

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044287**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.11

(21) Номер заявки
202090604

(22) Дата подачи заявки
2018.09.27

(51) Int. Cl. **A61K 31/427** (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(54) **ХРОМАНМОНОБАКТАМОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

(31) **62/566,779**

(32) **2017.10.02**

(33) **US**

(43) **2020.10.15**

(86) **PCT/US2018/053039**

(87) **WO 2019/070492 2019.04.11**

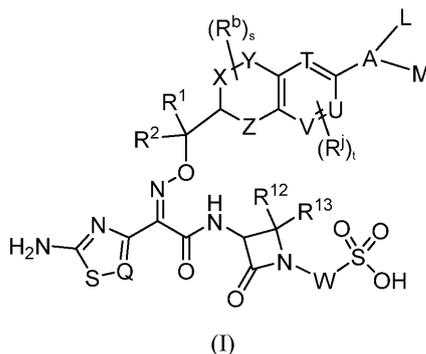
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
Бифту Тесфайе, Хуан Сяньхай, Лю Вэйго, Пань Вэйдун, Парк Минь, Пастернак Александер, Сунь Ваньин, Тан Хайфэн, Цзан И (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Глухарёва А.О., Угрюмов В.М., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В., Джермакян Р.В., Парамонова К.В., Христофоров А.А., Костюшенкова М.Ю. (RU)

(56) **WO-A1-2017155765**
US-A1-20160120841
Mitton-Fry et al. "Novel monobactams utilizing a siderophore uptake mechanism for the treatment of gram-negative infections" *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 15 September 2012 (15.09.2012) vol 22, pg. 5989-5994; pg. 5990, Figure, 1

(57) Настоящее изобретение относится к монобактамовым соединениям формулы I



и их фармацевтически приемлемым солям. Настоящее изобретение также относится к композициям, которые содержат монобактамовое соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения бактериальной инфекции, которые включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или отдельно, или в комбинации с терапевтически эффективным количеством второго бета-лактамового антибиотика.

B1**044287****044287 B1**

Область техники изобретение

Настоящее изобретение относится к новым монобактамовым соединениям, к способам их получения и к их применению в качестве терапевтических средств. В частности, настоящее изобретение относится к монобактамовым соединениям, применимым в качестве антибиотических средств для лечения бактериальных инфекций.

Уровень техники изобретения

Введение антибиотиков для лечения бактериальных инфекций является одним из величайших медицинских достижений 20 века. Однако за несколько последних десятилетий во всем мире начали появляться устойчивые к нескольким антибиотикам бактерии, угрожая эффективности антибиотической терапии. В одних только Соединенных Штатах Америки ежегодно умирают по меньшей мере 23000 человек непосредственно в результате инфекций, вызванных бактериями, устойчивыми к антибиотикам, а многие другие умирают от ранее имеющихся состояний, усугубленных подобными инфекциями. *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia*. Необходимы новые антибиотики для борьбы с имеющейся и будущей угрозой бактерий с устойчивостью к нескольким лекарственным средствам.

β -лактамы являются наиболее широко используемыми антибиотиками для лечения серьезных бактериальных инфекций. К ним относятся карбапенемы, цефалоспорины, пенициллины и монобактамы. Как было отмечено для других классов антибиотиков, появилась устойчивость к β -лактамам. Для большинства грамотрицательных бактерий эта устойчивость в первую очередь обусловлена экспрессией β -лактамаз, ферментов, которые гидролизуют β -лактамные соединения. Существует 4 разных класса β -лактамаз (A, B, C и D), способных гидролизовать перекрывающиеся, но различные подмножества β -лактамов (Drawz and Vonop, *Clin. Micro. Rev.*, 2010, 23:160-201). Хотя β -лактамазы класса B, также известные как металло- β -лактамазы (MBL), не являются наиболее распространенными β -лактамазами, обнаруживаемыми в клинических условиях, частота и распределение их экспрессии возрастает и представляет значительную медицинскую угрозу, поскольку (i) MBL обладают способностью гидролизовать все β -лактамы, кроме монобактамов, и (ii) в отличие от β -лактамаз классов A и C, для MBL нет доступных ингибиторов.

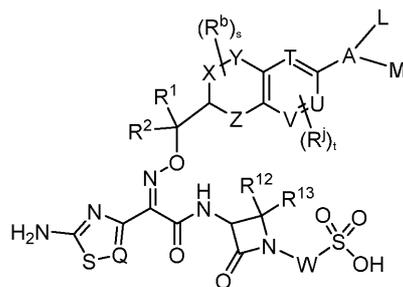
Азтреонам, монобактам, был впервые одобрен в США в 1986 году для лечения аэробных грамотрицательных бактериальных инфекций и остается единственным монобактамом, используемым в США на сегодняшний день. Однако азтреонам обладает слабой активностью в отношении штаммов *Pseudomonas* и *Acinetobacter*. Поскольку монобактамы по своей природе устойчивы к гидролизу с помощью MBL, несколько компаний начали разработку новых монобактамовых соединений для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. Монобактамовые соединения, содержащие сидерофорный фрагмент, раскрыты в WO 2007/065288, WO 2012/073138, *J. Medicinal Chemistry* 56: 5541-5552 (2013), и *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 22:5989 (2012).

В WO 2017/106064 раскрыты биарилмонобактамовые соединения и их применение для лечения бактериальных инфекций. В публикации заявок на выдачу патентов США № US 2015/0045340 и № US 2014/0275007 раскрыты монобактамы оксамазина и их применение в качестве противобактериальных средств. В публикации заявки на выдачу патента США № US 2015/0266867 раскрыты новые монобактамовые соединения для применения в качестве противобактериальных средств. В WO 2013/110643 раскрыты новые производные амидинзамещенных монобактамов и их применение в качестве противомикробных реагентов. В WO 2015/103583 раскрыты производные монобактама, применимые для лечения инфекционного заболевания, которое является бактериальной инфекцией.

Потребность в новых антибиотиках для преодоления устойчивости к нескольким лекарственным средствам сохраняется. Соединения, раскрываемые в настоящем изобретении, предназначены для удовлетворения этой медицинской потребности путем введения либо самостоятельно, либо в комбинации с подходящим ингибитором β -лактамазы.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к разработке и синтезу аналогов монобактама, нового класса высокоактивных антибиотиков, эффективных против широкого спектра грамотрицательных бактерий. Эти соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть применимы в качестве терапевтических средств для клинического лечения различных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, в том числе штаммами, которые являются устойчивыми к нескольким лекарственным средствам. Соединения могут использоваться отдельно или в комбинации с подходящим ингибитором β -лактамазы. Настоящее изобретение включает в себя соединения формулы I:



(I)

или их фармацевтически приемлемую соль, где: T, U и V каждый представляет собой CH; W представляет собой O; Q представляет собой CR³; X представляет собой CH₂; Y представляет собой CH₂; Z представляет собой O; A представляет собой

- 1) -C(=NH)-NH,
- 2) AryC или
- 3) HetC,

где A является незамещенным или замещен одним-четырьмя R¹;

AryC представляет собой 5-6-членное моноциклическое ароматическое кольцо с 0, 1, 2 или 3 кольцевыми атомами, независимо выбранными из N, N в виде четвертичной соли, O и S, незамещенное или замещенное одним-четырьмя R¹, где AryC необязательно конденсирован с 4-7-членным гетероциклоалькильным кольцом, содержащим один-два гетероатома, выбранные из O, S и -NR^g;

HetC представляет собой 4-7-членное насыщенное или мононенасыщенное моноциклическое кольцо с 1, 2 или 3 кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из N, N в виде четвертичной соли, O и S, незамещенное или замещенное одним-четырьмя R¹;

L

- 1) отсутствует или
- 2) представляет собой R⁴,

где L является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R^c; M представляет собой

- 1) R⁵ или
- 2) -NHR⁵,

где M является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R⁶; R¹ и R² независимо выбраны из:

- 1) водорода,
- 2) -C₁-C₈-алкила и
- 3) -C(O)OR^e,

где -C₁-C₈-лkil является незамещенным или замещен одним-тремя R^a, при условии, что если R¹ представляет собой -C(O)OR^e, тогда R² не представляет собой -C(O)OR^e;

R³ представляет собой водород,

в каждом случае R⁴ независимо представляет собой

- 1) водород,
- 2) -C₁-C₁₀-алкил,
- 3) -(CH₂)_nOR^e,
- 4) -(CH₂)_nNR^cR^d или
- 5) -C₁-C₁₀-алкилен-HetB,

где R⁴ является незамещенным или замещен одним-четырьмя R⁶;

HetB представляет собой 4-7-членное насыщенное или мононенасыщенное моноциклическое кольцо с 1, 2 или 3 кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из N, N в виде четвертичной соли, O и S, незамещенное или замещенное одним-тремя R^a;

R⁵ представляет собой

- 1) водород,
- 2) C₁-C₆-алкил,
- 3) -C₁-C₄-алкил-(NR^cR^d)₂,
- 4) -(CH₂)_nNR^cR^d или
- 5) -C₁-C₁₀-алкилен-HetB,

где R⁵ является незамещенным или замещен одним-четырьмя R⁶; в каждом случае R⁶ независимо представляет собой

- 1) галоген,
- 2) -C₁-C₆-алкил,
- 3) -OR^e,
- 4) -S(O)_vR^e,

- 5) $-S(O)_vNR^cR^d$,
- 6) $-C(O)R^e$,
- 7) $-OC(O)R^e$,
- 8) $-C(O)OR^e$,
- 9) $-CN$,
- 10) $-C(O)NR^cR^d$,
- 11) $-C(NH)NR^cR^d$,
- 12) $-(CH_2)_nNR^cR^d$,
- 13) $-(CH_2)_nNR^eR^d$,
- 14) $-N(R^e)(C(O)R^e)$,
- 15) $-N(R^e)(C(O)OR^e)$,
- 16) $-N(R^e)(C(O)NR^cR^d)$,
- 17) $-N(R^e)(S(O)R^e)$ или
- 18) HetB;

R^9 представляет собой

- 1) водород,
- 2) C_1 - C_4 -алкил или
- 3) C_3 - C_7 -циклоалкил;

R^{10} представляет собой

- 1) водород,
- 2) C_1 - C_4 -алкил или
- 3) C_3 - C_7 -циклоалкил;

R^{12} и R^{13} независимо представляют собой

- 1) водород,
- 2) $-SC_1-C_3$ -алкил,
- 3) C_1-C_3 -алкил,
- 4) $-(C_1-C_3\text{-алкилен})_nOC_1-C_3$ -алкил или
- 5) $-(C_1-C_3\text{-алкилен})_nNC_1-C_3$ -алкил,

где $-SC_1-C_3$ -алкил, C_1-C_3 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкилен})_nOC_1-C_3$ -алкил и $-(C_1-C_3\text{-алкилен})_nNC_1-C_3$ -алкил являются незамещенными или замещены одним- семью атомами фтора или, альтернативно, R^{12} и R^{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют моноциклический C_4 - C_7 -циклоалкил или моноциклический C_4 - C_7 -гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, где C_4 - C_7 -циклоалкил и C_4 - C_7 -гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из -F, -OH и $-OC_1-C_3$ -алкила;

в каждом случае R^a независимо представляет собой

- 1) водород,
- 2) галоген,
- 3) C_1-C_3 -алкил,
- 4) $-NR^cR^d$ или
- 5) $-OR^e$;

в каждом случае R^b независимо представляет собой

- 1) водород,
- 2) $-C_1-C_6$ -алкил,
- 3) $-OC_1-C_6$ -алкил,
- 4) OH,
- 5) $N(R^9)_2$ или
- 6) галоген,

где $-C_1-C_3$ -алкил является незамещенным или замещен одним-тремя R^a ;

R^c и R^d независимо выбраны из

- 1) водорода,
- 2) $-C_1-C_{10}$ -алкила и
- 3) $-C_2-C_{10}$ -алкенила,

где каждый R^c и R^d является незамещенным или замещен одним-тремя R^f ; в каждом случае R^e независимо представляет собой водород или $-C_1-C_{10}$ -алкил, где каждый R^e является незамещенным или замещен одним-тремя R^h ; в каждом случае R^f независимо представляет собой

- 1) галоген,
- 2) $-C_1-C_{10}$ -алкил,
- 3) -OH,
- 4) $-OC_1-C_4$ -алкил,
- 5) $-S(O)_mC_1-C_4$ -алкил,
- 6) -CN,
- 7) $-CF_3$,

- 8) $-\text{OCHF}_2$,
- 9) $-\text{OCF}_3$ или
- 10) $-\text{NH}_2$,

где $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкил является незамещенным или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из $-\text{OH}$, галогена, пиано и $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

в каждом случае R^g независимо представляет собой:

- 1) водород,
- 2) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ или
- 3) $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкил,

где $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкил является незамещенным или замещен одним-пятью атомами фтора; в каждом случае R^h независимо представляет собой:

- 1) галоген,
- 2) $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкил,
- 3) $-\text{OH}$,
- 4) $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ -алкил,
- 5) $-\text{S}(\text{O})_m\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил,
- 6) $-\text{CN}$,
- 7) $-\text{CF}_3$,
- 8) $-\text{OCHF}_2$ или
- 9) $-\text{OCF}_3$,

где $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкил является незамещенным или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из $-\text{OH}$, галогена, пиано или $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

в каждом случае R^i независимо представляет собой

- 1) $-\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкил,
- 2) $-\text{C}_2\text{-C}_8$ -алкенил,
- 3) $-\text{C}_2\text{-C}_8$ -алкинил,
- 4) галоген,
- 5) $-\text{OR}^e$,
- 6) $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$,
- 7) $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^c\text{R}^d$,
- 8) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$,
- 9) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$,
- 10) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$,
- 11) $-\text{CN}$,
- 12) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$,
- 13) $-\text{NR}^c\text{R}^d$,
- 14) $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^c\text{R}^d$,
- 15) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^e$,
- 16) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$,
- 17) $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$,
- 18) $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_m\text{R}^e$,
- 19) $=\text{NH}$,
- 20) $-\text{CF}_3$,
- 21) $-\text{OCP}_3$ или
- 22) $-\text{OCHF}_2$;

в каждом случае R^j независимо представляет собой

- 1) водород,
- 2) $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкил,
- 3) OR^{10} ,
- 4) $=\text{NR}^{10}$,
- 5) $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ или
- 6) галоген,

где $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкил является незамещенным или замещен одним-тремя R^b ;

каждый n независимо представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый m независимо представляет собой 0, 1 или 2;

каждый p независимо представляет собой 1 или 2;

каждый q независимо представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый s независимо представляет собой 0, 1, 2 или 3;

каждый t независимо представляет собой 0, 1, 2 или 3;

каждый u независимо представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

каждый v независимо представляет собой 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления соединения или его фармацевтически приемлемой соли, R^1 и R^2

независимо выбраны из

- 1) $-C_1-C_8$ -алкила и
- 2) $-C(O)OR^e$,

при условии, что если R^1 представляет собой $-C(O)OR^e$, тогда R^2 представляет собой $-C_1-C_8$ -алкил, а если R^2 представляет собой $-C(O)OR^e$, тогда R^1 представляет собой $-C_1-C_8$ -алкил.

В одном варианте осуществления соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где А представляет собой

- 1) AryC или
- 2) HetC,

где А является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^1 .

В одном варианте осуществления соединения или его фармацевтически приемлемой соли, А представляет собой $-C(=NH)-NH$, где А является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^1 .

В одном варианте осуществления соединения или его фармацевтически приемлемой соли, А представляет собой AryC, где А является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^1 .

В одном варианте осуществления соединения или его фармацевтически приемлемой соли, в каждом случае R^4 независимо представляет собой

- 1) $-C_1-C_{10}$ -алкил,
- 2) $-(CH_2)_nNR^cR^d$ или
- 3) $-C_1-C_{10}$ -алкилен-HetB,

где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 .

В одном варианте осуществления соединения или его фармацевтически приемлемой соли, R^5 представляет собой

- 1) $-C_1-C_4$ -алкил- $(NR^cR^d)_2$ или
- 2) $-(CH_2)_nNR^cR^d$,

где R^5 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 .

В одном варианте осуществления соединения или его фармацевтически приемлемой соли, Т, U и V представляют собой CH; W представляет собой O; Q представляет собой CR^3 ; R^3 представляет собой водород; X представляет собой CH_2 ; Y представляет собой CH_2 ; Z представляет собой O; R^1 и R^2 независимо выбраны из

- 1) $-C_1-C_6$ -алкила и
- 2) $-C(O)OR^e$,

где $-C_1-C_6$ -алкил является незамещенным или замещен одним-тремя R^a , при условии, что если R^1 представляет собой $-C(O)OR^e$, тогда R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил;

R^{12} и R^{13} независимо представляют собой C_1-C_3 -алкил, где C_1-C_3 -алкил является незамещенным или замещен одним-семью атомами фтора;

А представляет собой

- 1) AryC или
- 2) HetC,

где А является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^i ; L

- 1) отсутствует или
- 2) представляет собой R^4 ,

где L является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R^e ;

в каждом случае R^4 независимо представляет собой

- 1) $-C_1-C_{10}$ -алкил,
- 2) $-(CH_2)_nNR^cR^d$ или
- 3) $-C_1-C_{10}$ -алкилен-HetB,

где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 ; M представляет собой

- 1) R^5 или
- 2) $-NHR^5$,

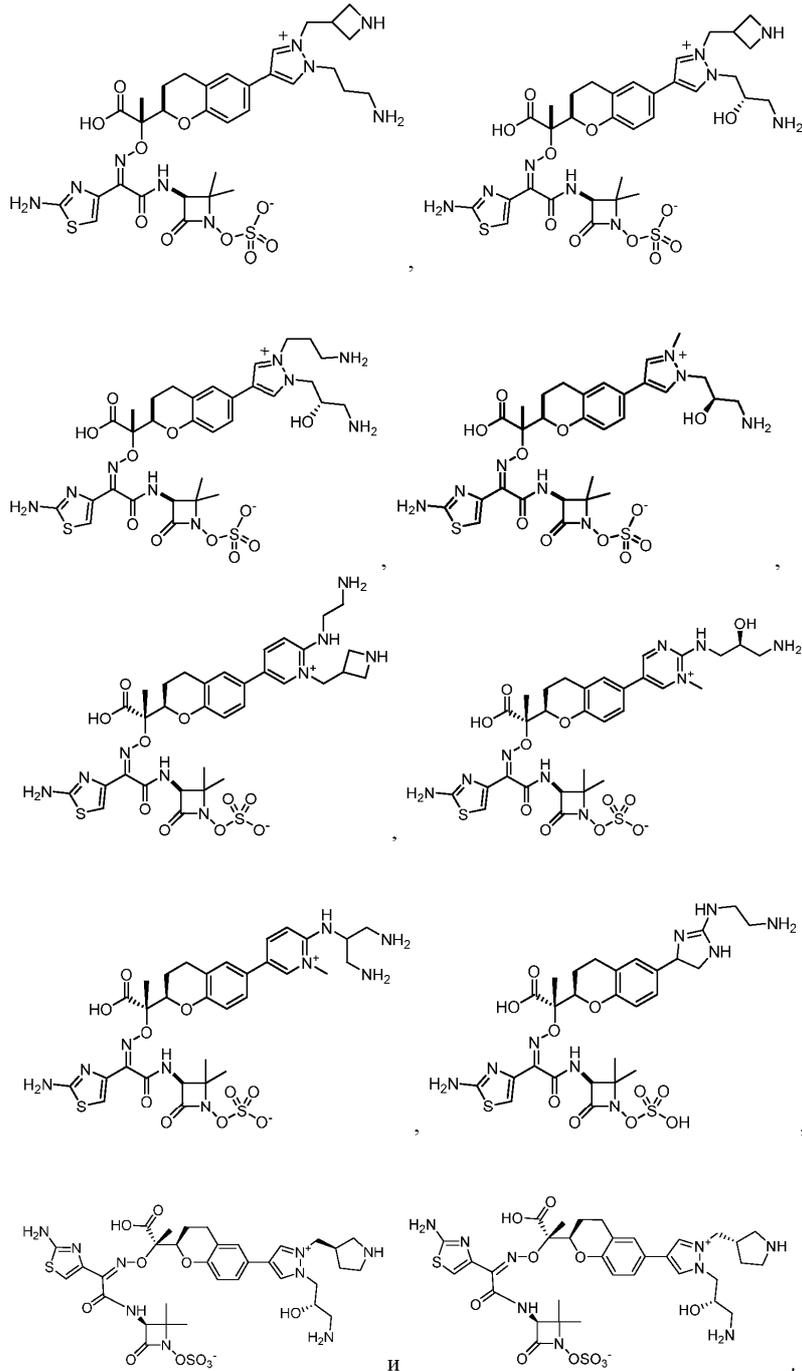
где M является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R^6 ;

R^5 представляет собой

- 1) $-C_1-C_4$ -алкил- $(NR^cR^d)_2$ или
- 2) $-(CH_2)_nNR^cR^d$,

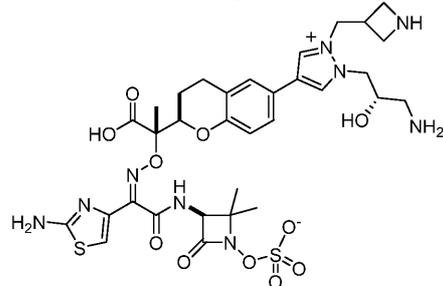
где R^5 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 .

В одном варианте осуществления соединения выбрано из



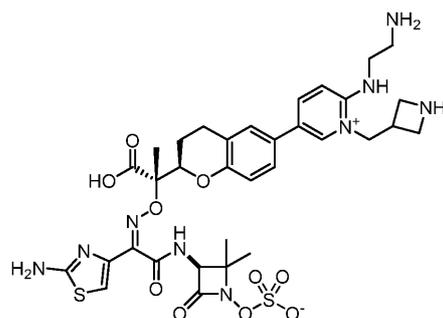
или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, соединение представляет собой



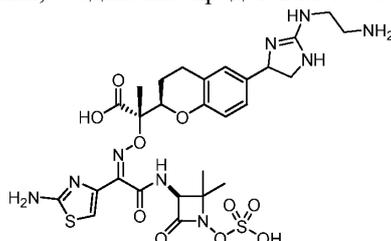
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, соединение представляет собой



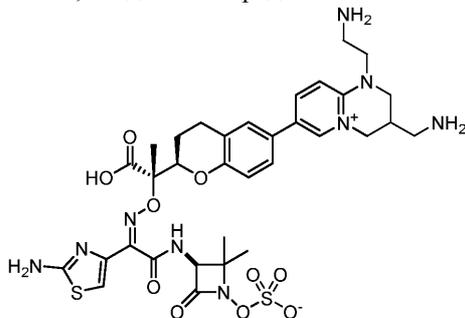
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, соединение представляет собой



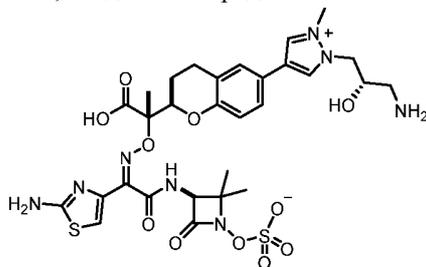
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления, соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция предназначена для лечения бактериальной инфекции у субъекта, в том числе инфекции грамотрицательных бактериальных штаммов с устойчивостью к нескольким лекарственным средствам, включающей в себя монобактамовое соединение в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтически приемлемые носитель, разбавитель или вспомогательное средство. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит терапевтически эффективное количество соединения-ингибитора бета-лактамазы.

Соединения формулы (I), также называемые в настоящем документе "монобактамовыми соединениями", и их фармацевтически приемлемые соли, могут быть применимы, например, для ингибирования роста грамотрицательных бактериальных штаммов, в том числе без ограничения штаммов *Pseudomonas*, *Klebsiella* и *Acinetobacter*, включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, и/или для лечения или предупреждения их клинических проявлений у больного.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения бактериальной инфекции, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, (i) терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или (ii)

фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. В одном варианте осуществления бактериальная инфекция является грамотрицательной. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения способ включает введение соединения-ингибитора бета-лактамазы.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения бактериальной инфекции или в изготовлении лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции. В одном варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с соединением-ингибитором бета-лактамазы.

В одном варианте осуществления соединение-ингибитор бета-лактамазы выбрано из группы, состоящей из релбактама, тазобактама, клавулановой кислоты, сульбактама и авибактама. В одном варианте осуществления бактериальная инфекция возникает в результате *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Escherichia* spp., *Morganella* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. или *Acinetobacter* spp.

Варианты осуществления, дополнительные варианты осуществления и признаки настоящего изобретения либо будут дополнительно описаны, либо станут очевидными из последующего описания, примеров и прилагаемой формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

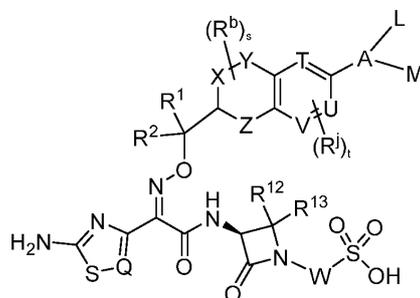
Настоящее изобретение относится к новым монобактамовым аналогам, классу высокоактивных антибиотиков, эффективных против широкого диапазона грамотрицательных бактерий. Эти соединения находят применение в качестве терапевтических средств для клинического лечения различных инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, в том числе штаммами, которые являются устойчивыми к нескольким лекарственным средствам, а также для лечения или предупреждения связанных с ними клинических патологий.

В каждом из различных вариантов осуществления описанных соединений по настоящему изобретению каждая переменная, включая переменные формулы (I), и ее различные варианты осуществления, каждая переменная независимо выбрана из других, если не отмечено иное.

Настоящее изобретение включает в себя соединения формулы (I) и отдельные диастереоизомеры, энантиомеры и эписмеры соединений формулы (I), и смеси их диастереоизомеров и/или энантиомеров, включая рацемические смеси. Настоящее изобретение также охватывает любые сольваты, гидраты, стереоизомеры и таутомеры соединений формулы (I) и их любые фармацевтически приемлемые соли.

Соединения формулы (I).

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения включает в себя соединения формулы I:



(I)

или их фармацевтически приемлемые соли, где соединения могут быть подходящими для применения для лечения бактериальных инфекций.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения T представляет собой CH или N, при условии, что не более двух из T, U и V представляет собой N. Согласно классу варианта осуществления T представляет собой CH или N. Согласно другому классу настоящего варианта осуществления T представляет собой CH. Согласно другому классу настоящего варианта осуществления T представляет собой N.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения U представляет собой CH или N. Согласно классу варианта осуществления U представляет собой CH. Согласно другому классу настоящего варианта осуществления U представляет собой N.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения V=CH или N. Согласно классу варианта осуществления V представляет собой CH. Согласно другому классу настоящего варианта осуществления V представляет собой N.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения T, U и V представляют собой CH.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения W представляет собой связь или O. Согласно классу варианта осуществления W представляет собой связь. Согласно другому классу настоящего варианта осуществления W представляет собой O.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения Q представляет собой N или

Согласно другому варианту осуществления R^1 и R^2 независимо выбраны из $-CH_3$ и $-CO_2H$, где $-CH_3$ является незамещенным или замещен одним-тремья R^a , при условии, что если R^1 представляет собой $-CO_2H$, тогда R^2 представляет собой $-CH_3$, и если R^2 представляет собой $-CO_2H$, тогда R^1 представляет собой $-CH_3$.

Согласно другому варианту осуществления R^3 представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил, галоген или C_3 - C_7 -циклоалкил, где C_1 - C_4 -алкил и C_3 - C_7 -циклоалкил являются незамещенными или замещены одним-тремья R^a . Согласно классу варианта осуществления R^3 представляет собой водород, C_1 - C_4 -алкил или галоген, где C_1 - C_4 -алкил является незамещенным или замещен одним-тремья R^a . Согласно классу варианта осуществления R^3 представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил. Согласно другому классу настоящего варианта осуществления R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил. Согласно другому классу настоящего варианта осуществления R^3 представляет собой водород.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в каждом случае R^4 независимо представляет собой: водород, $-C_1$ - C_{10} -алкил, $-C_2$ - C_8 -алкенил, $-(CH_2)_nOR^e$, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^cR^d$, $-(CH_2)_nNR^cR^d$, $-OC(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-CN$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^e$, $-NR^cC(O)OR^e$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_mR^e$, $=NR^{11}$, $-C_3$ - C_7 -циклоалкил, $-O$ - C_3 - C_6 -циклоалкил, $-C_1$ - C_{10} -алкилен- C_3 - C_6 -циклоалкил, $-O$ - C_1 - C_{10} -алкилен- C_3 - C_6 -циклоалкил, $HetB$, $-O$ - $HetB$, $-C_1$ - C_{10} -алкилен- $HetB$, $-O$ - C_1 - C_{10} -алкилен- $HetB$, $AryB$, $-O$ - $AryB$, $-C_1$ - C_{10} -алкилен- $AryB$ или $-O$ - C_1 - C_{10} -алкилен- $AryB$, где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 или где R^4 и M вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий один-два дополнительных гетероатома, независимо выбранные из O , S и $-NR^g$.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в каждом случае R^4 независимо представляет собой водород, $-C_1$ - C_{10} -алкил, $-C_2$ - C_8 -алкенил, $-(CH_2)_nOR^e$, $-S(O)_mR^e$, $-S(O)_mNR^cR^d$, $-(CH_2)_nNR^cR^d$, $-OC(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-CN$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^e$, $-NR^cC(O)OR^e$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_mR^e$, $=NR^{11}$, $-C_3$ - C_7 -циклоалкил, $-O$ - C_3 - C_6 -циклоалкил, $-C_1$ - C_{10} -алкилен- C_3 - C_6 -циклоалкил, $-O$ - C_1 - C_{10} -алкилен- C_3 - C_6 -циклоалкил, $HetB$, $-O$ - $HetB$, $-C_1$ - C_{10} -алкилен- $HetB$, $-O$ - C_1 - C_{10} -алкилен- $HetB$, $AryB$, $-O$ - $AryB$, $-C_1$ - C_{10} -алкилен- $AryB$ или $-O$ - C_1 - C_{10} -алкилен- $AryB$, где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 .

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в каждом случае R^4 независимо представляет собой водород, $-C_1$ - C_{10} -алкил, $-(CH_2)_nOR^e$, $-(CH_2)_nNR^cR^d$, $=NR^{11}$, $-C_1$ - C_{10} -алкилен- C_3 - C_6 -циклоалкил или $-C_1$ - C_{10} -алкилен- $HetB$, где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 .

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в каждом случае R^4 независимо представляет собой: водород, $-C_1$ - C_{10} -алкил, $-(CH_2)_nOR^e$, $-(CH_2)_nNR^cR^d$ или $-C_1$ - C_{10} -алкилен- $HetB$, где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 .

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в каждом случае R^4 независимо представляет собой: $-C_1$ - C_{10} -алкил, $-(CH_2)_nOR^e$, $-(CH_2)_nNR^cR^d$ или $-C_1$ - C_8 -алкилен- $HetB$, где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 .

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в каждом случае R^4 представляет собой: $-C_1$ - C_{10} -алкил, где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 .

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в каждом случае R^4 представляет собой $-(CH_2)_nOR^e$, где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 .

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в каждом случае R^4 представляет собой $-(CH_2)_nNR^cR^d$, где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 .

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в каждом случае R^4 представляет собой $-C_1$ - C_6 -алкилен- $HetB$, где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 .

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в каждом случае R^4 независимо представляет собой: водород, $-C_1$ - C_{10} -алкил, $-(CH_2)_nNR^cR^d$ или $-C_1$ - C_{10} -алкилен- $HetB$, где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 .

