

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392654 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.08(22) Дата подачи заявки  
2022.03.29

(51) Int. Cl. C07D 417/14 (2006.01)  
A61K 31/04 (2006.01)  
A61K 31/43 (2006.01)  
A61K 31/69 (2006.01)  
A61K 31/424 (2006.01)  
A61K 31/427 (2006.01)  
A61K 31/428 (2006.01)  
A61K 31/431 (2006.01)  
A61K 31/433 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)  
A61K 31/439 (2006.01)  
A61K 31/454 (2006.01)  
A61K 31/4985 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 471/08 (2006.01)  
C07D 471/18 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 499/86 (2006.01)  
C07D 503/18 (2006.01)  
C07F 5/02 (2006.01)

## (54) СОЕДИНЕНИЯ ЛАКТИВИЦИНА, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

(31) 63/168,406

(32) 2021.03.31

(33) US

(86) PCT/IB2022/052900

(87) WO 2022/208356 2022.10.06

(71) Заявитель:

ФЕДОРА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНК. (СА)

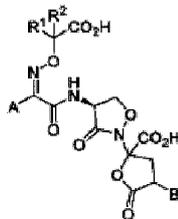
(72) Изобретатель:

Янковска Рената, Салама Сами М.,  
Манти Самарендра Н. (СА)

(74) Представитель:

Нагорных И.М. (РУ)

(57) Предложены соединения лактивицина формулы (I) и фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), при этом соединения содержат антибиотики, пригодные для применения либо по отдельности, либо в комбинации с ингибиторами  $\beta$ -лактамазы и/или другими антибиотиками (включая  $\beta$ -лактамы и не  $\beta$ -лактамы антибиотики) при лечении или профилактики бактериальных инфекций.



A1

202392654

202392654

A1

## СОЕДИНЕНИЯ ЛАКТИВИЦИНА, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к новым соединениям лактивицина, имеющим уникальную структуру дициклического дипептида, представляющего собой 2-[(4S)-4-ацетамидо-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту, и к их фармацевтически приемлемым солям, их применению, а также к способам получения этих соединений. Более конкретно, предложены новые соединения лактивицина, обладающие улучшенной антибактериальной активностью, и комбинации этих соединений с ингибиторами  $\beta$ -лактамазы, которые активны в отношении ряда устойчивых патогенных микроорганизмов.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Эксперты и представители в области общественного здравоохранения считают появление и распространение устойчивых к антибиотикам бактерий одной из главных проблем общественного здравоохранения 21 века. В то время как наиболее устойчивые изоляты продолжают появляться в больничных условиях, врачи и эпидемиологи сталкиваются с растущим числом устойчивых бактерий в обществе среди людей, ранее не контактировавших с учреждениями здравоохранения. Терапевтические средства особенно ограничены при инфекциях из-за граммотрицательных патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, включая бактерии группы ESKAPE, в целом охватываемые следующими шестью патогенами: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и ряд видов *Enterobacter*.

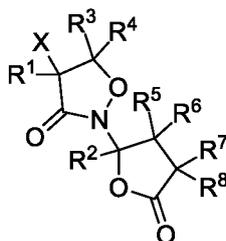
[0003] Очень успешный и хорошо переносимый класс  $\beta$ -лактамных антибиотиков исторически был одним из основных средств для лечения инфекций, вызываемых граммотрицательными патогенами. Однако широкий спектр из более чем 1000 различных  $\beta$ -лактамаз, продуцируемых бактериями, и другие механизмы бактериальной

резистентности серьезно ставят под угрозу использование современных  $\beta$ -лактамных антибиотиков в среднесрочной перспективе.  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемазы являются особенно важными факторами резистентности, инактивирующими  $\beta$ -лактамные антибиотики и делающими их неэффективными при лечении инфекций. В результате заболеваемость и смертность, вызванные бактериальными инфекциями, как в больничных условиях, так и в быту продолжают расти, и резистентность бактерий стала серьезной проблемой общественного здравоохранения.

**[0004]** Чтобы восполнить этот пробел, актуальным является создание новых агентов, обладающих свойствами, снижающими резистентность. Таким образом, существует потребность в разработке новых классов антибиотиков, которые проявляют усиленную антимикробную активность и которые особенно эффективны в отношении различных грамотрицательных бактерий, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы.

**[0005]** Лактивицин представляет собой первый не- $\beta$ -лактамный антибиотик, имеющий дициклический дипептидный каркас, который был описан в литературе. Он был выделен группой Takeda из образцов почвы, собранных в Японии. Лактивицин обладает уникальной дициклической дипептидной структурой, и было показано, что он обладает афинностью к бактериальным пенициллин-связывающим белкам (ПСБ), аналогичным  $\beta$ -лактамным антибиотикам. Однако он менее чувствителен к ферментам бета-лактамазы. [Nature, 1987, Vol. 325, pp. 179-180; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1987, (2), pp. 62-63; Tetrahedron Lett., 1986, Vol. 27, No. 51, pp. 6229-6232; Tetrahedron, 1988, Vol. 44, No. 11, pp. 3231-3240; Tetrahedron, 1988, Vol. 44, No. 21, pp. 6589-6606; J. Antibiot., 1989, Vol. 42, No. 1, pp. 84-93; Chem. Pharm. Bull., 1990, Vol. 38, No. 1, pp. 116-122; US 4,851,422 (1989); EP 0191989 A1; WO 87/00527; EP 0219923 A1].

**[0006]** В качестве частных примеров лактивицина в US 4,851,422 и EP 0219923 B1 описаны 2-(3-оксо-2-изоксазолидинил)-5-оксо-2-тетрагидрофуран карбоксилаты формулы, показанной ниже, которая представляет собой пример структуры лактивицина:



где  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  независимо представляют собой водород,  $C_{1-6}$  алкил, фенил или бензил, которые могут быть замещены  $C_{1-6}$  ациламино или  $C_{1-6}$  алкокси и которые могут быть связаны через атом кислорода или серы, или  $R^5$  и/или  $R^6$  образуют с  $R^7$  или  $R^8$  химическую связь с образованием двойной связи, или  $R^5$  или  $R^6$  с  $R^7$  или  $R^8$  образуют фенильное кольцо.

**[0007]** В поисках другого класса антибиотиков с новым ядром группа Takeda создала несколько производных лактивицина, имеющих различные ациламиновые структуры в положении C-4 [J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1987, (2), pp. 62-63]. Соединение, имеющее боковую цепь 2-аминотиазол-4-ил-(Z)-2-метокси-иминоацетила, проявило улучшенную и усиленную антибактериальную активность по сравнению с природным лактивицином. Кроме того, некоторые из соединений проявили защитные эффекты у экспериментально инфицированных мышей [Chem. Pharm. Bull., 1990, Vol. 38, No. 1, pp. 116-122; Tetrahedron, 1988, Vol. 44, No. 21, pp. 6589-6606].

**[0008]** Попытка усилить клеточное поглощение  $\beta$ -лактамов с помощью систем поглощения железо-сидерофоров у микроорганизмов представляет собой концепцию, которая была исследована в области монобактамов компаниями Basilea (WO 2007/065288), NAEJA Pharmaceutical (WO 2002/022613) и Squibb & Sons (US 5290929, EP 531976, EP 484881). Кроме того, BMS-180680 представляет собой катехол-содержащий монобактам, который, по-видимому, использует железо-регуляторные периферические мембранные белки-рецепторы Cir и Fiu и TopB-зависимую транспортную систему железа для усиления поглощения через внешнюю мембрану бактерий. В результате BMS-180680 обладает превосходной активностью в отношении многих грамотрицательных бактерий [Antimicrob. Agents & Chemother., 1997, Vol. 41, No. 5, pp. 1010-1016]. Кроме того, компания Shionogi & Co. Ltd. обнаружила новый катехол-содержащий цефалоспорин [Antimicrob. Agents & Chemother., 2016, Vol. 60, No. 12, pp. 7396-7401] и внедрила его в клинику как цефидерокол.

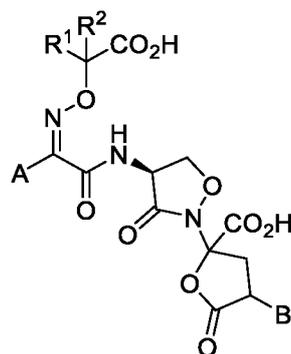
Недавно компания Pfizer повторно исследовала лактивицины, несущие катехольную группу, на предмет рецептор-опосредованного поглощения сидерофоров у грамотрицательных бактерий [J. Med. Chem. 2014, 57, 3845-3855]. Другая группа [Antimicrob. Agents & Chemother., 2016, Vol. 60, No. 7, pp. 4170-4175] продемонстрировала, что сидеромимическая модификация лактивицина значительно повышает эффективность в отношении клинических изолятов *Stenotrophomonas maltophilia* с широкой лекарственной резистентностью. В целом, лактивицин-сидеромимические конъюгаты явно относятся к недостаточно изученному классу с новым дициклическим дипептидным ядром, которое заслуживает дальнейшего изучения путем получения дополнительных новых аналогов в поисках новых эффективных антибактериальных средств. Настоящее изобретение направлено на достижение этих и других важных целей.

#### **РАСКРЫТИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0009]** Ввиду растущего развития резистентности у патогенных бактерий к известным классам антибактериальных средств, включая бактерии, проявляющие множественную резистентность, существует постоянная потребность в поиске новых антибактериальных веществ, в частности соединений, которые имеют структурные мотивы, отличные от традиционных антимикробных молекул.

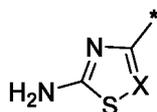
**[0010]** Хотя исследования лактивицинов показали многообещающие результаты, сохраняется потребность в новых соединениях лактивицина, обладающих повышенной антибиотической эффективностью, особенно в отношении высокорезистентных грамотрицательных бактерий, и имеющих структурные особенности, которые значительно отличаются от соединений, описанных в патентах и публикациях, противопоставленных выше.

**[0011]** С этой целью настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и охватывает их



(I)

где A соответствует формуле (Ia)



(Ia)

и где X представляет собой N или CR<sup>3</sup>, а R<sup>3</sup> представляет водород или галоген. Подходящие галогены включают хлор и фтор.

**[0012]** В формуле (I) R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать (C<sub>3</sub> – C<sub>8</sub>) циклоалкил, при этом

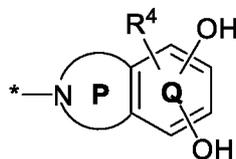
(i) циклоалкил может содержать один гетероатом, выбранный из O, N и S; и/или

(ii) циклоалкил может быть замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, выбранными независимо один от другого из группы, состоящей из (C<sub>1</sub> – C<sub>3</sub>) алкила и атома галогена. Подходящие галогены включают хлор и фтор.

**[0013]** Альтернативно, в формуле (I) R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут независимо один от другого представлять собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) алкил, причем (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) алкил может быть замещен заместителем, выбранным из гидроксигруппы и атома хлора.

**[0014]** В формуле (I) В представляет собой бициклическую катехольную или гидроксипиридоновую структуру, содержащую фрагмент, указанный в формуле (Ia'), который обладает способностью усиливать внутриклеточное поглощение соединений

формулы (I) посредством использования бактериального процесса поглощения железа у грамотрицательных бактерий.



(Ia')

**[0015]** В формуле (Ia') кольцо P представляет собой ненасыщенное 5-членное или 6-членное кольцо, которое необязательно может содержать одну карбонильную (CO) группу, или две карбонильные (CO) группы, или одну сульфоновую (SO<sub>2</sub>) группу, или комбинацию одной карбонильной (CO) группы и одной сульфоновой (SO<sub>2</sub>) группы и может дополнительно содержать до двух дополнительных атомов N. В частном варианте осуществления изобретения кольцо P представляет собой ненасыщенное 5-членное кольцо.

**[0016]** В формуле (Ia') кольцо Q может содержать до двух атомов N, где заместитель R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из водорода, (C<sub>1</sub> – C<sub>3</sub>) алкила, карбонила, трифторметила, циано и атома галогена. Частные примеры колец Q включают бензол и пиридин. Подходящие галогены включают фтор и хлор.

**[0017]** Настоящее изобретение также включает соли соединений формулы (I), сольваты соединений формулы (I) и сольваты солей соединений формулы (I).

**[0018]** Соединения по настоящему изобретению в зависимости от их структуры способны существовать в стереоизомерных формах (например, в форме энантиомеров, диастереомеров). Таким образом, изобретение также охватывает энантиомеры и диастереомеры соединений формулы (I), как определено в настоящем документе, и их соответствующие смеси. Стереоизомерно однородные компоненты можно выделить из таких смесей энантиомеров и/или диастереоизомеров по методикам, известным специалисту данной области техники, и такие компоненты также считаются соединениями по настоящему изобретению.

**[0019]** В отношении соединений формулы (I) следует понимать, что эти соединения включают Z-изомеры, E-изомеры и их смеси. Как использовано в данном описании, термин

"изомеры" относится к различным соединениям, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но отличаются по расположению и конфигурации атомов, например, геометрические изомеры и оптические изомеры.

**[0020]** Если соединения по настоящему изобретению могут находиться в таутомерных формах, настоящее изобретение охватывает все таутомерные формы соединений формулы (I).

**[0021]** Соли, предпочтительные для целей настоящего изобретения, представляют собой "фармацевтически приемлемые соли" соединений по настоящему изобретению, т.е. соединений формулы (I). Однако охвачены также соли, которые сами по себе непригодны для фармацевтического применения ("фармацевтически неприемлемые соли"), но могут быть использованы, например, для выделения или очистки соединений по изобретению.

**[0022]** Примеры фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) включают соли неорганических оснований, такие как аммониевые соли, соли щелочных металлов, в частности соли натрия или калия, соли щелочноземельных металлов, в частности соли магния или кальция; соли органических оснований, полученных из *n*-пропиламина, *n*-бутиламина, циклогексиламина, бензиламина, октиламина, этаноламина, диэтанолламина, диэтиламина, триэтиламина, дициклогексиламина, прокаина, холина, пиколина, *N*, *N*-дибензилэтилендиамина, *N*-метилглюкамина, морфолина, пирролидина, пиридина, пиперидина, *N*-этилпиперидина и *N*-метилморфолина. Основные аминокислоты, которые могут образовывать соли основных аминокислот, включают лизин, аргинин, орнитин и гистидин. Как будет понятно специалисту в данной области техники, соединения формулы (I), содержащие основной атом азота, способны образовывать кислотно-аддитивные соли. Такие соли с фармацевтически приемлемыми кислотами включены в настоящее изобретение. Примерами таких кислот являются соляная, бромисто-водородная, фосфорная, серная, лимонная, щавелевая, малеиновая, фумаровая, гликолевая, миндальная, винная, аспарагиновая, янтарная, яблочная, муравьиная, уксусная, трифторуксусная, метансульфоновая, этансульфоновая, трифторметансульфоновая, бензолсульфоновая, *p*-толуолсульфоновая кислота и тому подобные.

**[0023]** Кроме этого, некоторые соединения формулы (I), когда они содержат основную группу, такую как NH, NH<sub>2</sub> или пиридин, пиперазин и тому подобные, могут образовывать внутреннюю, цвиттер-ионную соль с COOH-группой. Такие внутренние соли также включены в объем настоящего изобретения.

**[0024]** Сольваты в контексте настоящего изобретения означают такие формы соединений по настоящему изобретению, которые в твердом или жидком состоянии образуют комплекс путем координации с молекулами растворителя. Гидраты являются особой формой сольватов, в которых координация происходит с водой. Молекулярный комплекс соединения или фрагмента соединения и растворителя может быть стабилизирован с помощью нековалентных внутримолекулярных сил, таких как, например, электростатические силы, силы Ван-дер-Ваальса или водородные связи. Молекулярный комплекс соединения по настоящему изобретению может быть образован с одной или более молекулами растворителя в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве.

**[0025]** В контексте настоящего изобретения заместители, указанные для формулы (I), имеют следующие определения, если не указано иное.

**[0026]** Термин "циклоалкил" относится к алифатическим кольцам C<sub>3</sub> – C<sub>8</sub>, предпочтительно кольцам C<sub>3</sub> – C<sub>6</sub>, таким как, в частности, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, но также включающим кольца C<sub>3</sub> – C<sub>4</sub>, кольца C<sub>3</sub> – C<sub>5</sub> и кольца C<sub>3</sub> – C<sub>7</sub>. Термин "циклоалкил" включает алифатические кольца C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> и C<sub>8</sub>.

**[0027]** Термин "галоген" относится к фтору и хлору.

**[0028]** Термин "алкил" относится к прямому или разветвленному (C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub>) алкилу, предпочтительно (C<sub>1</sub> – C<sub>4</sub>) алкилу, такому как, в частности, метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил и трет-бутил, но также включающему (C<sub>1</sub> – C<sub>2</sub>) алкил, (C<sub>1</sub> – C<sub>3</sub>) алкил, (C<sub>1</sub> – C<sub>5</sub>) алкил и (C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub>) алкил. Термин "алкил" включает линейные или разветвленные C<sub>3</sub> алкилы, линейные или разветвленные C<sub>4</sub> алкилы, линейные или разветвленные C<sub>5</sub> алкилы и линейные или разветвленные C<sub>6</sub> алкилы.

**[0029]** Термин "5-членное кольцо" означает 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере от одного до трех атомов N и необязательно один атом S.

**[0030]** Термин "6-членное кольцо" означает 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один атом N.

**[0031]** Следовательно, в некоторых вариантах осуществления изобретения предложены соединения лактивицина и их фармацевтически приемлемые соли, т.е. соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых аспектах эти соединения могут проявлять активность в отношении патогенных микроорганизмов, и таким образом они являются пригодными для лечения и/или профилактики бактериальных инфекций у людей или животных как по отдельности, так и в комбинации с одним или более из  $\beta$ -лактамных антибиотиков, других не- $\beta$ -лактамных антибиотиков и ингибиторов  $\beta$ -лактамаз.

**[0032]** В других вариантах осуществления изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В некоторых аспектах данные композиции могут проявлять активность в отношении патогенных микроорганизмов.

**[0033]** В других вариантах осуществления изобретения предложены способы получения новых соединений лактивицина и их солей, т.е. соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей.

**[0034]** В других вариантах осуществления изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие (i) одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, (ii) один или более ингибиторов  $\beta$ -лактамазы и (iii) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В некоторых аспектах данные композиции могут проявлять активность в отношении патогенных микроорганизмов.

**[0035]** В других вариантах осуществления настоящего изобретения предложены способы лечения или профилактики бактериальных инфекций у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом:

(I) терапевтически эффективного количества одного или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей;

(ii) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель;

(III) терапевтически эффективного количества комбинации, содержащей (a) одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей и (b) один или более ингибиторов  $\beta$ -лактамазы; вводимых в любом порядке или в любое время

(iv) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей (a) одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, (b) один или более ингибиторов  $\beta$ -лактамазы и (c) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

**[0036]** В других вариантах осуществления изобретения предложено применение соединения формулы (I) для лечения или профилактики бактериальных инфекций у субъекта. В некоторых аспектах соединение включено в композицию, которая может дополнительно содержать ингибитор  $\beta$ -лактамазы и может включать приготовление терапевтически эффективного лекарственного средства.

**[0037]** Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения, субъектом может быть человек или животное, у которых настоящие соединения и композиции могут оказывать благоприятный антибактериальный эффект.

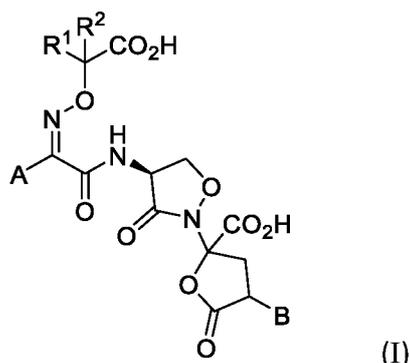
## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0038]** В соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения предложены соединения лактивицина формулы (I) и фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), при этом соединения содержат антибиотики, пригодные для применения либо по-отдельности, либо в комбинации с ингибиторами  $\beta$ -лактамазы и/или другими антибиотиками (включая  $\beta$ -лактамы и не  $\beta$ -лактамы антибиотики) при лечении или профилактики бактериальных инфекций. Термин "антибиотик" относится к соединению или композиции, которые снижают жизнеспособность микроорганизма или которые

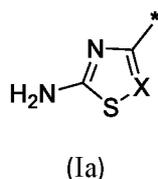
ингибируют рост или пролиферацию микроорганизма, и, кроме того, предполагается, что они включают антимикробный, бактериостатический или бактерицидный агент.

Соединения по изобретению

[0039] В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



где A соответствует формуле (Ia)



и где X представляет собой N или CR<sup>3</sup>, а R<sup>3</sup> представляет водород или галоген;

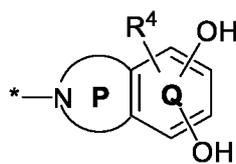
R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать (C<sub>3</sub> – C<sub>8</sub>) циклоалкил, при этом

(i) циклоалкил может содержать один гетероатом, выбранный из O, N и S, и/или

(ii) циклоалкил может быть замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, выбранными независимо друг от друга из группы, состоящей из (C<sub>1</sub> – C<sub>3</sub>) алкила и галогена; или

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут независимо один от другого представлять собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) алкил, где (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) алкил может быть замещен заместителем, выбранным из гидроксидной и хлорной;

B представляет собой бициклическую катехольную или гидроксипиридоновую структуру, содержащую фрагмент, соответствующий формуле (Ia')



(Ia')

где P представляет собой ненасыщенное 5-членное или 6-членное кольцо, которое необязательно может содержать одну карбонильную (CO) группу, или две карбонильные (CO) группы, или одну сульфоновую (SO<sub>2</sub>) группу, или комбинацию одной карбонильной (CO) и одной сульфоновой (SO<sub>2</sub>) группы, и может дополнительно содержать до двух дополнительных атомов N; и

где Q может содержать до двух атомов N, и где R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из водорода, (C<sub>1</sub> – C<sub>3</sub>) алкила, карбонила, трифторметила, циано и галогена; и

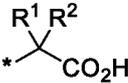
их солям, их сольватам и сольватам их солей.

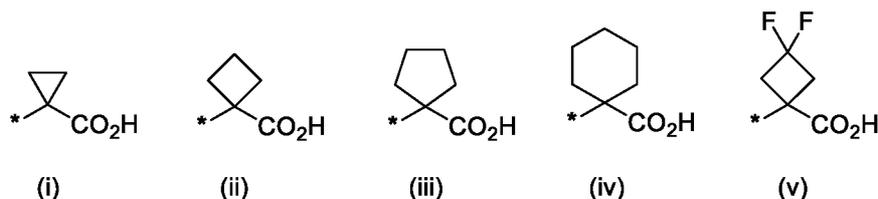
**[0040]** В формуле (I) частные примеры галогенов включают фтор и хлор.

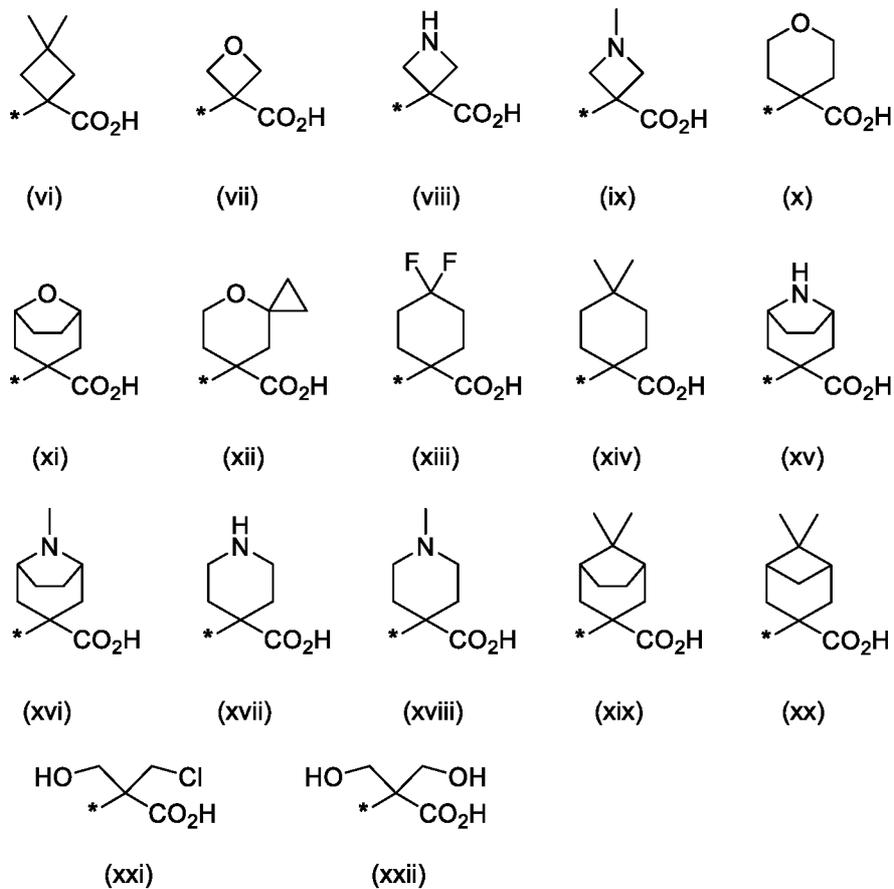
**[0041]** В формуле (Ia') частный пример кольца P представляет собой ненасыщенное 5-членное кольцо.

**[0042]** В формуле (Ia') частные примеры кольца Q представляют собой бензол и пиридин.

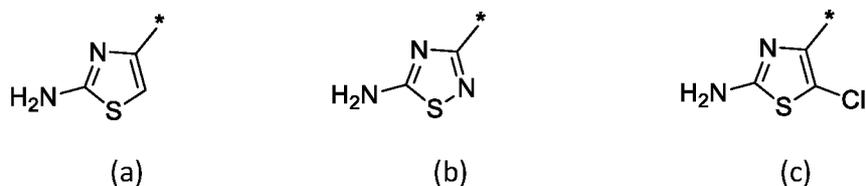
**[0043]** В формуле (Ia') конкретные фрагменты, несущие бициклическую катехольную или гидроксипиридоновую структуру, представляют собой фрагменты, которые обладают способностью усиливать внутриклеточное поглощение соединений формулы (I) посредством использования бактериального процесса поглощения железа у грамотрицательных бактерий.

**[0044]** В формуле (I) примеры  включают, но не ограничиваются ими, фрагменты:

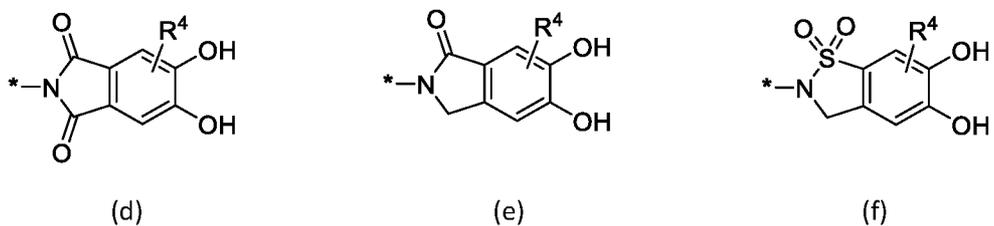


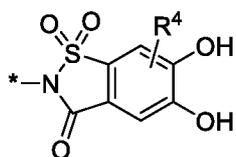


[0045] В формуле (I) примеры "А" включают, но не ограничиваются ими, следующее:

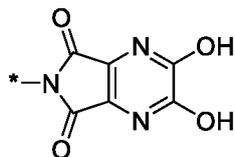


[0046] В формуле (I) примеры "В" включают, но не ограничиваются ими, следующее:

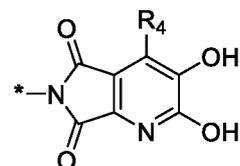




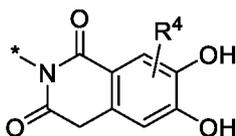
(g)



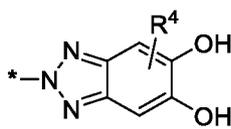
(h)



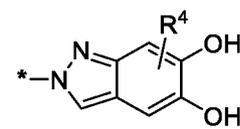
(i)



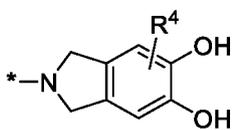
(j)



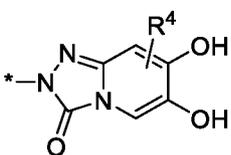
(k)



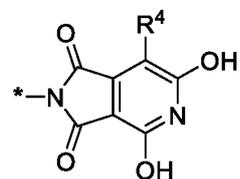
(l)



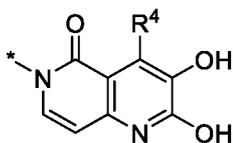
(m)



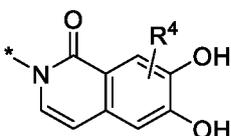
(n)



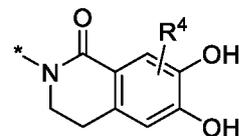
(o)



(p)



(q)

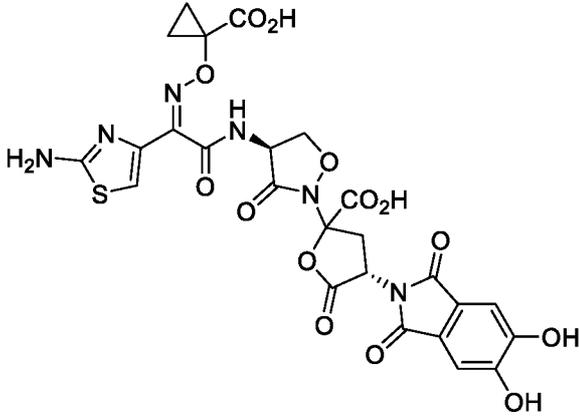
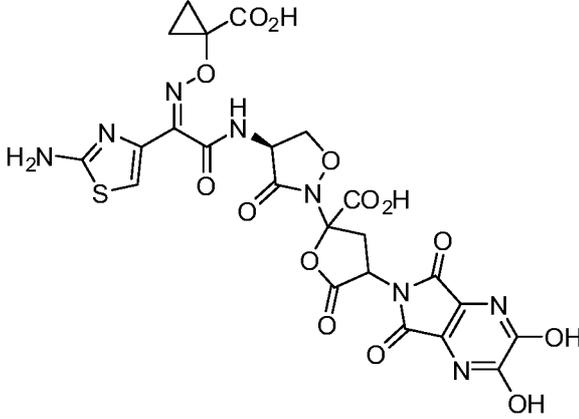
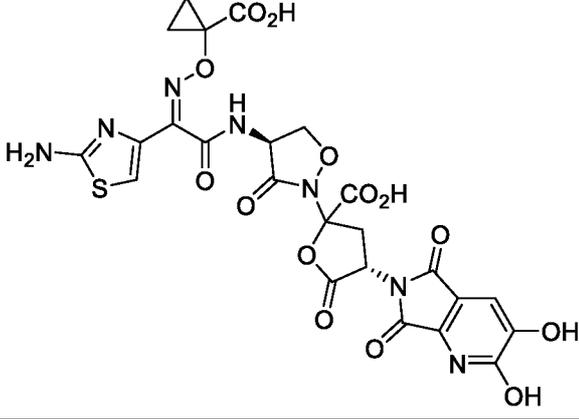


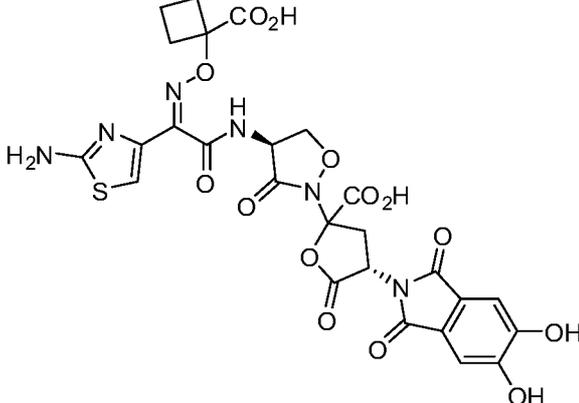
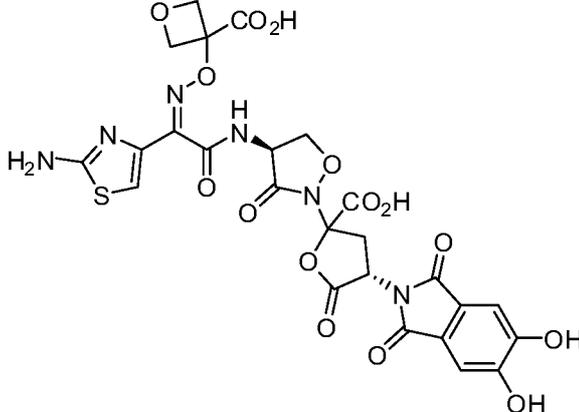
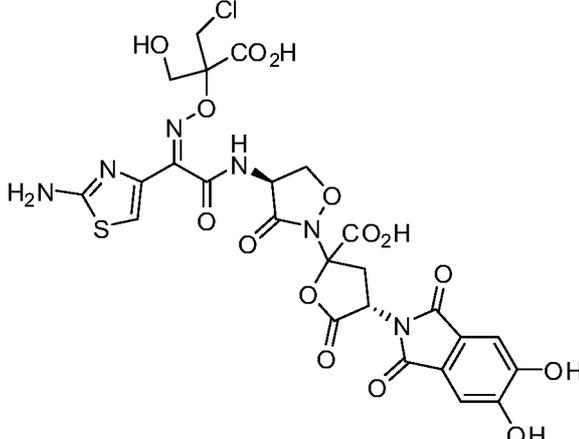
(r)

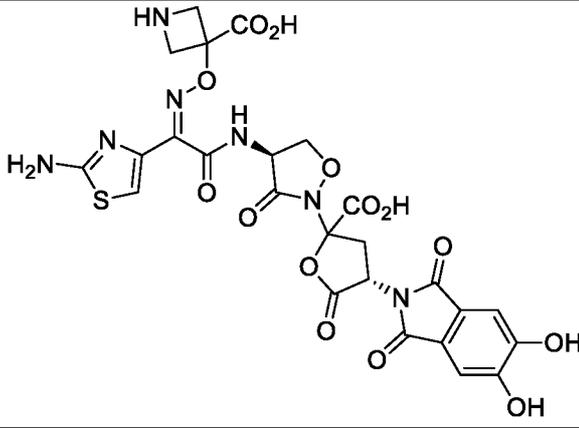
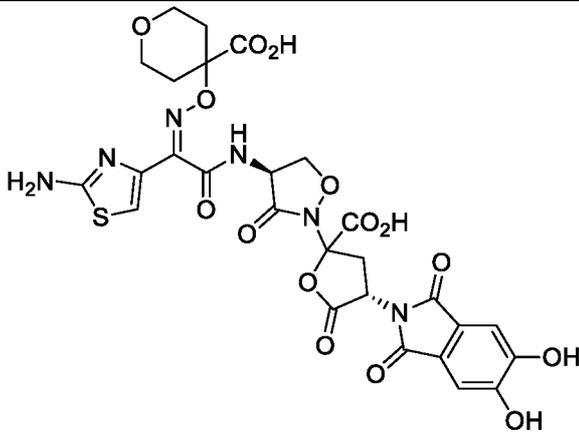
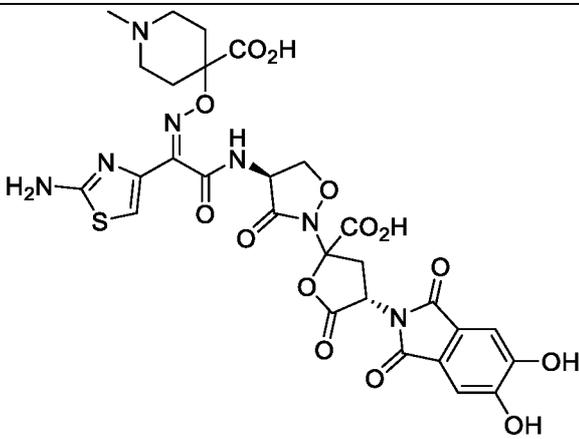
$R^4$  выбирают из водорода, ( $C_1 - C_3$ ) алкила, трифторметила, циано или галогена, где галоген предпочтительно представляет собой хлор или фтор.

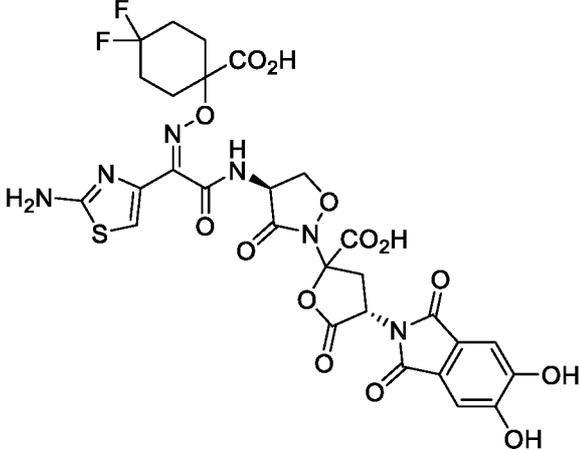
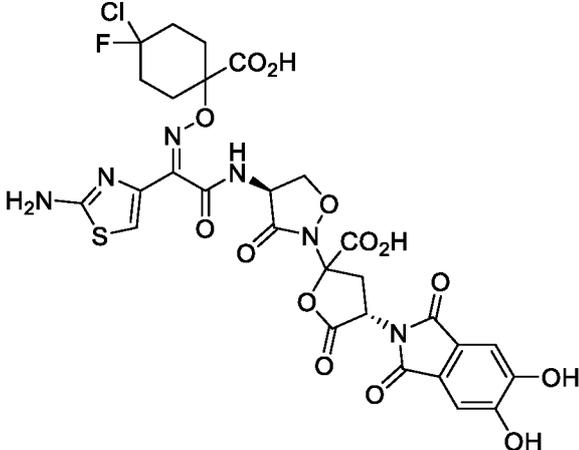
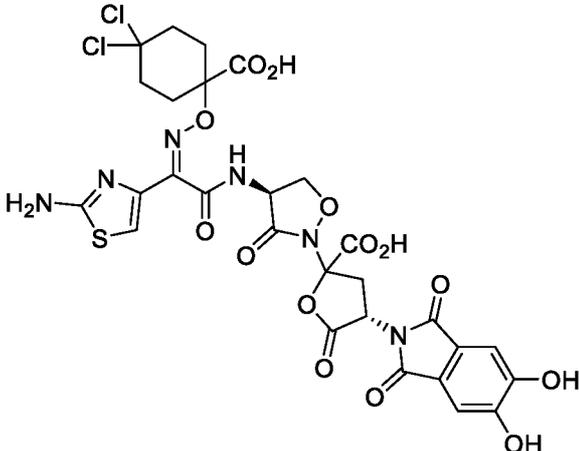
**[0047]** Примеры соединений формулы (I), охватываемых изобретением, без ограничения указанными соединениями, приведены в таблице 1 ниже.

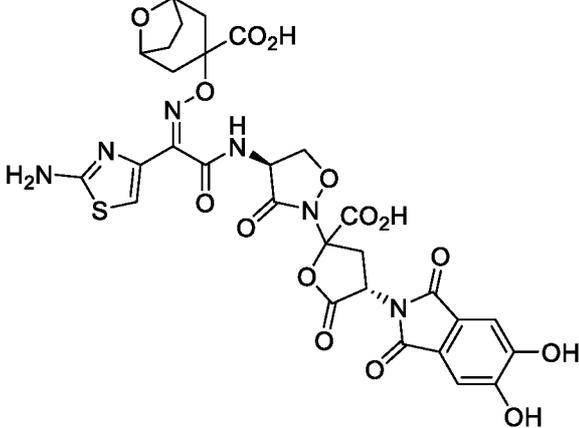
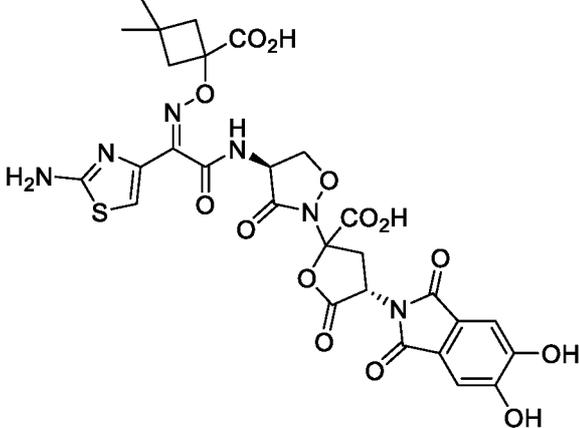
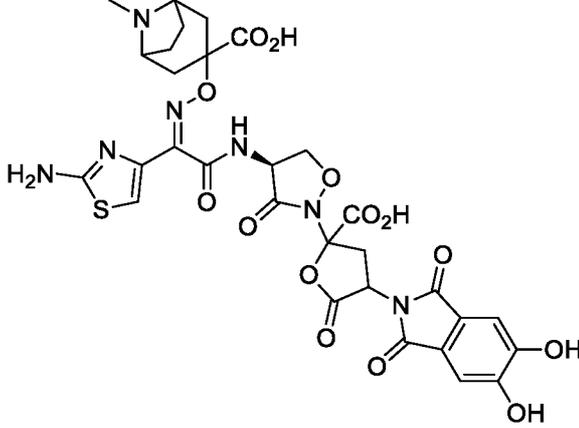
**Таблица 1.**

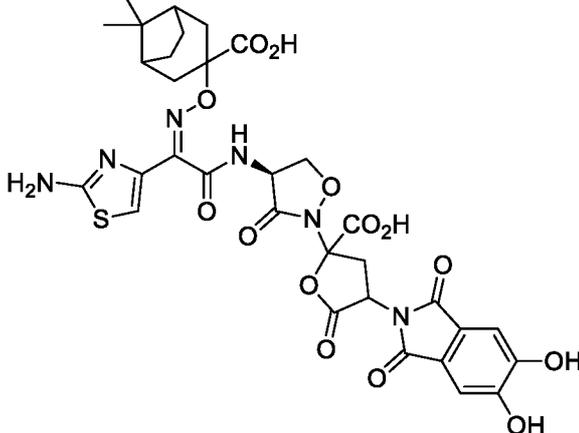
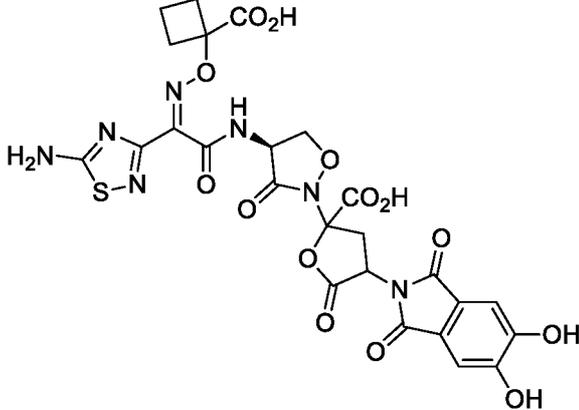
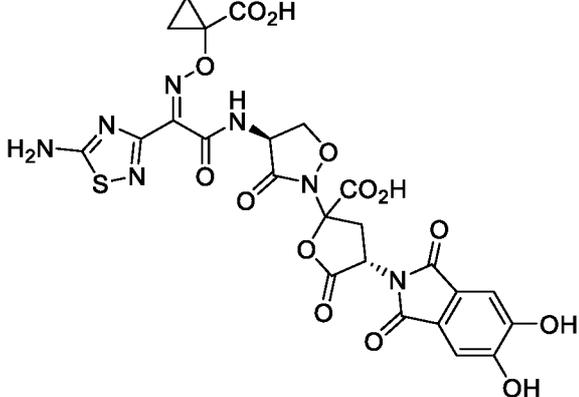
Соед №	Структура	Химическое название
1		(4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[(1-карбоксициклопропил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота
2		2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[(1-карбоксициклопропил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4- <i>b</i> ]пиразин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота
3		(4S)-2-((S)-4-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-((1-карбоксициклопропокс)имино)ацетамидо)-3-оксоизоксазолидин-2-ил)-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-6-ил)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновая кислота

4		<p>(4S)-2-[(4S)-4-[[{(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[{(1-карбоксициклобутил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота</p>
5		<p>(4S)-2-[(4S)-4-[[{(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[{(3-карбоксиоксетан-3-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота</p>
6		<p>(4S)-2-[(4S)-4-[[{(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[{(2-карбокси-1-хлор-3-гидроксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота</p>

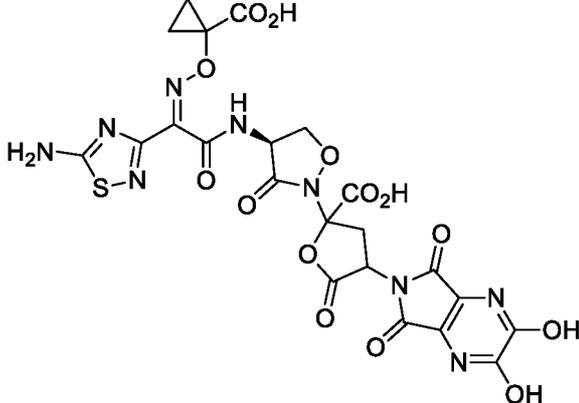
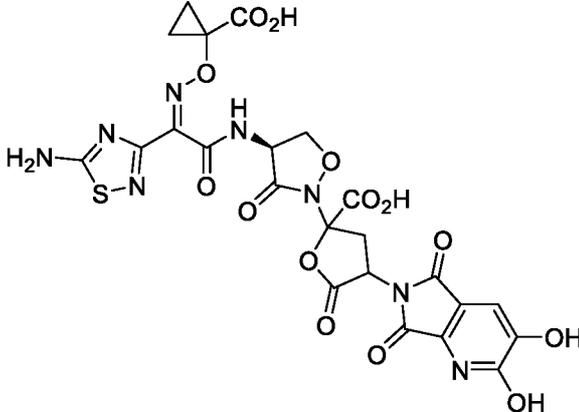
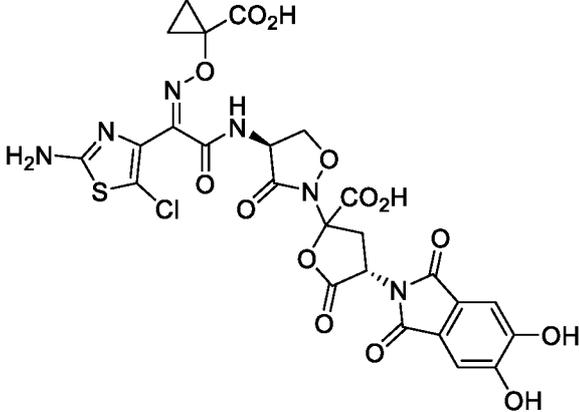
7		3-(((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)азетидин-3-карбоновая кислота
8		4-(((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)оксан-4-карбоновая кислота
9		4-((((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((4S)-2-((4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксотетрагидрофуран-2-ил)-3-оксоизоксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-1-метилпиперидин-4-карбоновая кислота

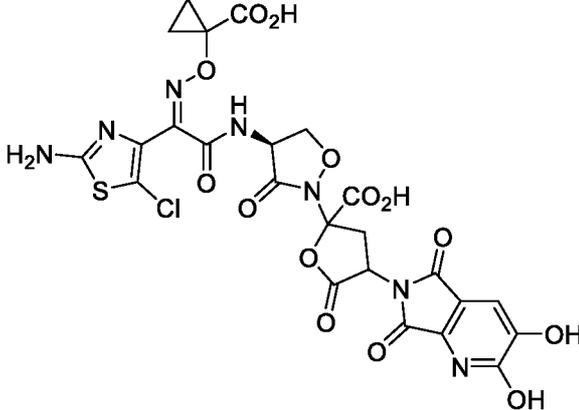
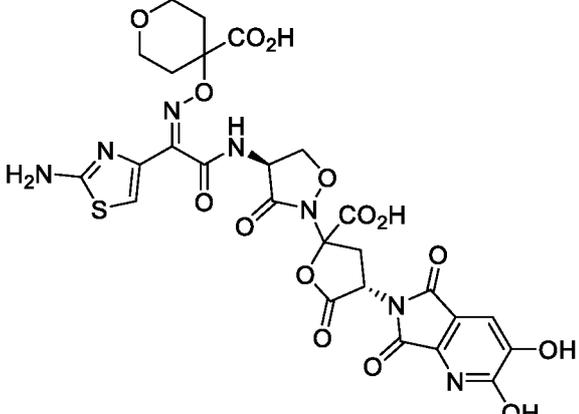
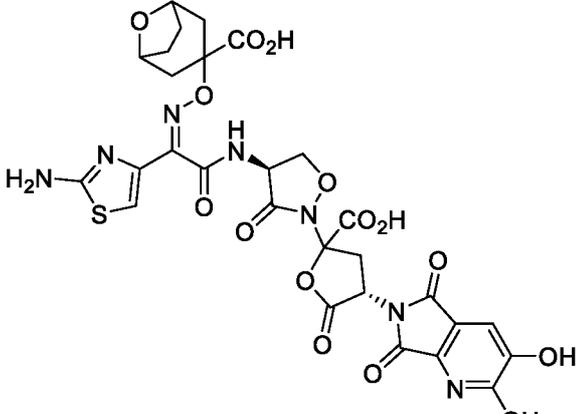
10		<p>(4S)-2-((S)-4-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((1-карбокси-4,4-дифторциклогексил)окси)имино)ацетамидо)-3-оксоизоксазолидин-2-ил)-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновая кислота</p>
11		<p>(4S)-2-((S)-4-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((1-карбокси-4-хлор-4-фторциклогексил)окси)имино)ацетамидо)-3-оксоизоксазолидин-2-ил)-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновая кислота</p>
12		<p>(4S)-2-((S)-4-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((1-карбокси-4,4-дихлорциклогексил)окси)имино)ацетамидо)-3-оксоизоксазолидин-2-ил)-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновая кислота</p>

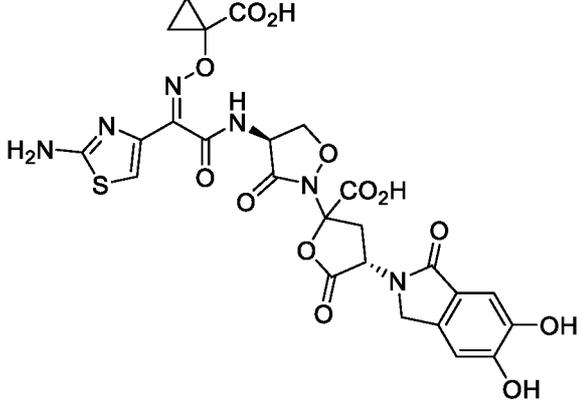
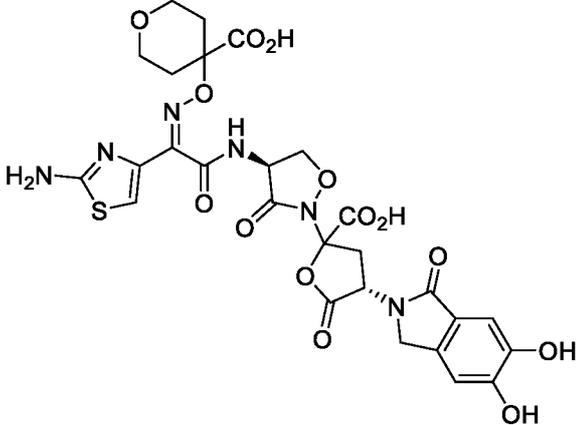
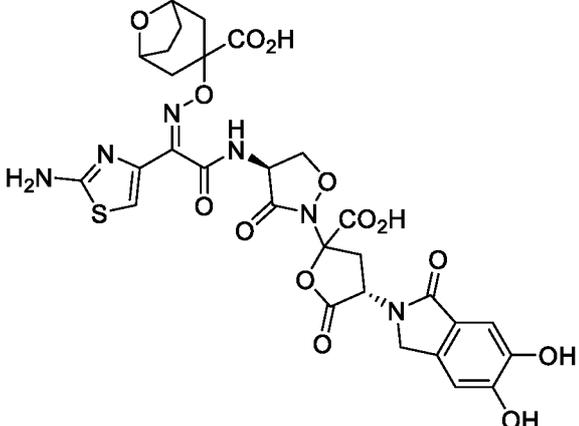
13		3-(((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота
14		(4S)-2-[(4S)-4-[[{(Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[{(1-карбокси-3,3-диметилциклобутил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота
15		3-(((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(((4S)-2-[2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

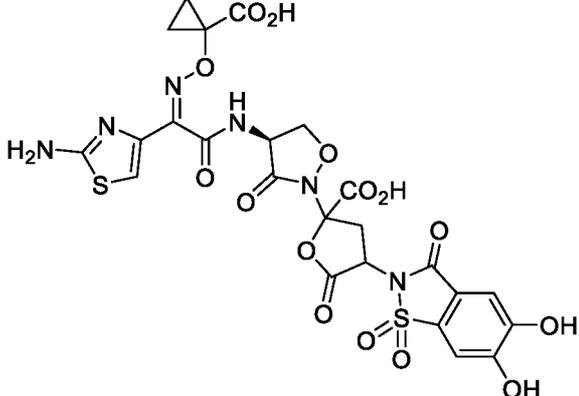
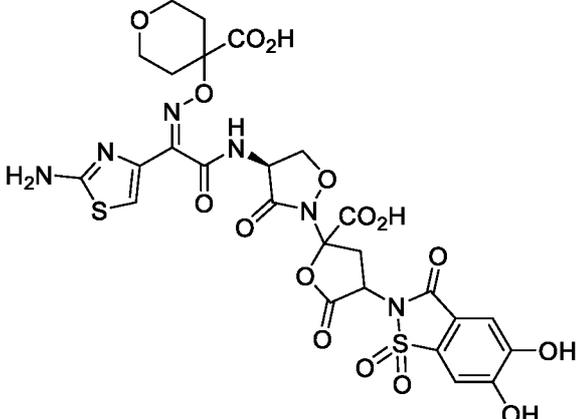
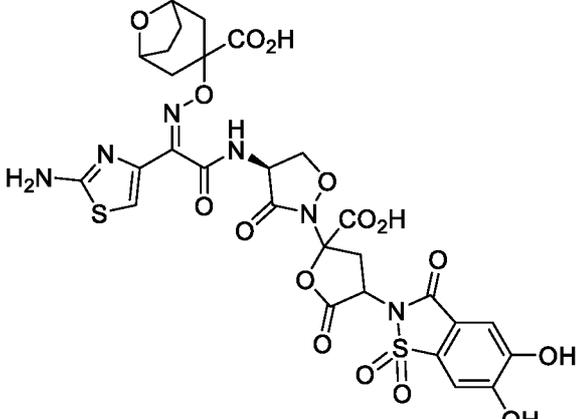
16		2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[3-карбоксив-8,8-диметилбicyclo[3.2.1]октан-3-ил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота
17		2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-[[[1-карбоксивциклобутил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота
18		(4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-[[[1-карбоксивциклопропил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота

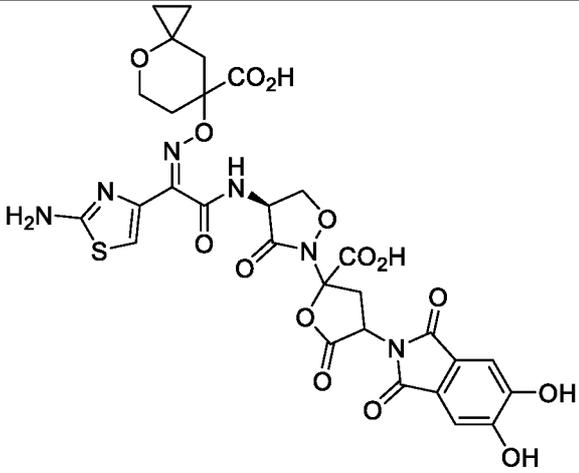
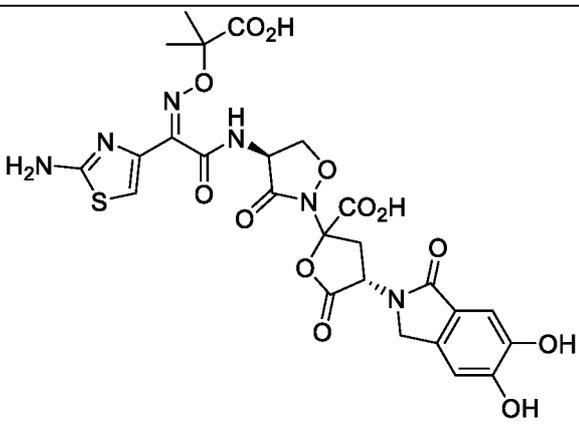
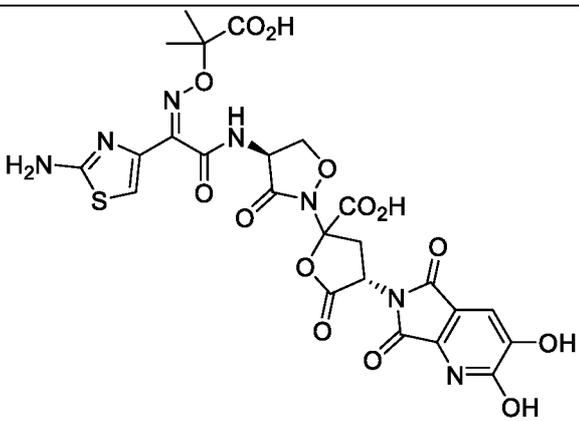


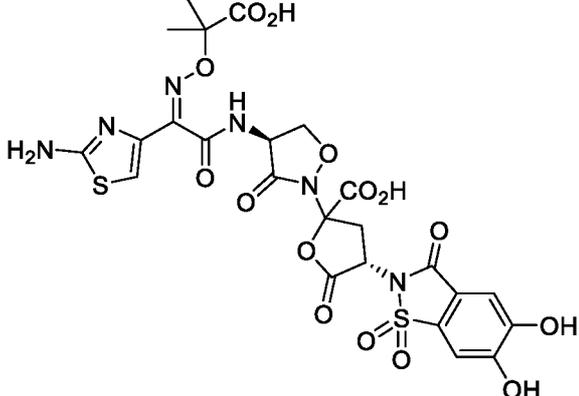
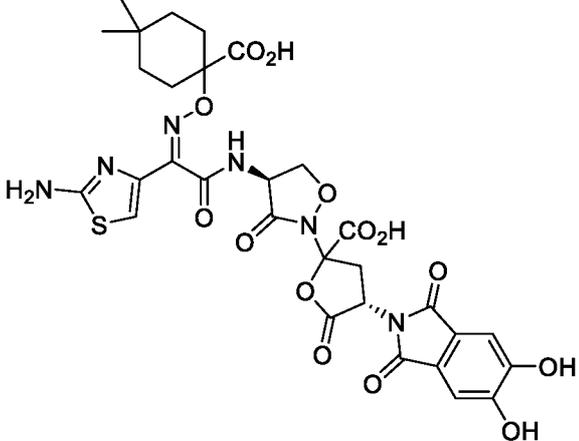
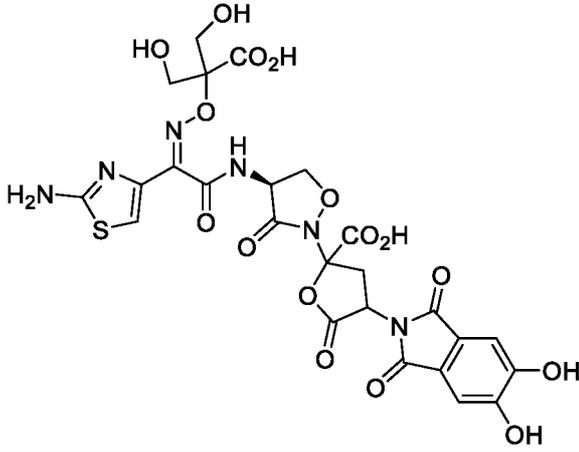
22		2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-[[[1-карбоксициклопропил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4- <i>b</i> ]пиразин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота
23		2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-[[[1-карбоксициклопропил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота
24		(4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[1-карбоксициклопропил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота

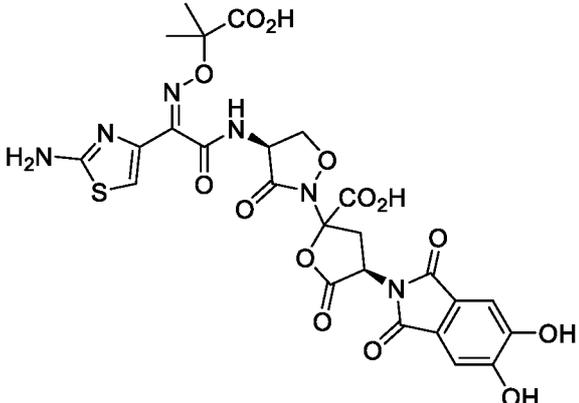
25		2-[(4S)-4-{{{(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{(1-карбоксициклопропил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота
26		4-{{{(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{{(4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)оксан-4-карбоновая кислота
27		3-{{{(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{{(4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

28		(4S)-2-[(4S)-4-[[{(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[{(1-карбоксициклопропил)окси]имино)ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2 <i>H</i> -изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота
29		4-[[{(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[{(4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2 <i>H</i> -изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)оксан-4-карбоновая кислота
30		3-[[{(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[{(4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2 <i>H</i> -изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

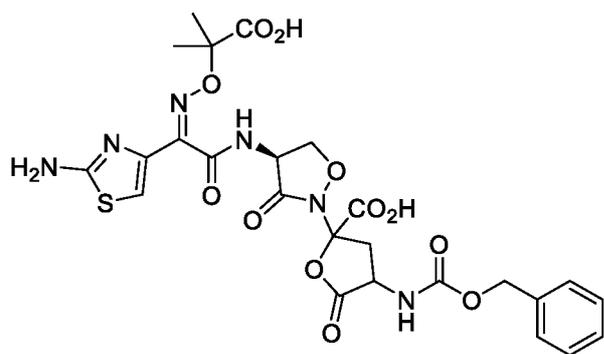
31		2-[(4S)-4-{{{(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{(1-карбоксициклопропил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,1,3-триоксо-1,3-дигидро-2H-1λ <sup>6</sup> ,2-бензотиазол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота
32		4-{{{(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{{(4S)-2-[2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,1,3-триоксо-1,3-дигидро-2H-1λ <sup>6</sup> ,2-бензотиазол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)оксан-4-карбоновая кислота
33		3-{{{(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{{(4S)-2-[2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,1,3-триоксо-1,3-дигидро-2H-1λ <sup>6</sup> ,2-бензотиазол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

34		7-(((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(((4S)-2-[2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)-4-оксаспиро[2.5]октан-7-карбоновая кислота
35		(4S)-2-[(4S)-4-{{{(Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота
36		(4S)-2-[(4S)-4-{{{(Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[2-карбоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота

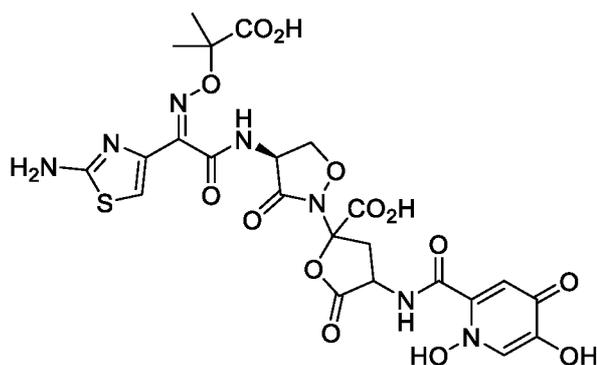
37		(4S)-2-[(4S)-4-[[{(Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[{(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,1,3-триоксо-1,3-дигидро-2H-1λ <sup>6</sup> ,2-бензотиазол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота
38		(4S)-2-[(4S)-4-[[{(Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[{(1-карбокси-4,4-диметилциклогексил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота
39		2-[(4S)-4-[[{(Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[{(2-карбокси-1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота

40		<p>(4R)-2-[[[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[(2-карбоксивропан-2-ил)окси]имино)ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбонвая кислота</p>
----	---	--

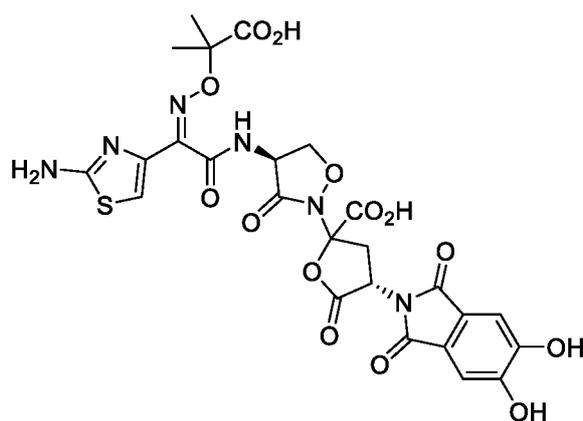
[0048] Как используется в настоящем документе, упоминание соединений формулы (I) в частности исключает соединения I', I'' и I''' ниже.



