 г продукта, полученного как описано на стадии В, в 600 мл 1,2-диметоксиэтана. К раствору в течение 30 мин добавляют 14,86 г алюмогидрида лития. Нагревают при перемешивании в инертном газе при температуре 75-80°C в течение

16 час, затем охлаждают до температуры 0°C и в течение 45 мин, следя за тем, чтобы температура не превышала 12°C, добавляют 11 мл воды. Перемешивают в течение 10 мин, фильтруют и остаток промывают хлоридом метилена. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Получают 17,8 г целевого продукта в виде масла, которое перегоняют при пониженном давлении (температура кипения: 114-121°C/0,8 мбар). Получают 16 г целевого продукта с выходом 86%.

Стадия D: 6-(фенилметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он

Растворяют 1,06 г продукта, полученного на стадии C, в 28 см³ толуола, затем охлаждают до 0°C и добавляют в инертном газе 337 мкл дифосгена. Повышают температуру и выдерживают 2 час при температуре 20°C. Концентрируют при пониженном давлении, затем остаток хроматографируют на силикагеле с элюированием последовательно смесью хлорид метилена-ацетон 95/5, затем 80/20 и, наконец, смесью хлорид метилена-метанол-триэтиламин 92/8/3 и получают 362 мг целевого продукта C₁₃H₁₆N₂O (M=216,85 г) с выходом 30%.

CPV Масс-спектр (EI) m/z: [M]⁺ = 216, 125, 91.

ИК (CHCl₃): 1718; 1498 см⁻¹.

Пример 14

6-Бензоил-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он

Стадия A: 3-(бензиламино)-1-пиперидинкарбоновая кислота

Растворяют 5 г продукта, полученного на стадии B примера 13, в 1,25 л безводного толуола в атмосфере азота, затем добавляют 3,4 мл ТЕА и вводят при температуре от 0 до 5°C в течение 3 мин 1,47 мл дифосгена. Через 20 мин при температуре от 0 до 5°C ее повышают до 20°C, поддерживают при перемешивании в течение 75 мин, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле с элюированием смесью хлорид метилена-ацетон 8/2. Получают 3,44 г целевого продукта (выход 52,6%).

Стадия B: 6-Бензоил-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он

Вводят в атмосфере азота 48 мг гидроксида натрия в виде 50%-ной дисперсии в масле и 20 мл ТГФ. Охлаждают до температуры от 0 до 5°C, затем добавляют в один прием 266 мг продукта,

полученного на стадии А.

Температуру повышают до комнатной, затем добавляют 60 мкл уксусной кислоты и 10 мл фосфатного буферного раствора с рН 7.

Далее добавляют немного этилацетата, затем декантируют и повторно экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, затем растворители выпаривают при пониженном давлении.

Сырой продукт хроматографируют на силикагеле с элюированием с добавкой 2%-ного ацетона.

Таким образом получают 143 мг целевого продукта $C_{13}H_{12}N_2O_2$ (М: 228,25 г). Выход 62%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,20-2,15 (м) и 2,42 (м): $NCH-CH_2-CH_2-$; 2,80 (д) - 2,93 (д); 3,11 (м); 3,28-3,58 (м): CH_2-N ; 4,54 (м): $CH-N$; 7,43 (м); 7,55 (м); 7,69 (м): C_6H_5 .

ИК ($CHCl_3$): 1758, 1672; 1605, 1586, 1492 cm^{-1} .

Масс-спектр (EI) m/z : $[M]^+ = 230, 125, 105, 77$.

Пример 15

7-Оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-уксусная кислота

Стадия А: 5-[(1,1-Диметилэтил)диметилсилил]-1,6-диазабицикло[3-2-1]октан-7-он

Помещают в атмосферу азота 843 мг лития и конденсируют при температуре $-70^\circ C$ 320 мл аммиака. Добавляют при температуре $-70^\circ C$ в течение 10 мин 7,56 г (34,8 ммоль) продукта, полученного в примере 13, в 160 мл тетрагидрофурана. Перемешивают в течение 5 мин, затем аммиак отгоняют в токе азота, медленно повышая температуру до $20^\circ C$. В полученную суспензию медленно добавляют при $20^\circ C$ 7,9 г (1,1-диметилэтил)диметилсилилхлорида в 10 cm^3 тетрагидрофурана, затем перемешивают в течение 10 мин. Далее добавляют 160 cm^3 этилацетата, затем 60 cm^3 10%-ного водного раствора винной кислоты. Декантируют, повторно экстрагируют этилацетатом, органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Полученное масло хроматографируют на силикагеле с элюированием хлоридом метилена, содержащего 10% воды, затем

смесью хлорид метилена-ацетон 8/2 и получают 3,04 г целевого продукта (выход: 36,2%).

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

0,21 (с) и 0,40 (с): SiCH_3 ; 0,97 (с): $\text{Si}t\text{Bu}$; 1,5-1,8 (м) и 2,07 (м): $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$; 2,85 (д) и 3,32 (м); $\text{CH-CH}_2\text{-N}$; 2,93 (дт) и 3,32 (м): $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$; 3,65 (м): CH-N .

ИК (CHCl_3): 1710; 842 cm^{-1} .

Масс-спектр (EI) m/z : $[\text{M}]^+ = 240, 225, 183, 100, 83, 57$.

Стадия В: Фенилметилловый эфир 7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-уксусной кислоты

Растворяют в атмосфере азота 1,44 г (5,99 ммоль) продукта, полученного на стадии А, в 14,4 мл тетрагидрофурана, затем добавляют 941 мкл фенилметилового эфира бромуксусной кислоты и затем по каплям 6 мл 1 М раствора фторида тетра-н-бутиламмония в тетрагидрофуране. Перемешивают 10 мин при температуре 20°C, затем разбавляют 15 мл этилацетата и добавляют 5 мл водного фосфатного буферного раствора с $\text{pH}=7$. Декантируют, повторно экстрагируют этилацетатом, органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток в виде масла хроматографируют на силикагеле с элюированием смесью хлорид метилена-ацетон 8/2 с добавкой 10% воды. Получают 140 мг целевого продукта. Выход составляет 9%.

ИК (CHCl_3): 1746; 1720 cm^{-1} .

Масс-спектр (EI) m/z : $[\text{M}]^+ = 274, 183, 155, 139, 91, 83$.

Стадия С: 7-Оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-уксусная кислота

Растворяют 137 мг продукта, полученного на стадии В, в 1,5 мл этилацетата, затем к раствору добавляют 14 мг 10%-ного Pd/C и помещают в атмосферу водорода. Через 15 мин снова добавляют 15 мг Pd/C и перемешивают в течение 15 мин. Катализатор отфильтровывают, ополаскивают этилацетатом, затем ацетоном и метанолом и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Получают суммарно 68 мг сырого продукта, который перекристаллизовывают из эфира. Получают 58 мг целевого продукта

с общей формулой $C_{15}H_{18}N_2O_3$ ($M=274,321$ г). Выход составляет 63%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,48 (м), 1,63 (м), 1,73 (м) и 1,86 (м): $N-CH-CH_2-CH_2$; 2,85-3,00 (м); 3,14 (дм) и 3,64 (м): CH_2-N-CH_2 и $CH-N$; 3,78 и 4,14 [AB]: $CON-CH_2-CO$.

Масс-спектр (EI) m/z: $[M]^+$ = 184, 139, 125, 111, 97, 83.

Пример 16

7-Оксо-N-фенил-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксамид

Смешивают в инертном газе 1 мл тетрагидрофурана и 99 мг (0,41 ммоль) соединения, полученного на стадии А примера 15.

Добавляют последовательно 50 мкл фенилизотиоцианата, затем 450 мкл 1М раствора фторида тетрабутиламмония в ТГФ.

Оставляют взаимодействовать в течение 10 мин, затем разбавляют этилацетатом, промывают водой. Декантируют, органическую фазу сушат над сульфатом магния. Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Указанным образом получают 140 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле, взяв в качестве элюента смесь дихлорметан/этилацетат 90/10.

Получают 21 мг целевого соединения с общей формулой $C_{13}H_{15}N_3O$ ($M=245,283$ г), что соответствует выходу 20%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,78 (м), 2,02 (м) и 2,17 (м): $N-CH-CH_2-CH_2$; 2,88 (д), 3,13 (дт) и 3,42 (м): CH_2-N-CH_2 ; 4,49 (м): $CH-N$; 7,11 (т); 7,34 (т) и 7,54 (д): C_6H_5 ; 10,05: NH.

ИК ($CHCl_3$): 3302, 3266; 1734; 1700; 1602, 1553, 1501 cm^{-1} .

Масс-спектр (EI) m/z: $[M]^+$ = 245, 153, 126, 119, 98, 92.

Пример 17а

6-[1-(Фенилметил)-1Н-тетразол-5-ил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он

Помещают в инертном газе 480 мг (2 ммоль) соединения, полученного на стадии А примера 15.

Затем добавляют раствор 712 мг 5-фторо-1-(фенилметил)-1Н-тетразола в 1,5 мл тетрагидрофурана, затем 2 мл 1 М раствора

фторида тетрабутиламмония в ТГФ. Оставляют взаимодействовать в течение 1 мин.

Затем разбавляют этилацетатом, промывают водой, декантируют. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Указанным образом получают 1,06 г маслянистого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле смесью дихлорметан/этилацетат 90/10.

Таким образом получают 143 мг целевого соединения с общей формулой $C_{14}H_{16}N_6O$ ($M=284,324$ г) в виде аморфного продукта белого цвета. Выход составляет 25%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,80 (м), 2,04 (м) и 2,67 (м): $N-CH-CH_2-CH_2$; 2,83 (д), 2,85 (дм), 3,10 (дд) и 3,44 (дд): CH_2-N-CH_2 ; 3,99 (м): $CH-N$; 5,63 и 5,88 [AB]: $C_6H_5-CH_2$; 7,18 (м) и 7,32 (м): C_6H_5 .

Пример 17b

6-(1H-Тетразол-5-ил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он

Смешивают 120 мг продукта, полученного в примере 17a и 2,4 мл смеси метанол/этилацетат 90/10, затем добавляют 2,4 мл ТГФ до получения прозрачного раствора.

Далее добавляют 24 мг 10%-ного Pd/C в качестве катализатора и перемешивают в атмосфере водорода. После 3 час взаимодействия катализатор отфильтровывают, ополаскивают смесью тетрагидрофуран/метанол, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении. Далее продукт перекристаллизовывают из этилового эфира.

Таким образом получают 72 мг целевого соединения с общей формулой $C_7H_{10}N_6O$ ($M=194,198$ г) в виде продукта белого цвета в виде кристаллов. Выход составляет 88%.

Спектр 1H -ЯМР ($DMCO$, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,63 (м), 1,89 (м) и 2,07 (м): $N-CH-CH_2-CH_2$; 3,14-3,20 (м) и 3,43 (м): CH_2-N-CH_2 ; 4,51 (м): $CH-N$.

ИК (вазелиновое масло): 1744; 1594 cm^{-1} .

Масс-спектр (EI) m/z : $[M]^+$ = 194, 165, 124, 111, 98, 83, 68,

56, 41.

Пример 186-Ацетил-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он

Растворяют в 1,4 мл ТГФ 140 мг (0,582 ммоль) соединения, полученного на стадии А примера 15.

К полученному раствору последовательно добавляют 55 мкл уксусного ангидрида, затем 0,58 мл 1 М раствора фторида тетрабутиламмония в ТГФ.

Затем разбавляют этилацетатом, промывают водой, декантируют, органическую фазу сушат над сульфатом магния, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Указанным образом получают 116 мг сырого масла, которое хроматографируют на силикагеле с использованием смеси дихлорметан/ацетон 80/20.

Таким образом получают 18 мг целевого соединения с общей формулой $C_8H_{12}N_2O_2$ (M=168,196 г), что соответствует выходу 18%.

Спектр 1H -ЯМР (ДМСО, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,65-2,20 (м): N-CH-CH₂-CH₂; 2,54 (с): CH₃CO-N; 2,83 (д), 3,33 (дм), 3,10 (м) и 3,45 (дд) CH₂-N-CH_a; 4,55 (м): O=C-N-CH.

ИК (CHCl₃): 1758, 1696 cm^{-1} .

Масс-спектр (EI) m/z: [M]⁺ = 168, 140, 126, 98, 43.

Пример 19а6-(Фенилметокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он

Растворяют 44,02 г (0,22 моль) 1,1-диметилового эфира 3-оксо-1-пиперидинкарбоновой кислоты (C₁₀H₁₇NO₃, M=199,251 г) (приводится в J. Med. Chem. 1986, 29, 224-229) в 440 мл этанола.

Затем добавляют 38,79 г гидрохлорида O-бензил-гидроксиламина. Далее по каплям к суспензии добавляют 54 мл пиридина.

Оставляют взаимодействовать, перемешивая в течение 4 час при температуре приблизительно 25°C, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в смеси дихлорметана и этилацетата, затем фильтруют и споласкивают фильтр дихлорметаном, далее смесью дихлорметана и этилацетата. Затем фильтрат упаривают досуха при пониженном давлении.

Таким образом получают 69,8 г прозрачного масла желтого цвета, которое очищают хроматографией на силикагеле. В качестве элюента используют смесь циклогексан/этилацетат 80/20.

Получают 57,21 г 1,1-диметилового эфира 3-[(фенилметокси)имино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{17}H_{24}N_2O_3$ ($M = 304,39$ г) в виде масла бледно-желтого цвета. Выход составляет 85%.

Растворяют 24,82 г (0,0815 ммоль) полученного ранее оксима в 163 мл этанола, охлажденного до температуры $-10^{\circ}C$ под азотом. Затем добавляют 25 мл комплекса боран-пиридин, а далее по каплям в течение 1 час 15 мин добавляют 204 мл 2н. соляной кислоты. Раствор перемешивают в течение 1 час 15 мин при температуре $-5^{\circ}C$, затем промывают 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и далее маленькими порциями добавляют 35 г карбоната натрия, доводя уровень pH до 7-8.

Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом.

Органические фазы объединяют, сушат над сульфатом натрия, растворитель выпаривают при пониженном давлении. Таким образом получают 39,0 г бесцветной маслянистой жидкости, которую растворяют в 400 мл этилацетата.

Раствор промывают водным раствором 0,05н. соляной кислоты, затем органические фазы объединяют и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Получают 35,5 г бесцветной маслянистой жидкости, которую очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 95/5, затем смесью дихлорметан/этилацетат 80/20.

Таким образом получают 17,89 г 1,1-диметилового эфира 3-[(фенилметокси)амино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{17}H_{26}N_2O_3$ ($M=306,41$ г) в виде бесцветного масла. Выход составляет 72%.

Растворяют 6,72 г (21,9 ммоль) полученного ранее пиперидина в 22 мл этилацетата, охлажденного до $-10^{\circ}C$. В течение 30 мин по каплям добавляют 28 мл 4,0 М раствора безводной хлористоводородной кислоты в этилацетате.

Через 1 час при температуре $0^{\circ}C$ добавляют 40 мл этилового

эфира, остаток дигидрохлорида отфильтровывают и промывают этиловым эфиром.

Таким образом получают 3,87 г твердого вещества белого цвета.

Кристаллизацией фильтрата получают еще 1,80 г целевого продукта.

Полученный продукт помещают в 60 мл 1н. гидроксида натрия и 120 мл этилацетата. После декантирования водную фазу насыщают хлоридом натрия, затем экстрагируют два раза этилацетатом. Органические фазы объединяют и сушат над сульфатом магния, затем упаривают досуха при пониженном давлении.

Указанным образом получают 3,67 г N-(фенилметокси)-3-пиперидиамина с общей формулой $C_{12}H_{18}N_2O$ ($M=206,29$ г), что соответствует выходу 81%.

Растворяют 518 мг (2,5 ммоль) полученного ранее соединения в 5 мл безводного дихлорметана, затем добавляют 0,5 мл ТЕА.

Полученную беловатую суспензию охлаждают до $-65^{\circ}C$, затем в течение 15 мин добавляют 12,5 мл 0,10 М раствора дифосгена в дихлорметане.

После взаимодействия в течение 45 мин бесцветный раствор разбавляют 15 мл дихлорметана и обрабатывают 15 мл воды.

Смесь декантируют, затем водную фазу экстрагируют 20 мл дихлорметана.

Объединенные органические фазы сушат над сульфатом магния, затем концентрируют досуха при пониженном давлении. Таким образом получают масло бледно-желтого цвета, которое очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетата 90/10, затем смесью дихлорметан/этилацетат 80/20.