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в каждом случае R^4 независимо представляет собой $-C_1$ - C_{10} -алкил, $-(CH_2)_nNR^cR^d$ или $-C_1$ - C_{10} -алкилен- $HetB$, где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 . Согласно классу варианта осуществления R^4 независимо представляет собой $-CH_3$, $-(CH_2)_nNH_2$ или $-CH_2$ - $HetB$, где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 . Согласно другому классу настоящего варианта осуществления R^4 независимо представляет собой: $-CH_3$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-CH_2$ -пирролидин или $-CH_2$ -азетидин, где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 . Согласно другому классу настоящего варианта осуществления R^4 независимо представляет собой: $-CH_3$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-CH_2$ -пирролидин или $-CH_2$ -азетидин. Согласно другому классу настоящего варианта осуществления R^4 независимо представляет собой $-CH_3$, $-(CH_2)_3NH_2$ или $-CH_2$ -азетидин, где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 . Согласно другому классу настоящего варианта осуществления R^4 независимо представляет собой $-CH_3$, $-(CH_2)_3NH_2$ или $-CH_2$ -азетидин.

Согласно другому классу настоящего варианта осуществления R^4 независимо представляет собой $-CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$ или $-CH_2$ -азетидин. Согласно другому классу настоящего варианта осуществления R^4 независимо представляет собой $-CH_2NH_2$ или $-CH_2$ -азетидин. Согласно другому классу настоящего

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения HetB представляет собой 5-6-членное насыщенное или мононенасыщенное моноциклическое кольцо с 1, 2 или 3 кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из N, N в виде четвертичной соли, O и S, незамещенное или замещенное одним-тремя R^a. Согласно классу варианта осуществления HetB представляет собой пирролидин.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения HetB представляет собой 4-членное насыщенное или мононенасыщенное моноциклическое кольцо с 1, 2 или 3 кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из N, N в виде четвертичной соли, O и S, незамещенное или замещенное одним-тремя R^a.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения HetB представляет собой 4-членное насыщенное или мононенасыщенное моноциклическое кольцо с 1, 2 или 3 кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из N, N в виде четвертичной соли, O и S, незамещенное или замещенное одним-тремя R^a. Согласно классу варианта осуществления HetB представляет собой азетидин.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения HetB представляет собой 5-членное насыщенное или мононенасыщенное моноциклическое кольцо с 1, 2 или 3 кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из N, N в виде четвертичной соли, O и S, незамещенное или замещенное одним-тремя R^a. Согласно классу варианта осуществления HetB представляет собой пирролидин.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения HetB представляет собой 6-членное насыщенное или мононенасыщенное моноциклическое кольцо с 1, 2 или 3 кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из N, N в виде четвертичной соли, O и S, незамещенное или замещенное одним-тремя R^a.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения HetB представляет собой 7-членное насыщенное или мононенасыщенное моноциклическое кольцо с 1, 2 или 3 кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из N, N в виде четвертичной соли, O и S, незамещенное или замещенное одним-тремя R^a.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения M представляет собой R⁵, -NHR⁵, -N(R⁵)₂, -OR⁵, -(CH₂)_uR⁵, -C(O)R⁵, -C(NH)R⁵ или -S(O)_vR⁵, где M является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R⁶.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения M представляет собой R⁵ или -NHR⁵, где M является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R⁶.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения M представляет собой -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -NH(CH₂)₂NH₂, -NH(CH₂)₃NH₂, -N(CH₂-азетидин)(CH₂CH₂NH₂), -NH-CH(CH₂NH₂)₂, -CH₂-CH(CH₂NH₂)₂, где M является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R⁶. Согласно классу такого варианта осуществления настоящего изобретения M представляет собой -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -NH(CH₂)₂NH₂, -NH(CH₂)₃NH₂, -N(CH₂-азетидин)(CH₂CH₂NH₂), -NH-CH(CH₂NH₂)₂, -CH₂-CH(CH₂NH₂)₂, где M является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из OR^c. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения M представляет собой -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -NH(CH₂)₂NH₂, -NH(CH₂)₃NH₂, -N(CH₂-азетидин)(CH₂CH₂NH₂), -NH-CH(CH₂NH₂)₂, -CH₂-CH(CH₂NH₂)₂, где M является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из OH.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения M представляет собой -(CH₂)₃NH₂, -NH(CH₂)₂NH₂, -NH(CH₂)₃NH₂ или -NH-CH(CH₂NH₂)₂, где M является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R⁶. Согласно классу варианта осуществления M представляет собой -(CH₂)₃NH₂, -NH(CH₂)₂NH₂, -NH(CH₂)₃NH₂ или -NH-CH(CH₂NH₂)₂, где M является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из OR^c. Согласно другому варианту осуществления M представляет собой -(CH₂)₃NH₂, -NH(CH₂)₂NH₂, -NH(CH₂)₃NH₂ или -NH-CH(CH₂NH₂)₂, где M является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из OH.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения AryB представляет собой 5-6-членное моноциклическое ароматическое кольцо с 0, 1, 2 или 3 кольцевыми атомами, независимо выбранными из N, O и S, незамещенное или замещенное одним-четырьмя R^c.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения AryB представляет собой 5-членное моноциклическое ароматическое кольцо с 0, 1, 2 или 3 кольцевыми атомами, независимо выбранными из N, O и S, незамещенное или замещенное одним-четырьмя R^c.

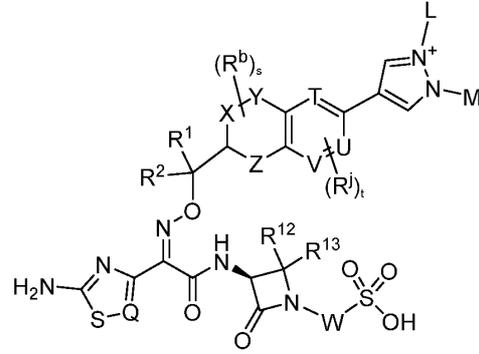
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения AryB представляет собой 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо с 0, 1, 2 или 3 кольцевыми атомами, независимо выбранными из N, O и S, незамещенное или замещенное одним-четырьмя R^c.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в каждом случае R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, -C₁-C₆-алкила, -OR^c, -S(O)_vR^c, -S(O)_vNR^cR^d, -C(O)R^c, -OC(O)R^c, -C(O)OR^c, -CN, -C(O)NR^cR^d, -C(NH)NR^cR^d, -(CH₂)_uNR^cR^d, -(CH₂)_uNR^cR^d, -N(R^c)(C(O)R^c), -N(R^c)(C(O)OR^c), -N(R^c)(C(O)NR^cR^d), -N(R^c)(S(O)_vR^c) и HetB.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения в каждом случае R^c и R^d независимо выбраны из: водорода, -C₁-C₁₀-алкила, -C₂-C₁₀-алкенила, -C₃-C₆-циклоалкила, -C₁-C₁₀-алкилен-C₃-C₆-циклоалкила, HetA, -C₁-C₁₀-алкилен-HetB, AryB, -C₁-C₁₀-алкилен-AryB и -C₁-C₁₀-алкилен-HetB, или альтернативно R^c и R^d вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетеро-

гласно другому классу настоящего варианта осуществления в представляет собой 1 или 2. Согласно другому классу настоящего варианта осуществления в представляет собой 0 или 2. Согласно другому классу настоящего варианта осуществления в представляет собой 0. Согласно другому классу настоящего варианта осуществления в представляет собой 1. Согласно другому классу настоящего варианта осуществления в представляет собой 2.

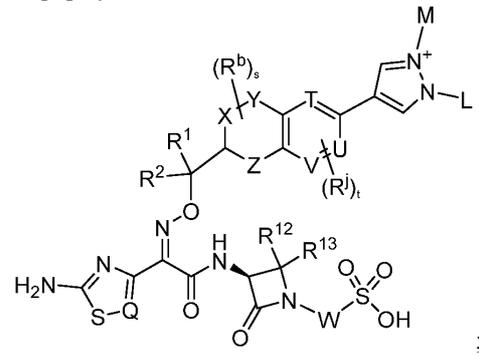
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Ia:



Ia

или их фармацевтически приемлемой соли.

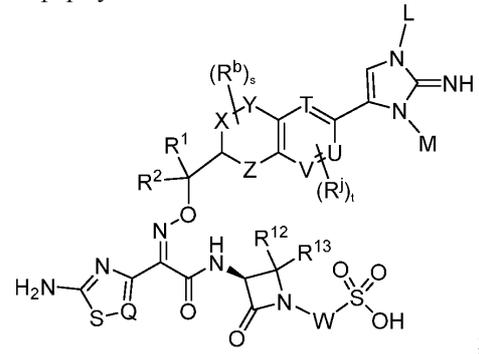
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Ib:



Ib

или их фармацевтически приемлемой соли.

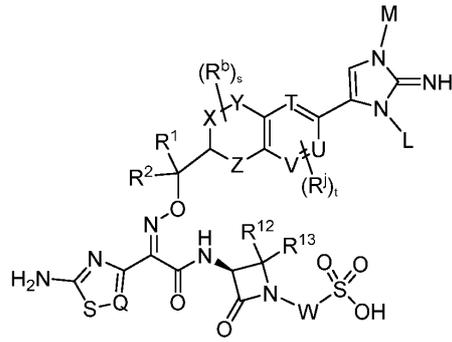
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Ic:



Ic

или их фармацевтически приемлемой соли.

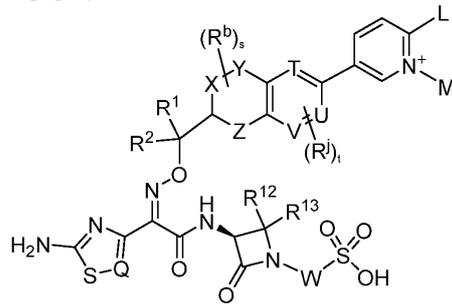
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Id:



Id

или их фармацевтически приемлемой соли.

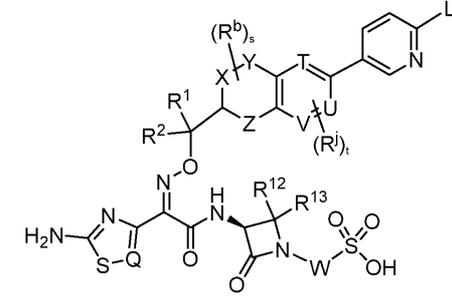
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Ie:



Ie

или их фармацевтически приемлемой соли.

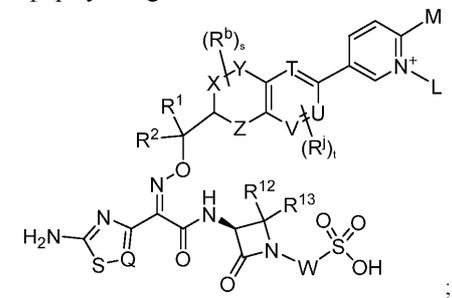
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Ie:



Ie

или их фармацевтически приемлемой соли.

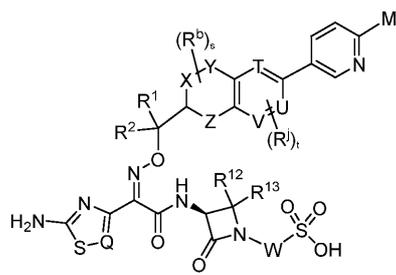
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Ig:



Ig

или их фармацевтически приемлемой соли.

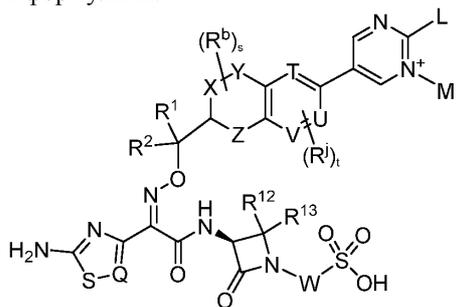
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Ih:



Ih

или их фармацевтически приемлемой соли.

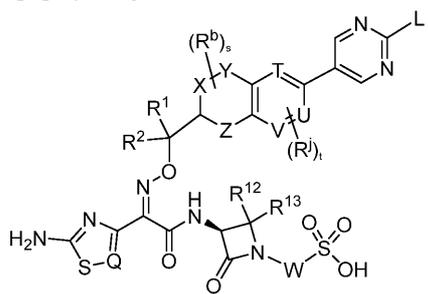
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Ii:



Ii

или их фармацевтически приемлемой соли.

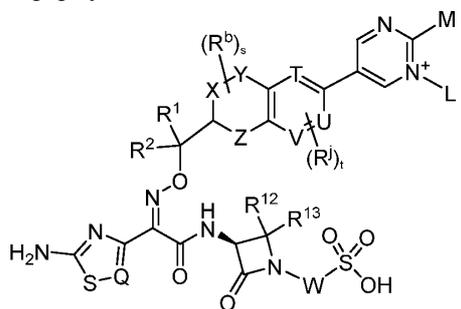
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Ij:



Ij

или их фармацевтически приемлемой соли.

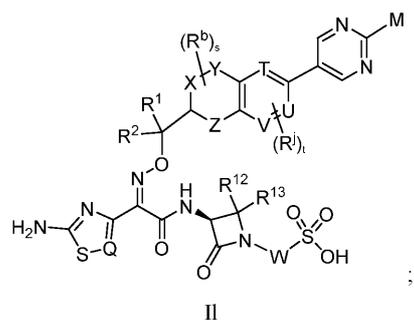
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Ik:



Ik

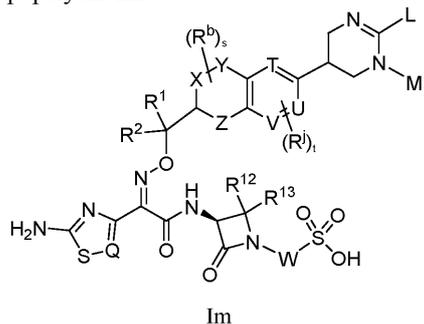
или их фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы II:



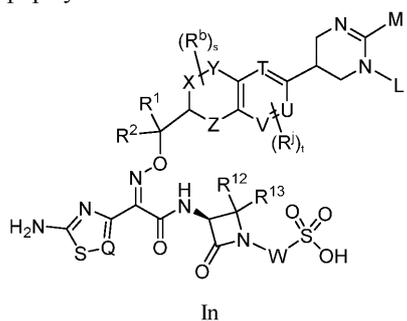
или их фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Im:



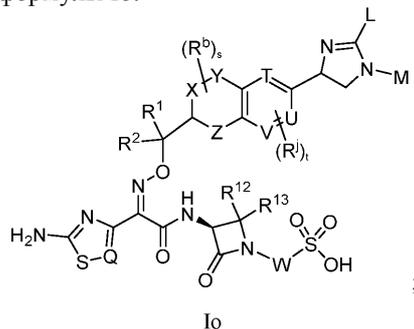
или их фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы In:



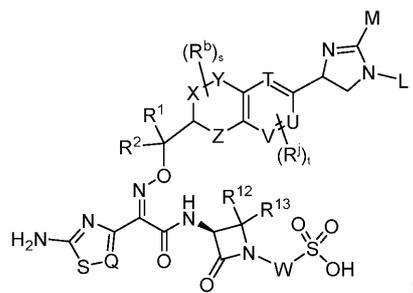
или их фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Io:



или их фармацевтически приемлемой соли.

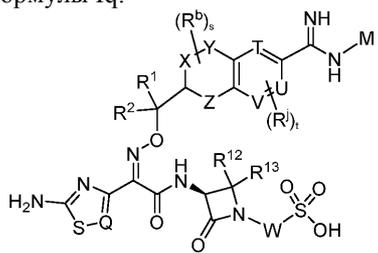
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Ip:



Ip

или их фармацевтически приемлемой соли.

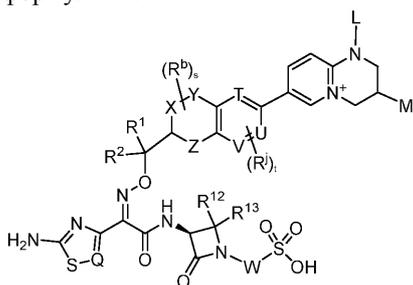
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Iq:



Iq

или их фармацевтически приемлемой соли.

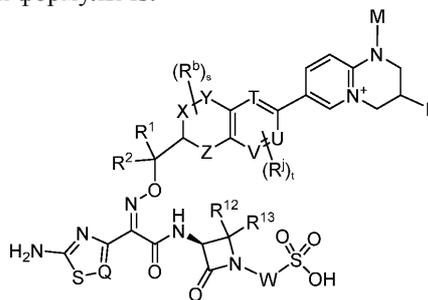
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Ir:



Ir

или их фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы Is:



Is

или их фармацевтически приемлемой соли.

Соединение структурной формулы I включает в себя соединения структурных формул Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im, In, Io, Ip, Iq, Ir и Is и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям структурной формулы I, где

T, U и V представляют собой CH;

W представляет собой O;

Q представляет собой CR³;

X представляет собой CH₂;

Y представляет собой O или CH₂;

Z представляет собой O или CH₂;

R¹ и R² независимо выбраны из:

- 1) водорода,
- 2) -C₁-C₈-алкила и
- 3) -C(O)OR^e,

где -C₁-C₈-алкил является незамещенным или замещен одним-тремя R^a, при условии, что если R¹ представляет собой -C(O)OR^e, тогда R² независимо выбран из водорода и -C₁-C₈-алкила;

R³ представляет собой водород;

R¹² и R¹³ независимо представляют собой C₁-C₃-алкил, где C₁-C₃-алкил является незамещенным или замещен одним- семью атомами фтора, или альтернативно R¹² и R¹³ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют моноциклический C₄-C₆-циклоалкил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из -F, -OH и -OC₁-C₃-алкила;

A представляет собой

- 1) -C(=NH)-NH,
- 2) AryC или
- 3) HetC,

где A является незамещенным или замещен одним-четырьмя Rⁱ;

L

- 1) отсутствует или
- 2) представляет собой R⁴,

где L является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R^e; в каждом случае

R⁴ независимо представляет собой

- 1) водород,
- 2) -C₁-C₁₀-алкил,
- 3) -(CH₂)_nOR^e,
- 4) -(CH₂)_nNR^cR^d или
- 5) -C₁-C₁₀-алкилен-HetB,

где R⁴ является незамещенным или замещен одним-четырьмя R⁶; M представляет собой

- 1) R⁵ или
- 2) -NHR⁵,

где M является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R⁶; и

R⁵ представляет собой

- 1) водород,
- 2) -C₁-C₆-алкил,
- 3) -C₁-C₄-алкил-(NR^cR^d)₂,
- 4) -(CH₂)_nNR^cR^d или
- 5) -C₁-C₁₀-алкилен-HetB,

где R⁵ является незамещенным или замещен одним-четырьмя R⁶;

или их фармацевтически приемлемой соли.

Согласно классу варианта осуществления R¹ и R² независимо выбраны из

- 1) -CH₃ и
- 2) -CO₂H,

где -CH₃ является незамещенным или замещен одним-тремя R^a, при условии, что если R¹ представляет собой -CO₂H, тогда R² представляет собой -CH₃, и если R² представляет собой -CO₂H, тогда R¹ представляет собой -CH₃.

Другой вариант настоящего изобретения относится к соединениям структурной формулы I, где

T, U и V представляют собой CH;

W представляет собой O;

Q представляет собой CR³;

R³ представляет собой водород;

X представляет собой CH₂;

Y представляет собой CH₂;

Z представляет собой O;

R¹ и R² независимо выбраны из

- 1) -C₁-C₆-алкила и
- 2) -C(O)OR^e,

где -C₁-C₆-алкил является незамещенным или замещен одним-тремя R^a, при условии, что если R¹ представляет собой -C(O)OR^e, тогда R² представляет собой -C₁-C₆-алкил;

R¹² и R¹³ независимо представляют собой C₁-C₃-алкил, где C₁-C₃-алкил является незамещенным или замещен одним- семью атомами фтора;

A представляет собой AryC или HetC, где A является незамещенным или замещен одним-четырьмя Rⁱ;

L

- 1) отсутствует или
- 2) представляет собой R^4 ,

где L является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R^c ;
в каждом случае R^4 независимо представляет собой

- 1) $-C_1-C_{10}$ -алкил,
- 2) $-(CH_2)_nNR^cR^d$ или
- 3) $-C_1-C_{10}$ -алкилен-HetB,

где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 ;

M представляет собой

- 1) R^5 или
- 2) $-NHR^5$,

где M является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R^6 ;

 R^5 представляет собой

- 1) $-C_1-C_4$ -алкил- $(NR^cR^d)_2$ или
- 2) $-(CH_2)_nNR^cR^d$,

где R^5 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 ;

или их фармацевтически приемлемой соли.

Согласно классу варианта осуществления R^1 и R^2 независимо выбраны из

- 1) $-CH_3$ и
- 2) $-CO_2H$,

где $-CH_3$ является незамещенным или замещен одним-тремя R^a , при условии, что если R^1 представляет собой $-CO_2H$, тогда R^2 представляет собой $-CH_3$, и если R^2 представляет собой $-CO_2H$, тогда R^1 представляет собой $-CH_3$.

Другой вариант настоящего изобретения относится к соединениям структурной формулы I, где

T, U и V представляют собой CH;

W представляет собой O;

Q представляет собой CR^3 ;X представляет собой CH_2 ;Y представляет собой CH_2 или O;Z представляет собой CH_2 или O; R^1 и R^2 независимо выбраны из:

- 1) водорода,
- 2) $-C_1-C_8$ -алкила и
- 3) $-C(O)OR^c$,

где $-C_1-C_8$ -алкил является незамещенным или замещен одним-тремя R^a , при условии, что если R^1 представляет собой $-C(O)OR^c$, тогда R^2 независимо выбран из водорода и $-C_1-C_8$ -алкила;

 R^3 представляет собой водород;

R^{12} и R^{13} независимо представляют собой C_1-C_3 -алкил, где C_1-C_3 -алкил является незамещенным или замещен одним-семью атомами фтора,

или альтернативно R^{12} и R^{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют моноциклический C_4-C_6 -циклоалкил, незамещенный или замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из $-F$, $-OH$ и $-OC_1-C_3$ -алкила;

A представляет собой HetC, где HetC является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^1 ;

L

- 1) отсутствует или
- 2) представляет собой R^4 ,

где L является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R^c ;
в каждом случае R^4 независимо представляет собой:

- 1) водород,
- 2) $-C_1-C_{10}$ -алкил,
- 3) $-(CH_2)_nOR^c$,
- 4) $-(CH_2)_nNR^cR^d$ или
- 5) $-C_1-C_{10}$ -алкилен-HetB,

где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 ;

M представляет собой

- 1) R^5 или
- 2) $-NHR^5$,

где M является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R^6 ; и

 R^5 представляет собой

- 1) водород,
- 2) $-C_1-C_6$ -алкил,

3) $-C_1-C_4$ -алкил- $(NR^cR^d)_2$

4) $-(CH_2)_nNR^cR^d$ или

5) $-C_1-C_{10}$ -алкилен- $HetB$,

где R^5 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 ;

или их фармацевтически приемлемой соли.

Согласно классу варианта осуществления R^1 и R^2 независимо выбраны из

1) $-CH_3$ и

2) $-CO_2H$,

где $-CH_3$ является незамещенным или замещен одним-тремя R^a , при условии, что если R^1 представляет собой $-CO_2H$, тогда R^2 представляет собой $-CH_3$, и если R^2 представляет собой $-CO_2H$, тогда R^1 представляет собой $-CH_3$.

Другой вариант настоящего изобретения относится к соединениям структурной формулы I где:

T, U и V представляют собой CH;

W представляет собой O;

Q представляет собой CR^3 ;

R^3 представляет собой водород;

X представляет собой CH_2 ;

Y представляет собой CH_2 ;

Z представляет собой O;

R^1 и R^2 независимо выбраны из

1) $-C_1-C_6$ -алкила и

2) $-C(O)OR^e$,

где $-C_1-C_6$ -алкил является незамещенным или замещен одним-тремя R^a , при условии, что если R^1 представляет собой $-C(O)OR^e$, тогда R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил;

R^{12} и R^{13} независимо представляют собой C_1-C_3 -алкил, где C_1-C_3 -алкил является незамещенным или замещен одним-семью атомами фтора;

A представляет собой $HetC$, где $HetC$ является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^i ;

L представляет собой R^4 ;

R^4 представляет собой $-(CH_2)_nNR^cR^d$, где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 ;

M представляет собой R^5 ;

R^5 представляет собой $-(CH_2)_nNR^cR^d$, где R^5 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 ; или их фармацевтически приемлемой соли.

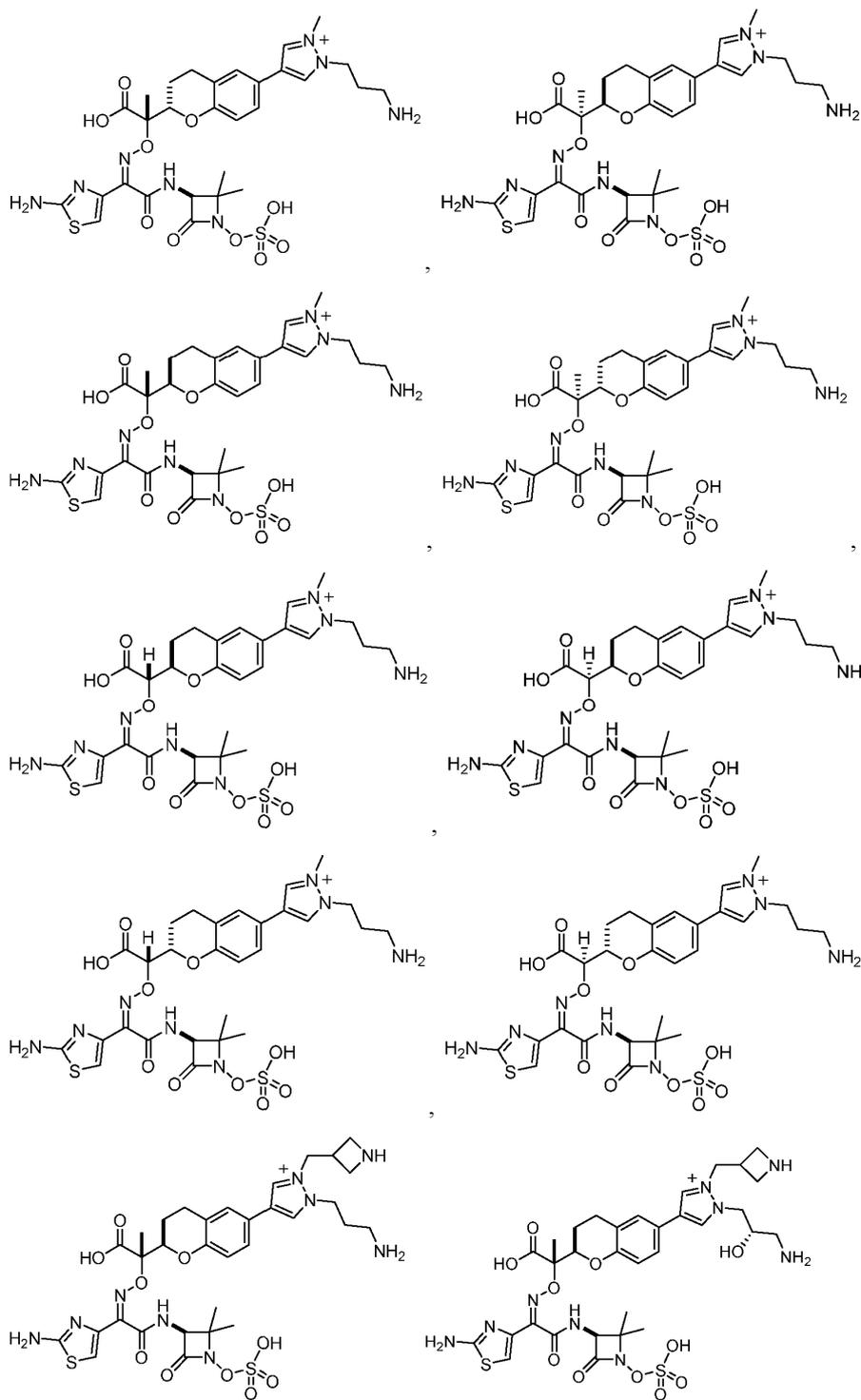
Согласно классу варианта осуществления R^1 и R^2 независимо выбраны из