I'



I''



I'''

**[0049]** Таким образом, соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (I), а также их соли, сольваты и сольваты солей и включают соединения, указанные в таблице 1, но исключают соединения I', I'' и I'''.

**[0050]** Соединения по изобретению формулы (I) и указанные в таблице 1 включают их энантиомеры или диастереомеры и соответствующие смеси.

**[0051]** Соединения по изобретению формулы (I) и указанные в таблице 1 включают их Z-изомеры, E-изомеры и смеси.

**[0052]** Соединения по изобретению формулы (I) и таблицы 1 могут встречаться в таутомерных формах, и настоящее изобретение охватывает все таутомерные формы.

**[0053]** Соли соединений по настоящему изобретению могут быть "фармацевтически приемлемыми солями", примеры которых приведены выше.

**[0054]** Соединения по настоящему изобретению могут представлять собой внутренние соли, такие как цвиттерионная соль, образованная COOH-группой и основной группой, такой как NH, NH<sub>2</sub>, пиридин или пиперазин, присутствующие в формуле (I).

#### Композиции по изобретению

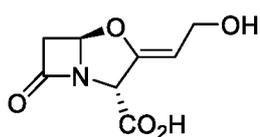
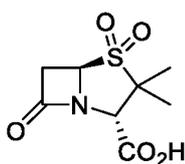
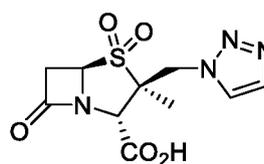
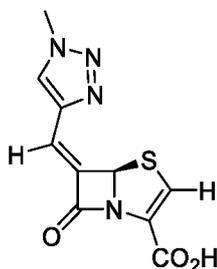
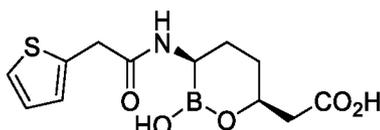
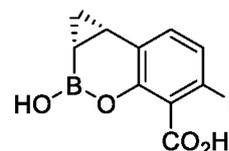
**[0055]** Соединения по изобретению проявляют широкий спектр антибактериальных эффектов. В некоторых аспектах соединения могут проявлять активность в отношении патогенных микроорганизмов, и таким образом они могут быть пригодными для лечения и/или профилактики бактериальных инфекций у людей или животных как по отдельности, так и в комбинации с одним или более из β-лактамных антибиотиков, других не-β-лактамных антибиотиков и ингибиторов β-лактамаз. Таким образом, соединения по изобретению пригодны для использования в фармацевтических композициях и в качестве лекарственных средств для лечения, предотвращения и/или профилактики заболеваний у людей и животных.

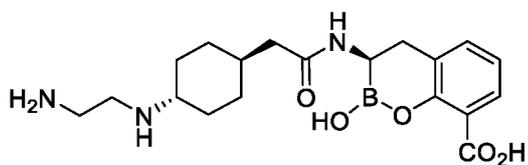
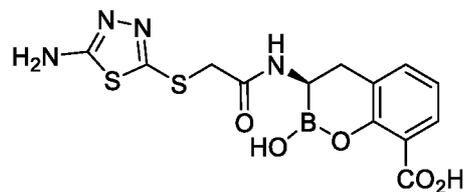
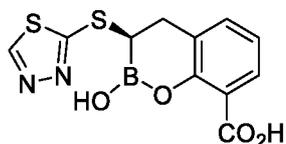
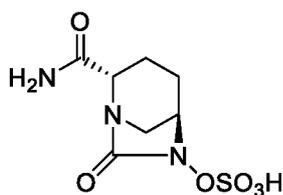
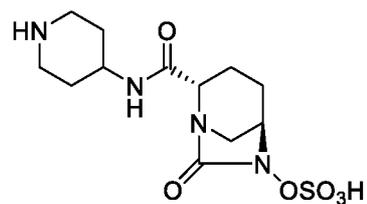
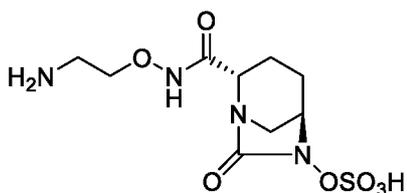
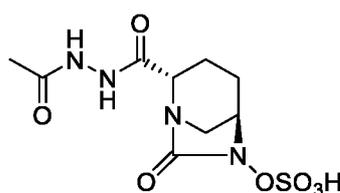
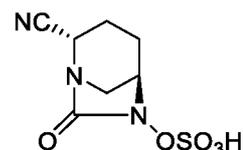
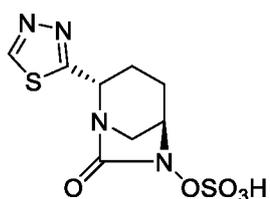
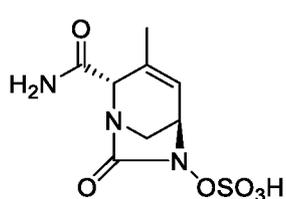
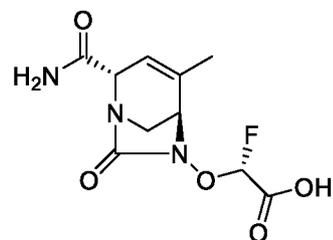
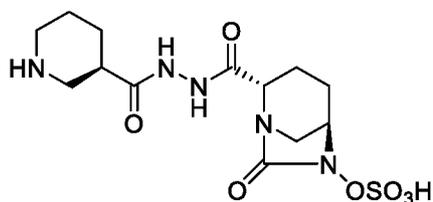
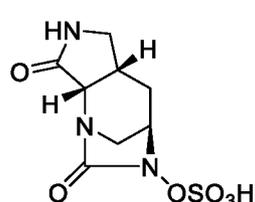
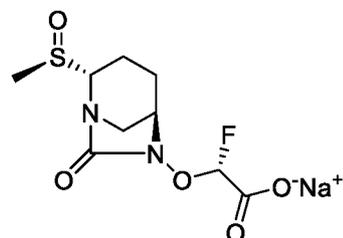
**[0056]** Соответственно, настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим (i) одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей и (ii) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В некоторых аспектах данные композиции могут проявлять активность в

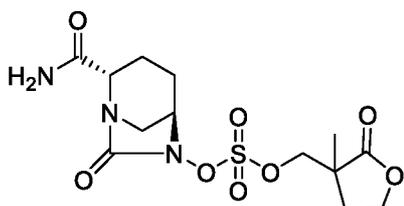
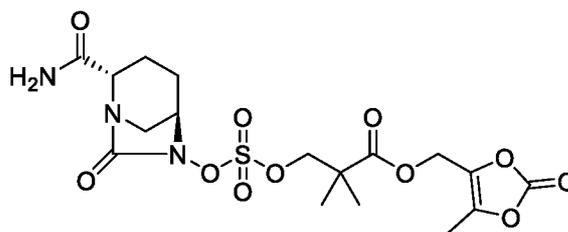
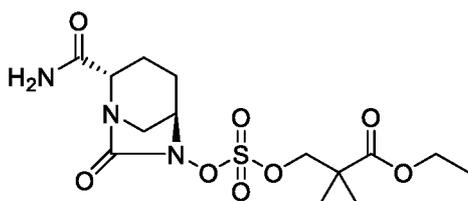
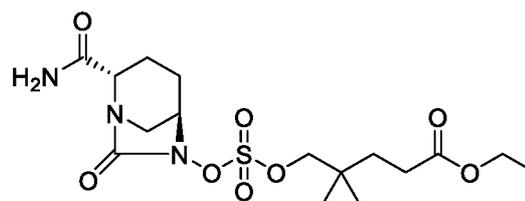
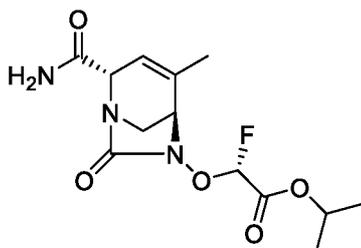
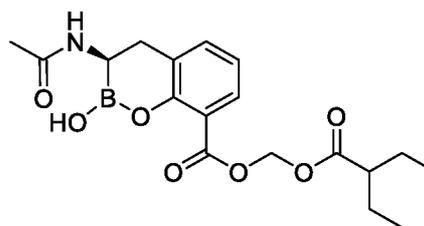
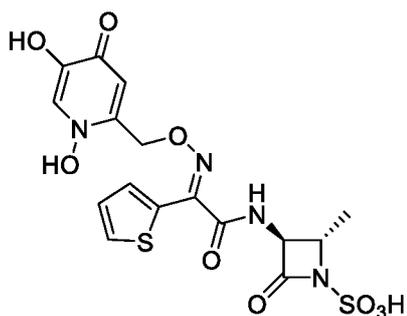
отношении патогенных организмов. Используемые в данном описании термины "фармацевтическая композиция" и "лекарственное средство" являются синонимами.

**[0057]** В других вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим (i) одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, (ii) один или более ингибиторов  $\beta$ -лактамазы и (iii) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В некоторых аспектах данные композиции могут проявлять активность в отношении патогенных микроорганизмов. Такие комбинации могут проявлять синергетический эффект при использовании для лечения или профилактики бактериальных инфекций.

**[0058]** Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим (i) одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, (ii) один или более ингибиторов  $\beta$ -лактамазы, где ингибиторы  $\beta$ -лактамазы могут быть выбраны из формулы (1<sup>a</sup>)–(1<sup>z</sup>), например, и (iii) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Следует понимать, что соединения формулы (I) также могут быть использованы в комбинации с другими ингибиторами  $\beta$ -лактамазы. Такие комбинации могут проявлять синергетический эффект при использовании для лечения или профилактики бактериальных инфекций.

1<sup>a</sup> (клавулановая кислота)1<sup>b</sup> (сульбактам)1<sup>c</sup> (тазобактам)1<sup>d</sup> (BRL-42715)1<sup>e</sup> (ваборбактам)1<sup>f</sup> (QPX-7728)

1<sup>g</sup> (таниборбактам, VNRX-5133)1<sup>h</sup> (RPX-7262)1<sup>i</sup> (RPX-7282)1<sup>j</sup> (NXL-104)1<sup>k</sup> (релебактам)1<sup>l</sup> (накубактам)1<sup>m</sup> (FPI-1523)1<sup>n</sup> (WCK 4234)1<sup>o</sup>1<sup>p</sup> (дурлобактам)1<sup>q</sup> (ETX-1317)1<sup>r</sup> (зидебактам)1<sup>s</sup>1<sup>t</sup>

1<sup>u</sup>1<sup>v</sup>1<sup>w</sup> (ARX-1796)1<sup>x</sup>1<sup>y</sup> (ETX-0282)1<sup>z</sup> (VNRX-7145)1<sup>z'</sup> (Syn2190)

[0059] Термин "ингибитор  $\beta$ -лактамазы" относится к соединению, которое способно ингибировать активность  $\beta$ -лактамазы, такому как соединения формулы (1<sup>a</sup>)–(1<sup>z'</sup>), например, где ингибирующая активность  $\beta$ -лактамазы означает ингибирование активности

$\beta$ -лактамазы класса А, В, С и/или D. Термин " $\beta$ -лактамаза" обозначает фермент, способный инактивировать  $\beta$ -лактаманый антибиотик.

**[0060]** В настоящем изобретении было обнаружено, что эффективность соединений лактивицина формулы (I) в отношении грамотрицательных бактерий может быть усилена совместным использованием ингибитора  $\beta$ -лактамазы, выбранного из любой формулы (1<sup>a</sup>)–(1<sup>z</sup>), указанной выше, но изобретение не должно может быть истолковано как ограниченное применением только вышеупомянутых ингибиторов  $\beta$ -лактамазы.

**[0061]** Соединения и композиции по изобретению могут действовать системно и/или локально. Для этой цели их можно вводить подходящим способом, таким как, например, парентерально, легочно, назально, подъязычно, лингвально, буккально, ректально, дермально, трансдермально, конъюнктивально, отически или в виде имплантата или стента.

**[0062]** Для этих способов введения фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению, могут вводиться в подходящих лекарственных формах.

**[0063]** Парентеральное введение может быть осуществлено с исключением стадии абсорбции (например, внутривенное, внутриартериальное, интракардиальное, интраспинальное или интралюмбальное) или с включением стадии абсорбции (например, внутримышечное, подкожное, внутрикожное, чрезкожное или внутрибрюшинное). Лекарственными формами, пригодными для парентерального введения, являются, *среди прочего*, инъекционные и инфузионные препараты в виде растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

**[0064]** Формы, пригодные для других путей введения представляют собой, например, фармацевтические формы для ингаляции (например, порошковые ингаляторы, небулайзеры), назальные капли, растворы, спреи, таблетки, пленки/пластинки или капсулы для лингвального, подъязычного или трансбуккального введения, суппозитории, препараты для ушей или глаз, водные суспензии (лосьоны, встряхиваемые смеси), липофильные суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), пасты, пенки, присыпки, имплантаты или стенты.

**[0065]** Соединения по изобретению могут быть преобразованы в заявленные лекарственные формы, т.е. фармацевтические композиции по изобретению. Это может происходить известным по себе способом путем смешивания с инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, такими как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, гуммиарабик, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, вода, вода для инъекций, физиологический раствор, забуференный физиологический раствор, декстроза, глицерин, этанол, пропиленгликоль, полисорбат 80 (Tween-80™), поли(этилен)гликоль 300 и 400 (PEG 300 и 400), пегилированное касторовое масло (например, Cremophor EL), полоксамеры 407 и 188, гидрофильные и гидрофобные носители и их комбинации. Гидрофобные носители включают, например, жировые эмульсии, липиды, пегилированные фосфолипиды, полимерные матрицы, биологически совместимые полимеры, липосферы, везикулы, частицы и липосомы. В описании терминов специально не упоминается питательная среда культур клеток.

**[0066]** Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, при желании, могут также содержать незначительные количества смачивающих агентов (например, додецилсульфат натрия, полиоксиэтиленсорбитан олеат), диспергирующих или эмульгирующих агентов, или буферных агентов для pH, и консервантов. Кроме того, могут быть использованы вспомогательные, стабилизирующие, загущающие, смазывающие и красящие агенты. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены общепринятым способом. Подходящий состав зависит от выбранного способа введения.

**[0067]** В фармацевтических композициях, содержащих соединения формулы (I), массовое соотношение активного ингредиента к носителю обычно находится в диапазоне от 1:20 до 20:1.

**[0068]** При совместном введении с ингибитором  $\beta$ -лактамазы настоящие соединения и ингибитор  $\beta$ -лактамазы могут в комбинации обеспечивать синергетический эффект. Термин "синергетический эффект" означает эффект, получаемый при совместном введении двух или более агентов, который превышает аддитивный эффект, получаемый при

введении агентов по отдельности. Альтернативно, соединение формулы (I) или его соль могут быть введены в качестве отдельного агента во время курса лечения ингибитором  $\beta$ -лактамазы.

**[0069]** "Терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания или состояния является достаточным, чтобы влиять на такое лечение заболевания или состояния, или для облегчения симптома заболевания или состояния. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости, например, от соединения, заболевания, состояния и/или симптомов заболевания, тяжести заболевания или состояния и возраста, веса и/или состояния здоровья пациента, подлежащего лечению.

**[0070]** Как правило, терапевтически эффективное количество соединения по изобретению для взрослых людей составляет примерно от 50 мг до примерно 3000 мг соединения формулы (I). В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество составляет примерно от 100 мг до примерно 2000 мг. В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество составляет примерно от 500 мг до примерно 1200 мг. Как правило, указанные дозы (указанные количества) вводятся от 1 до 4 раз в день. В одном варианте осуществления дозы вводятся 3 раза в день. В некоторых случаях может возникнуть необходимость использовать дозы, выходящие за эти пределы.

**[0071]** Термины "доза", "разовая доза", "разовая дозировка" или "эффективная доза" относятся к физически дискретным единицам, которые содержат заданное количество активного ингредиента, рассчитанного для оказания желательного терапевтического эффекта.

**[0072]** Настоящее изобретение дополнительно относится к лекарственным средствам, которые содержат по меньшей мере одно соединение по изобретению, обычно вместе с одним или более инертным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, а также к их применению для вышеупомянутых целей. Композиции могут иметь форму инъекционных препаратов, суспензий, эмульсий, таблеток с покрытием, гранул, желатиновых капсул, капсул, содержащих жидкости, порошков, гранул, составов с

замедленным высвобождением, суппозиториях, аэрозолей, спреев, мазей, кремов или любую другую форму, пригодную для применения.

#### Способы лечения

**[0073]** Настоящее изобретение также относится к применению соединений по изобретению для лечения, предотвращения и/или профилактики заболеваний, вызываемых бактериями, особенно грамотрицательными бактериями.

**[0074]** Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединений по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения, предотвращения и/или профилактики заболеваний, особенно бактериальных инфекций.

**[0075]** Соответственно, настоящее изобретение включает способы лечения, предотвращения и/или профилактики бактериальной инфекции посредством введения соединений по изобретению нуждающемуся в этом субъекту.

**[0076]** В одном варианте осуществления способы по изобретению включают введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений формулы (I), как определено в настоящем описании, субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, или субъекту, подверженному риску развития бактериальной инфекции.

**[0077]** В другом варианте осуществления способы по изобретению включают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений формулы (I), как определено в настоящем описании, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, или субъекту, подверженному риску развития бактериальной инфекции.

**[0078]** В дополнительном варианте осуществления способы по изобретению включают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей (i) одно или более соединений формулы (I), как определено в настоящем описании, (ii) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и (iii) один или более ингибиторов  $\beta$ -лактамазы, субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, или субъекту, подверженному риску развития бактериальной инфекции. В этом последнем

варианте осуществления ингибиторы  $\beta$ -лактамазы могут быть, например, выбраны из формулы (1<sup>a</sup>)–(1<sup>z</sup>).

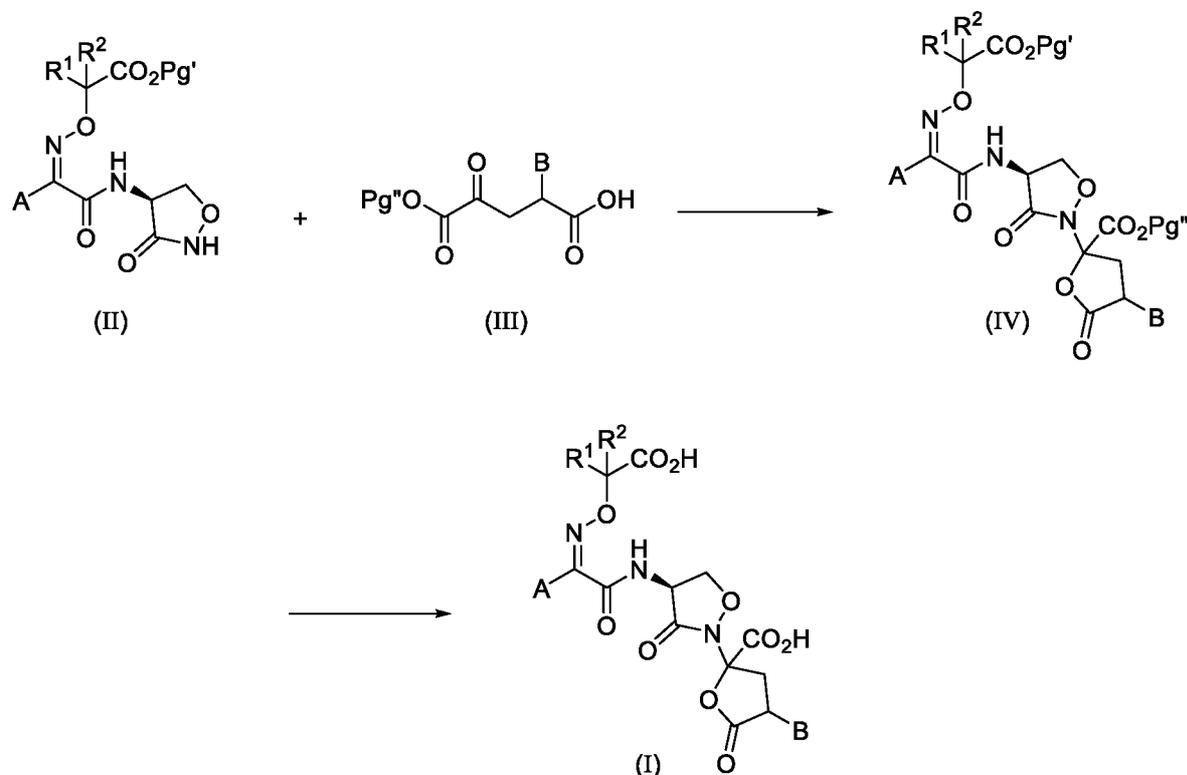
**[0079]** Соединения по изобретению обладают превосходным антибактериальным спектром в отношении грамотрицательных бактерий. Соединения по настоящему изобретению особенно полезны при лечении людей и в ветеринарной медицине для профилактики, предотвращения и/или лечения местных и системных инфекций. Таким образом, в каждом из вариантов осуществления и аспектов изобретения субъект представляет собой человека, не являющегося человеком примата, птицу, лошадь, корову, козу, овцу, домашнее животное, такое как собака, кошка или грызун, или другое млекопитающее.

**[0080]** Примеры бактерий, в отношении которых соединения по изобретению будут обладать антибактериальной активностью, включают, но не ограничиваются ими, *Enterobacterales*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas* spp., *Citrobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Campylobacter* spp., *Helicobacter* spp., *Vibrio* spp., *Bordetella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Francisella* spp., *Burkholderia* spp., *Clostridia* spp., *Alcaligenes* spp., *Moraxella* spp., *Proteus* spp., *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp., *Achromobacter* spp. и *Erwinia* spp.

#### Способы изготовления

**[0081]** Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений формулы (I). Приведенная ниже схема 1 иллюстрирует общий способ получения, и ее не следует считать ограниченной каким-либо конкретным соединением, описанным в настоящем документе.

Схема 1



**[0082]** Pg' и Pg'' в формулах (II), (III) и (IV) обозначают защитные группы для карбоксила, часто используемые в химии β-лактамов для защиты карбоксильных групп.

**[0083]** Защитные группы для карбоксила Pg' и Pg'' могут представлять собой остаток образующего сложный эфир алифатического или арилифатического спирта.

**[0084]** Примеры защитных групп для карбоксила включают *изопропил*, *трет-бутил*, *метоксиметил*, *этоксиметил*, *изобутоксиметил*, *ацетоксиметил*, *пропионилоксиметил*, *бутирилоксиметил*, *пивалоилоксиметил*, *1-метоксикарбонилоксиэтил*, *1-этоксикарбонилоксиэтил*, *п-метоксибензил*, *бензил*, *о-нитробензил*, *п-нитробензил*, *2,4-динитробензил*, *бензгидрил*, *фталидил* и *аллил*.

**[0085]** В любом из промежуточных продуктов для получения формулы (I), если в молекуле присутствует аминогруппа, следует понимать, что она должна быть защищена подходящей защитной группой для аминогруппы, обычно используемой в химии β-лактамов.

**[0086]** Примеры защитных групп для аминогруппы включают *тритил*, *п-нитробензилоксикарбонил (PNZ)*, *трет-бутоксикарбонил (Boc)* и тому подобные.

**[0087]** Аналогичным образом, следует понимать, что гидроксигруппы катехоловой или гидроксипиридоновой структуры, присутствующие в формулах (III) и (IV), должны быть защищены подходящими защитными группами для гидроксигруппы.

**[0088]** Примеры подходящих защитных групп для гидроксигруппы включают, но не ограничиваются ими, бензиловый эфир, дифенилметилловый эфир и дифенилметилленкеталь.

**[0089]** Защитные группы могут быть сняты любым удобным способом, описанным в литературе или известным специалисту-химику как подходящий для удаления интересующей защитной группы, причем такие способы выбирают так, чтобы добиться удаления защитной группы с минимальным влиянием на какие-либо другие группы в молекуле.

**[0090]** Снятие защитных групп для карбоксильной группы, защитных групп для аминогруппы и защитных групп для гидроксигруппы катехольной или гидроксипиридоновой структуры промежуточного продукта (IV) может быть осуществлено с помощью общепринятой методики, такой как обработка кислотой или восстановителем. В случае кислоты примеры кислот включают трифторуксусную кислоту, муравьиную кислоту, уксусную кислоту и соляную кислоту. Примеры применяемой кислоты Льюиса включают эфир трифторида бора, хлорид цинка, четыреххлористое олово, хлорид алюминия, четыреххлористый титан или трихлорид бора.

**[0091]** Если снятие проводится путем каталитического гидрогенолиза, может быть применена любая методика с использованием палладиевых или платиновых катализаторов.

**[0092]** Снятие защитных групп для карбоксильной группы, защитных групп для гидроксильной группы катехольной и гидроксипиридоновой структуры и защитных групп для аминогруппы может предпочтительно проводиться одновременно или поэтапно.

**[0093]** Также настоящее изобретение охватывает способы получения специфических фрагментов, таких как соединения (IIIa') и (IIIa'') формулы (III) на схеме 1, как описано на следующих схемах 2 и 3, соответственно, которые иллюстрируют только общий способ

получения и получение какого-либо конкретного соединения, описанного в настоящем документе, не ограничено ими.

Схема 2

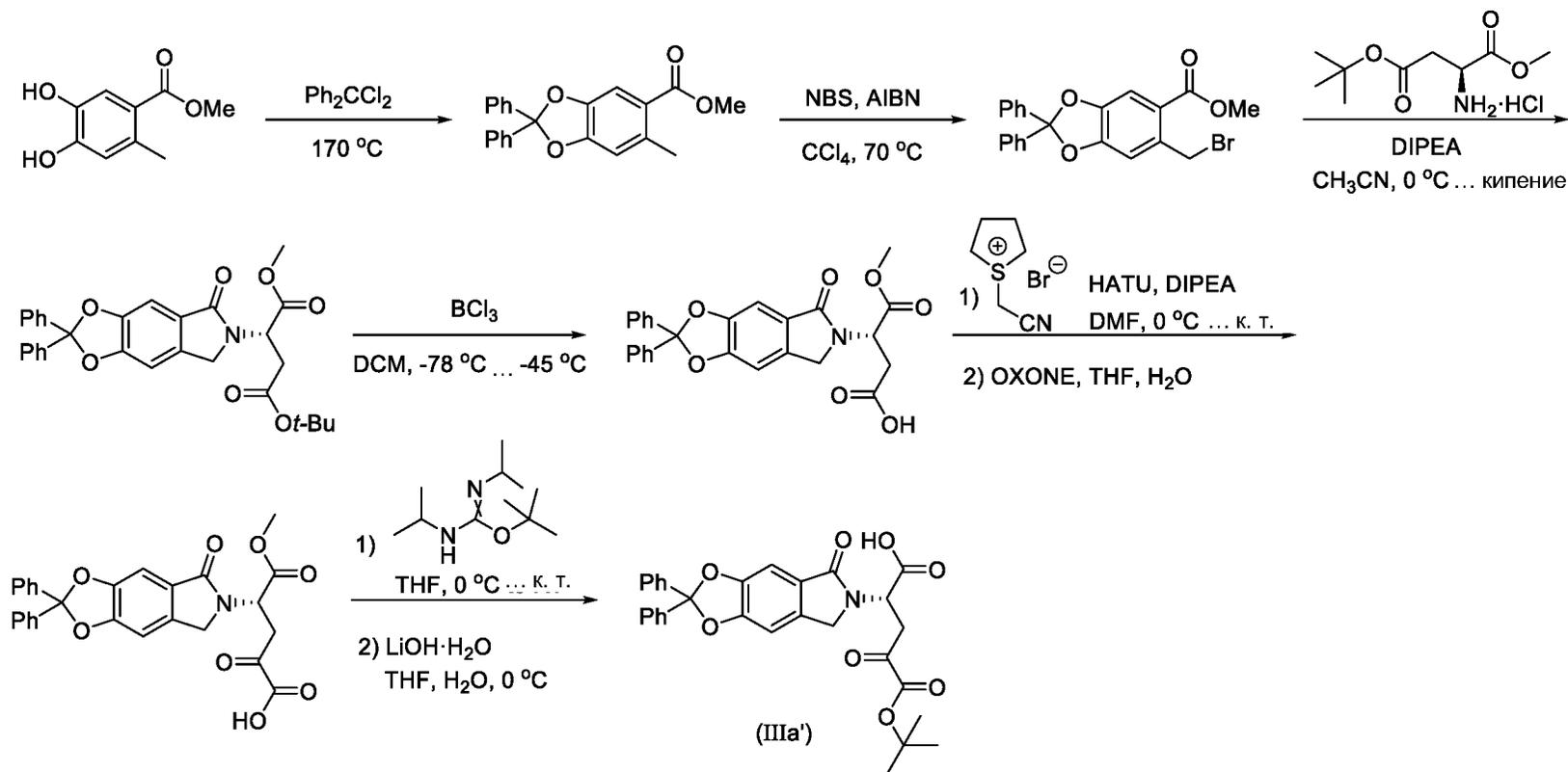
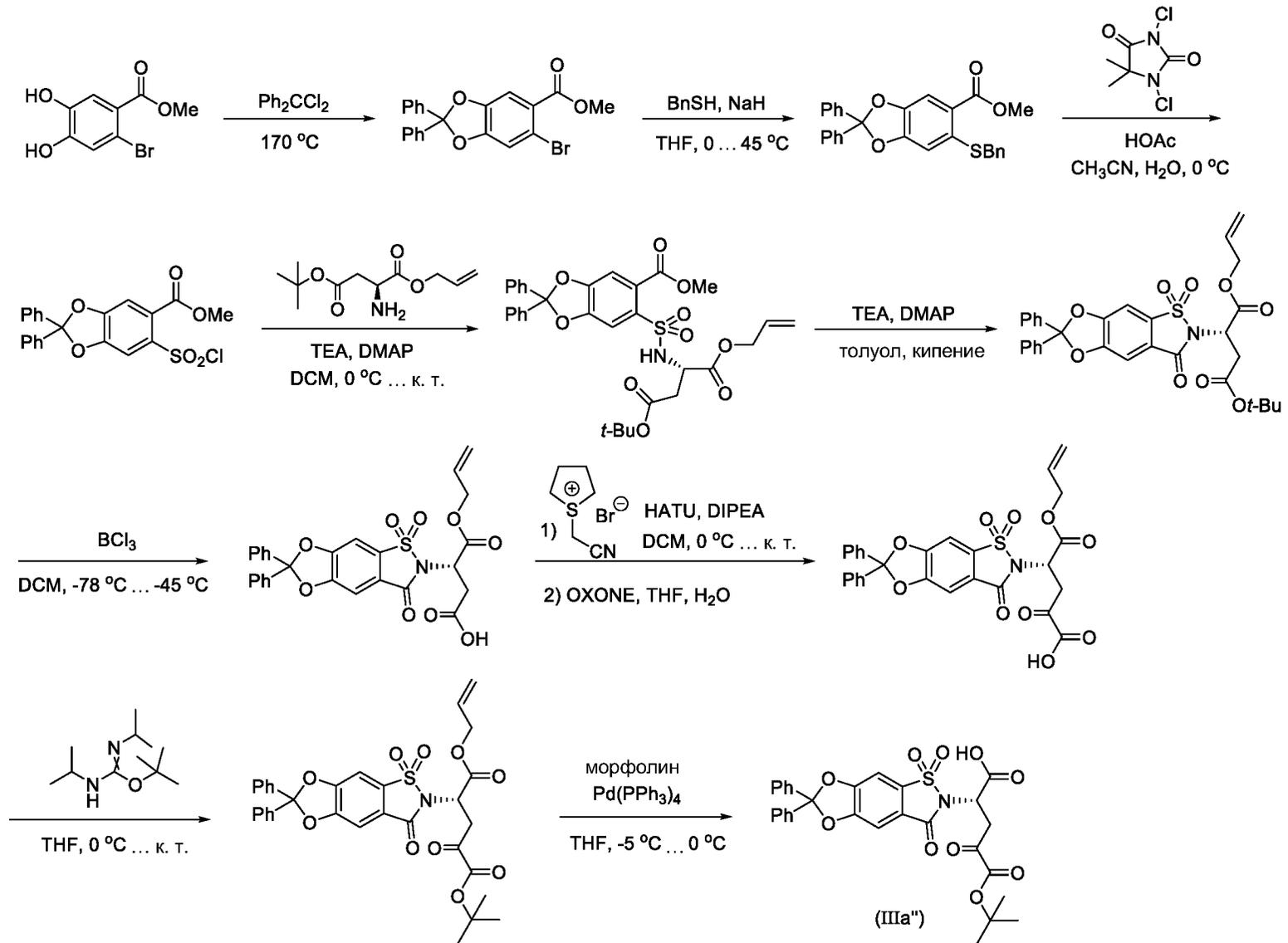


Схема 3



**[0094]** Соединения по настоящему изобретению могут быть получены путем снятия защитных групп с соединений формулы (IV) в кислотной среде и при каталитическом гидрогенолизе.

**[0095]** Кислотная среда может включать обработку соединений формулы (IV) трихлоридом бора, муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой или соляной кислотой при температуре от -78 °С до 100 °С в течение периодов времени от 10 мин до 16 часов. Трихлорид бора предпочтительно используют при температуре от -78 °С до -20 °С в течение 1-3 часов.

**[0096]** Соединения формулы (II) могут быть синтезированы в соответствии со следующими литературными источниками, которые в полном объеме включены в настоящий документ путем ссылки: Chem. Pharm. Bull., 1990, Vol. 38, No. 11, pp. 116-122; J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1987, (2), pp. 62-63; J. Med. Chem., 2014, Vol. 57, pp. 3845 – 3855 или путем адаптации ссылочных процедур известным специалисту в данной области путем.

**[0097]** Замещенные эфиры 2-оксоглутаровой кислоты формулы (III) могут быть синтезированы в соответствии со следующим литературным источником: J. Med. Chem., 2014, Vol. 57, pp. 3845 – 3855 или путем адаптации ссылочных процедур известным специалисту в данной области путем. Получение конкретных фрагментов, таких как (IIIa') и (IIIa''), показано соответственно в схеме 2 и схеме 3.

**[0098]** Реакция присоединения промежуточного продукта формулы (II) с промежуточным продуктом формулы (III) обычно протекает в инертных растворителях в присутствии связующего реагента и, где применимо, с добавлением основания при температуре в диапазоне от -20 °С до 80 °С в течение 1-24 часов, предпочтительно при температуре 20–30 °С в течение ночи. Инертные растворители включают, например, дихлорметан (ДХМ), толуол, тетрагидрофуран (ТГФ), 1,4-диоксан, *N,N*-диметилформамид (ДМФА), *N,N*-диметилацетамид (DMA), *N*-метилпирролидин-2-он (NMP) и ацетонитрил, а также смеси вышеупомянутых растворителей. Предпочтительным растворителем является тетрагидрофуран.

**[0099]** Подходящие связующие реагенты включают, например, карбодиимиды, такие как *N,N'*-диэтил-, *N,N'*-дипропил-, *N,N'*-диизопропил-, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид, *N*-этил-*N'*-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (EDC), карбонилдиимдазол (CDI), *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроний гексафторфосфат (HBTU) или *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроний гексафторфосфат (HATU) или 1-гидроксibenзотриазол (HOBT) или (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (BOP), или (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат (PyBOP), или *N*-гидроксисукцинимид, а также смеси вышеупомянутых связующих реагентов с добавлением или без добавления основания. Подходящие основания включают, например, карбонаты и бикарбонаты, триэтиламин, диизопропилэтиламин, *N*-метилморфолин, *N*-метилпиперидин или 4-диметиламинопиридин.

**[0100]** Реакция обычно протекает в одном растворителе или в смесях растворителей при температуре от 0 °C до 100 °C в течение 1-24 часов. Подходящие протонные растворители включают, например, метанол, этанол, изопропанол, трет-бутанол, воду. Растворители, подходящие для образования смесей, включают, например, дихлорметан, трихлорметан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил и *N,N*-диметилформаид.

### Примеры

**[0101]** Как указано выше, настоящее изобретение также включает способы получения соединений формулы (I). В примерах ниже описаны конкретные методики получения некоторых из конкретных соединений, указанных в таблице 1.

**[0102]** В приведенном ниже описании для обозначения конкретных значений используются следующее:

Ac:	ацетил
br:	уширенный (спектральный)
Woc:	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Bn:	бензил

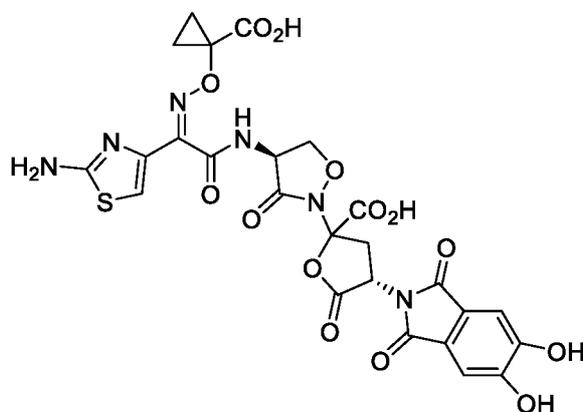
d:	дублет (спектральный)
DBU:	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCM (ДХМ):	дихлорметан
DCC:	<i>N,N'</i> -дициклогексилкарбодиимид
DI:	деионизированный
DIC:	<i>N,N'</i> -диизопропилкарбодиимид
DIPEA:	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMA:	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMAP:	4-диметиламинопиридин
DMF (ДМФА):	<i>N,N</i> -диметилформаид
DMSO (ДМСО):	диметилсульфоксид
ч:	час(ы)
HATU:	1-[бис(диметиламино)метилеи]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i> ]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат
m:	мультиплет (спектральный)
мин:	минута(-ы)
MW:	микроволновой
NHS:	<i>N</i> -гидроксисукцинимид
Ph:	фенил
s:	синглет (спектральный)
t:	триплет (спектральный)
<i>t</i> -Bu:	<i>трет</i> -бутил
TBSCl:	<i>трет</i> -бутилдиметилсилилхлорид
TEA (ТЭА):	триэтиламин
THF (ТГФ):	тетрагидрофуран
TMEDA:	тетраметилэтилендиамин

TMS: триметилсилильная группа

TMSCN: триметилсилилцианид

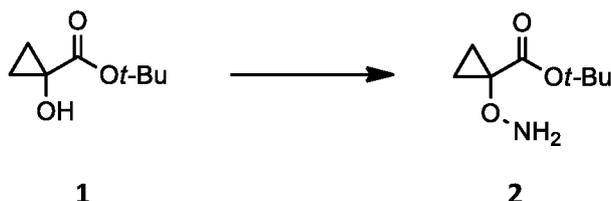
### Пример 1

**[0103]** (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[1-карбоксициклопропил)окси]имино}ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 1**, таблица 1)



**Соединение 1**

**[0104]** Стадия 1: *трет*-бутил-1-(аминоокси)циклопропан-1-карбоксилат (**2**)

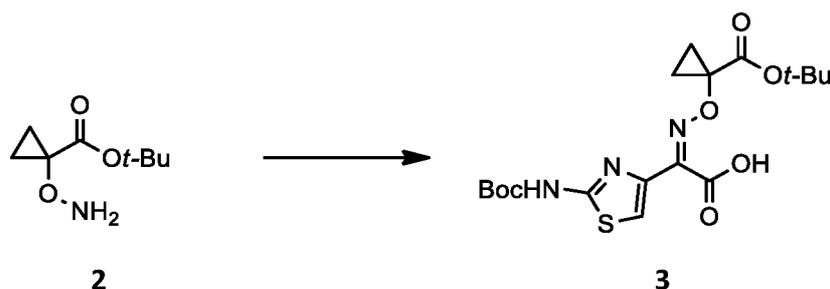


**[0105]** Раствор *трет*-бутил-1-гидроксициклопропан-1-карбоксилата **1** (4,86 г, 30,72 ммоль) в безводном ТГФ (120 мл) охлаждали до 0-5 °С и добавляли *О*-дифенилфосфинилгидроксиламин (9,32 г, 39,97 ммоль), затем *трет*-бутоксид натрия (3,84 г, 39,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0-10 °С, а затем добавляли гексаны (30 мл) и рассол (75 мл). Полученную суспензию перемешивали при 15-25 °С в течение 30 мин. Выпавшие в осадок твердые вещества удаляли фильтрованием и промывали 10% раствором этилацетата в смеси гексанов. Органическую фазу фильтрата

отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали смесью гексанов и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-1-(аминоокси)циклопропан-1-карбоксилата **2** (5,02 г, 94%) в виде желтого масла.

**[0106]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.78 (br s, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.34 – 1.28 (m, 2H), 1.22 – 1.16 (m, 2H).

**[0107]** Стадия 2: (2*Z*)-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{[1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси}имино)уксусная кислота (**3**)



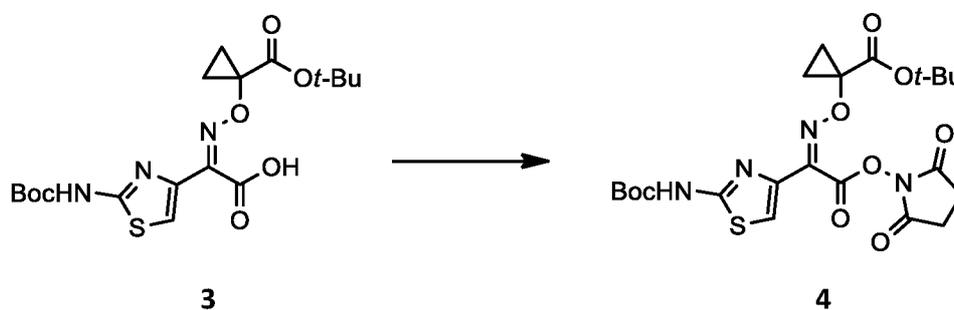
**[0108]** К раствору *трет*-бутил-1-(аминоокси)циклопропан-1-карбоксилата **2** (5,92 г, 34,18 ммоль) в MeOH (100 мл) добавили {2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{(оксо)уксусную кислоту (8,46 г, 31,07 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали до половины ее объема и гасили добавлением воды (100 мл) и 0,5 М раствора HCl (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом, объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (50 мл) и медленно добавляли воду до тех пор, пока осадок больше не образовывался. Полученную суспензию перемешивали при 0-10 °C в течение 15 мин, осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали на воздухе с получением (2*Z*)-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-

4-ил}{[1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси}имино)уксусной кислоты **3** (12,20 г, 92%) в виде беловатого твердого вещества.

[0109]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.91 (br s, 1H), 11.78 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.41 – 1.31 (m, 11H), 1.27 – 1.19 (m, 2H).

[0110] МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  428.1

[0111] Стадия 3: *трет*-бутил 1-{{{[*Z*]-1-(2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]-2-оксоэтилиден)амино]окси}циклопропан-1-карбоксилат (**4**)

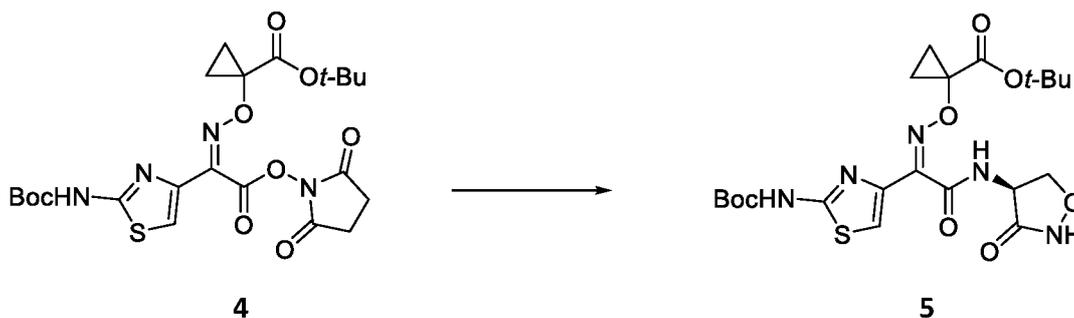


[0112] К смеси (2*Z*)-{2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{[1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси}имино)уксусной кислоты **3** (10,93 г, 25,57 ммоль) и NHS (3,53 г, 30,67 ммоль) в безводном ДХМ (120 мл) медленно добавляли DIC (4,59 мл, 29,64 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин, затем при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную суспензию отфильтровывали, твердые вещества промывали ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток обрабатывали смесью метанола (50 мл) и гептана (40 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем при ~10 °С еще в течение 30 мин и затем отфильтровывали с получением *трет*-бутил 1-{{{[*Z*]-1-(2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]-2-оксоэтилиден)амино]окси}циклопропан-1-карбоксилата **4** (13,50 г, 100%) в виде белого твердого вещества.

[0113]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.36 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 2.99 – 2.83 (m, 4H), 1.54 (s, 9H), 1.51 – 1.45 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

[0114] МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  525.0

**[0115]** Стадия 4: *tert*-бутил 1-{{{Z}}-(1-{2-{{*tert*-бутоксикарбонил}амино}-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-{{{4S}}-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино}этилиден)амино}окси}циклопропан-1-карбоксилат (**5**)



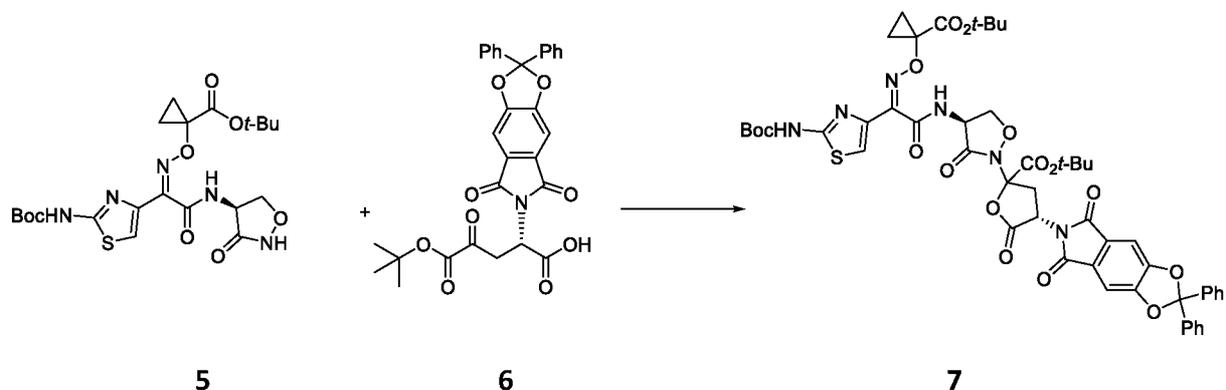
**[0116]** К раствору *tert*-бутил 1-{{{Z}}-(1-{2-{{*tert*-бутоксикарбонил}амино}-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[2,5-диоксопирролидин-1-ил]окси]-2-оксоэтилиден)амино}окси}циклопропан-1-карбоксилата **4** (13,50 г, 25,57 ммоль) и L-цикloserина (3,13 г, 30,66 ммоль) в безводном ДМФА (140 мл) добавили DIPEA (5,34 мл, 30,72 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре 45 °С в течение 18 ч, затем концентрировали до высыхания при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 2,5% метанола в ДХМ с последующей тритурацией с использованием ДХМ и смеси гексанов с получением *tert*-бутил 1-{{{Z}}-(1-{2-{{*tert*-бутоксикарбонил}амино}-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-{{{4S}}-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино}этилиден)амино}окси}циклопропан-1-карбоксилата **5** (5,56 г, 43%) в виде белого твердого вещества.

**[0117]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11.81 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 9.00 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.90 (d,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 4.58 (t,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.34 – 1.18 (m, 4H).

**[0118]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  534.1

**[0119]** Стадия 5: *tert*-бутил (4S)-2-[[4S]-4-[[2Z]-2-{2-{{*tert*-бутоксикарбонил}амино}-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[1-(*tert*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси]имино)ацетил]амино}-3-

оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилат (**7**)

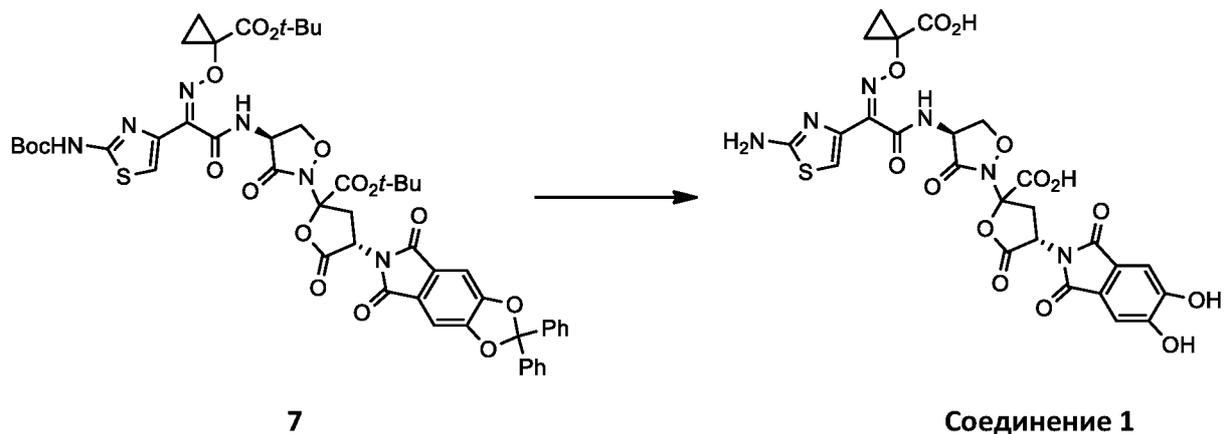


**[0120]** К раствору *tert*-бутил 1-[[[*Z*]-[1-(2-[[*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-оксо-2-[[[4*S*]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино]этилиден)амино]окси]циклопропан-1-карбоксилата **5** (1,04 г, 2,03 ммоль) и (2*S*)-5-*tert*-бутоксид-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **6** (1,10 г, 2,02 ммоль, полученной, как описано в J. Med. Chem., 2014, Vol. 57, pp. 3845-3855) в безводном ТГФ (60 мл) добавили DMAP (50 мг, 0,41 ммоль) и затем DCC (585 мг, 2,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 30% ДХМ в смеси гексанов, выпавшие в осадок твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 35% этилацетата в смеси гексанов с получением *tert*-бутил (4*S*)-2-[[[4*S*]-4-[[[*Z*]-2-(2-[[*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[[[1-(*tert*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси]имино)ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **7** (720 мг, 34%) в виде коричневой пены.

**[0121]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 – 8.56 (m, 1H), 8.56 – 8.26 (m, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 4H), 7.46 – 7.35 (m, 7H), 7.30 (d, *J* = 1.1 Гц, 2H), 5.38 (m, 1H), 5.21 – 4.81 (m, 2H), 4.40 – 4.19 (m, 1H), 3.70 – 3.28 (m, 1H), 2.93 – 2.70 (m, 1H), 1.66 – 1.46 (m, 21H), 1.46 – 1.30 (m, 10H).

**[0122]** МС (ИЭР) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> 1059.4

**[0123]** Стадия 6: (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[1-(*tert*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 1**, таблица 1)



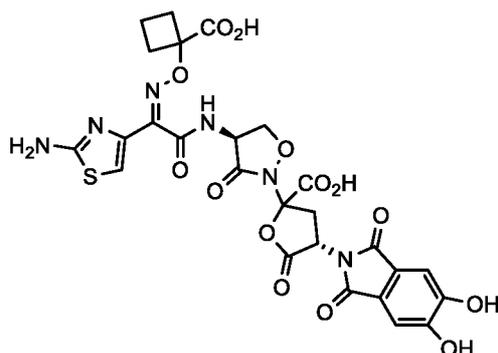
**[0124]** К раствору *tert*-бутил (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-{2-[[*tert*-бутоксикарбонил]амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[[1-(*tert*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **7** (562 мг, 0,54 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл) добавляли по каплям раствор  $\text{VCl}_3$  (1,0 М в ДХМ, 4,34 мл, 4,34 ммоль) при  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при температуре от  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  до  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 2,5 ч. Затем к реакционной смеси при температуре  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  добавляли смесь  $\text{NaHCO}_3$  (873 мг) и  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (273,5 мг), растворенную в воде (47 мл). Холодную баню заменяли ледяной баней, полученную гетерогенную смесь перемешивали при температуре от 0 до  $5\text{ }^\circ\text{C}$  до оттаивания водной фазы (~40 мин), и тщательно разделяли фазы. Водный слой отфильтровывали с помощью шприцевого фильтра с диаметром мембраны 1,0 мкм и непосредственно подвергали С18-обратнофазной колоночной хроматографии с использованием системы Biotage и градиента от 0 до 30% 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **соединения 1** (182 мг, 51%) в виде беловатого твердого вещества.

**[0125]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, смесь  $\text{D}_2\text{O}$  и  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.25 (s, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 5.45 – 5.18 (m, 1H), 5.18 – 5.02 (m, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 1H), 4.31 – 4.19 (m, 1H), 3.60 – 3.24 (m, 1H), 2.92 – 2.65 (m, 1H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.45 – 1.33 (m, 2H). Обмениваемых протонов в  $\text{D}_2\text{O}$  не наблюдалось.

**[0126]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  661.1

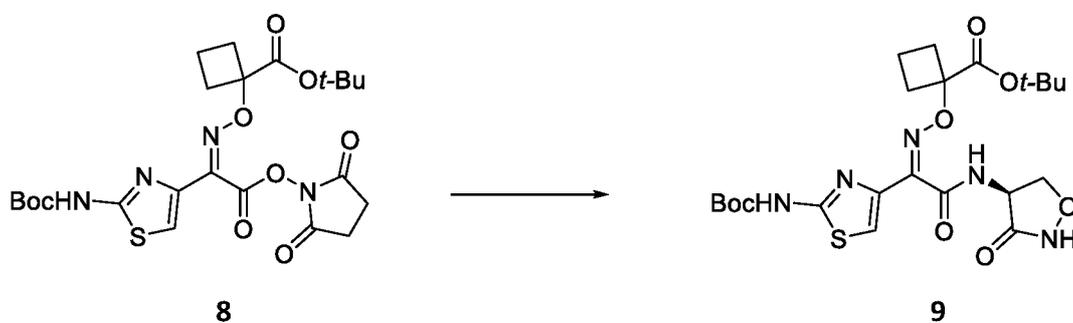
### Пример 2

**[0127]** (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[1-карбоксициклобутил)окси]имино] ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 4**, таблица 1)



**Соединение 4**

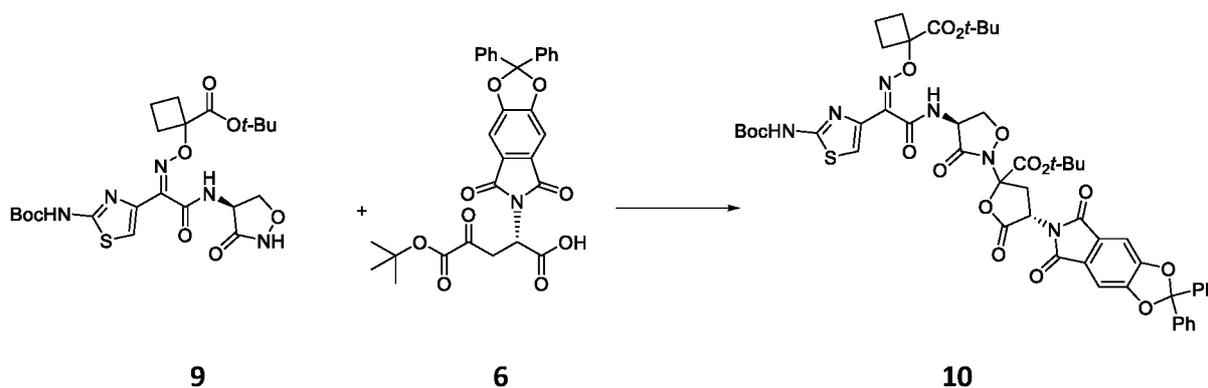
**[0128]** Стадия 1: *трет*-бутил 1-[[[Z]-[1-[2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-оксо-2-[[[4S]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино]этилиден)амино]окси]циклобутан-1-карбоксилат (**9**)



**[0129]** К раствору *трет*-бутил 1-{{{[Z]}-(1-{2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]-2-оксоэтилиден)амино}окси}циклобутан-1-карбоксилата **8** (11,0 г, 20,42 ммоль), полученного, как описано в WO 2012/073138), и L-цикloserина (2,5 г, 24,51 ммоль) в безводном ДМФА (110 мл) при перемешивании добавляли DIPEA (4,23 мл, 24,51 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при температуре 45 °С в течение ночи, затем концентрировали до высыхания при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 3% MeOH в ДХМ и получали *трет*-бутил 1-{{{[Z]}-(1-{2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-оксо-2-[[4S]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино}этилиден)амино}окси}циклобутан-1-карбоксилат **9** (4,5 г, 42%) в виде беловатого твердого вещества.

**[0130]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11.83 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 9.10 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.60 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 2.46 – 2.33 (m, 2H), 2.32 – 2.14 (m, 2H), 1.94 – 1.70 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (s, 9H).