Таким образом получают 196 мг целевого соединения с общей формулой $C_{13}H_{16}N_2O_2$, ($M=232,28$ г) в виде бесцветного масла. Выход составляет 34%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,59 (м) и 1,93-2,18 (м): $N-CH-CH_2-CH_2$; 2,73 (дт), 2,94 (дт), 3,17 (дт) и 3,40 (дд): CH_2-N-CH_2 ; 3,29 (т): $N-CH$; 4,89 (д): $N-O-CH_2-(C_6H_5)$; 7,38: C_6H_5 .

ИК (CHCl₃): 1747; 1498 см⁻¹.

Масс-спектр (EI) m/z: [M]⁺ = 232, 91.

Пример 19b

6-(Ацетилокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он

Растворяют 95 мг (0,41 ммоль) соединения, полученного в примере 19а, в 5 мл метанола, добавляют 8 мг 10%-ного Pd/C, затем суспензию помещают в атмосферу водорода при нормальном давлении в течение 1 час при температуре 25°C, далее катализатор отфильтровывают.

После выпаривания растворителя при пониженном давлении получают 70 мг кристаллов белого цвета.

Кристаллы растворяют в 2 мл безводного дихлорметана. Раствор охлаждают до -10°C под азотом. Далее добавляют 70 мкл пиридина, затем 40 мкл уксусного ангидрида и перемешивают в течение 20 мин. Концентрируют при пониженном давлении и получают 75 мг кристаллов белого цвета, которые очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 80/20.

Получают 49 мг целевого соединения (M=184,20 г) в виде твердого вещества белого цвета. Выход составляет 65%.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,60-2,2: N-CH-CH₂-CH₂; 2,24 (с): CH₃; 2,95 (д) и 3,54 (дм): N-CH₂-CH; 3,07 (дт) и 3,54 (уш.дд): N-CH₂-CH₂; 3,94 (уш.т): O=C-N-CH.

ИК (CHCl₃): 1798; 1764 см⁻¹.

Масс-спектр (EI) m/z: [M]⁺ = 184, 142, 125, 43.

Пример 19с

6-(Бензоилокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он

Повторяют условия примера 19b, взяв в качестве исходного 205 мг соединения, полученного в примере 19а, и 200 мг бензойного ангидрида.

Таким образом получают 64 мг целевого соединения с общей формулой C₁₃H₁₄N₂O₃ (M=246,27 г) с выходом 30%.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,64-1,95 (м) и 2,10-2,35 (м): CH-CH₂-CH₂; 3,02 (д) и 3,65

(дм): $N-\underline{CH}_2-\underline{CH}$; 3,13 (дт) и 3,55 (уш.дд): $N-\underline{CH}_2-\underline{CH}_2$; 4,09 (уш.т): $O=C-N-\underline{CH}$; 7,49 (м): 7,65 (тт); 8,12 (м): C_5H_5 .

ИК (CHCl₃): 1774, 1756; 1602, 1585, 1495 см⁻¹.

Масс-спектр (EI) m/z: [M]⁺ = 246, 105, 77.

Пример 19d

6-(1-Оксопропоксид)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он

Повторяют условия примера 19с, взяв в качестве исходного 163 мг соединения, полученного в примере 19а, и 70 мкл хлорида пропионила.

Таким образом получают 17 мг целевого соединения с общей формулой $C_9H_{14}N_2O_3$ (M=198,23 г) с выходом 12%.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,25 (т): $O=C-\underline{CH}_2-\underline{CH}_3$; 1,65 (м), 1,78 (м) и 2,10 (м): $N-\underline{CH}-\underline{CH}_2-\underline{CH}_2$; 2,52 (м) $O=C-\underline{CH}_2-\underline{CH}_3$; 2,94 (д) и 3,55 (уш.д): $N-\underline{CH}_2-\underline{CH}$; 3,07 (дт) и 3,48 (дд): $N-\underline{CH}_2-\underline{CH}_2$; 3,93 (м): $N-\underline{CH}_2-\underline{CH}$.

ИК (CHCl₃): 1792; 1763 см⁻¹.

Масс-спектр (EI) m/z: [M]⁺ = 198, 170, 142, 125, 97, 57.

Пример 19е

6-[[(4-Метилфенил)сульфонил]окси]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он

Повторяют условия примера 19d, взяв в качестве исходного 139 мг соединения, полученного в примере 19а, и 126 мг тозилхлорида.

Таким образом получают 77 мг целевого соединения с общей формулой $C_{13}H_{16}N_2O_4S$ (M=296,35 г) с выходом 44%.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,55 и 2,99 (м) : $N-\underline{CH}-\underline{CH}_2-\underline{CH}_2$; 2,45 (с): CH_3 ; 2,89 (д), 3,00 (дт), 3,29 (дт) и 3,39 (дд): $\underline{CH}_2-N-\underline{CH}_2$; 4,04 (м): $N-\underline{CH}$; 7,35 и 7,91 [AA'BB'] $CH_3-C_6H_4-SO_2$.

ИК (CHCl₃): 1775; 1599, 1495, 1383; 1193, 1180 см⁻¹.

Масс-спектр (EI) m/z: [M]⁺ = 296, 155, 141, 125, 91.

Пример 19f

6-[(Метилсульфонил)окси]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он

Повторяют условия примера 19е, взяв в качестве исходного

211 мг соединения, полученного на стадии 19а, и 80 мкл мезилхлорида.

Таким образом получают 50 мг целевого соединения с общей формулой $C_{17}H_{12}N_2O_4S$ ($M=220,25$ г) с выходом 25%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,56 и 2,38 (м): $N-CH-CH_2-CH_2$; 3,00 (д), 3,12 (дт) и 3,49 (м): $N-(CH_2)_2$; 3,26 (с): CH_3 ; 4,12 (м): $N-CH$.

ИК ($CHCl_3$): 1775; 1381, 1187 cm^{-1} .

Масс-спектр (EI) m/z : $[M]^+ = 220, 141, 125, 97, 79$.

Пример 19g

6-[[(4-Нитрофенил) сульфонил] окси]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он

Повторяют условия примера 19f, взяв в качестве исходного 270 мг соединения, полученного в примере 19а, и 283 мг 4-нитробензолсульфонилхлорида.

Таким образом получают 205,5 мг целевого соединения с общей формулой $C_{12}H_{13}N_3O_6S$ ($M=327,32$ г) с выходом 54%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,64 (дт), 1,84 (м), 1,99 (м), 2,31 (дм): $NCH-CH_2-CH_2$; 2,94 (д), 3,30 (дт), 3,04 (дт), 3,40 (уш.дд): $N(CH_2)_2$; 4,14: $O=C-N-CH$; 8,25 и 8,41 [AA'BB']: $NO_2-C_6H_4SO_2$.

ИК ($CHCl_3$): 1776; 1610, 1590, 1538; 1393, 1191 cm^{-1} .

Масс-спектр (EI) m/z : $[M]^+ = 327, 186, 141, 125, 111$.

Пример 20

6-[[(4-Метилфенил) сульфонил] амино]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он

Растворяют 5 г (25,1 ммоль) 1,1-диметилэтилового эфира 3-оксо-1-пиперидинкарбоновой кислоты (приводится в J. Med. Chem. 1986, 29, 224-229) ($C_{10}H_{17}NO_3$, $M = 199,251$ г) в 50 мл дихлорметана.

Затем к раствору добавляют 4,67 тозилгидразина и оставляют взаимодействовать в течение 2 час при перемешивании, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают с количественным выходом 9,56 г 1,1-диметилэтилового эфира 3-[2-[(4-метилфенил)сульфонил]гидразоно]-

1-пиперидинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{17}H_{25}N_3O_4S$ ($M=367,47$ г).

Смешивают в инертном газе 4,5 г полученного ранее соединения (12,2 ммоль), 90 мл смеси метанол/тетрагидрофуран 50/50 и несколько кристалликов бромкрезолового зеленого.

Далее добавляют 1,62 г $NaBH_3CN$, охлаждают до температуры от 0 до 5°C и вводят, поддерживая уровень pH среды в интервале от 3,8 до 5,4, 0,7 М раствора газообразного хлорида водорода в метаноле.

Оставляют взаимодействовать в течение 2,5 час.

Выпаривают при пониженном давлении 2/3 растворителей, затем добавляют 200 мл дихлорметана и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия.

Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 4,48 г 1,1-диметилового эфира 3-[2-[(4-метилфенил)сульфонил]гидразино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{17}H_{27}N_3O_4S$ ($M=369,486$ г). Выход составляет 99%.

Смешивают в инертном газе при температуре 0°C 4,48 г полученного ранее соединения и 9 мл этилацетата.

Добавляют 30 мл 4 М раствора газообразного хлорида водорода в этилацетате, перемешивают в течение 15 мин, затем фильтруют и промывают гидрохлорид этилацетатом. Сушат при пониженном давлении и получают 3,48 г дигидрохлорида 2-(3-пиперидинил)гидразида 4-метил-бензолсульфоновой кислоты с общей формулой $C_{12}H_{19}N_3O_2S, 2HCl$ ($M=342,289$ г). Выход соответствует 84%.

Затем растворяют 3,48 г ранее полученного соединения и 5 мл деионизованной воды. При интенсивном перемешивании добавляют 10,2 мл водного раствора 2н. гидроксида натрия.

После 1-2 мин взаимодействия образуется осадок. Далее перемешивают в течение 10 мин, затем осадок отфильтровывают и промывают водой, затем этилацетатом.

Полученное твердое вещество сушат при пониженном давлении.

Таким образом получают 2,21 г 2-(3-пиперидинил)гидразида 4-метил-бензолсульфоновой кислоты с общей формулой $C_{12}H_{19}N_3O_2S$

(M=269,328 г). Соответствующий выход 81%.

Смешивают в инертном газе 500 мг (1,85 ммоль) полученного ранее амина и 20 мл тетрагидрофурана.

К полученной суспензии добавляют при температуре в интервале от 0 до 5°C 112 мкл дифосгена, затем 517 мкл ТЕА и 23 мг DMAP.

Оставляют взаимодействовать при перемешивании и повышают температуру до 20°C.

Далее разбавляют этилацетатом, затем промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем деминерализованной водой.

Органическую фазу сушат над сульфатом магния, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Получают 769 мг сырого продукта, который растворяют в 7 мл дихлорметана и 517 мкл ТЕА.

Оставляют взаимодействовать на ночь при перемешивании.

Разбавляют дихлорметаном, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Полученную пену (395 мг) очищают хроматографией на силикагеле с использованием смеси дихлорметан/этилацетат 80/20.

Получают 44 мг целевого соединения с общей формулой $C_{13}H_{17}N_3O_2S$ (M=295,362 г). Выход соответствует 8%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,55-1,80 (м) и 2,18 (м): $N-CH-CH_2-CH_2$; 2,42 (с): CH_3 ; 2,88 (д) и 2,93 (м); $N-CH_2-CH$; 3,18-3,32 (м): $N-CH_2-CH_2$; 4,08 (м): $N-CH-CH_2$; 6,98 (уш.с): NH.

ИК ($CHCl_3$): 3264, 1737, 1599, 1490 cm^{-1} .

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией)
m/z: $[M + Na]^+ = 318$, $[M + H]^+ = 296$.

Пример 21

6-[(4-Метилфенил)сульфонил]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он

Растворяют в 3 мл безводного дихлорметана 305 мг (1,52 ммоль) 1,1-диметилэтилового эфира 3-амино-1-пиперидинкарбоновой кислоты (приводится в J. Med. Chem. 1992, 35, 4334-4343), с общей формулой $C_{10}H_{20}N_2O_2$ (M=200,282 г).

Далее добавляют 212 мкл ТЕА, затем охлаждают до 5°C и добавляют 278 мг тозилхлорида. Перемешивают, повышая температуру до 20°C и оставляют взаимодействовать в течение 2 час.

Далее разбавляют дихлорметаном и промывают сначала 10%-ным водным раствором винной кислоты, а затем буферным раствором с рН=7.

Разделяют и сушат органическую фазу над сульфатом магния, затем выпаривают растворитель при пониженном давлении. Таким образом получают масло, которое очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 9/1.

Получают 440 мг 1,1-диметилэтилового эфира 3-[[(4-метилфенил) сульфонил] амино-1-пиперидинкарбоновой кислоты (приводится в J. Med. Chem. 1992, 35, 4334-4343) с общей формулой $C_{17}H_{26}N_2O_4S$, (M=354,472 г). Соответствующий выход 82%.

Смесь 425 мг полученного ранее соединения и 2,1 мл смеси трифторуксусная кислота/дихлорметан 50/50 охлаждают до температуры от 0 до 5°C.

Выдерживают, перемешивая, при температуре 5°C в течение 30 мин.

Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении и получают 403 мг трифторацетата 4-метил-N-(3-пиперидинил)-бензолсульфонамида с общей формулой $C_{14}H_{19}F_3N_2O_4S$ (M=368,377 г).

Суспендируют 228 мг ранее полученного соединения в 2 мл метанола. Обработывают избытком смолы DOWEX 21K 20-50 Mesh, активированной гидроксидом натрия.

Фильтруют, ополаскивают смолу в метаноле, затем фильтрат упаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 123 мг 4-метил-N-(3-пиперидинил)-бензолсульфонамида с общей формулой $C_{12}H_{18}N_2O_2S$ (M=254,353 г).

Растворяют в инертном газе 118 мг ранее полученного амина в 1,2 мл дихлорметана.

Далее последовательно вводят 98 мкл ТЕА, затем 28 мкл дифосгена. Оставляют взаимодействовать при перемешивании в течение 30 мин при температуре от 0 до 5°C. Разбавляют дихлорметаном, органическую фазу промывают 10%-ным раствором винной кислоты, затем водой. После сушки над сульфатом натрия,

фильтрования и выпаривания растворителя при пониженном давлении сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле, взяв в качестве элюента смесь дихлорметан/ацетон 95/5.

Таким образом получают 112 мг хлорида 3-[[(4-метилфенил)сульфонил]амино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{13}H_{17}ClN_2O_3S$ ($M=316,308$ г). Выход составляет 76%.

В инертной атмосфере смешивают 10 мг гидрида натрия (55-65%-ая суспензия в масле) и 2 мл безводного тетрагидрофурана.

Затем добавляют 71 мг ранее полученного продукта.

Перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляют 12 мкл уксусной кислоты и 2 мл фосфатного буферного раствора с $pH=7$.

Перемешивают еще в течение 5 мин, затем добавляют 5 мл этилацетата, декантируют, затем повторно экстрагируют этилацетатом. Разделяют и сушат органическую фазу над сульфатом магния, фильтруют, выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Указанным образом получают 65 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/ацетон 95/5.

Таким образом получают 40 мг целевого соединения с общей формулой $C_{13}H_{16}N_2O_3S$ ($M=280,348$ г). Выход составляет 64%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков (два конформера присутствуют в пропорции 90/10):

1,46 (м), 1,76 (м) и 2,08 (дм): $NCH-CH_2-CH_2$; 2,44 (с) и 2,45 (с): CH_3 ; 2,82 (д) и 2,98 (м) и 3,28-3,50 (м): $-N-(CH_2)_2$; 4,55 (м) и 4,65 (м): $CO-N-CH$; 7,33 и 7,78, 7,35 и 8,02 [AA'BB'] $CH_3-C_6H_4-SO_2$.

ИК ($CHCl_3$): 1758, 1598, 1995, 1367, 1169 cm^{-1} .

Масс-спектр (EI) m/z: $[M]^+ = 280, 216, 155, 125, 97, 91$.

Пример 22

6-Окса-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он

Смешивают в инертном газе 5 мл дихлорметана и 68 мг гидрохлорида 1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-3-ола ($M=135,5$ г) (приводится Chem. Pharm. Bull. 30(10)3617-3623(1982)).

Добавляют 33 мкл дифосгена и перемешивают в течение 5 мин при температуре 0°C. Затем добавляют 140 мкл ТЕА и 61 мг DMAP.

Оставляют взаимодействовать при комнатной температуре в течение 2 час, далее разбавляют дихлорметаном и промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем водой. Декантируют и сушат органическую фазу над сульфатом магния. Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Таким образом получают 5 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 95/5.

Указанным образом получают 3 мг целевого соединения с общей формулой $C_6H_7NO_2$ ($M=125$ г). Выход составляет 5%.