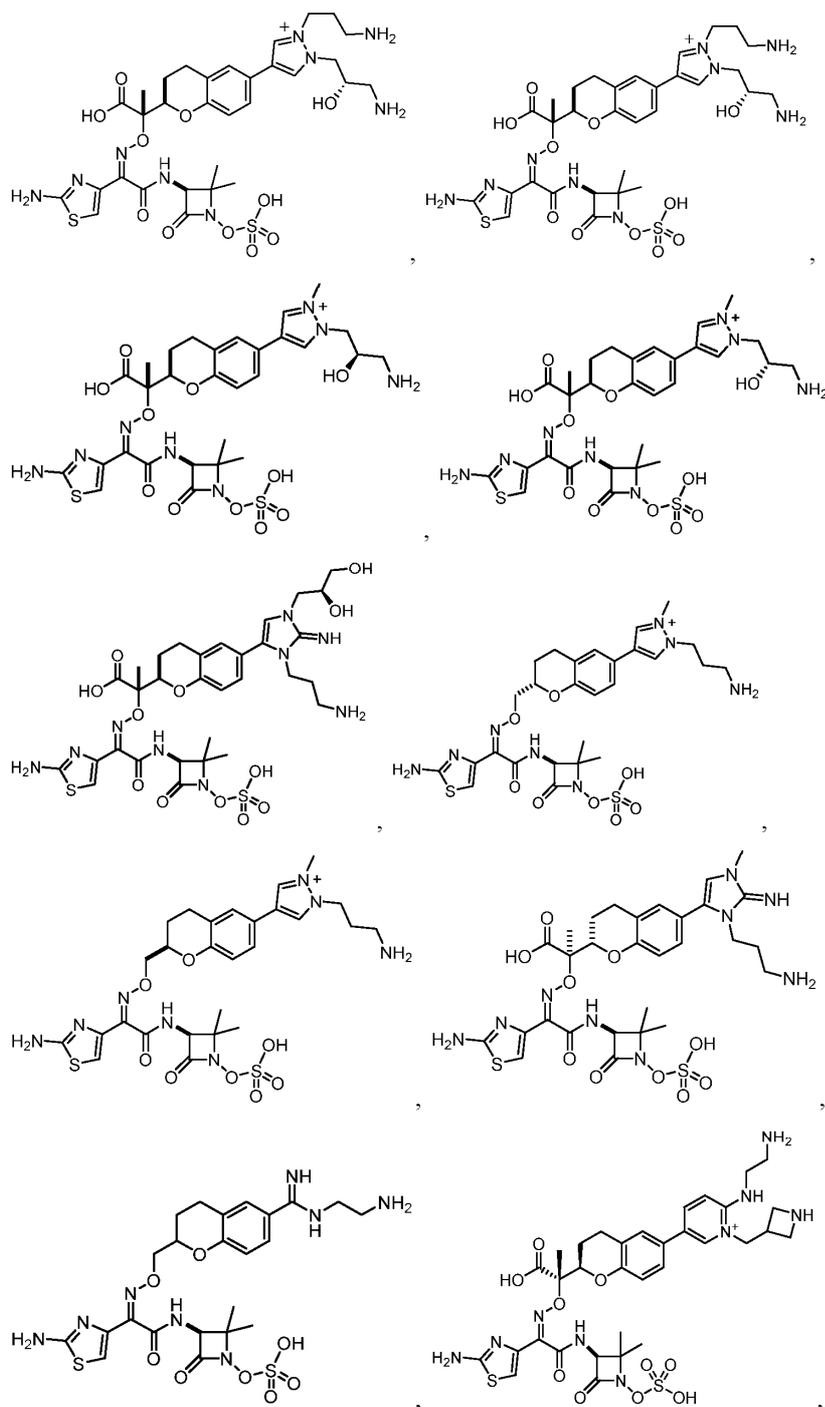
1) $-CH_3$ и

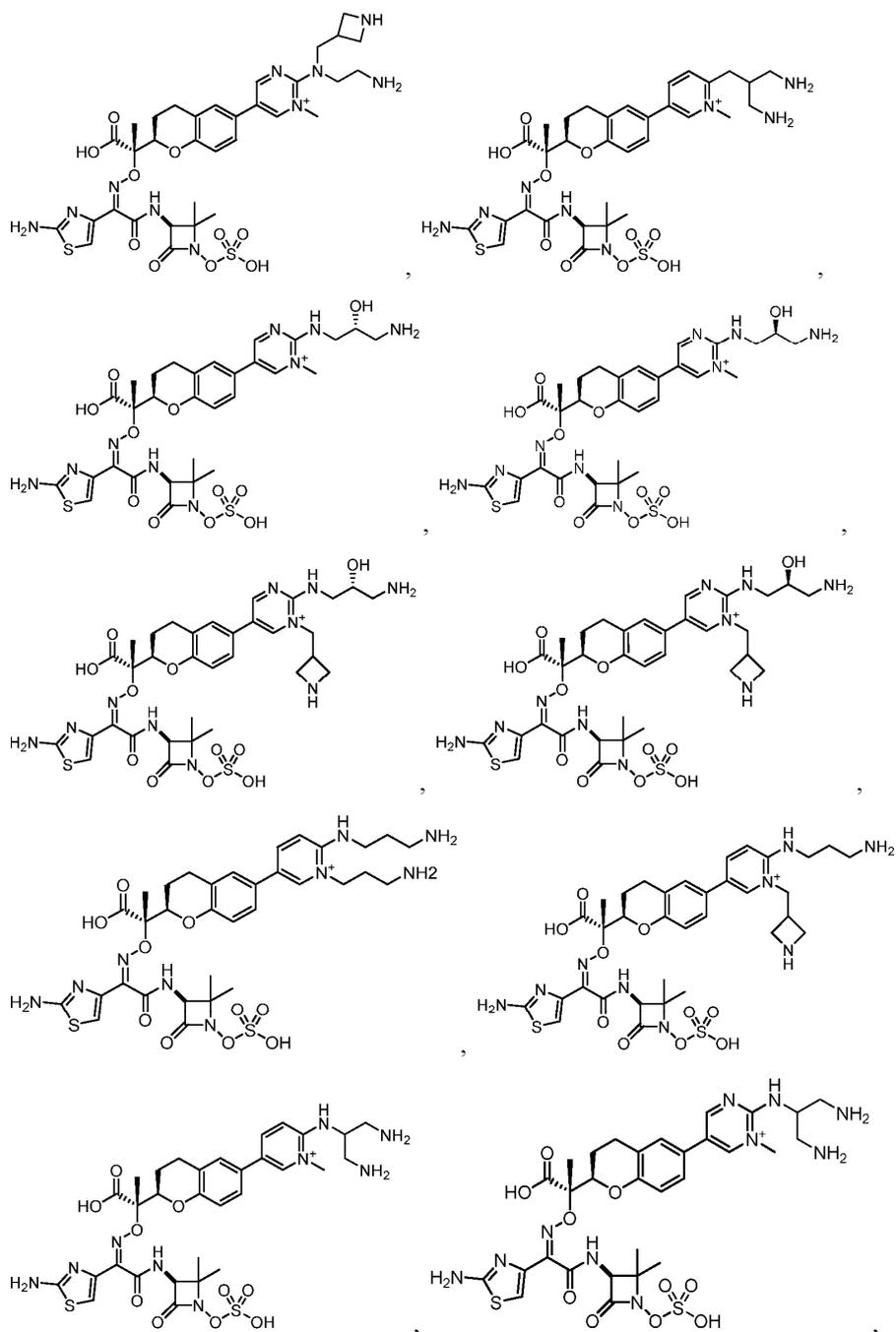
2) $-CO_2H$,

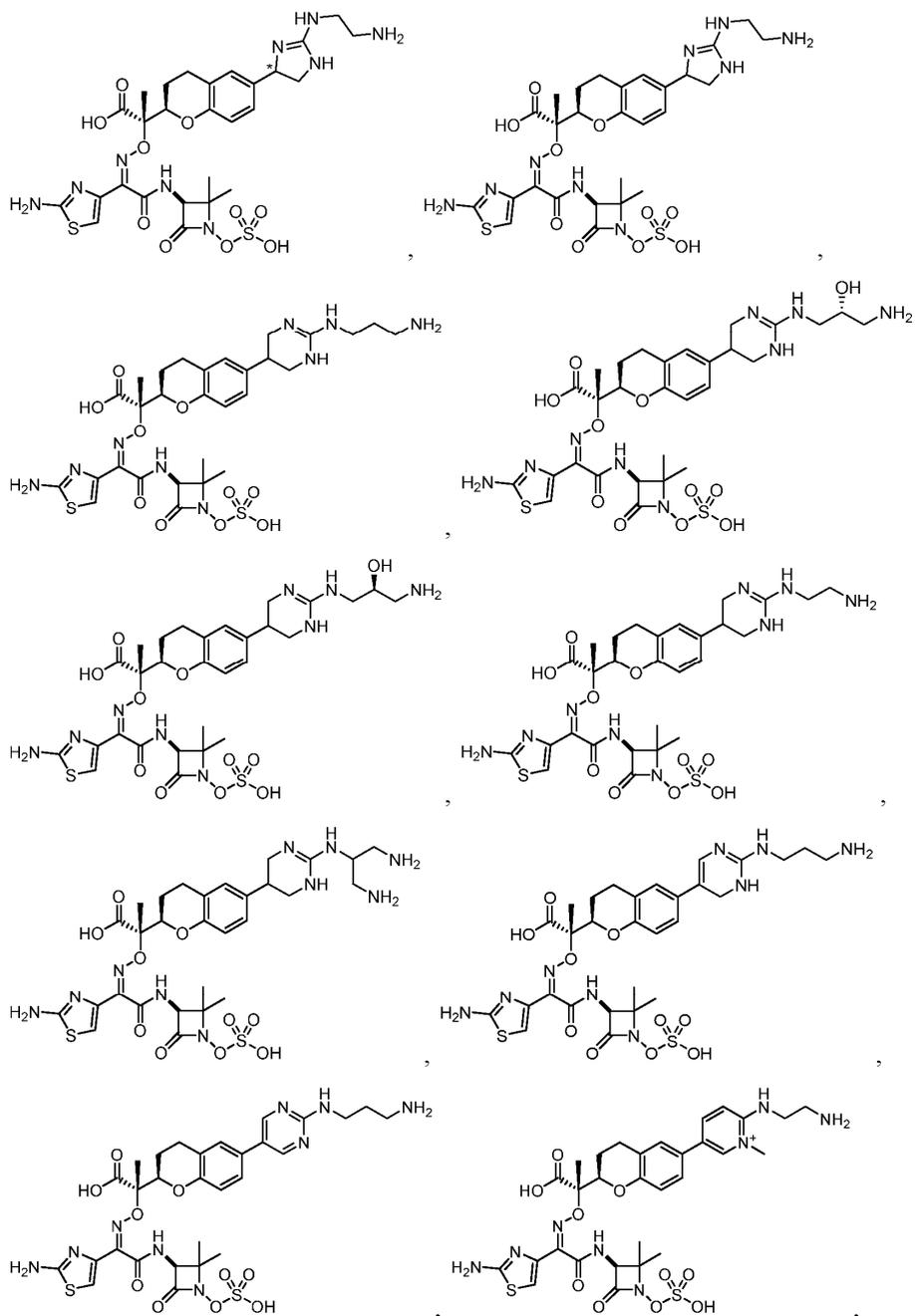
где $-CH_3$ является незамещенным или замещен одним-тремя R^a , при условии, что если R^1 представляет собой $-CO_2H$, тогда R^2 представляет собой $-CH_3$, и если R^2 представляет собой $-CO_2H$, тогда R^1 представляет собой $-CH_3$.

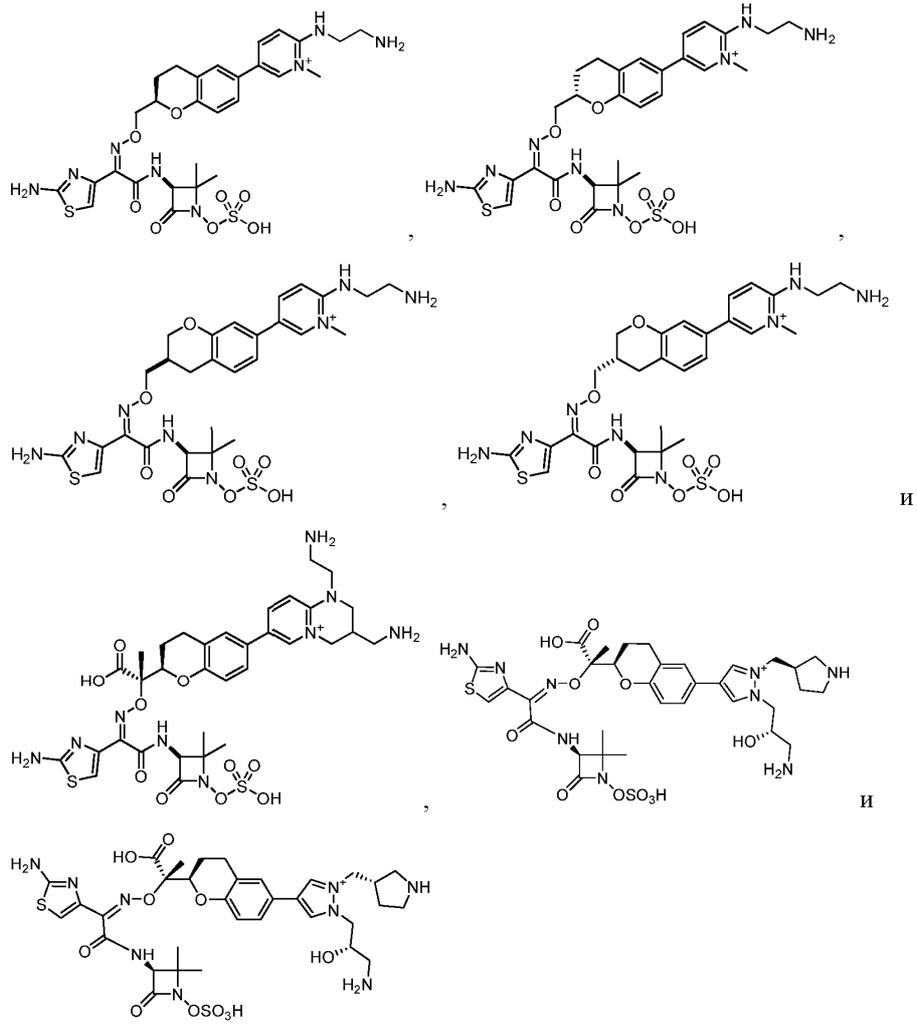
Иллюстративными, но не ограничивающими примерами соединений по настоящему изобретению являются следующие соединения:





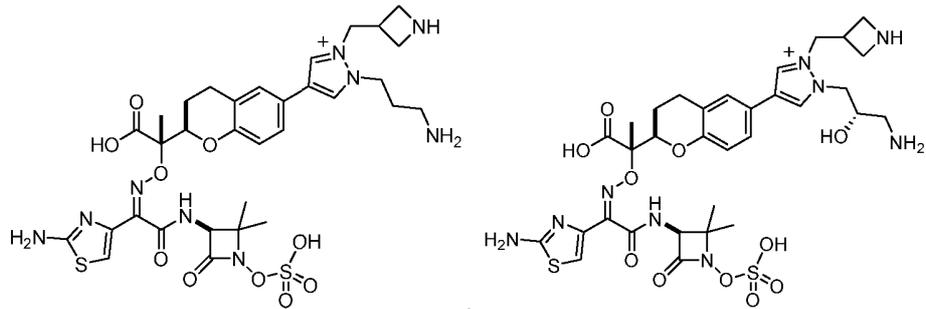


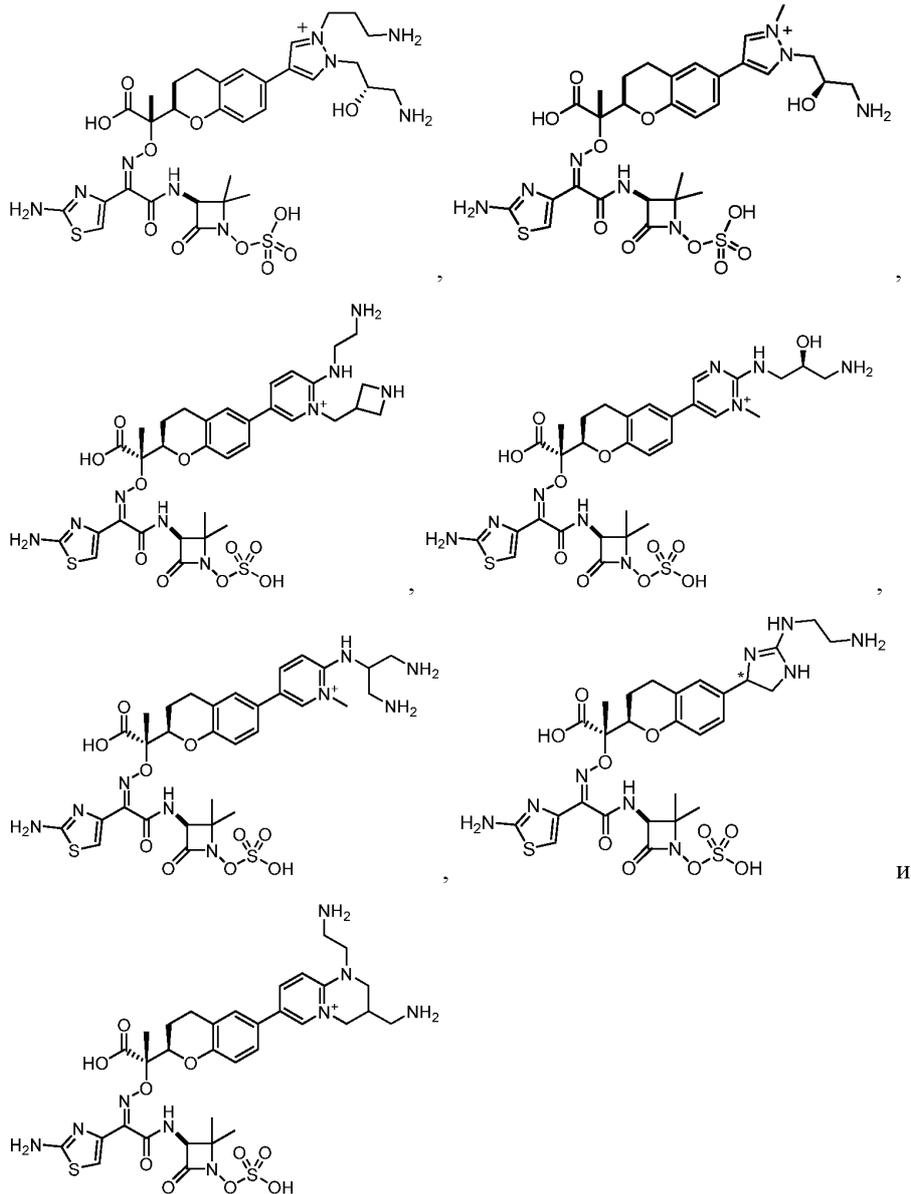




или их диастереомер, и их фармацевтически приемлемые соли.

Иллюстративными, но не ограничивающими примерами соединений по настоящему изобретению, являются следующие соединения:





или их диастереомер, и их фармацевтически приемлемые соли.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя следующие:

(a) фармацевтическая композиция, включающая в себя эффективное количество соединения формулы (I), определяемого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель;

(b) фармацевтическая композиция по пункту (a), дополнительно включающая в себя второе соединение, при этом второе соединение представляет собой ингибитор бета-лактамазы;

(c) фармацевтическая композиция по пункту (b), в которой второе соединение выбрано из группы, состоящей из релобактама, тазобактама, клавулановой кислоты, сульбактама и авибактама или их фармацевтически приемлемой соли;

(d) фармацевтическая композиция, включающая в себя (i) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) второе соединение, при этом второе соединение представляет собой соединение-ингибитор бета-лактамазы, при этом каждое из соединения формулы (I) и второго соединения применяется в количестве, обеспечивающем эффективность комбинации для лечения или предупреждения бактериальной инфекции;

(e) комбинация по пункту (d), при этом второе соединение выбрано из группы, состоящей из релобактама, тазобактама, клавулановой кислоты, сульбактама и авибактама или их фармацевтически приемлемой соли;

(f) способ лечения бактериальной инфекции у субъекта, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли;

(g) способ предупреждения и/или лечения бактериальной инфекции, который включает введение

субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, включающей в себя эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель;

(h) способ лечения бактериальной инфекции, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции по пунктам (a), (b), (c), (d) или (e);

(i) способ лечения бактериальной инфекции, изложенный в пунктах (f), (g) или (h), при этом бактериальная инфекция вызвана грамотрицательными бактериями;

(j) способ лечения бактериальной инфекции, изложенный в пунктах (f), (g), (h) или (i), при этом бактериальная инфекция вызвана *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter baumannii*.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли (i) для применения в, (ii) для применения в качестве лекарственного средства для или (iii) для применения в получении (или изготовлении) лекарственного средства для медицинского применения или лечения бактериальной инфекции, в том числе инфекции бактериальных штаммов с устойчивостью к нескольким лекарственным средствам. При таких применениях соединения в соответствии с настоящим изобретением необязательно могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими вторыми терапевтическими средствами, в том числе с релобаконом, тазобаконом, клавулановой кислотой, сульбаконом и авибаконом или его фармацевтически приемлемой солью.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя фармацевтические композиции, комбинации и способы, изложенные в приведенных выше пунктах (a)-(j), и применения, изложенные в предыдущем параграфе, при этом соединение в соответствии с настоящим изобретением, используемое в настоящем документе, представляет собой соединение согласно одному из вариантов осуществления, дополнительных вариантов осуществления, классов или подклассов, описанных выше. Согласно этим вариантам осуществления соединение необязательно может быть использовано в форме фармацевтически приемлемой соли.

В представленных выше вариантах осуществления соединений и солей следует учитывать, что каждый вариант осуществления может быть объединен с одним или несколькими другими вариантами осуществления в той степени, при которой такая комбинация обеспечивает стабильное соединение или соль и согласуется с описанием вариантов осуществления. Кроме того, следует учитывать, что варианты осуществления композиций и способов, представленных в приведенных выше пунктах (a)-(j), предусматривают включение всех вариантов осуществления соединений и/или солей, в том числе таких вариантов осуществления, которые являются результатом комбинаций вариантов осуществления.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения предусматривают каждые из фармацевтических композиций, комбинаций, способов и применений, изложенных в предыдущих параграфах, при этом используемые в них соединения в соответствии с настоящим изобретением или его соль являются практически чистыми. В отношении фармацевтической композиции, включающей в себя соединение формулы (I) или его соль, фармацевтически приемлемый носитель и необязательно одно или несколько вспомогательных средств, следует учитывать, что термин "практически чистый" относится к соединению формулы (I) или его соли *per se*; т.е. к чистоте этого активного ингредиента в композиции.

Определения и аббревиатуры.

Используемые в настоящем описании термины характеризуются своим обычным значением и значения таких терминов являются независимыми в их каждом случае. Несмотря на это и за исключением, если отмечено иное, следующие определения применяются по всему описанию и формуле изобретения. Химические названия, общие названия и химические структуры могут быть использованы взаимозаменяемо для описания той же структуры. Если химическое соединение называли с применением и химической структуры, и химического названия и между структурой и названием существовала неясность, структура являлась преобладающей. Такие определения применяются независимо от того, используется ли термин сам по себе или в комбинации с другими терминами, если не отмечено иное. Таким образом, определение "алкила" относится к "алкилу", а также к "алкильным" частям "гидроксиалкила", "галогеналкила", "-О-алкила" и т.п.

Следует понимать, что используемые в настоящем изобретении и по всему раскрытию следующие термины, если не отмечено иное, характеризуются следующими значениями:

Термин "ингибитор β -лактамазы" относится к соединению, которое способно ингибировать ферментативную активность β -лактамаз. Используемая в настоящем документе фраза "ингибирование активности β -лактамаз" означает ингибирование активности β -лактамазы классов А, С и/или D. Для противомикробных применений ингибирования при 50% ингибиторной концентрации предпочтительно достигают при приблизительно 100 микрограмм/мл или ниже, или при приблизительно 50 микрограмм/мл или ниже, или при приблизительно 25 микрограмм/мл или ниже. Термины "класс А", "класс В", "класс С" и "класс D" β -лактамаз известны специалистам в данной области и описаны в S. G. Waley, *β -lactamase: mechanisms of action*, in *The Chemistry of β -Lactams*, M. I. Page, Ed.; Chapman and Hall, London, (1992) 198-228.

Термин "металло- β -лактамаза" означает металлопротеин, способный инактивировать β -лактамовый антибиотик. β -лактамаза может представлять собой фермент, который катализирует гидролиз β -

лактамового кольца в β -лактамовом антибиотике. Особый интерес в настоящем документе представляют микробные металло- β -лактамазы. Металло- β -лактамаза может быть, например, цинковой металло- β -лактамазой. Представляющие интерес β -лактамазы включают в себя те, которые описаны, например, в S. G. Waley, β -lactamase: mechanisms of action, in *The Chemistry of β -Lactams*, M. I. Page, Ed.; Chapman and Hall, London, (1992) 198-228. Представляющие в настоящем документе особый интерес β -лактамазы включают в себя металло- β -лактамазы *Escherichia coli* (такие как металло- β -лактамаза New Delhi, NDM), *Serratia marcescens* (такие как IMP) и *Klebsiella* spp. (такие как кодируемая веронским интегроном металло- β -лактамаза VIM). Дополнительные представляющие в настоящем документе интерес металло- β -лактамазы включают в себя ферменты SPM-, GIM-, SIM-, KHM-, AIM-, DIM-, SMB-, TMB- и FIM-типа.

Термин "антибиотик" относится к соединению или композиции, которые снижают жизнеспособность микроорганизма или которые ингибируют рост или пролиферацию микроорганизма. Фраза "ингибирует рост или пролиферацию" означает увеличение времени генерации (т.е. времени, необходимого для деления бактериальной клетки или для удвоения ее популяции) по меньшей мере в приблизительно 2 раза. Предпочтительными антибиотиками являются те, которые могут увеличивать время генерации по меньшей мере в приблизительно 10 раз или больше (например, по меньшей мере в приблизительно 100 раз или даже до бесконечности, как при полной гибели клеток). Используемый в настоящем раскрытии термин "антибиотик" дополнительно включает в себя противомикробное, бактериостатическое или бактерицидное средство. Примеры антибиотиков включают в себя пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы.

Термин " β -лактамовый антибиотик" относится к соединению с антибиотическими свойствами, которое содержит β -лактамовую функциональную группу. Неограничивающие примеры β -лактамовых антибиотиков включают в себя пенициллины, цефалоспорины, пены, карбапенемы и монобактамы.

Термин "приблизительно" при модификации количества (например, кг, л или эквиваленты) вещества или композиции или значения физического свойства или значения параметра, характеризующего стадию процесса (например, температура, при которой проводит стадию процесса) или т.п. относится к разбросу в численной величине, которая может возникать, например, при обычном измерении, процедурах обработки и отборе проб, которые включены в получение, характеристику и/или применение вещества или композиции; путем неизбежной ошибки при таких процедурах; путем различия при изготовлении, источника или чистоты ингредиентов, используемых при получении или применения композиции или проведения процедур; и т.п. Согласно определенным вариантам осуществления "приблизительно" может означать разброс $\pm 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0$ или $5,0$ соответствующей единицы. Согласно определенным вариантам осуществления "приблизительно" может означать разброс $\pm 1, 2, 3, 4, 5, 10$ или 20% .

Другой вариант настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как изначально определено или как определено в любом из вышеуказанных вариантов осуществления, подвариантов осуществления, аспектов, классов или подклассов, где соединение или его соль находятся в основном чистой форме. Используемый в настоящем описании "в основном чистый" означает подходящим образом по меньшей мере приблизительно 60 мас.%, типично по меньшей мере приблизительно 70 мас.%, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 80 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 90 мас.% (например, от приблизительно 90 мас.% до приблизительно 99 мас.%), даже еще предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95 мас.% (например, от приблизительно 95 мас.% до приблизительно 99 мас.% или от приблизительно 98 до 100 мас.%) и наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 99 мас.% (например, 100 мас.%) продукта, содержащего соединение формулы (I) или его соль (например, продукта, выделенного из реакционной смеси с получением соединения или соли), состоящего из соединения или соли. Уровень чистоты соединений и солей может быть определен с применением стандартного способа анализа, такого как тонкослойная хроматография, гель-электрофорез, высокоэффективная жидкостная хроматография и/или масс-спектрометрия. При использовании более одного способа анализа и способы обеспечивают экспериментально существенные различия в уровне установленной чистоты, тогда главным является способ, который обеспечивает самый высокий уровень чистоты. Соединение или соль 100% чистоты является таким, в котором отсутствуют определяемые примеси, как определено стандартным способом анализа.

Что касается соединения по настоящему изобретению, которое содержит один или несколько центров асимметрии и может встречаться в виде смеси стереоизомеров, в основном чистое соединение может быть или в основном чистой смесью стереоизомеров или в основном чистым отдельным диастереомером или энантиомером, если четко не показано иное. Настоящее изобретение охватывает все стереоизомерные формы соединений формулы (I). Если не указана конкретная стереохимия, подразумевается, что настоящее изобретение охватывает все такие изомерные формы этих соединений. Центры асимметрии, которые присутствуют в соединениях формулы (I), все независимо от другого могут обладать (R) конфигурацией или (S) конфигурацией.

Если связи с хиральным атомом углерода изображены как прямые линии в структурных формулах настоящего изобретения, является понятным, что обе (R) и (S) конфигурации на хиральном атоме углеро-

да и, таким образом, оба энантиомера и их смеси охватываются формулой. Подобным образом, если название соединения указано без хирального обозначения хирального атома углерода, является понятным, что обе (R) и (S) конфигурации на хиральном атоме углерода и, таким образом, отдельные энантиомеры и их смеси, охватываются названием. Получение конкретных стереоизомеров или их смесей может быть указано в примерах, где такие стереоизомеры или смеси получали, но это никоим образом не ограничивает включение всех стереоизомеров и их смесей от объема настоящего изобретения.

Настоящее изобретение включает в себя все возможные энантиомеры и диастереомеры и смеси двух или более стереоизомеров, например, смеси энантиомеров и/или диастереомеров, во всех соотношениях. Таким образом, энантиомеры являются объектом настоящего изобретения в энантиомерно чистой форме, оба как левовращающие, так и правовращающие антиподы, в форме рацематов и в форме смесей двух энантиомеров во всех соотношениях. В случае цис/транс изомерии настоящее изобретение включает в себя как цис, так и транс форму, а также смеси этих форм во всех отношениях. Получение отдельных стереоизомеров может проводиться, при необходимости, разделением смеси обычными способами, например, методом хроматографии или кристаллизации, с применением стереохимически однородных исходных веществ для синтеза или стереоселективным синтезом. Необязательно дериватизация может быть проведена перед разделением стереоизомеров. Разделение смеси стереоизомеров может быть проведено на стадии промежуточного соединения в течение синтеза соединения формулы (I) или оно может быть сделано с конечным рацемическим продуктом. Абсолютная стереохимия может быть определена методом рентгеноструктурной кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных соединений, которые дериватизированы, при необходимости, реагентом, содержащим стереогенный центр известной конфигурации. Если соединения по настоящему изобретению способны к таутомеризации, все отдельные таутомеры, а также их смеси, включены в объем настоящего изобретения. Если не указан конкретный изомер, соль, сольват (включая гидраты) или сольватированная соль такого рацемата, энантиомера, диастереомера или таутомера, настоящее изобретение включает в себя все такие изомеры, а также соли, сольваты (включая гидраты) и сольватированные соли таких рацематов, энантиомеров, диастереомеров и таутомеров и их смесей.

"Ас" представляет собой ацетил, который представляет собой $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$ -.

"Алкил" означает насыщенные углеродные цепи, которые могут быть неразветвленными или разветвленными или их комбинациями, если углеродная цепь не определена иным образом. Другие группы с приставкой "алк", такие как алкокси и алканоил, также могут быть неразветвленными или разветвленными или их комбинациями, если углеродная цепь не определена иным образом. Примеры алкильных групп включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор- и трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил и т.п.

"Алкилен" или "алкил", используемые в настоящем описании, относятся к алкильной группе, как определено выше, где один из атомов водорода алкильной группы заменен связью. Неограничивающие примеры алкиленовых групп включают в себя $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$. Согласно одному варианту осуществления алкиленовая группа содержит от 1 до приблизительно 6 атомов углерода. Согласно одному варианту осуществления алкиленовая группа содержит от 1 до приблизительно 3 атомов углерода.

Согласно другому варианту осуществления алкиленовая группа является разветвленной. Согласно другому варианту осуществления алкиленовая группа является неразветвленной. Согласно одному варианту осуществления алкиленовая группа представляет собой $-\text{CH}_2-$. Термин " C_1 - C_6 -алкилен" относится к алкиленовой группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода.

"Алкенил" означает углеродные цепи, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод и которые могут быть неразветвленными или разветвленными или их комбинациями, если не отмечено иное. Примеры алкенила включают в себя винил, аллил, изопропенил, пентенил, гексанил, гептенил, 1-пропенил, 2-бутенил, 2-метил-2-бутенил и т.п.

"Алкинил" означает углеродные цепи, которые содержат по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод и которые могут быть неразветвленными или разветвленными или их комбинациями, если не отмечено иное. Примеры алкинила включают в себя этинил, пропаргил, 3-метил-1-пентинил, 2-гептинил и т.п.

"Ароматическая кольцевая система" или "ароматическое вещество" по отношению к кольцу означает моноциклическое, бициклическое или трициклическое ароматическое кольцо или кольцевую систему, содержащую 5-14 кольцевых атомов, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Термин может быть использован для описания насыщенного или мононенасыщенного карбоциклического кольца, конденсированного с арильной группой. Например, 5-7-членный циклоалкил может быть конденсирован через два смежных кольцевых атома с 5-6-членным гетероарилом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца, выбранные из N, O и S. В другом примере гетеромоноциклическое кольцо конденсировано через два кольцевых атома с фенилом или 5-6-членным гетероарилом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S. В случае гетеромоноциклического кольца, содержащего один или несколько атомов N, N может быть в форме четвертичного амина. Согласно определенным вариантам осуществления N кольцевой атом может быть в форме N-оксида.

"Арил" означает моноциклическое, бициклическое или трициклическое карбоциклическое ароматическое кольцо или кольцевую систему, содержащую 6-14 атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Примеры арила включают в себя фенил и нафтил. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения арил представляет собой фенил.

"Циклоалкил" означает насыщенное моноциклическое, бициклическое или с мостиковыми связями карбоциклическое кольцо с конкретным числом атомов углерода. Примеры циклоалкила включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, инданил и т.п. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения циклоалкил выбран из: циклопропана, циклобутана, циклопентана и циклогексана.

"Циклоалкенил" означает неароматическое моноциклическое или бициклическое карбоциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере одну двойную связь. Примеры циклоалкенила включают в себя циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и т.п.