**[0131]** Стадия 2: *трет*-бутил (4S)-2-[(4S)-4-{{{[Z]}-2-{2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклобутил]окси]имино)ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксол[4,5-f]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилат (**10**)



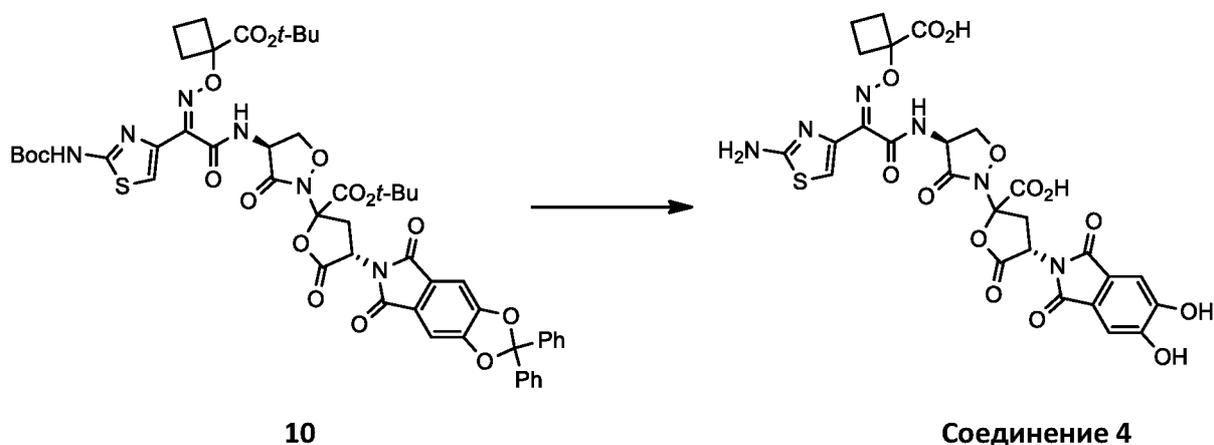
**[0132]** К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 1-{{{[Z]}-(1-{2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-оксо-2-[[4S]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино}этилиден)амино}окси}циклобутан-1-карбоксилата **9** (1,0 г, 1,84 ммоль) и (2S)-5-

*трет*-бутоксид-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **6** (1,06 г, 2,02 ммоль, получена, как описано в J. Med. Chem., 2014, Vol. 57, pp. 3845-3855) в безводном ДХМ (30 мл) добавляли DCC (0,53 г, 2,58 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем отфильтровывали для удаления выпавших в осадок твердых веществ. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 35% этилацетата в смеси гексанов с получением *трет*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[[(2*Z*)-2-{[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклобутил]окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **10** (1,0 г, 57%) в виде твердого вещества серого цвета.

**[0133]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 – 8.25 (m, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 4H), 7.45 – 7.36 (m, 6H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 5.44 – 5.31 (m, 1H), 5.19 – 4.95 (m, 1H), 4.94 – 4.81 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.49 – 3.24 (m, 1H), 2.94 – 2.74 (m, 1H), 2.65 – 2.43 (m, 4H), 2.14 – 1.90 (m, 2H), 1.58 – 1.50 (m, 18H), 1.48 (s, 9H).

**[0134]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  1073.4

**[0135]** Стадия 3: (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[[(2*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 4**, таблица 1)



**[0136]** Перемешиваемый раствор *трет*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[2*Z*]-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклобутил]окси]имино)ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксолон[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **10** (300 мг, 0,28 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) охлаждали до -50 °С в атмосфере азота. Через 10 минут добавляли по каплям раствор  $\text{BCl}_3$  в ДХМ (1,0 М, 2,28 мл, 2,28 ммоль) в течение 10 минут, поддерживая внешнюю температуру на уровне -50 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре от -50 °С до -40 °С в течение 2,5 ч, затем добавляли 25,2 мл буферного раствора (приготовленного путем растворения 776 мг  $\text{NaHCO}_3$  и 243 мг  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  в 42 мл питьевой воды) при температуре -50 °С. Холодную баню заменяли ледяной баней, полученную гетерогенную смесь перемешивали при температуре от 0 до 5 °С до тех пор, пока водная фаза не оттаивала (~30 мин), и тщательно разделяли фазы. Водный слой отфильтровывали с помощью шприцевого фильтра с диаметром мембраны 1,0 мкм и непосредственно подвергали С18-обратнофазной колоночной хроматографии с использованием системы Biotage и градиента от 0 до 30% 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **соединения 4** (105 мг, 55%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

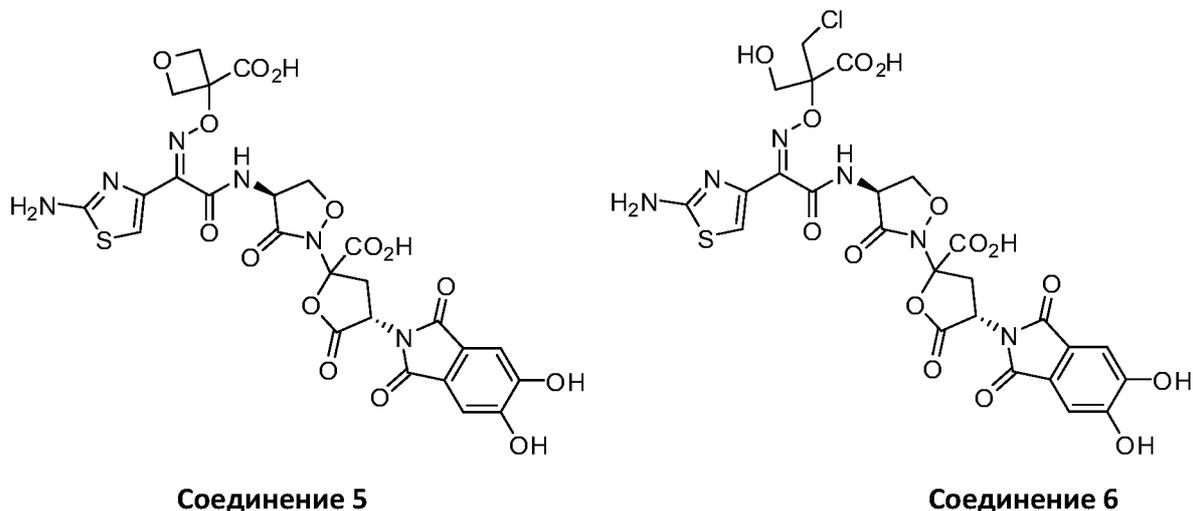
**[0137]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, смесь  $\text{D}_2\text{O}$  и  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.43 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 5.62 – 5.52 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.53 – 4.40 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 2.58 – 2.41 (m, 2H), 2.21 – 1.96 (m, 2H). Обмениваемых протонов в  $\text{D}_2\text{O}$  не наблюдалось.

**[0138]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  675

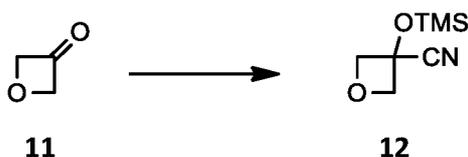
### Пример 3

**[0139]** (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[2*Z*]-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[3-карбоксийоксетан-3-ил)окси]имино)ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 5**, таблица 1) и (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[2*Z*]-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[2-карбокси-1-хлор-3-гидроксипропан-2-ил)окси]имино)ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил ]-4-(5,6-

дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 6**, таблица 1)



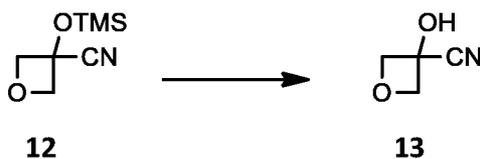
**[0140]** Стадия 1: 3-[(триметилсилил)окси]оксетан-3-карбонитрил (**12**)



**[0141]** К  $\text{LiClO}_4$  (14,70 г, 138,18 ммоль) добавляли оксетан-3-он **11** (8,10 мл, 138,18 ммоль) и затем  $\text{TMSCN}$  (22,0 мл, 175,85 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли ДХМ и отфильтровывали. Фильтрат промывали водой, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой 3-[(триметилсилил)окси]оксетан-3-карбонитрил **12** (22,05 г, 93%) получали в виде коричневого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**[0142]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.95 – 4.84 (m, 2H), 4.78 – 4.64 (m, 2H), 0.43 – 0.20 (s, 9H).

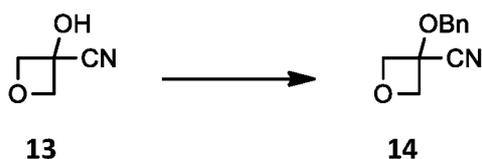
**[0143]** Стадия 2: 3-гидроксиоксетан-3-карбонитрил (**13**)



**[0144]** К перемешиваемому раствору 3-[(триметилсилил)окси]оксетан-3-карбонитрила **12** (22,05 г, 128,74 ммоль) в ТГФ (130 мл) медленно добавляли 2 М раствор HCl (130 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем насыщали твердым NaCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток тритурировали с помощью ДХМ и смеси гексанов с получением 3-гидроксиоксетан-3-карбонитрила **13** (11,12 г, 87%) в виде беловатого продукта.

**[0145]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.48 (s, 1H), 4.96 – 4.71 (m, 2H), 4.68 – 4.38 (m, 2H).

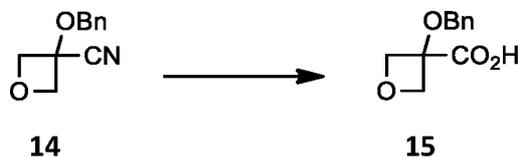
**[0146]** Стадия 3: 3-(бензилокси)оксетан-3-карбонитрил (**14**)



**[0147]** К раствору 3-гидроксиоксетан-3-карбонитрила **13** (6,69 г, 67,51 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли NaOH (порошок, 8,10 г, 202,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем охлаждали до 5-10 °С (на бане с холодной водой) и добавляли бензилбромид (12,05 мл, 101,31 ммоль) и затем *n*-Bu<sub>4</sub>Nl (2,50 г, 6,77 ммоль). Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 19 ч. Затем реакцию гасили водой, смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 8% этилацетата в смеси гексанов. Полученный продукт тритурировали с помощью смеси гексанов с получением чистого 3-(бензилокси)оксетан-3-карбонитрила **14** (2,61 г, 20%) в виде белого кристаллического вещества.

**[0148]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 – 7.32 (m, 5H), 4.85 (d,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 4.74 – 4.61 (m, 4H).

[0149] Стадия 4: 3-(бензилокси)оксетан-3-карбоновая кислота (**15**)

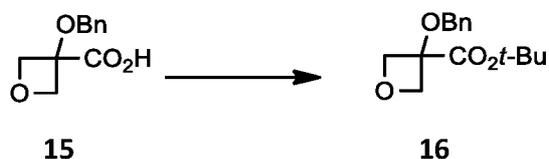


[0150] К раствору 3-(бензилокси)оксетан-3-карбонитрила **14** (5,51 г, 29,12 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли водный раствор NaOH (2 M, 29,2 мл). Реакционную смесь нагревали при температуре рефлюкса в течение 6 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Водный раствор охлаждали до 0 °С и подкисляли до pH ~2 с использованием 1 M водного раствора HCl. Выпавшее в осадок белое твердое вещество собирали фильтрованием и затем растворяли 10% MeOH в ДХМ. Полученный раствор высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(бензилокси)оксетан-3-карбоновой кислоты **15** (5,30 г, 87%) в виде белого твердого вещества.

[0151]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.42 (br s, 1H), 7.46 – 7.19 (m, 5H), 4.76 (d,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 4.59 (d,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 4.47 (s, 2H).

[0152] МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}-1]^-$  207.0

[0153] Стадия 5: *tert*-бутил-3-(бензилокси)оксетан-3-карбоксилат (**16**)

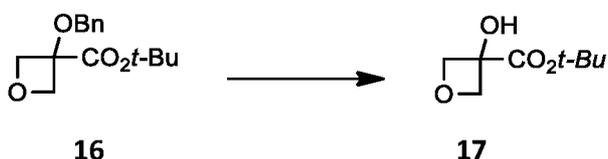


[0154] К перемешиваемому раствору 3-(бензилокси)оксетан-3-карбоновой кислоты **15** (5,30 г, 25,46 ммоль) в безводном ТГФ (80 мл) медленно добавляли *tert*-бутил *N,N'*-диизопропилкарбамимидат (15 мл, 57,6 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин и затем при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток

обрабатывали 25% ДХМ в смеси гексанов и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме, сырую смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 8% этилацетата в смеси гексанов с получением *трет*-бутил-3-(бензилокси)оксетан-3-карбоксилата **16** (5,65 г, 84%) в виде белого твердого вещества.

[0155]  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 – 7.30 (m, 5H), 4.92 – 4.87 (m, 2H), 4.76 – 4.71 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 1.58 (s, 9H).

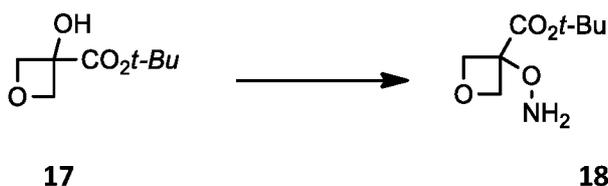
[0156] Стадия 6: *трет*-бутил-3-гидроксиоксетан-3-карбоксилат (**17**)



[0157] К раствору *трет*-бутил-3-(бензилокси)оксетан-3-карбоксилата **16** (5,65 г, 21,38 ммоль) в смеси этилацетата и MeOH (1:1, 120 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20 мас.%, 1,30 г). Реакционную смесь трижды продували водородом, затем встряхивали при комнатной температуре под давлением водорода (50 psi) в течение 5 ч и отфильтровывали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 30% этилацетата в смеси гексанов с получением *трет*-бутил-3-гидроксиоксетан-3-карбоксилата **17** (3,31 г, 89%) в виде белого твердого вещества.

[0158]  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.88 (d,  $J = 6.9$  Гц, 2H), 4.75 (d,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 3.75 (s, 1H), 1.60 (s, 9H).

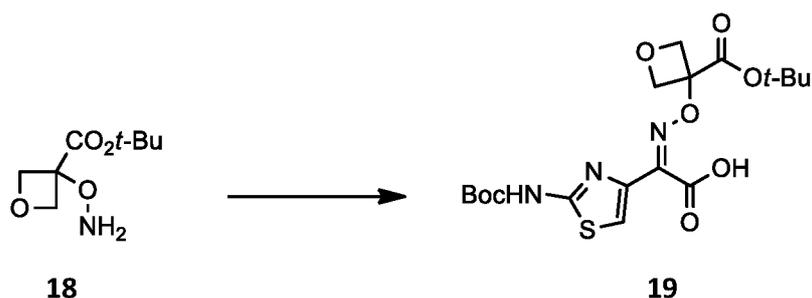
[0159] Стадия 7: *трет*-бутил-3-(аминоокси)оксетан-3-карбоксилат (**18**)



**[0160]** К раствору *трет*-бутил-3-гидроксиоксетан-3-карбоксилата **17** (3,31 г, 19,0 ммоль) и *O*-дифенилфосфинилгидроксиламина (5,32 г, 22,81 ммоль) в безводном ТГФ (90 мл) добавляли *трет*-бутоксид натрия (2,19 г, 22,79 ммоль) при 0-5 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре 0-5 °С в течение 2 ч, затем добавляли рассол (50 мл) и смесь гексанов (30 мл), полученную смесь перемешивали при температуре 15-25 °С в течение 30 мин. Выпавшие в осадок твердые вещества удаляли фильтрованием и промывали 30% этилацетатом в смеси гексанов. Два слоя двухфазного фильтрата разделяли, водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали смесью гексанов, полученную смесь отфильтровывали, фильтрат концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-3-(аминоокси)оксетан-3-карбоксилата **18** (3,41 г, 95%) в виде желтого твердого вещества.

**[0161]** <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.88 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Гц, 2H), 4.76 – 4.64 (m, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 9H).

**[0162]** Стадия 8: (2*Z*)-2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{[3-(*трет*-бутоксикарбонил)оксетан-3-ил]окси}имино)уксусная кислота (**19**)



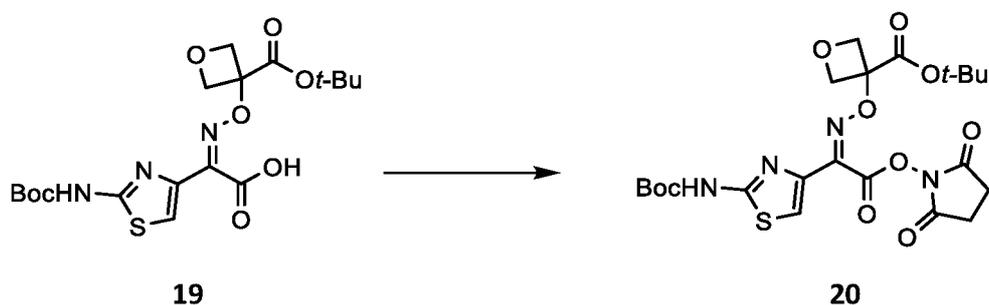
**[0163]** К раствору *трет*-бутил-3-(аминоокси)оксетан-3-карбоксилата **18** (3,41 г, 18,02 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли {2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}(оксо)уксусную кислоту (4,46 г, 16,38 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавляли воду (100 мл) и водный раствор HCl (0,1 М, 100 мл), смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические

экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 5% диэтиловым эфиром в смеси гексанов, полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч, затем отфильтровывали с получением (2*Z*)-2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{[3-(*трет*-бутоксикарбонил)оксетан-3-ил]окси}имино)уксусной кислоты **19** (6,96 г, 96%) в виде белого твердого вещества.

**[0164]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11.81 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.95 – 4.78 (m, 2H), 4.76 – 4.54 (m, 2H), 1.60 – 1.43 (m, 9H), 1.41 (s, 9H).

**[0165]** МС (ИЭР) *m/z*: [M+1]<sup>+</sup> 443.8

**[0166]** Стадия 9: *трет*-бутил 3-[[*Z*]-1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]-2-оксоэтилиден)амино]окси]оксетан-3-карбоксилат (**20**)



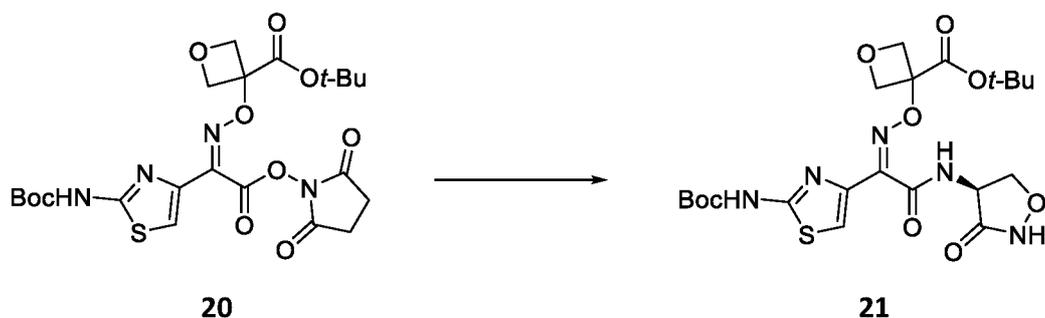
**[0167]** К раствору (2*Z*)-2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{[3-(*трет*-бутоксикарбонил)оксетан-3-ил]окси}имино)уксусной кислоты **19** (6,96 г, 15,69 ммоль) и NHS (2,17 г, 18,85 ммоль) в безводном ДХМ (80 мл) медленно добавляли DIC (2,82 мл, 18,21 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °С, затем при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную суспензию отфильтровывали, твердое вещество промывали ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток обрабатывали смесью метанола (20 мл) и *n*-гептана (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем при ~10 °С в течение 30 мин и впоследствии отфильтровывали с получением *трет*-бутил 3-[[*Z*]-1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]-2-

оксоэтилиден)амино]окси}оксетан-3-карбоксилата **20** (7,69 г, 91%) в виде белого твердого вещества.

**[0168]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.51 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.09 – 5.03 (m, 2H), 4.94 – 4.88 (m, 2H), 3.05 – 2.77 (m, 4H), 1.65 – 1.53 (m, 9H), 1.53 – 1.47 (m, 9H).

**[0169]** МС (ИЭР) m/z:  $[\text{M}+1]^+$  541.1

**[0170]** Стадия 10: *трет*-бутил 3-{{{(Z)}-(1-{2-{{{*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-{{{(4S)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)этилиден)амино]окси}оксетан-3-карбоксилат (**21**)

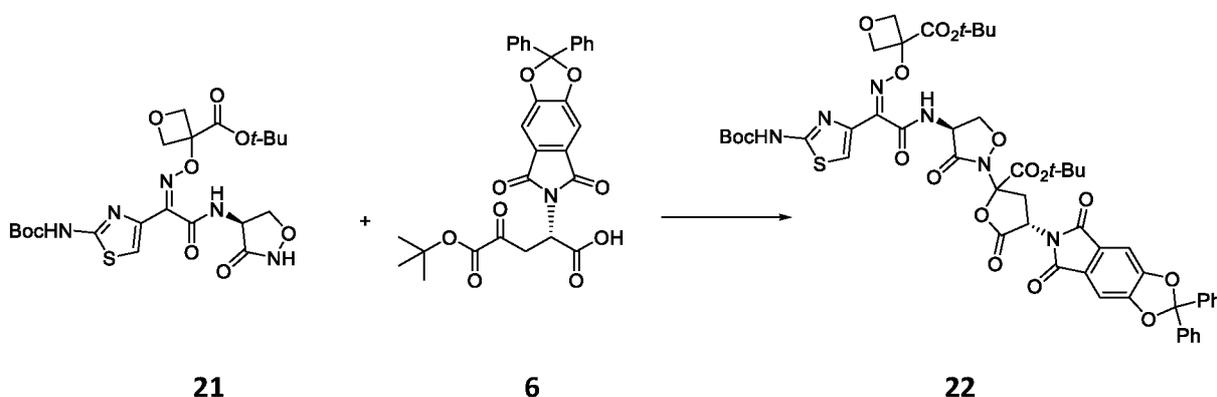


**[0171]** К смеси *трет*-бутил 3-{{{(Z)}-(1-{2-{{{*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[2,5-диоксопирролидин-1-ил]окси]-2-оксоэтилиден)амино]окси}оксетан-3-карбоксилата **20** (7,69 г, 14,23 ммоль) и L-циклосерина (1,74 г, 17,05 ммоль) в безводном ДМФА (80 мл) добавляли DIPEA (2,97 мл, 17,05 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре 45 °С в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. Сырую смесь подвергали очистке колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 2,5% метанола в ДХМ. Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали в вакууме, и остаток дополнительно очищали тритурацией с помощью диэтилового эфира и смеси гексанов с получением *трет*-бутил 3-{{{(Z)}-(1-{2-{{{*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-{{{(4S)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)этилиден)амино]окси}оксетан-3-карбоксилата **21** (2,37 г, 32%) в виде белого твердого вещества.

**[0172]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11.85 (s, 1H), 11.63 (s, 1H), 9.26 (d,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.81 (d,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 4.62 (dd,  $J = 12.3, 7.4$  Гц, 3H), 4.10 (t,  $J = 9.1$  Гц, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

**[0173]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  528.0

**[0174]** Стадия 11: *трет*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(2Z)*-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[3-(*трет*-бутоксикарбонил)оксетан-3-ил]окси]имино)ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилат (**22**)



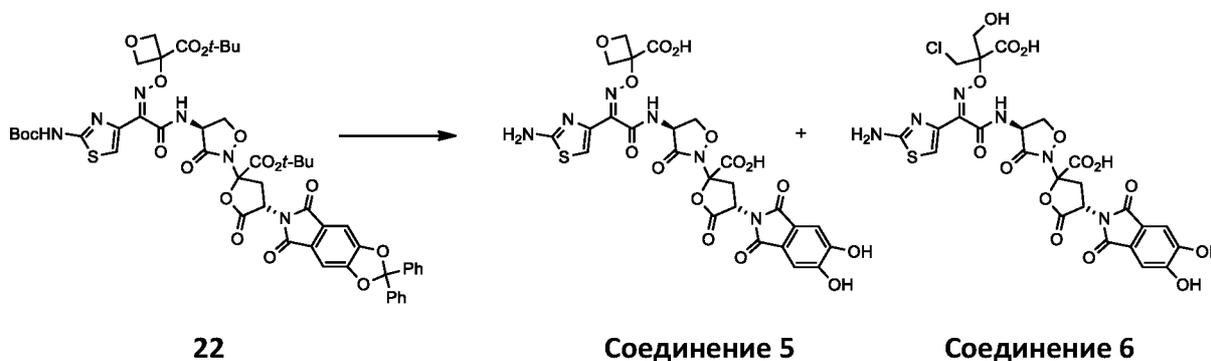
**[0175]** К перемешиваемой смеси *трет*-бутил 3-[[*(Z)*-(1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[*(4S)*-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино]этилиден)амино]окси]оксетан-3-карбоксилата **21** (444 мг, 0,84 ммоль) и (2*S*)-5-*трет*-бутокси-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **6** (457 мг, 0,84 ммоль, получена, как описано в J. Med. Chem., 2014, Vol. 57, pp. 3845-3855) в безводном ТГФ (17 мл) добавляли DMAP (21 мг, 0,17 ммоль), затем DCC (243 мг, 1,18 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток обрабатывали 30% ДХМ в смеси гексанов. Твердые вещества удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 40% этилацетата в смеси гексанов с получением *трет*-

бутил (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-{[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-}[[3-(*трет*-бутоксикарбонил)оксетан-3-ил]окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2, 2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **22** (550 мг, 62%) в виде белой пены.

**[0176]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.46 (br s, 1H), 8.13 – 7.91 (m, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 4H), 7.47 – 7.38 (m, 7H), 7.33 (d,  $J = 1.6$  Гц, 2H), 5.38 (m, 1H), 5.25 – 4.86 (m, 6H), 4.39 – 4.20 (m, 1H), 3.75 – 3.24 (m, 1H), 2.93 – 2.72 (m, 1H), 1.62 – 1.49 (m, 27H).

**[0177]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1075.4

**[0178]** Стадия 12: (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-}[[3-карбоксииоксетан-3-ил) окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 5**, таблица 1) и (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-}[[2-карбокси-1-хлор-3-гидроксипропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 6**, таблица 1)



**[0179]** К раствору *трет*-бутил (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-{[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-}[[3-(*трет*-бутоксикарбонил)оксетан-3-ил]окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2, 2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **22** (150 мг, 0,14 ммоль) в безводном ДХМ (7 мл) добавляли по каплям раствор  $\text{BCl}_3$  (1,0 М в ДХМ, 1,14 мл, 1,14 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при температуре  $-78^\circ\text{C}$  в течение

2,5 ч, затем добавляли при температуре -78 °С раствор NaHCO<sub>3</sub> (233 мг) и Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (73 мг), растворенных в воде (12,6 мл). Холодную баню заменяли ледяной баней, полученную гетерогенную смесь перемешивали при температуре от 0 до 5 °С до тех пор, пока водная фаза не оттаяла (~30 мин), и тщательно разделяли фазы. Водный слой отфильтровывали с помощью шприцевого фильтра с диаметром мембраны 1,0 мкм и непосредственно подвергали C18-обратнофазной колоночной хроматографии с использованием системы Biotage и градиента от 0 до 30% 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде. Фракции, содержащие чистые продукты, лиофилизировали с получением **соединения 5** (8,5 мг, 9%) и **соединения 6** (38 мг, 19%) в виде беловатых твердых веществ.

**[0180]** Для **соединения 5**:

**[0181]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь D<sub>2</sub>O и CD<sub>3</sub>CN) δ 10.05 (s, 2H), 10.01 – 9.95 (m, 1H), 8.23 – 8.05 (m, 1H), 8.02 – 7.88 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 7.65 – 7.49 (m, 3H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 6.38 – 6.10 (m, 1H), 5.76 – 5.52 (m, 1H). Обмениваемых протонов в D<sub>2</sub>O не наблюдалось.

**[0182]** МС (ИЭР) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 677.1

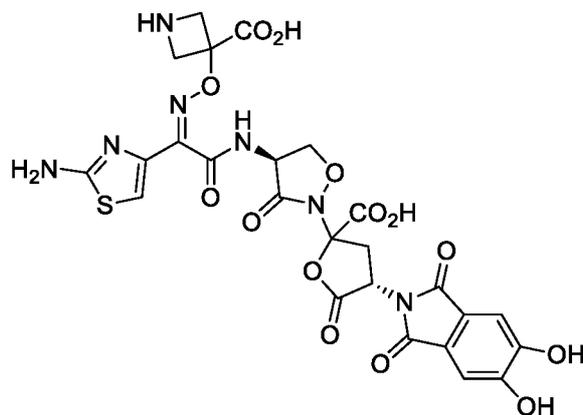
**[0183]** Для **соединения 6**:

**[0184]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь D<sub>2</sub>O и CD<sub>3</sub>CN) δ 10.05 (s, 2H), 9.98 (s, 1H), 8.28 – 8.03 (m, 1H), 8.03 – 7.83 (m, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 6.89 – 6.72 (m, 5H), 6.38 – 6.07 (m, 1H), 5.75 – 5.49 (m, 1H). Обмениваемых протонов в D<sub>2</sub>O не наблюдалось.

**[0185]** МС (ИЭР) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 713.0

#### Пример 4

**[0186]** 3-({(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-({(4S)-2-[(4S)-2-карбоксо-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)азетидин-3-карбоновая кислота (**соединение 7**, таблица 1)



Соединение 7

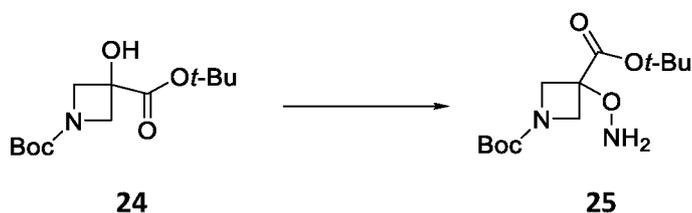
[0187] Стадия 1: ди-*tert*-бутил-3-гидроксиазетидин-1,3-дикарбоксилат (**24**)



[0188] К раствору 1-(*tert*-бутоксикарбонил)-3-гидроксиазетидин-3-карбоновой кислоты **23** (4,33 г, 19,93 ммоль, получена, как описано в WO2013/96771 A1) в безводном ТГФ (100 мл) добавляли *tert*-бутил *N,N'*-диизопропилкарбамимидат (7,4 мл, ~39,86 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Выпавшие в осадок твердые вещества удаляли фильтрованием и промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток обрабатывали смесью ДХМ и смеси гексанов (1:1, 100 мл). Полученную суспензию перемешивали при ~5 °С в течение 10 минут, твердое вещество отфильтровывали и промывали смесью ДХМ и смеси гексанов (1:1, 20 мл). Фильтрат собирали, концентрировали в вакууме, а остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 20% этилацетата в смеси гексанов с получением ди-*tert*-бутил-3-гидроксиазетидин-1,3-дикарбоксилата **24** в виде беловатого твердого вещества (4,35 г, выход 80%).

[0189]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.21 (d,  $J = 13.7$  Гц, 2H), 3.97 (d,  $J = 13.7$  Гц, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.44 (s, 9H).

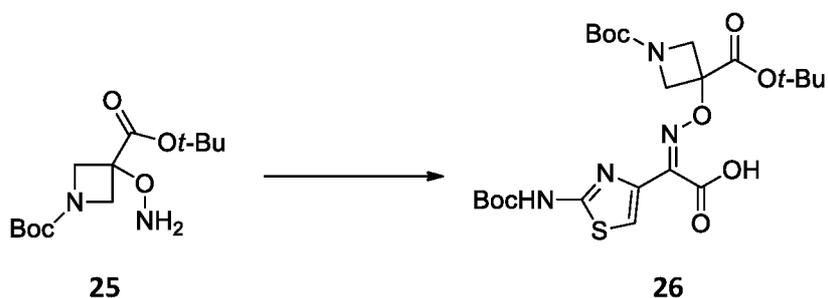
[0190] Стадия 2: ди-*трет*-бутил 3-(аминоокси)азетидин-1,3-дикарбоксилат (**25**)



[0191] К раствору ди-*трет*-бутил-3-гидроксиазетидин-1,3-дикарбоксилата **24** (4,33 г, 15,84 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) добавляли *О*-дифенилфосфинилгидроксиламин (4,43 г, 19,0 ммоль). Полученную гетерогенную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли *трет*-бутоксид натрия (1,83 г, 19,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, затем добавляли 5% водный раствор NaCl (200 мл) и перемешивали при 10-15 °С в течение 30 мин. После этого добавляли этилацетат (200 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением ди-*трет*-бутил-3-(аминоокси)азетидин-1,3-дикарбоксилата **25** в виде густого желтого масла (4,08 г, выход 89%).

[0192] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.15 (d, J = 9.5 Гц, 2H), 3.94 (d, J = 9.54 Гц, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.45 (s, 9H).

[0193] Стадия 3: (2*Z*)-{[1,3-бис(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]окси}имино}{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}уксусная кислота (**26**)

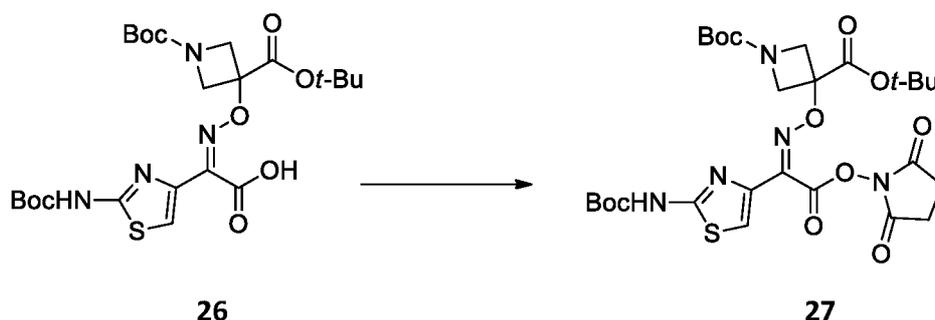


[0194] К раствору ди-*трет*-бутил-3-(аминоокси)азетидин-1,3-дикарбоксилата **25** (3,97 г, 13,77 ммоль) в безводном MeOH (40 мл) добавляли 2-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)тиазол-4-ил)-2-оксоуксусную кислоту (3,41 г, 12,51 ммоль) и

перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Большую часть метанола удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в 200 мл этилацетата. Органическую фазу промывали разбавленным раствором HCl (100 мл воды и 13 мл 1М HCl), затем рассолом (100 мл), высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме с получением (2Z)-({[1,3-бис(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]окси}имино){2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}уксусной кислоты **26** в виде беловатого пенистого твердого вещества (7,19 г, сырое).

[0195]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  7.45 (s, 1H), 4.21 (d, J = 9.6 Гц, 2H), 3.90 (d, J = 9.6 Гц, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.38 (s, 9H).

[0196] Стадия 4: ди-*трет*-бутил 3-{{[Z]-(1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]-2-оксоэтилиден)амино]окси}азетидин-1,3-дикарбоксилат (**27**)

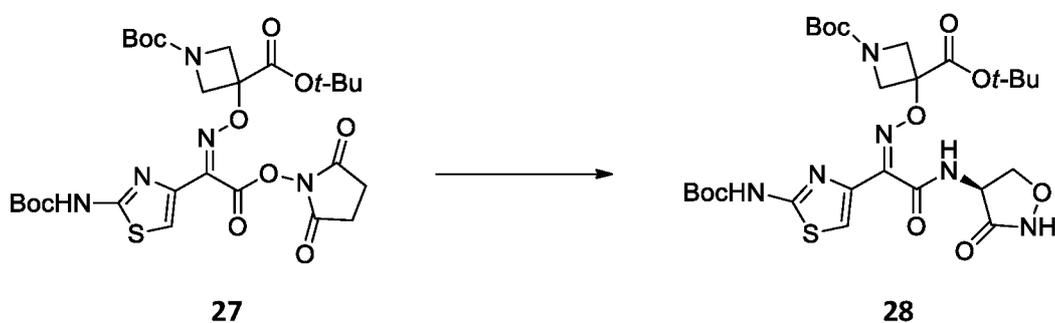


[0197] Раствор (2Z)-({[1,3-бис(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]окси}имино){2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}уксусной кислоты **26** (7,19 г сырая, ~13,25 ммоль) и NHS (1,83 г, 15,90 ммоль) в безводном ДХМ (140 мл) охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли *N,N'*-диизопропилкарбодиимид (2,00 г, 15,90 ммоль) и перемешивали при 0 °С в течение 15 минут, затем при комнатной температуре в течение 3 ч. Выпавшие в осадок твердые вещества отфильтровывали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 20 мл метанола, смесь концентрировали до объема ~ 5 мл и добавляли *n*-гептан (20 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем охлаждали до ~10 °С и перемешивали еще 15 мин. Осадок собирали фильтрованием, промывали гептаном и сушили в вакууме с получением ди-*трет*-бутил 3-

{{(Z)-(1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]-2-оксоэтилиден)амино]окси}азетидин-1,3-дикарбоксилата **27** в виде беловатого твердого вещества (8,41 г, выход 99%).

**[0198]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.24 (br s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.36 (d,  $J = 9.8$  Гц, 2H), 4.20 (d,  $J = 9.8$  Гц, 2H), 2.91 (s, 4H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.44 (s, 9H).

**[0199]** Стадия 5: ди-*трет*-бутил 3-{{{(Z)-(1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[4(5)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино]этилиден)амино]окси}азетидин-1,3-дикарбоксилат (**28**)

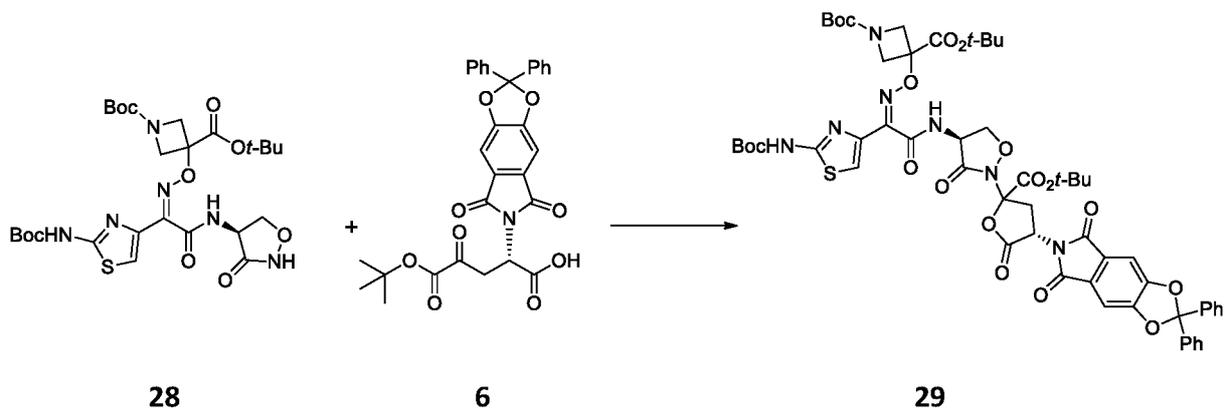


**[0200]** К смеси ди-*трет*-бутила 3-{{{(Z)-(1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]-2-оксоэтилиден)амино]окси}азетидин-1,3-дикарбоксилата **27** (8,4 г, 13,1 ммоль) и L-цикloserина (1,60 г, 15,7 ммоль) в безводном ДМФА (100 мл) добавляли DIPEA (2,7 мл, 15,7 ммоль) при комнатной температуре. Гетерогенную реакционную смесь перемешивали при температуре 45 °С в атмосфере азота в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 30% ацетонитрила в ДХМ, а затем 2% MeOH в смеси 30% ацетонитрил-ДХМ в качестве элюента с получением ди-*трет*-бутил 3-{{{(Z)-(1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[4(5)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино]этилиден)амино]окси}азетидин-1,3-дикарбоксилата **28** в виде белого твердого вещества (3,1 г, выход 37%).

**[0201]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  9.23 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.45 (d,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 2H), 4.01-3.85 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (s, 9H).

[0202] МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[M+1]^+$  627.0

[0203] Стадия 6: ди-*трет*-бутил 3-({(Z)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-({(4S)-2-[(4S)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксол-4-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)азетидин-1,3-дикарбоксилат (**29**)

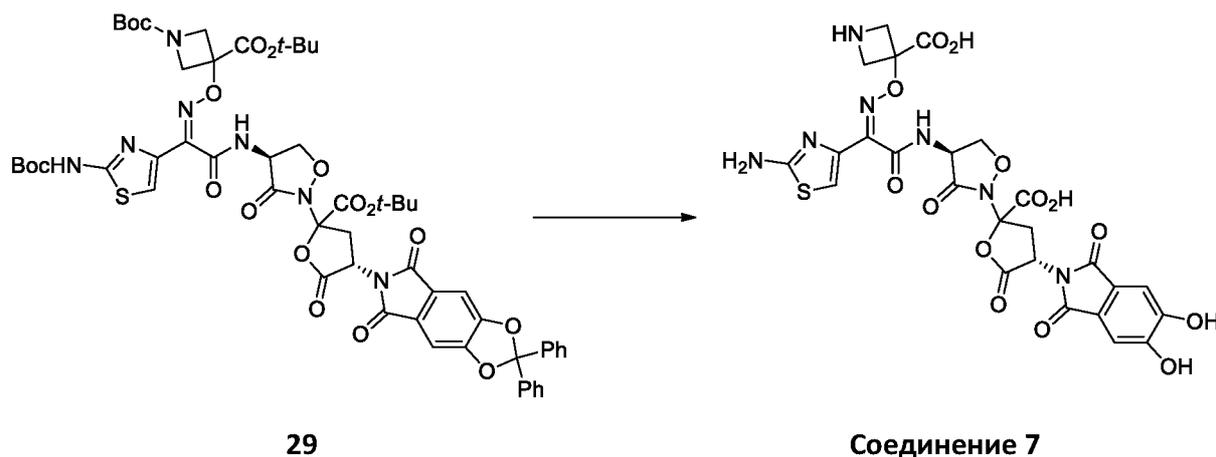


[0204] Смесь (2S)-5-*трет*-бутокси-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксол-4-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **6** (1,09 г, 2,0 ммоль, получена, как описано в *J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 57, pp. 3845-3855) и ди-*трет*-бутил 3-({(Z)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-оксо-2-({(4S)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино}этилиден)амино)окси)азетидин-1,3-дикарбоксилата **28** (1,25 г, 2,0 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли DMAP (50 мг, 0,40 ммоль), затем DCC (0,58 г, 2,80 ммоль), реакционную смесь перемешивали при температуре 5–10 °С в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении при температуре 25 °С, остаток растворяли 40% ДХМ в смеси гексанов (25 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества отфильтровывали, промывали 30% ДХМ в смеси гексанов (25 мл), затем смесью гексанов. Фильтрат концентрировали в вакууме, сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 35% этилацетата в смеси гексанов с получением ди-*трет*-бутил 3-({(Z)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-({(4S)-2-[(4S)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-

(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3-диоксол-4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)азетидин-1,3-дикарбоксилата **29** в виде беловатого пенистого твердого вещества (1,44 г, выход 62%).

**[0205]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.03 (d,  $J = 6.0$  Гц, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 4H), 7.47 – 7.40 (m, 6H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 5.42 – 5.34 (m, 1H), 5.05 – 4.85 (m, 1H), 4.42 – 4.19 (m, 5H), 3.55 – 3.25 (m, 1H), 2.93 – 2.81 (m, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.59 (m, 9H), 1.56 (m, 9H), 1.53 (m, 9H), 1.48 (m, 9H).

**[0206]** Стадия 7: 3-({(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-({(4*S*)-2-[(4*S*)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)азетидин-3-карбоновая кислота (соединение **7**, таблица 1)



**[0207]** К раствору ди-*tert*-бутил 3-({(Z)-[1-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-({(4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*tert*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)азетидин-1,3-дикарбоксилата **29** (240 мг, 0,21 ммоль) в безводном ДХМ (15 мл) добавляли по каплям раствор трихлорида бора (1,0 М раствор в ДХМ, 1,7 мл, 1,7 ммоль) при  $-50$  °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре от  $-50$  до  $-35$  °С в течение 2,5 ч, затем охлаждали до  $-50$  °С и гасили добавлением 18,3 мл буферного раствора (приготовленного растворением 776 мг  $\text{NaHCO}_3$  и 243 мг  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  в 42 мл воды). Холодную баню заменяли ледяной баней, полученную

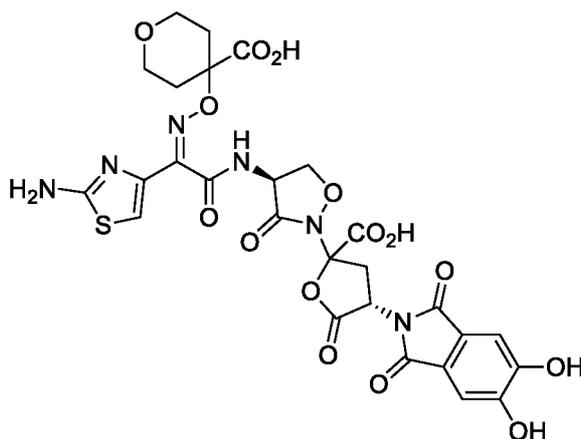
гетерогенную смесь перемешивали при температуре от 0 до 5 °С до тех пор, пока водная фаза не оттаивала (~30 мин), и тщательно разделяли фазы. Водный слой отфильтровывали с помощью шприцевого фильтра с диаметром мембраны 1,0 мкм и непосредственно подвергали С18-обратнофазной колоночной хроматографии с использованием системы Biotage и градиента от 0 до 30% 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде. Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением **соединения 7** (40,5 мг, 29%) в виде бледно-желтого пенистого твердого вещества.

**[0208]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь D<sub>2</sub>O и CD<sub>3</sub>CN): δ 7.53 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 5.73 – 5.58 (m, 1H), 5.51 – 5.37 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.84 – 4.73 (m, 3H), 4.55 – 4.45 (m, 2H), 3.68 – 3.53 (m, 1H), 3.07 – 2.94 (m, 1H). Обмениваемых протонов в D<sub>2</sub>O не наблюдалось.

**[0209]** МС (ИЭР) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 676.1

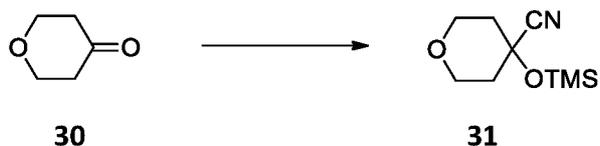
### Пример 5

**[0210]** 4-(((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)оксан-4-карбоновая кислота (**соединение 8**, таблица 1)



### Соединение 8

**[0211]** Стадия 1: 4-[(триметилсилил)окси]оксан-4-карбонитрил (**31**)



**[0212]** К  $\text{LiClO}_4$  (11,57 г, 108,75 ммоль) добавляли оксан-4-он **30** (10,0 мл, 108,29 ммоль), затем  $\text{TMSCN}$  (17,20 мл, 137,48 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ и отфильтровывали. Фильтрат промывали водой, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой 4-[(триметилсилил)окси]оксан-4-карбонитрил **31** (20,69 г, 96%) получали в виде бесцветного масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**[0213]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.95 – 3.85 (m, 2H), 3.66 – 3.61 (m, 2H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 0.48 – 0.08 (m, 9H).

**[0214]** МС (ИЭР) m/z:  $[\text{M}+1]^+$  200.1

**[0215]** Стадия 2: 4-гидроксиоксан-4-карбоновая кислота (**32**)



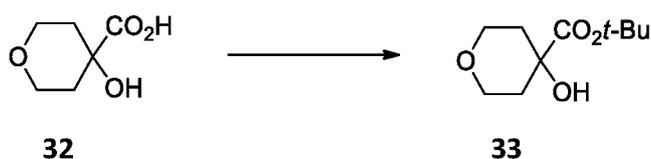
**[0216]** Перемешиваемую смесь 4-[(триметилсилил)окси]оксан-4-карбонитрила **31** (20,69 г, 103,80 ммоль) и ледяной  $\text{AcOH}$  (45 мл) охлаждали до 0 °С. Концентрированную  $\text{HCl}$  (37%, 45 мл) добавляли по каплям при 0 °С, затем охлаждающую ванну удаляли, и полученную смесь нагревали при температуре 90 °С в течение 4 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (80 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (4 X 120 мл). Затем водный слой насыщали твердым  $\text{NaCl}$  и дополнительно экстрагировали этилацетатом (4 x 120 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Следовые количества растворителей удаляли совместным выпариванием с толуолом с получением 4-

гидроксиоксан-4-карбоновой кислоты **32** (15,05 г, 99%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

[0217]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5.26 (br s, 1H), 3.68 – 3.56 (m, 4H), 1.96 – 1.79 (m, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 2H).

[0218] МС (ИЭР) m/z:  $[\text{M}-1]^-$  145.0

[0219] Стадия 3: *tert*-бутил-4-гидроксиоксан-4-карбоксилат (**33**)

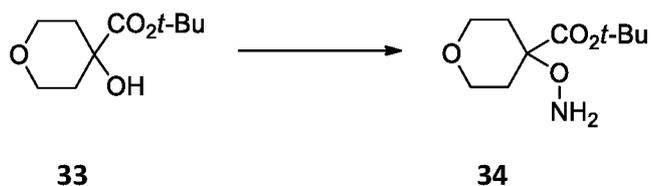


[0220] К раствору 4-гидроксиоксан-4-карбоновой кислоты **32** (8,08 г, 55,29 ммоль) в безводном ТГФ (150 мл) медленно добавляли *tert*-бутил *N,N'*-диизопропилкарбамимидат (32 мл, 122,9 ммоль) при температуре 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре 0 °С в течение 10 мин, затем охлаждающую ванну удаляли и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток обрабатывали 30 % ДХМ в смеси гексанов и отфильтровывали побочный продукт мочевины. Фильтрат концентрировали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% этилацетата в смеси гексанов с получением *tert*-бутил-4-гидроксиоксан-4-карбоксилата **33** (9,42 г, 84%) в виде белого твердого вещества.

[0221]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.88 – 3.74 (m, 4H), 3.16 (s, 1H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 11H).

[0222] МС (ИЭР) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  225.1

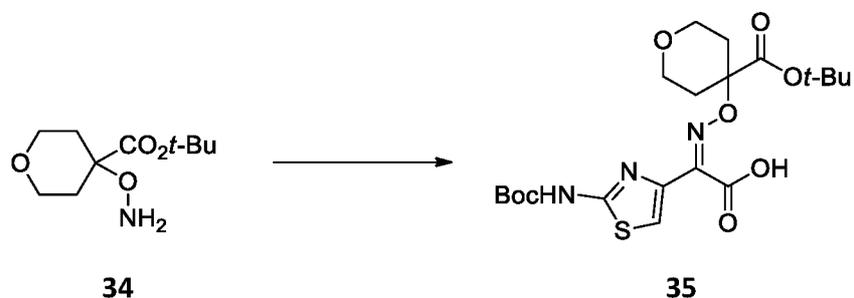
[0223] Стадия 4: *tert*-бутил 4-(аминоокси)оксан-4-карбоксилат (**34**)



[0224] К смеси *трет*-бутил-4-гидроксиоксан-4-карбоксилата **33** (5,00 г, 24,72 ммоль) и *O*-дифенилфосфинилгидроксиламина (8,65 г, 37,09 ммоль) в безводном ТГФ (120 мл) добавляли *трет*-бутоксид натрия (3,56 г, 37,08 ммоль) при температуре 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре 0–10 °С в течение 6 ч. Добавляли рассол (65 мл), затем гексаны (40 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре 15–25 °С в течение 30 мин. Два слоя разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 40% этилацетата в смеси гексанов с получением *трет*-бутил 4-(аминоокси)оксан-4-карбоксилата **34** (4,14 г, 77%) в виде беловатого твердого вещества.

[0225] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.57 (br s, 2H), 3.79 – 3.62 (m, 4H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[0226] Стадия 5: (2*Z*)-{2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{{[4-(*трет*-бутоксикарбонил)оксан-4-ил]окси}имино}уксусная кислота (**35**)



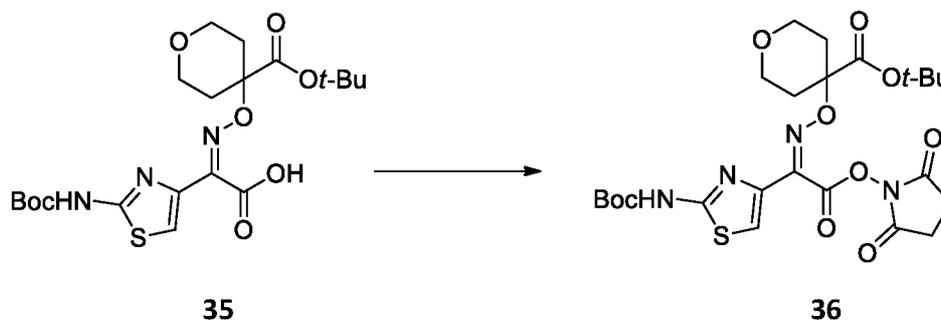
[0227] К раствору *трет*-бутил 4-(аминоокси)оксан-4-карбоксилата **34** (4,12 г, 18,96 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 2-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)тиазол-4-ил)-2-оксоуксусную кислоту (4,70 г, 17,26 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем добавляли воду (75 мл) и водный раствор HCl (0,1 М, 80 мл), полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток тритуровали с помощью 5% диэтилового эфира в смеси гексанов с получением (2*Z*)-{2-

[[*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]{[[4-(*tert*-бутоксикарбонил)оксан-4-ил]окси}имино)уксусной кислоты **35** (7,94 г, 98%) в виде белого твердого вещества.

**[0228]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11.76 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.69 – 3.48 (m, 4H), 2.03 – 1.89 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.39 (s, 9H).

**[0229]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  472.1

**[0230]** Стадия 6: *tert*-бутил 4-[[*(Z)*-(1-{2-[[*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]-2-оксоэтилиден)амино]окси]оксан-4-карбоксилат (**36**)

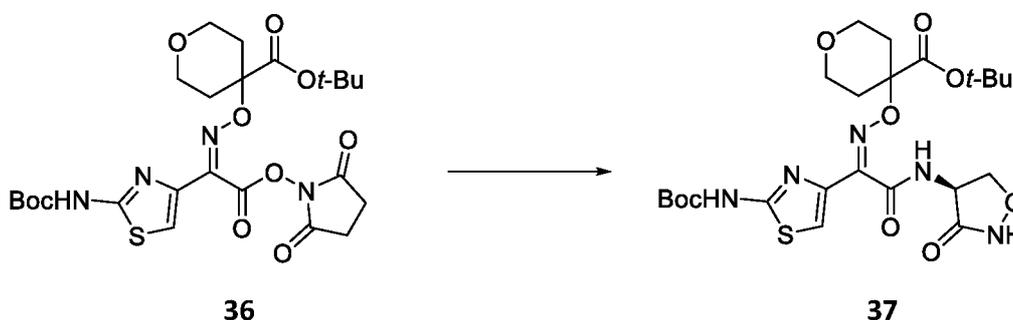


**[0231]** К смеси (2*Z*)-{2-[[*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]{[[4-(*tert*-бутоксикарбонил)оксан-4-ил]окси}имино)уксусной кислоты **35** (7,94 г, 16,84 ммоль) и NHS (2,33 г, 20,24 ммоль) в безводном ДХМ (90 мл) медленно добавляли DIC (3,03 мл, 19,57 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °С, охлаждающую ванну удаляли и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 3 ч. Выпавшие в осадок твердые вещества удаляли фильтрованием и промывали ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в смеси метанола (20 мл) и *n*-гептана (20 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем при ~10 °С еще в течение 30 мин и отфильтровывали с получением *tert*-бутил 4-[[*(Z)*-(1-{2-[[*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[[*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]-2-оксоэтилиден)амино]окси]оксан-4-карбоксилата **36** (8,83 г, 92%) в виде белого твердого вещества.

[0232]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (br s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.92 – 3.67 (m, 4H), 3.06 – 2.77 (m, 4H), 2.29 – 2.06 (m, 4H), 1.53 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

[0233] МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  569.0

[0234] Стадия 7: *трет*-бутил 4-{{{(Z)}-(1-{2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[{(4S)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино}этилиден)амино]окси}оксан-4-карбоксилат (**37**)

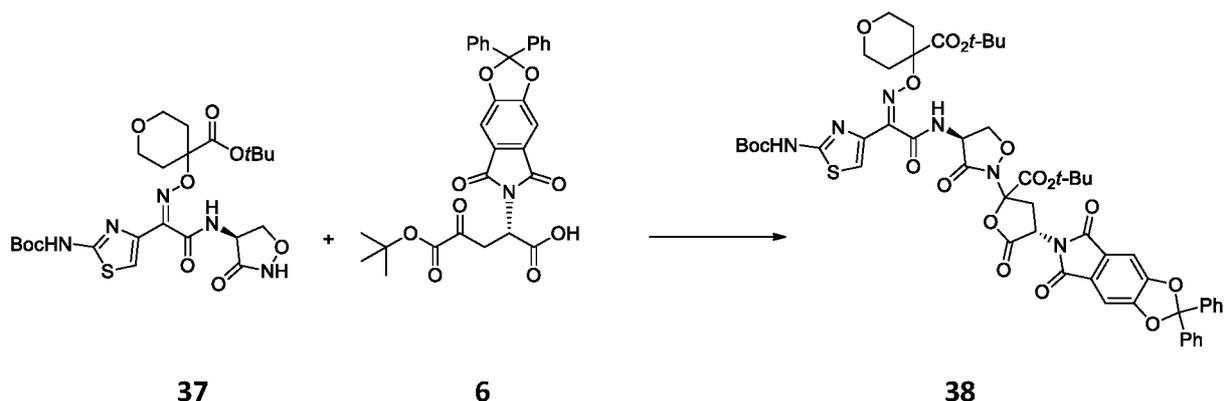


[0235] К смеси *трет*-бутил 4-{{{(Z)}-(1-{2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[{(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]-2-оксоэтилиден)амино]окси}оксан-4-карбоксилата **36** (8,83 г, 15,53 ммоль) и L-циклосерина (1,91 г, 18,67 ммоль) в безводном ДМФА (75 мл) добавляли DIPEA (3,25 мл, 18,66 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре 45 °С в течение 18 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 30% ацетонитрила в ДХМ, затем с использованием градиента от 0 до 2% метанола в 30% смеси ацетонитрила в ДХМ с получением *трет*-бутил 4-{{{(Z)}-(1-{2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[{(4S)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино}этилиден)амино]окси}оксан-4-карбоксилата **37** (3,16 г, 37%) в виде белого пенистого твердого вещества.

[0236]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.69 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 9.05 (d,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.49 (t,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 3.97 (t,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 3.66 – 3.38 (m, 4H), 1.91 – 1.66 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.28 (s, 9H).

[0237] МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  556.0

**[0238]** Стадия 8: *трет*-бутил 4-(((*Z*)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)оксан-4-карбоксилат (**38**)

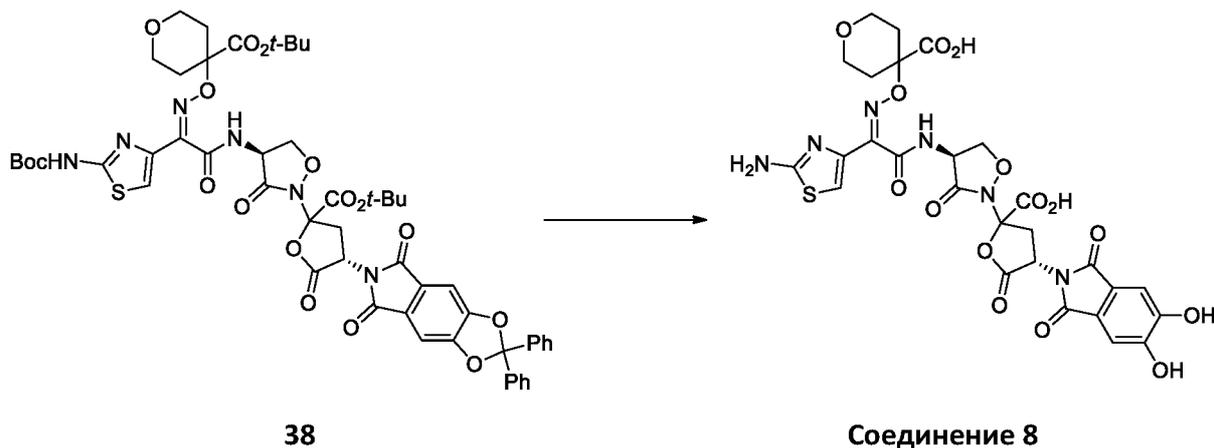


**[0239]** К раствору *трет*-бутил 4-(((*Z*)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-(((4*S*)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)этилиден)амино)окси)оксан-4-карбоксилата **37** (556 мг, 1,00 ммоль) и (2*S*)-5-*трет*-бутоксид-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **6** (571 мг, 1,05 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли DMAP (25 мг, 0,20 ммоль), затем DCC (289 мг, 1,40 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток обрабатывали 30% ДХМ в смеси гексанов и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме, сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 40% этилацетата в смеси гексанов с получением *трет*-бутил 4-(((*Z*)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)оксан-4-карбоксилата **38** (756 мг, 70%) в виде пены беловатого цвета.

**[0240]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 – 7.96 (m, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 4H), 7.45 – 7.36 (m, 6H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.30 (s, 2H), 5.42 – 5.31 (m, 1H), 5.22 – 4.83 (m, 2H), 4.38 – 4.16 (m, 1H), 3.92 – 3.65 (m, 4H), 3.63 – 3.24 (m, 1H), 2.91 – 2.69 (m, 1H), 2.31 – 2.07 (m, 4H), 1.63 – 1.48 (m, 18H), 1.48 – 1.34 (m, 9H).