Пример 23

Фенилметилловый эфир транс-3-бензоил-2-оксо-4-окса-1,3- диазабицикло[3.2.1]октан-7-карбоновой кислоты

Смешивают в инертном газе 5,50 г (13,7 ммоль) 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-(фенилметил)ового эфира цис-4-[(метилсульфонил)окси]-1,2-пирролидинкарбоновой кислоты (приводится в J. Org. Chem. 1991, 56, 3009-3016) с общей формулой $C_{18}H_{25}NO_7S$ ($M=399,466$ г) и 110 мл диметилформаида, затем добавляют 2,58 г N-гидроксифталимида, затем 1,52 г бикарбоната калия.

Нагревают при перемешивании до температуры 100°C и поддерживают реакционную смесь при указанной температуре в течение 4 час.

Охлаждают до 20°C, добавляют смесь 220 мл воды и льда, затем экстрагируют изопропиловым эфиром.

Сушат над сульфатом магния, затем упаривают досуха при пониженном давлении.

Остаток хроматографируют на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 90/10.

Таким образом получают 3,06 г 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-(фенилметил)ового эфира транс-4-[(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)окси]-1,2-пирролидинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{25}H_{26}N_2O_7$ ($M=466,494$ г). Выход соответствует 47%.

Растворяют 3,24 г (6,94 ммоль) фталамида, полученного как указано ранее, в 33 мл дихлорметана.

Добавляют 372 мкл гидрата гидразина.

Перемешивают еще в течение 2 час 30 мин при температуре 20°C.

Образовавшийся осадок отфильтровывают, ополаскивают дихлорметаном, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Получают 2,91 г сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 90/10, затем 80/20 и 50/50.

Таким образом получают суммарно 942 мг 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-(фенилметил)ового эфира транс-4-(аминоокси)-1,2-пирролидинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{17}H_{24}N_2O_5$ (M=336,39 г). Выход соответствует 40%.

Смешивают в инертном газе 853 мг ранее полученного соединения (2,53 ммоль) и 8,5 мл безводного дихлорметана.

Охлаждают до температуры от 0 до 5°C, затем добавляют 706 мкл ТЕА и 588 мкл бензоилхлорида.

Перемешивают в течение 10 мин при температуре от 0 до 5°C, затем температуру повышают до 20°C и оставляют взаимодействовать еще в течение 30 мин.

Органическую фазу промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем водой. Декантируют и сушат органическую фазу над сульфатом натрия, растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 1,38 г продукта, который смешивают с 25 мл дихлорметана. Охлаждают до температуры от 10 до 15°C и добавляют 123 мкл гидразингидрата.

Оставляют взаимодействовать при перемешивании при температуре 20°C в течение 2,5 час.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Указанным образом получают 1,13 г сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 80/20.

Получают 948 мг 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-(фенилметил)ового эфира транс-4-[(бензоиламино)окси]-1,2-пирролидинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{24}H_{28}N_2O_6$

($M=440,50$ г). Общий выход 85%.

Растворяют при перемешивании 948 мг ранее полученного соединения в 2 мл этилацетата.

Охлаждают до температуры от 0 до 5°C, затем добавляют в один прием 4,7 мл приблизительно 4,6 М раствора газообразного хлорида водорода в этилацетате.

Через 1 час растворитель выпаривают при пониженном давлении и продукт промывают 3 раза этиловым эфиром.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении. Таким образом получают 842 мг фенилметилового эфира транс-4-[(бензоиламино)окси]-1,2-пирролидинкарбоновой кислоты в виде рыхлой пены белого цвета с общей формулой $C_{19}H_{20}N_2O_4, HCl$ ($M=376,84$ г).

Выход является количественным.

Растворяют 47 мг (0,125 ммоль) полученного ранее гидрохлорида в инертном газе в 0,5 мл дихлорметана. Добавляют 25,2 мкл пиридина, затем охлаждают до температуры от 0 до 5°C и добавляют 9,5 мкл дифосгена.

Повышают температуру до 20°C, разбавляют дихлорметаном, затем реакцию смесь промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты и затем водой.

Органическую фазу декантируют и сушат над сульфатом натрия. Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 43,8 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 90/10.

Получают 34,9 мг фенилметилового эфира транс-4-[(бензоиламино)окси]-1-(хлоркарбонил)-2-пирролидинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{20}H_{19}ClN_2O_5$ ($M=402,83$ г). Выход составляет 69%.

Растворяют 13 мг (0,032 ммоль) ранее полученного соединения в 4 мл толуола.

Добавляют 9 мкл ТЕА и 7,8 мг DMAP.

Оставляют на ночь при нагревании до температуры 100°C.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении, затем остаток очищают хроматографией с элюированием дихлорметаном.

Таким образом получают 4,3 мг целевого соединения с общей формулой $C_{20}H_{18}N_2O_5$ ($M=336,37$ г). Выход составляет 40%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,97 (ддд) и 2,85 (ддд): $N-O-CH-CH_2-CH$; 3,80 (дд) и 4,14 (дд): $N-O-CH-CH_2-N$; 4,75 (дд): $N-CH-CH_2$; 4,93 (т): $N-O-CH-CH_2$; 5,04 и 5,31 [AB]: $O-CH_2-C_6H_5$; 7,77: и 7,25-7,50 (м) $CH_2-C_6H_5$ и $OC-C_6H_5$.

ИК ($CHCl_3$): 1735; 1612, 1575, 1496 cm^{-1} .

Пример 24

3-Бензоил-1,3-диазабицикло[2.2.2]октан-2-он

В атмосфере азота растворяют 2,4 г (10 ммоль) гидрохлорида N-4-(пиперидинил)-бензамида (приводится в J. Med. Chem. EN. 17(1974), 736-739), с общей формулой $C_{12}H_{16}N_2O$ в 30 мл дихлорметана.

Охлаждают до температуры $0^\circ C$ и при перемешивании добавляют 2,8 мл ТЕА и 0,66 мл дифосгена.

Через несколько минут разбавляют дихлорметаном, затем промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты и водой. Органическую фазу декантируют, сушат над сульфатом магния и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Очищают на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 90/10.

Получают 1,62 г хлорида 4-(бензоиламино)-1-пиперидин-карбоновой кислоты с общей формулой $C_{13}H_{15}ClN_2O_5$ ($M=266,5$ г). Выход соответствует 61%.

В атмосфере азота растворяют 1,21 г (48 ммоль) полученного ранее соединения в 37 мл тетрагидрофурана.

Раствор охлаждают до температуры $-78^\circ C$, затем добавляют по каплям 5 мл 1М раствора бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране.

Поддерживают при температуре $-78^\circ C$ в течение 15 мин, затем повышают температуру до комнатной и оставляют взаимодействовать еще в течение 1 час.

Раствор охлаждают до температуры $0^\circ C$, затем добавляют 720 мкл уксусной кислоты, при этом образуется осадок. Разбавляют этилацетатом, промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты

и фосфатным буферным раствором с pH=7,0.

Органическую фазу декантируют и сушат над сульфатом магния. Фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 90/10.

Указанным образом после перекристаллизации из этилового эфира получают 0,214 г целевого соединения с общей формулой $C_{18}H_{14}N_2O_2$ (M=230 г). Выход составляет 20%.

Спектр 1H -ЯМР (DMSO, 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,71-2,02 (м): $(\underline{CH}_2)_2-CHN$; 3,14 (т): $N-(CH_2)_2$; 4,84 (м): $(CH_2)_2-CHN$; 7,39-7,65 (м): C_6H_5 .

ИК ($CHCl_3$): 1735, 1682; 1618, 1602, 1582; 1488 cm^{-1} .

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией)
m/z: $[2M + Na]^+ = 483$; $[M + Na + CH_3CN]^+ = 294$; $[M + Na]^+ = 253$.

Пример 25

Дифенилметилловый эфир транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Смешивают в инертной атмосфере 15 мл дихлорметана и 197 мг (0,633 ммоль) дифенилметилового эфира транс-5-гидрокси-2-пиперидинкарбоновой кислоты (приводится в Res. Trav. Chim. (1959), 78, 648-658) с общей формулой $C_{19}H_{21}NO_3$.

Охлаждают до температуры $0^\circ C$, затем последовательно добавляют 42 мкл дифосгена, 177 мкл ТЕА и далее 77 мг DMAP. Оставляют взаимодействовать 4 час при комнатной температуре.

Далее реакционную смесь промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем насыщенным раствором хлорида натрия в воде.

Органические фазы объединяют и сушат над сульфатом магния, растворитель выпаривают при пониженном давлении и получают 195 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием дихлорметаном с добавкой 0,1% воды.

Получают масло, которое перекристаллизовывают из смеси пентан/этиловый эфир.

Указанным образом получают 108 мг целевого соединения в виде кристаллов белого цвета с общей формулой $C_{20}H_{19}NO_4$

($M=337,338$ г). Выход составляет 51%.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,86 (м) и 2,03 (м): $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$; 2,27 (м): $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$; 3,07 (д) и 3,29 (м): $\text{N-CH}_2\text{-CHO}$; 4,31 (дд): N-CH-CH_2 ; 4,73 (м): $\text{N-CH}_2\text{-CHO}$; 6,93 (с): $\text{CO}_2\text{-CH-(C}_6\text{H}_5)_2$; 7,27-7,41 (м): $\text{CH(C}_6\text{H}_5)_2$.

ИК (CHCl_3): 1788, 1736; 1496 cm^{-1} .

Масс-спектр (ВИМС) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 360$; $[\text{M} + \text{Li}]^+ = 344$; $[\text{M}]^+ = 337, 167$.

Пример 26а

(4-Нитрофенил)метилловый эфир транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Смешивают в инертной атмосфере 66 мл дихлорметана и 1 г (3,56 ммоль) (4-нитрофенил)метилового эфира транс-5-гидрокси-2-пиперидинкарбоновой кислоты с общей формулой $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ ($M=280,282$ г).

Охлаждают до температуры 0°C , затем добавляют 0,24 мл дифосгена. Оставляют взаимодействовать при перемешивании в течение 10 мин при температуре 0°C , затем температуру повышают до комнатной. Растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Осадок растворяют в 66 мл толуола и добавляют 0,99 мл ТЕА.

Колбу помещают на масляную баню с температурой 110°C и выдерживают в течение 15 мин. Затем дают смеси охладиться до комнатной температуры.

Промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем насыщенным раствором хлорида натрия в воде.

Органическую фазу сушат над сульфатом магния, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Указанным образом получают 0,885 г сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 85/15.

Таким образом получают 0,184 г целевого соединения с общей формулой $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ ($M=306,276$ г) в виде масла желтого цвета.

Выход соответствует 17%.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,92 (м) и 2,07 (м): N-CH-CH₂-CH₂-CO; 2,22 (м) и 2,30 (м): N-CH-CH₂-CH₂-CO; 3,17 (д) и 3,35 (дм): N-CH₂-CHO; 4,28 (дд): N-CH-CH₂; 4,79 (м): N-CH₂-CHO; 5,33 [AB]: CO₂-CH₂-C₆H₄NO₂; 7,56 и 8,25 [AA'BB']: CH₂-C₆H₄-NO₂.

ИК (CHCl₃): 1791, 1745; 1609, 1526, 1495 см⁻¹.

Масс-спектр (EI) m/z: [M]⁺ = 306, 262, 136, 126, 82, 55.

Пример 26b

Транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновая кислота

Смешивают 140 мг (0,457 ммоль) сложного эфира, полученного в примере 26а, 7 мл ацетона и 28 мг 20%-ного Pd/C в качестве катализатора.

Оставляют взаимодействовать при перемешивании в течение 25 мин в атмосфере водорода при нормальном давлении.

Катализатор отфильтровывают и затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 137 мг целевого соединения с общей формулой C₇H₉NO₄ (M=171,152 г) в виде масла в смеси с 1 моль п-толуидина. Выход составляет 97%.

Спектр ¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,84 (м) и 1,95-2,05 (м): N-CH-CH₂-CH₂-CO; 3,13 (д) и 3,24 (дд): N-CH₂-CHO; 4,02 (дд): N-CH-CH₂; 4,81 (дм): N-CH₂-CHO.

Пример 26с

Метилловый эфир транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Растворяют 17,25 мг (0,1 ммоль) кислоты, полученной в примере 26b, в 3 мл дихлорметана.

Обрабатывают избытком диазометана в растворе дихлорметана, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Указанным образом получают 30 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью толуол/этилацетат 90/10.

Получают 6,7 мг целевого соединения (M=485,187 г). Выход составляет 36%.

Пример 27(4-Нитрофенил)метиловый эфир цис-7-оксо-6-окса-1-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

В атмосфере азота вводят 0,802 г (2,034 ммоль) трифторацетата (4-нитрофенил)метилового эфира цис-5-гидрокси-2-пиперидинкарбоновой кислоты (приводится в *Rec. Trav. Chim.* (1959), 78, 648-658) с общей формулой $C_{13}H_{16}N_2O_5, CF_3CO_2H$ (M=394,303 г) в 40 мл дихлорметана и охлаждают до температуры 0°C. Добавляют 0,135 мл дифостена. Перемешивают в течение 15 мин при температуре 0°C, повышают температуру до комнатной и продолжают перемешивание в течение 35 мин.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Растворяют указанный продукт в 40 мл толуола и 1,1 мл триэтиламина. Реакционную смесь нагревают в течение 35 мин до температуры 100°C, затем оставляют охлаждаться до комнатной температуры.

Промывают водой, затем фосфатным буферным раствором с pH=7.

Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Указанным образом получают 0,56 г сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/ацетон 95/5.

Таким образом получают 110 мг целевого соединения с общей формулой $C_{14}H_{14}N_2O_6$, (M=306,275 г) в виде масла. Выход составляет 17%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,80-1,94 и 2,10-2,45: N-CH-CH₂-CH₂-CO; 3,07 (д), 3,04 (дм) и 3,86 (дд): CH-N-CH₂; 4,80 (т): O=C-O-CH; 5,28 и 5,43 [AB]: O=C-O-CH₂-C₆H₅; 7,61 и 8,24 [AA'BB'] C₆H₄NO₂.

ИК ($CHCl_3$): 1801, 1794, 1745, 1704; 1609, 1525, 1498 cm^{-1} .

Масс-спектр (EI) m/z: [M]⁺ = 306, 262, 136, 126, 83, 55.

Пример 28а

1-Пропенилтрифенилфосфониевая соль фенолметилового эфира транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Стадия А: Фенилметилловый эфир цис-5-гидрокси-1-(трифтороацетил-2-пиперидинкарбоновой кислоты)

Растворяют в инертной атмосфере 6,19 г (22,77 ммоль) гидрохлорида фенолметилового эфира 5-гидрокси-2-пиперидинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{13}H_{18}ClNO_3$ (M=271,746 г) (приводится в Res. Trav. Chim. (1959), 78, 648-658) в 80 мл безводного дихлорметана.

Охлаждают до температуры 5°C и добавляют 9,5 мл ТЕА, затем по каплям 6,46 мл трифторуксусного ангидрида.

Оставляют взаимодействовать при перемешивании при температуре 5°C в течение 1 час, затем разбавляют дихлорметаном, промывают последовательно 10%-ным водным раствором винной кислоты, водным фосфатным буферным раствором с pH=7 и насыщенным раствором хлорида натрия в воде.

Органическую фазу декантируют и сушат над сульфатом магния. Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 10 г масла красного цвета, которое растворяют в 100 мл метанола. Охлаждают до температуры 10°C и медленно добавляют при максимальной температуре 20°C 6,8 г (78 ммоль) бикарбоната натрия в растворе в 100 мл воды.

Оставляют взаимодействовать при перемешивании при температуре 20°C в течение 30 мин, экстрагируют дихлорметаном.

Органическую фазу декантируют, промывают насыщенным раствором хлорида натрия в воде и сушат над сульфатом магния.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении и таким образом получают 7,6 г масла оранжевого цвета, которое очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 95/5.

Таким образом получают 6 г целевого соединения с общей формулой $C_{15}H_{16}F_3NO_4$ (M=331,294 г). Выход составляет 68%.

Стадия В: Фенилметилловый эфир транс-5-[(2-пропенилокси)амино]-1-(трифтороацетил)-2-пиперидинкарбоновой

кислоты

Вводят 1,74 г (5,26 ммоль) полученного ранее спирта в 29 мл ацетонитрила. Охлаждают до температуры -40°C и добавляют при указанной температуре 0,61 мл 2,6-лутидина ($\text{C}_5\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$), затем 0,91 мл трифторметансульфонового ангидрида.

Оставляют взаимодействовать при перемешивании в течение 30 мин при температуре -40°C . Затем добавляют при той же температуре в течение 1 мин 0,7 мл (10,52 ммоль) О-аллилгидроксиламина.