Термин "гетероциклоалкил", используемый в настоящем описании, относится к неароматической насыщенной и частично ненасыщенной моноциклической или полициклической кольцевой системе, содержащей от 3 до 11 кольцевых атомов, где от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой N, NH, S (включая SO и SO₂) и O, а оставшиеся кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через кольцевой атом углерода или кольцевой атом азота (если присутствует). Если кольцо или кольцевая система содержит один или несколько атомов N, N может быть в форме четвертичного амина. Согласно одному варианту осуществления гетероциклоалкильная группа является моноциклической и содержит от приблизительно 3 до приблизительно 7 кольцевых атомов. Согласно другому варианту осуществления гетероциклоалкильная группа является моноциклической, которая содержит от приблизительно 4 до приблизительно 7 кольцевых атомов. Согласно другому варианту осуществления гетероциклоалкильная группа является бициклической и содержит от приблизительно 7 до приблизительно 11 кольцевых атомов. Если гетероциклоалкил содержит два кольца, кольца могут быть конденсированы или спироциклическими. Согласно еще одному варианту осуществления гетероциклоалкильная группа является моноциклической и содержит 5 или 6 кольцевых атомов. Согласно одному варианту осуществления гетероциклоалкильная группа является моноциклической. Согласно другому варианту осуществления гетероциклоалкильная группа является бициклической. В кольцевой системе нет смежных атомов кислорода и/или серы. Любая -NH группа в гетероциклоалкильном кольце может существовать в виде под защитой, например, как -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) группа и т.п.; такие защищенные гетероциклоалкильные группы рассматриваются как часть настоящего изобретения. Гетероциклоалкильная группа необязательно может быть замещена одним или несколькими "заместителями в кольцевой системе", которые могут быть одинаковыми или разными, и они определены ниже. Атомы азота или серы гетероциклоалкила (если присутствуют) могут быть необязательно окислены до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-диоксида. Неограничивающие примеры моноциклических гетероциклоалкильных колец включают в себя оксетанил, пиперидил, пирролидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, дельта-лактан, дельта-лактон, силациклопентан, силапирролидин и т.п., и все их изомеры.

Термин "устойчивый к лекарственному средству" в отношении граммотрицательных бактериальных штаммов означает штамм, который больше не является восприимчивым по меньшей мере к одному ранее эффективному лекарственному средству; у которого развилась способность противостоять антибиотической атаке по меньшей мере одного ранее эффективного лекарственного средства. Термин "устойчивый к нескольким лекарственным средствам" означает штамм, который больше не является восприимчивым к двум или более ранее эффективным лекарственным средствам; у которого развилась способность противостоять антибиотической атаке двух или более ранее эффективных лекарственных средств. Устойчивый к лекарственному средству штамм может передавать эту способность противостоять своему потомству. Эта устойчивость может быть вызвана произвольными генными мутациями в бактериальной клетке, которые меняют ее чувствительность к отдельному лекарственному средству или к разным лекарственным средствам.

"Гетероциклоалкенил" означает неароматическое моноциклическое, бициклическое или с мостиковыми связями карбоциклическое кольцо или кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одну двойную связь и содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, NH, S и O.

"Гетероарил" означает моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо или кольцевую систему, содержащую 5-14 кольцевых атомов, и содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из N, NH, S (включая SO и SO₂) и O, где по меньшей мере одно содержащее гетероатом кольцо является ароматическим. В случае гетероарильной кольцевой системы, если одно или несколько колец являются насыщенными и содержат один или несколько атомов N, N может быть в форме четвертичного амина. Согласно одному варианту осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 10 кольцевых атомов. Согласно другому варианту осуществления гетероарильная группа является моноциклической и содержит 5 или 6 кольцевых атомов. Согласно другому варианту осуществления гетероарильная группа является бициклической. Гетероарильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями кольцевой системы, которые могут быть одинаковыми или

разными. Любой атом азота гетероарила может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида. Термин "гетероарил" также охватывает гетероарильную группу, как определено выше, которая конденсирована с бензольным кольцом. Примеры гетероарила включают в себя пирролил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, пиридил, оксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, триазинил, тиенил, пиримидил, пиридазинил, пиразинил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензопиразолил, бензофуранил, бензотиофенил (включая S-оксид и диоксид), бензотриазолил, фуоро(2,3-b)пиридил, хинолил, индолил, изохинолил, хиназолинил, дибензофуранил и т.п. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения гетероарил выбран из: пиразола, имидазола, пиридина и пиримидина. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения гетероарил представляет собой пиразол, пиридин и пиримидин.

"Гетероцикл" означает моноциклическую или бициклическую насыщенную, частично ненасыщенную или ненасыщенную кольцевую систему, содержащую 5-10 атомов и содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из N, S и O. Согласно выбранным вариантам осуществления кольцевая система содержит 1-4 гетероатома, выбранных из N, S и O. Если гетероцикл содержит два кольца, кольца могут быть конденсированными, с мостиковыми связями или спироциклическими. Примеры моноциклических гетероциклических колец включают в себя дигидроимидазол, дигидропиримидин, тетрагидропиримидин и тетрагидропиридопиримидин, пиперазин, пиперидин и морфолин. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения моноциклические гетероциклические кольца включают в себя дигидроимидазол, дигидропиримидин и тетрагидропиримидин. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения моноциклические гетероциклические кольца включают в себя дигидроимидазол. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения гетероциклические кольца включают в себя пиперидин.

"Галоген" включает в себя фтор, хлор, бром и йод. Согласно одному варианту осуществления галоген представляет собой фтор, хлор и бром. Согласно другому варианту осуществления галоген представляет собой фтор. Согласно другому варианту осуществления галоген представляет собой хлор. Согласно другому варианту осуществления галоген представляет собой бром.

"Оксо" означает атом кислорода, соединенный с другим атомом при помощи двойной связи, и он может быть представлен как "=O".

"Четвертичная соль" означает катион, образованный четырьмя ковалентными связями с азотом.

Если любая переменная (например, R¹, R^a и т.п.) встречается более одного раза в любой составляющей или в формуле (I), ее определение в каждом случае не зависит от определения в каждом другом случае. Также, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Волнистая линия вдоль связи в переменной заместителя представляет собой точку присоединения.

"Подходящее" соединение представляет собой соединение, которое может быть получено и выделено, и структура которого и свойства остаются или может оставаться в основном неизменным в течение периода времени, достаточного для использования соединения в описанных в настоящем изобретении целях (например, терапевтическое введение субъекту). Соединения по настоящему изобретению ограничены стабильными соединениями, охватываемыми формулой (I).

При выборе соединений по настоящему изобретению специалисту настоящей области техники будет понятно, что различные заместители, т.е. R¹, R² и т.п., могут быть выбраны в соответствии с хорошо известными принципами связываемости и стабильности химической структуры.

Термин "замещенный" следует считать как включающий в себя несколько степеней замещения названным заместителем. Если несколько замещающих фрагментов раскрыты или заявлены, замещенное соединение может быть независимо замещено одним или несколькими раскрытыми или заявленными фрагментами заместителя, единично или множественно. Под независимо замещенным подразумевается, что (два или более) заместителей могут быть одинаковыми или разными. Если группа, например, C₁-C₈-алкил, указана как замещенная, такие замещения также могут возникать, если такая группа является частью большего заместителя, например, -C₁-C₆-алкил-C₃-C₇-циклоалкила и -C₁-C₈-алкиларила.

В соединениях формулы (I) атомы могут проявлять свои природные изотопные распространенности или один или более атомов могут быть искусственно обогащены в конкретном изотопе с тем же атомным числом, но атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающегося в природе. Подразумевается, что настоящее изобретение включает в себя все подходящие изотопные варианты соединений формулы (I). Например, различные изотопные формы водорода (H) включают в себя протий (¹H) и дейтерий (²H или D). Протий является преобладающим изотопом водорода, который встречается в природе. Обогащение дейтерием может позволить определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение *in vivo* периода полураспада или снижение требований в дозировке или может обеспечивать соединение, применимое в качестве стандарта для характеристики биологических образцов. Изотопно-обогащенные соединения формулы (I) могут быть получены без излишних проведенных экспериментов традиционными методиками, хорошо известными специалистам настоящей области техники, или способами, аналогичными описанным на схемах и в примерах настоящего описания, с применением соответствующих изотопно-обогащенных реагентов и/или

промежуточных соединений.

Если четко не указано обратное в конкретном контексте, любое из различных циклических колец и кольцевых систем, описанных в настоящем изобретении, может быть присоединено к остатку соединения при любом кольцевом атоме (т.е. любом атоме углерода любым гетероатоме), при условии, что приводит к стабильному соединению.

Если четко не указано обратное, все перечисленные в настоящем описании диапазоны являются включительными. Например, гетероароматическое кольцо, описанное как содержащее от "1 до 4 гетероатомов", означает, что кольцо может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома. Также будет понятно, что любой диапазон, указанный в настоящем описании, включает в пределах своего объема все поддиапазоны в пределах такого диапазона. Таким образом, например, предусмотрено, что гетероциклическое кольцо, описанное как содержащее от "1 до 4 гетероатомов", включает в себя в качестве его аспектов гетероциклические кольца, содержащие от 2 до 4 гетероатомов, 3 или 4 гетероатома, от 1 до 3 гетероатомов, 2 или 3 гетероатома, 1 или 2 гетероатома, 1 гетероатом, 2 гетероатома, 3 гетероатома и 4 гетероатома. Подобным образом, C₁-C₆ при использовании с цепью, например, алкильной цепью, означает, что цепь может содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Он также включает в себя все диапазоны, содержащиеся там, включая C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₃-C₆, C₄-C₆, C₅-C₆, и все другие возможные комбинации.

Также следует отметить, что допускали, что любой атом углерода, а также гетероатом, с ненасыщенными валентностями, в тексте, схемах, примерах и таблицах в настоящем описании характеризуется достаточным числом атома(ов) водорода для насыщения валентностей.

Соединения по настоящему изобретению содержат по меньшей мере один центр асимметрии и могут содержать один или несколько дополнительных центров в результате присутствия определенных заместителей и/или структур заместителя. Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут встречаться в виде смесей стереоизомеров или в виде отдельных диастереомеров или энантиомеров. Все изомерные формы таких соединений, отдельно или в виде смесей, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Термин "соединение" относится к свободному соединению и, до степени их пригодности, к любому их гидрату или сольвату. Гидрат является соединением, образующим комплекс с водой, а сольват является соединением, образующим комплекс с органическим растворителем.

Как отмечено выше, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в форме фармацевтически приемлемых солей. Будет понятно, что, как используется в настоящем описании, соединения по настоящему изобретению также могут включать в себя фармацевтически приемлемые соли, а также соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, если их использовали в качестве прекурсоров по отношению к свободным соединениям или их фармацевтически приемлемым солям или в других манипуляциях синтеза.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, которая обладает эффективностью исходного соединения, и которая не является биологически или иным образом нежелательной (например, ни токсичной, ни иным образом вредной реципиенту). Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, полученным от фармацевтически приемлемых не токсичных оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты.

Соли основных соединений, охватываемых термином "фармацевтически приемлемая соль", относятся к нетоксичным соединениям по настоящему изобретению, которые обычно получали путем осуществления взаимодействия свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой. Приводимые в качестве примера соли основных соединений по настоящему изобретению включают в себя без ограничения следующее: ацетат, аскорбат, адипат, альгинат, аспират, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, камфорат, камфорсульфонат, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, циклопентан пропионат, диэтилацетат, диглюконат, дигидрохлорид, додецилсульфанат, эдетат, эдизилат, эстолят, эзилат, этасульфат, формиат, муравьинокислый, фумарат, глюцептат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, глицерофосфат, гликолиларсанилат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, 2-гидроксиэтансульфонат, гидроксинафтоат, йодид, изоникотинат, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, метансульфонат, мукат, 2-нафталинсульфонат, напсилат, никотинат, нитрат, N-метилглюкаминаммонийная соль, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, пектинат, персульфат, фосфат/дифосфат, пимелинат, фенолпропионат, полигалактуронат, пропионат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тиоцианат, тозилат, триэтиодид, трифторацетат, ундеконат, валерат и т.п. Кроме того, если соединения по настоящему изобретению несут кислотный фрагмент, их подходящие фармацевтически приемлемые соли включают в себя без ограничения соли, полученный из неорганических оснований, включая алюминий, аммоний, кальций, медь, трехвалентное железо, двухвалентное железо, литий, магний, марганец, двухвалентный марганец, калий, натрий, цинк и т.п. Особенно предпочтительными являются соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают в себя соли первичных, вторичных и третичных аминов, циклических аминов, дициклогексиламинов и основных ионообменных смол, таких как аргинин,

бетаин, кофеин, холин, N,N-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этиламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкозамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п. Также включены основные азотсодержащие группы, которые могут быть кватернизированы такими средствами, как низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхлорид, -бромиды и -йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил, диэтил, дибутил; и диамилсульфаты, длинноцепочечные галогениды, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды, аралкилгалогениды, такие как бензил- и фенэтилбромиды и другие.

Такие соли могут быть получены известными способами, например, смешиванием соединения по настоящему изобретению с эквивалентным количеством и раствором, содержащим требуемую кислоту, основание или т.п., а затем собиранием требуемой соли фильтрацией соли или отгонкой растворителя. Соединения по настоящему изобретению и их соли могут образовывать сольваты с растворителем, таким как вода, этанол или глицерин. Соединения по настоящему изобретению могут образовывать кислотно-аддитивную соль и соль с основанием в одно и то же время согласно типу заместителя боковой цепи.

Соединение по настоящему изобретению также может быть использовано в форме пролекарства. Любой пролекарственный прекурсор, известный из области техники, может быть использован с образованием пролекарства настоящего изобретения. В некоторых аспектах настоящего варианта осуществления водород в -COOH формулы I может быть заменен любыми следующими группами: C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, -C₁₋₆алкилен-C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₇гетероциклоалкил, -C₁₋₆алкилен-C₃₋₇гетероциклоалкил, арил, -C₁₋₁₀алкиленарил, гетероарил и -C₁₋₁₀алкиленгетероарил. В определенных аспектах настоящего варианта осуществления C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил или C₃₋₇гетероциклоалкил может быть замещен. В других аспектах настоящего варианта осуществления каждый арил и гетероарил может быть замещен.

Как изложено выше, настоящее изобретение включает в себя фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I по настоящему изобретению, необязательно один другой из активных компонентов (например, β-лактамазный ингибитор) и фармацевтически приемлемый носитель. Характеристики носителя будут зависеть от пути введения. Под "фармацевтически приемлемым" подразумевается, что ингредиенты фармацевтической композиции должны совпадать друг с другом, не влияют на эффективность активного(ых) ингредиента(ов) и не являются вредными (например, токсичными) для реципиента. Таким образом, композиции по настоящему изобретению могут, в дополнение к ингибитору, содержать разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие вещества, хорошо известные из области техники.

Также как изложено выше, настоящее изобретение включает в себя способ лечения бактериальной инфекции, который включает введение субъекту при необходимости такого лечения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли необязательно в комбинации с β-лактамазным ингибитором. Термин "субъект" (или альтернативно "пациент"), используемый в настоящем описании, относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно к человеку, который был объектом лечения, наблюдения или испытания. Термин "введение" и его варианты (например, "введение" соединения) по отношению к соединению формулы (I) означает обеспечение соединения или его фармацевтически приемлемой соли для человека, нуждающегося в лечении. При обеспечении соединения или его соли в комбинации с одним или несколькими другими активными средствами (например, β-лактамазным ингибитором), "введение" и каждый из его вариантов понимается как включающий внедрение соединения или его соли и других средств в то же самое время или в разное время. Если средства комбинации вводили в то же самое время, они могут быть введены вместе в одной композиции или они могут быть введены отдельно.

Является понятным, что "комбинация" активных средств может быть простой композицией, содержащей все активные средства, или сложными композициями, каждая содержит одно или несколько активных средств. В случае двух активных средств комбинация может быть или простой композицией, содержащей оба средства, или двумя отдельными композициями, каждая содержит одно из средств; в случае трех активных средств комбинация может быть или простой композицией, содержащей все три средства, тремя отдельными композициями, каждая содержит одно из средств, или двумя композициями, одна из которых содержит два средства, а другая содержит третье средство; и так далее.

Композиции и комбинации в соответствии с настоящим изобретением соответствующим образом вводят в эффективных количествах. Используемый в настоящем документе термин "эффективное количество" означает количество активного соединения, достаточное для того, чтобы ингибировать рост бактерий и тем самым вызвать желаемый ответ (т.е. "эффективное количество для ингибирования") в клетке, ткани, системе, животном или человеке. Согласно одному варианту осуществления эффективное количество представляет собой "терапевтически эффективное количество" для облегчения симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению (например, для лечения состояний, связанных с бактериальной инфекцией и/или с устойчивостью бактерий к лекарственным средствам). Согласно другому варианту осуществления эффективное количество представляет собой "профилактически эффективное количест-

во" для профилактики симптомов заболевания или состояния, подлежащего предупреждению. Когда активное соединение (т.е. активный ингредиент) вводят в виде соли, упоминания количества активного ингредиента относятся к форме свободной кислоты или свободного основания соединения.

Введение композиции в соответствии с настоящим изобретением соответствующим образом осуществляют парентеральным, пероральным, подъязычным, чрескожным, местным, интраназальным, интра-рахеальным, интраокулярным или интаректальным путем, при этом композицию соответствующим образом составляют для введения выбранным путем с использованием способов составления, хорошо известных в уровне техники, в том числе, например, способов получения и введения составов, описанных в главах 39, 41, 42, 44 и 45 в Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2006. Согласно одному варианту осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением вводят внутривенно в условиях больницы. Согласно другому варианту осуществления введение является пероральным в форме таблетки, или капсулы, или т.п. При системном введении терапевтическую композицию вводят, например, соответствующим образом при дозе, достаточной для достижения концентрации ингибитора в крови по меньшей мере приблизительно 1 микрограмм/мл, и согласно дополнительному варианту осуществления по меньшей мере приблизительно 10 микрограмм/мл и по меньшей мере приблизительно 25 микрограмм/мл. Для локализованного введения могут быть эффективны гораздо более низкие концентрации, чем указанная, и переносимыми могут быть гораздо более высокие концентрации.

Внутривенное введение соединения в соответствии с настоящим изобретением может быть осуществлено путем восстановления порошкообразной формы соединения приемлемым растворителем. Подходящие растворители включают в себя, например, солевые растворы (например, 0,9% хлорид натрия для инъекций) и стерильную воду (например, стерильную воду для инъекций, бактериостатическую воду для инъекций с метилпарабеном и пропилпарабеном или бактериостатическую воду для инъекций с 0,9% бензиловым спиртом). Порошкообразная форма соединения может быть получена гамма-облучением соединения или лиофилизацией раствора соединения, после чего порошок может храниться (например, в запечатанном флаконе) при комнатной температуре или ниже до его восстановления. Концентрация соединения в восстановленном растворе IV может находиться в диапазоне, например, от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 20 мг/мл.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования роста бактерий, который включает введение в культуру бактериальных клеток или в инфицированную бактерией культуру клеток, ткань или организм ингибирующего эффективного количества соединения формулы (I). Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к только что описанному способу ингибирования роста бактерий, при котором используемое в нем соединение в соответствии с настоящим изобретением представляет собой соединение одного из вариантов осуществления, дополнительных вариантов осуществления или классов, описанных выше. Согласно таким вариантам осуществления соединения необязательно может быть использовано в форме фармацевтически приемлемой соли. Способ может включать введение соединения формулы (I) в экспериментальную клеточную культуру *in vitro* для предупреждения роста бактерий, устойчивых к β -лактаму. В качестве альтернативы, способ может включать введение соединения формулы I животному, в том числе человеку, для предупреждения роста бактерий, устойчивых к β -лактаму, *in vivo*. В этих случаях соединение формулы (I) обычно вводят совместно с ингибитором β -лактамазы.

Способы раскрываемого в настоящем документе объекта изобретения применимы для лечения этих состояний в том аспекте, что они ингибируют возникновение, рост или распространение состояния, вызывают регрессию состояния, излечивают состояние или иным образом улучшают общее самочувствие субъекта, пораженного или рискующего заболеть состоянием. Таким образом, в соответствии с раскрываемым в настоящем документе объектом изобретения термины "лечить", "лечение" и их грамматические вариации, а также фраза "способ лечения" предназначены для охватывания любого желаемого терапевтического вмешательства, в том числе без ограничения способа лечения имеющейся инфекции у субъекта и способа профилактики (т.е. предупреждения) инфекции, например, у субъекта, который подвергся воздействию микроба, как раскрывается в настоящем документе, или который предположительно подвергнется воздействию микроба, как раскрывается в настоящем документе.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для лечения, профилактики или ингибирования роста бактерий или инфекций, вызванных бактериями, которые являются устойчивыми к β -лактамовым антибиотикам. Более конкретно, бактерии могут представлять собой позитивные в отношении металло- β -лактамазы штаммы, которые являются высоко устойчивыми к β -лактамовым антибиотикам. Термины "слабо устойчивый" и "высоко устойчивый" хорошо известны рядовым специалистам в данной области (см., например, Payne et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38:767-772 (1994); Hanaki et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30:11.20-11.26 (1995)). Для целей настоящего изобретения бактериальные штаммы, которые являются высоко устойчивыми к имипенему, представляют собой штаммы, в отношении которых MIC имипенема составляет >16 мкг/мл, а бактериальные штаммы, которые являются слабо устойчивыми к имипенему, представляют собой штаммы, в отношении которых MIC имипенема составляет >4 мкг/мл.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в комбинации с ингибитором β -лактамазы для лечения инфекций, вызываемых штаммами, продуцирующими β -лактамазу, в дополнение к тем инфекциям, которые включены в антибактериальный спектр антибиотического средства. Примерами бактерий, продуцирующих β -лактамазу, являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter asburiae*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Acinetobacter baumannii*.

Как правило, желательно применять соединение формулы (I) в смеси или в сочетании с ингибитором β -лактамазы или его пролекарством. Желательно применять соединение формулы I в комбинации с ингибитором β -лактамазы классов А и С, поскольку соединения обладают свойствами устойчивости к β -лактамазе класса В. Также желательно применять соединение формулы I в комбинации с одним или несколькими ингибиторами β -лактамазы класса А, С или D для дополнительного ограничения восприимчивости β -лактама. Как уже отмечалось, соединение формулы I и ингибитор β -лактамазы можно вводить отдельно (одновременно или в разное время) или в форме одной композиции, содержащей оба активных ингредиента.

Релебактам, тазобактам, клавулановая кислота, сульбактам, авибактам и другие ингибиторы β -лактамазы и металло- β -лактамазы, подходящие для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя те, которые, как известно, проявляют ингибирующую активность в отношении β -лактамаз.

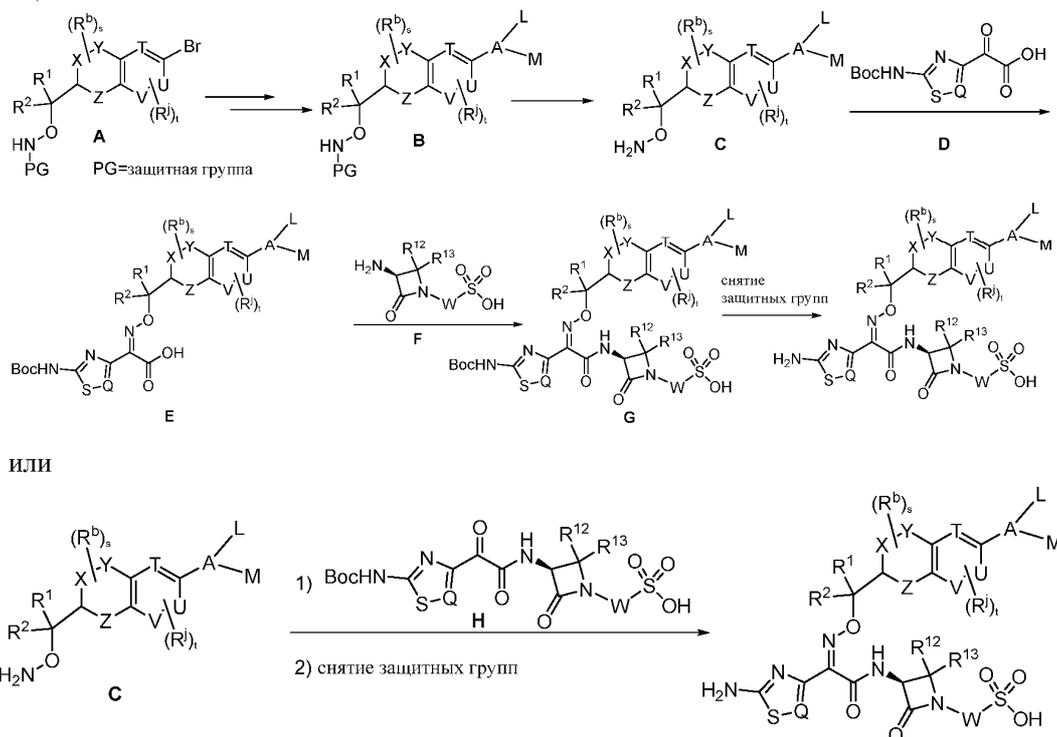
Аббревиатуры, используемые в настоящем изобретении, включают в себя следующее: водн. = водный; ACN = ацетонитрил; AcOH представляет собой уксусную кислоту; BLI = β -лактамазный ингибитор; Bn = бензил; BOC (или Boc) = *t*-бутилоксикарбонил; BOC₂O = ди-*tert*-бутилдикарбонат; CAN = нитрат церия аммония; CBZ (или Cbz) = карбобензокси (альтернативно, бензилоксикарбонил); CDCl₃ = дейтерированный хлороформ; CH₃CN = ацетонитрил; Co-катализатор = (R,R')-N,N'-бис(3,5-ди-*tert*-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиамино-кобальт (III) 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(трифторметил)пропан-2-олят; об. кол. = объем(ы) колонки; DBU = 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; DCC = дициклогексилкарбодиимид; DCE = дихлорэтан; DCM = дихлорметан; DEAD = диэтилазодикарбоксилат; DIAD = диизопропилазодикарбоксилат; DIEA или DIPEA = диизопропилэтиламин; DMA = диметилацетамид; DMAP = 4-диметиламинопиридин или N,N-диметиламинопиридин; DMF = N,N-диметилформамид; DMSO = диметилсульфоксид; EDC = 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид; экв. или эквив. = эквивалент(ы); Et = этил; Et₃N = триэтиламин; Et₂O = этиленоксид; EA или EtOAc = этилацетат; EtOH = этанол; экв представляет собой эквиваленты; г = грамм(ы); FA представляет собой муравьиную кислоту; ч или час или час. = час(ы); HATU представляет собой 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат; hex = гексан; HiVac = высокий вакуум; HMDS = гексаметилдисулазид; HOBt = 1-гидроксибензотриазол; HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография; IPA = изопропиловый спирт; iPrMgCl = изопропилмагния хлорид; IPAc = изопропилацетат; Л или л = литр(ы); LC/MS или LC-MS = жидкостная хроматография/масс-спектрометрия; LDA = лития диизопропиламид; M представляет собой молярный; мин = минута(ы); мг = миллиграмм(ы); мл, мЛ или МЛ = миллилитр(ы); мета-CPBA = мета-хлорпероксибензойная кислота; MBL = металло- β -лактамаза; Me = метил; MeCN = ацетонитрил; MeOH = метанол; MeI = метилиодид; MITC = минимальная ингибиторная пороговая концентрация; MOPS = 3-(N-морфолино)пропансульфоновая кислота; MPLC = жидкостная хроматография среднего давления; MTBE = метил-*tert*-бутиловый эфир; NBS = N-бромсукцинимид; NCS = N-хлорсукцинимид; ЯМР = ядерно-магнитный резонанс; MS = масс-спектрометрия; MW = молекулярная масса; Pd/c = палладий на угле; OTf представляет собой трифлат; PdCl₂(dppf)₂ = [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий(II); ди-*t*-BuDPPF-PdCl₂ = 1,1'-бис(ди-*tert*-бутилфосфино)ферроцен палладий хлорид; PE = петролейный эфир; PG = защитная группа; Ph = фенил; PPTS = пиридиний паратолуолсульфонат; RP представляет собой обращенную фазу; RP-HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой; кт, к.т., К. Т. или КТ = комнатная температура; нас. = насыщенный; SFC представляет собой сверхкритическую жидкостную хроматографию; *t*Bu = *tert*-бутил; TBAI = тетрабутиламмония йодид; TBAF = тетрабутиламмония фторид; TBS = *tert*-бутилдиметилсилил; TBS-Cl = *tert*-бутилдиметилсилилхлорид; TBDMS-Cl = *tert*-бутилдиметилсилилхлорид; *t*-BuOH = *tert*-бутанол; TBSO = *tert*-бутилдиметилсилил; TEA = триэтиламин; TEMPO представляет собой (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оил; TFA = трифторуксусная кислота; THF = тетрагидрофуран; TLC = тонкослойная хроматография; TMS = триметилсилил; TMS-Cl = триметилсилилхлорид; TMS-I = триметилсилилийодид; и TMS-N₃ = триметилсилилазид.

Способы получения соединений формулы (I).

Раскрытые в настоящем изобретении соединения могут быть получены и исследованы согласно следующим схемам реакции и примерам или их модификациям с применением легко доступных исходных веществ, реагентов и традиционных методик синтеза. В таких реакциях также является возможным использовать варианты, которые сами по себе известны специалистам настоящей области техники, но не упомянуты в настоящем описании более подробно. Кроме того, другие способы получения раскрытых в

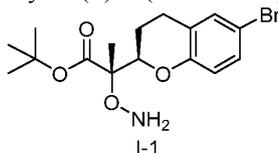
настоящем изобретении соединений будут легко понятны специалисту настоящей области техники в свете следующей схемы реакции и примеров. Если не отмечено иное, все переменные определены в настоящем описании.

Общая схема.



Хроманбромид А превращали в промежуточное соединение В путем реакции сочетания по Сузуки с последующими манипуляциями с функциональной группой. Затем защитную группу (PG) в соединении В удаляли с получением алкоксиамина С, который конденсировали с кето кислотой D с получением соединения E. Соединение E затем соединяли с амином F с получением соединения G, с которого снимали защитные группы с получением конечного продукта. Альтернативно, соединение С конденсировали с кетоамидом H с последующим снятием защитных групп с получением конечного продукта. β-Лактамное промежуточное соединение F может быть или закуплено у коммерческих источников, или синтезировано на основе процедуры, описанной подробно в литературе (см. EP 0229012). Такой амин может быть превращен в конечные монобактамовые соединения, как показано выше, методикой, подобной представленной в следующих примерах.

Промежуточное соединение 1. Трет-бутил(S)-2-(аминокси)-2-((R)-6-бромхроман-2-ил)пропаноат.



Стадия А. 6-Бромхроман-2-карбоновая кислота. К раствору этил-6-бромхроман-2-карбоксилата (40 г, 140 ммоль), растворенному в этаноле (200 мл), добавляли LiOH (16,8 г, 421 ммоль) в воде (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем реакционный раствор концентрировали приблизительно до половины его объема и подкисляли при помощи 6 н хлористоводородной кислоты до значения pH 2 и экстрагировали этилацетатом (200 мл ×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (200 мл ×2), сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения, которое использовали сразу на следующей стадии. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.14-7.26 (m, 2H), 6.82 (d, J=9.00 Гц, 1H), 4.77 (dd, J=3.52, 7.43 Гц, 1H), 2.72-2.90 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.15-2.26 (m, 1H).

Стадия В. 6-Бром-N-метокси-N-метилхроман-2-карбоксамид. К смеси 6-бромхроман-2-карбоновой кислоты (35 г, 136 ммоль) и TEA (57 мл, 410 ммоль) в DMF (500 мл) добавляли NATU (78 г, 205 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламин (12,5 г, 205 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 часов, затем разбавляли водой (500 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc (500 мл ×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (500 мл ×2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=20:1 - 1:1) с получением указанного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.13 (d, J=8.16 Гц, 2H), 7.91 (d, J=8.16 Гц, 2H), 7.40 (d, J=8.38 Гц,

2H), 6.91 (d, J=8.60 Гц, 2H), 5.75 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.23-1.44 (m, 12H).

Стадия С. 1-(6-Бромхроман-2-ил)этанон. Раствор 1,6 М метиллития (77 мл, 123 ммоль) в THF добавляли по каплям к раствору 6-бром-N-метокси-N-метилхроман-2-карбоксамида (18,4 г, 61,3 ммоль) в 240 мл THF при -30°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при -10°C, затем гасили насыщенным раствором NH₄Cl (240 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (240 мл ×3). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (240 мл ×2), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=20:1 - 3:1) с получением указанного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.15-7.26 (m, 2H), 6.81 (d, J=8.61 Гц, 1H), 4.46 (dd, J=3.33, 8.80 Гц, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16-2.23 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H).