**[0241]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1103.4

**[0242]** Стадия 9: 4-((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-((4S)-2-((4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)оксан-4-карбоновая кислота (соединение 8, таблица 1)



**[0243]** К раствору *tert*-бутил 4-((Z)-[1-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-((4S)-2-[(4S)-2-(*tert*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксо[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)оксан-4-карбоксилата **38** (100 мг, 0,092 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) добавляли по каплям раствор трихлорида бора (1,0 М в ДХМ, 0,74 мл, 0,74 ммоль) при  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при температуре от  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  до  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 2,5 ч, затем охлаждали до  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  и добавляли раствор  $\text{NaHCO}_3$  (152 мг) и  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (48 мг) в воде (8,2 мл) при температуре  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ . Холодную баню заменяли ледяной баней, полученную гетерогенную смесь перемешивали при температуре от 0 до  $5\text{ }^\circ\text{C}$  до тех пор, пока водная фаза не оттаивала (~20 мин), и тщательно разделяли фазы. Водный слой

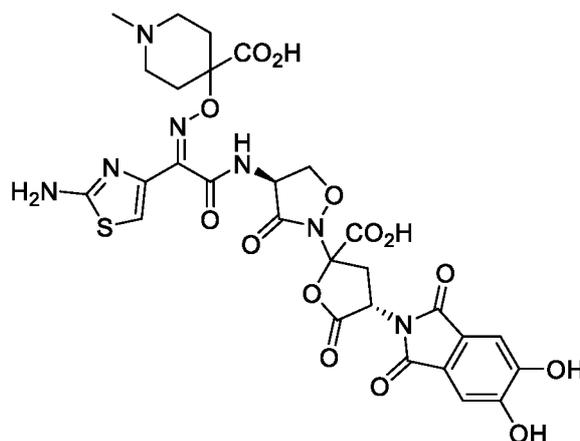
отфильтровывали с помощью шприцевого фильтра с диаметром мембраны 1,0 мкм и непосредственно подвергали C18-обратнофазной колоночной хроматографии с использованием системы Biotage и градиента от 0 до 30% 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде. Фракции, содержащие чистый продукт, лиофилизировали с получением **соединения 8** (46 мг, 71%) в виде беловатого твердого вещества.

**[0244]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, смесь  $\text{D}_2\text{O}$  и  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.25 (s, 2H), 7.20 – 7.09 (m, 1H), 5.46 – 5.24 (m, 1H), 5.21 – 5.08 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 2H), 3.64 – 3.26 (m, 3H), 2.88 – 2.70 (m, 1H), 2.18 – 1.99 (m, 4H). Обмениваемых протонов в  $\text{D}_2\text{O}$  не наблюдалось.

**[0245]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  705.1

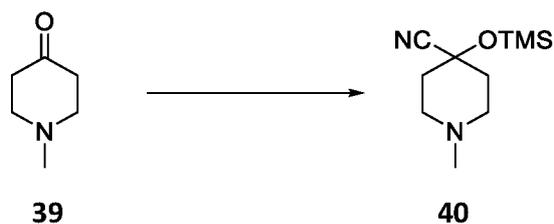
### Пример 6

**[0246]** 4-((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)-1-метилпиперидин-4-карбоновая кислота (**соединение 9**, таблица 1)



**Соединение 9**

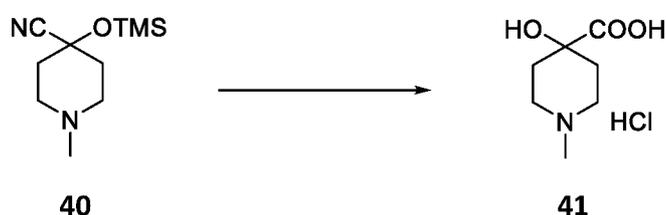
**[0247]** Стадия 1: 1-метил-4-[(триметилсилил)окси]пиперидин-4-карбонитрил (**40**)



**[0248]** К перемешиваемому раствору 1-метилпиперидин-4-она (**39**) (11,0 мл, 90,0 ммоль) в безводном ТГФ (60 мл) добавляли триметилсилилцианид (12,4 мл, 99,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 65 °С в течение 5 ч в атмосфере азота, затем давали остыть до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток дополнительно высушивали в высоком вакууме с получением 1-метил-4-((триметилсилил)окси)пиперидин-4-карбонитрила **40** в виде масла коричневого цвета (20,64 г, количественный выход), которое напрямую использовали на следующей стадии.

**[0249]**  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.76-2.54 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 2H), 0.22 (s, 9H).

**[0250]** Стадия 2: гидрохлорид 4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (**41**)



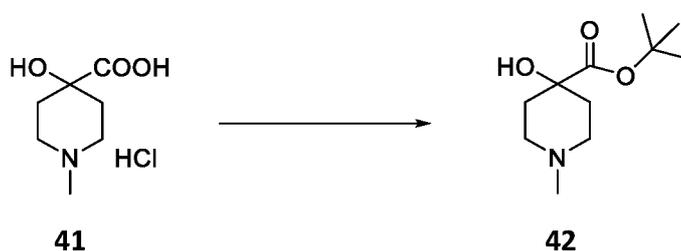
**[0251]** Смесь 1-метил-4-((триметилсилил)окси)пиперидин-4-карбонитрила **40** (20,64 г, ~90 ммоль) и ледяной уксусной кислоты (50 мл) охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли концентрированный раствор соляной кислоты (50 мл) в течение 15 минут. Полученную реакцию смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 минут, затем при комнатной температуре в течение 15 минут. После этого реакцию смесь нагревали и перемешивали при температуре 110 °С в течение 4 ч. Смеси давали остыть до комнатной температуры, летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток дополнительно высушивали в высоком вакууме. Сырой продукт тритурировали с помощью этилацетата (3 x 75 мл), отфильтровывали и сушили в высоком вакууме с получением гидрохлорида 4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (**41**) в виде светло-

коричневого твердого вещества (24,1 г, сырое), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0252]  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.39-3.36 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H).

[0253] МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  160.2

[0254] Стадия 3: *tert*-бутил-4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-карбоксилат (**42**)

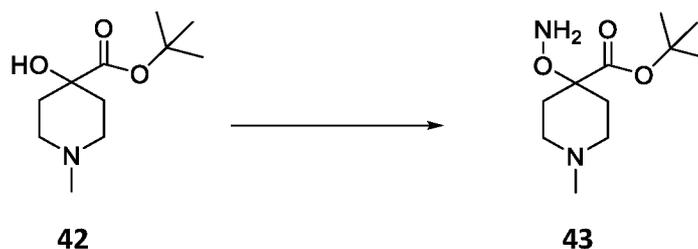


[0255] К перемешиваемой суспензии гидрохлорида 4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты **41** (12,01 г, сырой, ~45 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) добавляли триэтиламин (12,5 мл, 90 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли *tert*-бутил *N,N'*-диизопропилкарбамимидат (полученный, как описано в EP2471792A1, 27 мл, ~135 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч, добавляли дополнительно *tert*-бутил *N,N'*-диизопропилкарбамимидат (20 мл) и перемешивание продолжали еще в течение 24 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество удаляли фильтрованием, промывали ТГФ, объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ДХМ и смеси гексанов (1:1, 200 мл), полученную суспензию охлаждали на ледяной бане в течение 10 минут. Твердое вещество отфильтровывали и промывали смесью ДХМ и смеси гексанов (1:1, 50 мл). Фильтраты объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 6% метанола в ДХМ с последующим добавлением 6% раствора метанольного аммиака (7N) в ДХМ в качестве элюентов с получением *tert*-бутил-4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-карбоксилата **42** (5,41 г, выход 56%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

[0256]  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.18-3.06 (m, 1H), 2.71-2.69 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 5H), 2.10 (td,  $J = 12.9, 4.4$  Гц, 2H), 1.58 (dd,  $J = 13.6, 2.6$  Гц, 2H), 1.47 (s, 9H).

[0257] МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  216.2

[0258] Стадия 4: *tert*-бутил 4-(аминоокси)-1-метилпиперидин-4-карбоксилат (**43**)

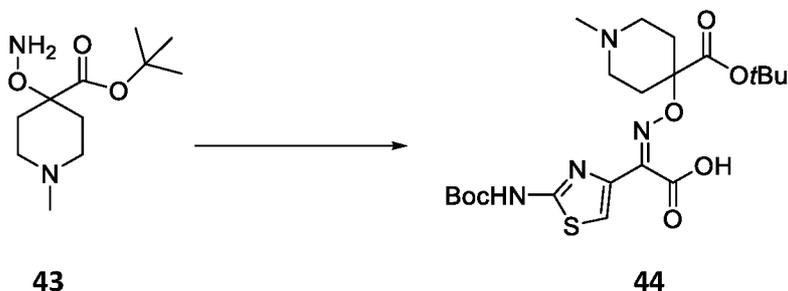


[0259] К раствору *tert*-бутил-4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-карбоксилата **42** (4,89 г, 22,7 ммоль) в безводном ТГФ (300 мл) добавляли *tert*-бутоксид натрия (3,27 г, 34,0 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре с получением прозрачного раствора. Добавляли *O*-дифенилфосфинилгидроксиламин (6,35 г, 27,2 ммоль) и перемешивали гетерогенную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавляли дополнительные части *tert*-бутоксид натрия (1,63 г, 17,0 ммоль) и *O*-дифенилфосфинилгидроксиламина (3,17 г, 13,6 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Добавление *tert*-бутоксид натрия (1,63 г, 17,0 ммоль) и *O*-дифенилфосфинилгидроксиламина (3,17 г, 13,6 ммоль) повторили еще раз, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч для завершения реакции. Большую часть ТГФ удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в ДХМ (300 мл). Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл), отделяли органическую фазу и концентрировали при пониженном давлении. Остаток пропускали через слой силикагеля, элюируя 6% раствором метанольного аммиака (7*N*) в ДХМ, с получением *tert*-бутил 4-(аминоокси)-1-метилпиперидин-4-карбоксилата **43** (2,32 г, сырой) в виде жидкости коричневого цвета.

[0260]  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.28 (bs, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

[0261] МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  231.2

**[0262]** Стадия 5: (2Z)-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{[4-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-метилпиперидин-4-ил]окси}имино)уксусная кислота (44)

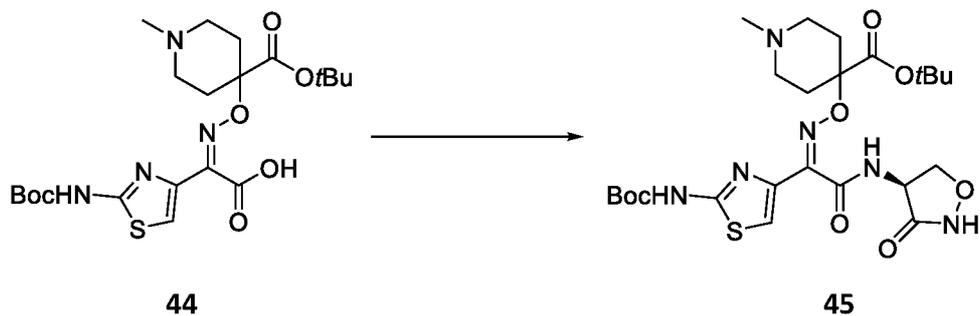


**[0263]** К раствору *трет*-бутил 4-(аминоокси)-1-метилпиперидин-4-карбоксилата **43** (2,33 г, 10,14 ммоль) в безводном MeOH (40 мл) добавляли {2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}(оксо)уксусную кислоту (1,38 г, 5,07 ммоль), затем ледяную уксусную кислоту (0,3 мл, 5,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом C18-обратнофазной колоночной хроматографии с использованием 0,1% муравьиной кислоты в воде и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле в качестве элюентов. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением (2Z)-2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{[4-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-метилпиперидин-4-ил]окси}имино)уксусной кислоты **44** (1,27 г, 52%) в виде белого твердого вещества.

**[0264]** <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11.66 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.14-2.91 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.13-1.99 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.41 (s, 9H).

**[0265]** МС (ИЭР) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 485.6 и [M-1]<sup>-</sup> 483.4

**[0266]** Стадия 6: *трет*-бутил 4-{{{Z}}-(1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[4S]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино)этилиден)амино]окси}-1-метилпиперидин-4-карбоксилат (**45**)



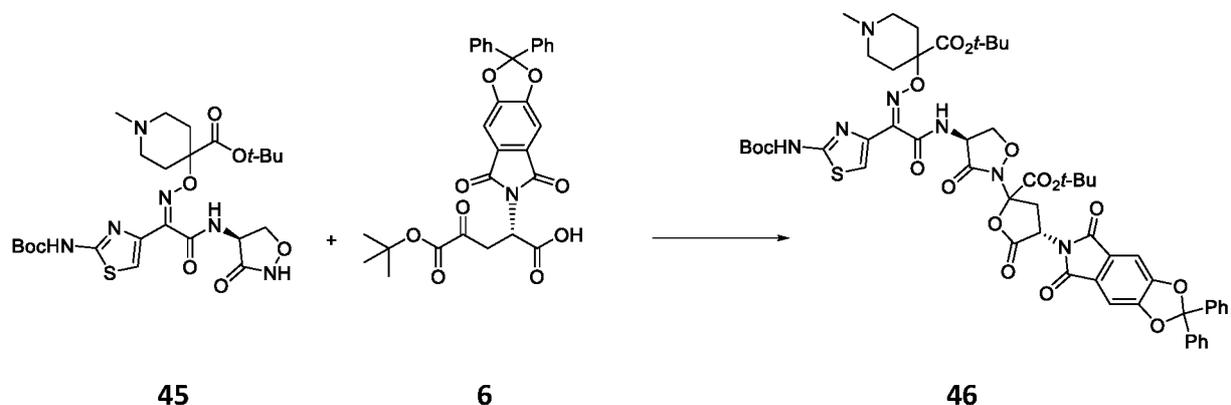
**[0267]** К суспензии (2Z)-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{[4-(*tert*-бутоксикарбонил)-1-метилпиперидин-4-ил]окси }имино)уксусной кислоты **44** (0,73 г, 1,51 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,39 мл, 2,26 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем добавляли НАТУ (0,57 г, 1,51 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 14 ч. После этого добавляли безводный ДМФА (15 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,05 мл, 6,02 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут перед добавлением L-циклосерина (0,23 г, 2,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали методом C18-обратнофазной колоночной хроматографии с использованием 0,1% муравьиной кислоты в воде и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле в качестве элюентов. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением *tert*-бутил 4-[[[Z]-[1-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-оксо-2-[[[4S]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино]этилиден)амино]окси]-1-метилпиперидин-4-карбоксилата **45** (702 мг, 76%) в виде белого твердого вещества.

**[0268]**  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц; ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  11.77-11.66 (m, 2H), 9.28 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.97 (q,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 4.61 (t,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 4.08 (t,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 3.25-2.99 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.17-2.07 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (s, 9H).

**[0269]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[M+1]^+$  569.2

**[0270]** Стадия 7: *tert*-бутил 4-[[[Z]-[1-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[[[4S]-2-[[[4S]-2-(*tert*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-

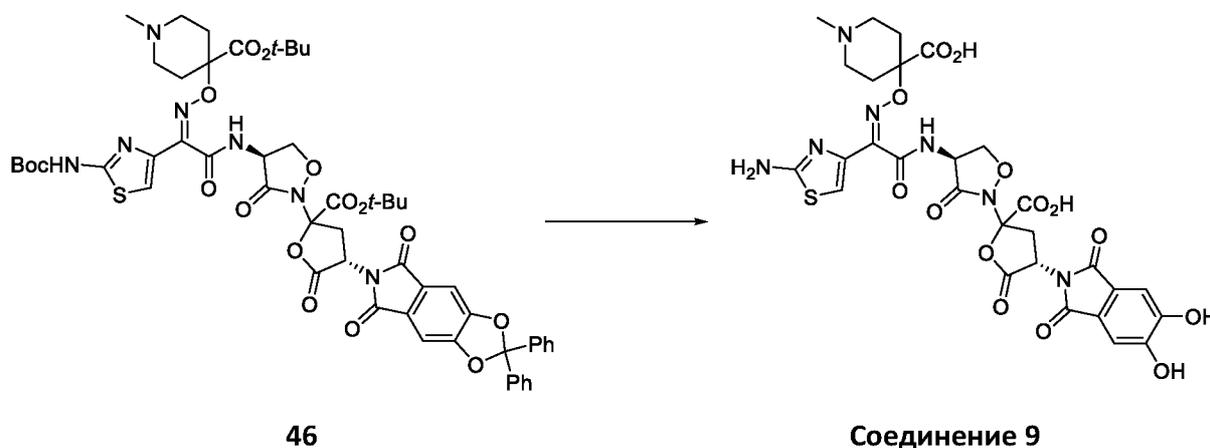
2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)-1-метилпиперидин-4-карбоксилат (**46**)



**[0271]** К перемешиваемой смеси *tert*-бутил 4-{{{*Z*}-[1-{2-[[*tert*-бутоксикарбонил]амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[[*(4S)*]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино}этилиден]амино}окси}-1-метилпиперидин-4-карбоксилата **45** (455 мг, 0,80 ммоль) и (2*S*)-5-*tert*-бутоксид-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **6** (435 мг, 0,80 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли DMAP (50 мг, 0,40 ммоль), затем DCC (231 мг, 1,12 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении при 25 °С, остаток растворяли в ДХМ (15 мл). Затем добавляли гексаны (15 мл), выпавшие в осадок твердые вещества удаляли фильтрованием и последовательно промывали 50% ДХМ в смеси гексанов (25 мл) и смесью гексанов. Фильтраты объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 5% MeOH в ДХМ в качестве элюента с получением *tert*-бутил 4-{{{*Z*}-[1-{2-[[*tert*-бутоксикарбонил]амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[[*(4S)*]-2-[[*(4S)*]-2-(*tert*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)-1-метилпиперидин-4-карбоксилата **46** (435 мг, 50%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

[0272]  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.53 (dd,  $J = 5.5, 2.7$  Гц, 4H), 7.40 (t,  $J = 3.1$  Гц, 6H), 7.33-7.29 (m, 3H), 5.39 (td,  $J = 10.0, 4.0$  Гц, 1H), 5.25-5.03 (m, 1H), 4.86-4.73 (m, 1H), 4.41-4.24 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.89-2.75 (m, 5H), 2.52-2.42 (m, 4H), 1.54 (m, 18H), 1.44 (s, 9H).

[0273] Стадия 8: 4-((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)-1-метилпиперидин-4-карбоновая кислота (**соединение 9**, таблица 1)



[0274] К раствору *tert*-бутил 4-((Z)-[1-[2-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-1,3-тиазол-4-ил]-2-((4S)-2-[(4S)-2-(*tert*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксол[4,5-f]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)-1-метилпиперидин-4-карбоксилата **46** (422 мг, 0,386 ммоль) в безводном ДХМ (15 мл) добавляли по каплям трихлорид бора (1,0 М раствор в ДХМ, 3,1 мл, 3,09 ммоль) при  $-50$  °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре от  $-45$  до  $-35$  °С в течение 3 ч, затем охлаждали до  $-50$  °С и добавляли буферный раствор (34 мл, приготовленный путем растворения 776 мг  $\text{NaHCO}_3$  и 243 мг  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  в 42 мл воды). Холодную баню заменяли ледяной баней, гетерогенную смесь перемешивали до тех пор, пока водная фаза не оттаивала. Фазы тщательно разделяли, водный слой непосредственно подвергали С18-обратнофазной хроматографии с использованием 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюентов с получением 4-((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-

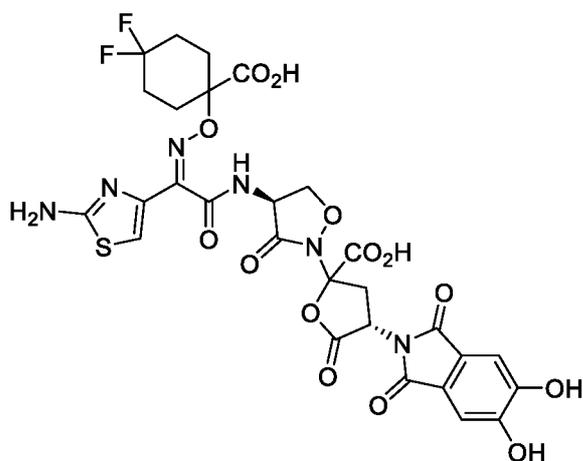
(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)-1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты, **соединение 9**, (32 мг, 12%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

[0275]  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, смесь  $\text{D}_2\text{O}$  и  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.25 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.41 (t,  $J = 10.0$  Гц, 1H), 5.20-5.08 (m, 1H), 4.74 (t,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 3.49-3.26 (m, 3H), 3.17-3.01 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 4H), 2.45-2.27 (m, 2H), 2.27-2.07 (m, 2H). Обмениваемых протонов в  $\text{D}_2\text{O}$  не наблюдалось.

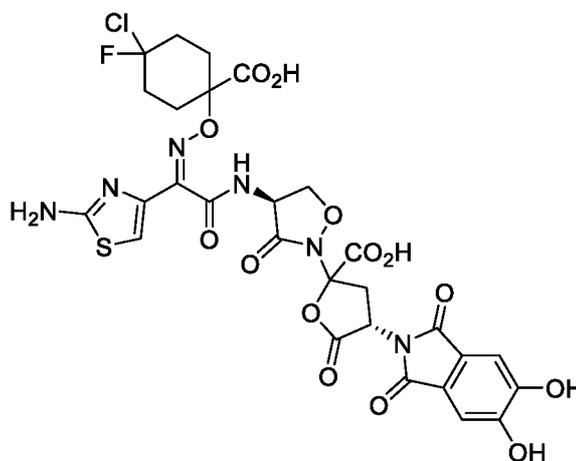
[0276] МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  718.1

### Пример 7

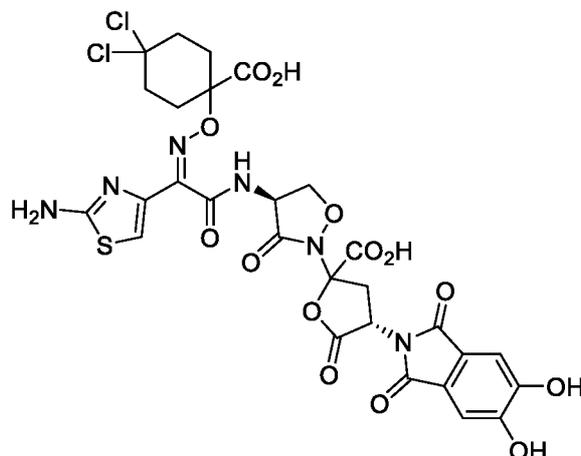
[0277] (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(2Z)*]-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[1-карбокси-4,4-дифторциклогексил)окси]имино}ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 10**, таблица 1), (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(2Z)*]-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[1-карбокси-4-хлор-4-фторциклогексил)окси]имино}ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 11**, таблица 1) и (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(2Z)*]-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[1-карбокси-4,4-дихлорциклогексил)окси]имино}ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 12**, таблица 1)



**Соединение 10**

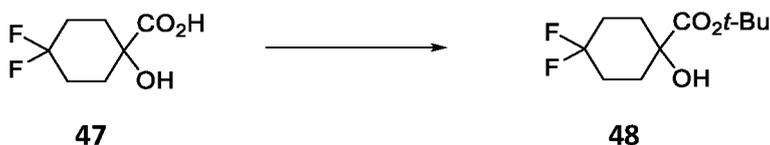


**Соединение 11**



Соединение 12

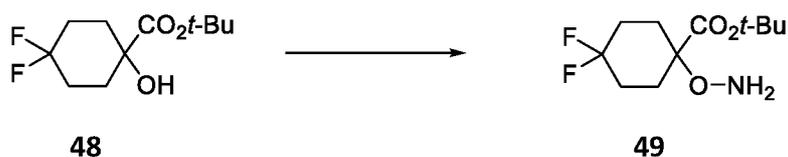
[0278] Стадия 1. *tert*-бутил 4,4-дифтор-1-гидроксициклогексан-1-карбоксилат (**48**)



[0279] К раствору 4,4-дифтор-1-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоты **47** (5,19 г, 28,8 ммоль) в безводном ТГФ (80 мл) медленно добавляли *tert*-бутил *N,N'*-диизопропилкарбамимидат (23 мл, ~90 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин, а затем при комнатной температуре в течение 5 ч перед концентрированием при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 30% ДХМ в смеси гексанов и выпавшее в осадок твердое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали, сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0% до 8% этилацетата в смеси гексанов с получением *tert*-бутил 4,4-дифтор-1-гидроксициклогексан-1-карбоксилата **48** (5,63 г, 83%) в виде беловатого твердого вещества.

[0280] <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.13 (s, 1H), 2.24-1.97 (m, 6H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

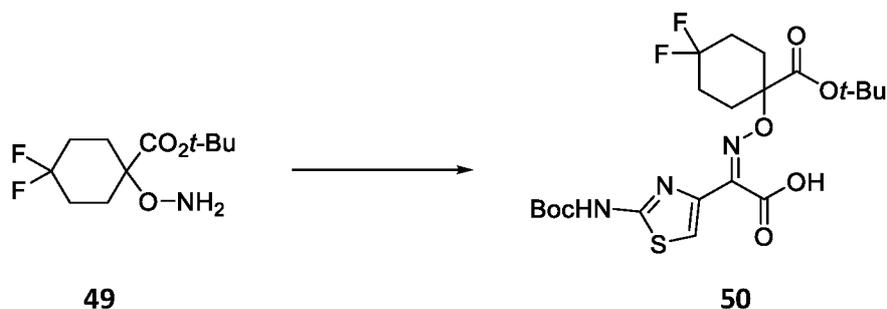
[0281] Стадия 2: *tert*-бутил 1-(аминоокси)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксилат (**49**)



**[0282]** К перемешиваемой смеси *tert*-бутил 4,4-дифтор-1-гидроксициклогексан-1-карбоксилата **48** (3,03 г, 12,8 ммоль) и *O*-дифенилфосфинилгидроксиламина (3,59 г, 15,4 ммоль) в безводном ТГФ (120 мл) добавляли *tert*-бутоксид натрия (1,48 г, 15,4 ммоль) при 0-5 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0-10 °С в течение 1 ч, затем при 0-10 °С добавляли дополнительный *O*-дифенилфосфинилгидроксиламин (2,39 г, 10,3 ммоль), затем *tert*-бутоксид натрия (990 мг, 10,3 ммоль). Перемешивание продолжали при 0-10 °С в течение 1 ч, добавляли при 0-10 °С дополнительные части *O*-дифенилфосфинилгидроксиламина (1,50 г, 6,43 ммоль) и *tert*-бутоксид натрия (620 мг, 6,45 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли рассол (40 мл) и смесь гексанов (30 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре 15-25 °С в течение 30 мин. Два слоя разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 15% этилацетата в смеси гексанов с получением *tert*-бутил 1-(аминоокси)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксилата **49** (2,99 г, 93%) в виде белого твердого вещества.

**[0283]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.34 (s, 2H), 2.17-2.13 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 6H), 1.49 (s, 9H).

**[0284]** Стадия 3: (2*Z*)-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{[1-(*tert*-бутоксикарбонил)-4,4-дифторциклогексил]окси}имино)уксусная кислота (**50**)

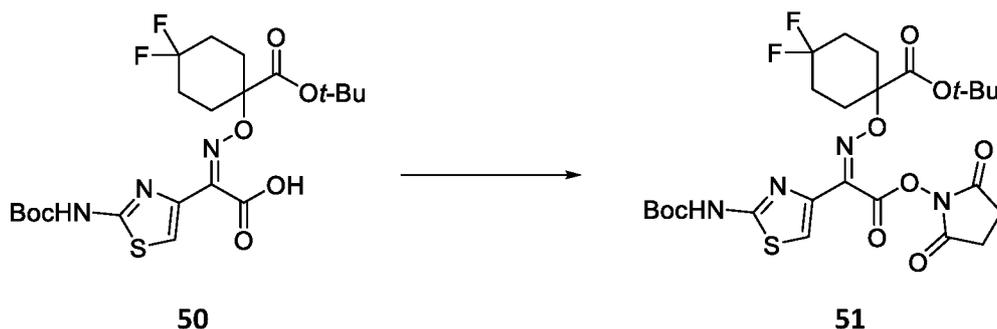


[0285] К раствору *трет*-бутил 1-(аминоокси)-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксилата **49** (2,99 г, 11,9 ммоль) в MeOH (32 мл) добавляли {2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}(оксо)уксусную кислоту (2,95 г, 10,83 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляли воду (60 мл) и водный раствор соляной кислоты (0,5 M, 40 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток тритуировали с помощью 5% диэтилового эфира в смеси гексанов с получением (2*Z*)-2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{[1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4,4-дифторциклогексил]окси}имино)уксусной кислоты **50** (5,37 г, 98%) в виде белого твердого вещества.

[0286] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11.77 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.39 (s, 9H).

[0287] МС (ИЭР) *m/z*: [M+1]<sup>+</sup> 506.4

[0288] Стадия 4: *трет*-бутил 1-[[*Z*]-1-(2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]-2-оксоэтилиден)амино]окси}-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксилат (**51**)



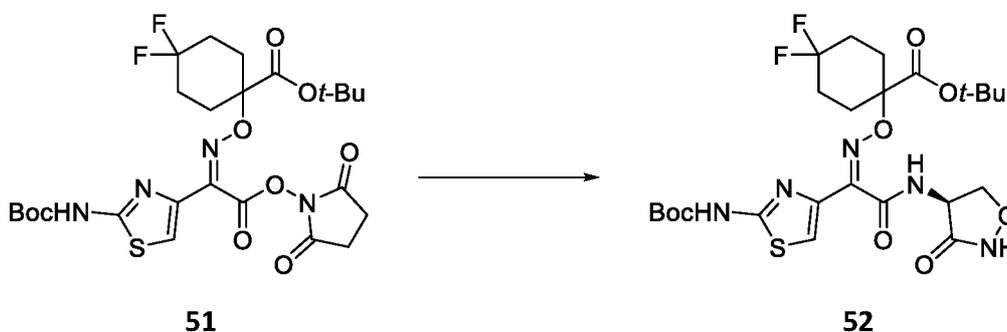
[0289] К смеси (2*Z*)-2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{[1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4,4-дифторциклогексил]окси}имино)уксусной кислоты **50** (5,17 г, 10,23 ммоль) и *N*-гидрохисукцинимидом (1,41 г, 12,25 ммоль) в безводном ДХМ (60 мл) медленно

добавляли DIC (1,84 мл, 11,88 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °С, затем при комнатной температуре в течение 3 ч. Выпавшие в осадок твердые вещества удаляли фильтрованием и промывали ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% этилацетата в смеси гексанов с получением *трет*-бутил 1-{{[Z]-(1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]-2-оксоэтилиден)амино]окси}-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксилата **51** (5,96 г, 97%) в виде белой пены.

[0290] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (bs, 1H), 7.51 (s, 1H), 2.91 (s, 4H), 2.38-2.36 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 6H), 1.53 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

[0291] МС (ИЭР) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 603.4

[0292] Стадия 5: *трет*-бутил 1-{{[Z]-(1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[4S]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино]этилиден)амино]окси}-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксилат (**52**)



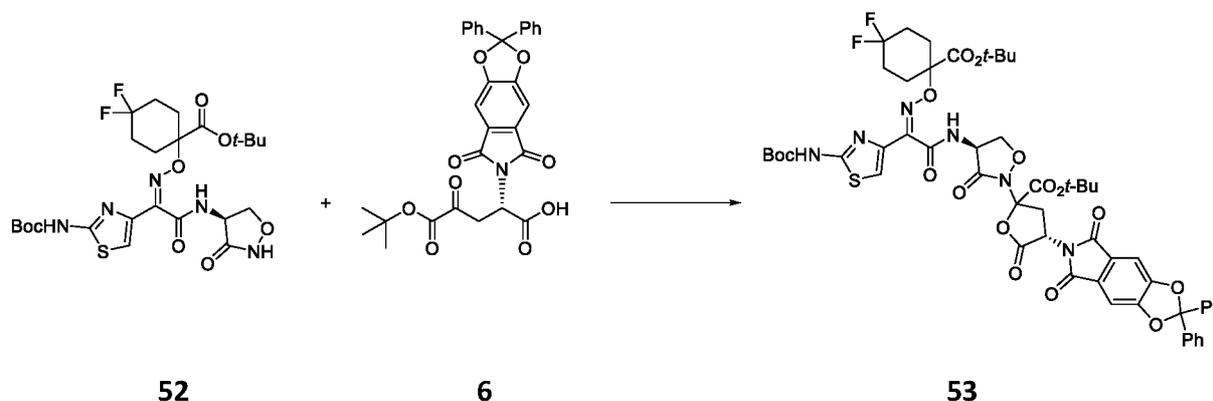
[0293] К смеси *трет*-бутил 1-{{[Z]-(1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]-2-оксоэтилиден)амино]окси}-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксилата **51** (5,96 г, 9,89 ммоль) и L-циклосерина (1,21 г, 11,85 ммоль) в безводном ДМФА (50 мл) добавляли DIPEA (2,07 мл, 11,88 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при температуре 45 °С в течение 18 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси диэтилового эфира и этилацетата (6:4), органическую фазу промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Сырую смесь

очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 30% ацетонитрила в ДХМ с получением *трет*-бутил 1-{{(Z)}-(1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[{(4S)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино}этилиден)амино]окси}-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксилата **52** (1,87 г, 32%) в виде белой пены.

**[0294]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11.79 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 9.20 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.58 (t,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 4.04 (t,  $J = 9.0$  Гц, 1H), 2.16-1.82 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 1.38 (s, 9H).

**[0295]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  590.2

**[0296]** Стадия 6: *трет*-бутил (4S)-2-[(4S)-4-{{(2Z)-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-{{[1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4,4-дифторциклогексил]окси}имино)ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксол[4,5-f]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилат (**53**)

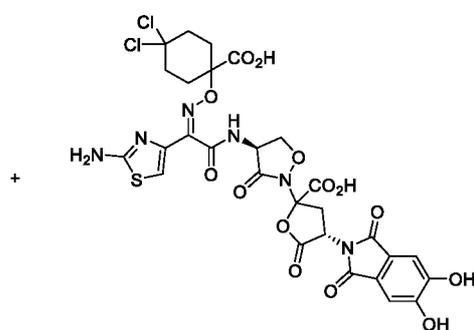
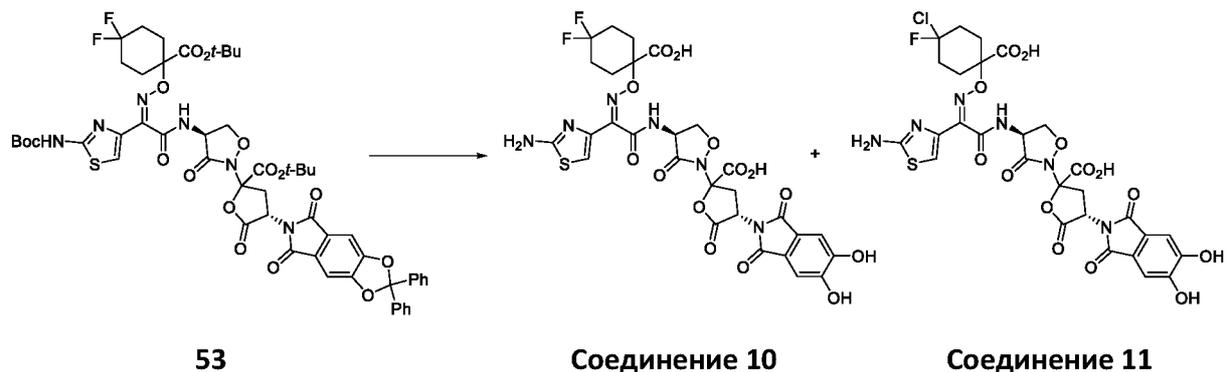


**[0297]** К смеси *трет*-бутил 1-{{(Z)}-(1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[{(4S)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино}этилиден)амино]окси}-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксилата **52** (199 мг, 0,34 ммоль) и (2S)-5-*трет*-бутоксид-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксол[4,5-f]изоиндол-6-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **6** (188 мг, 0,35 ммоль) в безводном ТГФ (6 мл) добавляли DMAP (9 мг, 0,074 ммоль), затем DCC (98 мг, 0,47 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси давали

медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в 25% ДХМ в смеси гексанов. Нерастворимый материал удаляли фильтрацией, фильтрат концентрировали, сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 30% этилацетата в смеси гексанов с получением *трет*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[{(2*Z*)-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4,4-дифторциклогексил]окси]имино)ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксолон[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата (**53**) (215 мг, 57%) в виде светло-коричневой пены.

**[0298]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15-8.09 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 6H), 7.34 (d, *J* = 3.8 Гц, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.2 Гц, 2H), 5.36 (td, *J* = 10.1, 3.0 Гц, 1H), 5.23-4.87 (m, 2H), 4.37-4.18 (m, 1H), 3.66-3.26 (m, 1H), 2.88-2.71 (m, 1H), 2.51-2.31 (m, 2H), 2.18-1.87 (m, 6H), 1.60-1.58 (m, 9H), 1.51-1.49 (m, 9H), 1.48-1.41 (m, 9H).

**[0299]** Стадия 7: (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[{(2*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[1-карбокси-4,4-дифторциклогексил]окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 10**), (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[{(2*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[1-карбокси-4-хлор-4-фторциклогексил]окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 11**) и (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[{(2*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[1-карбокси-4,4-дихлорциклогексил]окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 12**)



**[0300]** К раствору *tert*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[2*Z*]-2-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[1-(*tert*-бутоксикарбонил)-4,4-дифторциклогексил]окси]имино)ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксолон[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **53** (215 мг, 0,19 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) добавляли по каплям трихлорид бора (1 М в ДХМ, 1,54 мл, 1,54 ммоль) при -50 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре -50 °С – -35 °С в течение 2,5 ч, затем гасили добавлением раствора NaHCO<sub>3</sub> (314 мг) и Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (98 мг) в H<sub>2</sub>O (17 мл) при -50 °С. После этого смесь перемешивали при температуре 0 – 5 °С (на ледяной бане) в течение 20 мин, затем при комнатной температуре до тех пор, пока водная фаза не оттаивала. Полученную суспензию отфильтровывали через шприцевой фильтр диаметром мембраны 1,0 мкм и тщательно разделяли фазы. Водный раствор непосредственно подвергли С18-обратнофазной колоночной хроматографии с использованием системы Biotage и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюентов. Фракции,

содержащие чистые продукты, собирали и лиофилизировали с получением (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[1-карбокси-4,4-дифторциклогексил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновой кислоты **соединение 10** (32 мг, 22%), (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[1-карбокси-4-хлор-4-фторциклогексил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновой кислоты **соединение 11** (41 мг, 28%) и (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[1-карбокси-4,4-дихлорциклогексил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновой кислоты **соединение 12** (17 мг, 11%) в виде беловатых твердых веществ.

**[0301]** Для **соединения 10** (таблица 1):

**[0302]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь D<sub>2</sub>O и CD<sub>3</sub>CN) δ 7.25 (s, 2H), 7.11-7.08 (m, 1H), 5.45-5.24 (m, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.58-3.26 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 1H), 2.29-1.76 (m, 8H). Обмениваемых протонов в D<sub>2</sub>O не наблюдалось.

**[0303]** МС (ИЭР) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 739.1

**[0304]** Для **соединения 11** (таблица 1):

**[0305]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь D<sub>2</sub>O и CD<sub>3</sub>CN) δ 7.25 (s, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 5.44-5.24 (m, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.57-3.27 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 1H), 2.32-2.05 (m, 8H). Обмениваемых протонов в D<sub>2</sub>O не наблюдалось.

**[0306]** МС (ИЭР) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 755.0

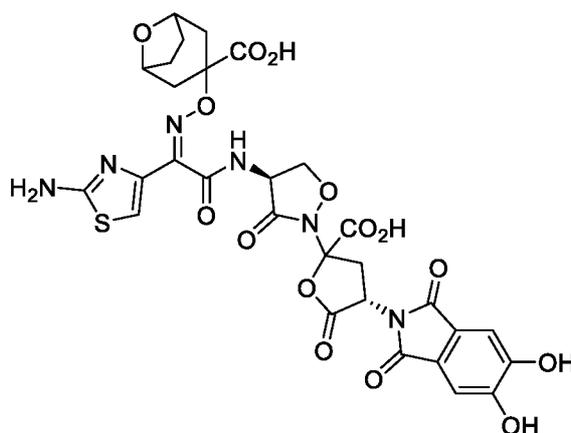
**[0307]** Для **соединения 12** (таблица 1):

**[0308]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь D<sub>2</sub>O и CD<sub>3</sub>CN) δ 7.25 (s, 2H), 7.10-7.08 (m, 1H), 5.45-5.24 (m, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.59-3.28 (m, 1H), 2.88-2.70 (m, 1H), 2.46-2.10 (m, 8H). Обмениваемых протонов в D<sub>2</sub>O не наблюдалось.

**[0309]** МС (ИЭР) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 771.0

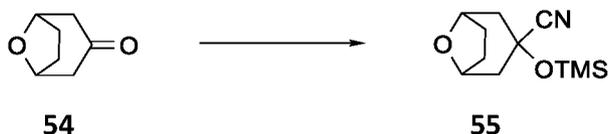
## Пример 8

**[0310]** 3-(((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота (**соединение 13**, таблица 1)



## Соединение 13

**[0311]** Стадия 1: 3-[(триметилсилил)окси]-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбонитрил (**55**)

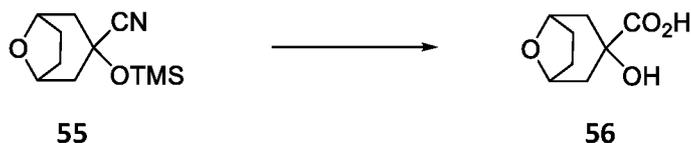


**[0312]** Йодид цинка (174 мг, 0,55 ммоль) помещали в сухую круглодонную колбу и сушили в высоком вакууме при слабом нагревании в течение 30 минут. Добавляли раствор оксабицикло[3.2.1]октан-3-она **54** (3,44 г, 27,25 ммоль) в безводном ДХМ (60 мл), полученную смесь охлаждали до 0 °С. Медленно добавляли при 0 °С триметилсилилцианид (4,09 мл, 32,7 ммоль), затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в 10% ДХМ в смеси гексанов (75 мл). Твердые вещества удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученное коричневое масло дополнительно сушили в высоком вакууме с получением 3-

((триметилсилил)окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбонитрила **55** (6,41 г, количественный выход).

**[0313]**  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.47-4.43 (m, 2H), 2.38 (d,  $J = 4.3$  Гц, 1H), 2.34 (d,  $J = 4.3$  Гц, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 0.29 (s, 9H).

**[0314]** Стадия 2: 3-гидрокси-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота (**56**)

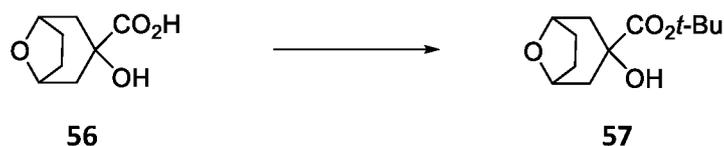


**[0315]** Смесь 3-((триметилсилил)окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбонитрила **55** (6,4 г, сырой, ~27 ммоль) и ледяной уксусной кислоты (30 мл) охлаждали при 0 °С и добавляли по каплям концентрированный раствор соляной кислоты (30 мл) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 минут, затем при комнатной температуре в течение 15 минут, после этого перемешивали и нагревали при 110 °С в течение 4 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток дополнительно высушивали в высоком вакууме. Остаток растворяли в воде (100 мл), насыщали водную фазу твердым NaCl и экстрагировали этилацетатом (2 x 150 мл). Экстракты объединяли и промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали, концентрировали в вакууме и сушили в высоком вакууме с получением 3-гидрокси-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты **56** (2,43 г, выход 52%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

**[0316]**  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.50-12.34 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 2H), 2.07 (d,  $J = 4.3$  Гц, 1H), 2.03 (d,  $J = 3.4$  Гц, 1H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.54 (s, 1H).

**[0317]** MS (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}-1]^-$  171.0

**[0318]** Стадия 3: *трет*-бутил-3-гидрокси-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (**57**)

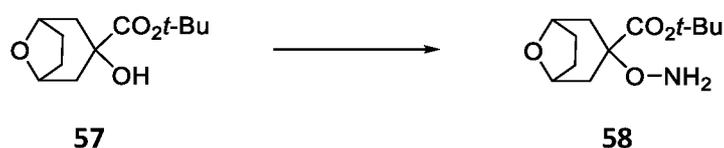


**[0319]** К раствору 3-гидрокси-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты **56** (2,44 г, 14,18 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли *tert*-бутил *N,N'*-диизопропилкарбамимидат (11,4 мл, 56,72 ммоль, полученный как описано в EP2471792A1), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Выпавшие в осадок твердые вещества удаляли фильтрованием и промывали ТГФ. Фильтраты объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток тритурировали с помощью смеси ДХМ и смеси гексанов (1:2, 90 мл) при 0–4 °С, осадок отфильтровывали и промывали смесью ДХМ и смеси гексанов (1:2, 50 мл). Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении, сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 40% этилацетата в смеси гексанов с получением *tert*-бутил-3-гидрокси-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата **57** (2,31 г, выход 71%) в виде светло-желтого твердого вещества.

**[0320]**  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.48-4.45 (m, 2H), 3.40 (s, 1H), 2.37 (d,  $J = 4.3$  Гц, 1H), 2.35-2.33 (m, 3H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.59 (t,  $J = 1.1$  Гц, 1H), 1.55 (t,  $J = 1.1$  Гц, 1H), 1.49 (s, 9H).

**[0321]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}-1]^-$  226.8

**[0322]** Стадия 4: *tert*-бутил 3-(аминоокси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (**58**)

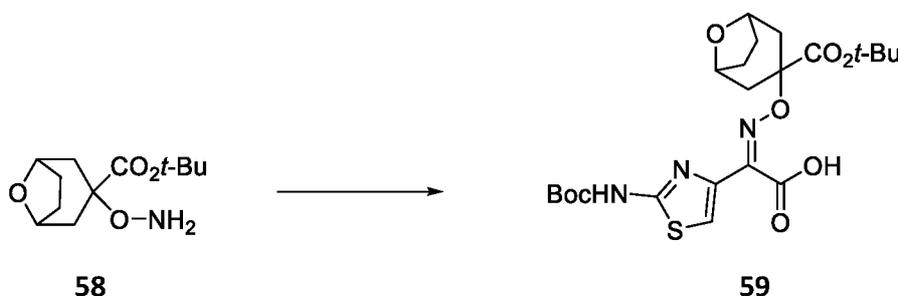


**[0323]** К раствору *tert*-бутил-3-гидрокси-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата **57** (1,74 г, 7,62 ммоль) в безводном ТГФ (75 мл) добавляли по частям при 0 °С гидрид натрия (60% в минеральном масле, 0,46 г, 11,43 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли *O*-дифенилфосфинилгидроксиламин (2,67 г, 11,43 ммоль) и продолжали перемешивание при 0 °С в течение 30 мин. Реакционной смеси давали нагреться до

комнатной температуры и перемешивали в течение 17 ч. После этого дополнительно добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 0,23 г, 5,72 ммоль) и *O*-дифенилфосфинилгидроксиламин (1,33 г, 5,72 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем большую часть ТГФ удаляли при пониженном давлении, добавляли рассол (75 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (2 x 150 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали, концентрировали в вакууме и дополнительно сушили в высоком вакууме. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 30% этилацетата в смеси гексанов с получением *трет*-бутил 3-(аминоокси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата **58** (1,06 г, выход 57%) в виде белого твердого вещества.

**[0324]**  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.29 (bs, 2H), 4.42-4.39 (m, 2H), 2.23 (d,  $J = 4.3$  Гц, 1H), 2.20 (d,  $J = 4.4$  Гц, 1H), 2.04-1.97 (m, 4H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)

**[0325]** Стадия 5: (2*Z*)-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{[3-(*трет*-бутоксикарбонил)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил]окси}имино)уксусная кислота (**59**)



**[0326]** К раствору *трет*-бутил 3-(аминоокси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата **58** (0,42 г, 1,73 ммоль) в безводном MeOH (10 мл) добавляли {2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}(оксо)уксусную кислоту (0,47 г, 1,73 ммоль), реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Затем реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт дополнительно сушили в высоком вакууме с получением (2*Z*)-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{[3-(*трет*-бутоксикарбонил)-8-

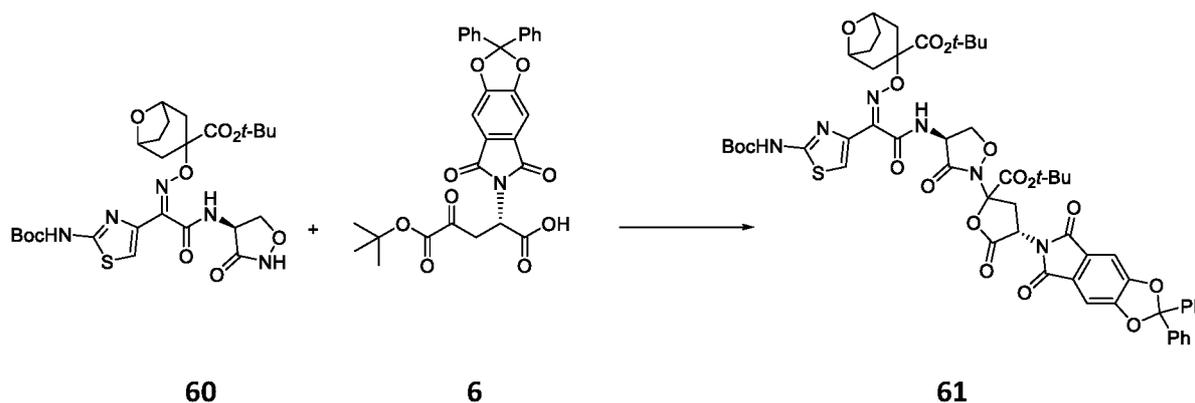


4-ил]амино}этилиден)амино]окси}-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата **60** (0,69 г, 98%) в виде беловатого твердого вещества.

**[0331]**  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.84 (bs, 1H), 11.55 (bs, 1H), 9.09 (d,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.59 (t,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 4.34-4.27 (m, 2H), 4.13 (dd,  $J = 9.9, 8.4$  Гц, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 4H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.36 (s, 9H).

**[0332]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  582.2

**[0333]** Стадия 7: *трет*-бутил 3-({(Z)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[(4S)-2-[(4S)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксо-4,5-f]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино]окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (**61**)

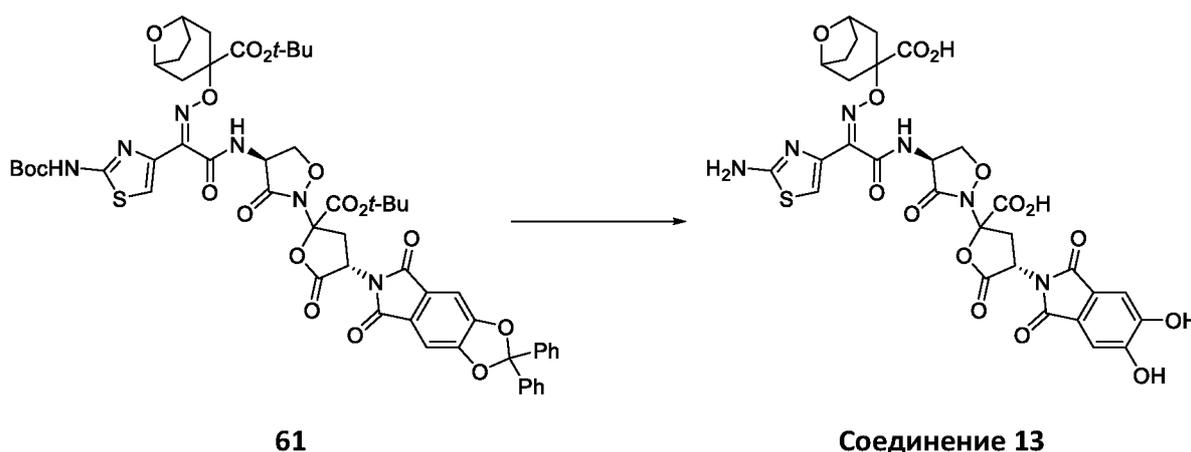


**[0334]** К смеси *трет*-бутил 3-({(Z)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-оксо-2-[(4S)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино}этилиден)амино]окси}-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата **60** (0,38 г, 0,65 ммоль) и (2S)-5-*трет*-бутоксид-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксо-4,5-f]изоиндол-6-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **6** (0,353 г, 0,65 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) добавляли при 0 °С DMAP (16 мг, 0,13 ммоль), затем DCC (188 мг, 0,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, затем при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении при 25 °С. Остаток тритурировали с помощью 30% ДХМ в смеси гексанов (20 мл), выпавшие твердые вещества удаляли фильтрованием и промывали 30% ДХМ в смеси гексанов (15 мл) и гексаном (15 мл).

Фильтраты объединяли и концентрировали при пониженном давлении, сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 50% этилацетата в смеси гексанов с получением *трет*-бутил 3-((*Z*)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат **61** (355 мг, 49%) в виде коричневого твердого вещества.

**[0335]**  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.57-7.54 (m, 4H), 7.45-7.42 (m, 6H), 7.36 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 5.42-5.36 (m, 1H), 5.22-4.89 (m, 2H), 4.49-4.45 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 4H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.59 – 1.42 (m, 27H).

**[0336]** Стадия 8: 3-((*Z*)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота (**соединение 13**)



**[0337]** К раствору *трет*-бутил 3-((*Z*)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-

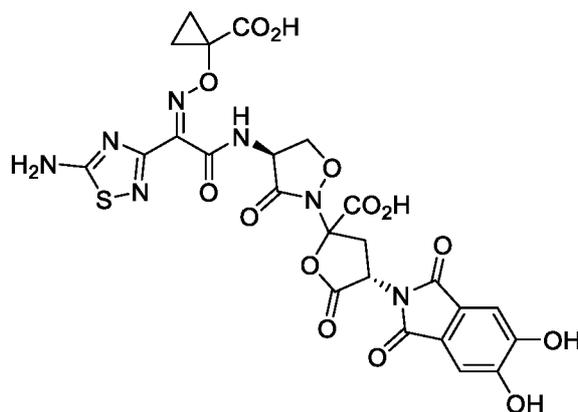
ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат **61** (345 мг, 0,31 ммоль) в безводном ДХМ (16 мл) добавляли по каплям трихлорид бора (1,0 М в ДХМ, 2,5 мл, 2,50 ммоль) при -50°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре от -45 до -35 °С в течение 3 ч, затем охлаждали до -50 °С и добавляли 31 мл буферного раствора (приготовленного путем растворения 776 мг NaHCO<sub>3</sub> и 243 мг Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> в 42 мл воды). Холодную баню заменяли ледяной баней и полученную смесь перемешивали до тех пор, пока водный слой не оттаивал и фазы не разделялись. Органическую фазу осторожно удаляли, собранную водную фазу непосредственно подвергали С18-обратнофазной колоночной хроматографии с использованием системы Biotage и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве подвижных фаз с получением 3-{{(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{(4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислотой **соединение 13** (100 мг, 44%) в виде бледно-желтого пенистого твердого вещества.

**[0338]** <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; смесь D<sub>2</sub>O и CD<sub>3</sub>CN): δ 7.25 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.41-5.33 (m, 1H), 5.16-5.06 (m, 1H), 4.76-4.66 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.86-1.71 (m, 4H). Обмениваемых протонов в D<sub>2</sub>O не наблюдалось.

**[0339]** МС (ИЭР) m/z: [M+H]<sup>+</sup> 731.0

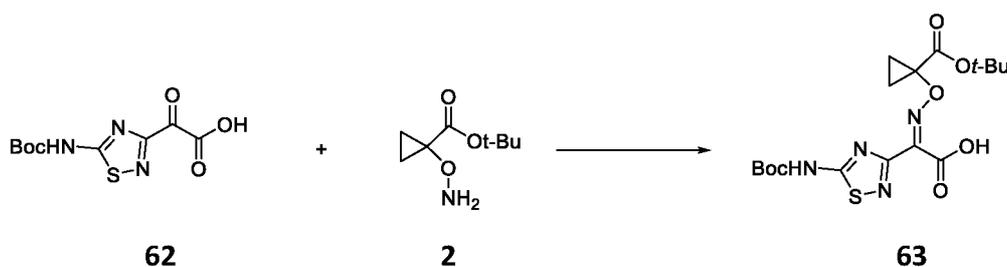
### Пример 9

**[0340]** (4S)-2-[(4S)-4-{{(2Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-{{(1-карбоксициклопропил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 18**, таблица 1)



Соединение 18

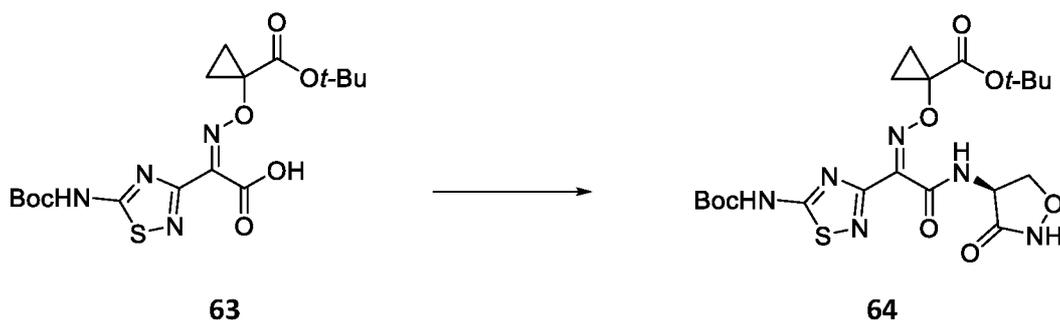
[0341] Стадия 1: (2Z)-{5-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,2,4-тиадиазол-3-ил}{[1-(*tert*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси}имино)уксусная кислота (**63**)



[0342] К раствору *tert*-бутил 1-(аминоокси)циклопропан-1-карбоксилата **2** (364 мг, 2,10 ммоль, получен, как описано в примере 1, стадия 1) в безводном MeOH (10 мл) добавляли {5-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,2,4-тиадиазол-3-ил}(оксо)уксусную кислоту **62** (546 мг, 2,00 ммоль, получена, как описано в WO 2017/155765). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диэтиловом эфире (50 мл), а органическую фазу промывали 0,1 М раствором соляной кислоты (33 мл) и рассолом (30 мл), высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт дополнительно сушили в высоком вакууме с получением (2Z)-{5-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,2,4-тиадиазол-3-ил}{[1-(*tert*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси}имино)уксусной кислоты **63** (696 мг, 81%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

**[0343]**  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц;  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.62 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.36 (m, 11H), 1.28 (m, 2H).

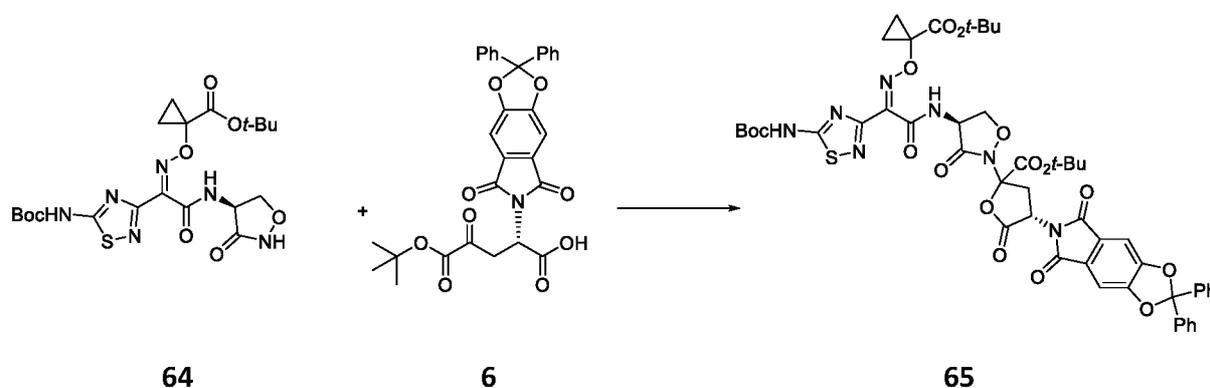
**[0344]** Стадия 2: *трет*-бутил 1-{{{*Z*}-1-(5-{{*трет*-бутоксикарбонил)амино}-1,2,4-тиадиазол-3-ил}-2-оксо-2-{{(4*S*)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино}этилиден)амино]окси}циклопропан-1-карбоксилат (**64**)



**[0345]** К раствору (2*Z*)-5-{{*трет*-бутоксикарбонил)амино}-1,2,4-тиадиазол-3-ил}{{{1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси}имино)уксусной кислоты **63** (514 мг, 1,20 ммоль) в безводном ДМФА (8 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,31 мл, 1,80 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем добавляли НАТУ (456 мг, 1,20 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 14 ч. После этого добавляли безводный ДМФА (10 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,84 мл, 4,8 ммоль), затем *L*-циклосерин (184 мг, 1,80 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в ДХМ (30 мл). Органическую фазу промывали водой, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 3% метанола в ДХМ с получением *трет*-бутил 1-{{{*Z*}-1-(5-{{*трет*-бутоксикарбонил)амино}-1,2,4-тиадиазол-3-ил}-2-оксо-2-{{(4*S*)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино}этилиден)амино]окси}циклопропан-1-карбоксилата **64** (204 мг, 33%) в виде беловатого твердого вещества.