Температуру повышают до 0°C , затем добавляют еще 0,61 мл 2,6-лутидина и оставляют взаимодействовать на ночь (15 час) при температуре приблизительно 5°C , затем еще на 2 час при температуре 20°C .

Далее разбавляют дихлорметаном, промывают водным раствором бикарбоната натрия, затем 10%-ным водным раствором винной кислоты и насыщенным раствором хлорида натрия в воде.

Органическую фазу декантируют, сушат над сульфатом магния и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 2,1 г масла желтого цвета, которое очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью толуол/этилацетат 90/10.

Получают 1,23 г целевого соединения с общей формулой $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ ($M=386,374$ г). Выход составляет 61%.

Стадия С: Фенилметилловый эфир транс-5-[(2-пропенилокси)амино]-2-пиперидинкарбоновой кислоты

Растворяют в инертной атмосфере 1,41 г (3,65 ммоль) полученного ранее соединения в 25 безводного метанола.

Охлаждают до температуры от 0 до 5°C , затем делают 3 добавления 145 мг NaBH_4 с интервалами в 45 мин.

Затем реакционную смесь подкисляют до $\text{pH} = 2$ предварительно охлажденным до 5°C 1н. водным раствором соляной кислоты.

Экстрагируют этилацетатом.

Водную фазу охлаждают до температуры 5°C , добавляют 100 мл этилацетата и обрабатывают насыщенным раствором карбоната натрия до получения pH в интервале от 8,5 до 9.

Затем амин экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу

промывают насыщенным раствором хлорида натрия в воде, затем сушат над сульфатом магния и упаривают растворитель при пониженном давлении.

Таким образом получают 0,628 г целевого продукта с общей формулой $C_{16}H_{22}N_2O_3$ ($M=290,364$ г).

Выход составляет 59%.

Стадия D: Фенилметилловый эфир транс-7-оксо-6-(2-пропенилокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Растворяют в инертной атмосфере 103 мг (0,35 ммоль) полученного ранее амина в 35 мл безводного дихлорметана.

Раствор охлаждают до температуры от 0 до 5°C и добавляют по каплям при указанной температуре 0,1 мл ТЕА, затем 21 мкл дифосгена.

Оставляют взаимодействовать при перемешивании в течение 15 мин при температуре от 0 до 5°C, затем температуру поднимают до 20°C и добавляют 42 мг DMAР. Продолжают перемешивать при температуре 20°C в течение приблизительно 5 час.

Разбавляют дихлорметаном, промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем водой.

Органическую фазу сушат над сульфатом магния и упаривают растворитель при пониженном давлении.

Таким образом получают 70 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 98/2.

Получают 48 мг целевого продукта с общей формулой $C_{17}H_{20}N_2O_4$ ($M=316,36$ г). Выход составляет 43%.

ИК ($CHCl_3$): 1750; 1642; 1600, 1496 cm^{-1} .

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией)
 m/z : $[M + Na + CH_3CN]^+ = 380$; $[M + Na]^+ = 339$; $[M + H]^+ = 317$.

Стадия E: 1-Пропенилтрифенилфосфониевая соль фенилметилового эфира транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Растворяют в инертной атмосфере 202 мг (0,638 ммоль) соединения, полученного на стадии D, в 5,5 мл безводного дихлорметана.

К полученному раствору при температуре 20°C добавляют

73 мкл уксусной кислоты, затем 369 мг $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$.

После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре образовавшуюся N-гидроксимочевину обрабатывают 5,5 мл пиридина и 358 мг комплекса SO_3 -пиридин.

Оставляют взаимодействовать при перемешивании в течение 18 час при температуре 20°C , затем реакцию смесь концентрируют выпариванием растворителя при пониженном давлении.

Растворяют 50 мл дихлорметана и промывают водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают дихлорметан при пониженном давлении.

Указанным образом получают 650 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/ацетон 60/40 с добавкой 0,1% об. ТЕА.

Таким образом получают 280 мг приведенной в названии соли фосфония с общей формулой $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7\text{PS}$ ($M=646,705$ г). Выход составляет 68%.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

2,05 (м), 2,22 (дм) и 2,33 (м): $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2$; 2,95 (д) и 3,30 (дт), $-\text{O}=\text{C-N-CH}_2$; 4,10 (м) и 4,32 (м): $\text{O}=\text{C-N-CH}$ и $\text{O}=\text{C-N-CH}_2\text{-CH}$; 5,12 (с): $\text{COO-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$; 7,36: C_6H_5 и 2,30 (м): $\text{CH}_3\text{-CH}=\text{CH}$; 6,65 и 7,20 $\text{CH}_3\text{-CH}=\text{CH}$; 7,65-7,85 $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$.

ИК (CHCl_3): 1746; 1638, 1605, 1587, 1495 cm^{-1} .

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной и положительной ионизацией) m/z : $[\text{M}_{\text{анион}}]^- = 355$; $[\text{M}_{\text{катион}}]^+ = 303$.

Пример 28b

Натриевая соль фенилметилового эфира транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Растворяют 236 мг (0,364 ммоль) фосфониевой соли, полученной на стадии E примера 28a, в 0,8 мл тетрагидрофурана и добавляют 4 капли воды.

Полученный раствор пропускают через колонку со смолой DOWEX 50WX8 в форме Na^+ при элюировании водой.

После лиофилизации получают 127 мг целевой натриевой соли с общей формулой $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$ ($M=378,339$ г). Выход составляет 92%.

Спектр ^1H -ЯМР (DMSO , 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и

мультиплетность пиков:

1,65-2,02: N-CH-CH₂-CH₂; 2,91 (д) и 3,04 (дт): O=C-N-CH₂;
4,00-4,05: O=C-N-CH и O=C-N-CH₂-CH; 5,20 [AB]: COO-CH₂-C₆H₅; 7,39
(м): C₆H₅.

ИК (вазелиновое масло): 1744; 1495 см⁻¹.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)
m/z: [M]⁻ = 355.

Пример 28с

Фенилметилловый эфир транс-7-оксо-6-[(фенилсульфонил)окси]-1,6- диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Растворяют 48 мг (0,152 ммоль) производного, полученного на стадии D в примере 28а, в 1,2 мл дихлорметана.

К смеси добавляют при температуре 20°C 26 мкл уксусной кислоты, затем 88 мг Pd(PPh₃)₄ и оставляют взаимодействовать при перемешивании в течение 2 час при температуре 20°C.

Разбавляют толуолом и выпаривают растворители при пониженном давлении.

К полученному сырому продукту добавляют 1,5 мл дихлорметана, 25 мкл пиридина и 24 мкл бензолсульфонилхлорида.

Оставляют взаимодействовать при температуре 20°C при перемешивании в течение 1 час, затем повторно добавляют 12,5 мкл пиридина и 10 мкл бензолсульфонилхлорида.

Перемешивают в течение 15 мин при температуре 20°C и разбавляют дихлорметаном.

Затем последовательно промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, фосфатным буферным раствором с рН=7 и насыщенным раствором хлорида натрия в воде.

Органическую фазу сушат над сульфатом магния и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Получают 180 мг масла желтого цвета, которое очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/метил-трет-бутилового эфира 95/5.

Таким образом получают 20 мг целевого соединения с общей формулой C₂₀H₂₀N₂O₆S (M=416,456 г). Выход составляет 31%.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,83 (м) и 2,00-2,25 (м): N-CH-CH₂-CH₂; 3,02 (д) и 3,16 (дм): O=C-N-CH₂; 4,04 (м) и 4,11 (дд): O=C-N-CH и O=C-N-CH₂-CH; 5,21 (с): COO-CH₂-C₆H₅; 7,34 (м): C₆H₅; 7,56 (м), 7,70 (м) и 8,03 (м): O₂S-C₆H₅.

ИК (CHCl₃): 1780, 1738; 1600, 1585, 1498; 1386, 1193 см⁻¹.

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией)
 m/z : $[2M + Na]^+ = 855$; $[M + Na + CH_3CN]^+ = 480$; $[M + Na]^+ = 439$;
 $[MH]^+ = 417$.

Пример 28d

Фенилметилловый эфир транс-7-оксо-6-[(2-тиэнилсульфонил)окси]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Взяв в качестве исходного 100 мг (0,316 ммоль) соединения, полученного на стадии D в примере 28а, повторяют условия предыдущего примера, за исключением того, что вместо бензолсульфохлорида используют 2-тиэнилсульфонилхлорид.

Таким образом получают 8 мг целевого соединения с общей формулой C₁₈H₁₈N₂O₆S₂ (M=422,481 г). Выход составляет 30%.

Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,84 (м) и 2,10-2,25: N-CH-CH₂-CH₂; 3,02 (д) и 3,24 (дт): O=C-N-CH₂; 4,06 (м): O=C-N-CH₂-CH; 4,14 (дд): O=C-N-CH, 5,22 (с): COO-CH₂-C₆H₅; 7,17 (дд): SO₃-C-S-CH=CH; 7,35 (уш.с): C₆H₅; 7,80 (дд): SO₃-C=CH; 7,87 (м): SO₃-C-S-CH.

ИК (CHCl₃): 1780, 1739; 1600, 1503, 1495 см⁻¹.

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией)
 m/z : $[M + Na + CH_3CN]^+ = 867$; $[2M + Na]^+ = 445$; 339, 298, 91.

Пример 28e

Фенилметилловый эфир транс-6-(2-гидрокси-2-оксоэтокси)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Стадия А: Фенилметилловый эфир транс-7-оксо-6-[2-оксо-2-(2-пропенилокси)этокси]-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Растворяют в инертной атмосфере 48 мг (0,15 ммоль) соединения, полученного на стадии D в примере 28а, в 1,5 мл безводного дихлорметана.

Добавляют при температуре 20°C 18 мкл уксусной кислоты,

затем 88 мг $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$ и оставляют взаимодействовать при температуре 20°C перемешивая в течение 1 час.

Фильтруют на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/трет-бутилметилового эфира 7/3.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении и получают 70 мг гидроксимочевины, которую разбавляют 2 мл дихлорметана, затем добавляют 85 мкл ТЕА и 64 мкл бромацетата аллила.

Перемешивают при температуре 20°C в течение 3,5 час.

Промывают последовательно 10%-ным водным раствором винной кислоты, водным буферным раствором с $\text{pH}=7$ и водой.

Органическую фазу сушат и выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Таким образом получают 60 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/метил-трет-бутилового эфира 90/10 с добавкой 0,1% ТЕА.

Получают 22 мг целевого соединения с общей формулой $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$, ($M=374,396$ г). Выход составляет 39%.

Стадия В: Фенилметилловый эфир транс-6-(2-гидрокси-2-оксоэтокси)-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Растворяют в инертной атмосфере 22 мг (0,0587 ммоль) полученного ранее соединения в 1 мл безводного дихлорметана.

Добавляют при температуре 20°C 10 мкл уксусной кислоты и 34 мг $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$ и оставляют взаимодействовать при температуре 20°C, перемешивая в течение 30 мин.

Реакционную смесь упаривают и растворяют в толуоле для удаления уксусной кислоты.

Таким образом получают 49 мг сырого продукта, к которому добавляют 2 мл фосфатного буферного раствора с pH 7, затем промывают 2 раза по 1 мл дихлорметана.

Выпаривают растворитель и получают 46 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием сначала смесью дихлорметан/трет-бутилметилловый эфир 90/10, затем смесью дихлорметан/этанол 60/40.

Указанным образом получают 4,5 мг целевого соединения с

общей формулой $C_{37}H_{37}N_2O_6P$ ($M=636,691$ г). Выход составляет 12%.

Пример 29а

(4-Нитрофенил)метиловый эфир транс-6-бензоил-7-оксо-1,6-
диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Стадия А: 1-(1,1-диметилэтиловый эфир) и 2-[(4-нитрофенил)метиловый эфир] цис-5-(метилсульфонил)окси-1,2-пиперидинкарбоновой кислоты

Растворяют в инертной атмосфере 112 мл дихлорметана, 11,25 г (29,5 ммоль) 1-(1,1-диметилэтилового эфира) и 2-[(4-нитрофенил)метилового эфира] цис-5-гидрокси-1,2-пиперидинкарбоновой кислоты (приводится в *Rec. Trav. Chim.* (1959), 78, 648-658) с общей формулой $C_{18}H_{24}N_2O_7$ ($M=380,398$ г).

Охлаждают до температуры от 0 до 5°C, затем вводят последовательно 5 мл ТЕА, далее 2,44 мл метансульфохлаорида.

Температуру при перемешивании повышают до 20°C и оставляют взаимодействовать в течение 1 час. Затем разбавляют дихлорметаном, промывают 2 раза водой, сушат над сульфатом натрия и выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Таким образом получают 16 г сырого масла, которое очищают хроматографией на силикагеле с элюированием дихлорметаном, содержащим 2% этилацетата.

Получают 9,14 г целевого продукта с общей формулой $C_{19}H_{26}N_2O_9S$ ($M=458,491$ г). Выход составляет 67%.

Стадия В: 1-(1,1-Диметилэтиловый эфир) и 2-[(4-нитрофенил)метиловый эфир] транс-5-азидо-1,2-пиперидинкарбоновой кислоты

Растворяют в инертной атмосфере 11,1 г (24,2 ммоль) полученного ранее мезилата в 111 мл диметилформаида.

Затем добавляют 1,73 г азида натрия NaN_3 .

Нагревают при перемешивании до температуры 80°C и выдерживают при указанной температуре в течение 18 час. Температуру доводят до 20°C, затем диметилформаид выпаривают при пониженном давлении до получения небольшого объема, далее разбавляют этилацетатом и промывают 2н. раствором гидроксида натрия и водой. Сушат над сульфатом магния, затем выпаривают растворители при пониженном давлении.

Полученный сырой продукт в виде масла очищают хроматографией на силикагеле с элюированием дихлорметаном, содержащим 2% этилацетата.

Таким образом получают 7,34 г целевого соединения с общей формулой $C_{18}H_{23}N_5O_6$ ($M=405,413$ г) в виде масла желтого цвета, которое кристаллизуется.

Выход составляет 75%.

Стадия С: 1-(1,1-Диметилэтиловый эфир) и 2-[(4-нитрофенил)метиловый эфир] транс-5-амино-1,2-пиперидинкарбоновой кислоты

Вводят 7,34 г (18,1 ммоль) полученного ранее азида в 150 мл тетрагидрофурана и 30 мл воды.

Добавляют 7,2 г трифенилфосфина, затем оставляют на ночь при перемешивании при температуре 20°C.

Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении и проводят две отгонки этилацетатом.

Таким образом получают безводный экстракт, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием дихлорметаном, содержащим 5% метанола.

Получают 5,62 г целевого соединения с общей формулой $C_{18}H_{25}N_3O_6$ ($M=379,416$ г). Выход составляет 82%.

Стадия D: 1-(1,1-Диметилэтиловый эфир) и 2-[(4-нитрофенил)метиловый эфир] транс-5-(бензоиламино)-1,2-пиперидинкарбоновой кислоты

Растворяют 700 мг (1,84 ммоль) полученного ранее амина в 8 мл дихлорметана.

Охлаждают до температуры 0°C, затем вводят 257 мкл ТЕА и 214 мкл бензоилхлорида.

Температуру повышают до 20°C.

После 40 мин взаимодействия разбавляют дихлорметаном, промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем водой.

Сушат над сульфатом натрия, растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 867 мг целевого соединения с общей формулой $C_{25}H_{29}N_3O_7$ ($M=483,525$ г). Выход составляет 97%.

Стадия E: Гидрохлорид (4-нитрофенил)метилового эфира транс-

5-(бензоиламино)-2-пиперидинкарбоновой кислоты

Смешивают 861 мг (8 ммоль) полученного ранее амида, 9 мл метанола и 2,3 мл 8 М раствора газообразного хлорида водорода в метаноле.

Температуру повышают до 20°C и оставляют взаимодействовать в течение 3 час. Затем добавляют 1,15 мл раствора хлорида водорода в метаноле.

Перемешивают в течение 20 мин при температуре 20°C, затем выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Затем осуществляют две отгонки дихлорметаном, затем две отгонки этиловым эфиром.

Продукт кристаллизуют в этиловом эфире.

Таким образом получают 715 мг целевого соединения с общей формулой $C_{20}H_{22}ClN_3O_5$ (M=419,967 г). Выход составляет 96%.

Стадия F: (4-Нитрофенил)метилловый эфир транс-5-(бензоиламино)-1-(хлоркарбонил)-2-пиперидинкарбоновой кислоты

Смешивают 1,08 г (2,58 ммоль) полученного ранее гидрохлорида и 11 мл дихлорметана.