Стадия D. 1-(6-Бромхроман-2-ил)этанон. К раствору 1-(6-бромхроман-2-ил)этанона (20 г, 78 ммоль) в МТВЕ (100 мл) и AcOH (100 мл) добавляли KCN (15,31 г, 235 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Затем реакционную смесь добавляли по каплям в 200 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия, а затем добавляли карбонат натрия (твердый) для нейтрализации реакционного раствора. Смесь экстрагировали МТВЕ (200 мл ×3). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (100 мл ×3), сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали методом флеш-хроматографии (80 г диоксида кремния, 0-40% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.17-7.26 (m, 2H), 6.79 (dd, J=4.50, 8.41 Гц, 1H), 3.88-4.05 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.04 (br. s., 1H), 2.84-2.92 (m, 2H), 2.13-2.21 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 3H).

Стадия E. 2-(6-Бромхроман-2-ил)-2-гидроксипропановая кислота. К раствору 2-(6-бромхроман-2-ил)-2-гидроксипропаннитрила (11 г, 39 ммоль) в AcOH (100 мл) медленно добавляли HCl (концентрированную, 112 мл, 1360 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 3 часов в атмосфере азота, затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.14-7.21 (m, 2H), 6.64-6.74 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 2H), 2.77-2.89 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 3H), 1.49-1.65 (m, 3H).

Стадия F. Трет-бутил-2-(6-бромхроман-2-ил)-2-гидроксипроаноат. К суспензии 2-(6-бромхроман-2-ил)-2-гидроксипропановой кислоты (13,4 г, 44,5 ммоль) в THF (200 мл) добавляли (Z)-трет-бутил-N,N'-диизопропилкарбамимидат (44,6 г, 222 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 16 ч, а затем концентрировали в вакууме. Циклогексан (300 мл) добавляли к полученному остатку, а полученную смесь фильтровали через Celite™. Фильтрат концентрировали в вакууме и полученное неочищенное масло очищали методом флеш-хроматографии (SiO₂, PE-EtOAc, 3:1) с получением указанного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.11-7.20 (m, 2H), 6.59-6.74 (m, 1H), 4.01-4.15 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 2H), 1.89-2.08 (m, 2H), 1.50 (d, J=9.04 Гц, 12H).

Стадия G. Трет-бутил-2-(аминоокси)-2-(6-бромхроман-2-ил)проаноат. Трет-бутил-2-(6-бромхроман-2-ил)-2-гидроксипроаноат (4 г, 11,2 ммоль) растворяли в сухом THF (50 мл) в атмосфере N₂ и смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли одну порцию NaN (0,54 г, 13,4 ммоль, 60%), а затем добавляли O-(мезитилсульфонил)-гидроксиламин (2,89 г, 13,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, затем гасили насыщенным водным NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл ×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл ×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/пентан=0~30%) с получением указанного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.13-7.15 (m, 2H), 6.68 (t, J=8.8 Гц, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.81-1.86 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.50 (s, 9H).

Стадия H. Трет-бутил-2-(аминоокси)-2-(6-бромхроман-2-ил)проаноат.



4 стереоизомера: I-1a, I-1b, I-1c, I-1d

Трет-бутил-2-(аминоокси)-2-(6-бромхроман-2-ил)проаноат (10 г, 26,9 ммоль) отделяли методом SFC (Колонка: Chiralpak AD-3 250×50 мм I.D., 10 мкм. Подвижная фаза: А: CO₂ В: IPA (0,05% NH₃, H₂O). Градиент: от 5% до 40% В за 5 мин и удерживание 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 2,5 мин. Скорость потока: 200 мл/мин. Темп. колонки: 35°C. Длина волны: 220 нм) с получением соединения I-1a (первый элюент), соединения I-1b (второй элюент), соединения I-1c (третий элюент) и соединения I-1d (четвертый элюент).

Соединение I-1a: LCMS : MS (ESI) m/z: 316.0 [M+H-56]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.12-7.14 (m, 2H), 6.65 (d, J=9.6 Гц, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.12 (dd, J=1.6, 11.2 Гц, 1H), 2.73-2.81 (m, 2H), 1.94-1.99

(m, 1H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.49(s, 9H).

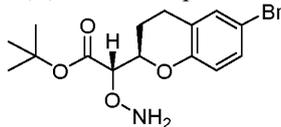
Соединение I-1b: LCMS : MS (ESI) m/z: 316.0 [M+H-56]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.14-7.16 (m, 2H), 6.68 (d, J=9.6 Гц, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.15 (dd, J=1.6, 11.2 Гц, 1H), 2.76-2.83 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.84-1.87 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.51(s, 9H).

Соединение I-1c: LCMS : MS (ESI) m/z: 316.0 [M+H-56]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.14-7.16 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.4 Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.15 (dd, J=1.6, 11.2 Гц, 1H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 1H), 1.84-1.86 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

Соединение I-1d: LCMS : MS (ESI) m/z: 316.0 [M+H-56]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.14-7.16 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.6 Гц, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.16 (dd, J=1.6, 11.2 Гц, 1H), 2.78-2.85 (m, 2H), 2.01-2.06 (m, 1H), 1.84-1.89 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.51(s, 9H).

Промежуточное соединение 2.

Трет-бутил(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7Н-пиразол-1-ил)пропил)карбамат.



I-2

Стадия А. Этил-4-оксо-4Н-хромен-2-карбоксилат. Натрий (41 г, 1,8 моль) растворяли в абсолютном этаноле (2 л), а затем добавляли 1-(2-гидроксифенил)этанон (50 г, 367 ммоль) и диэтилоксалат (140 г, 960 ммоль). Смесь перемешивали при 78°C в течение 1 ч, затем охлаждали и добавляли концентрированную HCl, пока значение pH смеси не стало 1. Затем смесь перемешивали при 78°C в течение 1 ч, охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который растворяли в воде (450 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали на силикагеле (PE:EA =10:1 - 5:1) до указанного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.24-8.20 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.47 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.48 (q, J=7.1 Гц, 2H), 1.45 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Стадия В. Этилхроман-2-карбоксилат. Уксусную кислоту (40 мл) добавляли к раствору этил-4-оксо-4Н-хромен-2-карбоксилата (103 г, 470 ммоль) и палладия/угля (5 г) в абсолютном этаноле (1,2 л). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунт/кв.дюйм) в течение 20 часов, затем фильтровали через силикагель и концентрировали с получением указанного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.14-7.07 (m, 1H), 7.02 (d, J=7.3 Гц, 1H), 6.92 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.89-6.83 (m, 1H), 4.71 (dd, J=3.4, 7.6 Гц, 1H), 4.25 (q, J=7.1 Гц, 2H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.30-2.16 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Стадия С. Этил-6-бромхроман-2-карбоксилат. К смеси этилхроман-2-карбоксилата (96 г, 465 ммоль) в CH₂Cl₂ (900 мл) и AcOH (100 мл) добавляли по каплям Br₂ (372 ммоль, 19 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 1,5 ч, затем разделяли между DCM (600 мл ×3) и H₂O (400 мл ×3). Органический слой отделяли, концентрировали в вакууме, а затем добавляли раствор K₂CO₃ до значения pH 7. Затем смесь экстрагировали DCM (400 мл ×2) и органический слой концентрировали с получением указанного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.21-7.09 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 4.68 (d, J=2.9 Гц, 1H), 4.27-4.17 (m, 2H), 2.81-2.64 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.26 (d, J=3.5 Гц, 3H).

Стадия D. (6-Бромхроман-2-ил)метанол. К смеси этил-6-бромхроман-2-карбоксилата (20 г, 70 ммоль) в сухом THF (200 мл) добавляли боргидрид лития (4,6 г, 210 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов, затем гасили добавлением H₂O (300 мл). Смесь разделяли между EA (200 мл ×3) и H₂O (150 мл ×3). Органический слой отделяли и концентрировали с получением указанного соединения, которое использовали сразу без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.19 (br. s., 2H), 6.76-6.66 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.88-3.73 (m, 2H), 2.87 (d, J=5.9 Гц, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.85 (d, J=5.5 Гц, 1H).

Стадия E. 6-Бромхроман-2-карбальдегид. К смеси (COCl)₂ (3,5 мл, 40 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли DMSO (5,7 мл, 80 ммоль) при -78°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. Затем (6-бромхроман-2-ил)метанол (6,5 г, 27 ммоль), растворенный в DCM (100 мл), добавляли к реакционной смеси при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем TEA (22 мл, 160 ммоль) добавляли к реакционной смеси при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем разбавляли водой (200 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали DCM (100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного соединения, которое использовали сразу на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.81 (s, 1H), 7.20 (br s, 2H), 6.84 (br d, J=8.61 Гц, 1H), 4.49 (br dd, J=3.13, 8.61 Гц, 1H), 2.78 (br d, J=5.09 Гц, 2H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.08 (br d, J=7.43 Гц, 1H).

Стадия F. 2-(6-Бромхроман-2-ил)-2-гидроксиацетонитрил. Раствор 6-бромхроман-2-карбальдегида (7 г, 29 ммоль) в MTBE (70 мл) и цианокалия (5,7 г, 87 ммоль) смешивали с AcOH (70 мл) и перемешивали в течение 48 ч при 25°C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь добавляли по каплям в 200 мл

насыщенного водного раствора карбоната натрия при медленном перемешивании, а затем добавляли твердый карбонат натрия до достижения нейтрального значения pH у раствора. Затем реакционную смесь экстрагировали МТВЕ (200 мл ×3). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором (100 мл ×3), сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали методом флеш-хроматографии (80 г диоксида кремния, 0-40% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.20-7.25 (m, 2H), 6.77 (br d, J=9.39 Гц, 1H), 4.65 (br t, J=3.91 Гц, 1H), 4.20-4.27 (m, 1H), 2.78-2.97 (m, 3H), 2.10-2.19 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H).

Стадия G. Метил-2-(6-бромхроман-2-ил)-2-гидроксиацетат. К раствору 2-(6-бромхроман-2-ил)-2-гидроксиацетонитрила (3,6 г, 13,4 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли HCl-MeOH (200 мл, 800 ммоль, 4 M). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 20°C в атмосфере азота. Затем растворитель удаляли под вакуумом с получением указанного соединения, которое использовали сразу на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.27-7.15 (m, 2H), 6.74-6.60 (m, 1H), 6.75-6.58 (m, 1H), 4.39-4.26 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.7 (br s, 3H), 3.16 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.87-2.69 (m, 2H), 2.04-1.70 (m, 2H).

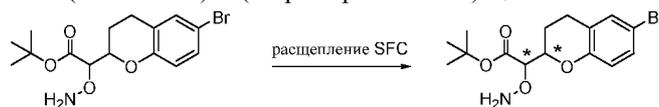
Стадия H. 2-(6-Бромхроман-2-ил)-2-гидроксиуксусная кислота. К раствору метил-2-(6-бромхроман-2-ил)-2-гидроксиацетата (4,3 г, 14,3 ммоль) в THF (20 мл) и воде (20 мл) добавляли LiOH (1,03 г, 42,8 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C, затем значение pH реакционной смеси доводили до 2 при помощи 1 M HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (150 мл ×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (40 мл ×3), сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат растворителя удаляли под вакуумом с получением указанного соединения, которое использовали сразу без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.27-7.17 (m, 2H), 6.65 (dd, J=8.6, 20.0 Гц, 1H), 4.30 (br d, J=11.0 Гц, 1H), 4.23-4.13 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H).

Стадия I. Трет-бутил-2-(6-бромхроман-2-ил)-2-гидроксиацетат. К раствору 2-(6-бромхроман-2-ил)-2-гидроксиуксусной кислоты (4,1 г, 14,3 ммоль) в THF (100 мл) добавляли (Z)-трет-бутил-N,N'-диизопропилкарбамимидат (14,3 г, 71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч при 60°C в атмосфере азота, затем реакционный растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали методом флеш-хроматографии (SiO₂, 0-40% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.22-7.14 (m, 2H), 6.75-6.60 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.51 (d, J=8.8 Гц, 9H).

Стадия J. О-(Мезитилсульфонил)гидроксиламин. Раствор (E)-этил-N-(мезитилсульфонил)оксиацетимидата (2,5 г, 8,8 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) охлаждали до 0°C и медленно по каплям добавляли перхлорную кислоту (0,90 мл, 0,90 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин реакционную смесь подщелачивали. К подщелачиваемой реакционной смеси добавляли воду (25 мл) и трет-бутилметиловый эфир (25 мл). Полученную реакционную смесь экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром (3 ×25 мл). Объединенные органические слои нейтрализовали, частично сушили над безводным карбонатом калия, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали до общего объема менее, чем 10 мл, затем выливали в 30 мл ледяного гексана и оставляли для кристаллизации на 30 мин. Полученные кристаллы указанного соединения выделяли фильтрацией и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия K. Трет-бутил-2-(аминоокси)-2-(6-бромхроман-2-ил)ацетат. Трет-бутил-2-(6-бромхроман-2-ил)-2-гидроксиацетат (1,0 г, 2,9 ммоль) растворяли в сухом THF (16 мл) в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли одну порцию NaNH (0,14 г, 3,5 ммоль, 60%), а затем добавляли О-(мезитилсульфонил)гидроксиламин (0,75 г, 3,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл ×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (SiO₂, EtOAc/Пентан = 0~20%) с получением указанного соединения. LC-MS (ESI) рассчитано для C₁₅H₂₀BrNO₄ [M+H⁺-56]⁺: 302.0, получено: 302.0; 304.0.

Стадия L. Трет-бутил-2-(аминоокси)-2-(6-бромхроман-2-ил)ацетат.



4 стереоизомера: 1-2a, 1-2b, 1-2c, 1-2d

Трет-бутил-2-(аминоокси)-2-(6-бромхроман-2-ил)ацетат (4,2 г, 11,7 ммоль) отделяли методом SFC (Колонка: Chiralpak AD-3 250×30 мм I.D, 5 мкм. Подвижная фаза: А: CO₂ В: IPA (0,05% NH₃×H₂O). Градиент: от 5 до 40% В за 5 мин и удержание 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 2,5 мин. Скорость потока: 75 мл/мин. Темп. колонки: 35°C. Длина волны: 220 нм) с получением четырех изомеров в порядке элюирования.

Соединение 1-2a. LC/MS : MS (ESI) m/z: 302.1 [M+H⁺-56]. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.18-

7.16 (m, 2H), 6.72-6.69 (m, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.32 (d, J=4.0 Гц, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).

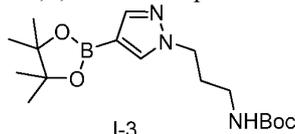
Соединение I-2b. LC/MS : MS (ESI) m/z: 302.1 [M+H⁺-56]. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.18-7.16 (m, 2H), 6.72-6.69 (m, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.32 (d, J=4.0 Гц, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).

Соединение I-2c. LC/MS : MS (ESI) m/z: 302.1 [M+H⁺-56]. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.17-7.15 (m, 2H), 6.69 (d, J=8.0 Гц, 9H), 5.88 (br s, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.24-4.23 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.53 (d, J=2.8 Гц, 9H).

Соединение I-2d. LC/MS : MS (ESI) m/z: 302.1 [M+H⁺-56]. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.16-7.14 (m, 2H), 6.68 (dd, J=2.8, 8.4 Гц, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.24 - 4.22 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.53 (d, J=3.2 Гц, 9H).

Промежуточное соединение 3.

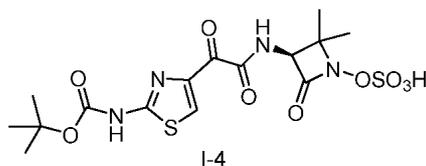
Трет-бутил(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)карбамат.



Раствор 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,82 г, 4,2 ммоль), трет-бутил(3-бромпропил)карбамата (1 г, 4,2 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,1 г, 6,3 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при к.т. всю ночь. Затем реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке Biotage SiO₂ (24 г) и элюировали гексаном/EtOAc (0-100%) с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 352.44.

Промежуточное соединение 4.

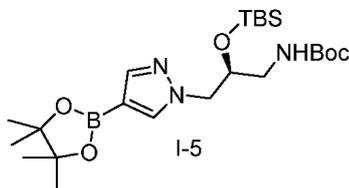
(S)-3-(2-(2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоацетиамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила гидросульфат.



К раствору 2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоуксусной кислоты (2 г, 7,4 ммоль), (S)-3-амино-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ил гидросульфата (3,1 г, 14,7 ммоль, CAS: 102507-49-3) и пиридина (1,782 мл, 22,04 ммоль) в MeCN (36,7 мл) добавляли EDC (3,5 г, 18,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды всю ночь. Через 16 ч реакционную смесь выливали в солевой раствор (100 мл) и экстрагировали MeCN (50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали методом флеш-хроматографии на SiO₂ и элюировали гексанами/(3:1 EtOAc/EtOH) 0-100% с получением указанного соединения. LC-MS [M+H]: m/z 465.2.

Промежуточное соединение 5.

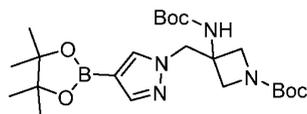
Трет-бутил(S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)карбамат.



Карбонат цезия (4,9 г, 15 ммоль) добавляли к смеси комнатной температуры 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (2,4 г, 12,5 ммоль), трет-бутил(3-бром-(S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)карбамата (4,6 г, 12,5 ммоль) в 10 мл DMF. Реакционную смесь перемешивали при 60°C всю ночь, а затем перемешивали при 70°C в течение 24 ч. При помощи LC-MS наблюдали основной пик продукта. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли EtOAc и водой. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием EtOAc/изогексаном (5-60%) с получением указанного соединения. LC-MS [M+H]: m/z 482.5.

Промежуточное соединение 6.

Трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат.

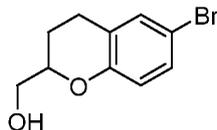


I-6

Стадия А. Трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(((метилсульфонил)окси)метил)-азетидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,65 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли DIPEA (0,32 мл, 1,8 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,14 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем разбавляли DCM, промывали насыщенным NH_4Cl , соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат растворителя удаляли в вакууме с получением указанного соединения. LC-MS $[\text{M}+1]$: m/z 381.49.

Стадия В. Трет-бутил 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(((метилсульфонил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата (0,63 г, 1,65 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,32 г, 1,65 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,08 г, 3,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. всю ночь, затем разбавляли EtOAc, промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат растворителя удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле Redi 24 g gold, элюировали EtOAc/гексаном (0-30%, 6 об. кол.; 30%, 10 об. кол.) с получением указанного соединения. LC-MS $[\text{M}+1]$: m/z 480.53.

Промежуточное соединение 7.
(6-Бромхроман-2-ил)метанол.



6-Бромхроман-2-карбоновую кислоту (7,0 г, 7,8 ммоль) растворяли в безводном THF (136 мл) и смесь продували N_2 в течение 5 мин. К этому раствору при 0°C добавляли комплексное соединение борана и тетрагидрофурана (45 мл, 45 ммоль), а полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакцию гасили добавлением воды, а полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали на колонке ISCO (3:1 EtOAc:EtOH/гексан 0-80%) с получением указанного соединения в виде рацемической смеси. LC-MS $[\text{M}+1]$: m/z 243.02.

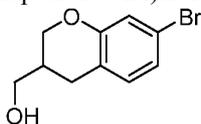


2 стереоизомера I-7a, I-7b

Рацемическую смесь отделяли методом SFC (Колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм. Подвижная фаза: А: CO_2 В: этанол (0,05% DEA), градиент, с получением двух энантиомеров I-7a и I-7b.

Промежуточное соединение 8.

(7-Бромхроман-3-ил)метанол и (7-бромхроман-3-ил)метанол.



Стадия А. 4-Бром-1-(бромметил)-2-йодбензол. Раствор 4-бром-2-йод-1-метилбензола (16 г, 53 ммоль) в $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (80 мл) перемешивали при 20°C в атмосфере азота. Бензоилпероксид (0,64 г, 2,6 ммоль) и NBS (10,4 г, 58 ммоль) добавляли к раствору один раз, а полученную смесь нагревали до 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до 20°C . Полученный осадок отфильтровывали и промывали EtOAc (10 мл). Фильтрат сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат растворителя удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (SiO_2 , PE: EA=100%) с получением указанного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d, ppm) δ = 7.99 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.50-7.39 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.2 Гц, 1H), 4.52 (s, 2H).

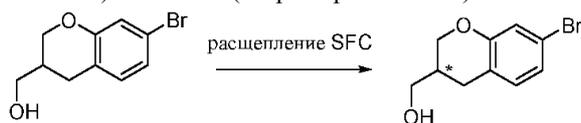
Стадия В. Диэтил-2-(4-бром-2-йодбензил)малонат. К суспензии 60% гидрида натрия (0,80 г, 20 ммоль) в сухом THF (70 мл) добавляли по каплям диэтилмалонат (1,8 г, 20 ммоль). После завершения выделения газа добавляли 4-бром-1-(бромметил)-2-йодбензол (7 г, 19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 25°C . Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×60 мл). Объединенные органические слои сушили над

безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом флеш-хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир = 0-10%) с получением указанного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d, ppm) δ = 7.95 (d, J =1.6 Гц, 1H), 7.36 (dd, J =1.8, 8.0 Гц, 1H), 7.10 (d, J =8.2 Гц, 1H), 4.21-4.10 (m, 4H), 3.75 (t, J =7.8 Гц, 1H), 3.26 (d, J =7.8 Гц, 2H), 1.25-1.12 (m, 6H).

Стадия С. 2-(4-Бром-2-йодбензил)пропан-1,3-диол. К раствору хлорида лития (1,4 г, 33 ммоль) и NaBH_4 (1.25 г, 33 ммоль) в этаноле (80 мл) добавляли диэтил-2-(4-бром-2-йодбензил)малонат (5 г, 11 ммоль) в THF (80 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14 ч, затем гасили водой (80 мл) и концентрировали в вакууме с удалением этанола и THF. Полученный остаток экстрагировали EtOAc (3×70 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (SiO_2 , PE:EA = 0-70%) с получением указанного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d, ppm) δ = 7.95 (d, J =2.0 Гц, 1H), 7.38 (dd, J =1.6, 8.2 Гц, 1H), 7.10 (d, J =8.2 Гц, 1H), 3.83 (dd, J =3.5, 10.6 Гц, 2H), 3.68 (dd, J =6.3, 11.0 Гц, 2H), 2.73 (d, J =7.4 Гц, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H).

Стадия D. (7-Бромхроман-3-ил)метанол. Раствор 2-(4-бром-2-йодбензил)пропан-1,3-диола (3 г, 8,1 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали при 20°C. Затем добавляли йодид меди (I) (0,31 г, 1,62 ммоль), 2,2'-бипиридин (0,25 г, 1,6 ммоль) и 2-метилпропан-2-олят калия (2,7 г, 24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 24 ч, затем фильтровали и разбавляли EtOAc (300 мл), промывали насыщенным соевым раствором (3 × 200 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (SiO_2 , EA: PE = 0-30%) с получением указанного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d, ppm) δ = 7.01 -6.91 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 1H), 4.27 (ddd, J =1.3, 3.0, 10.8 Гц, 1H), 3.98 (dd, J =7.6, 10.8 Гц, 1H), 3.70-3.63 (m, 2H), 2.80 (br dd, J =5.6, 16.3 Гц, 1H), 2.52 (dd, J =7.8, 16.4 Гц, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H).

Стадия E. (7-Бромхроман-3-ил)метанол и (7-бромхроман-3-ил)метанол.



2 стереоизомера

Раствор (7-бромхроман-3-ил)метанола (1,2 г, 4,9 ммоль) отделяли методом SFC (Колонка: Chiralpak AD-3 150×4,6 мм I.D., 3 мкм. Подвижная фаза: А: CO_2 В: этанол (0,05% DEA). Градиент: от 5 до 40% В за 5 мин и удерживание 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 2,5 мин. Скорость потока: 2,5 мл/мин. Темп. колонки: 35°C) с получением соединения I-8a (пик 1: R_t =4,480 мин) и соединения I-8b (пик 2: R_t =5,525 мин).

Соединение I-8a (изомер 1): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d, ppm) δ = 7.04-6.91 (m, 2H), 6.90-6.87 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.98 (dd, J =7.7, 10.7 Гц, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 2.78 (br d, J =5.7 Гц, 1H), 2.54 (br d, J =8.0 Гц, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H); LCMS (ESI) рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{BrN}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+3\text{H}]^+$:583.1, получено: 583.2.

Соединение I-8b (изомер 2): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d, ppm) δ = 7.01-6.96 (m, 2H), 6.94-6.91 (m, 1H), 4.31 (ddd, J =1.4, 3.1, 10.9 Гц, 1H), 4.02 (dd, J =7.3, 10.8 Гц, 1H), 3.76 -3.65 (m, 2H), 2.84 (dd, J =5.6, 16.4 Гц, 1H), 2.57 (dd, J =7.9, 16.4 Гц, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H); LCMS (ESI) рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{BrN}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+3\text{H}]^+$:583.1, получено: 583.2.

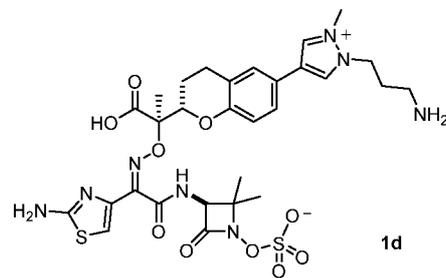
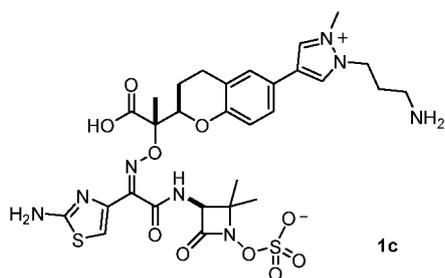
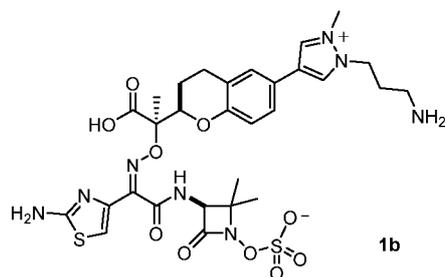
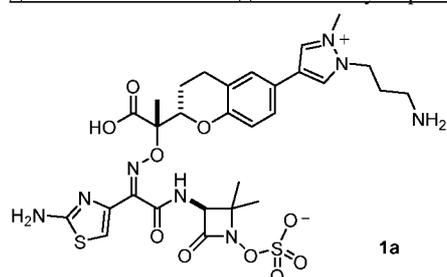
Примеры 1a, 1b, 1c, 1d.

(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((S)-6-(1-(3-аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксиэтокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат (1a)

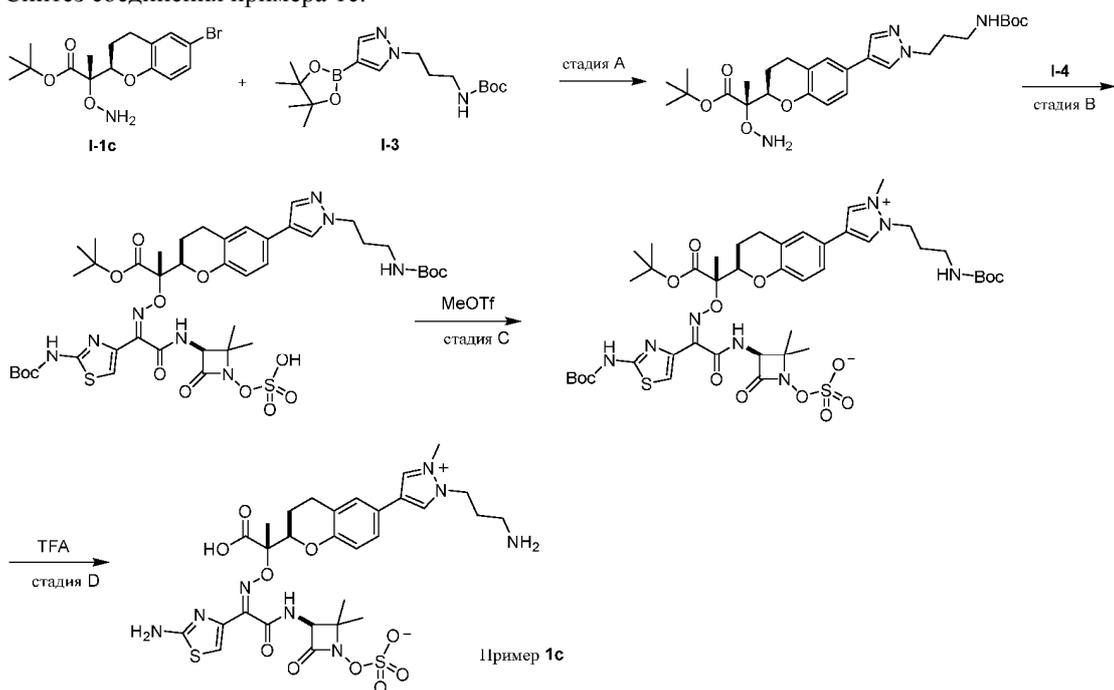
(S)-3-((Z)-2-(((R)-1-((R)-6-(1-(3-аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксиэтокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат (1b)

(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-Аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксиэтокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат (1c)

(S)-3-((Z)-2-(((R)-1-((S)-6-(1-(3-аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксиэтокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат (1d)



Синтез соединения примера 1c.



Стадия А. Трет-бутил(S)-2-(аминоокси)-2-((R)-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)пропаноат. Смесь (E)-трет-бутил(4-бром-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-3-метил-1H-имидазол-2(3H)-илиден)карбамата (530 мг, 1,5 ммоль), трет-бутил(S)-2-(аминоокси)-2-((R)-6-бромхроман-2-ил)пропаноата(промежуточное соединение 1: I-1c, 500 мг, 1,34 ммоль), 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорид (175 мг, 0,27 ммоль) и трехосновный фосфат калия (2,0 мл, 4,0 ммоль, 2 М) в THF (8 мл) дегазировали и повторно заполняли N₂ трижды. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (загруженная колонка 40 г Redi Gold™) с элюированием EtOAc/гексаном (0-80%, 6 об. кол.; 80%, 10 объемов колонки (об. кол.)) с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 518.52.

Стадия В. трет-Бутил(S)-2-((R)-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)пропаноат. К раствору трет-бутил(S)-2-(аминоокси)-2-((R)-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)пропаноата (0,42 г, 0,81 ммоль) в MeOH (5 мл) и CH₂ClCH₂Cl (2,5 мл) добавляли (S)-3-(2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоацетиамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила гидросульфат (0,48 г, 0,81 ммоль, 78%) и пара-толуолсульфоновою кислоту с полимерной связью (2-3 ммоль/г, 30 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 7 ч, затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 964.01.

Стадия С. (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(трет-Бутокси)-2-((R)-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-пропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетиамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ил сульфат TFA. К раствору трет-бутил(S)-2-((R)-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)-амино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-тиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)-амино)окси)пропаноата (780 мг, 0,81 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли карбонат натрия (1,7 г, 16 ммоль) и метилтрифторметансульфонат (0,089 мл, 0,81 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. В течение 1 ч, затем полученное твердое вещество отфильтровывали и растворитель удаляли. Полученный остаток растворяли в 1 мл DMSO и очищали на RP/HPLC (колонка Gilson C-18) с элюированием 20-100% ACN/вода, что содержит 0,05% TFA (12 мин) с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 978.06.

Стадия D. (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-Аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксиэтокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетиамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат. К раствору (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(трет-бутокси)-2-((R)-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетиамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфата, соли TFA, (340 мг, 0,28 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли TFA (2 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч, затем растворитель удаляли. Полученный остаток промывали Et₂O трижды и сушили. Неочищенный твердый продукт очищали на RP/HPLC (колонка Gilson C-18) с элюированием 0-40% ACN/вода, что содержит 0,1% муравьиной кислоты (12 мин) с получением указанного соединения I-1c. LC-MS [M+1]: m/z 721.67. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ_H 8.44 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.22 (1H, d), 6.88 (1H, s), 6.77 (1H, d), 4.55 (2H, t), 4.48 (1H, d), 4.10 (3H, s), 3.12 (2H, m), 2.74 (1H, m), 2.33(2H, m), 2.08 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.20 (3H, s).