**[0346]**  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц;  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.59 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 9.07 (d,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 4.91-4.78 (m, 1H), 4.59 (t,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 3.91 (t,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.34 (m, 2H), 1.24 (m, 2H)

**[0347]** Стадия 3: *трет*-бутил (4S)-2-[(4S)-4-[[{(2Z)-2-{5-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,2,4-тиадиазол-3-ил}-2-[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси]имино)ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксол-4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилат (**65**)

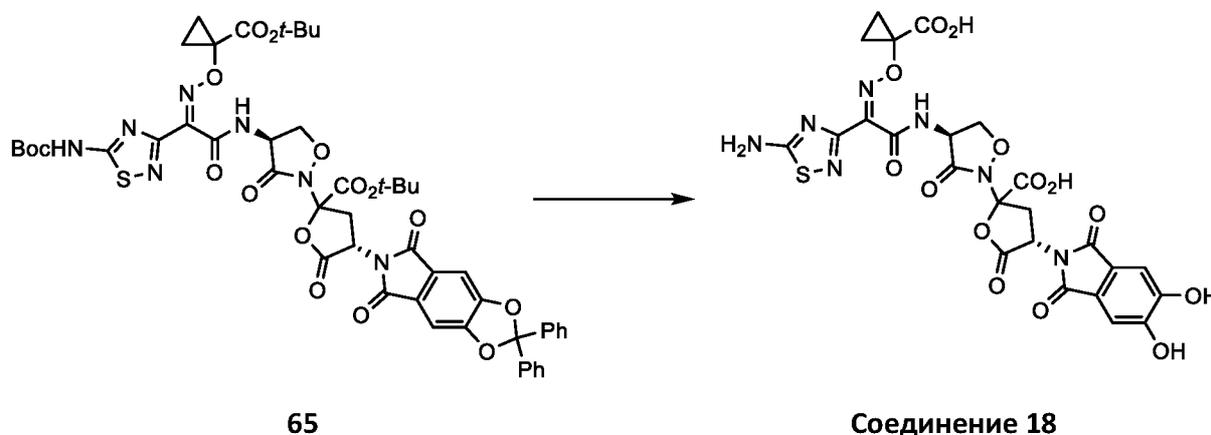


**[0348]** Перемешиваемую смесь *трет*-бутил 1-[[{(Z)-1-{5-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,2,4-тиадиазол-3-ил}-2-оксо-2-[(4S)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино)этилиден]амино]окси]циклопропан-1-карбоксилат **64** (196 мг, 0.38 ммоль) и (2S)-5-*трет*-бутокс-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксол-4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **6** (207 мг, 0,38 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли DMAP (14 мг, 0,11 ммоль), затем DCC (110 мг, 0,53 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, затем при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении при 25 °С. Остаток обрабатывали 40% ДХМ в смеси гексанов (25 мл), выпавшие в осадок твердые вещества удаляли фильтрованием и промывали 40% ДХМ в смеси гексанов (25 мл) и гексаном (15 мл). Фильтраты объединяли и концентрировали при пониженном давлении, сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 40% этилацетата в смеси гексанов с получением *трет*-

бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(Z)*]-2-{5-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,2,4-тиадиазол-3-ил}-2-[[1-(*tert*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси]имино)ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **65** (197 мг, 50%) в виде белого твердого вещества.

**[0349]** <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.56 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.1, 5.0 Гц, 1H), 7.54-7.51 (m, 4H), 7.41 (q, *J* = 3.3 Гц, 6H), 7.30 (s, 2H), 5.38 (td, *J* = 10.0, 8.3 Гц, 1H), 5.16-4.96 (m, 2H), 4.30-4.22 (m, 1H), 3.49-3.29 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 1.57-1.53 (m, 22H), 1.43 (d, *J* = 2.7 Гц, 9H).

**[0350]** Стадия 4: (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(Z)*]-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-[[1-(карбокциклопропил)окси]имино)ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 18**, таблица 1)



**[0351]** Раствор *tert*-бутил (4*S*)-2-[(*S*)-4-[[*(Z)*]-2-(5-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-[[1-(*tert*-бутоксикарбонил)циклопропокси]имино)ацетамидо]-3-оксоизоксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-6*H*-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоксилата **65** (190 мг, 0,183 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) охлаждали до -50 °С и добавляли по каплям трихлорид бора (1,0 М в ДХМ, 1,46 мл, 1,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре от -45 до -35 °С в течение 3 ч, затем охлаждали до -50 °С и добавляли 16,5 мл буферного раствора (приготовленного путем растворения 776 мг NaHCO<sub>3</sub> и 243 мг Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> в 42 мл воды).

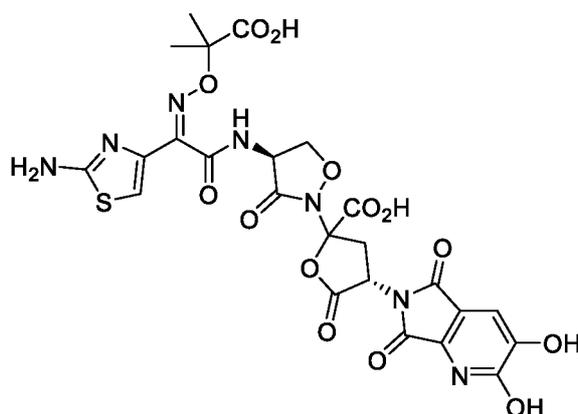
Холодную баню заменяли ледяной баней и полученную смесь перемешивали до тех пор, пока водный слой не оттаивал. Органическую фазу тщательно отделяли, водную фазу непосредственно подвергали C18-обратнофазной хроматографии с использованием системы Biotage и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюентов с получением (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-[(1-карбокциклопропил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота **соединение 18** (50 мг, 41%) в виде бледно-желтого пенистого твердого вещества.

**[0352]**  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц; смесь  $\text{D}_2\text{O}$  и  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.25 (s, 2H), 5.44 -5.34 (m, 1H), 5.15-5.04 (m, 1H), 4.73 (q,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 4.32-4.14 (m, 1H), 3.45-3.31 (m, 1H), 2.91-2.73 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H). Обмениваемых протонов в  $\text{D}_2\text{O}$  не наблюдалось.

**[0353]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  662.1

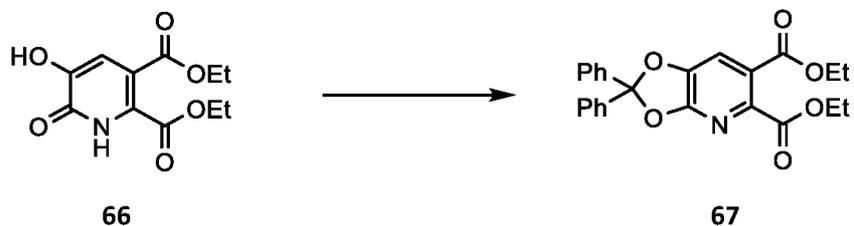
### Пример 10

**[0354]** (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-карбокципропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 36**, таблица 1)



**Соединение 36**

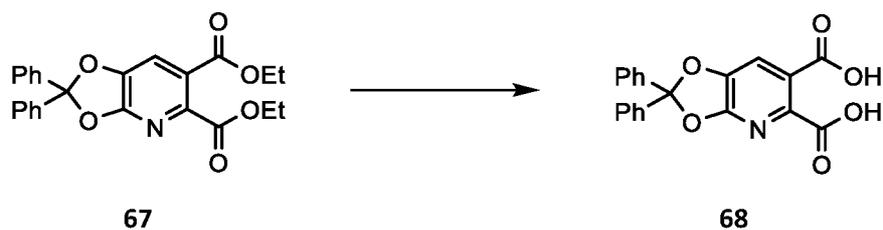
**[0355]** Стадия 1: Диэтил 2,2-дифенил-2*H*-[1,3]диоксо[4,5-*b*]пиридин-5,6-дикарбоксилат (66)



**[0356]** Перемешиваемую смесь диэтил 5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2,3-дикарбоксилата **66** (6,83 г, 26,76 ммоль, получен, как описано в US5252538 (A), 1993) и карбоната калия (4,07 г, 29,45 ммоль) в безводном DMA (60 мл) нагревали до 100 °С и добавляли по каплям раствор 1,1'-(дихлорметилен)дифензола (5,65 мл, 29,43 ммоль) в DMA (20 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 170 °С и перемешивали при 170 °С в течение 20 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду. Полученную смесь экстрагировали смесью диэтилового эфира и этилацетата (2:1). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 16% этилацетата в смеси гексанов. Полученный продукт дополнительно очищали рекристаллизацией от диэтилового эфира и гексанов с получением диэтил 2,2-дифенил-2*H*-[1,3]диоксо[4,5-*b*]пиридин-5,6-дикарбоксилата **67** (1,66 г, 15%), в виде твердого белого вещества.

**[0357]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57-7.53 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 6H), 4.40 (q,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 4.34 (q,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 1.38 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Гц, 3H).

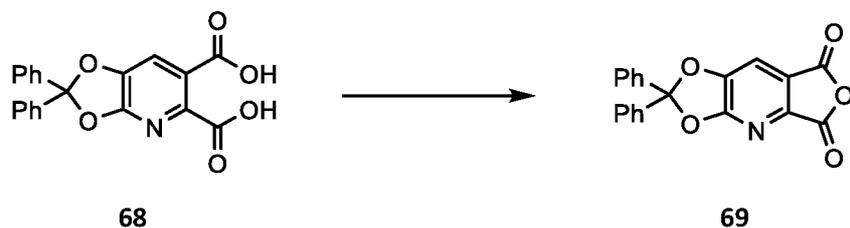
**[0358]** Стадия 2: 2,2-дифенил-2*H*-[1,3]диоксо[4,5-*b*]пиридин-5,6-дикарбоновая кислота (68)



**[0359]** К перемешиваемой суспензии диэтил 2,2-дифенил-2H-[1,3]диоксоло[4,5-*b*]пиридин-5,6-дикарбоксилата **67** (1,75 г, 4,17 ммоль) в смеси MeOH, ТГФ и воды (1:1:1, 30 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (835 мг, 20,88 ммоль, в 10 мл воды) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления THF и MeOH. Водную фазу дважды промывали диэтиловым эфиром, охлаждали до 0 °С и подкисляли до pH = 1. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырой 2,2-дифенил-2H-[1,3]диоксоло[4,5-*b*]пиридин-5,6-дикарбоновой кислоты **68** (1,46 г, 96%) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

**[0360]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.78 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 4H), 7.49-7.45 (m, 6H).

**[0361]** Стадия 3: 2,2-дифенил-2H-[1,3]диоксоло[4,5-*b*]фууро[3,4-*e*]пиридин-5,7-дион (**69**)

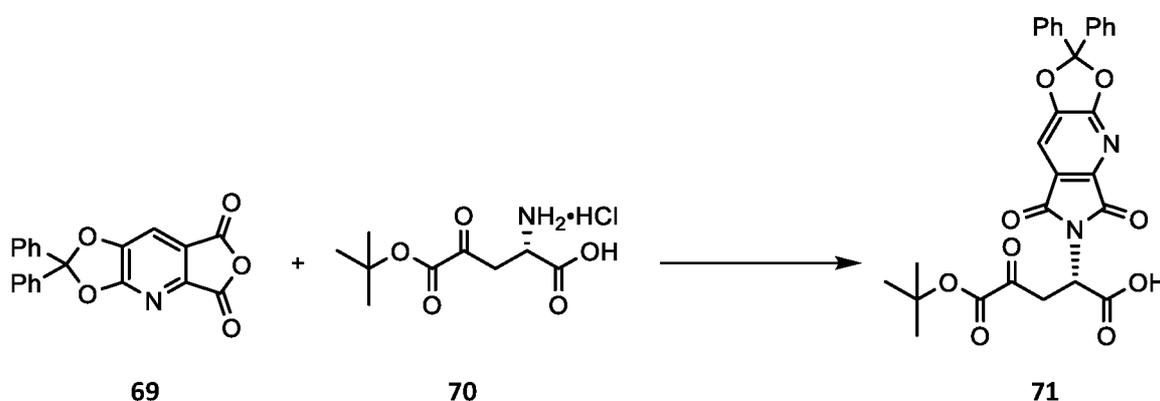


**[0362]** Уксусный ангидрид (16 мл) добавляли к 2,2-дифенил-2H-[1,3]диоксоло[4,5-*b*]пиридин-5,6-дикарбоновой кислоте **68** (1,46 г, 4,02 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Следы летучих веществ удаляли совместным выпариванием с толуолом (3 раза),

остаток дополнительно сушили в высоком вакууме с получением 2,2-дифенил-2*H*-[1,3]диоксо[4,5-*b*]фууро[3,4-*e*]пиридин-5,7-диона **69** (1,27 г, 92%) в виде беловатой пены, которую непосредственно использовали на следующем этапе.

**[0363]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 4H), 7.52-7.49 (m, 6H).

**[0364]** Стадия 4: (2*S*)-5-*трет*-бутокси-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин-6-ил)-4,5-диоксопентановая кислота (**71**)

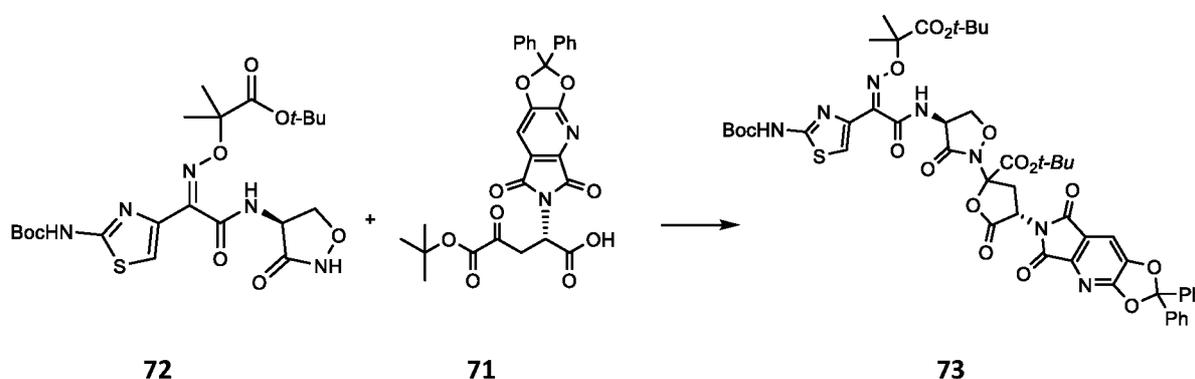


**[0365]** К (2*S*)-2-амино-5-*трет*-бутокси-4,5-диоксопентановой кислоты гидрохлориду **70** (2,03 г, 7,68 ммоль, получен, как описано в *J. Med. Chem.* 2014, 57, 3845-3855) добавляли раствор 2,2-дифенил-2*H*-[1,3]диоксо[4,5-*b*]фууро[3,4-*e*]пиридин-5,7-диона **69** (сырой, 1,27 г, 3,68 ммоль) в безводном пиридине (25 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 90 °С в течение 2,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли воду (120 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом, объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 16% ацетонитрила в ДХМ с получением (2*S*)-5-*трет*-бутокси-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин-6-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **71** (390 мг, 19%) в виде коричневой пены.

**[0366]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7.93 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 4H), 7.51-7.47 (m, 6H), 5.19-5.16 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

**[0367]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  545.2

**[0368]** Стадия 5: *tert*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[(2*Z*)-2-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[(1-*tert*-бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилат (**73**)

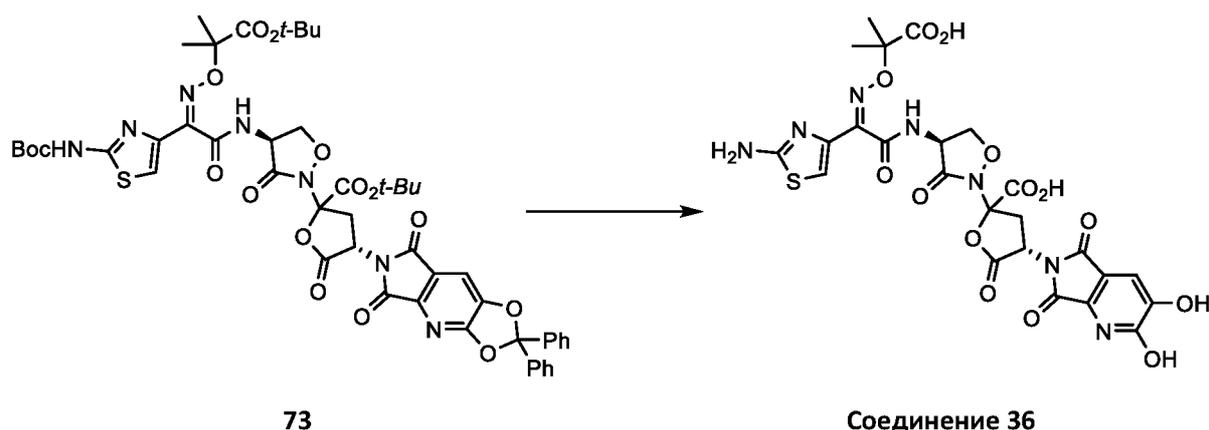


**[0369]** К смеси (2*S*)-5-*tert*-бутокси-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин-6-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **71** (390 мг, 0,72 ммоль) и *tert*-бутил 2-[[[*Z*]-1-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[[4*S*]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино]этилиден)амино]окси]-2-метилпропаноата **72** (368 мг, 0,72 ммоль, получен, как описано в *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 3845-3855) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли DMAP (18 мг, 0,15 ммоль), затем DCC (207 мг, 1,0 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток тритурировали с помощью 30% ДХМ в смеси гексанов. Выпавшие в осадок твердые вещества удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 35% этилацетата в гексане с получением *tert*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[(2*Z*)-2-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[(1-*tert*-

бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4,5-*b*)пирроло[3,4-*e*]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **73** (375 мг, 50%) в виде коричневой пены.

**[0370]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.44-8.39 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 4H), 7.44-7.40 (m, 8H), 5.45-5.39 (m, 1H), 5.18-4.85 (m, 2H), 4.38-4.21 (m, 1H), 3.68-3.33 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 1.66-1.65 (m, 6 H), 1.57-1.55 (m, 9H), 1.54-1.52 (m, 9H), 1.45-1.44 (m, 9H).

**[0371]** Стадия 6: (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(Z)*]-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 36**, таблица 1)



**[0372]** К раствору *tert*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(Z)*]-2-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[1-*tert*-бутоксипропан-2-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4,5-*b*)пирроло[3,4-*e*]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **73** (100 мг, 0,096 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) добавляли по каплям трихлорид бора (1,0 М в ДХМ, 0,77 мл, 0,77 ммоль) при -50 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре от -50 °С до -35 °С в течение 2,5 ч, затем добавляли раствор  $\text{NaHCO}_3$  (157 мг) и  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (49 мг) в  $\text{H}_2\text{O}$  (8,5 мл) при -50 °С. Холодную баню заменяли ледяной баней, смесь перемешивали в течение 20 мин. После этого гетерогенную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного оттаивания водной фазы.

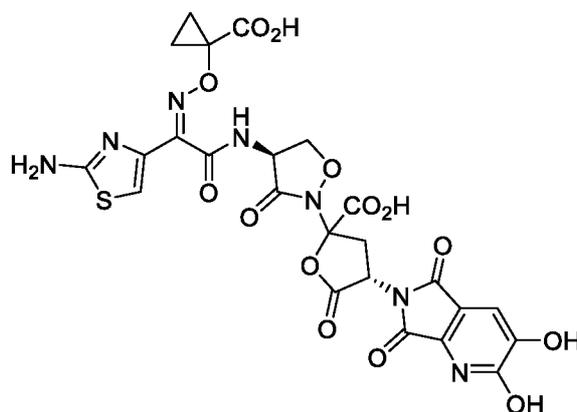
Полученную смесь отфильтровывали через шприцевой фильтр с диаметром мембраны 1 мкм и тщательно удаляли органический слой. Водную фазу непосредственно подвергали C18-обратнофазной хроматографии с использованием системы Biotage и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюентов. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновой кислоты **соединение 36** (23 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества.

**[0373]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, смесь  $\text{D}_2\text{O}$  и  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.09-7.08 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 5.42-5.22 (m, 1H), 5.17-5.08 (m, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.34-4.23 (m, 1H), 3.53-3.29 (m, 1H), 2.88-2.64 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 6H). Обмениваемых протонов в  $\text{D}_2\text{O}$  не наблюдалось.

**[0374]** МС (ИЭР) m/z:  $[\text{M}+1]^+$  664.1

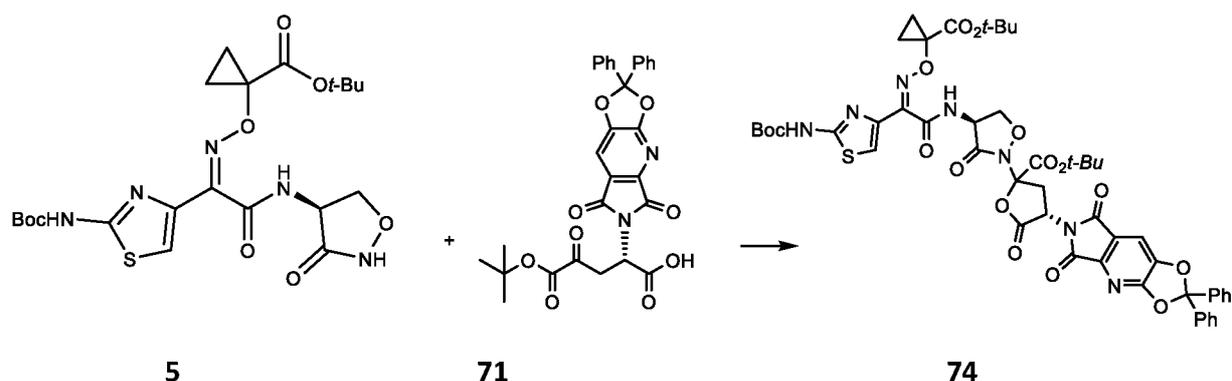
### Пример 11

**[0375]** (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[(1-карбоксивциклопропил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 3**, таблица 1)



**Соединение 3**

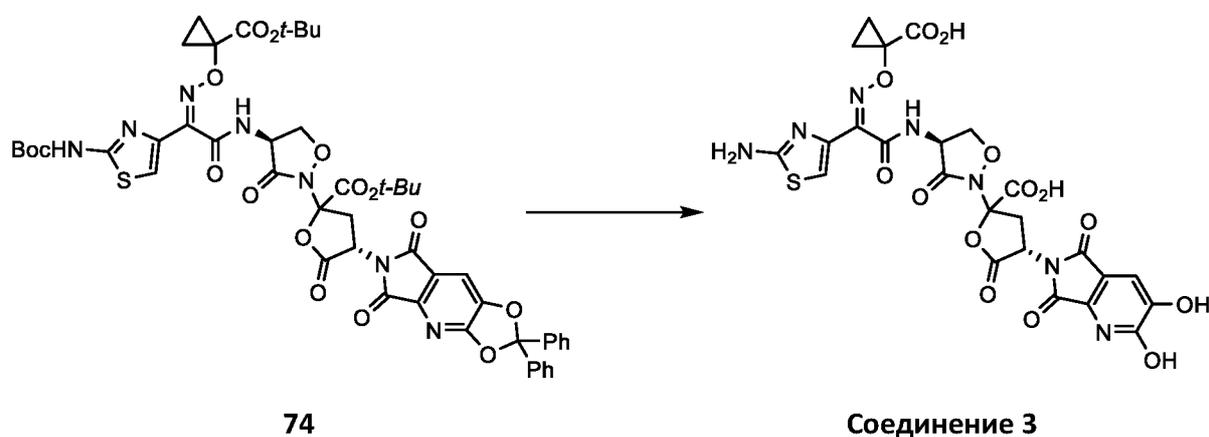
**[0376]** Стадия 1: *трет*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[[(2*Z*)-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси]имино)ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол[4,5-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилат (**74**)



**[0377]** К смеси (2*S*)-5-*трет*-бутоксид-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол[4,5-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин-6-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **71** (105 мг, 0,2 ммоль, получена, как описано в примере 10, стадия 4) и *трет*-бутил 1-[[[(*Z*)-1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-оксо-2-[[4*S*]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино}этилиден)амино]окси]циклопропан-1-карбоксилата **5** (100 мг, 0,2 ммоль, получен, как описано в примере 1, стадия 4) в безводном ТГФ (2 мл) добавляли DMAP (5 мг, 0,04 ммоль), затем DCC (56 мг, 0,27 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение 18 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток тритуировали с помощью 25% ДХМ в смеси гексанов. Нерастворимый материал отфильтровывали, фильтрат концентрировали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 40% этилацетата в смеси гексанов с получением *трет*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[[(2*Z*)-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси]имино)ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол[4,5-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **74** (50 мг, 25%) в виде белой пены.

**[0378]**  $^1\text{H}$ -ЯМР (599 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 (t,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 8.20-8.05 (bs, 1H) 7.58-7.52 (m, 4H), 7.43-7.40 (m, 7H), 5.43 (dt,  $J = 19.8, 10.0$  Гц, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.90 (dt,  $J = 26.1, 8.4$  Гц, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.50-3.32 (m,  $J = 9.8$  Гц, 1H), 2.86 (dd,  $J = 13.3, 11.3$  Гц, 1H), 1.59-1.57 (m, 9H), 1.55-1.51 (m, 13H), 1.44 (s, 9H).

**[0379]** Стадия 2: (4S)-2-[(4S)-4-[[2Z]-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[1-(карбоксициклопропил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 3**)



**[0380]** Раствор *трет*-бутил (4S)-2-[(4S)-4-[[2Z]-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксо[4,5-b]пирроло[3,4-e]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **74** (50 мг, 0,05 ммоль) в безводном ДХМ (4 мл) охлаждали до  $-50$  °С и добавляли по каплям раствор трихлорида бора (1,0 M в ДХМ, 0,39 мл, 0,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре от  $-30$  °С до  $-25$  °С в течение 2,5 ч, затем охлаждали до  $-50$  °С перед добавлением раствора  $\text{NaHCO}_3$  (75 мг) и  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (24 мг) в  $\text{H}_2\text{O}$  (4 мл). Полученную гетерогенную смесь перемешивали в течение 20 мин при температуре  $0-5$  °С (на ледяной бане), затем при комнатной температуре до тех пор, пока водная фаза не оттаивала. Слой дали отделиться, и органический слой был тщательно удален. Затем водный раствор подвергли очистке методом C18-обратнофазной колоночной хроматографии с

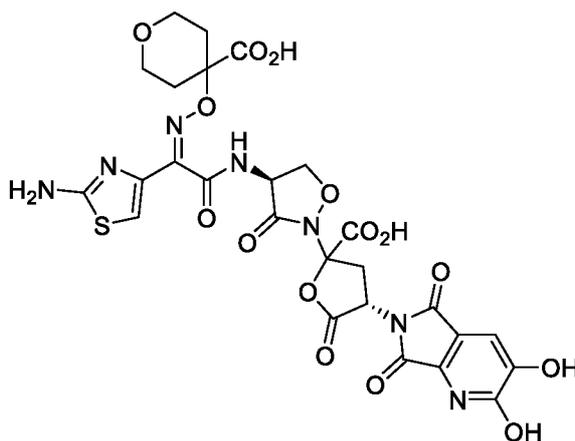
использованием системы Biotage и смеси 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве подвижных фаз. Фракции, содержащие чистый продукт, собирали и лиофилизировали с получением (4S)-2-[(4S)-4-[[{(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[{(1-карбоксциклопропил)окси]имино}ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновой кислоты **соединение 3** (8 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества.

**[0381]** <sup>1</sup>H-ЯМР (599 МГц; смесь D<sub>2</sub>O и CD<sub>3</sub>CN) δ 7.06 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.40-5.16 (m, 1H), 5.14-5.03 (m, 1H), 4.69 (dt, J = 17.4, 8.7 Гц, 1H), 4.29-4.18 (m, 1H), 3.52-3.26 (m, 1H), 2.87-2.63 (m, 1H), 1.42 (s, 2H), 1.34 (s, 2H). Обмениваемых протонов в D<sub>2</sub>O не наблюдалось.

**[0382]** МС (ИЭР) m/z: [M+H]<sup>+</sup> 662.0

### Пример 12

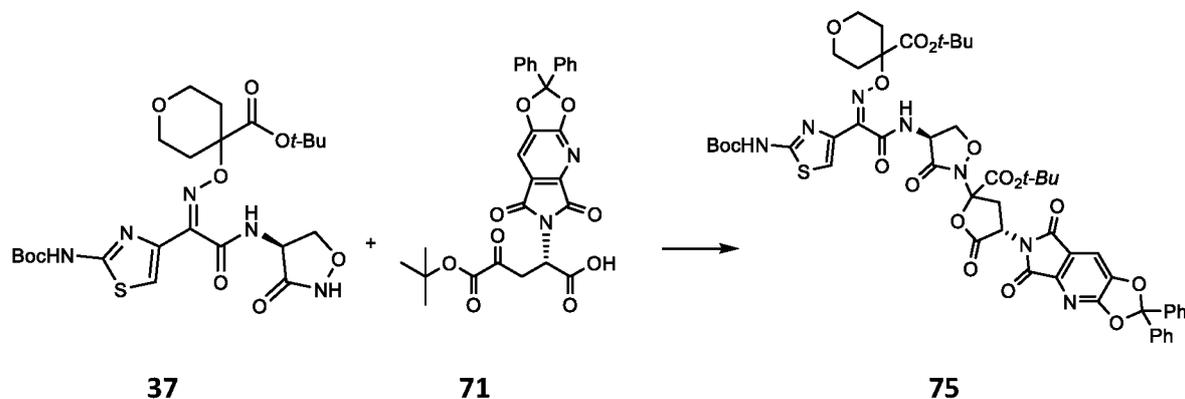
**[0383]** 4-[[{(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[{(4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)оксан-4-карбоновая кислота (**соединение 26**, таблица 1)



### Соединение 26

**[0384]** Стадия 1: *трет*-бутил 4-[[{(Z)-[1-[2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[[{(4S)-2-[(4S)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-

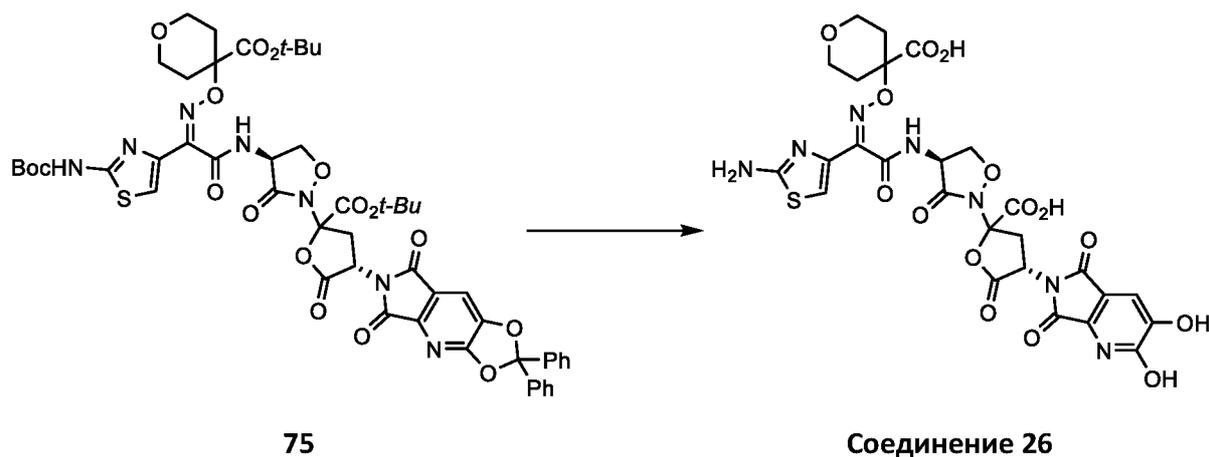
2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)оксан-4-карбоксилат (**75**)



**[0385]** К смеси *tert*-бутил 4-{{(Z)-[1-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-оксо-2-[[{(4*S*)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино}этилиден)амино]окси)оксан-4-карбоксилат **71** (316 мг, 0,58 ммоль, получен, как описано в примере 5, стадия 7) и (2*S*)-5-*tert*-бутокси-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин-6-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **37** (293 мг, 0,53 ммоль, получена, как описано в примере 10, стадия 4) в безводном ТГФ (9 мл) добавляли DMAP (14 мг, 0,11 ммоль), затем DCC (153 мг, 0,74 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь концентрировали, остаток обрабатывали 30% ДХМ в смеси гексанов, выпавшие в осадок твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 40% этилацетата в смеси гексанов с получением *tert*-бутил 4-{{(Z)-[1-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[[{(4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*tert*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)оксан-4-карбоксилата **75** (238 мг, 42%) в виде светло-коричневой пены.

**[0386]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26-8.01 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 4H), 7.46-7.42 (m, 7H), 7.37-7.34 (m, 1H), 5.46-4.88 (m, 3H), 4.39-4.21 (m, 1H), 3.89-3.33 (m, 5H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 4H), 1.60-1.57 (m, 9H), 1.56-1.51 (m, 9H), 1.49-1.42 (m, 9H).

**[0387]** Стадия 2: 4-((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(((4S)-2-((4S)-2-карбокси-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)оксан-4-карбоновая кислота (**соединение 26**)



**[0388]** К раствору *трет*-бутил 4-((Z)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-(((4S)-2-[(4S)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксолло[4,5-b]пирроло[3,4-e]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)оксан-4-карбоксилата **75** (238 мг, 0,22 ммоль) в безводном ДХМ (17 мл) добавляли по каплям раствор трихлорида бора (1,0 M в ДХМ, 1,76 мл, 1,76 ммоль) при -50 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре от -50 °С до -25 °С в течение 2,5 ч, затем добавляли раствор NaHCO<sub>3</sub> (362 мг) и Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (114,5 мг) в воде (19,6 мл) при температуре -50 °С. Полученную гетерогенную смесь перемешивали при температуре 0-5 °С (на ледяной бане) в течение 20 мин, затем при комнатной температуре до тех пор, пока водная фаза не оттаивала. Смесь отфильтровывали через шприцевой фильтр и тщательно отделяли органический слой. Затем водный слой подвергали очистке методом C18-обратнофазной колоночной хроматографии с использованием системы Biotage и смеси 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве подвижных фаз. Фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали с получением 4-((Z)-[1-(2-амино-1,3-

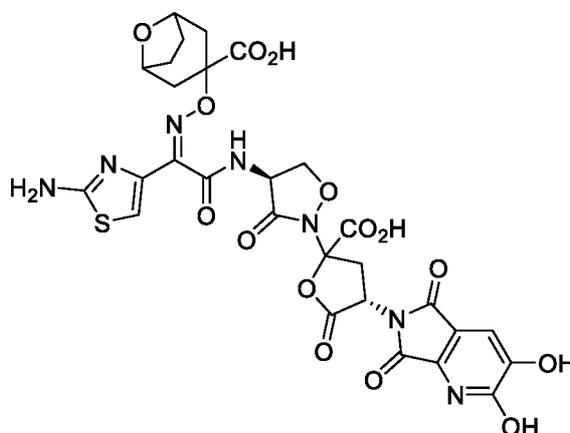
тиазол-4-ил)-2-({(4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)оксан-4-карбоновой кислоты **соединение 26** (47 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества.

**[0389]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, смесь  $\text{D}_2\text{O}$  и  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.07-7.06 (m, 2H), 5.39-5.07 (m, 2H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.60-3.28 (m, 3H), 2.86-2.64 (m, 1H), 2.12-1.96 (m, 4H). Обмениваемых протонов в  $\text{D}_2\text{O}$  не наблюдалось.

**[0390]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  706.0

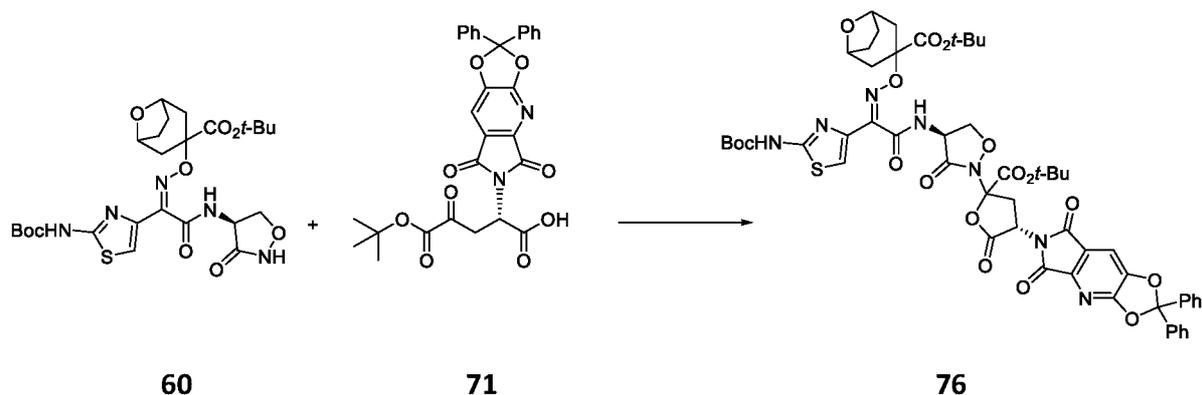
### Пример 13

**[0391]** 3-({(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-({(4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота (**соединение 27**, таблица 1)



### Соединение 27

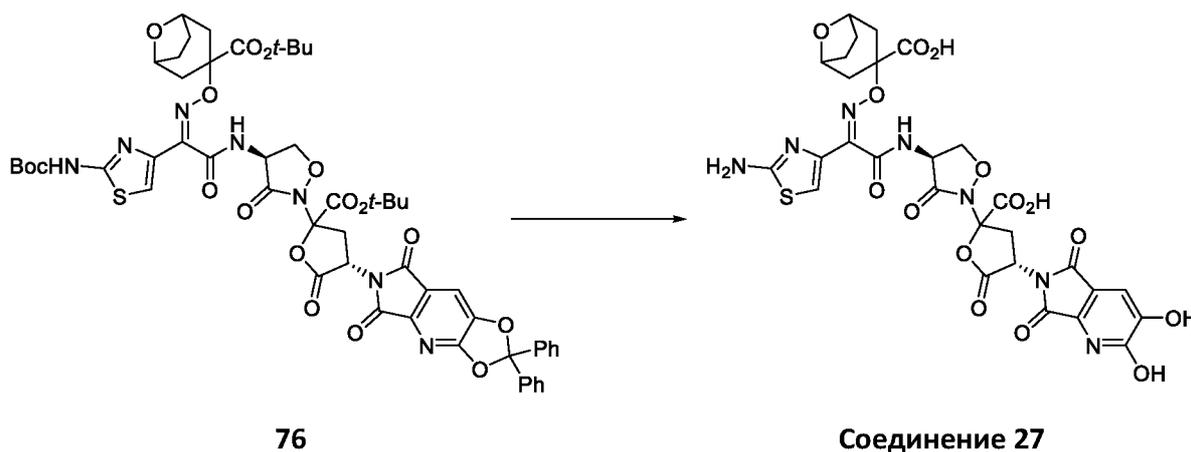
**[0392]** Стадия 1: *трет*-бутил 3-({(Z)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-({(4S)-2-[(4S)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксолло[4,5-b]пирроло[3,4-e]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (**76**)



**[0393]** К смеси *tert*-бутил 3-{{{Z}}-(1-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-{{{(4S)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино}этилиден)амино}окси}-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата **60** (337 мг, 0,62 ммоль, получен, как описано в примере 8, стадия 6) и (2S)-5-*tert*-бутоксид-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксол[4,5-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин-6-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **71** (343 мг, 0,59 ммоль, получена, как описано в примере 1, стадия 4) в ТГФ (9 мл) добавляли DMAP (15 мг, 0,12 ммоль), затем DCC (171 мг, 0,83 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. После этого смесь концентрировали, остаток тритуровали с помощью 30% ДХМ в смеси гексанов и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 40% этилацетата в смеси гексанов с получением *tert*-бутил 3-{{{Z}}-(1-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-{{{(4S)-2-[(4S)-2-(*tert*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксол[4,5-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден)амино}окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата **76** (274 мг, 42%) в виде светло-коричневой пены.

**[0394]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19-8.01 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 4H), 7.47-7.42 (m, 7H), 7.36 (d,  $J = 4.2$  Гц, 1H), 5.47-4.89 (m, 3H), 4.50-4.22 (m, 3H), 3.71-3.34 (m, 1H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.44-2.19 (m, 4H), 2.05-1.87 (m, 4H), 1.61-1.53 (m, 18H), 1.46-1.44 (m, 9H).

**[0395]** Стадия 2: 3-((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота (**соединение 27**)



**[0396]** К раствору *трет*-бутил 3-((Z)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-((4S)-2-[(4S)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксолон[4,5-b]пирроло[3,4-e]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата **76** (265 мг, 0,24 ммоль) в безводном ДХМ (17 мл) добавляли по каплям раствор трихлорида бора (1,0 M в ДХМ, 1,91 мл, 1,91 ммоль) при -50 °С. Реакционную смесь перемешивали при -50 °С – -25 °С в течение 2,5 ч, затем добавляли раствор NaHCO<sub>3</sub> (393 мг) и Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (124 мг) в H<sub>2</sub>O (21,3 мл) при -50 °С. Холодную баню заменяли ледяной баней, полученную гетерогенную смесь перемешивали в течение 20 мин при температуре 5-10 °С, затем при комнатной температуре до полного оттаивания водной фазы. Смесь отфильтровывали через шприцевой фильтр и тщательно отделяли органический слой. Водный раствор непосредственно подвергали C18-обратнофазной колоночной хроматографии с использованием системы Biotage и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюентов. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением 3-((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-

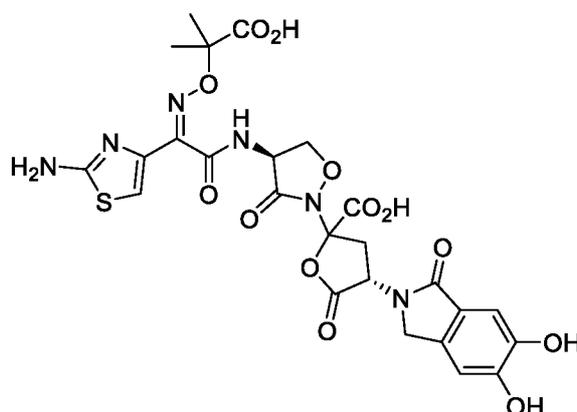
ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты  
**соединение 27** (95 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества.

[0397]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, смесь  $\text{D}_2\text{O}$  и  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.13-7.11 (m, 1H), 7.07-7.06 (m, 1H), 5.38-5.24 (m, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 4.34-4.24 (m, 1H), 3.48-3.28 (m, 1H), 2.87-2.66 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 4H). Обмениваемых протонов в  $\text{D}_2\text{O}$  не наблюдалось.

[0398] МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  732.0

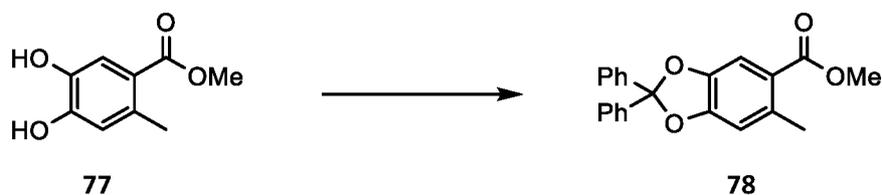
#### Пример 14

[0399] (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 35**, таблица 1)



**Соединение 35**

[0400] Стадия 1: Метил 6-метил-2,2-дифенил-2H-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилат (**78**)



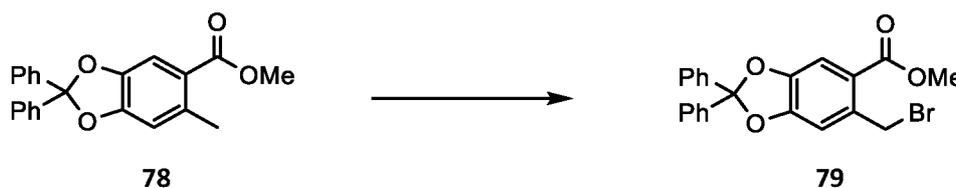
[0401] Смесь метил 4,5-дигидрокси-2-метилбензоата **77** (7,45 г, 40,90 ммоль) и 1,1'-  
 (дихлорметил)дифензола (7,86 мл, 40,94 ммоль) нагревали до 170 °С и перемешивали

при 170 °С в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 6% этилацетата в смеси гексанов с последующим тритурированием с помощью гексана с получением метил 6-метил-2,2-дифенил-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата **78** (12,37 г, 87%) в виде белого твердого вещества.

[0402] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54-7.50 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 6H), 6.72 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

[0403] МС (ИЭР) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 347.1

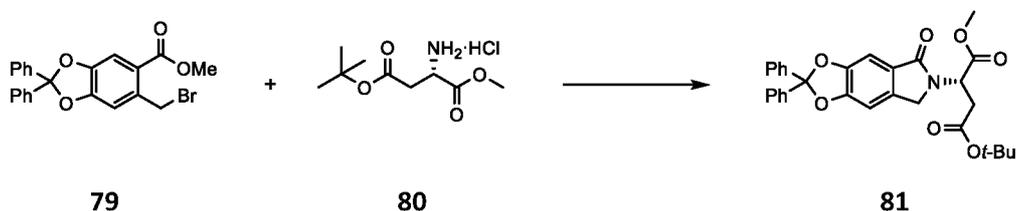
[0404] Стадия 2: Метил 6-(бромметил)-2,2-дифенил-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилат (**79**)



[0405] К смеси метил 6-метил-2,2-дифенил-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата **78** (12,37 г, 35,71 ммоль) и NBS (7,0 г, 39,33 ммоль) в четыреххлористом углероде (120 мл) добавляли AIBN (587 мг, 3,57 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали при 70 °С в течение ночи, затем охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток тритурировали с помощью гексана и нерастворимый материал отфильтровывали. Фильтрат концентрировали, сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 4% этилацетата в смеси гексанов с получением метил 6-(бромметил)-2,2-дифенил-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата **79** (9,83 г, 65%) в виде бесцветного липкого масла.

[0406] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56-7.53 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 6H), 6.96 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

**[0407]** Стадия 3: 4-*трет*-бутил 1-метил (2*S*)-2-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)бутандиоат (**81**)

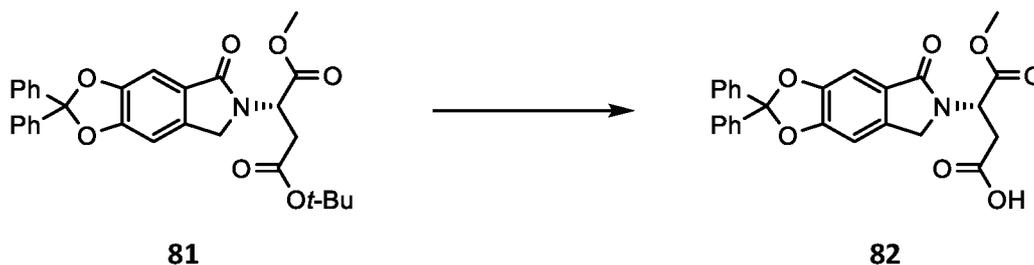


**[0408]** К смеси метил 6-(бромметил)-2,2-дифенил-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата **79** (5,28 г, 12,42 ммоль) и гидрохлорида 4-*трет*-бутил-1-метил-L-аспартата **80** (3,28 г, 13,68 ммоль) в безводном ацетонитриле (60 мл) добавляли по каплям DIPEA (4,76 мл, 27,33 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин, затем при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого реакционную смесь нагревали до кипения, перемешивали при температуре рефлюкса в течение 20 ч, затем охлаждали и концентрировали. Остаток обрабатывали этилацетатом, твердые частицы удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 4% этилацетата в смеси гексанов с получением 4-*трет*-бутил 1-метил (2*S*)-2-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)бутандиоата **81** (5,08 г, 79%) в виде белой пены.

**[0409]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59-7.54 (m, 4H), 7.42-7.35 (m, 6H), 7.30 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 0.3 Гц, 1H), 5.30 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Гц, 1H), 4.45-4.28 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.01-2.84 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

**[0410]** МС (ИЭР) *m/z*: [M+1]<sup>+</sup> 516.2

**[0411]** Стадия 4: (3*S*)-4-метокси-4-оксо-3-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)бутановая кислота (**82**)

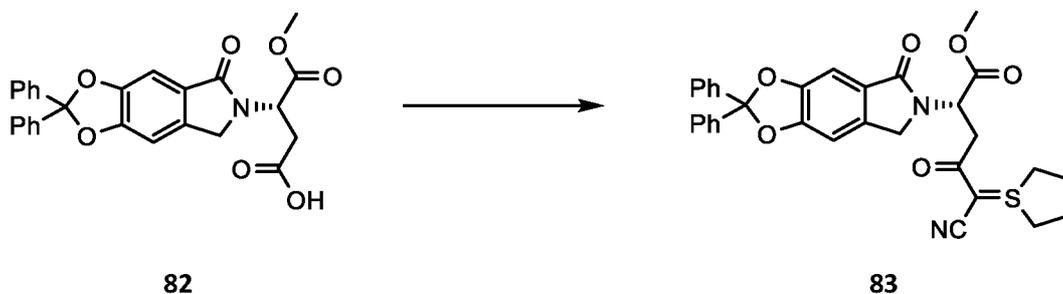


**[0412]** К раствору 4-*tert*-бутил 1-метил (2*S*)-2-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)бутандиоата **81** (245 мг, 0,475 ммоль) в безводном ДХМ (12 мл) добавляли по каплям раствор трихлорида бора (1,0 *M* в ДХМ, 0,86 мл, 0,86 ммоль) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре -78 °С, затем постепенно нагревали до -45 °С. После этого реакционную смесь разбавляли этилацетатом и добавляли воду при температуре -50 °С. Полученную смесь перемешивали до тех пор, пока водная фаза не оттаивала, затем отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали смесью этилацетата и гексанов, выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и дополнительно сушили в высоком вакууме с получением (3*S*)-4-метокси-4-оксо-3-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)бутановой кислоты **82** (154 мг, 71%) в виде белого твердого вещества.

**[0413]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12.52 (bs, 1H), 7.54-7.50 (m, 4H), 7.47-7.40 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.08 (t, *J* = 7.0 Гц, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.99-2.83 (m, 2H).

**[0414]** МС (ИЭР) *m/z*: [M+1]<sup>+</sup> 460.1

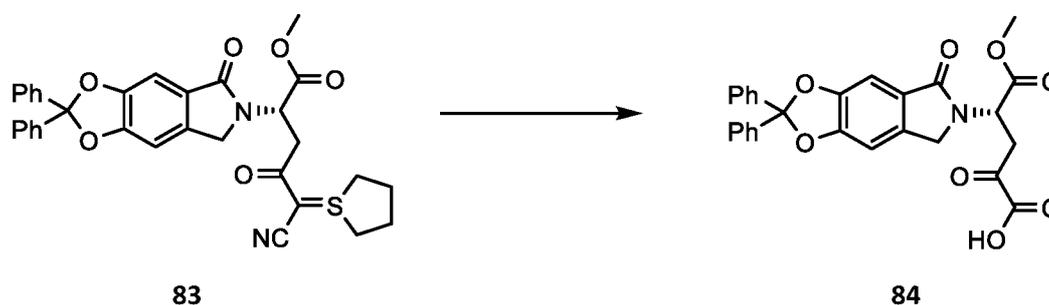
**[0415]** Стадия 5: метил (2*S*)-5-циано-4-оксо-2-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-(1λ<sup>4</sup>-тиолан-1-илиден)пентаноат (**83**)



**[0416]** К раствору (3*S*)-4-метокси-4-оксо-3-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)бутановой кислоты **82** (189 мг, 0,41 ммоль) в безводном ДМФА (4 мл) добавляли НАТУ (172 мг, 0,45 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли DIPEA (0,22 мл, 1,26 ммоль), затем 1-(цианометил)тиолан-1-ийбромид (112 мг, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, затем давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После этого реакцию гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония при 0 °С, смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 40% ацетона в этилацетате с получением (2*S*)-5-циано-4-оксо-2-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-(1λ<sup>4</sup>-тиолан-1-илиден)пентаноата **83** (247 мг, количественный выход) в виде белой пены.

**[0417]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59-7.53 (m, 4H), 7.42-7.36 (m, 6H), 7.27 (s, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 5.55-5.50 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 3H), 3.55-3.12 (m, 6H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H).

**[0418]** Стадия 6: (4*S*)-5-метокси-2,5-диоксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)пентановая кислота (**84**)

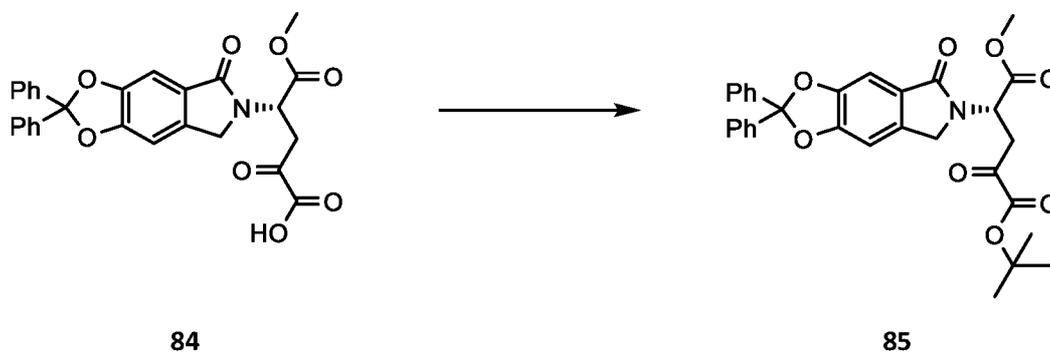


**[0419]** К раствору метил (2*S*)-5-циано-4-оксо-2-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-(1λ<sup>4</sup>-тиолан-1-илиден)пентаноата **83** (244 мг, 0,41 ммоль) в смеси ТГФ и воды (1:1, 9 мл) добавляли OXONE (264 мг, 0,86 ммоль), реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли дополнительную порцию OXONE (132 мг, 0,43 ммоль) и воды (2 мл) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали для удаления ТГФ, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением (4S)-5-метокси-2,5-диоксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксол[4,5-f]изоиндол-6-ил)пентановой кислоты **84** (220 мг) в виде белой пены, которую использовали на следующем этапе.

**[0420]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56-7.53 (m, 4H), 7.39-7.36 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.38-5.34 (m, 1H), 4.43-4.27 (m, 2H), 3.74 (dd,  $J = 17.8, 6.3$  Гц, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.46 (dd,  $J = 17.8, 7.7$  Гц, 1H).

**[0421]** Стадия 7: 1-*трет*-бутил 5-метил (4S)-2-оксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксол[4,5-f]изоиндол-6-ил)пентандиоат (**85**)



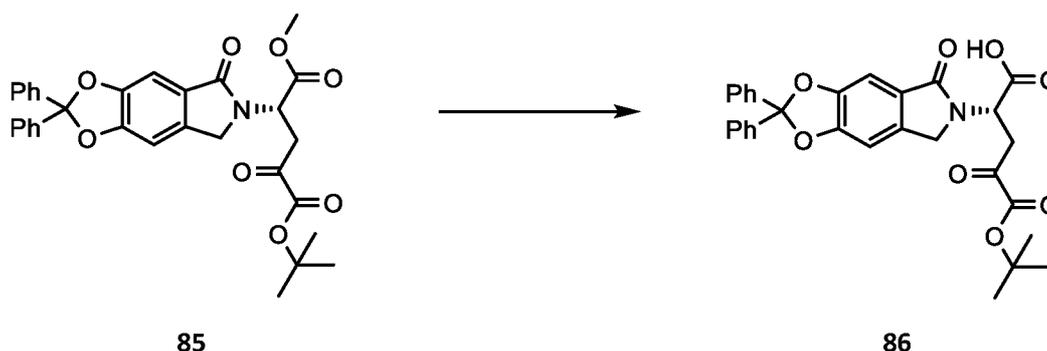
**[0422]** К раствору (4S)-5-метокси-2,5-диоксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксол[4,5-f]изоиндол-6-ил)пентановой кислоты **84** (220 мг, 0,41 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) медленно добавляли *трет*-бутил *N,N'*-ди(пропан-2-ил)карбамимидат (0,4 мл, 1,54 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин, затем при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток тритурировали с помощью 25% ДХМ в смеси гексанов. Нерастворимый материал удаляли фильтрацией, фильтрат концентрировали и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на

силикагеле с использованием градиента от 10 до 30% этилацетата в смеси гексанов с получением 1-*трет*-бутил 5-метил (4*S*)-2-оксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)пентандиоата **85** (181 мг, 81% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества.

**[0423]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57-7.54 (m, 4H), 7.40-7.36 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.24 (dd,  $J = 7.5, 5.6$  Гц, 1H), 4.45 (d,  $J = 16.5$  Гц, 1H), 4.27 (d,  $J = 16.5$  Гц, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (dd,  $J = 18.5, 5.6$  Гц, 1H), 3.49 (dd,  $J = 18.5, 7.5$  Гц, 1H), 1.53 (s, 9H).

**[0424]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  544.2

**[0425]** Стадия 8: (2*S*)-5-*трет*-бутоксипентановая кислота-4,5-диоксо-2-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил) (86)



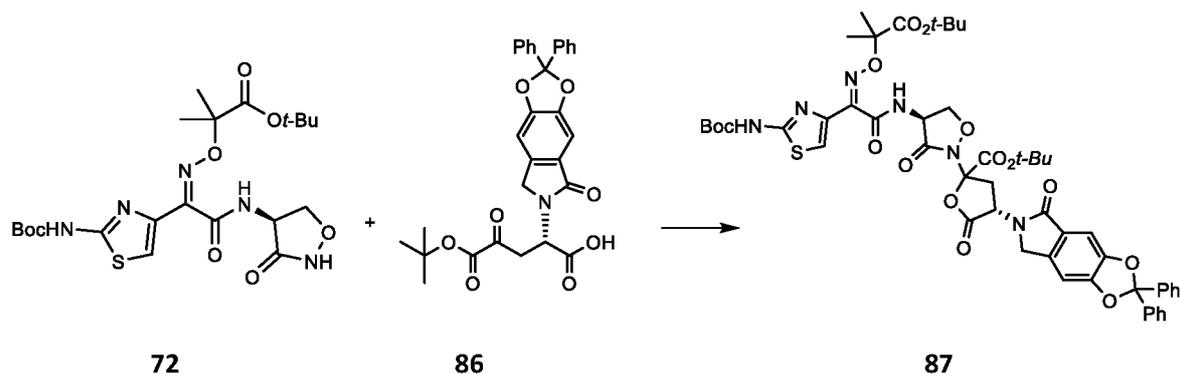
**[0426]** Раствор 1-*трет*-бутил 5-метил (4*S*)-2-оксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)пентандиоата **85** (181 мг, 0,33 ммоль) в смеси ТГФ и воды (1:1, 4 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (14 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 40 мин, затем при комнатной температуре в течение 10 мин. После этого реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли 1 М  $\text{HCl}$  (0,33 мл). Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 30% этилацетата в смеси гексанов, затем градиента от 0 до 5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{DХМ}$  с получением (2*S*)-5-*трет*-

бутокси-4,5-диоксо-2-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)пентановой кислоты **86** (115 мг, 65%) в виде белой пены.

[0427]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.58-7.54 (m, 4H), 7.42-7.36 (m, 6H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 5.63-5.51 (m, 1H), 4.39-4.23 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 1H), 2.63-2.35 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 9H).

[0428] МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  530.2

[0429] Стадия 9: *tert*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[2*Z*]-2-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[1-*tert*-бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-5-оксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)оксолан-2-карбоксилат (**87**)

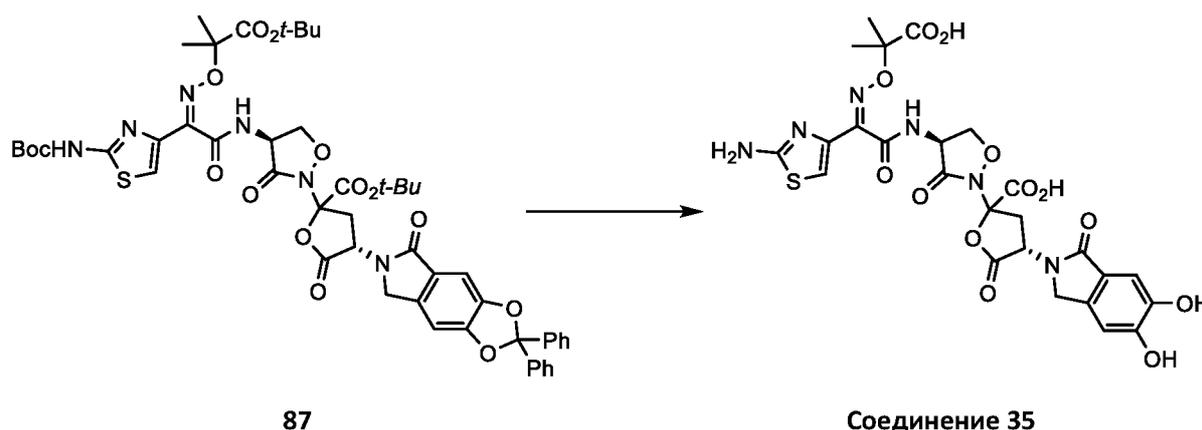


[0430] К смеси (2*S*)-5-*tert*-бутокси-4,5-диоксо-2-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)пентановой кислоты **86** (112 мг, 0,21 ммоль) и *tert*-бутил 2-[[2-[(*Z*)-(1-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[4*S*]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино]этилиден)амино]окси]-2-метилпропаноата **72** (109 мг, 0,21 ммоль) в безводном ТГФ (4 мл) добавляли DMAP (6 мг, 0,049 ммоль), затем DCC (62 мг, 0,30 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь концентрировали, остаток обрабатывали 25% ДХМ в смеси гексанов и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 40% этилацетата в смеси гексанов с получением *tert*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[2*Z*]-2-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-

тиазол-4-ил)-2-[[[1-*трет*-бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-5-оксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)оксолан-2-карбоксилата **87** (132 мг, 61%) в виде белой пены.