Полученную суспензию охлаждают до температуры от 0 до 5°C и добавляют 791 мкл ТЕА, затем к полученному раствору добавляют 161 мкл дифосгена.

Перемешивают в течение 5 мин при температуре от 0 до 5°C, затем повышают температуру до 20°C и оставляют при перемешивании в течение еще 30 мин.

Далее разбавляют дихлорметаном, промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем водой.

Сушат над сульфатом натрия и выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметана, содержащим 5% ацетона.

Получают 969 мг целевого соединения с общей формулой $C_{21}H_{20}ClN_3O_6$ (M=445,862 г).

Выход соответствует 84%.

Стадия G: (4-нитрофенил)метилловый эфир транс-6-бензоил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Смешивают в инертном газе 928 мг (2,08 ммоль) ранее

полученного соединения и 27 мл тетрагидрофурана.

Полученный раствор охлаждают до -78°C при перемешивании, далее вводят 2,1 мл 1М раствора бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране.

Оставляют при перемешивании в течение 10 мин при температуре -78°C , затем добавляют 130 мкл уксусной кислоты и перемешивают, повышая температуру до 15°C .

Разбавляют этилацетатом, затем последовательно промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, фосфатным буферным раствором с $\text{pH}=7$ и водой.

Сушат над сульфатом магния и выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Таким образом получают 1,6 г сухого экстракта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/ацетон 98/2.

Затем продукт кристаллизуют в этиловом эфире и получают 204 мг целевого соединения с общей формулой $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$ ($M=409,441$ г).

Выход соответствует 24%.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,98 (м), 2,22 (м) и 2,40 (м): $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2$; 3,08 (д) и 3,42 (дт): O=C-N-CH_2 ; 4,23 (дд): O=C-N-CH ; 4,53 (м): $\text{O=C-N-CH}_2\text{-CH}$; 5,34 [AB]: $\text{COO-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, 7,69 (м): 8,25 (м): 7,44 (м) и 7,56 (м): C_6H_5 и $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$.

ИК (CHCl_3): 1763, 1744, 1676; 1609, 1603, 1583, 1526, 1492 cm^{-1} .

Масс-спектр (EI) m/z: $[\text{M}]^+ = 409, 304, 273, 201, 105, 77$.

Пример 29b

Транс-6-бензоил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновая кислота

Смешивают 89 мг сложного эфира, полученного в примере 29a, 4 мл ацетона и 6 мг 10%-ного Pd/C в качестве катализатора.

Оставляют взаимодействовать при температуре 20°C при перемешивании в атмосфере водорода в течение 2 час 45 мин, затем катализатор отфильтровывают и фильтрат упаривают при пониженном

давлении.

Указанным образом получают 88 мг смолы, которую кристаллизуют в 0,5 мл этилового эфира.

Таким образом получают 54 мг целевого соединения с общей формулой $C_{14}H_{14}N_2O_4$ ($M=274,278$ г). Выход составляет 91%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,96 (м), 2,10 (м) и 2,37 (м): $N-CH-CH_2-CH_2$; 3,13 (д) и 3,41 (дм): $O=C-N-CH_2$; 4,10 (уш.д): $O=C-N-CH$; 4,52 (м): $O=C-N-CH_2-CH$; 7,44 (м): 7,56 (тт) и 7,69 (дд) C_6H_5 .

Масс-спектр (EI) m/z: $[M]^+ = 274, 229, 169, 105, 77$.

Пример 29с

Метилвый эфир транс-6-бензоил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

К 28 мг (0,102 ммоль) кислоты, полученной в примере 29b, добавляют при перемешивании 2 мл diazometana в дихлорметане с концентрацией 12,7 г/л.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 98/2.

Получают 18,4 мг целевого соединения с общей формулой $C_{15}H_{16}N_2O_4$ ($M=288,305$ г). Выход составляет 63%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,90-2,42: $N-CH-CH_2-CH_2$; 3,12 (д) и 3,44 (дт): $O=C-N-CH_2$; 3,83 (с): CH_3 ; 4,17 (уш.д): $O=C-N-CH$; 4,54 (м): $O=C-N-CH_2-CH$; 7,44 (т), 7,56 (т) и 7,69 (д): C_6H_5 .

Масс-спектр (EI) m/z: $[M]^+ = 288, 229, 183, 155, 105, 77$.

Пример 29d

Транс-6-бензоил-7-оксо-N-(фенилметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид

Смешивают 30 мг (0,109 ммоль) транс-6-бензоил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты, полученной в примере 29b, 0,5 мл дихлорметана, 23 мг EDCI и 13 мкл бензиламина.

Оставляют взаимодействовать в течение 30 мин при

перемешивании. Затем разбавляют дихлорметаном, промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, декантируют и сушат органическую фазу над сульфатом натрия.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении и получают сырой продукт, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/ацетон 98/2.

Таким образом получают 19,5 мг целевого соединения с общей формулой $C_{21}H_{21}N_3O_3$ ($M=363,419$ г). Выход составляет 49%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,97 (м), 2,34 (м) и 2,59 (м): $N-CH-CH_2-CH_2$, 2,90 (д), 3,33 (м), 3,99 (уш.д) и 4,50 (м): $O=C-N-CH$, $O=C-N-CH_2-CH$, $O=C-N-CH_2$, $CO-NH-CH_2-C_6H_5$; 6,94 (уш.т): NH ; 7,24–7,58 (м) и 7,68 (м): C_6H_5-CO и $C_6H_5-CH_2$.

ИК ($CHCl_3$): 3411, 1763, 1680; 1603, 1583, 1519, 1498 cm^{-1} .

Пример 29e

6-Бензоил-N-[метил(фенилметил)]-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид

Повторяют условия примера 29d, взяв 50 мг (0,182 ммоль) кислоты, полученной в примере 29b, и 45 мкл N-метилбензиламина.

Получают 12 мг целевого соединения с общей формулой $C_{22}H_{23}N_3O_3$ ($M=377,45$ г). Выход составляет 17%.

Масс-спектр (EI) m/z: $[M]^+ = 377, 272, 105$.

Пример 29f

6-Бензоил-2-(гидроксиметил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он

Растворяют в инертной атмосфере в 3 мл тетрагидрофурана 100 мг (364 ммоль) транс-6-бензоил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты, полученной в примере 29b.

Охлаждают до температуры $-10^\circ C$ и добавляют 40 мкл метилморфолина, затем 38 мкл этилхлорформиата.

Оставляют взаимодействовать в течение 15 мин при температуре $-10^\circ C$, затем повышают температуру до $0^\circ C$ и добавляют 27 мг $NaBH_4$, затем добавляют по каплям 1,5 мл метанола.

Перемешивают при температуре $0^\circ C$ в течение 2 час, затем температуру повышают до комнатной.

Добавляют 3 мл воды, перемешивают в течение 15 мин, затем добавляют несколько капель хлорида аммония. Экстрагируют этилацетатом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Указанным образом получают 85 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/метанол 98/2.

Таким образом получают 25 мг целевого соединения с общей формулой $C_{14}H_{16}N_2O_3$ ($M=260,3$ г). Выход составляет 26%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,61 (м, 1H), 2,00 (м, 2H) 2,30 (м, 1H): $CH-CH_2-CH_2-CH$; 2,19: 3,23 (д) и 3,26 (дт): $N-CH_2$; 3,60 (м): $N-CH-CH_2-OH$; 3,70 (м) и 3,77 (дд): $CH-CH_2-O$; 4,56 (м): $N-CH-CH_2-N$.

Масс-спектр (ВИМС) m/z: $[M + Na]^+ = 283$, $[M + H]^+ = 261$, $[M]^+ = 260, 229, 105$.

Пример 30

(4-Нитрофенил)метилловый эфир транс-6-ацетил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Растворяют 1 г (2,63 ммоль) продукта, полученного на стадии С в примере 29, в 12 мл дихлорметана. Добавляют 250 мкл уксусного ангидрида, оставляют взаимодействовать в течение 10 мин при перемешивании, затем разбавляют дихлорметаном и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия.

Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, упаривают досуха при пониженном давлении и получают 1,2 г 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-[(4-нитрофенил)метил]ового эфира транс-5-(ацетиламино)-1,2-пиперидинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{20}H_{27}N_3O_7$ ($M=421,453$ г).

Указанный продукт используют без очистки на стадиях, аналогичных стадиям с Е по G примера 29, и таким образом получают 14 мг целевого соединения с общей формулой $C_{16}H_{17}N_3O_6$ ($M=347,330$ г). Выход составляет 17%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,87 (м), 2,00-2,30 (м): $N-CH-CH_2-CH_2$; 2,54 (с): $N-CO-CH_3$;

2,95 (д) и 3,21 (м): $O=C-N-\underline{CH_2}$; 4,26 (уш.д): $O=C-N-\underline{CH}$; 4,55 (м): $O=C-N-CH_2-\underline{CH}$; 5,34 [AB]: $CO_2-\underline{CH_2}-C_6H_4$; 7,57 и 8,25 [AA'BB']: $C_6H_4-NO_2$.

Масс-спектр (EI) m/z: $[M]^+ = 347, 304, 211, 169, 125, 43$.

Пример 31

(4-Нитрофенил)метиловый и 2-пропениловый эфир транс-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2,6-дикарбоновой кислоты

Растворяют в 8 мл дихлорметана в атмосфере азота 1,24 г (3,278 ммоль) продукта, полученного на стадии С примера 29а.

Раствор охлаждают до 0°C, затем добавляют по каплям 0,45 мл ТЕА, 0,35 мл аллилхлорформиата.

Поддерживают при температуре 0°C в течение 15 мин, затем оставляют взаимодействовать при перемешивании в течение 1 час при комнатной температуре.

Затем разбавляют 20 мл дихлорметана, промывают водным раствором бикарбоната натрия и два раза водой.

Сушат над сульфатом магния и выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Указанным образом получают 1,5 г 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-[(4-нитрофенил)метил]ового эфира транс-5-[[2-пропенилокси)карбонил]амино]-1,2-пиперидиндикарбоновой кислоты с общей формулой $C_{22}H_{28}N_3O_8$ (M=462,486 г). Выход составляет 99%.

Указанный продукт используют на стадиях, аналогичных стадиям с Е по G примера 29а, и получают 30,6 мг целевого соединения с общей формулой $C_{18}H_{19}N_3O_7$, (M=389,368 г) в виде твердого вещества белого цвета. Выход составляет 40%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,91 (м), 2,00-2,29 (м): $N-CH-\underline{CH_2}-\underline{CH_2}$; 2,98 (д) и 3,25 (уш.д): $O=C-N-\underline{CH_2}$; 4,27 (т) $O=C-N-\underline{CH}$; 4,37 (уш.с): $O=C-N-CH_2-\underline{CH}$; 4,77 (уш.д): $COO-\underline{CH_2}-CH=$; 5,33 (с): $COO-\underline{CH_2}-C_6H_4$; 5,29-5,46: $CH_2=\underline{CH}$; 5,98 (м) : $CH_2=\underline{CH}$; 7,96 и 8,29 [AA'BB']: $C_6H_4-NO_2$.

ИК ($CHCl_3$): 1801, 1775, 1738, 1724; 1649; 1608, 1595, 1526 cm^{-1} .

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией) m/z: $[2M + Na]^+ = 801$, $[M + Na + CH_3CN]^+ = 453$, $[M + Na]^+ = 412$.

Пример 31 bisФенилметиловый эфир транс-6-бензоил-7-оксо-1,6-
диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Смешивают в инертной атмосфере 200 мг фенилметилового эфира транс-5-(бензоиламино)-1-(хлоркарбонил)-2-пиперидинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{21}H_{21}ClN_2O_4$ ($M=400,87$ г), полученной по способу, аналогичному способу на стадиях с А по F в примере 29а, в 6 мл безводного тетрагидрофурана и охлаждают до $-78^\circ C$.

Добавляют по каплям 0,55 мл 1 М раствора бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране.

Оставляют взаимодействовать при температуре $-78^\circ C$ при перемешивании в течение 10 мин, затем добавляют 25 мкл уксусной кислоты.

Температуру повышают до комнатной, затем добавляют 10 мл 10%-ного водного раствора винной кислоты. Экстрагируют этилацетатом, промывают водным фосфатным буферным раствором с $pH=7$, затем водой и сушат над сульфатом магния.

Растворитель упаривают досуха при пониженном давлении.

Получают 158 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/ацетон 98/2.

Указанным образом получают 70 мг целевого соединения с общей формулой $C_{21}H_{20}N_2O_4$ ($M=364,40$ г). Выход составляет 39%.

Спектр 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

2,15 (м) и 2,25 (м): $NCH-CH_2-\underline{CH_2}-CH-CO_2$; 1,94 (м) и 2,36 (м); $NCH-\underline{CH_2}-CH_2-CH-CO_2$; 4,20 (д) $N-\underline{CH}-CO_2$; 4,50 (кв): $NCH-\underline{CH_2}-CH_2-CH-CO_2$; 3,08 (д) и 3,40 (дт): $N-\underline{CH_2}$; 5,25 [AB]: $CO_2-CH_2-C_6H_5$; 7,38 (уш.с): $CH_2-C_6H_5$; 7,43 (уш.т) и 7,55 (уш.т) и 7,69 (уш.т) C_6H_5-CO .

ИК ($CHCl_3$): 1764, 1744, 1675; 1602, 1584, 1498 cm^{-1} .

Масс-спектр (ВИМС) m/z: $[M + Na]^+ = 387$, $[M + H]^+ = 365$, 259, 257, 229, 105, 91.

Пример 31 terФенилметиловый эфир 6-бензоил-7-оксо-1,6-
диазабицикло[3.2.1]октан-2-ен-2-карбоновой кислоты

Смешивают в атмосфере азота 46 мг (0,126 ммоль) продукта,

полученного в примере 31 bis, и 0,5 мл безводного тетрагидрофурана.

Охлаждают до температуры -70°C и добавляют 0,31 мл 1 М раствора бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране.

Оставляют взаимодействовать при температуре -70°C при перемешивании в течение 2 час, затем повышают температуру до -15°C и добавляют при указанной температуре 0,41 мл 0,7 М раствора $\text{C}_6\text{H}_5\text{-SeCl}$ в тетрагидрофуране.

Перемешивают при температуре -15°C в течение 15 мин, затем температуру повышают до комнатной в течение 15 мин и выливают в смесь воды и льда, содержащую несколько капель насыщенного водного раствора бикарбоната натрия.

Экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат и выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Остаток очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/ацетон 98/2 и получают 15 мг фенолметилового эфира 6-бензоил-7-оксо-2-(фенилселенил)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты с общей формулой $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Se}$ ($M=519,46$ г). Выход составляет 23%.

Смешивают 15 мг (0,029 ммоль) ранее полученного соединения и 0,3 мл дихлорметана.

Охлаждают до температуры 0°C и добавляют 15 мг м-хлорнадбензойной кислоты в растворе 0,15 мл дихлорметана.

Оставляют взаимодействовать при перемешивании при температуре 0°C в течение 15 мин, затем повышают температуру до комнатной.

Добавляют приблизительно 20 мл воды, экстрагируют дихлорметаном и органическую фазу промывают водным фосфатным буферным раствором с $\text{pH}=7$. Сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Указанным образом получают 15 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/ацетон 98/2.

Таким образом получают 5 мг целевого соединения с общей формулой $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ ($M=362,39$ г). Выход составляет 48%.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и

мультиплетность пиков:

2,66 (тд) и 2,99 (тдд): N-CH-CH₂; 3,03 (д) и 3,77 (ддд): N-CH₂, 4,76 (тт): N-CH; 5,23 [AB]: CO₂-CH₂-C₆H₅; 7,02 (дт): N-C=CH; 7,30-7,38 (м): CH₂-C₆H₅; 7,42 (тм), 7,54 (тм) и 7,62 (дм); C₆H₅-CO.

Пример 31 quater

6-Бензоил-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

Смешивают 20 мг (0,055 ммоль) продукта, полученного в примере 31 ter, добавляют 0,4 мл ацетона и 4 мг 10%-ного Pd/C в качестве катализатора.

Помещают в атмосферу водорода и оставляют взаимодействовать в течение 3 час при интенсивном перемешивании.

Фильтруют и промывают катализатор ацетоном, затем метанолом. Фильтрат выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 14 мг целевого соединения с общей формулой C₁₄H₁₂N₂O₄ (M=272,4 г). Выход составляет 93%.

Масс-спектр (EI) m/z: [M]⁺ = 272, 105.