С использованием той же методики с соответствующими изомерами промежуточного соединения I-1a, промежуточного соединения I-1b и промежуточного соединения I-1d получали соединения примеров 1a, 1b и 1d.

Соединение 1a: (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((S)-6-(1-(3-аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксиэтокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетиамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат. LC-MS [M+1]: m/z 721.47.

Соединение 1b: (S)-3-((Z)-2-(((R)-1-((R)-6-(1-(3-аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксиэтокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетиамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат. LC-MS [M+1]: m/z 721.41.

Соединение 1d: (S)-3-((Z)-2-(((R)-1-((S)-6-(1-(3-аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксиэтокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетиамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат. LC-MS [M+1]: m/z 721.34.

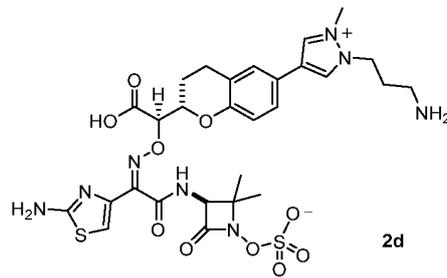
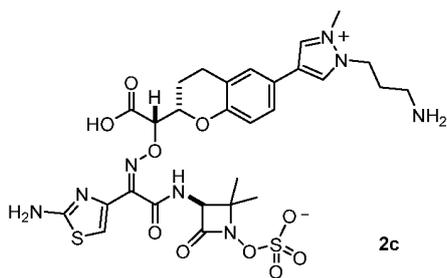
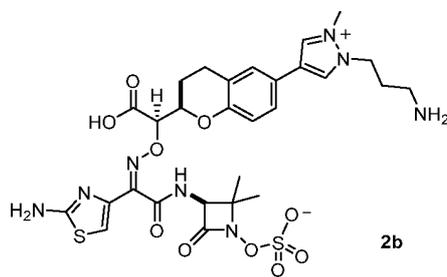
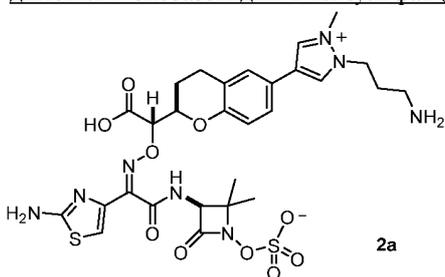
Пример 2a, 2b, 2c, 2d.

(S)-3-((Z)-2-(((S)-((R)-6-(1-(3-Аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)(карбоксии)метокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетидами)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат (2a)

(S)-3-((Z)-2-(((R)-((R)-6-(1-(3-Аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)(карбоксии)метокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетидами)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат (2b)

(S)-3-((Z)-2-(((S)-((S)-6-(1-(3-Аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)(карбоксии)метокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетидами)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат (2c)

(S)-3-((Z)-2-(((R)-((S)-6-(1-(3-Аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)(карбоксии)метокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетидами)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат (2d)



Синтез соединения примера 2a.

Стадия А. Трет-бутил(S)-2-(аминоокси)-2-((R)-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)ацетат. Смесь трет-бутил(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)карбамата (119 мг, 0,34 ммоль), трет-бутил(S)-2-(аминоокси)-2-((R)-6-бромхроман-2-ил)ацетата (110 мг, 0,31 ммоль), 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (40 мг, 0,061 ммоль) и трехосновного фосфата калия (0,46 мл, 0,92 ммоль, 2M) в THF (2 мл) дегазировали и повторно заполняли N₂ трижды. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрационный раствор концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле Redi-sep 24g gold с элюированием EtOAc/гексаном (0-80%, 6 об. кол.; 80%, 10 об. кол.) с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 503.60.

Стадия В. Трет-бутил(S)-2-((R)-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфоокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)ацетат. К раствору (S)-3-(2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоацетидами)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ил гидросульфата (59 мг, 0,099 ммоль, 78%) в MeOH (2 мл) добавляли трет-бутил(S)-2-(аминоокси)-2-((R)-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)ацетат (50 мг, 0,099 ммоль) и паратолуолсульфоновую кислоту с полимерной связью (2-3 ммоль/г, 2 мг, 0,012 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Полученное твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 949.94.

Стадия С. (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(трет-Бутокси)-1-((R)-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-2-оксоэтокси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетидами)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат. К раствору трет-бутил(S)-2-((R)-

6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)ацетата (94 мг, 0,099 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли метила трифторметансульфонат (11 мкл, 0,099 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч. Затем растворитель удаляли. Полученный остаток растворяли в 1 мл DMSO и очищали на RPHPLC (колонка Gilson C-18) с элюированием 20-100% ACN/водой с содержанием 0,05% TFA (12 мин), с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 963.90.

Стадия D. (S)-3-((Z)-2-(((S)-((R)-6-(1-(3-Аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)(карбокси)метокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат (2a). К раствору (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-1-((R)-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-2-оксоэтоксимино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфата (52 мг, 0,054 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,5 мл) добавляли TFA (1 мл, 13 ммоль). Раствор перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч. Затем растворитель удаляли; и остаток промывали Et₂O трижды и сушили. Полученное твердое вещество очищали на RPHPLC (колонка Gilson C-18) с элюированием 0-40% ACN/водой с содержанием 0,1% муравьиной кислоты (12 мин) с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 707.52 ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ_H 8.49 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.44 (2H, d), 7.27 (1H, d), 7.19 (1H, s), 6.80 (1H, d), 5.16 (1H, s), 4.13 (3H, s), 3.12 (2H, d), 2.77 (1H, m), 2.33(2H, m), 2.10-1.90 (2H, m), 1.53 (3H, s), 1.34 (3H, s).

С применением той же методики с соответствующими изомерами промежуточного соединения I-2 получали изомеры 2b, 2c, 2d.

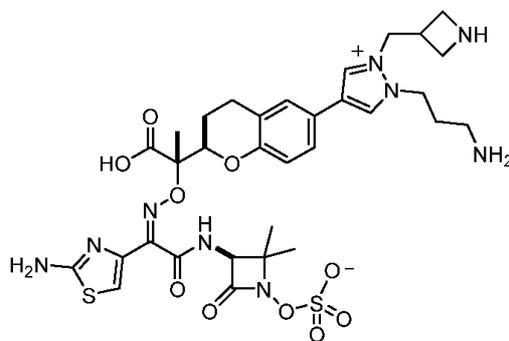
Соединение 2b: (S)-3-((Z)-2-(((R)-((R)-6-(1-(3-Аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)(карбокси)метокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат LC-MS [M+1]: m/z 707.56.

Соединение 2c: (S)-3-((Z)-2-(((S)-((S)-6-(1-(3-Аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)(карбокси)метокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат LC-MS [M+1]: m/z 707.61.

Соединение 2d: (S)-3-((Z)-2-(((R)-((S)-6-(1-(3-Аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)(карбокси)метокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат LC-MS [M+1]: m/z 707.52.

Пример 3.

(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-Аминопропил)-2-(азетидин-3-илметил)-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксиэтоксимино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат.



Стадия A. Трет-бутил(S)-2-(((аллилокси)карбонил)амино)окси)-2-((R)-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)пропаноат. К раствору трет-бутил(S)-2-(аминоокси)-2-((R)-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)пропаноата (1,1 г, 2,05 ммоль, соединение примера 1, стадия A) и DIPEA (0,54 мл, 3,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли аллилхлорформиат (0,26 мл, 2,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем растворитель удаляли. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле Redi 40 g gold с элюированием EtOAc/гексаном (0-70%, 5 об. кол., 70%, 6 об. кол.) с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 601.3.

Стадия B. 1-(3-((трет-Бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-триметил-4,8-диоксо-3,6,9-триокса-7-азадодец-11-ен-5-ил)хроман-6-ил)-1H-пиразол-2-ий трифлат. Раствор трет-бутил-3-(гидроксиметил)-азетидин-1-карбоксилата (1,14 г, 6,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (6 мл) охлаждали до -78°C. К раствору добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (1,5 мл, 9,1 ммоль) и основание Хунига (2,6 мл, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃. Смесь нагревали до к.т. и разделяли между DCM и насыщенным NaHCO₃. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил-3-

(((трифторметил)-сульфонил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата в ACN (2 мл) добавляли раствор трет-бутил(S)-2-(((аллилокси)карбонил)амино)окси)-2-((R)-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)-амино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)пропаноата (0,91 г, 1,5 ммоль) в безводном CH₃CN (6,0 мл) и бикарбонате натрия (1,3 г, 15 ммоль). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Затем твердое вещество отфильтровывали и растворитель удаляли. Полученный остаток растирали в порошок Et₂O (10 мл ×2). Полученный остаток сушили в вакууме, затем растворяли в DCM и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле Redi 40 g gold с элюированием MeOH/DCM (0-10%, 10 об. кол.; 10%, 8 об. кол.) с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 770.97.

Стадия С. 4-((R)-2-((S)-2-(Аминоокси)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-2-ий трифлат. К раствору 1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-триметил-4,8-диоксо-3,6,9-триокса-7-азадец-11-ен-5-ил)хроман-6-ил)-1H-пиразол-2-ий трифлатной соли (1 г, 1,3 ммоль) в THF (5 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,15 г, 0,13 ммоль) и фенилсилан (0,64 мл, 5,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Полученное твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 686.74.

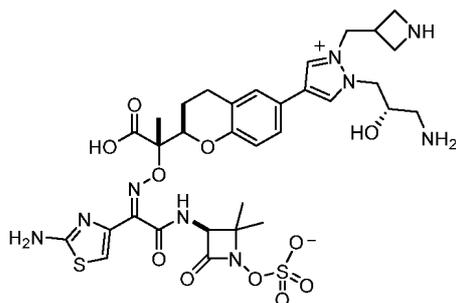
Стадия D. 4-((R)-2-((S)-1-(трет-Бутокси)2-(((Z)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)(карбоксии)метил)амино)окси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-2-ий трифлат. К раствору 4-((R)-2-((S)-2-(аминоокси)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-2-ий трифлата (0,89 г, 1,3 ммоль) в EtOH (4 мл) и CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли 2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоуксусную кислоту (0,35 г, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. всю ночь, а затем концентрировали с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 941.18.

Стадия E. (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(трет-Бутокси)-2-((R)-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)-амино)пропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ил сульфат TFA. К раствору 4-((R)-2-((S)-1-(трет-бутокси)-2-(((Z)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)(карбоксии)метил)амино)окси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-2-ий OTf (1,223 г, 1,3 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли DCC (0,80 г, 3,9 ммоль) и НОВТ (0,60 г, 3,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем добавляли (S)-3-амино-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила гидросульфат (0,68 г, 3,2 ммоль) и бикарбонат натрия (0,55 г, 6,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Полученное твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат очищали на RP-HPLC (колонокка C-18, 130 г) с элюированием 20-100% ACN/водой, что содержит 0,05% TFA (10 об. кол.) с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 1133.56.

Стадия F. (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-Аминопропил)-2-(азетидин-3-илметил)-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксии)токси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ил сульфат, муравьиная кислота. К раствору (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(трет-бутокси)-2-((R)-6-(1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфата (2,0 г, 1,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли TFA (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли и полученный остаток промывали Et₂O 5 раз и сушили с получением неочищенного твердого продукта. Неочищенный продукт растворяли в DMSO (3 мл), затем добавляли твердый NaHCO₃ (6-10 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат разбавляли 60 мл воды, что содержит 0,1% муравьиную кислоту. Полученный водный раствор очищали на колонке C-18 RP-HPLC (415 г) с элюированием ACN/водой + 0,1% FA (0% 7 об. кол., 0-20% 6 об. кол.) с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 776.92. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ_H 8.59 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.22 (1H, d), 6.82 (1H, s), 6.75 (1H, d), 4.84 (2H, t), 4.57 (1H, d), 4.51 (1H, m), 4.31 (2H, m), 4.13 (2H, m), 3.66 (1H, m), 3.14 (2H, m), 2.75(2H, m), 2.37 (2H, m), 2.10 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.53 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.18 (3H,s).

Пример 4.

(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-Амино-2-гидроксипропил)-2-(азетидин-3-илметил)-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксии)токси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат.



Стадия А. Трет-бутил(S)-2-(аминоокси)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1Н-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)пропаноат. Смесь трет-бутил(S)-2-(аминоокси)-2-((R)-6-бромхроман-2-ил)пропаноата (1,46 г, 3,9 ммоль, промежуточное соединение 1), трет-бутил(S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропил)карбамата (3,0 г, 6,3 ммоль, промежуточное соединение 5), 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (0,26 г, 0,39 ммоль) и фосфата калия (5,9 мл, 12 ммоль, 2 М) в THF (8 мл) дегазировали и повторно заполняли N₂ трижды. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле Redi 80 g gold с элюированием EtOAc/гексаном (0-80%, 6 об. кол.; 80%, 10 об. кол.) с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 647.68.

Стадия В. Трет-бутил(S)-2-(((аллилокси)карбонил)амино)окси)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1Н-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)пропаноат. Раствор трет-бутил(S)-2-(аминоокси)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1Н-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)пропаноата (1,6 г, 2,5 ммоль) и DIPEA (0,65 мл, 3,7 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл) добавляли аллилхлорформиат (0,32 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем растворитель удаляли. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле Redi 80 g gold с элюированием EtOAc/гексаном (0-70%, 5 об. кол., 70%, 6 об. кол.) с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 731.81.

Стадия С. 1-((S)-3-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-триметил-4,8-диоксо-3,6,9-триокса-7-азадодец-11-ен-5-ил)хроман-6-ил)-1Н-пиразол-2-ий трифлат. Раствор трет-бутил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (1,23 г, 6,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) охлаждали до -78°C. К раствору добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (1,6 мл, 9,8 ммоль) и основание Хунига (2,9 мл, 16 ммоль). Реакционную смесь поддерживали при -78°C в течение 20 мин, а затем гасили раствором NaHCO₃ (насыщенным). Смесь нагревали до к.т. и разделяли между DCM и насыщенным NaHCO₃. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата. К раствору трет-бутил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата в ACN (10 мл) добавляли раствор трет-бутил(S)-2-(((аллилокси)карбонил)амино)окси)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1Н-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)пропаноата (1,2 г, 1,6 ммоль) в CH₃CN (безводный, 6 мл) и бикарбоната натрия (1,4 г, 16 ммоль). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 1,5 ч. Затем твердое вещество отфильтровывали и растворитель удаляли. Полученный остаток растирали в порошок Et₂O (10 мл ×2). Полученное твердое вещество сушили в вакууме, затем растворяли в DCM и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле Redi 120g gold с элюированием MeOH/DCM (0-10%, 10 об. кол.; 10%, 8 об. кол.) с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 901.07.

Стадия D. 4-((R)-2-((S)-2-(Аминоокси)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-2-ий трифлат. К раствору 1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-триметил-4,8-диоксо-3,6,9-триокса-7-азадодец-11-ен-5-ил)хроман-6-ил)-1Н-пиразол-2-ий трифлата (1,4 г, 1,6 ммоль) в THF (15 мл) добавляли палладий тетракис (0,18 г, 0,16 ммоль) и фенилсилан (0,76 мл, 6,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Затем твердое вещество отфильтровывали и растворитель удаляли с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 817.03.

Стадия Е. 4-((R)-2-((S)-2-(Аминоокси)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-2-ий трифторацетат. К раствору 4-((R)-2-((S)-2-(аминоокси)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-2-ий трифлата (1,3 г, 1,6 ммоль) в THF (20 мл) добавляли TBAF (4,7 мл, 4,7 ммоль, 1 М) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в

течение 2 ч, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колонке RP-HPLC C-18 (275 г) с элюированием 10-100% ACN/водой с 0,05% TFA (12 об. кол.) с получением указанного соединения. LC-MS [M+]: m/z 702.88.

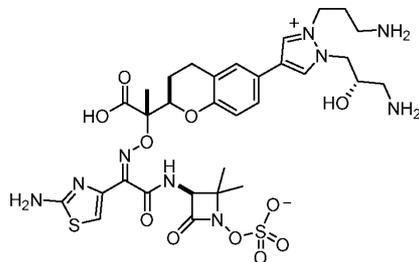
Стадия F. 4-((R)-2-((S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)(карбокси)метиленаминоокси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-2-ий трифторацетат. К раствору 4-((R)-2-((S)-2-(аминоокси)-1-(трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоуксусную кислоту (0,25 г, 0,91 ммоль) в EtOH (5 мл) и CH₂Cl₂ (2,5 мл) добавляли 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоуксусную кислоту (0,25 г, 0,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. всю ночь, а затем концентрировали с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 957.21.

Стадия G. (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетида)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфат трифторацетат. К раствору 4-((R)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)(карбокси)-метиленаминоокси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-2-ий TFA (0,58 г, 0,61 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DCC (0,38 г, 1,8 ммоль) и НОВТ (0,28 г, 1,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин перед добавлением (S)-3-амино-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила гидросульфата (0,32 г, 1,5 ммоль) и бикарбоната натрия (0,26 г, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Затем твердое вещество отфильтровывали. Раствор очищали на RP (колонка C-18, 130 г) с элюированием 20-100% ACN/водой с содержанием 0,05% TFA (10 об. кол.), с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 1149.44.

Стадия H. (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-Амино-2-гидроксипропил)-2-(азетидин-3-илметил)-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксиэтокси)имино)-2-((2-амино)тиазол-4-ил)ацетида)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ил сульфат. К раствору (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипропил)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетида)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфата (420 мг, 0,33 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли TFA (2 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем растворитель удаляли. Полученный остаток промывали Et₂O (5×) и сушили с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в DMSO (3 мл) и добавляли твердый NaHCO₃ (6-10 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч, затем твердое вещество отфильтровывали. Раствор разбавляли 60 мл воды, содержащей 0,1% муравьиную кислоту, и очищали на колонке C-18 RP (415 г) с элюированием ACN/водой + 0,1% FA (0% 7 об. кол., 0-20% 6 об. кол.) с получением указанного соединения. LC-MS [M+1]: m/z 792.78. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ_H 8.52 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.13 (1H, d), 6.73 (1H, s), 6.64 (1H, d), 4.49 (2H, t), 4.33 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.21 (2H, m), 4.04 (2H, t), 3.59 (1H, m), 3.26 (1H, m), 2.99 (1H, m), 2.61 (2H, m), 1.95 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.42 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.13 (3H, s).

Пример 5.

(3S)-3-((Z)-2-(((1S)-1-(6-(1-((S)-3-Амино-2-гидроксипропил)-2-(3-аминопропил)-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксиэтокси)имино)-2-((2-амино)тиазол-4-ил)ацетида)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ил сульфат.



Стадия A. 2-(3-Азидопропил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-триметил-4,8-диоксо-3,6,9-триокса-7-азадодец-11-ен-5-ил)хроман-6-ил)-1H-пиразол-2-ий. Трифторметансульфоновый ангидрид (5,0 мл, 5,0 ммоль) добавляли к перемешиваемой, охлажденной до -78°C смеси 3-азидопропан-1-ола (0,38 мл, 4,2 ммоль) и DIPEA (1,4 мл, 7,9 ммоль) в DCM. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 90 мин, затем гасили насыщенным NaHCO₃. Смесь нагревали до 0°C, а затем разделяли между DCM и водным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением 3-азидопропила трифторметансульфоната. 3-Азидопропила трифторметансульфонат (0,96 г, 4,1 ммоль) добавляли к перемешиваемой при комнатной температуре смеси (S)-трет-бутил-2-(((аллилокси)-карбонил)амино)окси)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-

бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1Н-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)пропаноата (из стадии В, пример 4, 0,75 г, 1,0 ммоль) и бикарбоната натрия (0,69 г, 8,2 ммоль) в ацетонитриле. Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч, затем фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле на колонке 40 г с элюированием $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100~90%) с получением указанного соединения. LC-MS $[\text{M}]^+$: m/z 814.80

Стадия В. 4-((R)-2-((S)-2-(Аминоокси)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-2-(3-азидопропил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1Н-пиразол-2-ий. Палладий тетраakis (0,17 г, 0,15 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 2-(3-азидопропил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4-((R)-2-((S)-2,2,5-триметил-4,8-диоксо-3,6,9-триокса-7-азадец-11-ен-5-ил)хроман-6-ил)-1Н-пиразол-2-ия (1,0 г, 0,98 ммоль) и фенилсилана (0,30 мл, 2,5 ммоль) в THF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем разбавляли EtOAc и промывали насыщенным NaHCO_3 и соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (расфасовано 50 г) с элюированием $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100~88%) с получением указанного соединения. LC-MS $[\text{M}]^+$: m/z 730.75.

Стадия С. 2-(3-Азидопропил)-4-((R)-2-((S)-1-(трет-бутокси)-2-(((Z)-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)(карбоксии)метиленамино)окси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1Н-пиразол-2-ий. 2-(2-((Трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоуксусную кислоту (250 мг, 0,93 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 4-((R)-2-((S)-2-(аминоокси)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-2-(3-азидопропил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1Н-пиразол-2-ия (850 мг, 0,93 ммоль) в EtOH/ CH_3Cl . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали досуха с получением указанного соединения. LC-MS $[\text{M}]^+$: m/z 985.47

Стадия D. 2-(3-Аминопропил)-4-((R)-2-((S)-1-(трет-бутокси)-2-(((Z)-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)(карбоксии)метиленамино)окси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1Н-пиразол-2-ий. К смеси 2-(3-азидопропил)-4-((R)-2-((S)-1-(трет-бутокси)-2-(((Z)-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)(карбоксии)метиленамино)окси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1Н-пиразол-2-ия (560 мг, 0,57 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли Pd-C (10%, 91 мг, 0,085 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (баллон) в течение 2,5 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением указанного соединения. LC-MS $[\text{M}]^+$: m/z 958.90

Стадия E. 4-((R)-2-((S)-1-(трет-бутокси)-2-(((Z)-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)(карбоксии)метиленамино)окси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1Н-пиразол-2-ий. К раствору 2-(3-аминопропил)-4-((R)-2-((S)-1-(трет-бутокси)-2-(((Z)-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)(карбоксии)метиленамино)окси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1Н-пиразол-2-ия (500 мг, 0,52 ммоль) и триэтиламина (0,073 мл, 0,52 ммоль) в DCM добавляли VOC-ангидрид (0,15 мл, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали досуха. Полученный остаток очищали методом препаративной хроматографии с обращенной фазой (C-18) с элюированием ацетонитрилом/водой + 0,1% TFA (2~100%) с получением указанного соединения. LC-MS $[\text{M}]^+$: m/z 1058.99.

Стадия F. 4-((R)-2-((S)-1-(трет-бутокси)-2-(((Z)-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)(карбоксии)метиленамино)окси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипропил)-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1Н-пиразол-2-ий. К раствору 4-((R)-2-((S)-1-(трет-бутокси)-2-(((Z)-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)(карбоксии)метиленамино)окси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1Н-пиразол-2-ия (620 мг, 0,52 ммоль) в THF добавляли TBAF (270 мг, 1,04 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин, затем разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NaHCO_3 и соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии с обращенной фазой (C-18) с элюированием ацетонитрилом/водой + 0,1% TFA с получением указанного соединения. LC-MS $[\text{M}]^+$: m/z 944.81.

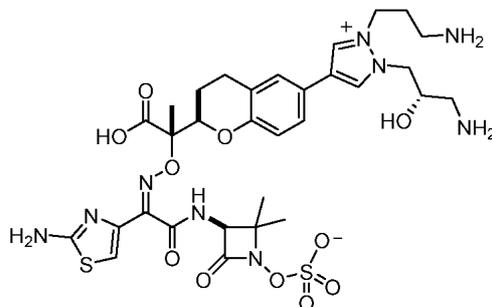
Стадия G. (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(трет-бутокси)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипропил)-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1Н-пиразол-2-ий-4-ил)-хроман-2-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат. К раствору 4-((R)-2-((S)-1-(трет-бутокси)-2-(((Z)-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)(карбоксии)метиленамино)окси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипропил)-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1Н-пиразол-2-ия (300 мг, 0,32 ммоль) и (S)-3-амино-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила гидросульфата

(134 мг, 0,64 ммоль) в ацетонитриле (безводный, 12 мл) при -10°C добавляли пиридин (0,077 мл, 0,96 ммоль) в атмосфере N_2 , а затем N_1 -((этилимино)метил)- N_3 , N_3 -диметилпропан-1,3-диамин гидрохлорид (134 мг, 0,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при от -10 до 0°C в течение 1 ч, затем концентрировали досуха. Полученный остаток очищали методом препаративной колоночной хроматографии с обращенной фазой (C-18) с элюированием ацетонитрилом/водой + 0,1% TFA с получением указанного соединения. LC-MS $[\text{M}]^+$: m/z 1136.71.

Стадия Н. (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-Амино-2-гидроксипропил)-2-(3-аминопропил)-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбокситокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ил сульфат. К раствору (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-((R)-6-(1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипропил)-2-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфата (130 мг, 0,11 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (3 мл, 39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин, затем быстро концентрировали досуха под вакуумом при комнатной температуре. Полученный остаток растворяли в DMSO (1 мл) и очищали методом препаративной HPLC с элюированием ацетонитрилом/водой (2~35%) с получением указанного соединения в виде соли TFA. LC-MS $[\text{M}]^+$: m/z 780.37. ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ_{H} 8.56 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.26 (2H, d), 6.79 (H, s), 6.78 (2H, s), 4.52 (2H, t), 4.38 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.21 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.03 (2H, m), 2.99 (2H, m), 2.76(2H, m), 2.31 (3H, m), 2.01 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.49 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.16 (3H,s).

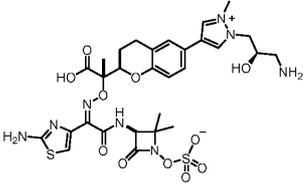
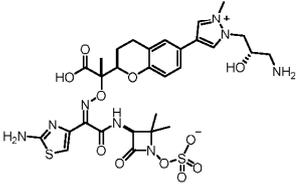
Пример 6.

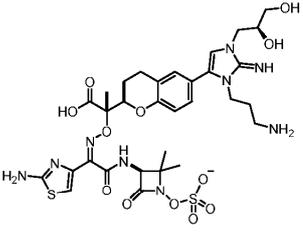
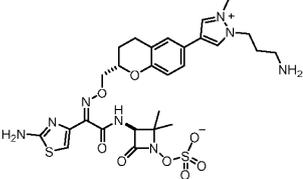
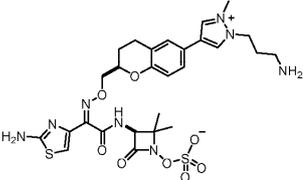
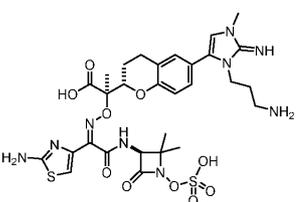
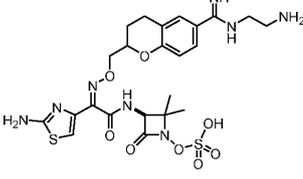
(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((3-Аминоазетидин-3-ил)метил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбокситокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат.



Указанное соединение получали с применением той же методики, что и в примере 1, начиная с промежуточного соединения 1 и промежуточного соединения 6. LC-MS $[\text{M}+1]$: m/z 748.76. ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ_{H} 8.57 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.02 (1H, s), 6.84 (1H, d), 4.90 (2H, s), 4.59 (2H, m), 4.36 (2H, m), 4.17 (3H, s), 4.12 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.15 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.64 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.13 (3H, s).

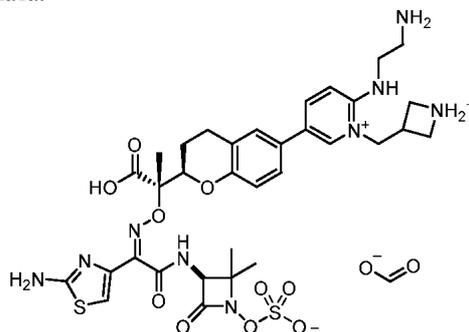
Соединения примеров 7-13 получали с применением методики, подобной вышеописанным примерам, с применением соответствующих промежуточных соединений

Пример	Структура	Название	LCMS [M+H] ⁺
7		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((R)-3-амино-2-гидроксипропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбокситокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат	737.54
8		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-амино-2-гидроксипропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбокситокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат	737.29

9		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-аминопропил)-3-(S)-2,3-дигидроксипропил)-2-имино-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксииэтокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетидамино)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат	795.95
10		(S)-3-((Z)-2-(((S)-6-(1-(3-аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)метокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетидамино)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат	663.55
11		(S)-3-((Z)-2-(((R)-6-(1-(3-аминопропил)-2-метил-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)метокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетидамино)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфат	663.47
12		(R)-2-((S)-6-(1-(3-аминопропил)-2-имино-3-метил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси пропановая кислота	736.34
13		(3S)-3-((Z)-2-(((6-(N-(2-аминоэтил)карбамидоил)хроман-2-ил)метокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетидамино)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила гидросульфат	611.49

Пример 14.

Получение (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(6-((2-аминоэтил)амино)-1-(азетидин-1-ий-3-илметил)пиридин-1-ий-3-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксиэтокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфат формиата.



Стадия А. (S)-Трет-бутил-2-((R)-6-бромхроман-2-ил)-2-(((трет-бутоксикарбонил)-амино)окси)пропаноат. Вос-ангидрид (6,8 мл, 29 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (S)-трет-бутил-2-(аминоокси)-2-((R)-6-бромхроман-2-ил)пропаноата (3300 мг, 8,9 ммоль, промежуточное соединение 1) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, затем смесь охлаждали и растворитель удаляли. Полученный остаток очищали методом ISCO (80 g gold) с элюированием 0-30% EtOAc/изогексаном градиент с получением указанного соединения. LC-MS [M+H]⁺: m/z 472.3.

Стадия В. Трет-бутил-2-(6-(6-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)пиридин-3-ил)хроман-2-ил)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)пропаноат. Смесь (2S)-трет-бутил-2-(6-бромхроман-2-ил)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)пропаноата (0,5 г, 1,1 ммоль), бис(пинаколято)диборона (0,28 г, 1,1 ммоль), ацетата калия (0,31 г, 3,2 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорида (0,10 г, 0,16 ммоль) в диоксане (5,29 мл) дегазировали при обмене вакуума/N₂ трижды. Реакционную смесь нагревали при 70°C всю ночь. Реакционную смесь охлаждали и добавляли 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцена палладия дихлорид (0,069 г, 0,1 экв.), трет-бутил-2-((5-бромпиридин-2-ил)амино)этил)карбамат (0,37 г, 1,2 ммоль) и 1 М водный раствор трехосновного фосфата калия (3,2 мл, 3,2 ммоль). Реакционную смесь дегазировали при обмене вакуума/N₂ трижды, затем нагревали при 70°C в течение 5 ч и фильтровали через Celite™. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали методом ISCO (40 г) с применением 0-50% EtOAc/гексана с получением указанного соединения. LC-MS [M+H]⁺: m/z 629.8.

Стадия С. 2-((2-((Трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-1-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-5-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-пентаметил-4,8-диоксо-3,6,9-триокса-5-азаундекан-7-ил)хроман-6-ил)пиридин-1-ий. К раствору трет-бутил-3-(гидроксиэтил)азетидин-1-карбоксилата (0,3 г, 1,6 ммоль) и DIEA (0,70 мл, 4,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (8,0 мл) при -78°C добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,40 мл, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч, затем гасили водой и оставляли нагреваться до к.т. Смесь разделяли между CH₂Cl₂ и водой. Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным NaHCO₃ и соевым раствором. Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного трифлата. Смесь (S)-трет-бутил-2-((R)-6-(6-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)пиридин-3-ил)хроман-2-ил)-2-(((трет-бутоксикарбонил)-амино)окси)пропаноата (0,25 г, 0,40 ммоль), неочищенного трифлата и бикарбоната натрия (0,11 г, 1,3 ммоль) в CH₃CN (8,0 мл) в сосуде под микроволновом облучении нагревали при 60°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали методом ISCO 40 г (0-100% с применением 3:1 EtOAc:EtOH в гексане) с получением указанного соединения. LC-MS [M]⁺: m/z 798.9.