**[0431]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21-8.18 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 4H), 7.41-7.34 (m, 7H), 7.30-7.29 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 5.20-4.85 (m, 2H), 4.34-4.21 (m, 3H), 3.51-3.31 (m, 1H), 2.93-2.49 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 6H), 1.55-1.52 (m, 18H), 1.43 (s, 9H).

**[0432]** Стадия 10: (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[[2*Z*]-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 35**)



**[0433]** Перемешиваемый раствор *трет*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[[2*Z*]-2-{2-[[*трет*-бутоксикарбонил]амино]-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[1-*трет*-бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-5-оксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)оксолан-2-карбоксилата **87** (132 мг, 0,13 ммоль) в безводном ДХМ (7 мл) охлаждали до  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  и добавляли по каплям раствор трихлорида бора (1,0 М в ДХМ, 1,03 мл, 1,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  –  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 2,5 ч, затем охлаждали до  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  перед добавлением раствора  $\text{NaHCO}_3$  (212 мг) и  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (67 мг) в воде (11,4 мл). Холодную баню заменяли ледяной баней и перемешивали гетерогенную смесь при температуре  $5\text{--}10\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 10 мин, затем при температуре окружающей среды до тех пор, пока водный

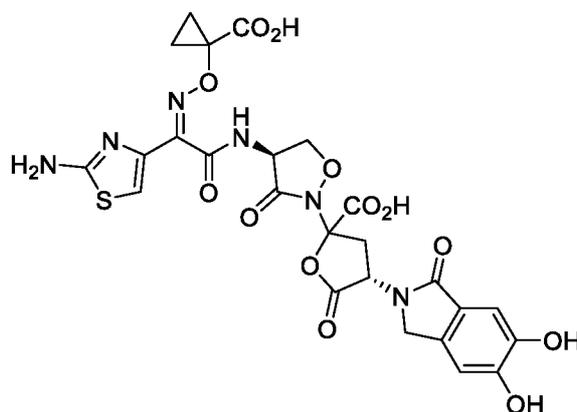
слой не оттаивал. Смесь отфильтровывали через шприцевой фильтр и тщательно удаляли органический слой. Затем водный раствор непосредственно подвергали С18-обратнофазной хроматографии с использованием системы Biotage и смеси 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве подвижных фаз. Чистые фракции собирали и лиофилизировали с получением (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновой кислоты **соединение 35** (27 мг, 32%) в виде белого твердого вещества.

**[0434]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, смесь  $\text{D}_2\text{O}$  и  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.15-7.13 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.46-5.08 (m, 2H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.42-4.23 (m, 3H), 3.46-3.32 (m, 1H), 2.91-2.62 (m, 1H), 1.53-1.47 (m, 6H). Обмениваемых протонов в  $\text{D}_2\text{O}$  не наблюдалось.

**[0435]** МС (ИЭР) m/z:  $[\text{M}+1]^+$  649.1

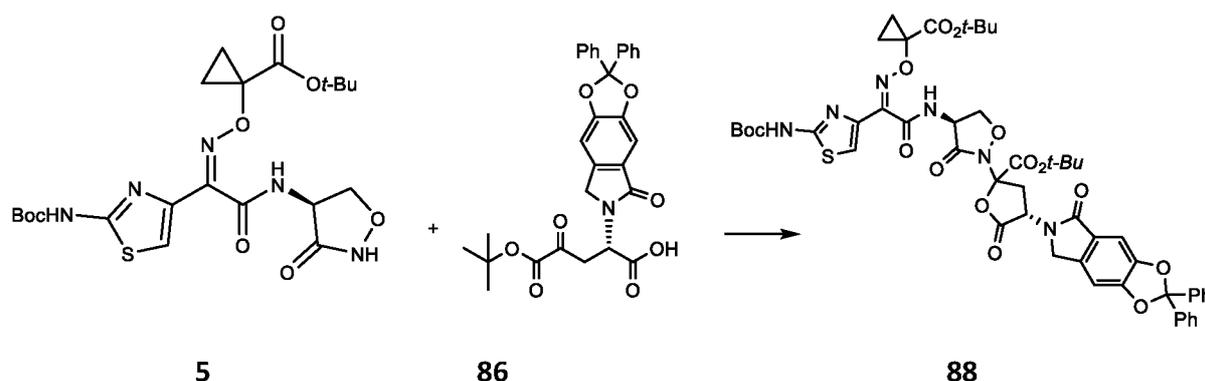
### Пример 15

**[0436]** (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[1-карбоксивциклопропил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 28**, таблица 1)



**Соединение 28**

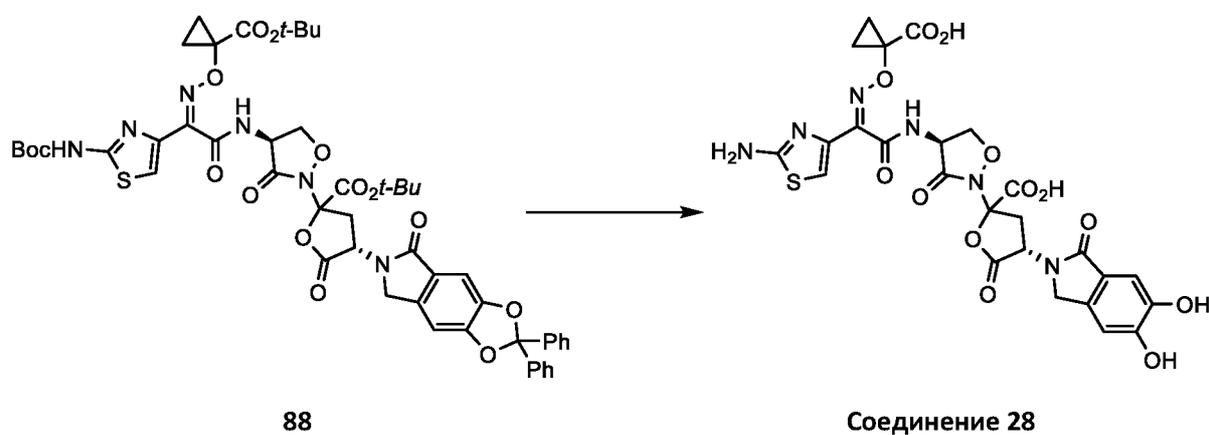
**[0437]** Стадия 1: *трет*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(Z)*]-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси]имино)ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-5-оксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4,5-*f*]изоиндол-6-ил)оксолан-2-карбоксилат (**88**)



**[0438]** Смесь *трет*-бутил 1-[[*(Z)*]-1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[4*S*]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино}этилиден)амино]окси]циклопропан-1-карбоксилата **5** (358 мг, 0,70 ммоль, получен, как описано в примере 1, стадия 4) и (2*S*)-5-*трет*-бутоксид-4,5-диоксо-2-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4,5-*f*]изоиндол-6-ил)пентановой кислоты **86** (370 мг, 0,70 ммоль, получена, как описано в примере 14, стадия 8) в безводном ТГФ (20 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли DMAP (17 мг, 0,14 ммоль), затем DCC (202 мг, 0,98 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, затем при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали при 25 °С, остаток тритурировали 25% ДХМ в смеси гексанов (25 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества отфильтровывали, промывали 25% ДХМ в смеси гексанов (15 мл) и гексаном. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении, сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 50% этилацетата в смеси гексанов в качестве элюента с получением *трет*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(Z)*]-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси]имино)ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-5-оксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4,5-*f*]изоиндол-6-ил)оксолан-2-карбоксилата **88** (460 мг, выход 64%) в виде беловатого твердого вещества.

**[0439]**  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J = 6.1$  Гц, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.60-7.55 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 6H), 7.32 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.49-5.43 (m, 1H), 5.23-5.17 (m, 1H), 4.94 (t,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 4.37-4.25 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.60 (dd,  $J = 14.0, 10.4$  Гц, 1H), 1.58-1.51 (m, 22H), 1.45 (s, 9H).

**[0440]** Стадия 2: (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[1-(карбоксициклопропил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (соединение 28)



**[0441]** Раствор *трет*-бутил (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-5-оксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)оксолан-2-карбоксилата **88** (450 мг, 0,44 ммоль) в безводном ДХМ (22 мл) охлаждали до  $-50$  °С. Раствор трихлорида бора (1,0 М в ДХМ, 3,52 мл, 3,52 ммоль) добавляли по каплям при температуре  $-50$  °С, реакционную смесь перемешивали при температуре от  $-45$  до  $-30$  °С в течение 2,5 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до  $-50$  °С и добавляли 40 мл буферного раствора (полученного путем растворения 776 мг  $\text{NaHCO}_3$  и 243 мг  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  в 42 мл воды). Холодную баню заменяли ледяной баней, чтобы дать замороженной гетерогенной смеси оттаять и разделиться на два слоя. Органическую фазу тщательно удаляли, водную фазу собирали и непосредственно очищали с помощью С18-обратнофазной хроматографии с

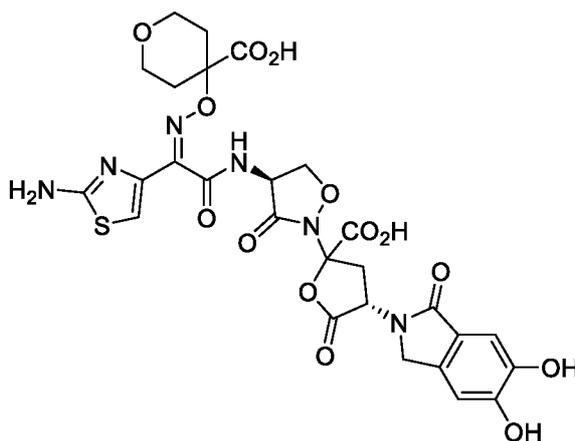
использованием системы Biotage и смеси 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве подвижных фаз. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[1-(карбокциклопропил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновой кислоты **соединение 28** (70 мг, 24%) в виде беловатой пены.

**[0442]** <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; смесь D<sub>2</sub>O и CD<sub>3</sub>CN) δ 7.12 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.40 (t, J = 10.1 Гц, 1H), 5.15-5.06 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.37-3.30 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 14.2, 11.1 Гц, 1H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.42-1.37 (m, 2H). Обмениваемых протонов в D<sub>2</sub>O не наблюдалось.

**[0443]** МС (ИЭР) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 647.0

### Пример 16

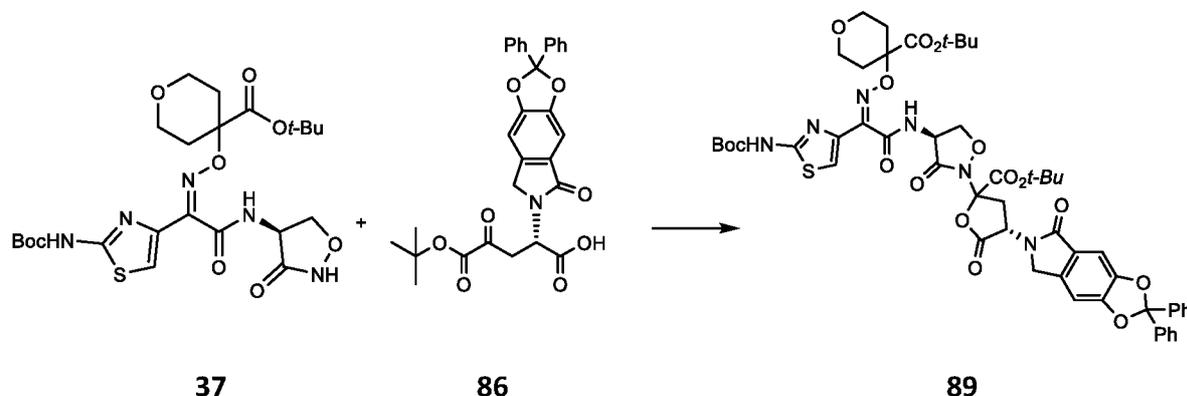
**[0444]** 4-((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)оксан-4-карбоновая кислота (**соединение 29**, таблица 1)



**Соединение 29**

**[0445]** Стадия 1: *трет*-бутил 4-((Z)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-((4S)-2-[(4S)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-оксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-

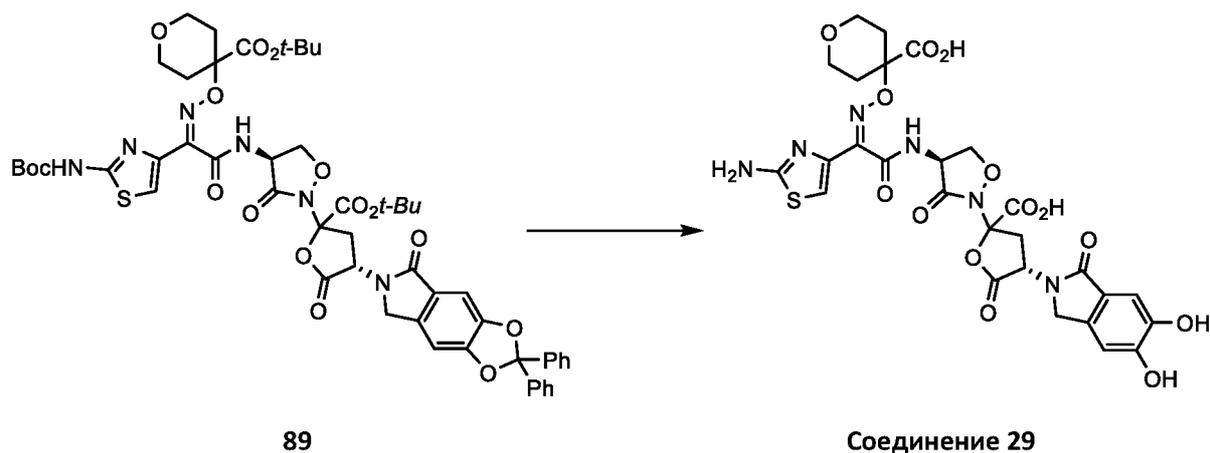
2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)оксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)оксан-4-карбоксилат (**89**)



**[0446]** К перемешиваемой смеси (2*S*)-5-*трет*-бутокси-4,5-диоксо-2-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)пентановой кислоты **86** (400 мг, 0,76 ммоль, получена, как описано в примере 14, стадия 8) и *трет*-бутил 4-{{(Z)-1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[4*S*]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино)этилиден)амино}окси)оксан-4-карбоксилата **37** (420 мг, 0,76 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли DMAP (19 мг, 0,16 ммоль), затем DCC (219 мг, 1,06 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь концентрировали, остаток обрабатывали 50% ДХМ в смеси гексанов, отфильтровывали выпавшие твердые вещества. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 20 до 45% этилацетата в смеси гексанов с получением *трет*-бутил 4-{{(Z)-1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[4*S*]-2-[[4*S*]-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-оксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксо[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)оксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)оксан-4-карбоксилата **89** (545 мг, 68%) в виде белой пены.

**[0447]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14-8.03 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 4H), 7.41-7.36 (m, 6H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 5.49-5.37 (m, 1H), 5.23-4.84 (m, 2H), 4.36-4.18 (m, 3H), 3.85-3.66 (m, 4H), 3.49-3.29 (m, 1H), 2.92-2.48 (m, 1H), 2.24-2.09 (m, 4H), 1.56-1.52 (m, 18H), 1.44-1.40 (m, 9H).

**[0448]** Стадия 2: 4-(((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)оксан-4-карбоновая кислота (соединение 29)



**[0449]** К раствору *трет*-бутил 4-(((Z)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-(((4S)-2-[(4S)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-оксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксоло[4,5-f]изоиндол-6-ил)оксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)оксан-4-карбоксилата **89** (541 мг, 0,51 ммоль) в безводном ДХМ (30 мл) добавляли по каплям раствор трихлорида бора (1,0 M в ДХМ, 4,06 мл, 4,06 ммоль) при -50 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре -50 °С – -25 °С в течение 2,5 ч, затем охлаждали до -50 °С перед добавлением раствора NaHCO<sub>3</sub> (835 мг) и Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (264 мг) в воде (45,2 мл). Полученную гетерогенную смесь перемешивали при температуре 5-10 °С (на ледяной бане) в течение 10 мин, затем при температуре окружающей среды до тех пор, пока водная фаза не оттаивала и два слоя не разделялись. Смесь отфильтровывали через шприцевой фильтр с диаметром мембраны 1 μm и тщательно удаляли органический слой. Затем водный раствор подвергали очистке методом C18-обратнофазной хроматографии с использованием системы Biotage и смеси 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюентов. Чистые фракции собирали и лиофилизировали с получением 4-(((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-(((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-

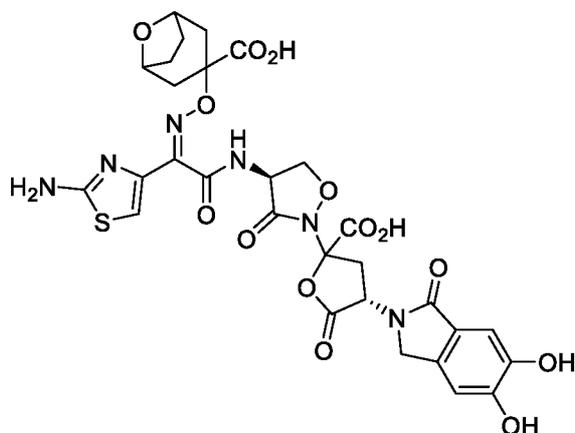
изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)оксан-4-карбоновой кислоты **соединение 29** (161 мг, 46%) в виде белого твердого вещества.

**[0450]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, смесь  $\text{D}_2\text{O}$  и  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.13-7.06 (m, 2H), 6.97-6.96 (m, 1H), 5.44-5.06 (m, 2H), 4.76-4.67 (m, 1H), 4.40-4.22 (m, 3H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.44-3.29 (m, 1H), 2.90-2.61 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 4H). Обмениваемых протонов в  $\text{D}_2\text{O}$  не наблюдалось.

**[0451]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  691.0

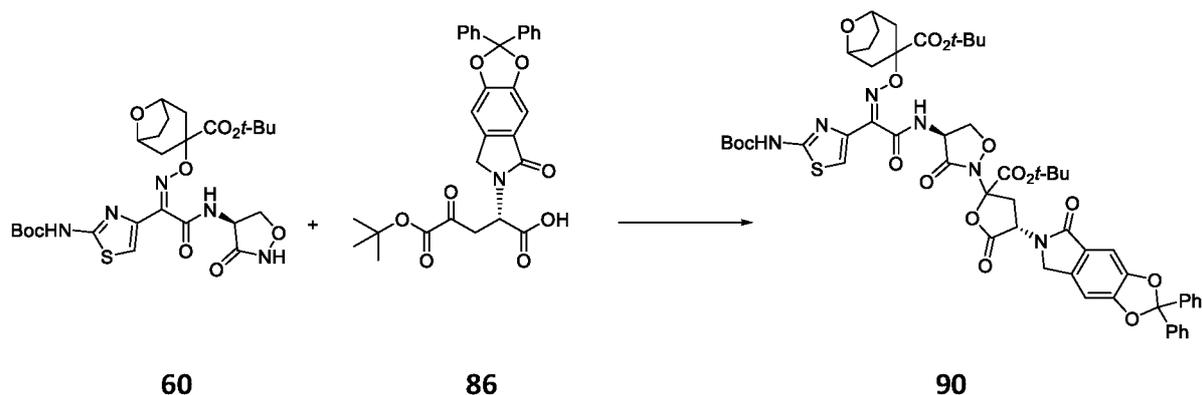
### Пример 17

**[0452]** 3-({(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-({(4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота (**соединение 30**, таблица 1)



**Соединение 30**

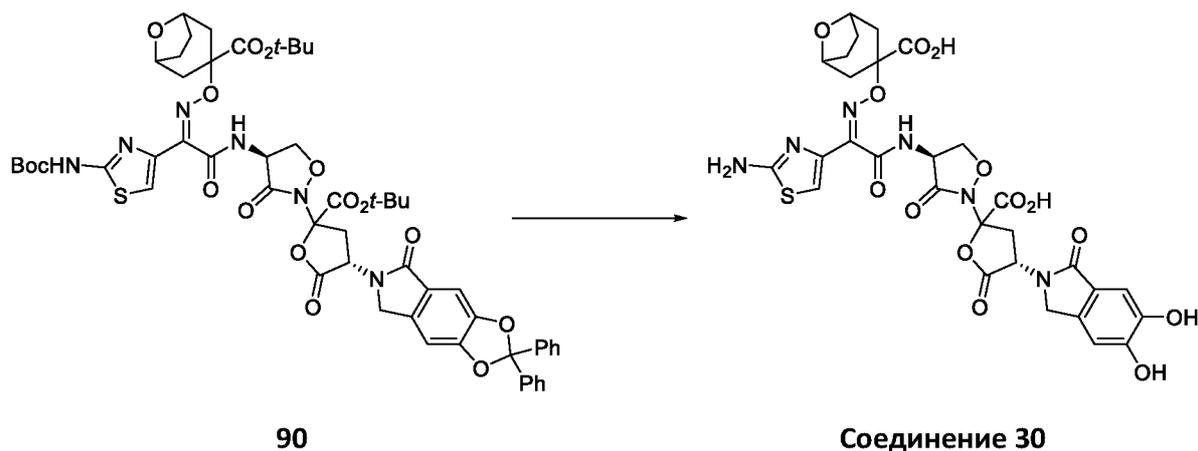
**[0453]** Стадия 1: *трет*-бутил 3-({(Z)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-({(4S)-2-[(4S)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-оксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксоло[4,5-f]изоиндол-6-ил)оксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (**90**)



**[0454]** К смеси (2S)-5-*tert*-бутоксид-4,5-диоксо-2-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)пентановой кислоты **86** (461 мг, 0,87 ммоль, получена, как описано в примере 14, стадия 8) и *tert*-бутил 3-{{(Z)-1-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[4S]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино)этилиден)амино}окси}-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата **60** (507 мг, 0,87 ммоль, получен, как описано в примере 8, стадия 6) в безводном ТГФ (4 мл) добавляли при 0 °С DMAP (21 мг, 0,17 ммоль), затем DCC (252 мг, 1,2 ммоль). Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь концентрировали, остаток обрабатывали 25% ДХМ в смеси гексанов. Твердые вещества отфильтровывали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 40% этилацетата в смеси гексанов с получением *tert*-бутил 3-{{(Z)-1-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-{{(4S)-2-[(4S)-2-(*tert*-бутоксикарбонил)-5-оксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)оксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси}-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата **90** (460 мг, 48%) в виде белой пены.

**[0455]**  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27-8.25 (m, 1H), 8.06 (d,  $J = 6.3$  Гц, 1H), 7.64-7.51 (m, 4H), 7.45-7.37 (m, 6H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.51-5.43 (m, 1H), 5.27-5.15 (m,  $J = 6.3$  Гц, 1H), 4.97 (t,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 4.52-4.42 (m, 2H), 4.36-4.22 (m, 3H), 3.44-3.34 (m, 1H), 2.58 (dd,  $J = 14.0, 10.4$  Гц, 1H), 2.43-2.25 (m, 4H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.69 (s, 2H), 1.58-1.55 (m, 18H), 1.44 (s, 9H).

**[0456]** Стадия 2: 3-((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота (**соединение 30**)



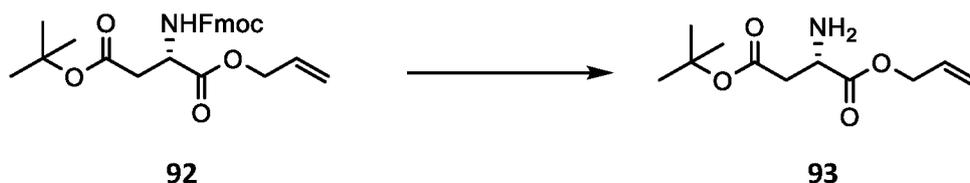
**[0457]** К раствору *трет*-бутил 3-((Z)-[1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-((4S)-2-[(4S)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-оксо-4-(5-оксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксо[4,5-f]изоиндол-6-ил)оксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден]амино)окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата **90** (338 мг, 0,31 ммоль) в безводном ДХМ (25 мл) добавляли по каплям раствор трихлорида бора (1,0 M в ДХМ, 2,48 мл, 2,48 ммоль) при температуре -50 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре -30 °С – -25 °С в течение 2,5 ч, затем охлаждали до -50 °С и добавляли буферный раствор (получен растворением NaHCO<sub>3</sub> (514 мг) и Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (163 мг) в 28 мл воды). Реакционную колбу переносили на водяную баню со льдом и перемешивали гетерогенную смесь при 0-5 °С в течение 20 мин, а затем при комнатной температуре до полного оттаивания водной фазы и разделения двух слоев. Органический слой тщательно удаляли, и водный раствор непосредственно подвергали очистке методом C18-обратнофазной хроматографии с использованием системы Biotage и смеси 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюентов. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 3-((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-



**[0462]** К раствору аллилбромида (16 мл, 184,9 ммоль) и DIPEA (12,7 мл, 72,9 ммоль) в безводном ацетонитриле (75 мл) добавляли (2*S*)-4-*трет*-бутоксид-2-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси]карбонил)амино)-4-оксобутановую кислоту **91** (15,0 г, 36,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40 °С и перемешивали при 40 °С в течение 4 ч, затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc, органическую фазу последовательно промывали 0,5 М водным раствором соляной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Затем органический слой сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5% до 20% этилацетата в смеси гексанов с получением 4-*трет*-бутил 1-(проп-2-ен-1-ил) *N*-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси]карбонил)-L-аспартата **92** (15,19 г, 92%) в виде белого твердого вещества.

**[0463]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80-7.78 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.33 (td, *J* = 7.5, 1.2 Гц, 2H), 5.94-5.92 (m, 1H), 5.85-5.82 (m, 1H), 5.38-5.34 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 4.71-4.64 (m, 3H), 4.46-4.43 (m, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 2.98-2.97 (m, 1H), 2.83-2.82 (m, 1H), 1.48-1.46 (m, 9H).

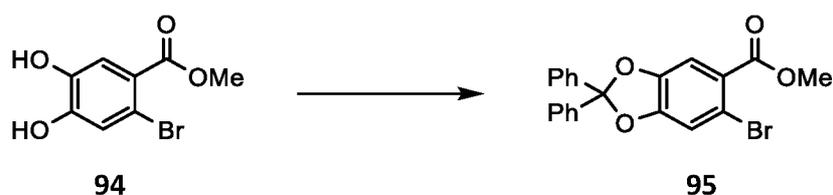
**[0464]** Стадия 2: 4-*трет*-бутил 1-(проп-2-ен-1-ил) L-аспартат (**93**)



**[0465]** К раствору 4-*трет*-бутил 1-(проп-2-ен-1-ил) *N*-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси]карбонил)-L-аспартата **92** (15,19 г, 33,64 ммоль) в безводном ДХМ (80 мл) добавляли диэтиламин (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5% до 100% этилацетата в смеси гексанов с получением 4-*трет*-бутил 1-(проп-2-ен-1-ил) L-аспартата **93** (7,84 г, количественный выход) в виде светло-желтого масла.

[0466]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.95-5.86 (m, 1H), 5.35-5.29 (m, 1H), 5.26-5.23 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 2H), 3.77 (dd,  $J = 6.8, 4.8$  Гц, 1H), 2.69 (qd,  $J = 14.3, 5.8$  Гц, 2H), 1.71-1.67 (m, 3H).

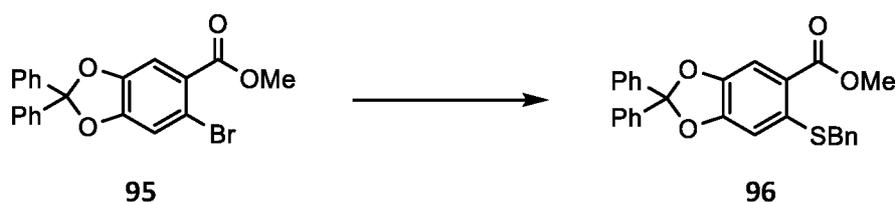
[0467] Стадия 3: метил 6-бром-2,2-дифенил-2H-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилат (**95**)



[0468] Смесь метил 2-бром-4,5-дигидроксибензоата **94** (9,53 г, 38,58 ммоль) и 1,1'-(дихлорметилен)дифензола (7,41 мл, 38,59 ммоль) нагревали до 170 °С и перемешивали при 170 °С в течение 50 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0% до 10% этилацетата в смеси гексанов с получением метил 6-бром-2,2-дифенил-2H-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата **95** (15,01 г, 95%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57-7.53 (m, 4H), 7.43-7.39 (m, 7H), 7.18 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

[0469] Стадия 4: метил 6-(бензилсульфанил)-2,2-дифенил-2H-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилат (**96**)

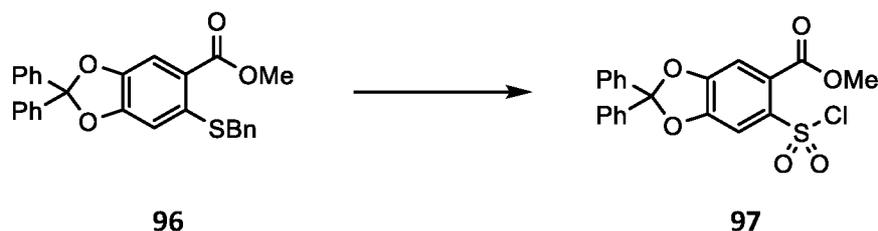


[0470] К суспензии NaH (60% в минеральном масле, 1,67 г, 41,75 ммоль) в безводном ТГФ (120 мл) добавляли по каплям бензолметантиол (4,30 мл, 36,63 ммоль) при 0 °С, полученный раствор перемешивали при 0 °С в течение 10 мин. Затем добавляли метил 6-бром-2,2-дифенил-2H-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилат **95** (14,30 г, 34,77 ммоль), реакционную смесь нагревали до 45 °С и перемешивали при 45 °С в течение 13 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли смесью этилацетата и гексана (7:3), затем добавляли воду. Органическую фазу отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали смесью этилацетата и гексана (7:3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0% до 8% этилацетата в смеси гексанов с получением метил 6-(бензилсульфанил)-2,2-дифенил-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата **96** (7,88 г, 50%) в виде белой пены.

**[0471]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57-7.53 (m, 5H), 7.42-7.39 (m, 8H), 7.35-7.25 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 4.12 (d,  $J = 2.4$  Гц, 2H), 3.87 (s, 3H).

**[0472]** Стадия 5: метил 6-(chlorosulfonyl)-2,2-дифенил-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилат (**97**)

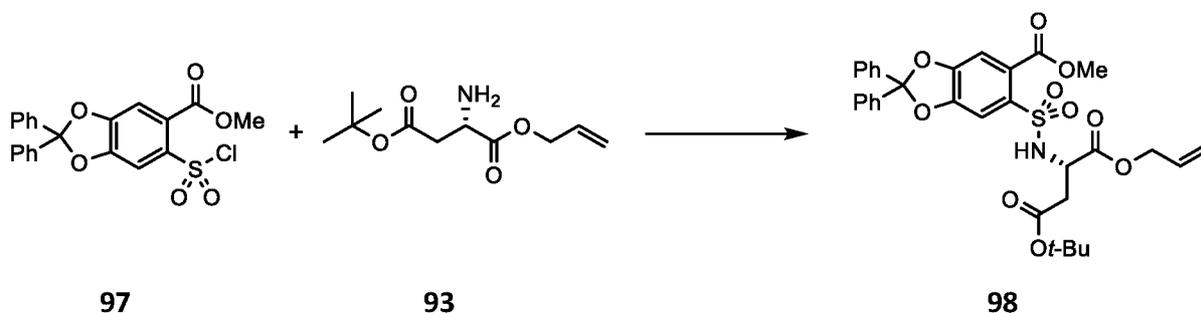


**[0473]** К перемешиваемой суспензии метил 6-(бензилсульфанил)-2,2-дифенил-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата **96** (7,88 г, 17,34 ммоль) в смеси ацетонитрила (170 мл), уксусной кислоты (6,3 мл) и воды (4,25 мл) добавляли небольшими порциями 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (6,84 г, 34,72 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре от 0 до 5 °С в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (110 мл), полученный раствор охлаждали до 0 °С и медленно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (110 мл), поддерживая температуру ниже 10 °С. Полученную смесь перемешивали при температуре от 0 до 5 °С в течение 15 мин, затем отделяли водную фазу и промывали органический слой предварительно охлажденным рассолом (<10 °С). Органический слой сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0% до 10% этилацетата в смеси гексанов с получением метил 6-(chlorosulfonyl)-2,2-дифенил-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата **97** (7,40 г, 99%) в виде белой пены.

**[0474]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 4H), 7.46-7.43 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

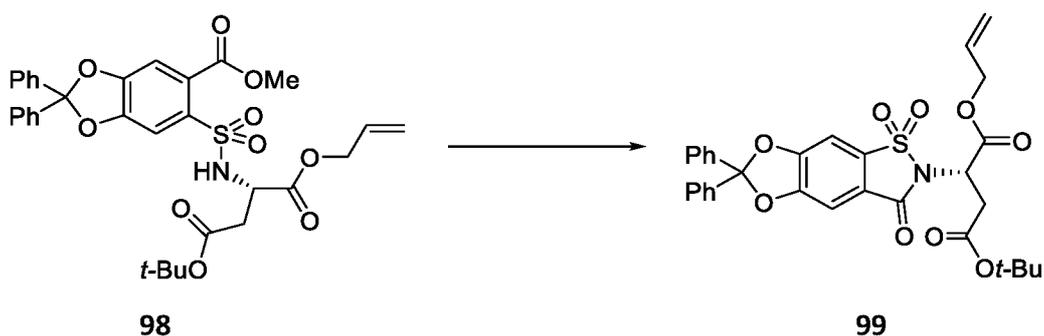
**[0475]** Стадия 6: 4-*трет*-бутил 1-(проп-2-ен-1-ил) *N*-[6-(метоксикарбонил)-2,2-дифенил-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-сульфонил]-*L*-аспартат (**98**)



**[0476]** Раствор метил 6-(chlorosulfonyl)-2,2-дифенил-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата **97** (7,40 г, 17,17 ммоль) в безводном ДХМ (150 мл) охлаждали до 0 °С. Затем последовательно добавляли триэтиламин (2,90 мл, 20,81 ммоль), раствор 4-*трет*-бутил 1-(проп-2-ен-1-ил) *L*-аспартата **93** (4,33 г, 18,89 ммоль) в ДХМ (25 мл) и DMAP (210 мг, 1,72 ммоль) при 0 °С, реакцию смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин. После этого реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате, органическую фазу промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0% до 20% этилацетата в смеси гексанов с получением 4-*трет*-бутил 1-(проп-2-ен-1-ил) *N*-[6-(метоксикарбонил)-2,2-дифенил-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-сульфонил]-*L*-аспартата **98** (8,43 г, 79%) в виде белой пены.

**[0477]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 4H), 7.44-7.41 (m, 7H), 7.27 (d,  $J$  = 8.6 Гц, 1H), 5.64-5.54 (m, 1H), 5.10-5.00 (m, 2H), 4.39-4.31 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.96 (dd,  $J$  = 16.9, 4.7 Гц, 1H), 2.82 (dd,  $J$  = 16.9, 5.0 Гц, 1H), 1.44 (s, 9H).

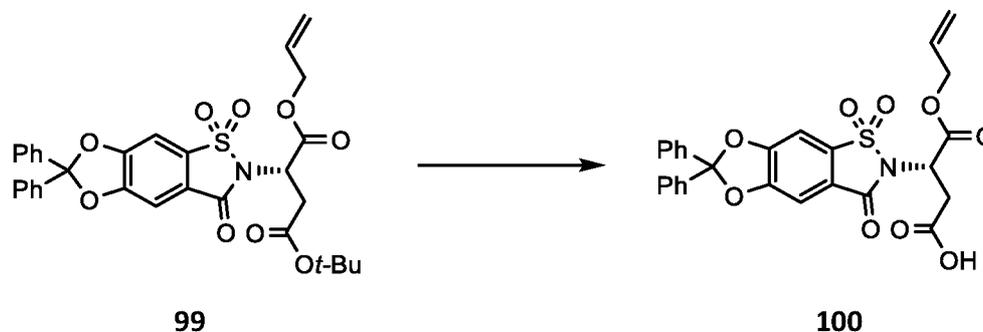
**[0478]** Стадия 7: 4-*tert*-бутил 1-(проп-2-ен-1-ил) (2*S*)-2-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2*H*,6*H*-1 $\lambda^6$ -[1,3]диоксо[4,5-*f*][1,2]бензотиазол-2-ил)бутандиоат (**99**)



**[0479]** К раствору 4-*tert*-бутил 1-(проп-2-ен-1-ил) *N*-[6-(метоксикарбонил)-2,2-дифенил-2*H*-1,3-бензодиоксол-5-сульфонил]-*L*-аспартата **98** (9,25 г, 14,83 ммоль) в безводном толуоле (400 мл) добавляли DMAP (544 мг, 4,45 ммоль) и триэтиламин (5,80 мл, 41,61 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при температуре рефлюкса в течение 120 ч, затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате, органическую фазу промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0% до 15% этилацетата в смеси гексанов с получением 4-*tert*-бутил 1-(проп-2-ен-1-ил) (2*S*)-2-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2*H*,6*H*-1 $\lambda^6$ -[1,3]диоксо[4,5-*f*][1,2]бензотиазол-2-ил)бутандиоата **99** (6,26 г, 71%) в виде беловатой пены.

**[0480]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53-7.51 (m, 4H), 7.43-7.41 (m, 7H), 7.30 (d,  $J$  = 0.4 Гц, 1H), 5.88-5.78 (m, 1H), 5.30-5.24 (m, 2H), 5.20-5.16 (m, 1H), 4.69-4.59 (m, 2H), 3.35 (dd,  $J$  = 16.8, 7.6 Гц, 1H), 2.98 (dd,  $J$  = 16.8, 7.1 Гц, 1H), 1.45 (s, 9H).

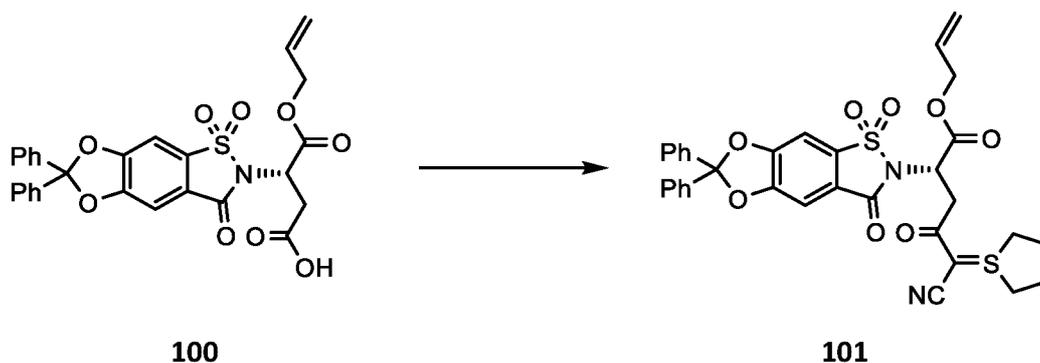
**[0481]** Стадия 8: (3*S*)-4-оксо-4-[(проп-2-ен-1-ил)окси]-3-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2*H*,6*H*-1λ<sup>6</sup>-[1,3]диоксоло[4,5-*f*][1,2]бензотиазол-2-ил)бутановая кислота (**100**)



**[0482]** К раствору 4-*tert*-бутил 1-(проп-2-ен-1-ил) (2*S*)-2-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2*H*,6*H*-1λ<sup>6</sup>-[1,3]диоксоло[4,5-*f*][1,2]бензотиазол-2-ил)бутандиоата **99** (1,08 г, 1,83 ммоль) в безводном ДХМ (42 мл) добавляли по каплям раствор трихлорида бора (1,0 М в ДХМ, 3,29 мл, 3,29 ммоль) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре -78 °С в течение 1 ч, затем при температуре от -78 °С до -45 °С в течение 30 мин. После этого реакционную смесь разбавляли этилацетатом и добавляли воду при температуре -50 °С. Гетерогенную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока слои не разделились, органическую фазу сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток первоначально подвергали очистке методом С18-обратнофазной хроматографии с использованием смесей 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюентов, фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт дополнительно очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0% до 4% метанола в ДХМ с получением (3*S*)-4-оксо-4-[(проп-2-ен-1-ил)окси]-3-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2*H*,6*H*-1λ<sup>6</sup>-[1,3]диоксоло[4,5-*f*][1,2]бензотиазол-2-ил)бутановой кислоты **100** (395 мг, 40%) в виде белой пены.

**[0483]** <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57-7.52 (m, 4H), 7.48-7.41 (m, 7H), 7.33 (s, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 2H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 2H), 3.53 (dd, *J* = 17.1, 7.8 Гц, 1H), 3.11 (dd, *J* = 17.1, 6.7 Гц, 1H).

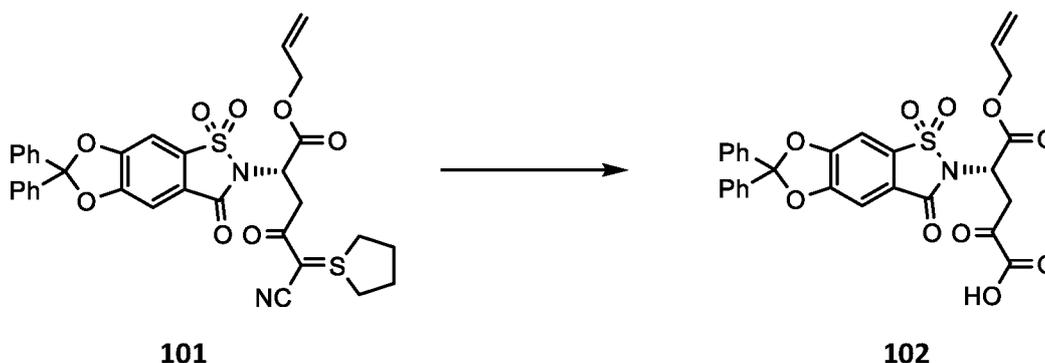
**[0484]** Стадия 9: проп-2-ен-1-ил (2*S*)-5-циано-4-оксо-5-(1 $\lambda^4$ -тиолан-1-илиден)-2-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2*H*,6*H*-1 $\lambda^6$ -[1,3]диоксоло[4,5-*f*][1,2]бензотиазол-2-ил)пентаноат (**101**)



**[0485]** К раствору (3*S*)-4-оксо-4-[(проп-2-ен-1-ил)окси]-3-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2*H*,6*H*-1 $\lambda^6$ -[1,3]диоксоло[4,5-*f*][1,2]бензотиазол-2-ил)бутановой кислоты **100** (783 мг, 1,46 ммоль) в безводном ДХМ (14 мл) добавляли НАТУ (612 мг, 1,61 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли DIPEA (0,76 мл, 4,36 ммоль) с последующим добавлением 1-(цианометил)тиолан-1-ийбромида (396 мг, 1,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин, затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0 °С и добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония. После этого смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 50% до 100% этилацетата в смеси гексанов с получением проп-2-ен-1-ил (2*S*)-5-циано-4-оксо-5-(1 $\lambda^4$ -тиолан-1-илиден)-2-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2*H*,6*H*-1 $\lambda^6$ -[1,3]диоксоло[4,5-*f*][1,2]бензотиазол-2-ил)пентаноата **101** (970 мг, сырой) в виде белой пены.

**[0486]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57-7.52 (m, 4H), 7.47-7.42 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 5.91-5.81 (m, 1H), 5.36 (dd,  $J = 8.1, 5.9$  Гц, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 5.21-5.18 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 2H), 3.55-3.30 (m, 6H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H).

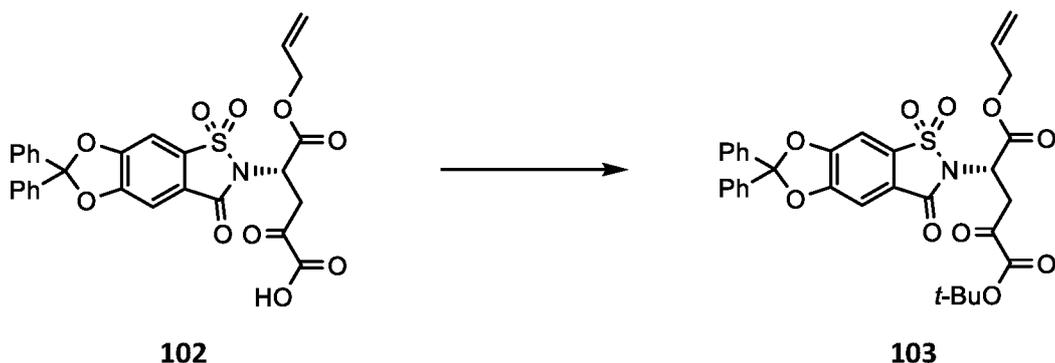
**[0487]** Стадия 10: (4S)-2,5-диоксо-5-[(проп-2-ен-1-ил)окси]-4-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2H,6H-1λ<sup>6</sup>-[1,3]диоксол[4,5-f][1,2]бензотиазол-2-ил)пентановая кислота (**102**)



**[0488]** К раствору проп-2-ен-1-ил (2S)-5-циано-4-оксо-5-(1λ<sup>4</sup>-тиолан-1-илиден)-2-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2H,6H-1λ<sup>6</sup>-[1,3]диоксол[4,5-f][1,2]бензотиазол-2-ил)пентаноата **101** (970 мг, ~1,46 ммоль) в ТГФ (11 мл) добавляли воду (11 мл), затем OXONE (898 мг, 2,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, добавляли двумя порциями дополнительно OXONE (898 мг, 2,92 ммоль) в течение 1 ч и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Большую часть ТГФ удаляли при пониженном давлении, водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали с получением сырой (4S)-2,5-диоксо-5-[(проп-2-ен-1-ил)окси]-4-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2H,6H-1λ<sup>6</sup>-[1,3]диоксол[4,5-f][1,2]бензотиазол-2-ил)пентановой кислоты **102** (900 мг, сырая) в виде белой пены, которую непосредственно использовали на следующем этапе.

**[0489]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56-7.53 (m, 4H), 7.47-7.43 (m, 7H), 7.33 (s, 1H), 5.87-5.79 (m, 1H), 5.43-5.39 (m, 1H), 5.32-5.22 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H).

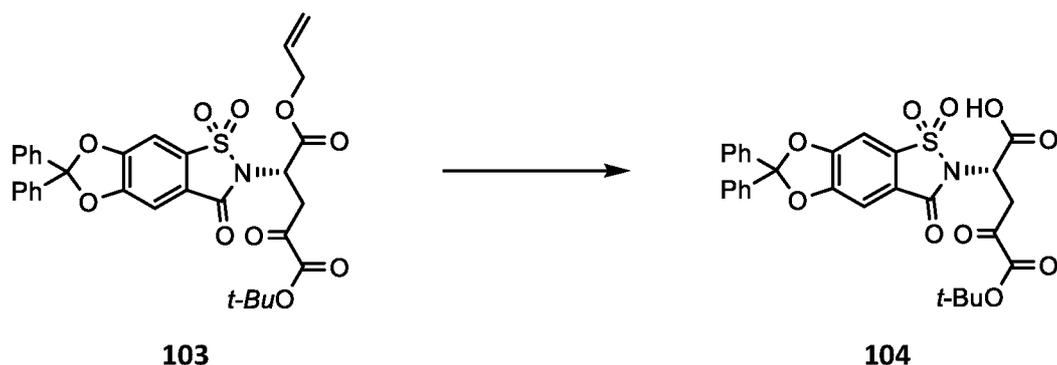
**[0490]** Стадия 11: 1-трет-бутил 5-(проп-2-ен-1-ил) (4S)-2-оксо-4-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2H,6H-1λ<sup>6</sup>-[1,3]диоксол[4,5-f][1,2]бензотиазол-2-ил)пентандиоат (**103**)



**[0491]** К раствору (4S)-2,5-диоксо-5-[(проп-2-ен-1-ил)окси]-4-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2H,6H-1λ<sup>6</sup>-[1,3]диоксоло[4,5-f][1,2]бензотиазол-2-ил)пентановой кислоты **102** (900 мг, сырая) в безводном ТГФ (10 мл) медленно добавляли *tert*-бутил *N,N'*-диизопропилкарбамимидат (0,38 мл, 1,52 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин, охлаждающую ванну удаляли и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли небольшими порциями дополнительный *tert*-бутил *N,N'*-диизопропилкарбамимидат (0,42 мл, 1,68 ммоль) в течение 2 ч и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Большую часть ТГФ удаляли при пониженном давлении, смесь обрабатывали 30% ДХМ в смеси гексанов. Выпавшие в осадок твердые вещества отфильтровывали, фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0% до 20% этилацетата в смеси гексанов с получением 1-*tert*-бутил 5-(проп-2-ен-1-ил) (4S)-2-оксо-4-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2H,6H-1λ<sup>6</sup>-[1,3]диоксоло[4,5-f][1,2]бензотиазол-2-ил)пентандиоата **103** (**341** мг, 38% в 3 этапа) в виде белой пены.

**[0492]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53-7.50 (m, 4H), 7.44-7.40 (m, 7H), 7.29 (s, 1H), 5.86-5.77 (m, 1H), 5.41-5.37 (m, 1H), 5.29-5.17 (m, 2H), 4.68-4.59 (m, 2H), 3.93 (dd, *J* = 18.4, 7.6 Гц, 1H), 3.46 (dd, *J* = 18.4, 6.8 Гц, 1H), 1.54 (s, 9H).

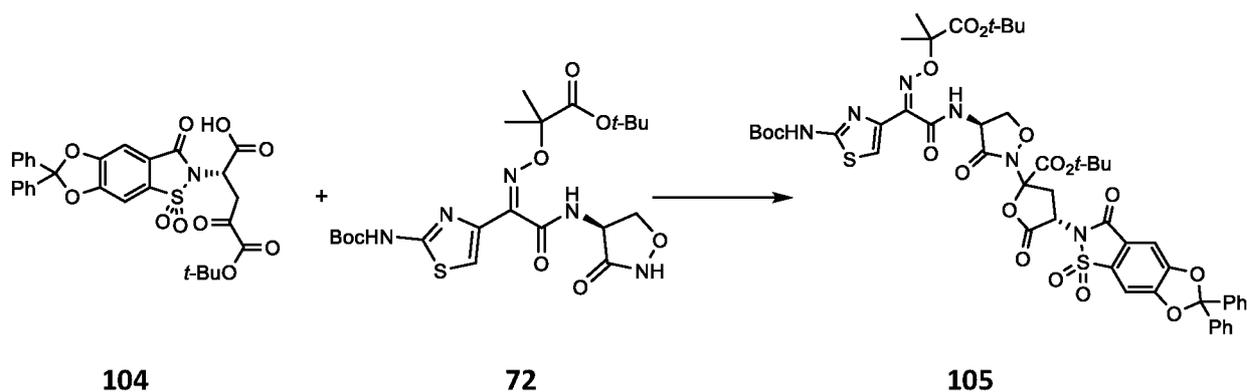
**[0493]** Стадия 12: (2S)-5-*tert*-бутоксид-4,5-диоксо-2-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2H,6H-1λ<sup>6</sup>-[1,3]диоксоло[4,5-f][1,2]бензотиазол-2-ил)пентановая кислота (**104**)



**[0494]** К раствору 1-*tert*-бутил 5-(проп-2-ен-1-ил) (4*S*)-2-оксо-4-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2*H*,6*H*-1λ<sup>6</sup>-[1,3]диоксоло[4,5-*f*][1,2]бензотиазол-2-ил)пентандиоата **103** (239 мг, 0,39 ммоль) в безводном ТГФ (7 мл) добавляли морфолин (0,10 мл, 1,14 ммоль) при -5 °С. Смесь продували азотом в течение 10 мин, добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 мг, 0,02 ммоль), реакционную смесь перемешивали при температуре -5 °С – 0 °С в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром, органическую фазу промывали 1 М HCl и рассолом, затем сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали с получением (2*S*)-5-*tert*-бутоксид-4,5-диоксо-2-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2*H*,6*H*-1λ<sup>6</sup>-[1,3]диоксоло[4,5-*f*][1,2]бензотиазол-2-ил)пентановой кислоты **104** (231 мг, сырая) в виде желтой пены, которую непосредственно использовали на следующем этапе.

**[0495]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 10H), 5.12 (t, *J* = 7.3 Гц, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

**[0496]** Стадия 13: *tert*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[2*Z*]-2-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[1-*tert*-бутоксид-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-5-оксо-4-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2*H*,6*H*-1λ<sup>6</sup>-[1,3]диоксоло[4,5-*f*][1,2]бензотиазол-2-ил)оксолан-2-карбоксилат (**105**)



**[0497]** К смеси (2*S*)-5-*tert*-бутокси-4,5-диоксо-2-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2*H*,6*H*-1λ<sup>6</sup>-[1,3]диоксола[4,5-*f*][1,2]бензотиазол-2-ил)пентановой кислоты **104** (231 мг, сырая) и *tert*-бутил 2-{{{(Z)}-(1-{2-{{(tert-бутоксикарбонил)амино}-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-{{(4*S*)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино}этилиден)амино]окси}-2-метилпропаноата **72** (189 мг, 0,37 ммоль) в безводном ТГФ (7 мл) добавляли DMAP (9 мг, 0,074 ммоль), затем DCC (99 мг, 0,48 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток обрабатывали 25% ДХМ в гексане. Выпавшие в осадок твердые вещества удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10% до 30% этилацетата в смеси гексанов с получением *tert*-бутил (4*S*)-2-[[4*S*]-4-{{{(Z)}-2-{2-{{(tert-бутоксикарбонил)амино}-1,3-тиазол-4-ил}-2-{{(1-*tert*-бутокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси}имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-5-оксо-4-(1,1,3-триоксо-6,6-дифенил-1,3-дигидро-2*H*,6*H*-1λ<sup>6</sup>-[1,3]диоксола[4,5-*f*][1,2]бензотиазол-2-ил)оксолан-2-карбоксилата **105** (209 мг, 53%) в виде светло-желтой пены.

**[0498]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23-8.04 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 4H), 7.47-7.43 (m, 7H), 7.35 (m, 2H), 5.34-4.82 (m, 3H), 4.38-4.21 (m, 1H), 3.78-3.42 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 1.63-1.60 (m, 6H), 1.58-1.54 (m, 9H), 1.55 (s, 9H), 1.47-1.44 (m, 9H).

**[0499]** Стадия 14: (4*S*)-2-[[4*S*]-4-{{{(Z)}-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{{(2-карбоксипропан-2-ил)окси}имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,1,3-

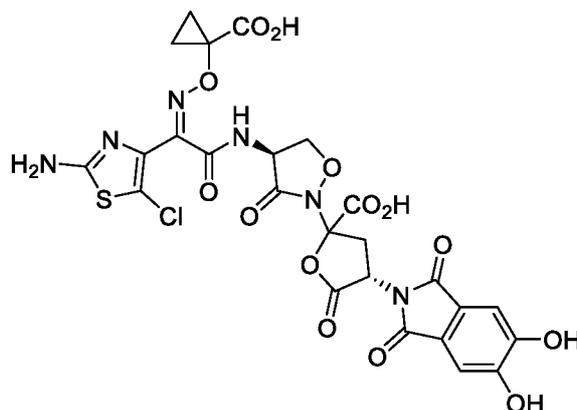


**[0501]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, смесь  $\text{D}_2\text{O}$  и  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.43 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 5.27-5.07 (m, 2H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.67-3.35 (m, 1H), 2.98-2.78 (m, 1H), 1.48 (s, 6H). Обмениваемых протонов в  $\text{D}_2\text{O}$  не наблюдалось.

**[0502]** МС (ИЭР)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  699.0

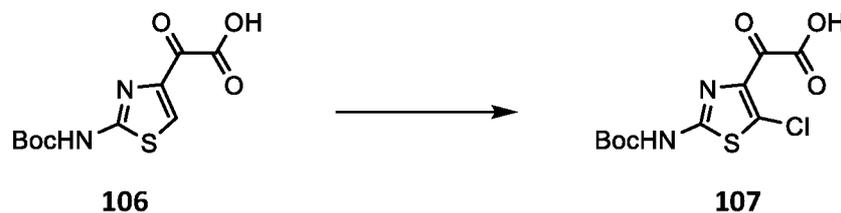
### Пример 19

**[0503]** (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[(1-карбоксициклопропил)окси]имино}ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 24**, таблица 1)



### Соединение 24

**[0504]** Стадия 1: {2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}{(оксо)уксусная кислота (**107**)

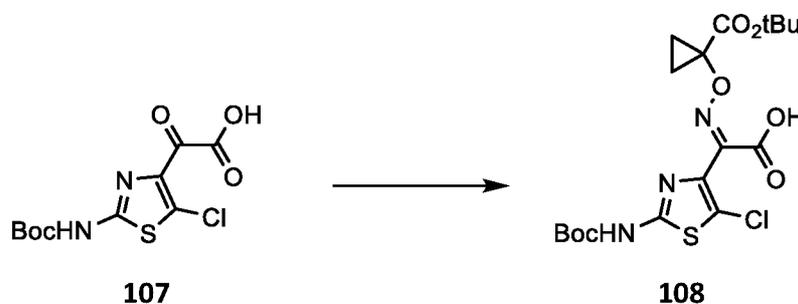


**[0505]** К раствору {2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{(оксо)уксусной кислоты **106** (5,0 г, 18,4 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (35 мл) добавляли NCS (2,7 г, 20,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали и перемешивали при температуре 40 °С в течение 6 часов, затем охлаждали и концентрировали при пониженном

давлении. Сырую смесь тритурировали с помощью смеси диэтилового эфира (40 мл) и гексана (20 мл). Полученный осадок удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток дополнительно сушили в высоком вакууме, затем тритурировали с помощью гексана. Выпавший в осадок беловатый порошок собирали фильтрованием с получением {2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}{(оксо)уксусной кислоты **107** (5,7 г, количественный выход).

[0506]  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.21 (s, 1H), 1.46 (s, 9H).

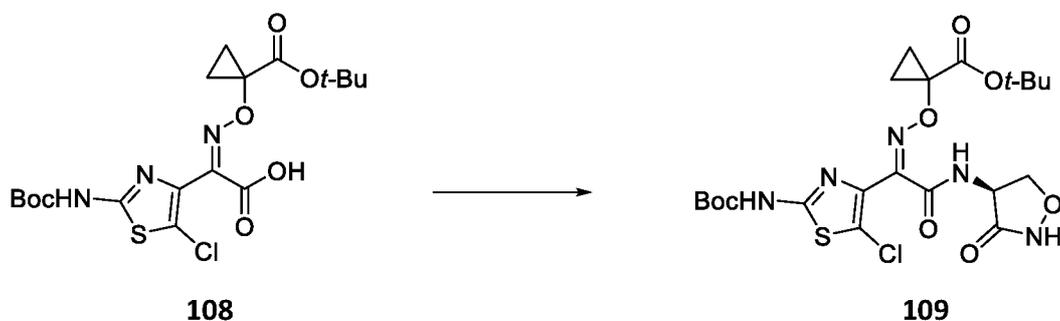
[0507] Стадия 2: (2Z)-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}{[1-(*tert*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси}имино)уксусная кислота (**108**)



[0508] К раствору {2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}{(оксо)уксусной кислоты **107** (5,6 г, 18,4 ммоль) в метаноле (150 мл) добавляли *tert*-бутил 1-(аминоокси)циклопропан-1-карбоксилат **2** (3,5 г, 20,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Следы метанола выпаривали совместно с гексаном (3 x 50 мл), остаток дополнительно сушили в высоком вакууме. Сырой продукт обрабатывали 5% диэтиловым эфиром в гексане, полученную суспензию перемешивали в течение ночи. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием с получением (2Z)-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}{[1-(*tert*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси}имино)уксусной кислоты **108** (8,3 г, 98%) в виде беловатого порошка.

[0509]  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.81 (s, 1H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 11H), 1.48 (s, 9H).

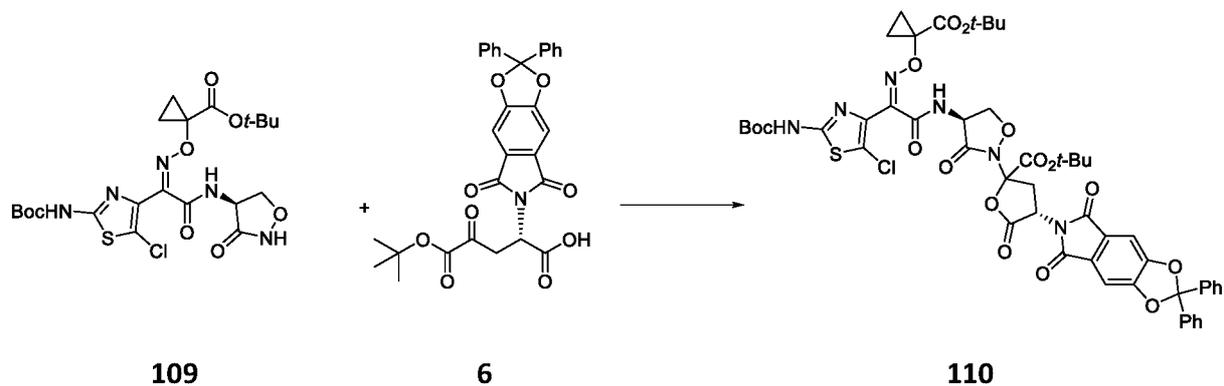
**[0510]** Стадия 3: *трет*-бутил 1-{{(Z)-(1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[4S]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино)этилиден)амино}окси}циклопропан-1-карбоксилат (**109**)



**[0511]** К раствору (2Z)-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}{[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси]имино)уксусной кислоты **108** (8,3 г, 18,0 ммоль) в безводном ДМФ (100 мл) добавляли DIPEA (4,7 мл, 26,9 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли HATU и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли безводным ДМФА (100 мл) и добавляли DIPEA (4,7 мл, 26,9 ммоль), затем L-циклосерин (2,2 г, 21,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали до высыхания при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 4% метанола в ДХМ с получением *трет*-бутил 1-{{(Z)-(1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[4S]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино)этилиден)амино}окси}циклопропан-1-карбоксилата **109** (7,5 г, 76%) в виде аморфного белого твердого вещества.