Пример 32 а

2-Пропениловый эфир транс-7-оксо-6-(2-фенилметокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты

Стадия А: 2-пропениловый эфир цис-5-гидрокси-1-(трифторацетил)-2-пиперидинкарбоновой кислоты

Растворяют в 17 мл этилацетата 17 г (0,059 моль) 1-(1,1-диметилэтил)ового и 2-(2-пропенил)ового эфира цис-5-гидрокси-1,2-пиперидинкарбоновой кислоты (приводится в Res. Trav. Chim. (1959), 78, 648-658), с общей формулой C₁₄H₂₃NO₅ (M=285,3431 г).

Добавляют при температуре 0°C раствор 51 мл хлористого водорода в этилацетате с концентрацией 150 г/л.

Температуру повышают до комнатной и оставляют взаимодействовать при перемешивании в течение 1 час 30 мин.

Этилацетат выпаривают при пониженном давлении, затем растворяют в этиловом эфире, который, в свою очередь, удаляют при пониженном давлении.

Таким образом получают 12 г твердого вещества бледно-желтого цвета, которое смешивают с 200 мл тетрагидрофурана.

Охлаждают до температуры 0°C, затем добавляют 37,6 мл ТЕА.

Поддерживают при температуре 0°C, затем медленно добавляют 16,8 мл трифторуксусного ангидрида.

Повышают температуру до 20°C и оставляют взаимодействовать еще в течение 20 мин при перемешивании.

Затем добавляют 20 мл воды.

Полученный раствор перемешивают в течение 1 час при комнатной температуре и выливают в 300 мл воды. Экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Получают 15,7 г сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этилацетат 90/10.

Указанным образом получают 12,3 г целевого соединения с общей формулой $C_{11}H_{14}F_3NO_4$ (M=281,23 г) в виде масла желтого цвета. Выход составляет 73%.

Стадия В: 2-Пропениловый эфир транс-5-[(фенилметокси)амино]-1-(трифторацетил)-2-пиперидинкарбоновой кислоты

Смешивают 10,9 г (38,7 ммоль) соединения, полученного на стадии А, и 150 мл ацетонитрила.

Полученный раствор бледно-желтого цвета охлаждают до температуры -30°C, затем добавляют 4,94 мл 2,6-лутидина и 6,7 мл ангидрида трифторметансульфоуксусной кислоты. Перемешивают в течение 15 мин, затем также при температуре -30°C добавляют 9,57 г О-бензилгидроксиламина.

По окончании добавления температуру повышают до 0°C и оставляют взаимодействовать в течение 1 час при указанной температуре. Затем повторно добавляют 4,9 мл 2,6-лутидина и оставляют взаимодействовать в течение 3 дней при температуре 0°C.

Затем реакционную смесь вливают в 500 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Последовательно промывают водой, водным фосфатным буферным раствором с pH=7,0, насыщенным раствором хлорида натрия в воде, затем снова водой.

Сушат над сульфатом натрия и растворитель выпаривают при

пониженном давлении.

Таким образом получают 23 г сырого продукта, который растворяют в 150 мл дихлорметана. Промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты, затем сушат над сульфатом натрия, растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 16,1 г масла желтого цвета, которое очищают хроматографией на силикагеле.

Получают 12,1 г целевого соединения с общей формулой $C_{18}H_{21}F_3N_2O_4$ ($M=386,37$ г) в виде кристаллов. Выход составляет 72%.

Стадия С: 2-Пропениловый эфир транс-5-[(фенилметокси)амино]-2-пиперидинкарбоновой кислоты

80 мл метанола охлаждают до температуры $-10^{\circ}C$, затем добавляют 4,15 г (37,8 ммоль) $NaBH_4$.

К этой смеси при перемешивании медленно добавляют в течение 30 мин, поддерживая температуру при $-10^{\circ}C$, раствор 10,6 г (27,4 ммоль) ранее полученного соединения в 80 мл метанола.

Затем температуру повышают до $0^{\circ}C$, затем указанную температуру поддерживают в течение 3 час.

Реакционную смесь выливают в смесь 450 мл льда и воды и 150 мл этилацетата. Декантируют, промывают водой, затем органическую фазу сушат над сульфатом натрия и выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Таким образом получают 8,2 г масла желтого цвета, которое растворяют в 80 мл тетрагидрофурана, добавляют раствор 2,43 г щавелевой кислоты в 25 мл ТГФ. Выкристаллизовавшийся оксалат отфильтровывают и промывают небольшим количеством ТГФ, затем сушат при пониженном давлении и растворяют в насыщенном растворе бикарбоната натрия. Экстрагируют этилацетатом, органическую фазу промывают водой и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 4,39 г целевого соединения с общей формулой $C_{16}H_{22}N_2O_3$ ($M=290,36$ г) в виде масла, которое кристаллизуется при температуре ниже $20^{\circ}C$. Выход составляет 55%.

Стадия D: 2-Пропениловый эфир транс-7-оксо-6-(2-фенилметокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]-октан-2-карбоновой кислоты

Растворяют в атмосфере азота 3,2 г (11 ммоль) полученного

ранее масла в 500 мл ацетонитрила.

Полученный раствор охлаждают при температуре 0°C на бане со льдом и добавляют 3,37 мл ТЕА, затем 0,796 мл дифосгена и 1,48 г ДМАР.

Температуру повышают до 20°C и оставляют взаимодействовать при перемешивании в течение 2 час.

Затем реакционную смесь вливают в 200 мл водного раствора 0,1н. соляной кислоты, добавляют 400 мл воды, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой и сушат над сульфатом натрия.

Затем выпаривают растворитель при пониженном давлении и получают 3,1 г целевого соединения с общей формулой $C_{17}H_{20}N_2O_4$ (M=316,36 г) в виде кристаллов. Выход составляет 89%.

Спектр 1H -ЯМР

1,66 (м) и 2,00-2,16 (м) $O=C-CH-CH_2-CH_2$; 2,94 (д) и 3,07 (дт) $N-CH_2$, 3,31 (м) $N-CH_2-CH$; 4,14 (дд) $O=C-CH$, 4,68 (дт) $CH_2-CH=CH_2$; 4,90 и 5,06 [AB] $CH_2-C_6H_5$; 5,26 (д кв) и 5,34 (д кв) $CH_2-CH=CH_2$; 5,92 (м) $CH_2-CH=CH_2$; 7,37-7,42 (м) C_6H_5 .

ИК ($CHCl_3$): 1748; 1646; 1496 cm^{-1} .

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией)
 m/z : $[2M + Na]^+ = 655$, $[M + Na + CH_3CN]^+ = 380$, $[M + Na]^+ = 339$,
 $[M + H]^+ = 317, 289, 91$.

Пример 32b

Транс-7-оксо-6-(фенилметокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]-октан-2-карбоновая кислота и ее соль с циклогексиламин

Растворяют в атмосфере азота 2,21 г (6,98 ммоль) соединения, полученного в примере 32a, в 44 мл дихлорметана.

Добавляют 0,5 М раствор этилгексаноата натрия в этилацетате.

Далее добавляют в один прием 242 мг тетракистрифенилфосфина палладия, затем перемешивают в течение 1 час. Разбавляют 22 мл этилацетата и добавляют 75 мл насыщенного раствора NaH_2PO_4 .

Затем экстрагируют этилацетатом и органическую фазу сушат над сульфатом натрия. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и получают 3,5 г остатка желтого цвета, который растворяют в смеси 11 мл этилацетата и 0,8 мл циклогексиламина.

Кристаллическую соль циклогексиламина отделяют

фильтрованием и промывают этиловым эфиром, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении. Указанным образом получают в сумме 2,51 г кристаллической соли, которую растворяют в 25 мл насыщенного водного раствора NaH_2PO_4 . Экстрагируют этилацетатом, объединяют органические фазы и сушат над сульфатом натрия, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Указанным образом получают 1,82 г целевого соединения с общей формулой $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ ($M=276,29$ г). Выход составляет 94%.

Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,68 (м) и 2,20-2,22 (м): $\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}$; 2,89 (д) и 3,11 (ддд): $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}$; 3,34 (дд) $\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}$, 4,13 (уш.д): $\text{N}-\underline{\text{CH}}-\text{C}=\text{O}$; 4,90 и 5,05 [AB]: $\underline{\text{CH}_2}-\text{O}$; 7,32-7,43: C_6H_5 .

Масс-спектр (ВИМС) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 299$, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 277$, 91.

Пример 33 а

Пиридиновая соль транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]-октан-2-карбоновой кислоты

Стадия А: Транс-7-оксо-6-(фенилметокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]-октан-2-карбоксамид

Растворяют в 30 мл дихлорметана 1,1 г (4 ммоль) соединения, полученного в примере 32b.

К указанному раствору добавляют 0,67 мл ТЕА.

Раствор охлаждают до 5°C и достаточно быстро добавляют 0,57 мл изобутилхлорформиата.

Перемешивают в течение 20 мин при температуре 5°C , затем медленно при энергичном перемешивании добавляют 3 мл концентрированного аммиака.

Перемешивание продолжают в течение 1 час при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляют 30 мл воды, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении.

Получают 1,1 г целевого соединения с общей формулой $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ ($M=275,31$ г). Выход количественный.

Стадия В: Транс-6-гидрокси-7-оксо-1,6-диазабицикло[3.2.1]-октан-2-карбоксамид

Смешивают 1,1 г соединения, полученного на стадии А, 30 мл

метанола и 300 мг 10%-ного Pd/C.

Помещают в атмосферу водорода, затем смесь энергично перемешивают в течение 45 мин.

Затем катализатор отфильтровывают, промывают метанолом, затем смесью дихлорметан/метанол.

Фильтрат упаривают при пониженном давлении.

Таким образом получают 800 мг целевого соединения с общей формулой $C_7H_{11}N_3O_3$ ($M=185,18$ г) в виде бесцветной пены.

Стадия С: Соль пиридиния транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]-октан-2-карбоксамид

Смешивают в атмосфере азота 800 мг полученного ранее соединения и 20 мл безводного пиридина.

Затем добавляют 1,91 г комплекса SO_3 -пиридин.

Смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре.

Затем реакцию смесь отфильтровывают и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Указанным образом получают целевое соединение с общей формулой $C_{12}H_{16}N_4O_6S$, C_5H_5N ($M=344,35$ г) в виде вещества желтого цвета.

Пример 33b

Соль тетрабутиламмония транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]-октан-2-карбоксамид

Полученный ранее продукт вводят в 40 мл концентрированного водного раствора NaH_2PO_4 , чтобы получить значение pH 4.

Экстрагируют этилацетатом, затем к водной фазе добавляют 1,01 г бисульфата тетрабутиламмония.

Перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре, экстрагируют 4 раза по 300 мл этилацетатом, сушат органическую фазу над сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении.

Указанным образом получают 1,530 г бесцветной пены, которую очищают хроматографией на силикагеле с элюированием растворителем ацетон/дихлорметан/TEA 50/48/2.

Таким образом получают 1,02 г целевого продукта с общей формулой $C_{23}H_{46}N_4O_6S$ ($M=506,71$ г) в виде бесцветной пены. Общий выход 50%.

Пример 33сНатриевая соль транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-
диазабицикло[3.2.1]-октан-2-карбоксамида

Продукт, полученный в примере 33b, растворяют в 7 мл смеси ацетон/вода 1/1, затем помещают в колонку с 180 г смолы DOWEX 50WX8 в форме Na^+ и элюируют водой. После выпаривания воды при пониженном давлении продукт кристаллизуют.

Таким образом получают 542 мг целевого соединения с общей формулой $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_3\text{NaO}_6\text{S}$ ($M=287,23$ г). Выход 94%.

Спектр ^1H -ЯМР (ДМСО, 300 МГц), химические сдвиги в м.д. и мультиплетность пиков:

1,55-2,10 (3H) : $\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}$; 2,91 (д) и 3,02 (уш.д): $\text{N}-\text{CH}_2$; 3,38 (уш.с): $\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}$; 3,68 (д): $\text{N}-\underline{\text{CH}}-\text{C}=\text{O}$; 7,23 и 7,44: NH_2 .

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)
 m/z : $[\text{M}]^- = 264$.

Примеры с 34 по 47

Следующие карбоксамиды получают по способу, аналогичному способу, который приведен в примере 33, взяв в качестве исходного 110 мг кислоты, полученной в примере 32b.

Единственная разница состоит в том, что на стадии 1 используемый реагент, то есть раствор аммиака, заменяют соответствующим раствором амина.

Таким образом, изменяется только группа R_1 , которая определена для формулы I.

Пример 34

Из 49 мкл бензиламина получают 64 мг натриевой соли транс-7-оксо-N-(фенилметил)-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамида с общим выходом 38%.

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией)
 m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 400$, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 378$.

Пример 35

Из 43 мкл 2-пиридинметанамина получают 37 мг натриевой соли транс-7-оксо-N-(2-пиридинилметил)-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамида с общим выходом 14%.

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией)
 m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 379$.

Пример 36

Из 51,3 мг 3-пиридинэтанаминна получают 42 мг натриевой соли транс-7-оксо-N-[2-(3-пиридинил)этил]-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамидна с общим выходом 20%.

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией)
 m/z : $[M + H]^+ = 393$.

Пример 37

Из 51,3 мг 4-пиридинэтанаминна получают 40 мг натриевой соли транс-7-оксо-N-[2-(4-пиридинил)этил]-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамидна с выходом 20%.

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией)
 m/z : $[M + Na]^+ = 415$, $[M + H]^+ = 393$.

Пример 38

Из 50,2 мг 2-пиридинэтанаминна получают 45 мг натриевой соли транс-7-оксо-N-[2-(2-пиридинил)этил]-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамидна с выходом 23%.

Масс-спектр (электрораспыление с положительной ионизацией)
 m/z : $[M + H]^+ = 393$.

Пример 39

Из 58,3 мг 3-аминобензамина получают 43 мг натриевой соли транс-N-[3-(аминокарбонил)фенил]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамидна с выходом 22%.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)
 m/z : $[M]^- = 383$.

Пример 40

Из 58,3 мг 4-диметиламинобензамина получают 65,3 мг натриевой соли транс-N-[4-(диметиламино)фенил]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамидна с выходом 40%.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)
 m/z : $[M]^- = 383$.

Пример 41

Из 58,3 мг 3-диметиламинобензамина получают 91 мг натриевой соли транс-N-[3-(диметиламино)фенил]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамидна с выходом 54%.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)

m/z: [M]⁻ = 383.

Пример 42

Из 43 мкл 4-пиридинметанамина получают 24,6 мг натриевой соли транс-7-оксо-N-[4-(пиридинил)метил]-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамида с выходом 15%.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)

m/z: [M]⁻ = 355.

Пример 43

Из 44 мкл 3-пиридинметанамина получают 44,7 мг натриевой соли транс-7-оксо-N-(3-пиридинилметил)-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамида с выходом 26%.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)

m/z: [M]⁻ = 355.

Пример 44

Из 84 мг (.+-.)-.альфа.-аминобензолпропанамида получают 55 мг натриевой соли транс-N-(1-амино-1-оксо-3-фенил-2-пропил)-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамида с выходом 27%.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)

m/z: [M]⁻ = 411, 321.

Пример 45

Из 46 мг гидрохлорида 2-аминоацетамида и 61 мкл ТЕА получают 25 мг натриевой соли транс-N-(2-амино-2-оксоэтил)-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамида с выходом 13%.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)

m/z: [M]⁻ = 321, 249.

Пример 46

Из 64 мг (3-аминофенил)мочевины получают 43 мг натриевой соли транс-N-[3-[(аминокарбонил)амино]фенил]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамида с выходом 24%.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)

m/z: [M]⁻ = 398, 153, 111.

Пример 47

Из 63 мг (.+-.)-.альфа.-аминобензолацетамида получают 64 мг

натриевой соли транс-N-(2-амино-2-оксо-1-фенилэтил)-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамиды с выходом 38%.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)
m/z: [M]⁻ = 397.

Примеры с 48 по 51

Следующие соединения получают из 110 мг соединения, полученного на стадии Е в примере 32, которые каждый раз этерифицируют подходящим спиртом, чтобы получить конечный продукт.

Затем повторяют условия стадий с В по Е в примере 33.

Пример 48

Из 31,5 мг 2-гидроксиацетамида получают 54 мг натриевой соли 2-амино-2-оксоэтилового эфира транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты с выходом 32%.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)
m/z: [M]⁻ = 322.