Стадия D. 2-((2-Аминоэтил)амино)-5-((R)-2-((S)-2-(аминоокси)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-(азетидин-3-ил метил)пиридин-1-ий. TFA (1,5 мл) добавляли к раствору 2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-1-((1-(трет-бутоксикарбонил)-азетидин-3-ил)метил)-5-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-пентаметил-4,8-диоксо-3,6,9-триокса-5-азаундекан-7-ил)хроман-6-ил)пиридин-1-ия (0,19 г, 0,24 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем растворитель удаляли в вакууме. Эфир добавляли к полученному остатку и смесь концентрировали в вакууме. Эфир добавляли к полученному остатку и полученный остаток твердого вещества сушили в вакууме с получением указанного соединения в виде соли TFA. LC-MS [M]⁺: m/z 498.5.

Стадия E. (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((R)-6-(6-((2-Аминоэтил)амино)-1-(азетидин-3-илметил)пиридин-1-ий-3-ил)хроман-2-ил)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ил сульфат. Раствор 2-((2-аминоэтил)амино)-5-((R)-2-((S)-2-(аминоокси)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-1-(азетидин-3-илметил)пиридин-1-ия (0,20 г, 0,24 ммоль) и (S)-3-((Z)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ил гидросульфата (0,17 г, 0,29 ммоль) в MeOH (2,4 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем твердые вещества реакции отфильтровывали и фильтрат

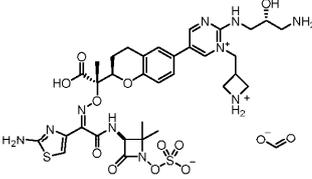
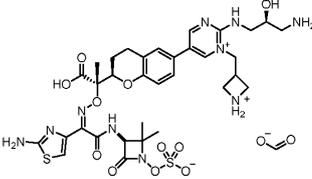
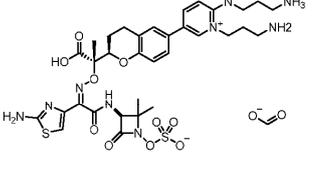
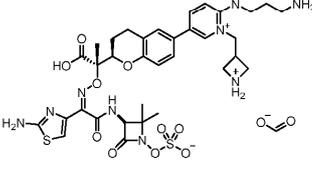
концентрировали с получением указанного соединения. LC-MS [M]⁺: m/z 945.1.

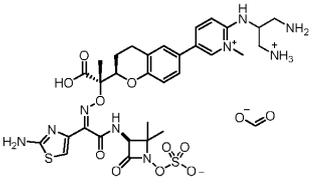
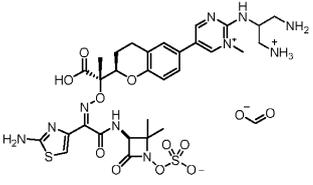
Стадия F. (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(6-((2-Аминоэтил)амино)-1-(азетидин-3-илметил)пиридин-1-ий-3-ил)хроман-2-ил)-1-карбокситокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ил сульфат. К раствору (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((R)-6-(6-((2-аминоэтил)амино)-1-(азетидин-3-илметил)пиридин-1-ий-3-ил)хроман-2-ил)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфата (0,22 г, 0,24 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,79 мл) добавляли TFA (1,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Полученное твердый остаток сушили под вакуумом, затем растворяли в 3 мл DMSO и очищали с применением очистки методом HPLC с обращенной фазой (градиент 0-25% MeCN/вода (оба с 0,1% муравьиной кислотой)) с получением указанного соединения в виде соли муравьиной кислоты.

LC-MS [M+H]⁺: m/z 788.5. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O, ppm): δ 8.13 (d, J=10 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (d, J=5 Гц, 1H), 4.51 (br. s, 2H), 4.36 (d, J=10 Гц, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.21 (t, 2H), 2.69 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

Соединения примеров 15-24 получали с применением подобной методики, описанной в примере 14, с применением промежуточных соединений

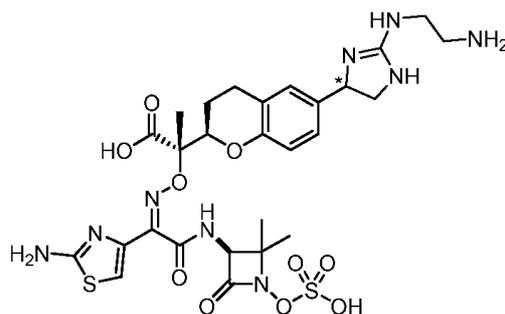
Пример	Структура	Название	LCMS [M+H] ⁺
15		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(2-(2-аминоэтил)(азетидин-1-ий-3-илметил)амино)-1-метилпиримидин-1-ий-5-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксииэтокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфата формиат	803.6
16		(3S)-3-((Z)-2-(((1S)-1-((2R)-6-(6-(3-амино-2-(аммонийметил)пропил)-1-метилпиримидин-1-ий-3-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксииэтокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфата формиат	761.7
17		(S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((S)-1-((R)-6-(2-(((R)-3-аммоний-2-гидроксипропил)амино)-1-метилпиримидин-1-ий-5-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксииэтокси)имино)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфата формиат	765
18		(S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((S)-1-((R)-6-(2-(((S)-3-аммоний-2-гидроксипропил)амино)-1-метилпиримидин-1-ий-5-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксииэтокси)имино)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфата формиат	764.7

19		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(2-(((R)-3-амино-2-гидроксипропил)амино)-1-(азетидин-1-ий-3-илметил)пиримидин-1-ий-5-ил)хроман-2-ил)-1-карбокситокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфата формиат	819.8
20		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(2-(((S)-3-амино-2-гидроксипропил)амино)-1-(азетидин-1-ий-3-илметил)пиримидин-1-ий-5-ил)хроман-2-ил)-1-карбокситокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфата формиат	820.4
21		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-(3-аминопропил)-6-((3-аммонийпропил)амино)пиридин-1-ий-3-ил)хроман-2-ил)-1-карбокситокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфата формиат	790.6
22		(S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(6-((3-аминопропил)амино)-1-(азетидин-1-ий-3-илметил)пиримидин-1-ий-3-ил)хроман-2-ил)-1-карбокситокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфата формиат	802.7

23		(3S)-3-((Z)-2-(((1S)-1-((2R)-6-(6-((1-амино-3-аммонийпропан-2-ил)амино)-1-метилпиридин-1-ий-3-ил)хроман-2-ил)-1-карбокситокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфата формиат	762.2
24		(3S)-3-((Z)-2-(((1S)-1-((2R)-6-(2-((1-амино-3-аммонийпропан-2-ил)амино)-1-метилпиримидин-1-ий-5-ил)хроман-2-ил)-1-карбокситокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфата формиат	763.2

Пример 25.

Получение (2S)-2-((2R)-6-(2-((2-аминоэтил)амино)-4,5-дигидро-1H-имидазол-4-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)пропановой кислоты.



Стадия А. (2S)-Трет-бутил-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)-2-(6-винилхроман-2-ил)пропаноат. К раствору (2S)-трет-бутил-2-(6-бромхроман-2-ил)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)пропаноата (2,0 г, 4,2 ммоль, промежуточное соединение 1) в EtOH (20 мл) добавляли винилтрифторборат калия (850 мг, 6,4 ммоль), Et₃N (0,88 мл, 6,4 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (173 мг, 0,21 ммоль). Смесь обменивали N₂/вакуум 3 раза и затем нагревали до температуры образования флегмы в течение 4 ч.

Затем смесь охлаждали до к.т., разбавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом ISCO (80 g gold) с элюированием градиентом 0-40% EtOAc/изогексан с получением указанного соединения.

Стадия В. (2S)-Трет-бутил-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)-2-((2R)-6-(1,2-диазидоэтил)хроман-2-ил)пропаноат. Уксусную кислоту (4 мл) добавляли к перемешиваемой смеси (S)-трет-бутил-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)-2-((R)-6-винилхроман-2-ил)пропаноата (2,0 г, 4,8 ммоль), периодата натрия (1020 мг, 4,8 ммоль) и азида натрия (930 мг, 14,3 ммоль) в DMSO (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3,5 ч в атмосфере азота. Затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1×), раствором Na₂S₂O₃ (1×), водой (2×) и соевым раствором, сушили (MgSO₄) и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (ISCO, 80 g gold) с элюированием EtOAc/гексаном с градиентом 0-20% с получением указанного соединения.

Стадия С. (2S)-Трет-бутил-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)-2-(6-(1,2-диаминоэтил)хроман-2-ил)пропаноат. К раствору (2S)-трет-бутил-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)-2-(6-(1,2-диазидоэтил)хроман-2-ил)пропаноата (1600 мг, 3,2 ммоль) в THF (16 мл) и воде (3,2 мл) добавляли трифенилфосфиновую смолу (3300 мг, 13 ммоль, ~4 г, 3,2 ммоль/г). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали, разбавляли DCM, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного соединения, которое использовали сразу на следующей стадии. LC-MS [M+H]⁺: m/z 452.4.

Стадия D. (2S)-Трет-бутил-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)-2-((2R)-6-(2-тиоксоимидазолидин-4-ил)хроман-2-ил)пропаноат. 1,1'-Тиокарбонилдимидазол (610 мг, 3,4 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (2S)-трет-бутил-2-(((трет-бутоксикарбонил)-амино)окси)-2-((2R)-6-(1,2-диаминоэтил)хроман-2-ил)пропаноата (1400 мг, 3,1 ммоль) в DCM (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (80 г) с применением 0-60% EtOAc/гексана с получением (2S)-трет-бутил-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)-2-((2R)-6-(2-тиоксоимидазолидин-4-ил)хроман-2-ил)пропаноата в виде смеси двух изомеров. Рацемическую смесь (2S)-трет-бутил-2-(((трет-бутоксикарбонил)-амино)окси)-2-((2R)-6-(2-тиоксоимидазолидин-4-ил)хроман-2-ил)пропаноата (900 мг, 1,8 ммоль) расщепляли при помощи разделения SFC (IC 2 × 25 см; 45% этанол/CO₂, 100 бар; 60 мл/мин, 220 нм; объем пробы: 1,5 мл, 10 мг/мл метанола) с получением двух изомеров (изомер 1 и 2 в порядке элюирования). LC-MS [M+H]⁺: m/z 494.3.

Стадия E. трет-Бутил(2S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)-2-((2R)-6-(2-(метилтио)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил)хроман-2-ил)пропаноат. Иодметан (0,23 мл, 3,6 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (S)-трет-бутил-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)-2-((R)-6-((R)-2-тиоксоимидазолидин-4-ил)хроман-2-ил)пропаноата (изомер 1, 360 мг, 0,729 ммоль) в MeCN (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, затем охлаждали и концентрировали в вакууме с получением указанного соединения, которое использовали сразу на следующей стадии.

LC-MS [M+H]⁺: m/z 508.3.

Стадия F. Трет-бутил(2S)-2-((2R)-6-(2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил)хроман-2-ил)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)пропаноат.

Уксусную кислоту (0,17 мл, 2,9 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси N-Вос-этилендиамина (160 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутил(2S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)-2-((2R)-6-(2-(метилтио)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил)хроман-2-ил)пропаноата (370 мг, 0,73 ммоль) в диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 55°C всю ночь, затем охлаждали и концентрировали в вакууме с получением указанного соединения, которое использовали сразу на следующей стадии.

LC-MS [M+H]⁺: m/z 620.5.

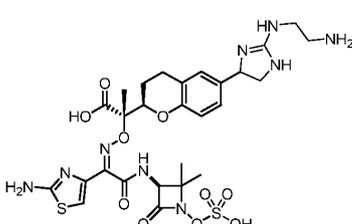
Стадия G. Трет-бутил(2S)-2-((2R)-6-(2-((2-аминоэтил)амино)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил)хроман-2-ил)-2-(аминоокси)пропаноат. TFA (3,5 мл) добавляли к раствору (трет-бутил(2S)-2-((2R)-6-(2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил)хроман-2-ил)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)пропаноата (450 мг, 0,73 ммоль) в CH₂Cl₂ (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме. Эфир добавляли к полученному остатку, а затем удаляли растворитель при пониженном давлении. Эфир добавляли к полученному остатку с получением твердого остатка, который сушили под вакуумом с получением указанного соединения в виде соли TFA. LC-MS [M+H]⁺: m/z 420.4.

Стадия H. Трет-бутил(2S)-2-((2R)-6-(2-((2-аминоэтил)амино)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)пропаноат.

К раствору трет-бутил(2S)-2-((2R)-6-(2-((2-аминоэтил)амино)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил)хроман-2-ил)-2-(аминоокси)пропаноата (305 мг, 0,73 ммоль) в метаноле (6 мл) при к.т. добавляли (S)-3-(2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоацетиамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила гидросульфат (400 мг, 0,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем концентрировали с получением указанного соединения, которое использовали на следующей стадии. LC-MS [M + H]⁺: m/z 867.0.

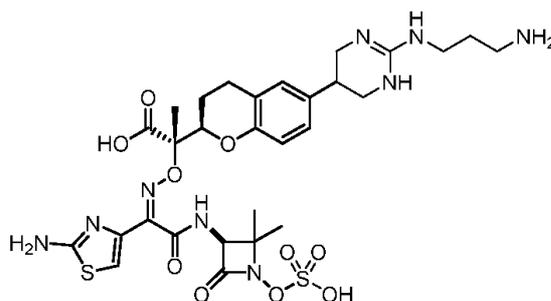
Стадия I. (2S)-2-((2R)-6-(2-((2-Аминоэтил)амино)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)пропановая кислота. TFA (10 мл) добавляли к раствору трет-бутил(2S)-2-((2R)-6-(2-((2-аминоэтил)амино)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил)-хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилен)амино)окси)пропаноата (630 мг, 0,73 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин, а затем концентрировали при пониженном давлении. Эфир добавляли к полученному остатку, а затем удаляли растворитель при пониженном давлении. Эфир добавляли к полученному остатку с получением твердого остатка. Твердый остаток сушили под вакуумом, затем растворяли в DMSO (5 мл) и очищали с применением очистки методом HPLC с обращенной фазой при стандартных условиях с муравьиной кислотой (0-25% градиент MeCN (с 0,1% муравьиной кислотой (FA))/вода (с 0,1% муравьиной кислотой)) с получением указанного соединения в виде соли муравьиной кислоты. LC-MS [M+H]⁺: m/z 710.7. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O, ppm): δ 6.99 (br. s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.72 (d, J=10 Гц, 1H), 4.96 (t, J=10 Гц, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.28 (d, J=10 Гц, 1H), 3.96 (t, J=10 Гц, 1H), 3.48 (t, J=5 Гц, 2H), 3.43 (t, J=10 Гц, 1H), 3.12 (t, J=5 Гц, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

Соединение примера 26 получали с применением подобной методики, описанной в примере 25, начиная от изомера 2 примера 25, стадия D

Пример	Структура	Название	LCMS [M+H] ⁺
26		(2S)-2-((2R)-6-(2-(((2-аминоэтил)амино)-4,5-дигидро-1H-имидазол-4-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)пропановая кислота	710.5

Пример 27.

Получение (2S)-2-((2R)-6-(2-(((3-аминопропил)амино)-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)пропановой кислоты.



Стадия А. Трет-бутил(3-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)пропил)карбамат. Смесь 5-бром-2-хлорпиримидина (0,67 г, 3,5 ммоль), трет-бутил(3-аминопропил)карбамата (0,73 г, 4,2 ммоль) и ТЕА (1,5 мл, 10,4 ммоль) в этаноле (14 мл) в закупоренной пробирке нагревали при 80°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, концентрировали в вакууме и добавляли CH₂Cl₂. Полученное твердое вещество фильтровали и фильтрат концентрировали и сушили под вакуумом с получением указанного соединения. LC-MS [M+H]⁺: m/z 332.2.

Стадия В. Трет-бутил(3-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропил)карбамат. К раствору трет-бутил(3-((5-бромпиримидин-2-ил)амино)пропил)карбамата (550 мг, 1,7 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (630 мг, 2,5 ммоль) и дихлорметанового комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорида PdCl₂(dppf)₂ CH₂Cl₂ (136 мг, 0,17 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли ацетат калия (490 мг, 5,0 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и повторно заполняли азотом и нагревали при 85°C всю ночь. Затем смесь фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом и очищали на колонке ISCO (40 g gold, градиент 0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного соединения.

Стадия С. (S)-Трет-бутил-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)-2-((R)-6-(2-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)пиримидин-5-ил)хроман-2-ил)пропаноат.

К раствору PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукта (60 мг, 0,074 ммоль), трет-бутил(3-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропил)карбамата (290 мг, 0,78 ммоль) и (S)-трет-бутил-2-((R)-6-бромхроман-2-ил)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)пропаноата (350 мг, 0,74 ммоль) в диоксане (4,5 мл) добавляли Na₂CO₃ (240 мг, 2,2 ммоль) в воде (1,5 мл). Полученную смесь обменивали с N₂/вакуумом 3 раза, затем нагревали при 100°C при условиях микроволнового облучения в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали и разбавляли EtOAc, сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (ISCO gold, 80 g) с применением 0-100%EtOAc/гексана с получением указанного соединения. LC-MS [M+H]⁺: m/z 644.5.

Стадия D. (2S)-Трет-бутил-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)-2-((2R)-6-(2-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил)хроман-2-ил)пропаноат. Палладий на угле (40 мг, 0,38 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (S)-трет-бутил-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)-2-((R)-6-(2-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)пиримидин-

5-ил)хроман-2-ил)пропаноата (200 мг, 0,31 ммоль) в MeOH (6 мл) и 1 н хлористоводородной кислоте (1,6 мл, 1,6 ммоль). Реакционную смесь обменивали с вакуумом/H₂ 3 раза, а затем перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Затем смесь разбавляли DCM и фильтровали через воронку для фильтрации. Фильтрат разбавляли DCM и промывали 1 н водным раствором NaOH (~5 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали DCM (×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили при помощи MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного соединения. LC-MS [M+H]⁺: m/z 648.6.

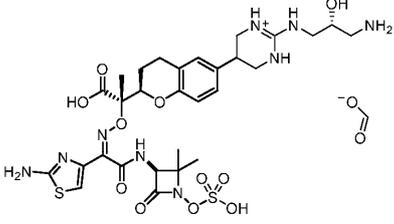
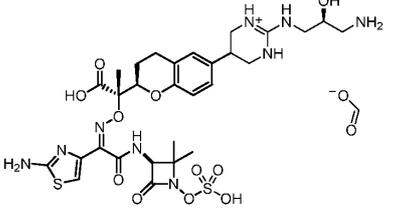
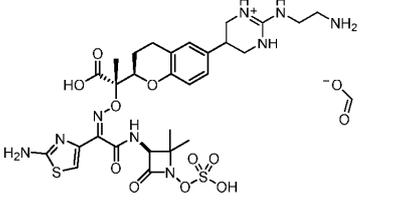
Стадия Е. (2S)-Трет-бутил-2-(аминоокси)-2-((2R)-6-(2-((3-аминопропил)амино)-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил)хроман-2-ил)пропаноат. TFA (1 мл) добавляли к раствору (2S)-трет-бутил-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)-2-((2R)-6-(2-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил)хроман-2-ил)пропаноата (170 мг, 0,26 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме. Эфир добавляли к полученному остатку с получением твердого остатка, который сушили под вакуумом с получением указанного соединения в виде соли TFA. LC-MS [M+H]⁺: m/z 448.5.

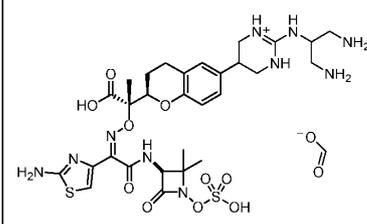
Стадия F. (2S)-Трет-бутил-2-((2R)-6-(2-((3-аминопропил)амино)-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)пропаноат.

К раствору (2S)-трет-бутил-2-(аминоокси)-2-((2R)-6-(2-((3-аминопропил)амино)-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил)хроман-2-ил)пропаноата (210 мг, 0,26 ммоль) в метаноле (3,5 мл) при к.т. добавляли (S)-3-(2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоацетидамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила гидросульфат (146 мг, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч, а затем концентрировали с получением указанного соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS [M+H]⁺: m/z 894.6.

Стадия G. (2S)-2-((2R)-6-(2-((3-Аминопропил)амино)-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил)-хроман-2-ил)-2-(((Z)-(1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)-азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)пропановая кислота. TFA (2 мл) добавляли к раствору (2S)-трет-бутил-2-((2R)-6-(2-((3-аминопропил)амино)-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-5-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-пропаноата (260 мг, 0,29 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Эфир добавляли к полученному остатку и растворитель удаляли при пониженном давлении. Эфир добавляли к полученному остатку с получением твердого остатка, который сушили под вакуумом, растворяли в DMSO (5 мл) и очищали методом HPLC с обращенной фазой при стандартных условиях с муравьиной кислотой (0-25% MeCN с 0,1% муравьиной кислотой/водой с 0,1% муравьиной кислотой) с получением указанного соединения в виде соли муравьиной кислоты. LC-MS [M+H]⁺: m/z 788.5. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O, ppm): δ 6.90 (s, 1H), 6.87 (d, J=10 Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.69 (d, J=10 Гц, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.42 (d, J=10 Гц, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.18 (t, J=5 Гц, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.90 (t, J=5 Гц, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).

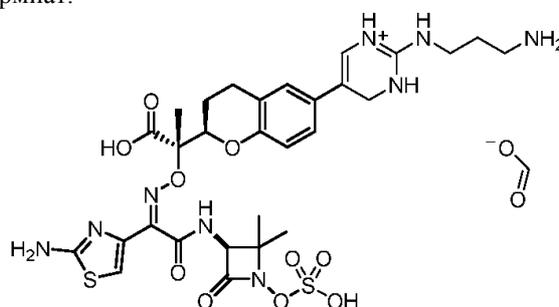
Соединения примеров 28-31 получали с применением подобной методики, описанной в примере 27, и соответствующих промежуточных соединений

Пример	Структура	Название	LCMS [M+H] ⁺
28		2-(((R)-3-амино-2-гидроксипропил)амино)-5-((R)-2-((S)-1-(((E)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-1-карбоксиэтил)хроман-6-ил)-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-1-ий формиат	754.6
29		2-(((S)-3-амино-2-гидроксипропил)амино)-5-((R)-2-((S)-1-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-1-карбоксиэтил)хроман-6-ил)-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-1-ий формиат	754.6
30		2-((2-аминоэтил)амино)-5-((R)-2-((S)-1-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-1-карбоксиэтил)хроман-6-ил)-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-1-ий формиат	724.6

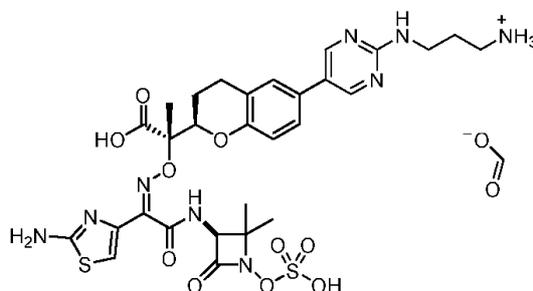
31		5-((R)-2-((S)-1-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-1-карбоксиэтил)хроман-6-ил)-2-((1,3-диаминопропан-2-ил)амино)-3,4,5,6-тетрагидропиримидин-1-ий формиат	753.6
----	---	---	-------

Пример 32 и пример 33.

2-((3-Аминопропил)амино)-5-((R)-2-((S)-1-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-1-карбоксиэтил)хроман-6-ил)-3,4-дигидропиримидин-1-ий формиат.



3-((5-((R)-2-((S)-1-(((Z)-1-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-1-карбоксиэтил)хроман-6-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-аминий формиат.



Стадия А. (S)-Трет-бутил-2-(аминоокси)-2-((R)-6-(2-((3-аминопропил)амино)-1,6-дигидро-пиримидин-5-ил)хроман-2-ил)пропаноат. Триэтилсилан (0,19 мл, 1,2 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (S)-трет-бутил-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)-2-((R)-6-(2-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)пиримидин-5-ил)хроман-2-ил)пропаноата (150 мг, 0,23 ммоль) в TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Эфир добавляли к полученному остатку и растворитель удаляли при пониженном давлении. Эфир добавляли к полученному остатку с получением твердого остатка, который сушили под вакуумом с получением указанного соединения. LC-MS $[M+H]^+$: m/z 446.4.

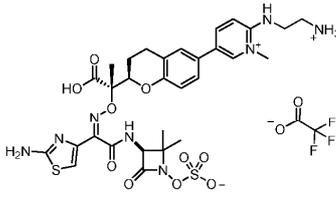
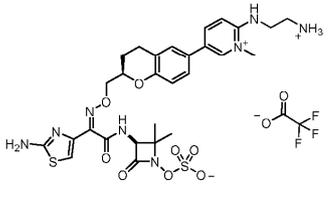
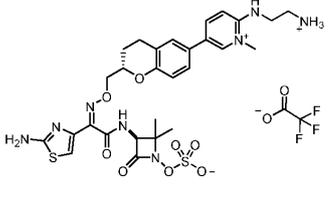
Стадия В. (S)-Трет-бутил-2-((R)-6-(2-((3-аминопропил)амино)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)пропаноат. К раствору (S)-трет-бутил-2-(аминоокси)-2-((R)-6-(2-((3-аминопропил)амино)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)хроман-2-ил)пропаноата (184 мг, 0,23 ммоль) в метаноле (3 мл) при к.т. добавляли (S)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-оксоацетида)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила гидросульфат (130 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 часов, затем концентрировали с получением указанного соединения, которое использовали сразу на следующей стадии.

Стадия С. (S)-2-((R)-6-(2-((3-Аминопропил)амино)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)пропановая кислота и (S)-2-((R)-6-(2-((3-аминопропил)-амино)пиримидин-5-

ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)пропановая кислота. TFA (2 мл) добавляли к раствору (S)-трет-бутил-2-((R)-6-(2-((3-аминопропил)амино)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)-окси)пропаноата (200 мг, 0,22 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Эфир добавляли к полученному остатку и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли эфир с получением твердого остатка, который сушили под вакуумом, затем растворяли в DMSO (5 мл) и очищали методом HPLC с обращенной фазой со стандартными условиями 0-25% MeCN/вода (оба с 0,1% муравьиной кислотой) с получением (S)-2-((R)-6-(2-((3-аминопропил)амино)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)-амино)окси)пропановой кислоты в виде соли муравьиной кислоты (LC-MS [M+H]⁺: m/z 736.8) и (S)-2-((R)-6-(2-((3-аминопропил)амино)пиримидин-5-ил)хроман-2-ил)-2-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((S)-2,2-диметил-4-оксо-1-(сульфокси)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтилиден)-амино)-окси)пропановой кислоты в виде соли муравьиной кислоты (LC-MS [M+H]⁺: m/z 734.8).

Таблица 5

Соединения примеров 34-36 получали с применением методики примера 1 с применением промежуточных соединений 1 и 7

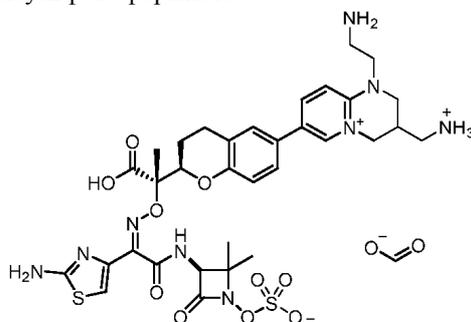
Пример	Структура	Название	LCMS [M+H] ⁺
34		моно((S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-3-ий-4-ил)-2-(((S)-1-(R)-6-(6-((2-аммонийэтил)амино)-1-метил-пиридин-1-ий-3-ил)хроман-2-ил)-1-карбокситокси)имино)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфат) моно(2,2,2-трифторацетат)	733.4
35		моно((R)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-3-ий-4-ил)-2-(((R)-6-(6-((2-аммонийэтил)амино)-1-метил-пиридин-1-ий-3-ил)хроман-2-ил)метокси)имино)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфат) моно(2,2,2-трифторацетат)	675.5
36		моно((R)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-3-ий-4-ил)-2-(((S)-6-(6-((2-аммонийэтил)амино)-1-метил-пиридин-1-ий-3-ил)хроман-2-ил)метокси)имино)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфат) моно(2,2,2-трифторацетат)	675.5

Соединения примеров 37 и 38 получали с применением методики примера 1 с применением промежуточного соединения 8

Пример	Структура	Название	LCMS [M+H] ⁺
37		моно((S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-3-ий-4-ил)-2-(((R)-7-(6-((2-метилпиридин-1-ий-3-ил)хроман-3-ил)метокси)имино)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ил)сульфат) моно(2,2,2-трифторацетат)	675.3
38		моно((S)-3-((Z)-2-(2-аминотиазол-3-ий-4-ил)-2-(((S)-7-(6-((2-метилпиридин-1-ий-3-ил)хроман-3-ил)метокси)имино)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ил)сульфат) моно(2,2,2-трифторацетат)	675.3

Пример 39.

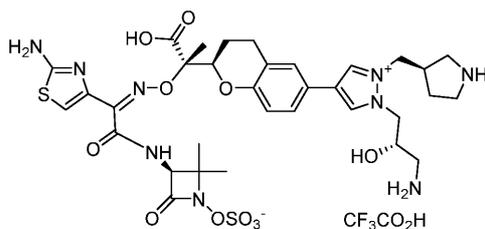
Получение (3S)-3-((Z)-2-(((1S)-1-((2R)-6-(3-(аминометил)-1-(2-аммонийэтил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-a]пиримидин-5-ий-7-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксиэтокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфата формата.



Бикарбонат натрия (290 мг, 3,47 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(6-((2-аминоэтил)амино)-1-(азетидин-3-илметил)пиридин-1-ий-3-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксиэтокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила сульфата (460 мг, 0,58 ммоль, пример 14), содержащей <1 экв. TFA в DMSO (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем фильтровали через пробку для фильтрации (PTFE 0,45 мкм). Фильтрат разбавляли водой с 0,1% муравьиной кислотой (50 мл) и очищали на колонке с силикагелем с обращенной фазой (330 г, ISCO) с элюированием 0-40% MeCN/водой (оба с 0,1% муравьиной кислотой) с получением указанного соединения. LC-MS [M+H]⁺: m/z 788.7.

Пример 40.

Моно((S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-амино-2-гидроксипропил)-2-((R)-пирролидин-3-илметил)-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбоксиэтокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфат) моно(2,2,2-трифторацетат).



Стадия А. (S)-Трет-бутил(3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропил)карбамат. К смеси 4-бром-1H-пиразола (5,09 г, 34,6 ммоль) и (S)-трет-бутил(оксиран-2-илметил)карбамата (5 г, 28,9 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли Cs₂CO₃ (14,11 г, 43,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч, затем разбавляли EtOAc (200 мл) и водой (200 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, PE:EtOAc=20:1-1:1) с получением указанного соединения.

Стадия В. (S)-Трет-бутил(3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-пропил)карбамат. К смеси трет-бутил(3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропил)карбамата (9 г, 28,1 ммоль) и имидазола (2,87 г, 42,2 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли TBSCl (5,08 г, 33,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов, затем разбавляли EtOAc (200 мл) и водой (200 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, PE:EtOAc=50:1-3:1) с получением указанного соединения.