**[0512]**  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.04 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 9.02 (m, 1H), 3.95 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 1.34-1.26 (m, 4H).

**[0513]** Стадия 4: *трет*-бутил (4S)-2-[(4S)-4-{{(2Z)-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)циклопропил]окси]имино)ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксолон[4,5-f]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилат (**110**)

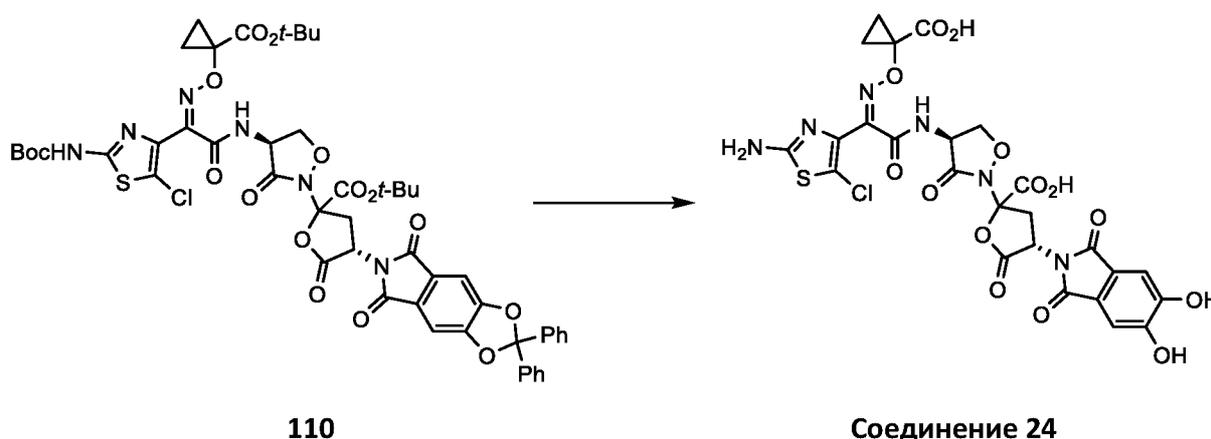


**[0514]** К смеси *tert*-бутил 1-{{{(Z)}-1-{2-{{{*tert*-бутоксикарбонил}амино}-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-{{{(4S)-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)этилиден)амино}окси}циклопропан-1-карбоксилата **109** (402 мг, 0,74 ммоль) и (2S)-5-*tert*-бутокси-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **6** (400 мг, 0,74 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли DMAP (18 мг, 0,15 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли DCC (212 мг, 1,0 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После этого реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток тритурировали с помощью 30% раствора ДХМ в смеси гексанов (20 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали в вакууме. Сырую смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 30% этилацетата в смеси гексанов, и полученный продукт обрабатывали 25% этилацетатом в смеси гексанов (20 мл). Отделенные твердые частицы удаляли фильтрованием, и фильтрат концентрировали с получением *tert*-бутил (4S)-2-(((4S)-4-{{{(2Z)-2-{2-{{{*tert*-бутоксикарбонил}амино}-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил}-2-{{{1-(*tert*-бутоксикарбонил)циклопропил}окси)имино}ацетил}амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил)-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2H,6H-[1,3]диоксоло[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **110** (450 мг, 57%) в виде беловатой пены.

**[0515]** <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39-8.30 (m, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 4H), 7.43 (t, J = 3.2 Гц, 6H), 7.33 (s, 2H), 5.41 (q, J = 10.0 Гц, 1H), 5.11-4.93 (m, 2H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.49-

3.29 (m, 1H), 2.88 (dd,  $J = 13.7, 10.4$  Гц, 1H), 1.63-1.58 (m, 9H), 1.58-1.50 (m, 13H), 1.49-1.44 (m, 9H).

**[0516]** Стадия 5: (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[[1-карбоксициклопропил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 24**)



**[0517]** К раствору *tert*-бутил (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-{2-[[*tert*-бутоксикарбонил]амино]-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил]-2-[[[1-(*tert*-бутоксикарбонил)циклопропил)окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **110** (200 мг, 0,19 ммоль) в безводном ДХМ (16 мл) добавляли по каплям раствор трихлорида бора (1,0 М в ДХМ, 1,49 мл, 1,49 ммоль) при -50 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре -35 °С – -30 °С в течение 2,5 ч, затем охлаждали до -50 °С и добавляли раствор NaHCO<sub>3</sub> (300 мг) и Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (100 мг) в воде (16 мл). Холодную баню заменяли ледяной баней, гетерогенную смесь перемешивали при температуре 5 °С – 10 °С в течение 20 мин, затем при комнатной температуре до тех пор, пока водный слой не оттаивал и слои не разделялись. Органический слой тщательно удаляли, и водный раствор подвергали очистке методом C18-обратнофазной колоночной хроматографии с использованием системы Biotage и смесей 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюентов. Чистые фракции собирали и лиофилизировали с получением (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-

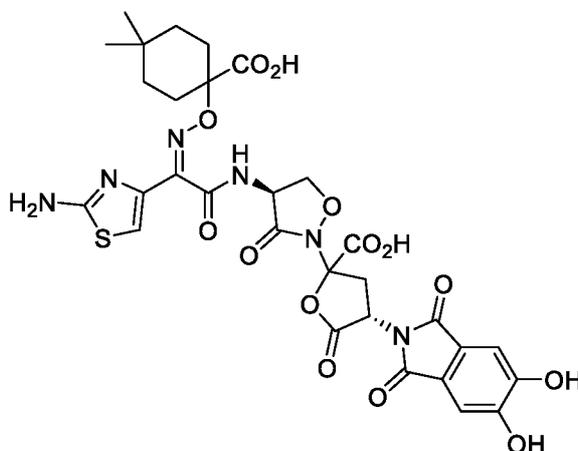
тиазол-4-ил)-2-{{{(1-карбоксихлоропропил)окси}имино}ацетил}амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновой кислоты **соединение 24** (70 мг, 54%) в виде беловатого твердого вещества.

**[0518]** <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; CD<sub>3</sub>CN with D<sub>2</sub>O as co-solvent) δ 7.23 (s, 2H), 5.45-5.30 (m, 1H), 5.19-5.01 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.59-3.27 (m, 1H), 2.86-2.61 (m, 1H), 1.47 (s, 2H), 1.43 (s, 2H). Обмениваемых протонов в D<sub>2</sub>O не наблюдалось.

**[0519]** МС (ИЭР) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 695.0

### Пример 20

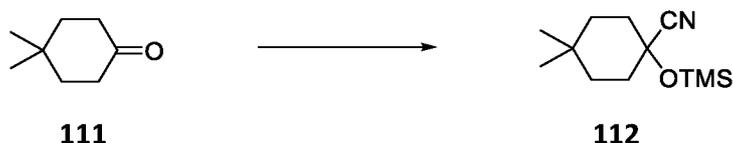
**[0520]** (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(2Z)*]-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{{(1-карбоксихлоропропил)окси}имино}ацетил}амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 38**, таблица 1)



**Соединение 38**

**[0521]** Стадия 1: 4,4-диметил-1-[(триметилсилил)окси]циклогексан-1-карбонитрил

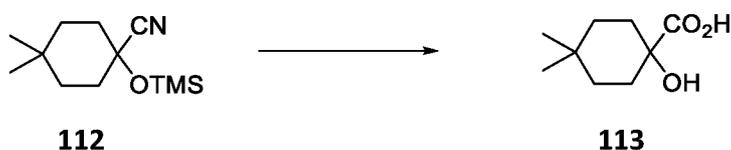
(112)



**[0522]** Йодид цинка (160 мг, 0,5 ммоль) помещали в сухую колбу с круглым дном и сушили в высоком вакууме (при слабом нагревании) в течение 30 минут. Добавляли раствор 4,4-диметилциклогексан-1-она **111** (3,16 г, 25,0 ммоль) в безводном ДХМ (60 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Медленно добавляли при 0 °С триметилсилилцианид (3,75 мл, 30,0 ммоль), затем ледяную баню убирали, перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток тритуировали с помощью 10% ДХМ в смеси гексанов (100 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества удаляли фильтрованием, фильтрат собирали и концентрировали в вакууме с получением 4,4-диметил-1-[(триметилсилил)окси]циклогексан-1-карбонитрила **112** (5,18 г, 92%) в виде светло-желтого масла.

**[0523]** <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00-1.94 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.47 (t, J = 6.2 Гц, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.26 (s, 9H).

**[0524]** Стадия 2: 1-гидрокси-4,4-диметилциклогексан-1-карбоновая кислота (**113**)

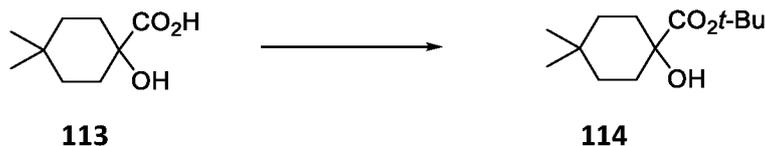


**[0525]** Раствор 4,4-диметил-1-[(триметилсилил)окси]циклогексан-1-карбонитрила **112** (5,1 г, 22,6 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (25 мл) охлаждали до 0 °С. Концентрированную HCl (25 мл) добавляли по каплям в течение 10 минут и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 минут, затем при комнатной температуре в течение 15 минут. После этого реакционную смесь нагревали и перемешивали при температуре 100 °С в течение 4 ч. Полученной смеси давали остыть до комнатной температуры и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Остаток дополнительно сушили в высоком вакууме, затем растворяли в воде (100 мл). Водную фазу насыщали с использованием твердого хлорида натрия и экстрагировали этилацетатом (2 x 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-гидрокси-4,4-

диметилциклогексан-1-карбоновой кислоты **113** (3,79 г, 97%) в виде желтого твердого вещества.

[0526]  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.25 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 4H), 1.13-1.08 (m, 2H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

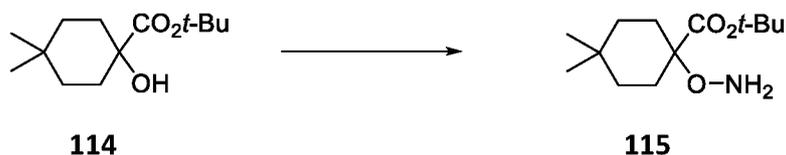
[0527] Стадия 3: *tert*-бутил 1-гидрокси-4,4-диметилциклогексан-1-карбоксилат (**114**)



[0528] К раствору 1-гидрокси-4,4-диметилциклогексан-1-карбоновой кислоты **113** (3,71 г, 21,54 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) добавляли *tert*-бутил *N,N'*-диизопропилкарбамимидат (17,3 мл, 86,16 ммоль, получен, как описано в EP2471792A1), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Отделенное твердое вещество отфильтровывали и промывали ТГФ. Объединенные фильтраты собирали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси ДХМ и смеси гексанов (1:3, 100 мл), полученную суспензию охлаждали на ледяной бане в течение 10 мин. Осадки удаляли фильтрованием, промывали ДХМ и смесью гексанов (1:3, 30 мл), фильтраты объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 5% этилацетата в смеси гексанов с получением *tert*-бутил 1-гидрокси-4,4-диметилциклогексан-1-карбоксилата **114** в виде желтого твердого вещества (4,12 г, 84%).

[0529]  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.96 (s, 1H), 1.92 (td,  $J = 13.1, 4.2$  Гц, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 11H), 1.31-1.26 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).

[0530] Стадия 4: *tert*-бутил 1-(аминоокси)-4,4-диметилциклогексан-1-карбоксилат (**115**)

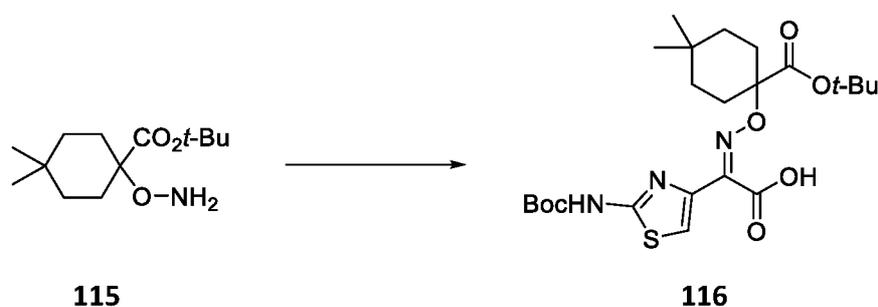


[0531] Раствор *tert*-бутил 1-гидрокси-4,4-диметилциклогексан-1-карбоксилата **114** (1,57 г, 6,88 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) охлаждали до 0 °С в атмосфере азота. Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 0,41 г, 10,32 ммоль) добавляли небольшими порциями

и полученную смесь перемешивали в течение 15 минут при 0 °С. Затем добавляли *O*-дифенилфосфинилгидроксиламин (2,40 г, 10,32 ммоль) при 0 °С и продолжали перемешивание в течение 30 минут. Реакционной смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Добавляли дополнительный *O*-дифенилфосфинилгидроксиламин (0,5 г, 2,14 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 14 ч. Большую часть ТГФ удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в насыщенном растворе хлорида натрия (75 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 150 мл), объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали, концентрировали и сушили в высоком вакууме. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 5% до 15% этилацетата в смеси гексанов с получением *tert*-бутил 1-(аминоокси)-4,4-диметилциклогексан-1-карбоксилата **115** в виде беловатого твердого вещества (1,11 г, выход 66%).

**[0532]**  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.26 (s, 2H), 1.92-1.80 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

**[0533]** Стадия 5: (2*Z*)-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{[1-(*tert*-бутоксикарбонил)-4,4-диметилциклогексил]окси}имино)уксусная кислота (**116**)

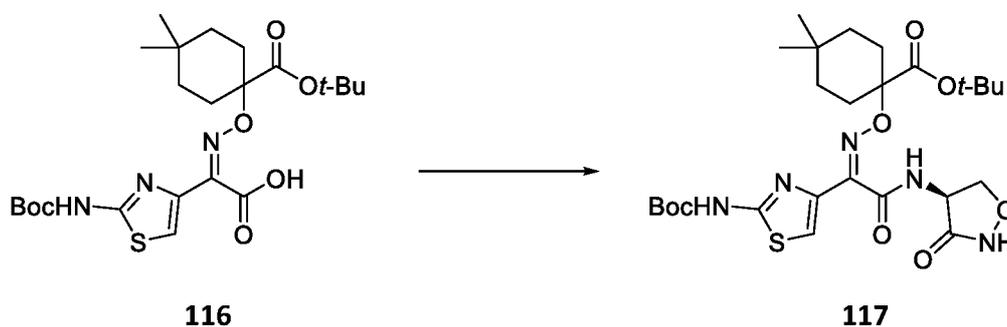


**[0534]** К раствору *tert*-бутил 1-(аминоокси)-4,4-диметилциклогексан-1-карбоксилата **115** (1,06 г, 4,35 ммоль) в безводном MeOH (25 мл) добавляли 2-(2-(*tert*-бутоксикарбониламино)тиазол-4-ил)-2-оксоуксусной кислоты (1,06 г, 3,92 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток дополнительно сушили в высоком вакууме с получением (2*Z*)-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-

тиазол-4-ил){[1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4,4-диметилциклогексил ]окси}имино)уксусной кислоты **116** в виде белого твердого вещества (2,07 г, сырое).

[0535]  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  11.75 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 1.83-1.80 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.40-1.35 (m, 11H), 1.17-1.13 (m, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

[0536] Стадия 6: *трет*-бутил 1-[[*Z*]-{1-[2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-оксо-2-[[*(4S)*-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино]этилиден)амино]окси]-4,4-диметилциклогексан-1-карбоксилат (**117**)



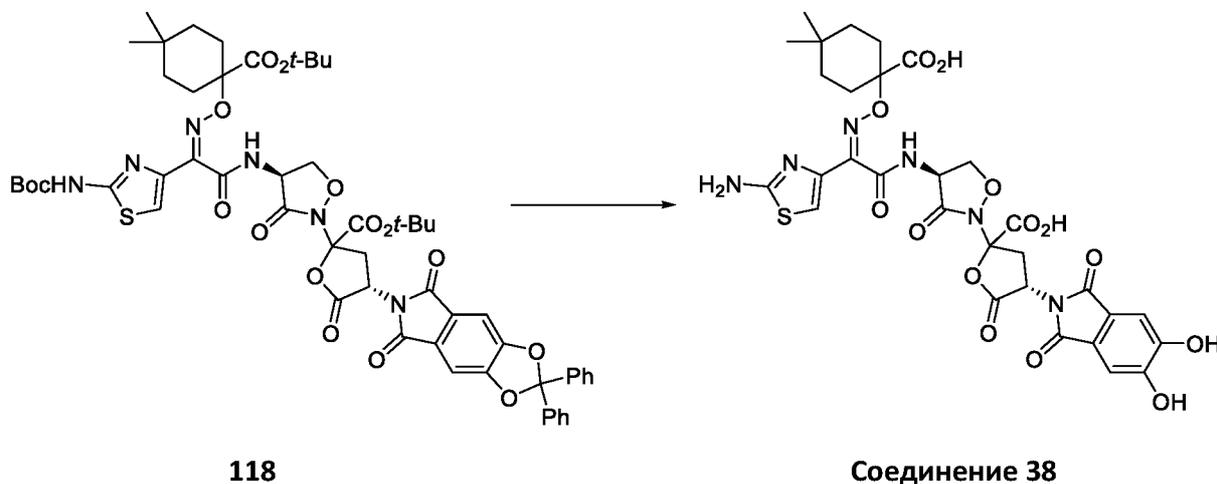
[0537] К раствору (2*Z*)-{2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил){[1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4,4-диметилциклогексил ]окси}имино)уксусной кислоты **116** (1,00 г, 2,00 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (0,52 мл, 3,00 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли NATU (0,76 г, 2,00 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 14 ч. После этого добавляли дополнительные 15 мл безводного ДМФА с последующим добавлением DIPEA (1,4 мл, 8,00 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К этому раствору добавляли L-циклосерин (0,30 г, 3,00 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Следы ДМФА удаляли совместным упариванием с толуолом (3 x 10 мл), остаток растворяли в ДХМ (100 мл). Органическую фазу промывали водой (50 мл) и рассолом (30 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 3% MeOH в ДХМ с получением *трет*-бутил 1-[[*Z*]-{1-[2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-



на силикагеле с использованием градиента от 0 до 30% этилацетата в смеси гексанов с получением *трет*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(Z)*]-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4,4-диметилциклогексил]окси]имино)ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксолон[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **118** в виде беловатого твердого вещества (0,363 г, 47%).

**[0541]**  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11-8.00 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 4H), 7.45-7.41 (m, 6H), 7.35-7.32 (m, 3H), 5.42-5.32 (m, 1H), 5.17-4.93 (m, 2H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.44-3.31 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.20-1.90 (m, 4H), 1.61-1.57 (s, 9H), 1.57-1.53 (s, 9H), 1.49-1.43 (s, 9H), 1.33-1.24 (m, 4H), 0.99-0.96 (s, 3H), 0.96-0.92 (s, 3H).

**[0542]** Стадия 8: ((4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(Z)*]-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[1-карбокси-4,4-диметилциклогексил]окси]имино)ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 38**)



**[0543]** К раствору *трет*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(Z)*]-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4,4-диметилциклогексил]окси]имино)ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксолон[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **118** (346 мг, 0,312 ммоль) в безводном ДХМ (16 мл) добавляли по каплям раствор трихлорида бора

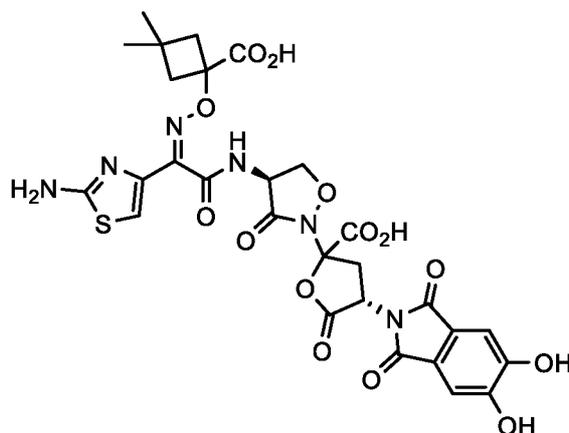
(1,0 М в ДХМ, 2,5 мл, 2,5 ммоль) при -50 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре от -45 до -30 °С в течение 2,5 ч, затем охлаждали до -50 °С и гасили с использованием 30 мл буферного раствора (получен растворением 776 мг NaHCO<sub>3</sub> и 243 мг Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> в 42 мл воды). Холодную баню заменяли ледяной баней и смесь перемешивали до тех пор, пока водный слой не оттаивал и два слоя не разделялись. Слой ДХМ осторожно удаляли, водную фазу собирали, отфильтровывали и непосредственно очищали методом С18-обратнофазной колоночной хроматографии с использованием системы Biotage и смесей 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюентов с получением ((4S)-2-[(4S)-4-[[{(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(1-карбокси-4,4-диметилциклогексил)окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновой кислоты **соединение 38** в виде бледно-желтого пенистого твердого вещества с выходом 35% (80 мг).

[0544] <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; смесь D<sub>2</sub>O и CD<sub>3</sub>CN) δ 7.23 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.38-5.29 (m, 1H), 5.14-5.04 (m, 1H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 4H), 1.35-1.24 (m, 2H), 1.24-1.15 (m, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). Обмениваемых протонов в D<sub>2</sub>O не наблюдалось.

[0545] МС (ИЭР) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 731.2

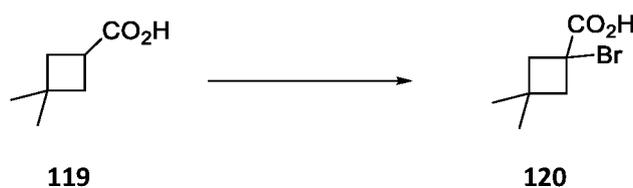
### Пример 21

[0546] (4S)-2-[(4S)-4-[[{(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(1-карбокси-3,3-диметилциклобутил)окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 14**, таблица 1)



Соединение 14

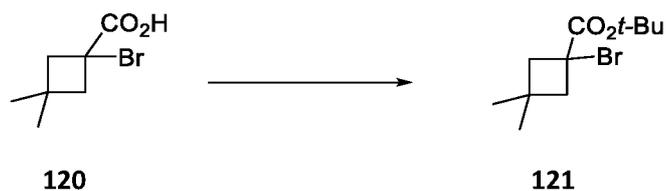
[0547] Стадия 1: 1-бром-3,3-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота (**120**)



[0548] Смесь 3,3-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты **119** (5,0 г, 39,0 ммоль) и брома (3 мл, 58,5 ммоль) помещали в колбу высокого давления с круглым дном и осторожно добавляли  $PBr_3$  (0,6 мл, 6,5 ммоль) при комнатной температуре. Во время добавления использовали ледяную баню для контроля температуры реакционной смеси. Реакционную колбу герметично закрывали, реакционную смесь нагревали и перемешивали при температуре 100 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно открывали колбу, чтобы сбросить некоторое внутреннее давление. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали 5% раствором  $NaHSO_3$  (2 x 30 мл), водой (2 x 30 мл) и рассолом (30 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали с получением 1-бром-3,3-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты **120** в виде беловатого твердого вещества (8,0 г, количественный выход).

[0549]  $^1H$ -ЯМР (599 МГц;  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.89-2.86 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

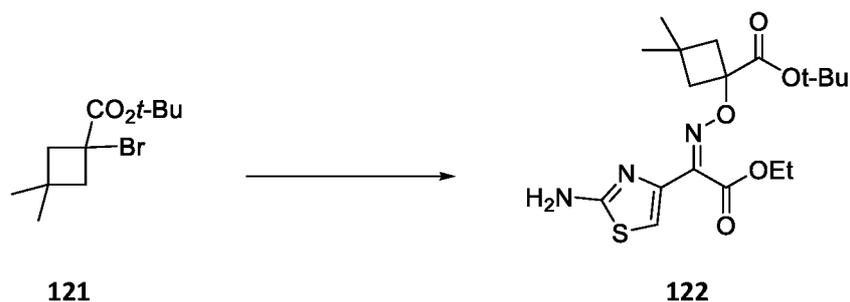
[0550] Стадия 2: *трет*-бутил 1-бром-3,3-диметилциклобутан-1-карбоксилат (**121**)



**[0551]** К перемешиваемой смеси 1-бром-3,3-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты **120** (8,0 г, 36,6 ммоль), *t*-BuOH (4,0 г, 54,1 ммоль) и DMAP (472 мг, 3,9 ммоль) добавляли триэтиламин (11,9 мл, 85,0 ммоль) с последующим добавлением ди-*tert*-бутилдикарбоната (11,0 г, 50,2 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 дней. Затем реакционную смесь распределяли между смесью гексанов (150 мл) и водой (50 мл) и слои разделяли. Водную фазу дополнительно экстрагировали гексаном (4 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали 1N HCl (2 x 30 мл) и водой (2 x 30 мл), затем концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 5% этилацетата в смеси гексанов с получением *tert*-бутил 1-бром-3,3-диметилциклобутан-1-карбоксилата **121** в виде бесцветной жидкости (6,45 г, 63%).

**[0552]** <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>) δ 2.83-2.80 (m, 2H), 2.53-2.49 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.31 (s, 3H), 1.04 (s, 3H).

**[0553]** Стадия 3: *tert*-бутил 1-((*Z*)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-этокси-2-оксоэтилиден]амино)окси)-3,3-диметилциклобутан-1-карбоксилат (**122**)

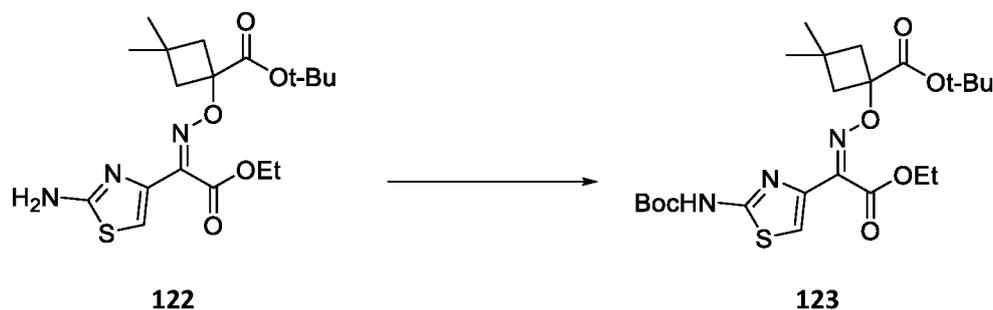


**[0554]** К раствору (*Z*)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(гидроксиимино)ацетата (200 мг, 0,91 ммоль) в безводном ДМСО (5 мл) добавляли карбонат калия (210 мг, 1,5 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 5 мин и

добавляли *tert*-бутил 1-бром-3,3-диметилциклобутан-1-карбоксилат **121** (200 мг, 0,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 дней, затем охлаждали, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (8 x 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% этилацетата в смеси гексанов с получением *tert*-бутил 1-{{(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-этокси-2-оксоэтилиден]амино}окси}-3,3-диметилциклобутан-1-карбоксилата **122** в виде беловатого твердого вещества (150 мг, 50%).

**[0555]** <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>) δ 6.61 (s, 1H), 6.57-6.57 (m, 2H), 4.41 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.41-2.37 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (s, 3H).

**[0556]** Стадия 4: *tert*-бутил 1-{{(Z)-[1-(2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил)-2-этокси-2-оксоэтилиден]амино}окси}-3,3-диметилциклобутан-1-карбоксилат (**123**)

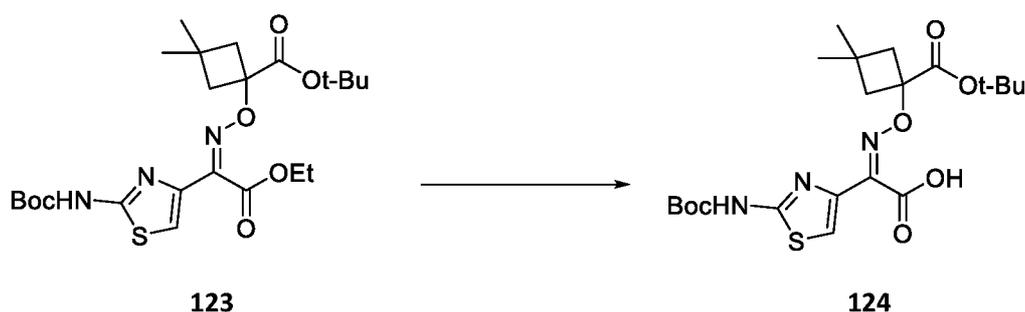


**[0557]** Раствор *tert*-бутил 1-{{(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-этокси-2-оксоэтилиден]амино}окси}-3,3-диметилциклобутан-1-карбоксилата **122** (1,0 г, 2,5 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли TMEDA (0,02 мл, 0,13 ммоль), затем раствор ди-*tert*-бутилдикарбоната (0,577 г, 2,6 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, затем при комнатной температуре в течение 48 ч. Ректификационную смесь концентрировали при пониженном давлении, и следы растворителя удаляли совместным выпариванием с MeOH (4 x 30 мл). Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 20% этилацетата в смеси гексанов с получением *tert*-бутил 1-{{(Z)-[1-(2-[(*tert*-

бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-этокси-2-оксоэтилиден)амино]окси}-3,3-диметилциклобутан-1-карбоксилата **123** в виде белой пены (1,20г, 96%).

[0558]  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 (s, 1H), 4.42 (q,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 2.41 (d,  $J = 14.0$  Гц, 2H), 2.11 (d,  $J = 14.0$  Гц, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

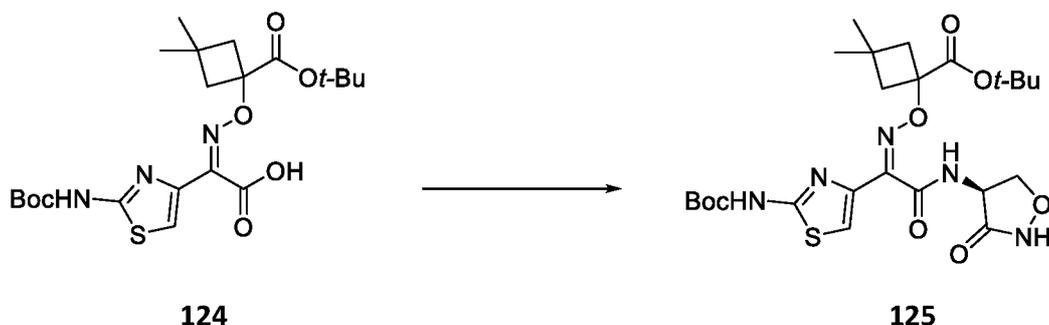
[0559] Стадия 5: (2Z)-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{[1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3,3-диметилциклобутил]окси}имино)уксусная кислота (**124**)



[0560] К раствору *трет*-бутил 1-[[*(Z)*-(1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-этокси-2-оксоэтилиден)амино]окси}-3,3-диметилциклобутан-1-карбоксилата **123** (3,2 г, 6,4 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли моногидрат LiOH (0,81 г, 19,3 ммоль) в H<sub>2</sub>O (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали и перемешивали при температуре 55 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола и подкисляли pH водного раствора до pH ~4 с использованием 1N HCl (~20 мл). Затем водный раствор экстрагировали этилацетатом (6 x 20 мл), объединенные органические экстракты промывали рассолом (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2Z)-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{[1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3,3-диметилциклобутил]окси}имино)уксусной кислоты **124** в виде беловатой пены (3,0 г, 99%). Полученный продукт использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

[0561]  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (s, 1H), 2.42-2.32 (s, 4H), 1.55 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 1.36-1.35 (m, 2H), 1.31-1.30 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

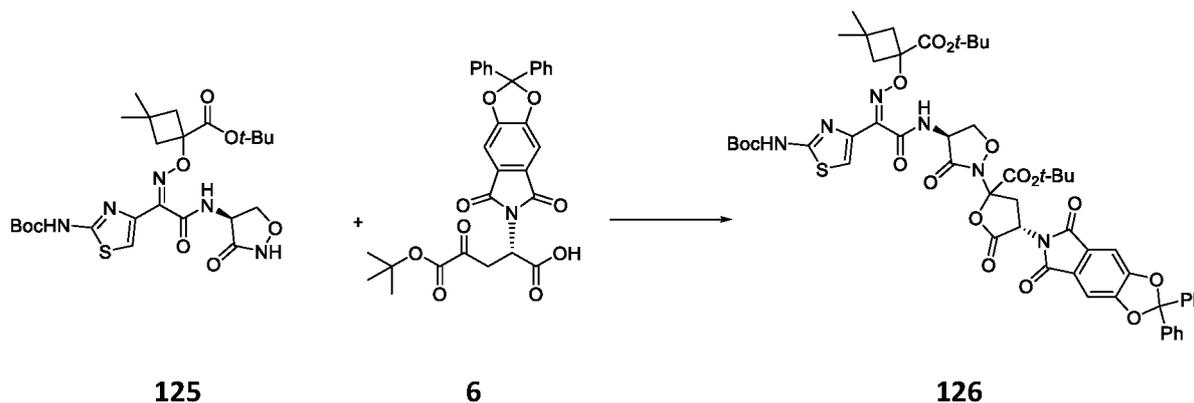
**[0562]** Стадия 6: *трет*-бутил 1-{{{*Z*}-{1-{2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[{4*S*]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино]этилиден)амино]окси}-3,3-диметилциклобутан-1-карбоксилат (**125**)



**[0563]** К раствору соединения (2*Z*)-{2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}{{{1-[[*трет*-бутоксикарбонил)-3,3-диметилциклобутил]окси]имино)уксусной кислоты **124** (3,0 г, 6,4 ммоль) в безводном ДМФА (35 мл) добавляли DIPEA (1,67 мл, 9,6 ммоль) и НАТУ (2,43 г, 6,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем добавляли DIPEA (1,67 мл, 9,6 ммоль) и ДМФА (35 мл) с последующим добавлением L-циклосерина (0,783 г, 7,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли этилацетатом (150 мл). Органическую фазу промывали водой (6 x 30 мл), водные слои объединяли и повторно экстрагировали диэтиловым эфиром (5 x 30 мл). Органические экстракты объединяли, промывали рассолом (2 x 30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 5% метанола в ДХМ с получением *трет*-бутил 1-{{{*Z*}-{1-{2-[[*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[{4*S*]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино]этилиден)амино]окси}-3,3-диметилциклобутан-1-карбоксилата **125** в виде беловатого твердого вещества (1,97 г, 56%).

**[0564]**  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.85 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 9.15 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.04-4.87 (br,  $J = 1.1$  Гц, 1H), 4.69-4.56 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

**[0565]** Стадия 7: *трет*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(Z)*]-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3,3-диметилциклобутил]окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилат (**126**)

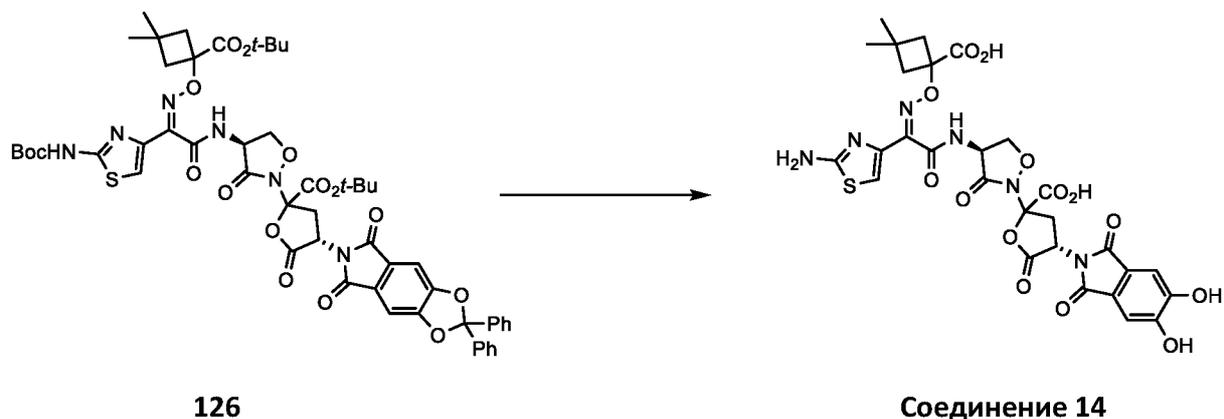


**[0566]** Смесь *трет*-бутил 1-[[*(Z)*]-1-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-оксо-2-[[4*S*]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино}этилиден]амино]окси]-3,3-диметилциклобутан-1-карбоксилата **125** (408 мг, 0,74 ммоль) и (2*S*)-5-*трет*-бутоксид-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **6** (400 мг, 0,74 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли при 0 °С DMAP (18 мг, 0,15 ммоль), затем DCC (212 мг, 1,0 ммоль), полученной смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растирали 30% ДХМ в смеси гексанов (20 мл). Осажденные твердые вещества удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали в вакууме. Сырую смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 0 до 30% этилацетата в смеси гексанов и полученный продукт растирали с использованием 25% этилацетата в смеси гексанов (20 мл). Осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением *трет*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(Z)*]-2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3,3-диметилциклобутил]окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-

диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **126** в виде беловатой пены (520 мг, 65%).

**[0567]**  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.34-8.27 (m, 1H), 8.12-8.00 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 4H), 7.47-7.42 (m, 6H), 7.34-7.31 (m, 2H), 5.44-5.35 (m, 1H), 5.22-4.99 (m, 1H), 4.99-4.86 (m, 1H), 4.29-4.17 (m, 1H), 3.48-3.28 (m,  $J = 9.8$  Гц, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.48-2.26 (m, 4H), 1.60-1.57 (m, 9H), 1.56-1.54 (s, 9H), 1.51-1.48 (m, 9H), 1.27-1.24 (m, 3H), 1.24-1.23 (m, 3H).

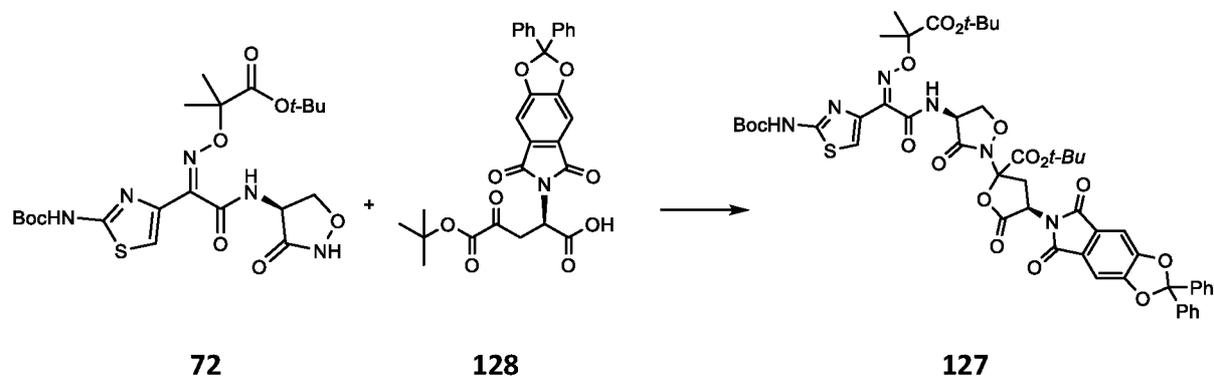
**[0568]** Стадия 8: P(4*S*)-2-[(4*S*)-4-[(2*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[1-(*tert*-бутоксикарбонил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 14**)



**[0569]** К раствору *tert*-бутил (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[(2*Z*)-2-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[1-(*tert*-бутоксикарбонил)-3,3-диметилциклобутил]окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **126** (200 мг, 0,19 ммоль) в безводном ДХМ (16 мл) добавляли по каплям раствор трихлорида бора (1,0 М в ДХМ, 1,48 мл, 1,48 ммоль) при -50 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре от -35 °С до -30 °С в течение 2,5 ч, затем охлаждали до -50 °С и добавляли раствор  $\text{NaHCO}_3$  (300 мг) и  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (100 мг) в  $\text{H}_2\text{O}$  (16 мл). Холодную баню заменяли ледяной баней, смесь перемешивали в течение 30 мин, затем при комнатной температуре до тех пор, пока водный слой не оттаивал (~ 30 мин). Слойм давали разделиться, органическую фазу тщательно удаляли. Затем водный раствор



3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4,5-*f*)-изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилат (**127**)



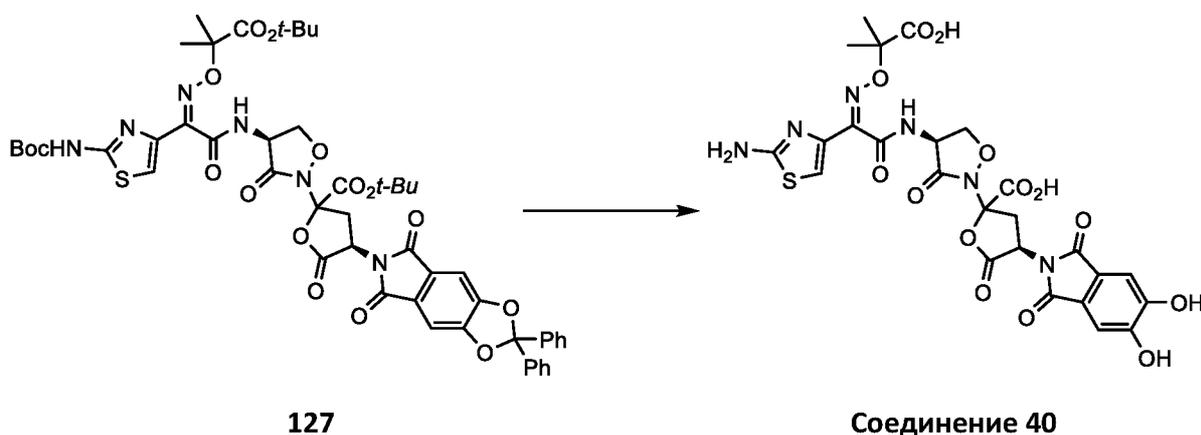
**[0574]** (2*R*)-5-*tert*-бутоксид-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4,5-*f*)-изоиндол-6-ил)-4,5-диоксопентановую кислоту **128** получали аналогичным образом, как описано в *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 3845-3855, начиная с 5-*tert*-бутил 1-метил *N*-[(бензилокси)карбонил]-4-оксо-*D*-глутамата и 2,2-дифенил-2*H*-фуоро[3,4-*f*][1,3]бензодиоксол-5,7-диона.

**[0575]** К смеси (2*R*)-5-*tert*-бутоксид-2-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол-4,5-*f*)-изоиндол-6-ил)-4,5-диоксопентановой кислоты **128** (200 мг, 0,37 ммоль) и *tert*-бутил 2-[[*Z*]-{1-[2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-оксо-2-[[4*S*]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино}этилиден)амино]окси]-2-метилпропаноата **72** (189 мг, 0,37 ммоль) в безводном ТГФ (4 мл) добавляли DMAP (9 мг, 0,074 ммоль) и DCC (107 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток тритурировали 40% ДХМ в смеси гексанов (20 мл), выделенное твердое вещество отфильтровывали и промывали смесью гексанов. Объединенные фильтраты концентрировали, и сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента от 10 до 35% этилацетата в смеси гексанов с получением *tert*-бутил (4*R*)-2-[[4*S*]-4-[[*Z*]-2-{2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил]-2-[[1-*tert*-бутоксид-2-метил-1-оксопропан-2-ил]окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-

[1,3]диоксол[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **127** (174 мг, выход 45%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

**[0576]**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (br. s, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 4H), 7.40 – 7.37 (m, 6H), 7.27 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.41 – 5.28 (m, 1H), 5.15 – 4.82 (m, 2H), 4.24 – 4.15 (m, 1H), 3.50 – 3.38 (m, 2H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.54 (d, 9H), 1.50 (s, 9H), 1.41 (s, 9H)

**[0577]** Стадия 2: (4*R*)-2-[(4*S*)-4-[[[(2*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновая кислота (**соединение 38**)



**[0578]** Раствор *tert*-бутил (4*R*)-2-[(4*S*)-4-[[[(2*Z*)-2-{[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-1,3-тиазол-4-ил}-2-[[[1-*tert*-бутоксид-2-метил-1-оксопропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,7-диоксо-2,2-дифенил-5,7-дигидро-2*H*,6*H*-[1,3]диоксол[4,5-*f*]изоиндол-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоксилата **127** (170 мг, 0,163 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) охлаждали до  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  и добавляли по каплям раствор трихлорида бора (1,0 М в ДХМ, 1,3 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре от  $-50$  до  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 2,5 ч, затем охлаждали до  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  перед добавлением 14,3 мл буферного раствора (полученного путем растворения 776 мг  $\text{NaHCO}_3$  и 243 мг  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  в 42 мл воды). Холодную баню заменяли ледяной баней и гетерогенную смесь перемешивали до тех пор, пока водная фаза не оттаивала и два слоя не разделялись. Органический слой тщательно удаляли, водную фазу непосредственно очищали методом

С18-обратнофазной колоночной хроматографии с использованием системы Biotage и смеси 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде в качестве элюентов с получением (4*R*)-2-[(4*S*)-4-[[[(2*Z*)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[[2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновой кислоты **соединение 40** (40 мг, 37%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

[0579] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, смесь D<sub>2</sub>O и CD<sub>3</sub>CN) δ 7.35 (s, 2H), 7.18(s, 1H), 5.54 – 5.48 (m, 1H), 5.28 – 5.20 (m, 1H), 4.91 – 4.76 (m, 1H), 4.45 -4.30(m, 1H), 3.52 – 3.32(m, 1H), 2.89 – 2.76 (m, 1H), 1.58(s, 6H). Обмениваемых протонов в D<sub>2</sub>O не наблюдалось.

[0580] МС (ИЭР) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 663.1

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

### Способ оценки антибактериальной активности *in vitro*

#### Бактериальные изоляты

[0581] Грамотрицательные и грамположительные штаммы бактерий, использованные при определении минимальной ингибирующей концентрации (МИК) *in vitro*, получали либо из американской коллекции типовых культур (АТСС), либо из клинических образцов. Все штаммы были охарактеризованы генотипически и были идентифицированы соответствующие маркеры резистентности к антибиотикам для каждого штамма. В таблице 2 ниже представлены используемые штаммы и соответствующий им маркер резистентности.

**Таблица 2.** Штаммы бактерий, используемые для анализа МИК *in vitro*

Организм	Pos-молекулярные тесты
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Дикий тип
Комплекс видов <i>Citrobacter freundii</i>	ОХА-181
<i>Enterobacter cloacae</i>	Базальный AmpC
Комплекс видов <i>Enterobacter cloacae</i>	Конститутивные AmpC
Комплекс видов <i>Enterobacter cloacae</i>	Конститутивные AmpC
Комплекс видов <i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1
<i>Escherichia coli</i>	Дикий тип
<i>Escherichia coli</i>	pSMART_Cfreundii_AmpC
<i>Escherichia coli</i>	pSMART_Ecloacae_AmpC
<i>Escherichia coli</i>	Изогенные TEM-26
<i>Escherichia coli</i>	Изогенные TEM-10
<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-15
<i>Escherichia coli</i>	CMY-141, мутация в PBP3 (R333insYRIK)
<i>Escherichia coli</i>	SHV-12
<i>Escherichia coli</i>	CMY-2
<i>Escherichia coli</i>	Пустая плазмида pSMART
<i>Klebsiella aerogenes</i>	VIM-1, SHV-12
<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC-2, TEM-1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ОХА-163, ОХА-1_ОХА-30, SHV-1, TEM-1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ОХА-48, SHV-1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV-12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Дикий тип
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Сверхэкспрессия AmpC
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	OprD отрицательно
<i>Serratia marcescens</i>	SME-2
<i>Serratia marcescens</i>	Сверхэкспрессия AmpC
<i>Staphylococcus aureus</i>	Дикий тип

**Определение МИК**

[0582] Изоляты подвергали субкультивированию на соответствующей среде и хранили в обезжиренном молоке при температуре -80 °С. После получения двух субкультур из замороженного сырья проводили тестирование чувствительности к противомикробным препаратам *in vitro* с использованием метода микроразведения в бульоне Института

клинических и лабораторных стандартов (CLSI). Вкратце, свежие культуры суспендировали в питательной среде с получением конечного стокового инокулюма в концентрации  $5 \times 10^7$  колониеобразующих единиц на миллилитр бульона (КОЕ/мл). Испытуемые соединения готовили при концентрации стокового раствора, равной 128 мкг/мл, затем разбавляли с получением конечной начальной рабочей концентрации 32 мкг/мл. 100 мкл стоковых растворов добавляли в первые лунки 96-луночного планшета и затем разбавляли, используя метод 2-кратного разведения, и получали диапазон 32-0,025 мкг/мл. Затем в 96-луночные планшеты добавляли 100 мкл бактериальной суспензии и получали конечный рабочий инокулюм размером  $5 \times 10^5$  КОЕ/мл. Конечный диапазон концентраций соединения составил 16-0,0125 мкг/мл. Все соединения тестировали в железо-дефицитном бульоне Мюллера-Хинтона, скорректированном по катионам, и минимальная ингибирующая концентрация (МИК) соответствовала первой лунке, в которой рост был значительно снижен (сгусток <1 мм или слабое помутнение) по сравнению с контрольной средой. МИК препаратов сравнения определяли с использованием специально разработанных, изготовленных собственными силами 96-луночных планшетов для микроразведений в бульоне.

#### **Определение синергетической активности**

**[0583]** Тот же метод, который использовался для определения активности заявленных соединений, использовали для определения их синергетической активности в сочетании с ингибитором  $\beta$ -лактамазы, за исключением того, что в 96-луночные планшеты перед добавлением культур бактерий добавляли либо фиксированную концентрацию, либо фиксированное соотношение ингибитора  $\beta$ -лактамазы. Синергетическую активность определяли как снижение МИК данного соединения при тестировании с использованием ингибитора  $\beta$ -лактамазы по сравнению с тестированием соединения в отсутствие ингибитора  $\beta$ -лактамазы.

#### **Результаты тестирования**

**[0584]** Как показано в таблицах 3-6, указанные соединения проявляли активность в отношении грамотрицательных бактерий, включая резистентные штаммы. МИК для указанных соединений в отношении штаммов *Acinetobacter baumannii* дикого типа,

*Citrobacter*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* варьировали от 0,03 до >16 мкг/мл. Соединения также были активны в отношении резистентных штаммов *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca* и *Pseudomonas aeruginosa*. МИК для этих штаммов варьировали от <0,015 до >16,0 мкг/мл (таблицы 3-6). МИК выбранных соединений был повышен за счет использования авибактама. Наблюдалось снижение МИК в 3-4 раза в связи с ингибированием бета-лактамазы авибактамом (таблицы 7 и 8).

Таблица 3. Антибактериальная активность репрезентативных соединений

Организм	Механизм резистентности	Цефтазидим	Соед 4	Соед 1	Соед 40	Соед 7	Соед 5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC 19606	8	0,12	0,03	0,12	>16	0,12
Комплекс видов <i>Citrobacter freundii</i>	OXA-181	8	0,06	0,03	0,25	1	0,06
Комплекс видов <i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1	>32	0,25	0,12	2	>16	0,25
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0,25	0,25	0,06	0,06	1	0,25
<i>Escherichia coli</i>	pSMART_Cfreundii_A mpC	32	0,12	0,06	0,12	1	0,25
<i>Escherichia coli</i>	pSMART_Ecloacae_A mpC	32	0,06	0,03	0,06	0,5	0,06
<i>Escherichia coli</i>	Изогенные TEM-26	>32	0,06	0,0149	≤0,015	0,25	0,03
<i>Escherichia coli</i>	Изогенные TEM-10	>32	0,03	0,0149	0,03	0,12	0,03
<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-15	4	1	1	2	8	2
<i>Escherichia coli</i>	SHV-12	32	1	0,5	1	1	1
<i>Escherichia coli</i>	CMY-2	>32	2	1	2	4	4
<i>Escherichia coli</i>	Пустая плазмида pSMART	0,25	≤0,015	0,06	≤0,015	0,12	≤0,015
<i>Klebsiella aerogenes</i>	VIM-1, SHV-12	>32	1	0,5	0,25	8	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC-2, TEM-1	1	≤0,015	0,0149	≤0,015	0,12	≤0,015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-163, OXA-1_OXA-30, SHV-1, TEM-1	>32	0,06	0,06	0,06	0,5	0,06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3	>32	0,03	0,0149	0,03	0,5	0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48, SHV-1	0,5	≤0,015	0,0149	0,03	0,12	≤0,015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV-12	>32	0,03	0,0149	≤0,015	0,5	0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2	>32	0,06	0,12	≤0,015	0,5	0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	1	0,25	0,12	0,12	>16	0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Сверхэкспрессия AmpC	8	1	0,5	8	>16	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	OrgD отрицательно	2	1	0,12	0,12	>16	2
<i>Serratia marcescens</i>	SME-2	0,25	0,06	0,06	0,06	0,5	0,12
<i>Serratia marcescens</i>	Сверхэкспрессия AmpC	0,5	0,12	0,12	0,12	>16	0,25

Таблица 4. Антибактериальная активность репрезентативных соединений

Организм	Механизм резистентности	Цефтазидим	Соед 6	Соед 8	Соед 9	Соед 10
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC 19606	8	0,12	0,12	2	0,12
Комплекс видов <i>Citrobacter freundii</i>	OXA-181	8	<=0,015	0,0149	0,25	<=0,015
Комплекс видов <i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1	>32	0,25	0,25	8	2
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0,25	0,12	0,06	0,5	0,12
<i>Escherichia coli</i>	pSMART_Cfreundii_A mpC	32	0,06	0,06	0,25	0,06
<i>Escherichia coli</i>	pSMART_Ecloacae_A mpC	32	0,06	0,03	0,25	0,03
<i>Escherichia coli</i>	Изогенные TEM-26	>32	<=0,015	0,0149	0,12	0,03
<i>Escherichia coli</i>	Изогенные TEM-10	>32	<=0,015	0,0149	0,12	0,12
<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-15	4	2	2	4	1
<i>Escherichia coli</i>	SHV-12	32	1	1	2	2
<i>Escherichia coli</i>	CMY-2	>32	1	1	2	1
<i>Escherichia coli</i>	Пустая плазмида pSMART	0,25	<=0,015	0,06	0,12	<=0,015
<i>Klebsiella aerogenes</i>	VIM-1, SHV-12	>32	0,5	2	0,5	0,12
<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC-2, TEM-1	1	<=0,015	0,0149	0,03	<=0,015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-163, OXA-1_OXA-30, SHV-1, TEM-1	>32	0,03	0,06	0,25	0,06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3	>32	0,03	0,0149	0,25	0,06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48, SHV-1	0,5	<=0,015	0,0149	0,12	<=0,015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV-12	>32	<=0,015	0,0149	0,12	<=0,015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2	>32	0,03	0,12	0,25	0,03
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	1	0,25	0,12	4	0,12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Сверхэкспрессия AmpC	8	1	0,5	>16	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	OprD отрицательно	2	2	0,12	>16	0,25
<i>Serratia marcescens</i>	SME-2	0,25	0,06	0,06	0,5	0,06
<i>Serratia marcescens</i>	Сверхэкспрессия AmpC	0,5	0,12	0,06	4	0,12

Таблица 5. Антибактериальная активность репрезентативных соединений

Организм	Механизм резистентности	Соед 11	Соед 12	Соед 18	Соед 36	Соед 35	Соед 13
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC 19606	0,25	0,25	0,25	0,12	0,25	0,12
Комплекс видов <i>Citrobacter freundii</i>	OXA-181	0,03	0,03	0,06	0,0149	0,25	0,0149
Комплекс видов <i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1	2	2	0,5	0,25	1	1
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0,12	0,25	0,12	0,06	0,5	0,12
<i>Escherichia coli</i>	pSMART_Cfreundii_A mpC	0,06	0,06	0,25	0,06	0,5	0,06
<i>Escherichia coli</i>	pSMART_Ecloacae_A mpC	0,06	0,06	0,06	0,03	0,25	0,06
<i>Escherichia coli</i>	Изогенные TEM-26	0,03	0,06	0,03	0,0149	0,12	0,03
<i>Escherichia coli</i>	Изогенные TEM-10	0,06	0,06	0,03	0,0149	0,06	0,03
<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-15	2	4	1	2	1	4
<i>Escherichia coli</i>	SHV-12	2	2	1	1	1	2
<i>Escherichia coli</i>	CMY-2	1	1	2	1	8	0,5
<i>Escherichia coli</i>	Пустая плазмида pSMART	<=0,015	0,03	0,0149	0,06	0,06	0,12
<i>Klebsiella aerogenes</i>	VIM-1, SHV-12	0,12	0,5	0,5	2	1	0,25
<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC-2, TEM-1	<=0,015	<=0,015	0,0149	0,0149	0,0149	0,0149
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-163, OXA-1_OXA-30, SHV-1, TEM-1	0,12	0,12	0,12	0,06	0,5	0,12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3	0,06	0,06	0,06	0,0149	0,25	0,06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48, SHV-1	<=0,015	<=0,015	0,0149	0,0149	0,03	0,0149
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV-12	0,03	0,03	0,03	0,0149	0,06	0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2	0,03	0,06	0,06	0,12	0,12	0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	0,25	0,25	0,12	0,12	0,5	0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Сверхэкспрессия AmpC	2	2	1	0,5	2	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	OrgD отрицательно	0,25	0,25	0,12	0,12	0,5	0,25
<i>Serratia marcescens</i>	SME-2	0,06	0,12	0,06	0,06	0,25	0,25
<i>Serratia marcescens</i>	Сверхэкспрессия AmpC	0,06	0,25	0,5	0,06	0,5	0,12

Таблица 6. Антибактериальная активность репрезентативных соединений

Организм	Механизм резистентности	Соед 26	Соед 29	Соед 30	Соед 28	Соед 27
<i>Acinetobacter baumannii</i>	ATCC 19606	1	0,12	0,5	0,12	1
Комплекс видов <i>Citrobacter freundii</i>	OXA-181	0,25	0,12	0,12	0,12	0,12
Комплекс видов <i>Enterobacter cloacae</i>	NDM-1	2	4	4	2	2
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0,5	0,5	1	0,25	0,5
<i>Escherichia coli</i>	pSMART_Cfreundii_A mpC	0,5	0,25	0,25	0,5	0,25
<i>Escherichia coli</i>	pSMART_Ecloacae_A mpC	0,25	0,12	0,25	0,12	0,25
<i>Escherichia coli</i>	Изогенные TEM-26	0,06	0,03	0,5	0,03	0,12
<i>Escherichia coli</i>	Изогенные TEM-10	0,03	0,03	0,12	0,03	0,25
<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-15	4	2	8	1	8
<i>Escherichia coli</i>	SHV-12	4	2	8	0,5	8
<i>Escherichia coli</i>	CMY-2	4	2	4	8	4
<i>Escherichia coli</i>	Пустая плазмида pSMART	0,25	0,5	1	0,12	0,25
<i>Klebsiella aerogenes</i>	VIM-1, SHV-12	0,25	0,25	0,12	0,12	0,12
<i>Klebsiella oxytoca</i>	KPC-2, TEM-1	0,0149	0,0149	0,03	0,0149	0,0149
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-163, OXA-1_OXA-30, SHV-1, TEM-1	0,12	0,25	1	0,25	0,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-3	0,12	0,06	0,12	0,25	0,12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	OXA-48, SHV-1	0,0149	0,03	0,06	0,0149	0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV-12	0,06	0,06	0,25	0,06	0,12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KPC-2	0,0149	0,0149	0,03	0,0149	0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	2	0,5	4	1	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Сверхэкспрессия AmpC	4	2	4	2	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	OrgD отрицательно	2	0,5	1	0,5	2
<i>Serratia marcescens</i>	SME-2	0,5	0,25	0,5	0,12	1
<i>Serratia marcescens</i>	Сверхэкспрессия AmpC	0,5	0,25	0,5	0,25	0,5

**Таблица 7.** МИК против штаммов, продуцирующих повышенный уровень AmpC и CMY-DHA, в присутствии авибактама в конц. 4 мкг/мл

Организм	Тип цефалоспорины	Только о CAZ <sup>1</sup>	CAZ + AVI <sup>2</sup>	Только соедин 1	Соед 1 + AVI	Только соедин 8	Соед 8 + AVI	Только соедин 10	Соед 10 + AVI
Комплекс видов <i>Enterobacter cloacae</i>	Повышение AmpC	>32	0,5	2	0,12	2	0,12	4	0,12
<i>Escherichia coli</i>	Повышение AmpC	8	0,12	0,015	<=0,008	0,015	<=0,008	0,015	<=0,008
<i>Escherichia coli</i>	Повышение AmpC	8	0,06	0,25	<=0,008	0,12	0,03	0,12	0,03
<i>Escherichia coli</i>	Повышение AmpC	8	0,12	0,5	0,015	0,25	0,03	0,12	0,03
<i>Escherichia coli</i>	Повышение AmpC	4	0,12	0,06	<=0,008	0,03	<=0,008	0,03	<=0,008
<i>Escherichia coli</i>	Повышение AmpC	16	0,12	0,06	<=0,008	0,06	<=0,008	0,03	<=0,008
<i>Escherichia coli</i>	Повышение AmpC	16	0,5	0,12	0,06	0,12	0,06	0,25	0,06
Комплекс видов <i>Citrobacter freundii</i>	Повышение AmpC	>32	0,25	0,5	0,03	0,25	0,03	0,25	0,03
Комплекс видов <i>Enterobacter cloacae</i>	Повышение AmpC	16	0,03	0,25	<=0,008	0,12	<=0,008	0,12	<=0,008
Комплекс видов <i>Enterobacter cloacae</i>	Повышение AmpC	16	0,25	0,5	0,06	0,5	0,06	0,5	0,06
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	32	0,5	1	0,03	1	0,03	0,5	0,06
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	32	0,5	0,06	<=0,008	0,06	<=0,008	0,03	<=0,008
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	8	0,06	0,25	<=0,008	0,25	<=0,008	0,25	0,03
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	32	0,12	0,5	0,06	0,5	0,06	0,5	0,06
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	4	<=0,015	0,5	<=0,008	0,25	<=0,008	0,25	<=0,008
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	32	0,12	2	0,06	1	0,06	1	0,06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CMY-DHA	16	0,12	1	0,5	1	0,25	0,5	0,25
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	>32	0,5	0,25	<=0,008	0,12	0,015	0,06	0,015
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	>32	0,25	0,25	<=0,008	0,25	<=0,008	0,12	0,015
<i>Proteus mirabilis</i>	CMY-DHA	16	0,12	2	0,03	4	0,5	0,12	0,5

Цефтазидим <sup>1</sup> CAZ; авибактам <sup>2</sup> AVI

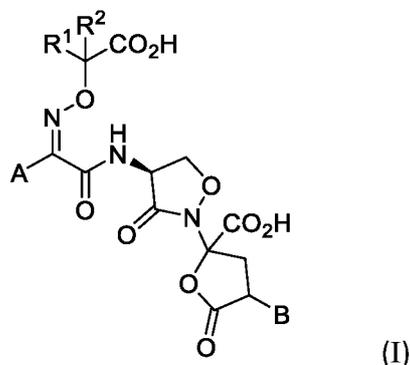
**Таблица 8.** МИК против штаммов, продуцирующих повышенный уровень AmpC и CMY-DHA, в присутствии авибактама в конц. 4 мкг/мл

Организм	Тип цефалоспорины	Только соед 18	Соед 18 + AVI	Только соед 26	Соед 26 + AVI	Только соед 28	Соед 28 + AVI
Комплекс видов <i>Enterobacter cloacae</i>	Повышение AmpC	4	0,12	4	0,5	8	0,5
<i>Escherichia coli</i>	Повышение AmpC	0,03	<=0,008	0,06	0,015	0,06	0,015
<i>Escherichia coli</i>	Повышение AmpC	0,25	<=0,008	0,5	0,12	0,5	0,06
<i>Escherichia coli</i>	Повышение AmpC	0,5	0,06	2	0,25	1	0,03
<i>Escherichia coli</i>	Повышение AmpC	0,06	<=0,008	0,06	<=0,008	0,25	<=0,008
<i>Escherichia coli</i>	Повышение AmpC	0,06	<=0,008	0,12	0,015	0,12	0,06
<i>Escherichia coli</i>	Повышение AmpC	0,25	0,06	0,5	0,12	1	0,25
Комплекс видов <i>Citrobacter freundii</i>	Повышение AmpC	1	0,03	1	0,25	1	0,12
Комплекс видов <i>Enterobacter cloacae</i>	Повышение AmpC	0,25	<=0,008	1	<=0,008	1	0,015
Комплекс видов <i>Enterobacter cloacae</i>	Повышение AmpC	1	0,06	2	0,25	2	0,25
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	0,5	0,03	2	0,25	4	0,12
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	0,12	<=0,008	0,25	0,03	0,25	<=0,008
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	0,25	0,03	1	0,06	0,5	0,06
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	1	0,06	2	0,5	4	0,12
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	0,5	<=0,008	1	<=0,008	1	<=0,008
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	2	0,06	8	0,5	8	0,12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CMY-DHA	1	0,25	4	0,5	2	0,12
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	0,5	0,015	1	0,06	1	0,015
<i>Escherichia coli</i>	CMY-DHA	0,5	0,015	1	0,06	2	0,03
<i>Proteus mirabilis</i>	CMY-DHA	1	0,06	4	0,06	2	0,03

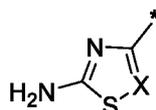
Цефтазидим <sup>1</sup> CAZ; авибактам <sup>2</sup> AVI

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение формулы (I)



где A соответствует формуле (Ia)



(Ia)

и где X представляет собой N или CR<sup>3</sup>, а R<sup>3</sup> представляет собой водород или галоген;

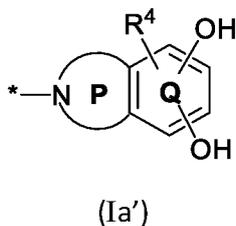
R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать (C<sub>3</sub> – C<sub>8</sub>) циклоалкил, при этом

(i) циклоалкил может содержать один гетероатом, выбранный из O, N и S, и/или

(ii) циклоалкил может быть замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, выбранными независимо друг от друга из группы, состоящей из (C<sub>1</sub> – C<sub>3</sub>) алкила и галогена; или

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут независимо один от другого представлять собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) алкил, где (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) алкил может быть замещен заместителем, выбранным из гидроксигруппы и атома хлора;

B представляет собой бициклическую катехольную или гидроксипиридоновую структуру, содержащую фрагмент, соответствующий формуле (Ia')



где P представляет собой ненасыщенное 5-членное или 6-членное кольцо, которое необязательно содержит одну карбонильную (CO) группу, или две карбонильные (CO) группы, или одну сульфоновую (SO<sub>2</sub>) группу, или комбинацию одной карбонильной (CO) и одной сульфоновой (SO<sub>2</sub>) группы, и может дополнительно содержать до двух дополнительных атомов N; и

где Q может содержать до двух атомов N, и где R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из водорода, (C<sub>1</sub> – C<sub>3</sub>) алкила, карбонила, трифторметила, циано и галогена; и

его соли, его сольваты и сольваты его солей.