Пример 49

Из 51,7 мг 4-пиридинэтанола получают 20 мг натриевой соли 2-(4-пиридинил)этилового эфира транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты с выходом 8,5%.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)
m/z: [M]⁻ = 370.

Пример 50

Из 47,3 мг 2-пиридинэтанола получают 47 мг натриевой соли 2-(2-пиридинил)этилового эфира транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты с выходом 23,4%.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)
m/z: [M]⁻ = 370.

Пример 51

Из 57,7 мг 3-пиридинэтанола получают 50 мг натриевой соли 2-(3-пиридинил)этилового эфира транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты с выходом 26%.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)
m/z: [M]⁻ = 370.

Пример 52

Натриевая соль 3-метокси-6-(сульфокси)-1,6-диазабцикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он

Стадия А

Растворяют 10 г (50 ммоль) 1,1-диметилэтилового эфира 3,5-диоксо-1-пиперидинкарбоновой кислоты в 10 мл метанола, затем добавляют 6 г (54 ммоль) гидрохлорида О-аллилгидроксиламина.

Оставляют при перемешивании в течение 3 час, затем выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Осадок растворяют в воде, экстрагируют дихлорметаном, промывают органическую фазу водой, затем сушат над сульфатом натрия.

После фильтрации и выпаривания растворителя при пониженном давлении получают 10,6 г 1,1-диметилэтилового эфира 5-метокси-3-[(2-пропенилокси)имино]-3,6-дигидро-1(2Н)-пиридинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{14}H_{22}N_2O_4$ (M=282,342 г). Выход составляет 75%.

Стадия В

В колбу помещают 10,6 г (37,6 ммоль) продукта, полученного на стадии А, и 212 мл метанола.

Раствор охлаждают до температуры $-5^{\circ}C$, добавляют 37,8 г цианоборгидрида натрия, затем 58,2 мл эфирата фторида бора.

Затем разбавляют дихлорметаном, выливают в смесь воды и 2н. гидроксида натрия, экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Полученный продукт очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/дихлорметан 10/90.

Таким образом получают 5,5 г 1,1-диметилэтиловый эфир 5-метокси-3-[(2-пропенилокси)амино]-3,6-дигидро-1(2Н)-пиридинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{14}H_{24}N_2O_2$ (M=284,36 г).

Выход составляет 51%.

Стадия С

В колбу помещают 5,5 г (19,3 ммоль) продукта, полученного на стадии В, 27,5 мл дихлорметана и 4,2 мл анизол.

Затем добавляют 27,5 мл трифторуксусной кислоты.

Удаляют TFA и дихлорметан при пониженном давлении.

Остаток растворяют в воде и экстрагируют 3 раза этилацетатом. Водную фазу подщелачивают добавлением аммиака, затем экстрагируют этилацетатом.

Органические фазы промывают водой, сушат над сульфатом натрия. Фильтруют, затем выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Указанным образом получают 2,45 г 5-метокси-N-(2-пропенилокси)-1,2,3,6-тетрагидро-3-пиридинамина с общей формулой $C_9H_{16}N_2O_2$ (M=184,24 г).

Выход составляет 69%.

Стадия D

Растворяют в инертной атмосфере 2,45 г (0,0133 ммоль) продукта, полученного на стадии C, в 826 мл ацетонитрила и раствор охлаждают до 0°C.

Добавляют 0,778 мл дифосгена.

Температуру повышают до комнатной, затем добавляют 5,56 мл TEA.

Оставляют перемешиваться на ночь при комнатной температуре, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Остаток растворяют в воде, экстрагируют этилацетатом, органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Осадок очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/дихлорметан 1/9.

Указанным образом получают 1,13 г 3-метокси-6-(2-пропенилокси)-1,6-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-она с общей формулой $C_{10}H_{14}N_2O_3$ (M=210,23 г).

Выход составляет 40,3%.

Стадия E

Колбу продувают инертным газом и растворяют 105 мг (0,5 ммоль) продукта, полученного на стадии D, в 1,1 мл дихлорметана, добавляют 57 мкл уксусной кислоты, затем 317 мг $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$.

После взаимодействия в течение 1 час добавляют 1,1 мл пиридина, затем 238 мг комплекса SO_3 -пиридин.

Оставляют перемешиваться на ночь, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Остаток помещают в воду, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Осадок очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью трихлорметан/ацетонитрил 50/50.

Указанным образом получают 148 мг 1-пропенилтрифенилфосфониевой соли 3-метокси-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-она с общей формулой $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS}$.

Выход составляет 53%.

Стадия F

Растворяют 148 мг продукта, полученного на стадии E, в воде, содержащей 10% ТГФ.

Полученный раствор пропускают через колонку со смолой DOWEX 50WX8 в форме Na^+ при элюировании водой, содержащей 10% ТГФ.

Продукт лиофилизуют и получают 51 мг целевой натриевой соли с общей формулой $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$ ($M=272,21$ г). Выход составляет 70%.

Спектр ^1H -ЯМР

3,04 (д) и 3,25 (дд): $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$; 3,41 (д) и 3,71 (дд): $\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$; 3,47 (с): CH_3-O ; 4,20 (дд): $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$; 5,19 (уш.д): $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)
 m/z : $[\text{M}]^- = 249$, $[\text{M} - \text{CH}_3]^- = 235$.

Пример 53

Натриевая соль 6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-она

Стадия A

Растворяют 1,03 г (5,2 ммоль) 1,1-диметилэтилового эфира 3,6-дигидро-3-оксо-1(2H)-пиридинкарбоновой кислоты с общей формулой $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ в 15 мл этанола. Добавляют 572 мг (5,2 ммоль) O-аллилгидроксиламина, затем 1,3 мл пиридина.

Оставляют перемешиваться в течение 15 мин, затем добавляют 100 мл дихлорметана, промывают 10%-ным водным раствором винной

кислоты и органическую фазу сушат над сульфатом магния.

Фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Указанным образом получают 1,36 г 1,1-диметилэтилового эфира 3,6-дигидро-3-[(2-пропенилокси)имино]-1(2Н)-пиридинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{13}H_{20}N_2O_3$ (M=252,32 г).

Соответствующий выход является количественным.

Стадия В

Повторяют условия стадии А примера 52, исходя из 1,38 г продукта, полученного на стадии А, 15,1 г цианоборгидрида натрия и 8,3 мл эфирата трифторида бора.

Указанным образом после очистки получают 0,99 г смеси 2/3 1,1-диметилэтилового эфира 3-[(2-пропенилокси)амино]-1-пиперидинкарбоновой кислоты и 1/3 1,1-диметилэтилового эфира 3,6-дигидро-3-[(2-пропенилокси)амино]-1(2Н)-пиридинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{13}H_{22}N_2O_3$ (M=254,33 г).

Выход составляет 71%.

Стадия С

Растворяют 1,07 г (4,26 ммоль) смеси, полученной на стадии В, в 2 мл этилацетата. Охлаждают до температуры 0°C, затем добавляют 5,8 мл 7,3 М раствора хлористого водорода в этилацетате. Оставляют взаимодействовать в течение 2 час 30 мин при температуре 0°C.

Растворитель выпаривают при пониженном давлении, затем растворяют в эфире, отфильтровывают остаток и затем сушат при пониженном давлении.

Указанным образом получают 560 мг дигидрохлорида N-(2-пропенилокси)-1,2,3,6-тетрагидро-3-пиридинамина с общей формулой $C_8H_{16}Cl_2N_2O$ (M=227,14 г).

Выход составляет 57%.

Стадия D

Растворяют 560 мг (2,46 ммоль) продукта, полученного на стадии С, в 6 мл дихлорметана, затем добавляют 2,5 мл 2н. гидроксида натрия.

Декантируют и водную фазу экстрагируют этилацетатом.

Объединяют органические фазы, сушат над сульфатом магния, фильтруют, затем растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Указанным образом получают 278 мг N-(2-пропенилокси)-1,2,3,6-тетрагидро-3-пиридинамина с общей формулой $C_8H_{14}N_2O$ (M=154,21 г).

Выход составляет 73%.

Стадия E

Растворяют в атмосфере аргона 270 мг (1,75 ммоль) продукта, полученного на стадии D, в 45 ацетонитрила, добавляют 760 мкл ТЕА и 105 мкл дифосгена.

Оставляют взаимодействовать в течение 15 мин при температуре 0°C, затем температуру повышают до комнатной и оставляют взаимодействовать еще в течение 2 час.

Затем добавляют 213 мг DMAP и оставляют на ночь.

Добавляют этилацетат, затем промывают 10%-ным водным раствором винной кислоты и водой.

Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Полученный сырой продукт очищают на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/ацетон 95/5, содержащей 0,1% ТЕА.

Указанным образом получают 36 мг 6-(2-пропенилокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он с общей формулой $C_9H_{12}N_2O_2$ (M=180,21 г).

Выход составляет 11%.

Стадия F

Повторяют условия стадии E примера 52, исходя из 51 мг (0,27 ммоль) продукта, полученного на стадии E, 33 мкл уксусной кислоты, 165 мг $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$ и 132 мг комплекса SO_3 -пиридин.

Указанным образом получают 29,6 мг 1-пропенилтрифенилфосфониевой соли 6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-она.

Указанную соль пропускают через колонку со смолой DOWEX 50WX8 в форме Na^+ при элюировании водой, содержащей 10% ТГФ.

Продукт лиофилизуют и получают 13 мг целевой натриевой соли

с общей формулой $C_6H_7N_2O_5SNa$ ($M=242,19$ г).

Выход составляет 20%.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)
 m/z : $[M]^- = 219$.

Пример 54

Натриевая соль 6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-она

Повторяют условия стадии А примера 53, исходя из 12 г (0,061 моль) 1,1-диметилового эфира 3,6-дигидро-3-оксо-1(2Н)-пиридинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{10}H_{15}NO_3$, 9,7 г хлоргидрата О-бензилгидроксиламина и 15 мл пиридина.

Указанным образом получают 19,4 г 1,1-димилэтилового эфира 3,6-дигидро-3-[(фенилметокси)имино]-1(2Н)-пиридинкарбоновой кислоты с общей формулой $C_{17}H_{22}N_2O_3$ ($M=302,38$ г). Соответствующий выход является количественным.

Стадия В

Повторяют условия стадии В примера 53, исходя из 14,9 г (0,0496 моль) продукта, полученного на стадии А, 12 г цианоборгидрида натрия и 30 мл эфирата трифторида бора.

Указанным образом после очистки получают 8,2 г смеси 2/3 1,1-димилэтилового эфира 3,6-дигидро-3-[(фенилметокси)амино]-1(2Н)-пиридинкарбоновой кислоты и 1/3 1,1-димилэтилового эфира 3-[(фенилметокси)амино]-1-пиридиндикарбоновой кислоты с общей формулой $C_{17}H_{24}N_2O_3$ ($M=304,39$ г).

Выход составляет 55%.

Стадия С

Повторяют условия стадии С примера 53, исходя из 9,3 г (0,0306 моль) смеси, полученной на стадии В, и 106 мл 7 М раствора хлористого водорода в этилацетате.

Указанным образом получают 8,39 г смеси 2/3 дигидрохлорида N-(фенилметокси)-1,2,3,6-тетрагидро-3-пиридинамина и 1/3 дигидрохлорида N-(фенилметокси)-3-пиридинамина с общей формулой $C_{12}H_{18}Cl_2N_2O$ ($M=277,20$ г).

Выход составляет 98%.

Стадия D

Повторяют условия стадии D примера 53, исходя из 8,30 г (0,0299 моль) смеси, полученной на стадии С, и 30 мл 2н.

гидроксида натрия.

Указанным образом получают 5,95 г смеси 2/3 N-(фенилметокси)-1,2,3,6-тетрагидро-3-пиридинамина и 1/3 N-(фенилметокси)-3-пиридинамина с общей формулой $C_{12}H_{16}N_2O$ (M=204,27 г).

Выход составляет 98%.

Стадия Е

Повторяют условия стадии Е примера 53, исходя из 5,02 г (0,0246 моль) смеси, полученной на стадии D, 2,43 мл дифосгена, 7,4 мл ТЕА и 3 г DMAP.

В колбу, оснащенную магнитной мешалкой, при температуре 0°C и под аргоном помещают 5,020 г (0,0246 моль) продукта, полученного на стадии D, и 1,2 мл 1,2-дихлорэтана.

Затем добавляют 2,43 г дифосгена.

Указанным образом после очистки получают 2,4 г 6-(фенилметокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-она с общей формулой $C_{13}H_{14}N_2O_2$ (M=230,27 г).

Выход составляет 42%.

Также получают 512 мг 6-(фенилметокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-она с общей формулой $C_{13}H_{16}N_2O_2$ (M=232,27 г).

Выход составляет 9%.

Стадия F

Растворяют 0,128 г (0,551 ммоль) 6-(фенилметокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-она, полученного на стадии Е, в 1 мл метанола.

Добавляют 0,035 г Pd/C в качестве катализатора и помещают в атмосферу водорода при нормальном давлении.

В конце реакции реакцию смесь отфильтровывают, ополаскивают метанолом и выпаривают растворитель при пониженном давлении.

Указанным образом получают 76 мг 6-гидрокси-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-она с общей формулой $C_6H_{10}N_2O_2$ (M=142,16 г).

Соответствующий выход является количественным.

Стадия G

В колбу в инертной атмосфере помещают 75 мг (0,528 ммоль) продукта, полученного на стадии F, в 2 мл пиридина.

Добавляют 235 мг комплекса SO₃-пиридин и оставляют взаимодействовать в течение 2 час.

Затем добавляют несколько капель воды и растворитель выпаривают при пониженном давлении.

Указанным образом получают 361 мг сырого продукта, который очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/этанол 6/4, содержащей 0,1% ТЕА.

Указанным образом получают 32 мг очищенной соли триэтиламмония 6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-он с общей формулой C₁₁H₁₅N₃O₅S (M=301,32 г).

Выход составляет 17%.

Стадия H

Растворяют 31 мг продукта, полученного на стадии G, в 0,5 мл воды, содержащей 10% ТГФ.

Полученный раствор пропускают через колонку со смолой DOWEX 50WX8 в форме Na⁺ при элюировании водой, содержащей 10% ТГФ.

Продукт лиофилизуют и получают 20 мг целевой натриевой соли с общей формулой C₉H₉N₂O₅SNa (M=221 г).

Выход составляет 77%.

Масс-спектр (электрораспыление с отрицательной ионизацией)

m/z: [M-H]⁻ = 221.

Фармакологическое исследование продуктов по изобретению

I/ Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли обладают ингибиторной активностью по отношению к β-лактамазам различных штаммов бактерий, и эти их терапевтические свойства могут быть определены *in vitro* на изолированных β-лактамазах:

A. Получение β-лактамаз Tem-1 и P99

β-лактамазы выделяют из штаммов бактерий, которые резистентны к пенициллинам или цефалоспорином (Tem1 и P99 продуцируются, соответственно, E.coli 250HT21 и E.Cloacae 293HT6).

Бактерии культивируют в питательной среде сердце-мозг с

концентрацией 37 г/л (DIFCO) при температуре 37°C. По окончании экспоненциальной фазы их собирают, охлаждают и центрифугируют. Осадки бактерий растворяют в 50 мМ фосфатно-натриевом буферном растворе при pH 7,0 и снова центрифугируют. Бактерии растворяют в двух объемах указанного буферного раствора и подвергают лизису с помощью French-Press при температуре 4°C. После центрифугирования в течение 1 час с ускорением 100000 g, при температуре 4°C, супернатанты, содержащие растворимую фракцию экстрактов бактерий, отделяют и замораживают при температуре -80°C.

В. Определение активности β -лактамаз

В качестве субстрата используют нитроцефин (OXOID), ауксохромный цефалоспорин, продукт гидролиза β -лактамазами которого имеет красный цвет и поглощает при длине волны 485 нм.

Кинетику активности β -лактамаз определяют по изменению поглощения при 485 нм на пластинах с помощью спектрофотометра (Spectra Max Plus de Molecular Devices) как результат гидролиза субстрата. Эксперименты проводят при температуре 37°C. Количество фермента нормализуют и проводят измерение начальной скорости.

С. Определение активности ингибиторов β -лактамаз

Для исследования необратимости реакции проводят два измерения - без предварительной инкубации и с инкубацией с ферментом и ингибитором (5 нм). Проводят две серии исследований продуктов с 6 или 8 концентрациями. Реакционная смесь содержит 100 мкМ нитроцефина и 50 мМ фосфатно-натриевого буферного раствора с pH 7,0.