Стадия С. (2S)-Трет-бутил-2-(6-бромхроман-2-ил)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)-окси)пропаноат. Вос-ангидрид (6,79 мл, 29,3 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (2S)-трет-бутил-2-(аминоокси)-2-(6-бромхроман-2-ил)пропаноата (3300 мг, 8,86 ммоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, затем охлаждали. Растворитель удаляли и полученный остаток очищали при помощи ISCO (80 g gold) с элюированием градиентом 0-30% EtOAc/изогексан с получением указанного соединения. LC-MS [M]⁺: m/z 472.29.

Стадия D. (S)-Трет-бутил-2-((R)-6-(1-((S)-3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1H-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)пропаноат. (2S)-Трет-бутил-2-(6-бромхроман-2-ил)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)пропаноат (6,3 г, 13,34 ммоль), бис(пинаколято)-диборон (3,56 г, 14,00 ммоль), ацетат калия (3,93 г, 40,0 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутил-фосфино)ферроцен палладия дихлорид (1,304 г, 2,001 ммоль) в диоксане (65 мл) промывали N₂. Реакционную смесь нагревали при 70°C всю ночь, затем охлаждали. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладия дихлорид (0,869 г, 0,1 экв.), (S)-трет-бутил(3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)карбамат (6,95 г, 16,00 ммоль) и трехосновный фосфат калия (1 М водный раствор, 40 мл, 40 ммоль). Смесь дегазировали в вакууме/N₂ заполнении трижды, затем нагревали при 70°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали при помощи ISCO (220 g) с применением 0-50% EA/гексана с получением указанного соединения. LC-MS [M]⁺: m/z 747.79.

Стадия Е. (R)-Трет-бутил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)метилпирролидин-1-карбоксилат. Трифторметансульфоновый ангидрид (2,508 мл, 14,91 ммоль) добавляли к перемешиваемой, охлажденной до -78°C смеси (R)-трет-бутил-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (2,5 г, 12,42 ммоль) и DIPEA (4,34 мл, 24,84 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 90 мин, затем разбавляли DCM и насыщенным NaHCO₃. Водную фазу отделяли и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного соединения.

Стадия F. 1-((S)-3-(((Трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-(((R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)метил)-4-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-пентаметил-4,8-диоксо-3,6,9-триокса-5-азаундекан-7-ил)хроман-6-ил)-1H-пиразол-2-ий. Раствор (R)-трет-бутил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)метилпирролидин-1-карбоксилата (4,12 г, 12,37 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли к раствору (2S)-трет-бутил-2-((2R)-6-(1-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1H-пиразол-4-ил)хроман-2-ил)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)окси)пропаноата (2,1 г, 2,81 ммоль) и бикарбоната натрия (1.889 г, 22,49 ммоль) в CH₃CN (безводный, 18 мл). Полученную смесь нагревали при 60°C всю ночь, затем охлаждали, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (ISCO gold, 120 г) с элюированием EtOAc/гексаном (0-100%) с получением указанного соединения. LC-MS [M]⁺: m/z 930.90.

Стадия G. 1-((S)-3-(((Трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипропил)-2-(((R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)метил)-4-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-пентаметил-4,8-диоксо-3,6,9-триокса-5-азаундекан-7-ил)хроман-6-ил)-1H-пиразол-2-ий. TBAF (2,336 мл, 2,336 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 1-((S)-3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-

((R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)метил-4-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-пентаметил-4,8-диоксо-3,6,9-триокса-5-азаундекан-7-ил)хроман-6-ил)-1H-пиразол-2-ия (1,74 г, 1,868 ммоль) в THF (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали до указанного соединения, которое использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS [M]⁺: m/z 817.36.

Стадия Н. 1-((S)-3-Амино-2-гидроксипропил)-4-((R)-2-((S)-2-(аминоокси)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-2-((R)-пирролидин-3-илметил)-1H-пиразол-2-ий. К раствору 1-((S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипропил)-2-((R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-пирролидин-3-ил)метил-4-((R)-2-((S)-2,2,7,10,10-пентаметил-4,8-диоксо-3,6,9-триокса-5-азаундекан-7-ил)хроман-6-ил)-1H-пиразол-2-ия (1,52 г, 1,860 ммоль) в CH₂Cl₂ (8 мл) добавляли по каплям TFA (3,94 мл, 51,2 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 45 мин, затем концентрировали. Полученный остаток обрабатывали Et₂O (50 мл), а затем удаляли фазу Et₂O. Остаток полученного твердого вещества сушили под вакуумом с получением указанного соединения в виде соли TFA. LC-MS [M]⁺: m/z 516.28.

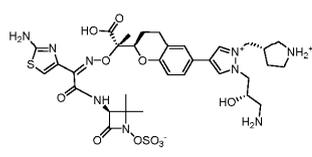
Стадия I. (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((R)-6-(1-((S)-3-Амино-2-гидроксипропил)-2-((R)-пирролидин-3-ил метил)-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетиамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ил сульфат. К раствору 1-((S)-3-амино-2-гидроксипропил)-4-((R)-2-((S)-2-(аминоокси)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)хроман-6-ил)-2-((R)-пирролидин-3-илметил)-1H-пиразол-2-ия (960 мг, 1,858 ммоль) в метаноле (9 мл) при к.т. добавляли (S)-3-(2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-тиазол-4-ил)-2-оксоацетиамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ила гидросульфат (1036 мг, 2,230 ммоль).

Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем концентрировали с получением указанного соединения, которое использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS [M]⁺: m/z 962.22.

Стадия J. (S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-Амино-2-гидроксипропил)-2-((R)-пирролидин-3-илметил)-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбокситокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетиамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ил, сульфатное соединение с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (1:1). Раствор TFA (8 мл) и CH₂Cl₂ (4 мл) добавляли к (S)-3-((Z)-2-(((S)-2-((R)-6-(1-((S)-3-амино-2-гидроксипропил)-2-((R)-пирролидин-3-ил-метил)-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)окси)имино)-2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиазол-4-ил)ацетиамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-ил сульфату (1780 мг, 1,850 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Эфир добавляли к остатку, а затем удаляли растворитель при помощи пипетки. Остаток полученного твердого вещества растворяли в DMSO (3 мл) и очищали при помощи HPLC с обращенной фазой с элюированием MeCN с 0,1% муравьиной кислотой/водой с 0,1% муравьиной кислотой, (0-20%) градиент, с получением указанного соединения в виде соли TFA. LC-MS [M]⁺: m/z 806.24 ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O, ppm): δ 8.53 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20 (d, J=12 Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.70 (d, J=12 Гц, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.97 (m, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).

Таблица 7

Соединение примера 41 получали с применением методики, подобной примеру 40, начиная из соответствующих промежуточных соединений

Пример	Структура	Название	LCMS [M+H] ⁺
41		моно((S)-3-((Z)-2-(((S)-1-((R)-6-(1-((S)-3-амино-2-гидроксипропил)-2-((R)-пирролидин-1-ий-3-ил)метил)-1H-пиразол-2-ий-4-ил)хроман-2-ил)-1-карбокситокси)имино)-2-(2-аминотиазол-4-ил)ацетиамидо)-2,2-диметил-4-оксоазетидин-1-илсульфат) моно(2,2,2-трифторацетат)	806.1

Биологические анализы.

Антибиотическая активность: определение ингибирующей рост концентрации Концентрации соединений, необходимые для ингибирования роста различных штаммов бактерий, определяли в анализе, в котором оценивали рост бактерий путем измерения оптической плотности при 600 нм (OD600). Тести-

руемые бактериальные штаммы включали в себя клинические штаммы *Escherichia coli*, экспрессирующий NDM-1 (CLB30016), *Klebsiella pneumoniae*, экспрессирующий KPC-1 (CL6569), *Acinetobacter baumannii*, экспрессирующий TEM-1, AmpC и Oxa-24/40 (CL6188), а также *Pseudomonas aeruginosa*, экспрессирующий AmpC (CL5701). Все соединения тестировали в присутствии ингибитора (3 лактамазы (BLi, релебактама) в 384-луночных микропланшетах.

Клинические штаммы хранили в виде замороженных исходных культур для однократного применения, размораживали и разбавляли в 1,1 раза бульоном Мюллера-Хинтона II со стандартизированным содержанием катионов для достижения приблизительно 2×10^5 КОЕ/мл. Тестируемые соединения растворяли в DMSO и разбавляли 1:50 в анализе с получением в результате в диапазоне конечной концентрации от 100 до 0,098 мкМ. В день анализа в планшет добавляли 1 мкл тестируемого соединения, а затем 4 мкл 50 мкг/мл BLi в буфере MOPS и 45 мкл разбавленных бактерий. Планшеты центрифугировали при 1000 оборотах в минуту в течение 30 с, встряхивали при приблизительно 800 оборотах в мин в течение 1 мин и инкубировали при $35 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 22 ч. Используемая в анализе концентрация BLi составляла 4 мкг/мл. В конце инкубации определяли поглощение при 600 нм с использованием спектрофотометра. Ингибирование определяли количественно путем идентификации самой низкой концентрации тестируемого соединения, которая требуется для ингибирования 95% роста бактерий. Результаты примеров 1-39 представлены в табл. I выраженными как концентрация соединения, которая ингибировала 95% роста бактерий (минимальная ингибирующая пороговая концентрация; MIC95).

Типичные соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрируют эффект ингибирования роста. Например, определили, что типичные соединения примеров 1-41 ингибируют рост при концентрациях 100 мкМ или меньше.

Таблица I

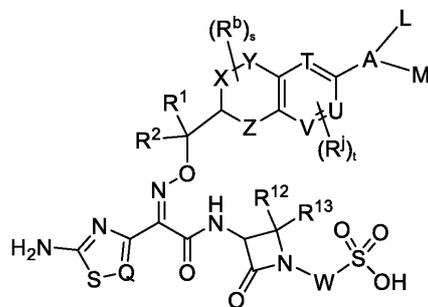
Противобактериальной активности соединений примеров 1-41

№ ПРИМЕРА	AB_CL6188 MITC ₉₅ (мкМ)	EC_CLB30016 MITC ₉₅ (мкМ)	KP_CL6569 MITC ₉₅ (мкМ)	PA_CL5701 MITC ₉₅ (мкМ)
1	2,734	4,688	0,3906	3,125
2	1,563	12,5	0,3906	3,125
3	6,25	3,13	0,39	6,25
4	6,25	12,5	1,281	25
5	25	100	6,25	50
6	100	100	12,5	100
7	25	25	1,563	12,5
8	100	100	3,125	25
9	12,5	12,5	0,3906	6,25
10	12,5	6,25	0,3906	6,25
11	3,125	6,25	0,7813	3,125
12	6,25	100	0,3906	3,125
13	25	12,5	0,7813	12,5
14	50	12,5	0,7813	12,5
15	3,125	6,25	0,3906	6,25
16	3,125	6,25	0,3906	3,125
17	12,5	6,25	0,3906	6,25
18	3,125	6,25	0,3906	6,25
19	12,5	6,25	0,7813	12,5
20	6,25	6,25	0,3906	6,25
21	3,125	6,25	0,3906	12,5
22	12,5	12,5	0,7813	25
23A	6,25	12,5	0,3906	3,125
23B	12,5	100	3,125	25
24	1,563	3,125	0,3906	3,125
25	50	6,25	0,3906	3,125

26	12,5	100	1,563	50
27	12,5	12,5	0,7813	6,25
28	3,13	6,25	0,2	3,13
29	3,125	25	1,563	6,25
30	25	25	3,125	6,25
31	3,125	6,25	0,3906	3,125
32	3,125	3,125	0,1953	3,125
33	3,125	6,25	0,3906	6,25
34	12,5	25	0,78	25
35	6,25	25	1,281	50
36	3,125	12,5	0,7813	6,25
37A	12,5	12,5	0,78	3,13
37B	50	100	6,25	25
38	6,25	6,25	0,3906	6,25
39	7,292	12,5	0,3255	3,125
40	1,56	>50	0,1	0,78
41	1,56	>50	0,1	0,78

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

T, U и V каждый представляет собой CH;

W представляет собой O;

Q представляет собой CR³;X представляет собой CH₂;Y представляет собой CH₂;

Z представляет собой O;

A представляет собой

1) -C(=NH)-NH,

2) AryC или

3) HetC,

где A является незамещенным или замещен одним-четырьмя Rⁱ;

AryC представляет собой 5-6-членное моноциклическое ароматическое кольцо с 0, 1, 2 или 3 кольцевыми атомами, независимо выбранными из N, N в виде четвертичной соли, O и S, незамещенное или замещенное одним-четырьмя Rⁱ, где AryC необязательно конденсирован с 4-7-членным гетероциклоалкильным кольцом, содержащим один-два гетероатома, выбранные из O, S и -NR^g;

HetC представляет собой 4-7-членное насыщенное или мононенасыщенное моноциклическое коль-

цо с 1, 2 или 3 кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из N, N в виде четвертичной соли, O и S, незамещенное или замещенное одним-четырьмя R¹;

L

1) отсутствует или

2) представляет собой R⁴,

где L является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R^c;

M представляет собой

1) R⁵ или

2) -NHR⁵,

где M является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R⁶;

R¹ и R² независимо выбраны из

1) водорода,

2) -C₁-C₈-алкила и

3) -C(O)OR^c,

где -C₁-C₈-алкил является незамещенным или замещен одним-тремя R^a,

при условии, что если R¹ представляет собой -C(O)OR^c, тогда R² не представляет собой -C(O)OR^c;

R³ представляет собой водород,

в каждом случае R⁴ независимо представляет собой

1) водород,

2) -C₁-C₁₀-алкил,

3) -(CH₂)_nOR^c,

4) -(CH₂)_nNR^cR^d или

5) -C₁-C₁₀-алкилен-HetB,

где R⁴ является незамещенным или замещен одним-четырьмя R⁶;

HetB представляет собой 4-7-членное насыщенное или мононенасыщенное моноциклическое кольцо с 1, 2 или 3 кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из N, N в виде четвертичной соли, O и S, незамещенное или замещенное одним-тремя R^a;

R⁵ представляет собой

1) водород,

2) C₁-C₆-алкил,

3) -C₁-C₄-алкил-(NR^cR^d)₂,

4) -(CH₂)_nNR^cR^d или

5) -C₁-C₁₀-алкилен-HetB,

где R⁵ является незамещенным или замещен одним-четырьмя R⁶;

в каждом случае R⁶ независимо представляет собой

1) галоген,

2) -C₁-C₆-алкил,

3) -OR^c,

4) -S(O)_vR^c,

5) -S(O)_vNR^cR^d,

6) -C(O)R^c,

7) -OC(O)R^c,

8) -C(O)OR^c,

9) -CN,

10) -C(O)NR^cR^d,

11) -C(NH)NR^cR^d,

12) -(CH₂)_nNR^cR^d,

13) -(CH₂)_nNR^cR^d,

14) -N(R^c)(C(O)R^c),

15) -N(R^c)(C(O)OR^c),

16) -N(R^c)(C(O)NR^cR^d),

17) -N(R^c)(S(O)R^c) или

18) HetB;

R⁹ представляет собой

1) водород,

2) C₁-C₄-алкил или

3) C₃-C₇-циклоалкил;

R¹⁰ представляет собой

1) водород,

2) C₁-C₄-алкил или

3) C₃-C₇-циклоалкил;

R¹² и R¹³ независимо представляют собой

- 1) водород,
- 2) $-SC_1-C_3$ -алкил,
- 3) C_1-C_3 -алкил,
- 4) $-(C_1-C_3\text{-алкилен})_nOC_1-C_3$ -алкил или
- 5) $-(C_1-C_3\text{-алкилен})_nNC_1-C_3$ -алкил,

где $-SC_1-C_3$ -алкил, C_1-C_3 -алкил, $-(C_1-C_3\text{-алкилен})_nOC_1-C_3$ -алкил и $-(C_1-C_3\text{-алкилен})_nNC_1-C_3$ -алкил являются незамещенными или замещены одним- семью атомами фтора или, альтернативно, R^{12} и R^{13} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют моноциклический C_4-C_7 -циклоалкил или моноциклический C_4-C_7 -гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, где C_4-C_7 -циклоалкил и C_4-C_7 -гетероциклоалкил являются незамещенными или замещены одним-тремя заместителями, независимо выбранными из -F, -OH и $-OC_1-C_3$ -алкила;

в каждом случае R^a независимо представляет собой

- 1) водород,
- 2) галоген,
- 3) C_1-C_3 -алкил,
- 4) $-NR^cR^d$ или
- 5) $-OR^e$;

в каждом случае R^b независимо представляет собой

- 1) водород,
- 2) $-C_1-C_6$ -алкил,
- 3) $-OC_1-C_6$ -алкил,
- 4) OH,
- 5) $N(R^g)_2$ или
- 6) галоген,

где $-C_1-C_3$ -алкил является незамещенным или замещен одним-тремя R^a ;

R^c и R^d независимо выбраны из

- 1) водорода,
- 2) $-C_1-C_{10}$ -алкила и
- 3) $-C_2-C_{10}$ -алкенила,

где каждый R^c и R^d является незамещенным или замещен одним-тремя R^f ;

в каждом случае R^e независимо представляет собой водород или $-C_1-C_{10}$ -алкил, где каждый R^e является незамещенным или замещен одним-тремя R^h ;

в каждом случае R^f независимо представляет собой

- 1) галоген,
- 2) $-C_1-C_{10}$ -алкил,
- 3) -OH,
- 4) $-OC_1-C_4$ -алкил,
- 5) $-S(O)_mC_1-C_4$ -алкил,
- 6) -CN,
- 7) $-CF_3$,
- 8) $-OCHF_2$,
- 9) $-OCF_3$ или
- 10) NH_2 ,

где $-C_1-C_{10}$ -алкил является незамещенным или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, циано и $-S(O)_2CH_3$;

в каждом случае R^g независимо представляет собой

- 1) водород,
- 2) $-C(O)R^e$ или
- 3) $-C_1-C_{10}$ -алкил,

где $-C_1-C_{10}$ -алкил является незамещенным или замещен одним-пятью атомами фтора;

в каждом случае R^h независимо представляет собой

- 1) галоген,
- 2) $-C_1-C_{10}$ -алкил,
- 3) -OH,
- 4) $-OC_1-C_4$ -алкил,
- 5) $-S(O)_mC_1-C_4$ -алкил,
- 6) -CN,
- 7) $-CF_3$,
- 8) $-OCHF_2$ или
- 9) $-OCF_3$,

где $-C_1-C_{10}$ -алкил является незамещенным или замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из -OH, галогена, циано или $-S(O)_2CH_3$;

в каждом случае R^1 независимо представляет собой

- 1) $-C_1-C_8$ -алкил,
- 2) $-C_2-C_8$ -алкенил,
- 3) $-C_2-C_8$ -алкинил,
- 4) галоген,
- 5) $-OR^e$,
- 6) $-S(O)_mR^e$,
- 7) $-S(O)_mNR^cR^d$,
- 8) $-C(O)R^e$,
- 9) $-OC(O)R^e$,
- 10) $-C(O)OR^e$,
- 11) $-CN$,
- 12) $-C(O)NR^cR^d$,
- 13) $-NR^cR^d$,
- 14) $-(CH_2)_nNR^cR^d$,
- 15) $-NR^cC(O)R^e$,
- 16) $-NR^cC(O)OR^e$,
- 17) $-NR^cC(O)NR^cR^d$,
- 18) $-NR^cS(O)_mR^e$,
- 19) $=NH$,
- 20) $-CF_3$,
- 21) $-OCF_3$ или
- 22) $-OCHF_2$;

в каждом случае R^j независимо представляет собой

- 1) водород,
- 2) C_1-C_3 -алкил,
- 3) OR^{10} ,
- 4) $=NR^{10}$,
- 5) $N(R^{10})_2$ или
- 6) галоген,

где C_1-C_3 -алкил является незамещенным или замещен одним-тремя R^b ;

каждый n независимо представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый m независимо представляет собой 0, 1 или 2;

каждый p независимо представляет собой 1 или 2;

каждый q независимо представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый s независимо представляет собой 0, 1, 2 или 3;

каждый t независимо представляет собой 0, 1, 2 или 3;

каждый u независимо представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

каждый v независимо представляет собой 0, 1 или 2.

2. Соединение по п.1, где R^1 и R^2 независимо выбраны из

- 1) $-C_1-C_8$ -алкила и
- 2) $-C(O)OR^e$,

при условии, что если R^1 представляет собой $-C(O)OR^e$, тогда R^2 представляет собой $-C_1-C_8$ -алкил, а если R^2 представляет собой $-C(O)OR^e$, тогда R^1 представляет собой $-C_1-C_8$ -алкил; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, где A представляет собой

- 1) AyC или
- 2) $HetC$,

где A является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^i ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, где

A представляет собой $-C(=NH)-NH$,

где A является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^i ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, где A представляет собой AyC ,

где A является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^i ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, где

в каждом случае R^4 независимо представляет собой

- 1) $-C_1-C_{10}$ -алкил,
- 2) $-(CH_2)_nNR^cR^d$ или
- 3) $-C_1-C_{10}$ -алкилен- $HetB$,

где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 ;
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, где R^5 представляет собой

1) $-C_1-C_4$ -алкил- $(NR^cR^d)_2$ или

2) $-(CH_2)_uNR^cR^d$,

где R^5 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 ;
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, где

T, U и V представляют собой CH;

W представляет собой O;

Q представляет собой CR^3 ;

R^3 представляет собой водород;

X представляет собой CH_2 ;

Y представляет собой CH_2 ;

Z представляет собой O;

R^1 и R^2 независимо выбраны из

1) $-C_1-C_6$ -алкила и

2) $-C(O)OR^e$,

где $-C_1-C_6$ -алкил является незамещенным или замещен одним-тремя R^a , при условии, что если R^1 представляет собой $-C(O)OR^e$, тогда R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил;

R^{12} и R^{13} независимо представляют собой C_1-C_3 -алкил, где C_1-C_3 -алкил является незамещенным или замещен одним-семью атомами фтора;

A представляет собой

1) ArC или

2) $HetC$,

где A является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^i ;

L

1) отсутствует или

2) представляет собой R^4 ,

где L является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R^e ;

в каждом случае R^4 независимо представляет собой

1) $-C_1-C_{10}$ -алкил,

2) $-(CH_2)_nNR^cR^d$ или

3) $-C_1-C_{10}$ -алкилен- $HetB$,

где R^4 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 ;

M представляет собой

1) R^5 или

2) $-NHR^5$,

где M является незамещенным или замещен 1-4 заместителями, выбранными из R^6 ;

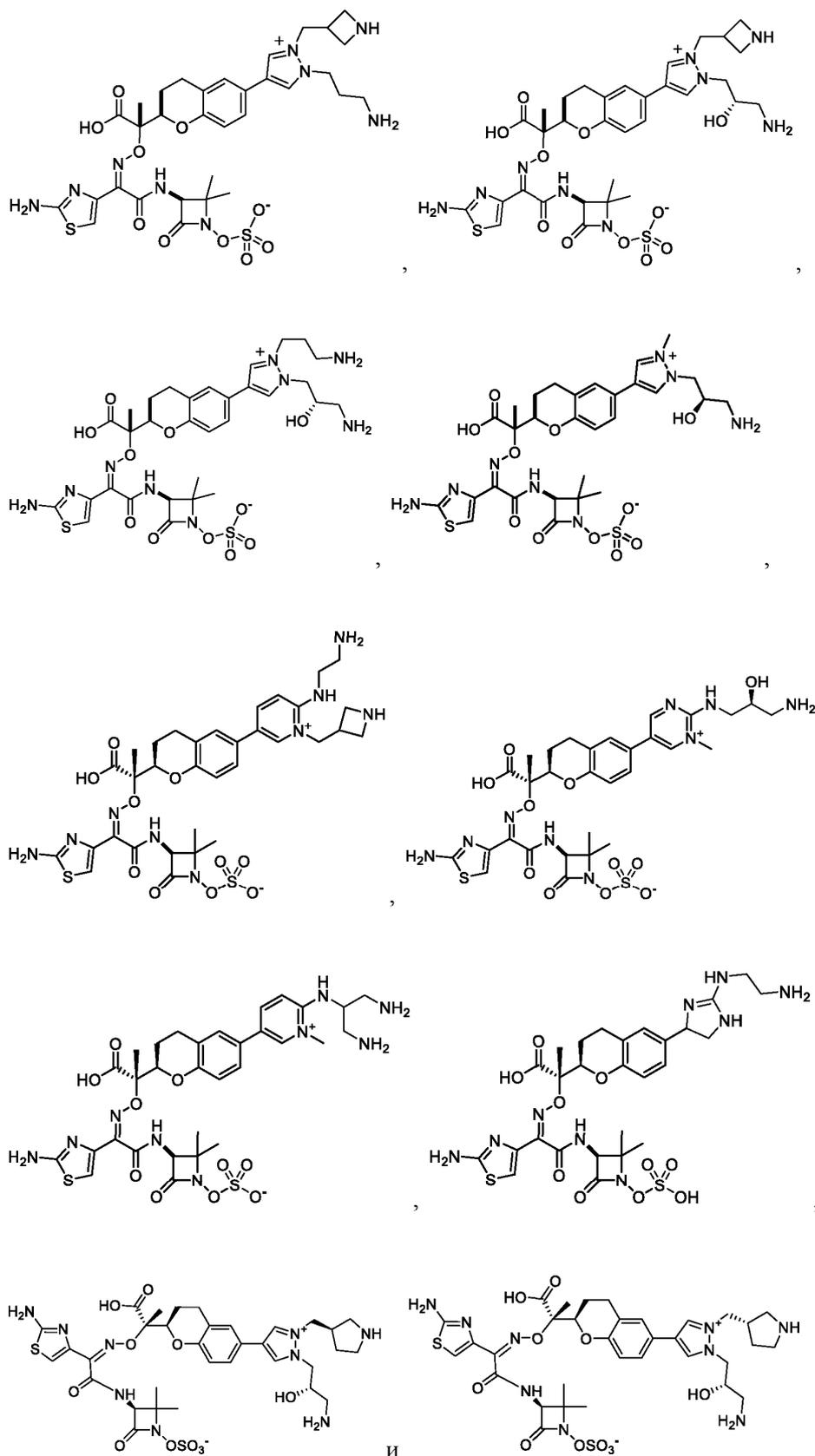
R^5 представляет собой

1) $-C_1-C_4$ -алкил- $(NR^cR^d)_2$ или

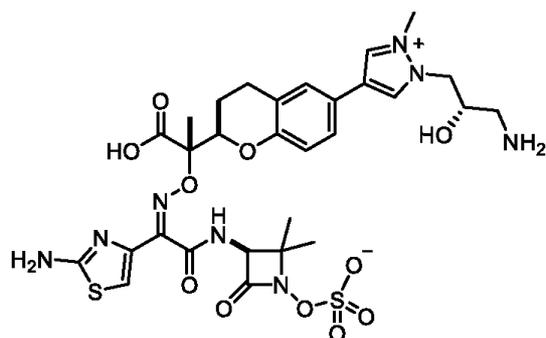
2) $-(CH_2)_uNR^cR^d$,

где R^5 является незамещенным или замещен одним-четырьмя R^6 ;
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение, которое выбрано из

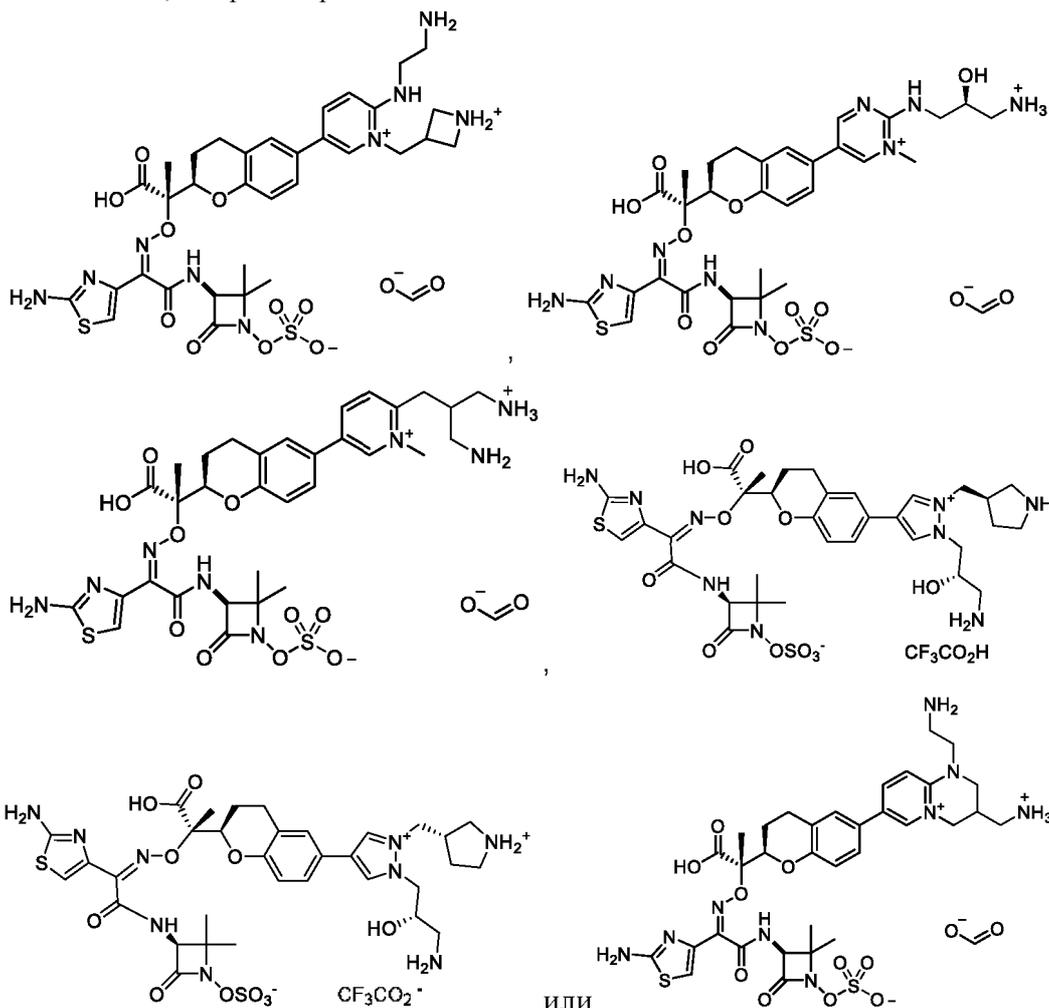


или его фармацевтически приемлемая соль.
10. Соединение, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение, которое выбрано из



16. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, которая дополнительно содержит терапевтически эффективное количество соединения-ингибитора бета-лактамазы.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, где соединение-ингибитор бета-лактамазы выбрано из группы, состоящей из релбактама, тазобактама, клавулановой кислоты, сульбактама и авибактама.

19. Способ лечения бактериальной инфекции, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, (i) терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли или (ii) фармацевтической композиции по любому из пп.16-18.

20. Способ лечения бактериальной инфекции, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с соединением-ингибитором бета-лактамазы.

21. Способ по п.20, при котором соединение-ингибитор бета-лактамазы выбрано из группы, состоящей из релбактама, тазобактама, клавулановой кислоты, сульбактама и авибактама.

22. Способ по п.19 или 20, при котором бактериальная инфекция возникает в результате *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia spp.*, *Morganella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.* или *Acinetobacter spp.*

23. Применение соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения бактериальной инфекции.

24. Применение соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции.

25. Применение соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения бактериальной инфекции, в комбинации с соединением-ингибитором бета-лактамазы.

26. Применение соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения бактериальной инфекции, в комбинации с соединением-ингибитором бета-лактамазы.

27. Применение по п.25, при котором соединение-ингибитор бета-лактамазы выбрано из группы, состоящей из релбактама, тазобактама, клавулановой кислоты, сульбактама и авибактама.

28. Применение по п.26, при котором соединение-ингибитор бета-лактамазы выбрано из группы, состоящей из релбактама, тазобактама, клавулановой кислоты, сульбактама и авибактама.

29. Применение по любому из пп.23-26, при котором бактериальная инфекция возникает в результате *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia spp.*, *Morganella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.* или *Acinetobacter spp.*