Д. Расчеты IC₅₀

Скорости гидролиза определяют с ингибитором и без ингибитора. Измеряют концентрацию ингибитора, который на 50% подавляет реакцию гидролиза нитроцефина ферментом (CI50). Обработку данных осуществляют с помощью программы GraFit (Erathycus Software).

Пример №	IC ₅₀ нМ/TEM1	IC ₅₀ нМ/P99
1 bis	700	(> 10000)
2	462	-
2 bis	6730	-
3	590	9800
3 bis	4400	-
3 ter	2010	-
4	2710	-
5	1010	-
7	650	250
7 bis	55	17
8	1400	62
9	8500	630
10	0,26	1,50
14	6400	-
19 ^e	11	-
19f	110	-
19g	29	-
22	5100	-
25	28	600
26a	115	1850
26b	4900	
26c	1100	7000
28b	9,5	12
28c	29	1100
28d	1,3	390
28 ^e	52	-
29b	460	4200
29c	450	-
29d	9500	2000
29 ^e	4200	6300
29f	5200	-
30	3500	-
31	5700	-
33	17	330

34	27	32
35	53	56
36	23	110
37	29	160
38	35	77
39	31	50
40	51	96
41	14	120
42	25	70
43	31	76
44	59	100
45	12	60
46	26	70
47	18	43
48	15	120
49	8,2	98
50	18	150
52	11	4600
53	15	5900
54	3100	-

II/Активность ингибиторов β -лактамаз, приведенная выше, усиливает активность антибиотиков типа β -лактаминов, которая ведет к синергическому эффекту, что также показано приведенными далее результатами; они показывают минимальную ингибирующую концентрацию *in vitro* (СМІ в мкг/мл), по отношению к определенному числу патогенных микроорганизмов, комбинаций цефотаксима и пиперациллина с соединениями формулы (I) с концентрацией 5 мг/л. Используют метод, называемый микроразбавление жидкой средой.

Получают ряд концентраций β -лактамина в присутствии постоянной концентрации (5 мг/л) изучаемого продукта, затем каждый высевают с различными штаммами бактерий.

После инкубации в течение 24 час в сушильной камере при температуре 37°C, ингибирование роста оценивают по отсутствию какого-либо размножения бактерий, что позволяет определить

минимальные ингибирующие концентрации (СМІ) для каждого штамма, выраженные в мг/л.

Получают следующие результаты:

Опыт №	Штамм		Фенотип	Цефотаксим	Пример 35	Пример 33
1	011GO66	S.aureurs	PeniR	1,2	1,2	2,5
2	250HT21	E.coli	Tem1	≤0,04	≤0,04	≤0,04
3	250HT22	E.coli	Tem2	≤0,04	≤0,04	≤0,04
4	250CF1	E.coli	Tem3	>40	0,15	≤0,04
5	250SJ1	E.coli	Tem7	0,08	≤0,04	≤0,04
6	250HT26	E.coli	SHV1	0,6	≤0,04	≤0,04
7	250BE1	E.coli	SHV4	40	0,08	≤0,04
8	250HT23	E.coli	ClasseD	0,08	≤0,04	≤0,04
9	293HT6	E.cloacae	ClasseC	>40	0,6	≤0,04
10	301HT6	Serratia	Serratia	0,3	≤0,04	0,08
11	391HT7	P.aeruginosa	PSE	40	20	20
12	391HT8	P.aeruginosa	PSE	40	20	20

Опыт №	Пример 34	Пример 36	Пример 37	Пример 38	Пример 39	Пример 40	Пример 41
1	1,2	1,2	1,2	1,2	2,5	2,5	2,5
2	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04
3	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04
4	0,15	0,3	0,3	0,3	0,08	0,6	2,5
5	≤0,04	≤0,04	0,08	≤0,04	≤0,04	0,15	0,6
6	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04
7	0,08	0,3	0,6	0,3	0,08	1,2	>40
8	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04	≤0,04	0,08
9	0,6	20	>40	20	1,2	>40	>40
10	≤0,04	0,08	0,08	0,08	≤0,04	0,08	0,08
11	20	40	20	40	20	>40	>40
12	20	40	20	40	20	>40	>40

Опыт №	Пример 42	Пример 43	Пример 44	Пример 48	Пример 49
1	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5

2	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04
3	<=0,04	<=0,04	0,15	<=0,04	<=0,04
4	<=0,04	0,08	0,3	<=0,04	0,08
5	<=0,04	<=0,04	0,08	<=0,04	<=0,04
6	<=0,04	<=0,04	0,08	<=0,04	<=0,04
7	<=0,04	<=0,04	0,6	0,08	<=0,04
8	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04
9	0,3	0,08	>40	0,15	не определено
10	<=0,04	<=0,04	10	<=0,04	не определено
11	20	20	>40	40	не определено
12	20	20	>40	>40	не определено

Опыт №	Штамм	Фенотип	Пипера-циллин	Пример 35	Пример 33	Пример 34
1	011GO66	PeniR	10	1,2	1,2	0,6
2	250HT21	Tem1	>40	2,5	0,3	5
3	250HT22	Tem2	>40	20	0,6	>40
4	250CF1	Tem3	>40	10	1,2	>40
5	250SJ1	Tem7	>40	5	0,6	>40
6	250HT26	SHV1	>40	5	1,2	20
7	250BE1	SHV4	>40	20	1,2	>40
8	250HT23	Classed	>40	10	2,5	40
9	293HT6	ClasseC	>40	5	0,6	10
10	301HT6	Serratia	5	1,2	0,6	1,2
11	391HT7	PSE	>40	>40	>40	>40
12	391HT8	PSE	>40	>40	10	>40

Опыт №	Пример 36	Пример 37	Пример 38	Пример 39	Пример 40	Пример 41	Пример 42
1	1,2	0,6	0,6	1,2	0,6	1,2	1,2
2	5	2,5	5	2,5	10	40	1,2
3	40	>40	>40	20	>40	>40	2,5
4	40	40	20	40	>40	>40	2,5
5	20	>40	>40	>40	>40	>40	2,5
6	20	20	40	40	>40	>40	5
7	>40	>40	>40	20	>40	>40	5

8	20	40	>40	10	20	40	5
9	20	40	40	20	>40	>40	1,2
10	1,2	2,5	1,2	0,6	1,2	1,2	0,6
11	>40	>40	>40	>40	>40	>40	>40
12	>40	>40	>40	>40	>40	>40	>40

Опыт №	Пример 43	Пример 44	Пример 45	Пример 46	Пример 47	Пример 48	Пример 49	Пример 50
1	1,2	2,5	1,2	0,6	0,6	1,2	1,2	1,2
2	1,2	5	1,2	5	2,5	0,6	1,2	2,5
3	1,2	>40	2,5	>40	20	2,5	2,5	40
4	2,5	40	2,5	2,5	5	1,2	1,2	5
5	5	>40	2,5	>40	40	1,2	5	40
6	5	>40	2,5	>40	2,5	1,2	20	40
7	10	>40	5	40	5	2,5	20	40
8	2,5	40	10	10	10	5	10	40
9	2,5	>40	1,2	>40	>40	2,5	10	>40
10	0,6	>40	0,6	1,2	1,2	0,6	не определено	0,6
11	>40	>40	>40	>40	>40	>40	не определено	>40
12	>40	>40	>40	>40	>40	>40	не определено	>40

Пример фармацевтической композиции:

1/ Получают фармацевтическую композицию (лиофилизаты) для инъекции, содержащую

- с одной стороны: соединение по примеру 35 - 500 мг
- с другой стороны: цефотаксим - 1 г

Стерильный водный разбавитель в достаточном количестве до объема 5 см³

Оба активных компонента при необходимости могут быть помещены отдельно в две разные ампулы или два флакона.

2/ Получают фармацевтическую композицию (лиофилизаты) для инъекции, содержащую

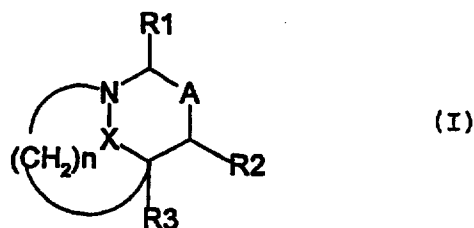
- с одной стороны: соединение по примеру 33 - 250 мг
- с другой стороны: цефпирон - 1 г

Стерильный водный разбавитель в достаточном количестве до объема 5 см³

Оба активных компонента при необходимости могут быть помещены отдельно в две различные ампулы или два флакона.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединений общей формулы (I):



где:

R_1 означает атом водорода, радикал COOH , CN , COOR , CONR_6 ,

R_7 , $(\text{CH}_2)_{n'}\text{R}_5$ или

R выбирают из группы, образованной алкильным радикалом, содержащим от 1 до 6 атомов углерода, не обязательно замещенным пиридилным или карбамоильным радикалом, $-\text{CH}_2$ -алкенильным радикалом, содержащим в сумме от 3 до 9 атомов углерода, арилом, содержащим от 6 до 10 атомов углерода, или аралкилом, содержащим от 7 до 11 атомов углерода, при этом ядро арильного или аралкильного радикала не обязательно замещено радикалом OH , NH_2 , NO_2 , алкилом, содержащим от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигруппой, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, или одним или несколькими атомами галогена,

R_6 и R_7 , одинаковые или разные, выбирают из группы, образованной атомом водорода, алкильным радикалом, содержащим от 1 до 6 атомов углерода, арилом, содержащим от 6 до 10 атомов углерода, и аралкилом, содержащим от 7 до 11 атомов углерода, не обязательно замещенных карбамоильным радикалом, уреидогруппой или диметиламиногруппой, и алкильным радикалом, содержащим от 1 до 6 атомов углерода и замещенным пиридилным радикалом,

n' равно 1 или 2,

R_5 выбирают из группы, образованной радикалами COOH , CN , OH , NH_2 , $\text{CO-NR}_6\text{R}_7$, COOR , OR , OCHO , OCOR , OCOR , OCONHR , OCONH_2 , NHR , NHCON , NHCOR , NHSO_2R , NH-COOR , NH-CO-NHR или NHCONH_2 , а значения R , R_6 и R_7 имеют определенные выше значения;

R_2 означает атом водорода или группу $(\text{CH}_2)_{n'}\text{R}_5$, где n'_1 равно 0, 1 или 2 и значение R_5 указано выше;

R_3 означает атом водорода или алкильный радикал, содержащий

от 1 до 6 атомов углерода;

А означает связь между двумя атомами углерода, несущими

группы R_1 и R_2 , или группу $\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{C}(\text{H})\text{---}R_4$, где R_4 означает атом водорода или группу $(\text{CH}_2)_{n'}R_5$, где n' и R_5 имеют определенные выше значения, пунктир означает возможную дополнительную связь между одним или другим атомами углерода, несущими заместители R_1 и R_2 ,

n равно 1 или 2,

X означает двухвалентную группу $-\text{C}(\text{O})-\text{B}-$, связанную с атомом азота через атом углерода, B означает двухвалентную группу $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n''}-$, связанную с карбонилем через атом кислорода, группу $-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_{n''}-$ или $-\text{NR}_8-\text{O}-$, связанную с карбонилем через атом азота, n'' равно 0 или 1, а для случая $-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_{n''}-$ R_8 выбирают из группы, образованной водородом, радикалом OH, R, OR, Y, OY, Y_1 , OY_1 , Y_2 , OY_2 , Y_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_m\text{R}$, $\text{OSiR}_a\text{R}_b\text{R}_c$ и $\text{SiR}_a\text{R}_b\text{R}_c$, а для случая $-\text{NR}_8-\text{O}-$ R_8 выбирают из группы, образованной водородом, радикалом R, Y, Y_1 , Y_2 , Y_3 и $\text{SiR}_a\text{R}_b\text{R}_c$, при этом R_a , R_b и R_c индивидуально означают линейный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, или арильный радикал, содержащий от 6 до 10 атомов углерода, причем R имеет значение, указанное выше, а m равно 0, 1 или 2,

Y выбирают из группы, образованной радикалами COH, COR, COOR, CONH_2 , CONHR, CONHOH, CONHSO_2R , CH_2COOH , CH_2COOR , CH_2CONHOH , CH_2CONHCN , CH_2 тетразол, защищенный CH_2 тетразол, $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}$, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})_2$, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})(\text{OH})$, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{R})(\text{OH})$ и $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$,

Y_1 выбирают из группы, образованной радикалами SO_2R , SO_2NHCOH , SO_2NHCOR , SO_2NHCOOR , $\text{SO}_2\text{NHCONHR}$, $\text{SO}_2\text{NHCONH}_2$ и SO_3H ,

Y_2 выбирают из группы, образованной радикалами $\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{PO}(\text{OR})_2$, $\text{PO}(\text{OH})(\text{OR})$ и $\text{PO}(\text{OH})(\text{R})$,

Y_3 выбирают из группы, образованной тетразольным радикалом, тетразольным радикалом, замещенным радикалом R, скваратом, NH или NR тетразолом, NH или NR тетразолом, замещенным радикалом R, NHSO_2R и NRSO_2R , при этом R имеет значение, указанное выше;

при условии, что если n равно 1, а А означает группу

- цис-7-оксо-6-окса-1-азабицикло [3.2.1] октан-4-пропановая кислота,
- дифенилметилловый эфир транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло [3.2.1] октан-4-уксусной кислоты,
- дифенилметилловый эфир цис-7-оксо-6-окса-1-азабицикло [3.2.1] октан-4-уксусной кислоты,
- фенилметилловый эфир транс-3-бензоил-2-оксо-1,3-диазабицикло [2.2.1] гептан-6-карбоновой кислоты,
- фенилметилловый эфир транс-2-оксо-3-(сульфокси)-1,3-диазабицикло [2.2.1] гептан-6-карбоновой кислоты,
- 6-[[(4-метилфенил) сульфонил] окси]-1,6-диазабицикло [3.2.1] октан-7-он,
- 6-[(метилсульфонил) окси]-1,6-диазабицикло [3.2.1] октан-7-он,
- 6-[[(4-нитрофенил) сульфонил] окси]-1,6-диазабицикло [3.2.1] октан-7-он,
- дифенилметилловый эфир транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло [3.2.1] октан-2-карбоновой кислоты,
- (4-нитрофенил) метил-транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксилат,
- транс-7-оксо-6-окса-1-азабицикло [3.2.1] октан-2-карбоновая кислота,
- фенилметил-транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксилат,
- фенилметил-транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксилат,
- фенилметил-транс-7-оксо-6-[(фенилсульфонил) окси]-1,6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксилат,
- фенилметил-транс-7-оксо-6-[(2-тиэнилсульфонил) окси]-1,6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксилат,
- транс-6-бензоил-7-оксо-1,6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоновая кислота,
- метил-транс-6-бензоил-7-оксо-1,6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксилат,
- транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло [3.2.1] октан-2-карбоксамид,

- транс-7-оксо-N-(фенилметил)-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид,
- транс-7-оксо-N-(2-пиридинилметил)-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид,
- транс-7-оксо-N-[2-(3-пиридинил)этил]-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид,
- транс-7-оксо-N-[2-(4-пиридинил)этил]-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид,
- транс-7-оксо-N-[2-(2-пиридинил)этил]-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид,
- транс-N-[3-(аминокарбонил)фенил]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид,
- транс-N-[4-(диметиламино)фенил]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид,
- транс-N-[3-(диметиламино)фенил]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид,
- транс-7-оксо-N-[(4-пиридинил)метил]-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид,
- транс-7-оксо-N-(3-пиридинилметил)-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид,
- транс-N-(1-амино-1-оксо-3-фенил-2-пропил)-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид,
- транс-N-(2-амино-2-оксоэтил)-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид,
- транс-N-[3-[(аминокарбонил)амино]фенил]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид,
- транс-N-(2-амино-2-оксо-1-фенилэтил)-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксамид,
- 2-амино-2-оксоэтиловый эфир транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты,
- 2-(4-пиридинил)этиловый эфир транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты,
- 2-(2-пиридинил)этиловый эфир транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты,
- 6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он,
- 3-метокси-6-(сульфокси)-1,6-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-

7-он, а также их соли.

7. Применение по любому из пп. 1-6, **отличающееся тем, что** соединение формулы (I) комбинируют с антибиотиком типа β -лактаминов для получения лекарственного средства, предназначенного для одновременного, раздельного или разнесенного во времени введения активных компонентов в антибактериальной терапии.

8. Фармацевтические композиции, содержащие в качестве активных компонентов ингибитор β -лактамазы формулы (I), определенной в п.1, и лекарственное средство типа β -лактаминов.

По доверенности