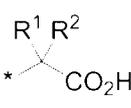
2. Соединение по п. 1, в котором галоген R<sup>3</sup> представляет собой фтор или хлор.

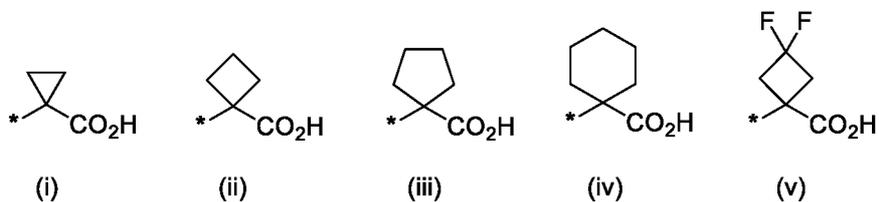
3. Соединение по п. 1, в котором галоген циклоалкила (ii) представляет собой фтор или хлор.

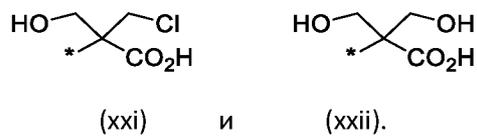
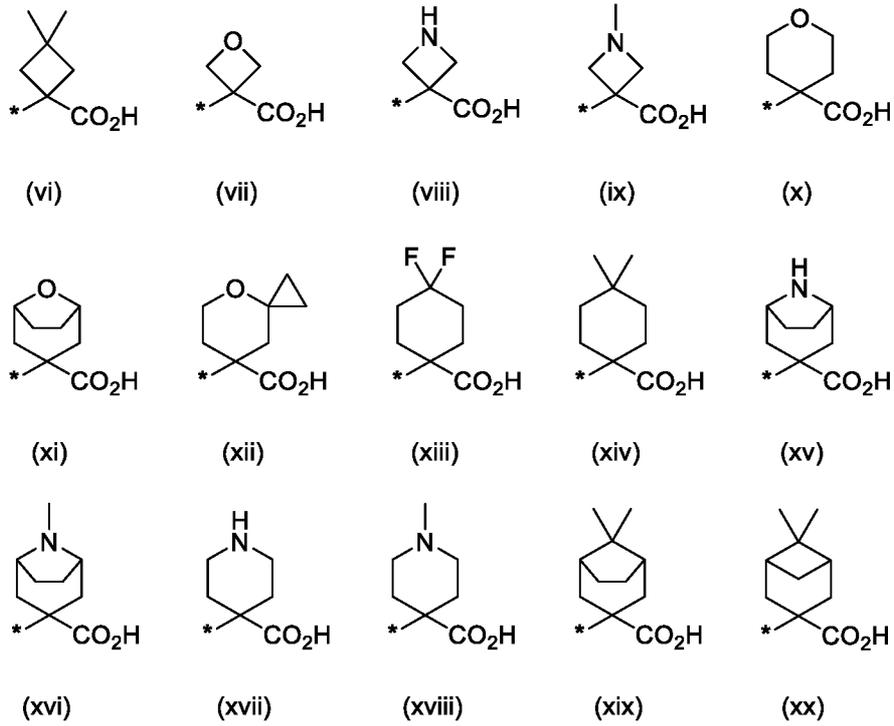
4. Соединение по п. 1, в котором галоген R<sup>4</sup> представляет собой фтор или хлор.

5. Соединение по п. 1, в котором P представляет собой ненасыщенное 5-членное кольцо.

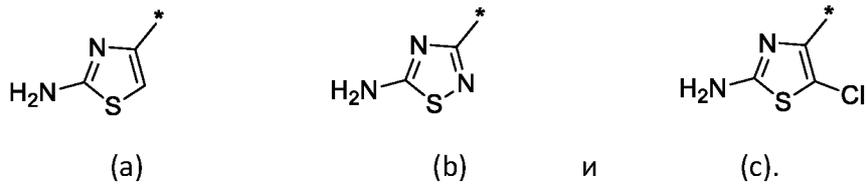
6. Соединение по п. 1, в котором Q представляет собой бензол или пиридин.

7. Соединение по п. 1, в котором  формулы (I) выбран из группы, состоящей из:

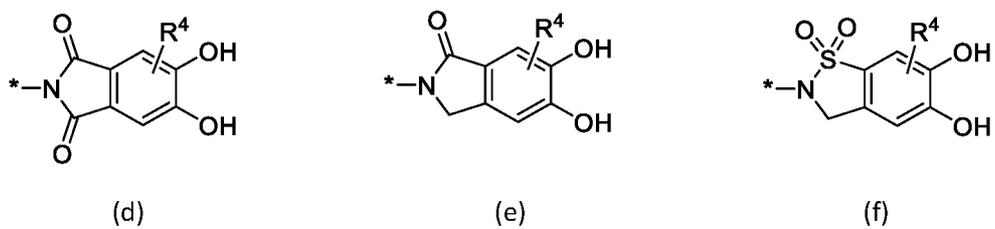


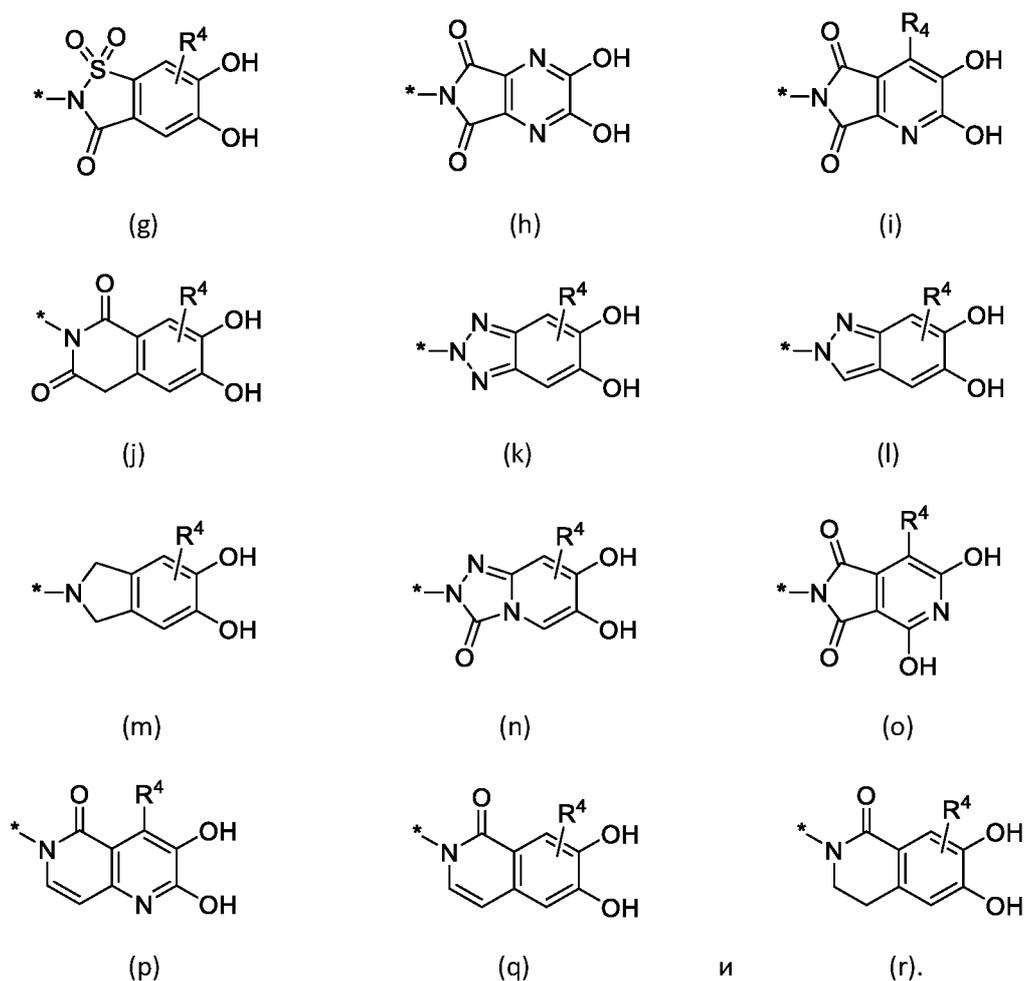


8. Соединение по пп. 1 или 7, в котором А формулы (I) выбран из группы, состоящей из:



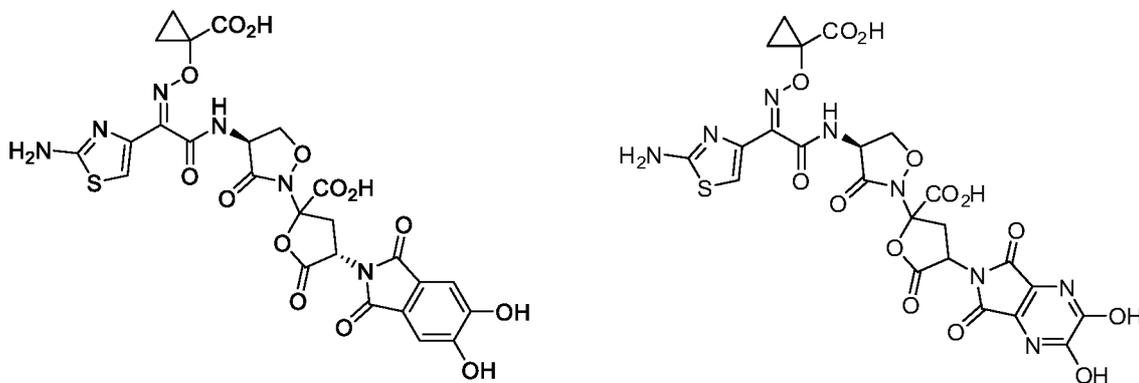
9. Соединение по любому из пп. 1, 7 или 8, в котором В формулы (I) выбран из группы, состоящей из:

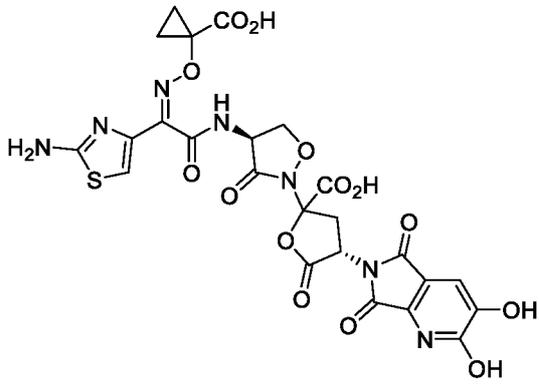
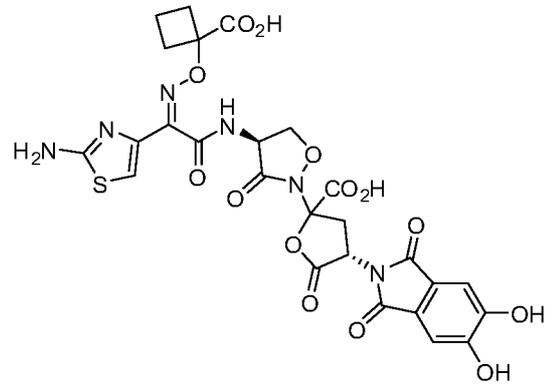
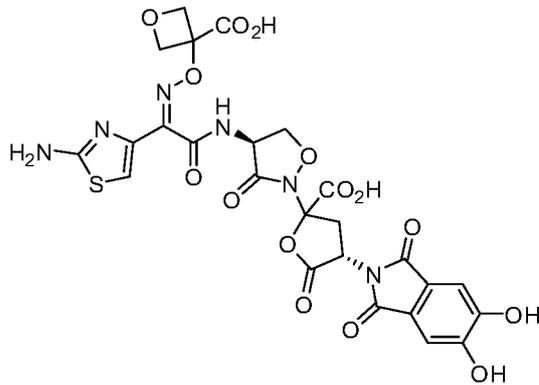
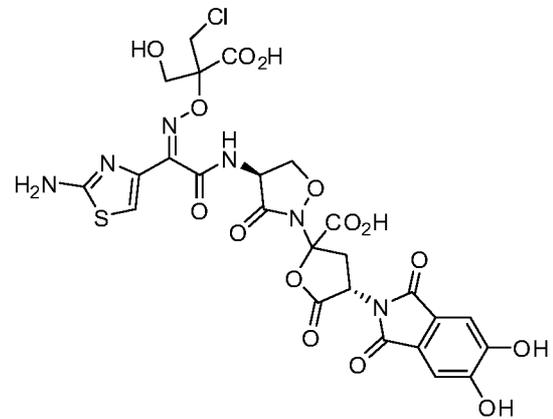
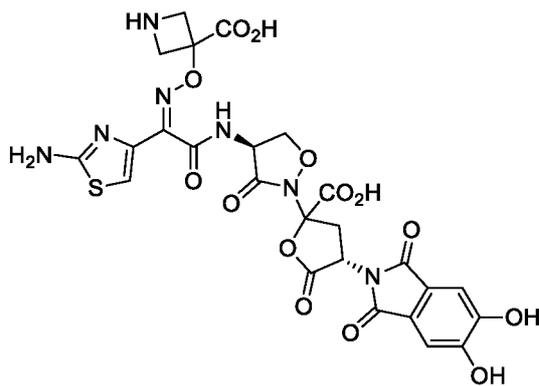
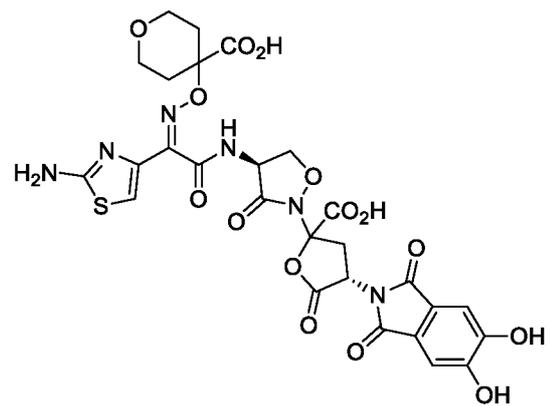


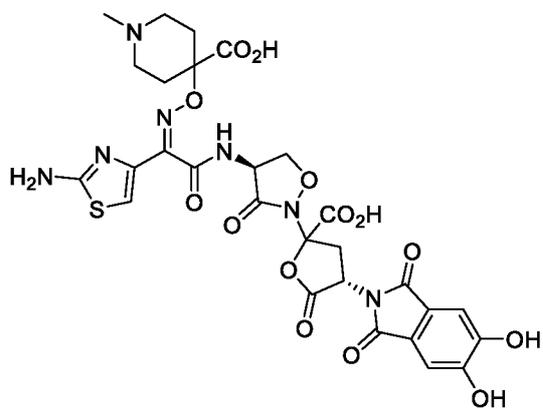


где R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, (C<sub>1</sub> – C<sub>3</sub>) алкила, трифторметила, циано и галогена.

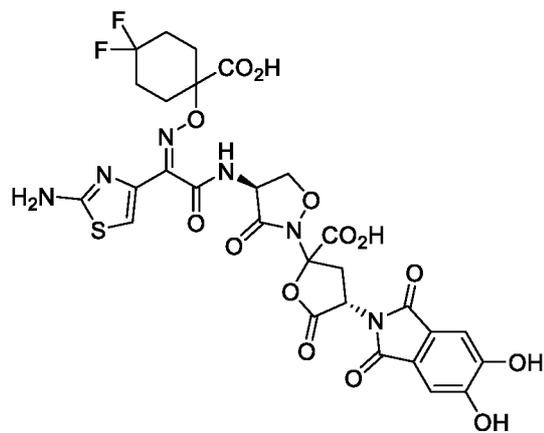
10. Соединение по п.1, в котором соединение формулы (I) представляет собой:



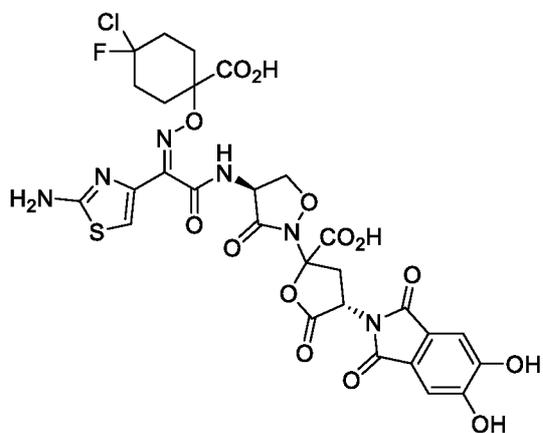
**1****2****3****4****5****6****7****8**



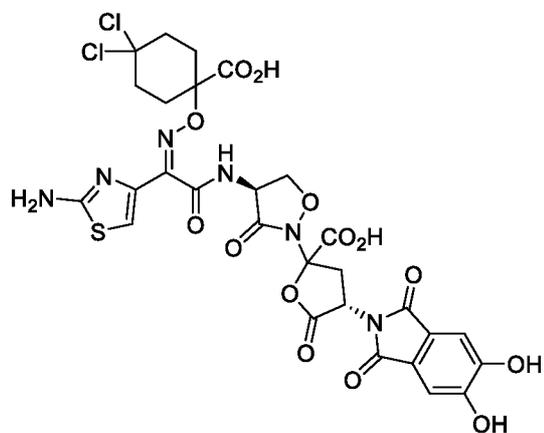
9



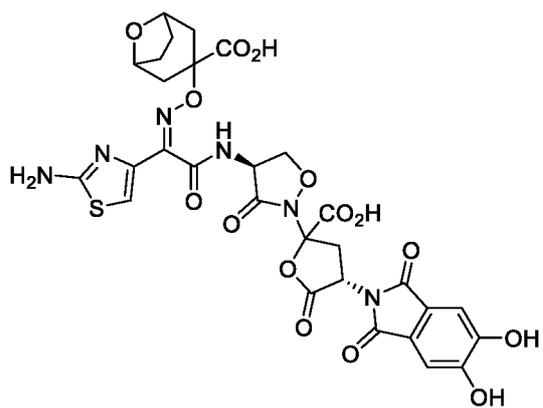
10



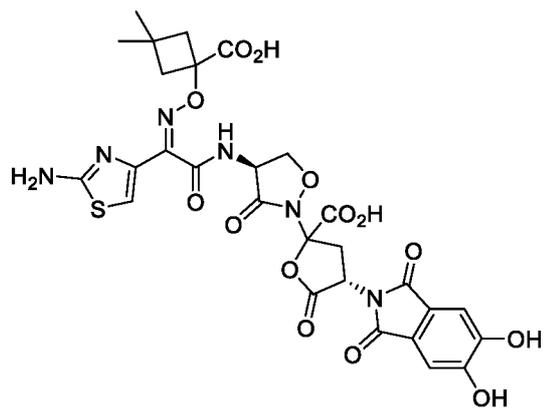
11



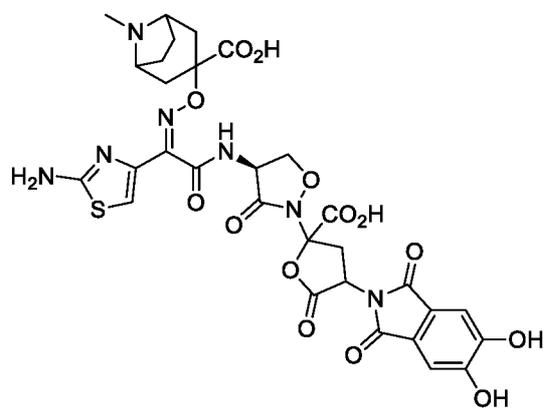
12



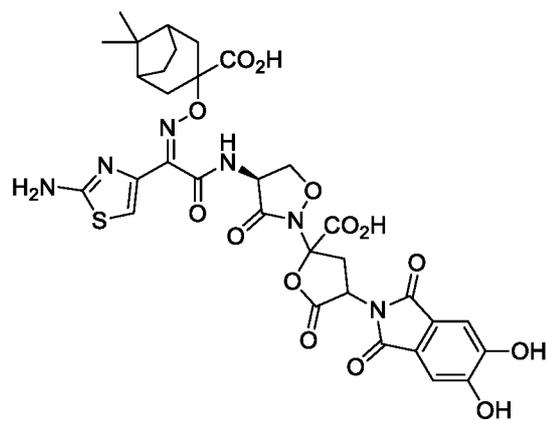
13



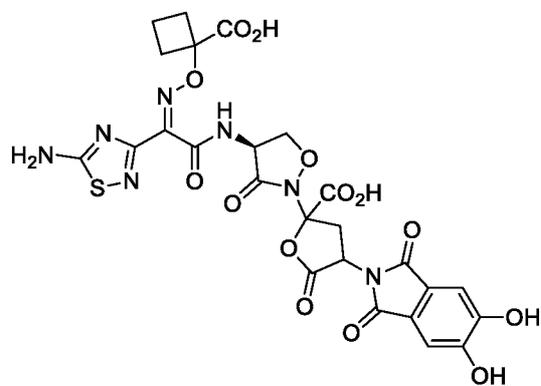
14



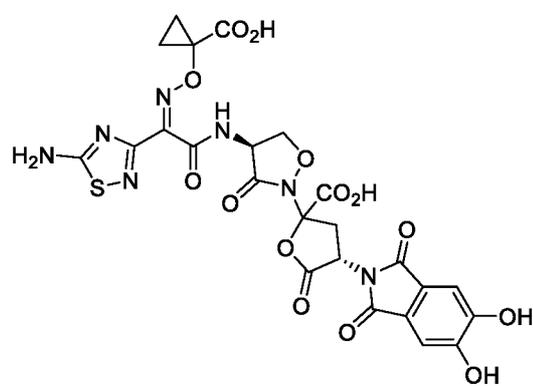
15



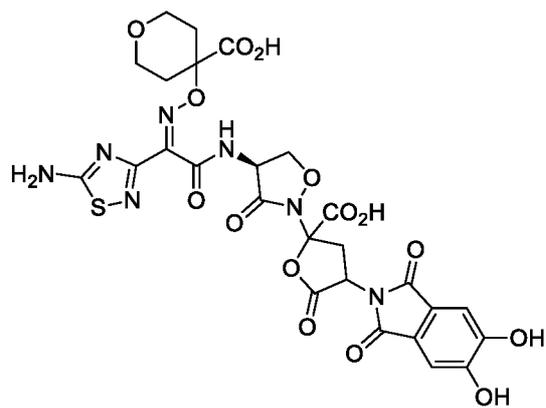
16



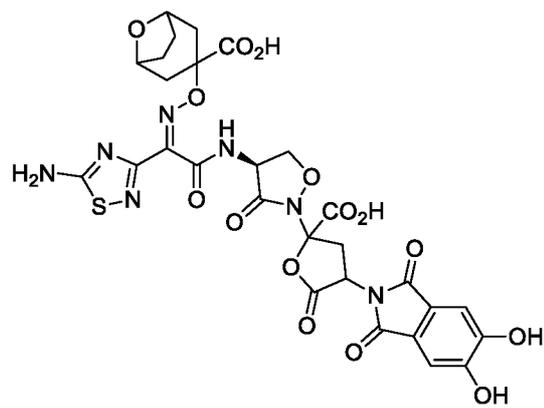
17



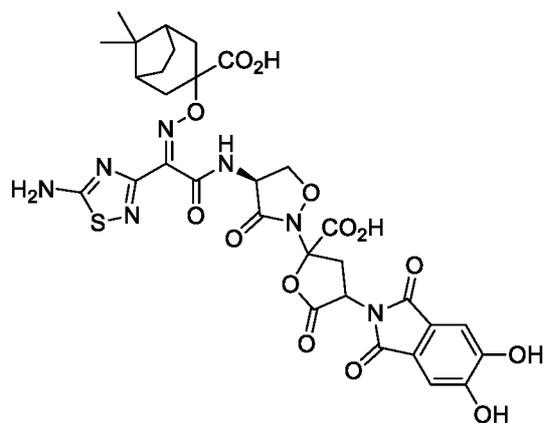
18



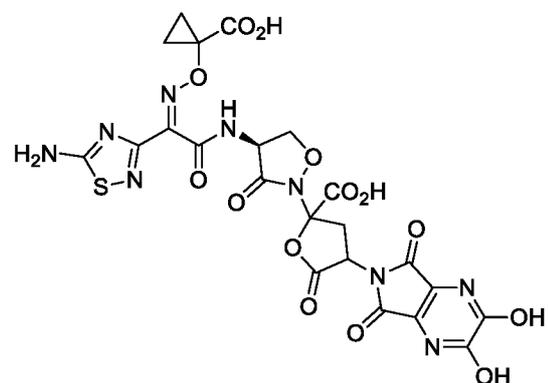
19



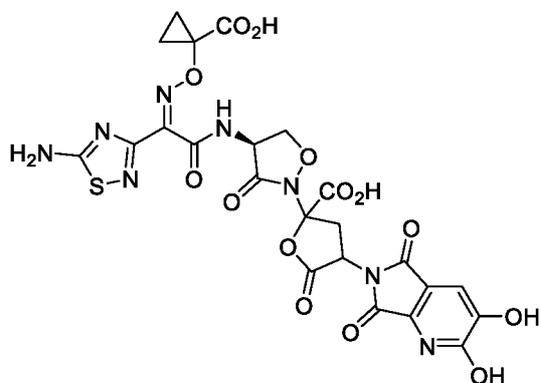
20



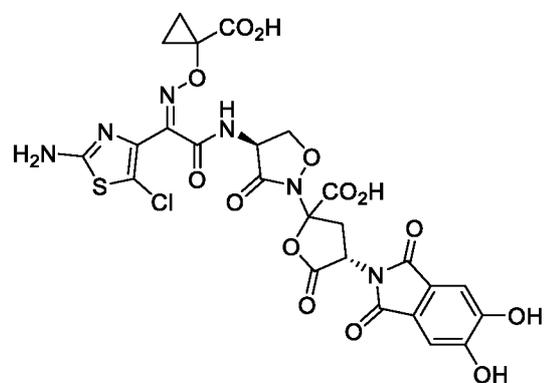
21



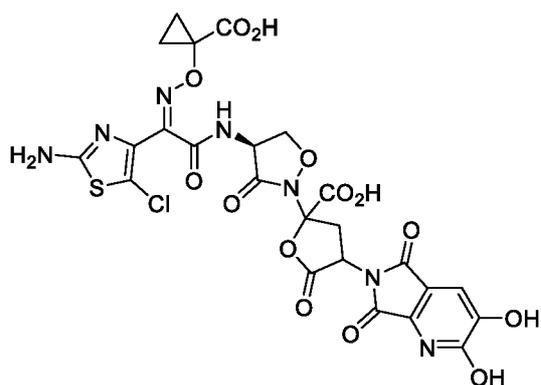
22



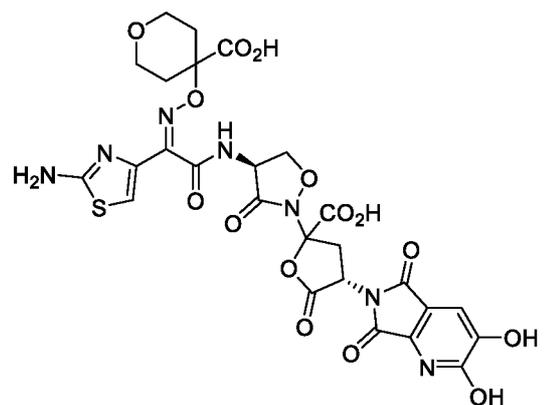
23



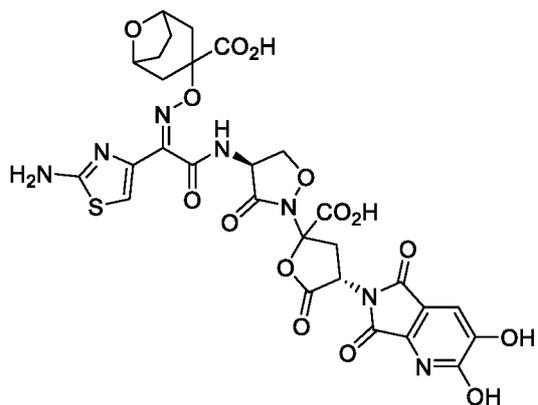
24



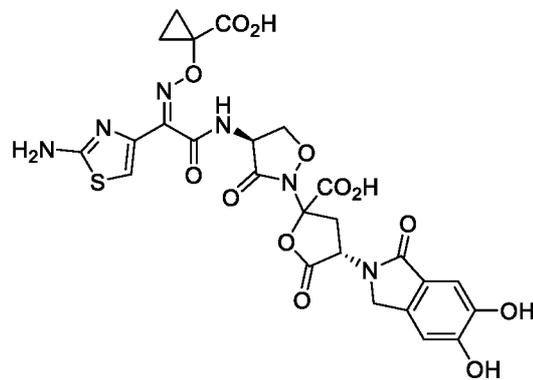
25



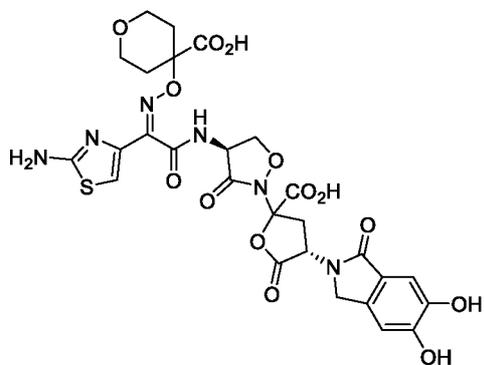
26



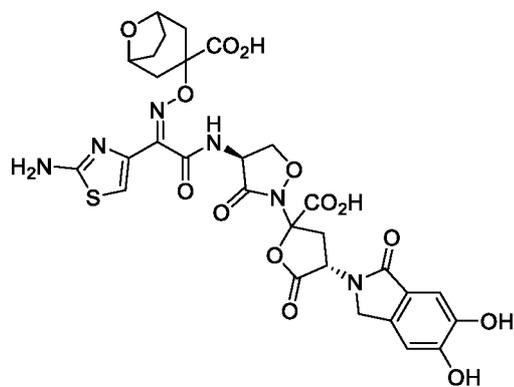
27



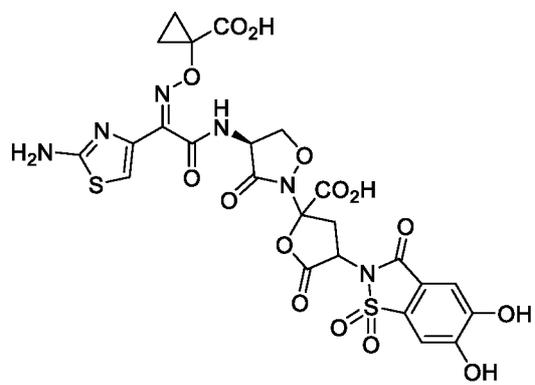
28



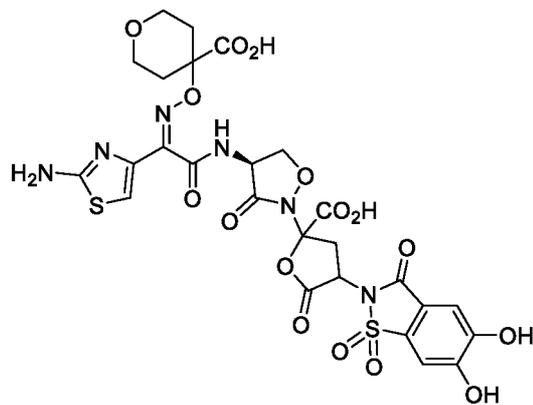
29



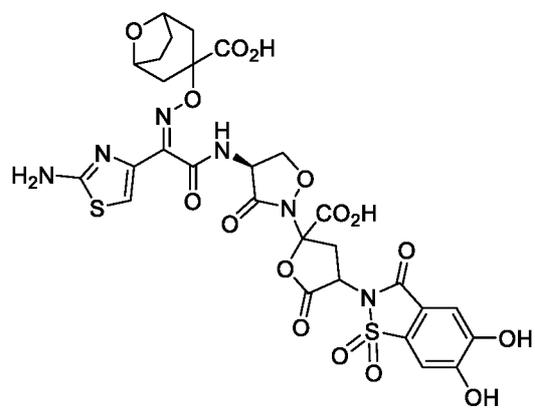
30



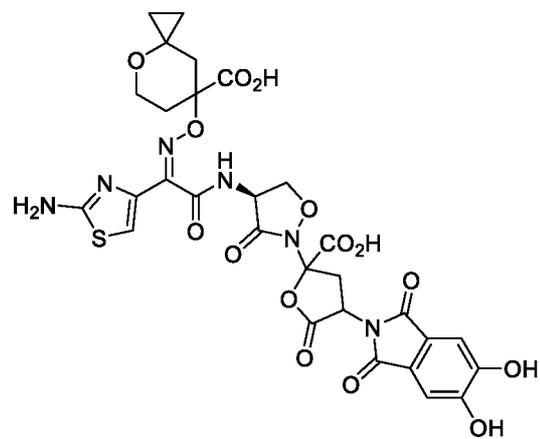
31



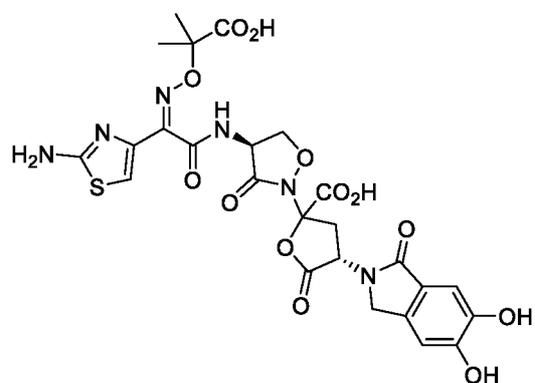
32



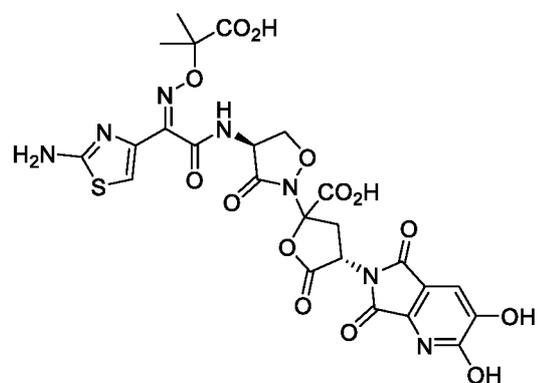
33



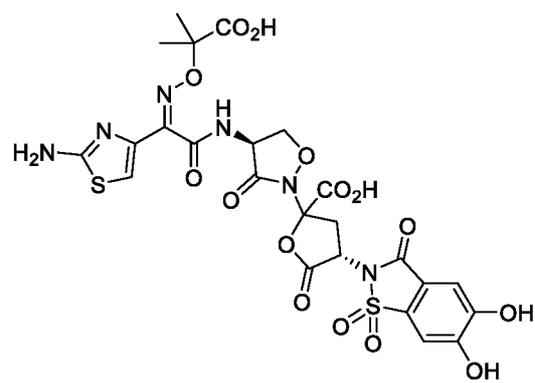
34



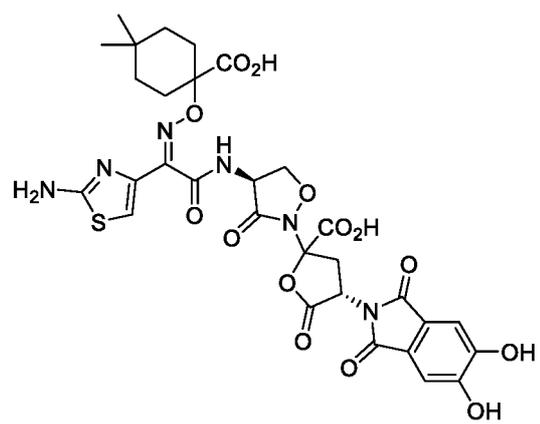
35



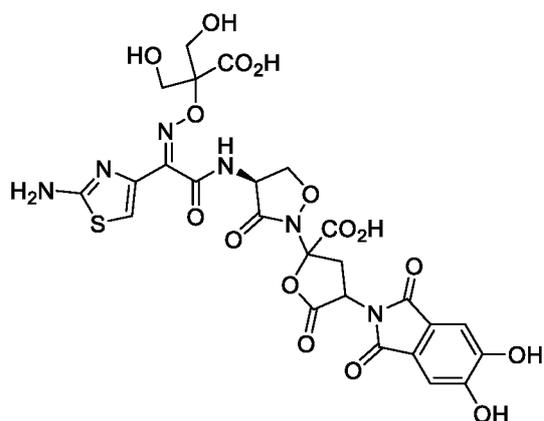
36



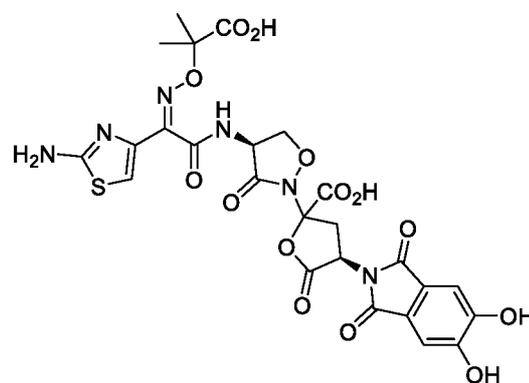
37



38



39



40 .

или

11. Соединение по п. 1, в котором соединение формулы (I) представляет собой:

(4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(1-карбоксициклопропил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту

2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(1-карбоксициклопропил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиразин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту

(4S)-2-[(S)-4-[(Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-[(1-карбоксициклопропил)окси]имино]ацетамидо)-3-оксоизоксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту

(4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(1-карбоксициклобутил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту

(4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(3-карбоксиоксетан-3-ил)окси]имино]ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту

- (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-карбоксо-1-хлор-3-гидроксипропан-2-ил)окси]имино)ацетил]амино]-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту
- 3-[(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(4S)-2-[(4S)-2-карбоксо-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)азетидин-3-карбоновую кислоту
- 4-[(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(4S)-2-[(4S)-2-карбоксо-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил]амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)оксан-4-карбоновую кислоту
- 4-(((Z)-1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((4S)-2-[(4S)-2-карбоксо-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксотетрагидрофуран-2-ил]-3-оксоизоксазолидин-4-ил)амино)-2-оксоэтилиден)амино)окси)-1-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту
- (4S)-2-((S)-4-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((1-карбоксо-4,4-дифторциклогексил)окси)имино)ацетамидо)-3-оксоизоксазолидин-2-ил)-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту
- (4S)-2-((S)-4-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((1-карбоксо-4-хлор-4-фторциклогексил)окси)имино)ацетамидо)-3-оксоизоксазолидин-2-ил)-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту
- (4S)-2-((S)-4-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-(((1-карбоксо-4,4-дихлорциклогексил)окси)имино)ацетамидо)-3-оксоизоксазолидин-2-ил)-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту
- 3-[(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(4S)-2-[(4S)-2-карбоксо-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-

- оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту
- (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(1-карбокситетрагидрофуран-2-ил)окси]имино}ацетил]амино)-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту
- 3-((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-((4S)-2-[2-карбокситетрагидрофуран-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино]-2-оксоэтилиден]амино}окси)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту
- 2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(3-карбокситетрагидрофуран-2-ил)окси]имино}ацетил]амино)-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту
- 2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-[(1-карбокситетрагидрофуран-2-ил)окси]имино}ацетил]амино)-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту
- (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-[(1-карбокситетрагидрофуран-2-ил)окси]имино}ацетил]амино)-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту
- 4-((Z)-[1-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-((4S)-2-[2-карбокситетрагидрофуран-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)амино]-2-оксоэтилиден]амино}окси)оксан-4-карбоновую кислоту
- 3-((Z)-[1-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-((4S)-2-[2-карбокситетрагидрофуран-2-ил]-3-оксо-1,2-

- оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту
- 2-[(4S)-4-{{(2Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-{{(3-карбоксо-8,8-диметилбицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту
- 2-[(4S)-4-{{(2Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-{{(1-карбоксоциклопропил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-*b*]пирозин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту
- 2-[(4S)-4-{{(2Z)-2-(5-амино-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-2-{{(1-карбоксоциклопропил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту
- (4S)-2-[(4S)-4-{{(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{(1-карбоксоциклопропил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту
- 2-[(4S)-4-{{(2Z)-2-(2-амино-5-хлор-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{(1-карбоксоциклопропил)окси]имино}ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту
- 4-{{(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{(4S)-2-[(4S)-2-карбоксо-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)оксан-4-карбоновую кислоту
- 3-{{(Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-{{(4S)-2-[(4S)-2-карбоксо-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-

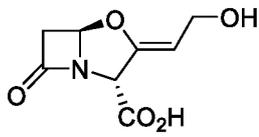
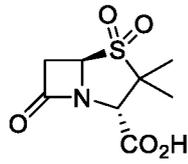
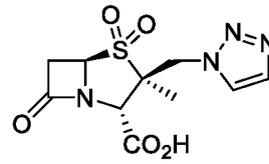
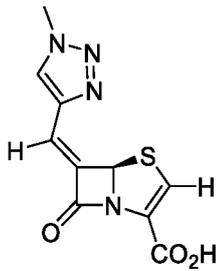
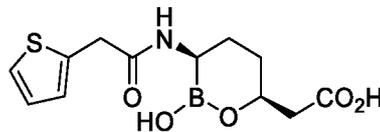
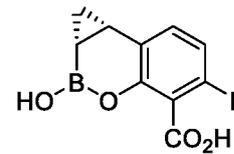
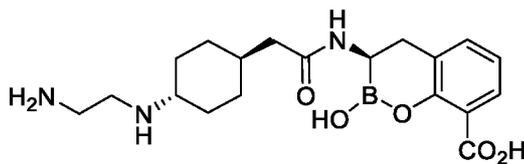
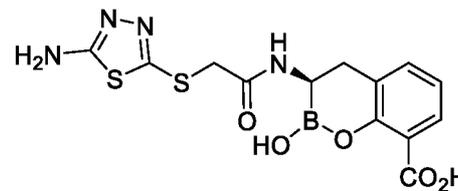
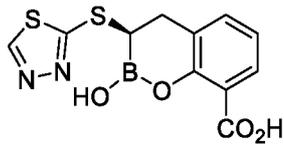
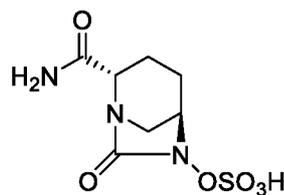
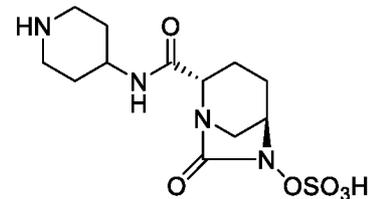
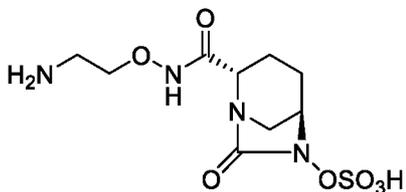
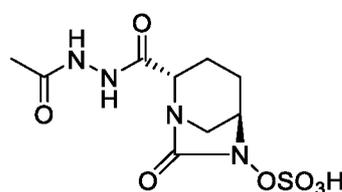
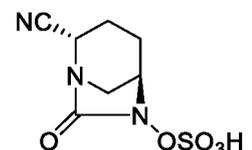
- 1,2-оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)-8-  
 оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту
- (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(1-  
 карбоксициклопропил)окси]имино}ацетил]амино)-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-  
 (5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-  
 карбоновую кислоту
- 4-((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-  
 1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-  
 ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)оксан-4-карбоновую кислоту
- 3-((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-((4S)-2-[(4S)-2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-  
 1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-  
 ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую  
 кислоту
- 2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(1-  
 карбоксициклопропил)окси]имино}ацетил]амино)-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-  
 (5,6-дигидрокси-1,1,3-триоксо-1,3-дигидро-2H-1λ<sup>6</sup>,2-бензотиазол-2-ил)-5-  
 оксооксолан-2-карбоновую кислоту
- 4-((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-((4S)-2-[2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,1,3-триоксо-  
 1,3-дигидро-2H-1λ<sup>6</sup>,2-бензотиазол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-  
 оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)оксан-4-карбоновую  
 кислоту
- 3-((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-((4S)-2-[2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,1,3-триоксо-  
 1,3-дигидро-2H-1λ<sup>6</sup>,2-бензотиазол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-  
 оксазолидин-4-ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-  
 3-карбоновую кислоту
- 7-((Z)-[1-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-((4S)-2-[2-карбокси-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-  
 1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-ил]-3-оксо-1,2-оксазолидин-4-  
 ил}амино)-2-оксоэтилиден]амино}окси)-4-оксапиро[2.5]октан-7-карбоновую  
 кислоту

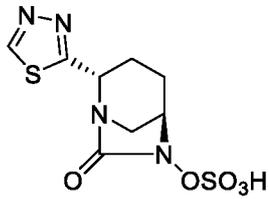
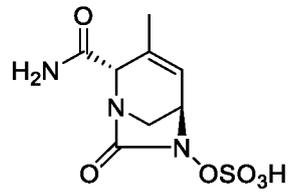
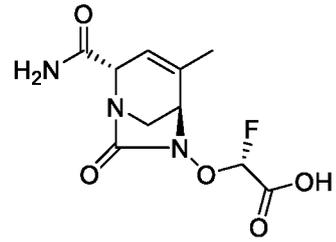
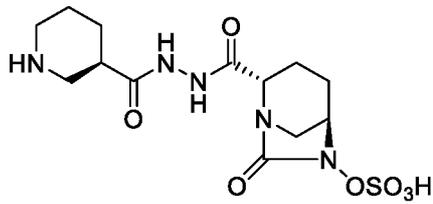
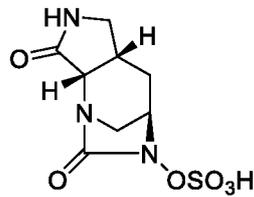
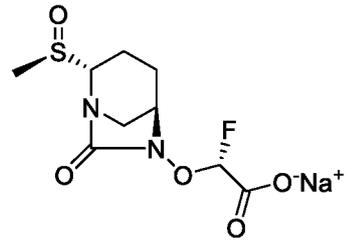
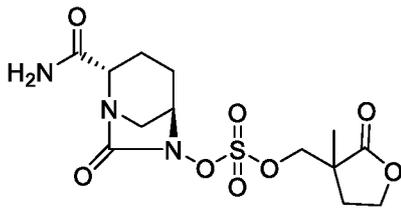
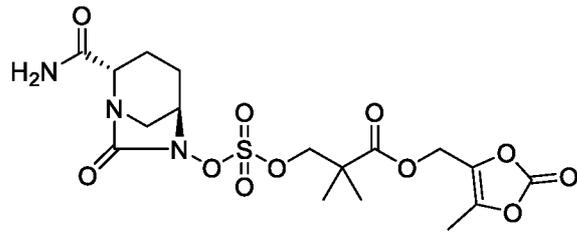
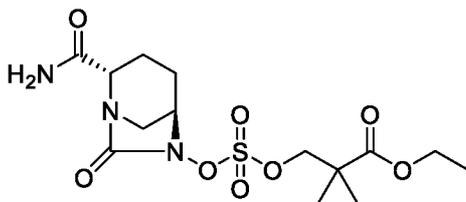
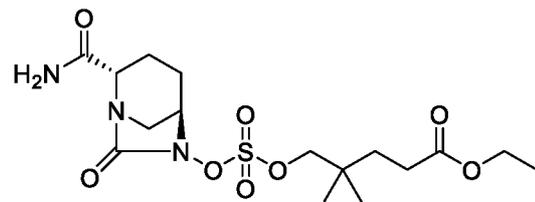
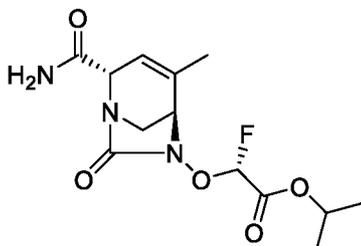
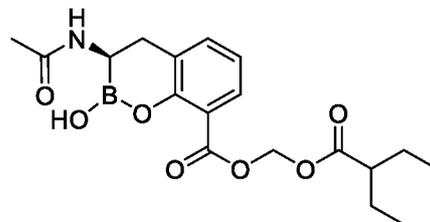
- (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту
- (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(2,3-дигидрокси-5,7-диоксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту
- (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,1,3-триоксо-1,3-дигидро-2H-1λ<sup>6</sup>,2-бензотиазол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту
- (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(1-карбоксив-4,4-диметилциклогексил)окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту
- 2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-карбоксив-1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту, или
- (4R)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-амино-1,3-тиазол-4-ил)-2-[(2-карбоксивпропан-2-ил)окси]имино]ацетил]амино}-3-оксо-1,2-оксазолидин-2-ил]-4-(5,6-дигидрокси-1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-5-оксооксолан-2-карбоновую кислоту.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений формулы (I) по любому из пп. 1-11 или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

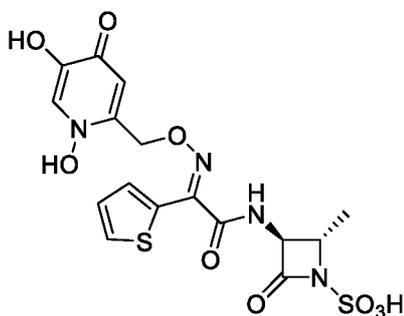
13. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) одно или более соединений формулы (I) по любому из пп. 1-11 или их фармацевтически приемлемые соли, (ii) один или более ингибиторов β-лактамазы и (iii) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

14. Композиция по п. 13, в которой ингибиторы β-лактамазы выбраны из формулы (1<sup>a</sup>)-(1<sup>z</sup>):

1<sup>a</sup> (клавулановая кислота)1<sup>b</sup> (сульбактам)1<sup>c</sup> (тазобактам)1<sup>d</sup> (BRL-42715)1<sup>e</sup> (ваборбактам)1<sup>f</sup> (QPX-7728)1<sup>g</sup> (таниборбактам, VNRX-5133)1<sup>h</sup> (RPX-7262)1<sup>i</sup> (RPX-7282)1<sup>j</sup> (NXL-104)1<sup>k</sup> (релебактам)1<sup>l</sup> (накубактам)1<sup>m</sup> (FPI-1523)1<sup>n</sup> (WCK 4234)

1<sup>o</sup>1<sup>P</sup> (дурлобактам)1<sup>q</sup> (ETX-1317)1<sup>r</sup> (зидебактам)1<sup>s</sup>1<sup>t</sup>1<sup>u</sup>1<sup>v</sup>1<sup>w</sup> (ARX-1796)1<sup>x</sup>1<sup>y</sup> (ETX-0282)1<sup>z</sup> (VNRX-7145)

и



1' (Syn2190).

15. Способ лечения или профилактики бактериальной инфекции у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 12 субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, или субъекту, подверженному риску развития бактериальной инфекции.

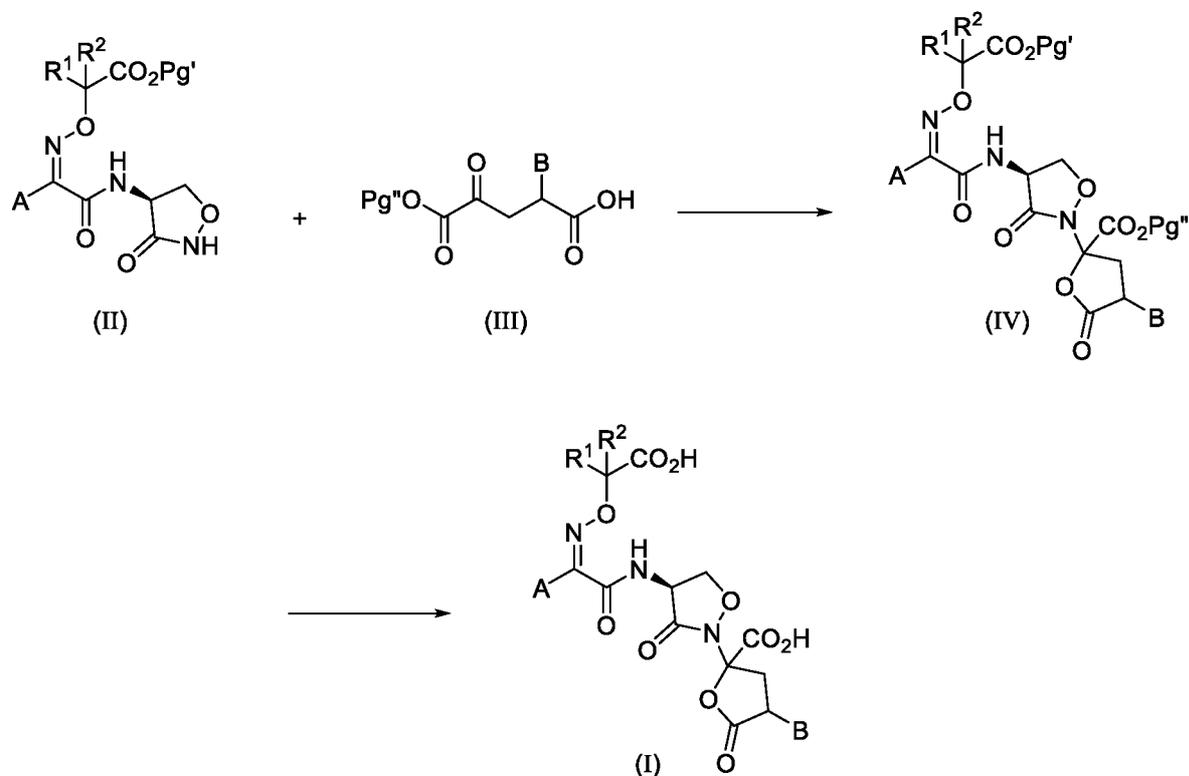
16. Способ лечения или профилактики бактериальной инфекции у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 13 субъекту, имеющему бактериальную инфекцию, или субъекту, подверженному риску развития бактериальной инфекции.

17. Способ по пп. 15 или 16, в котором бактериальную инфекцию вызывают бактерии из одного или нескольких из *Enterobacterales*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas* spp., *Citrobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Campylobacter* spp., *Helicobacter* spp., *Vibrio* spp., *Bordetella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Francisella* spp., *Burkholderia* spp., *Clostridia* spp., *Alcaligenes* spp., *Moraxella* spp., *Proteus* spp., *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp., *Achromobacter* spp. и *Erwinia* spp.

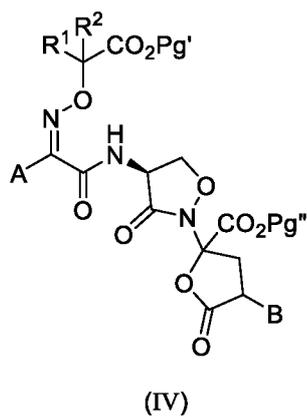
18. Одно или более соединений по любому из пп. 1-11 для применения в способе лечения и/или профилактики заболевания, такого как бактериальная инфекция, такая как бактериальная инфекция, вызываемая грамотрицательными бактериями.

19. Способ получения соединения формулы (I) по п. 1, включающий выполнение последовательности реакций по схеме 1:

Схема 1



20. Способ получения соединения формулы (I) по п. 1, включающий удаление защитных групп с соединения формулы (IV), где Pg' и Pg'' представляют собой защитную группу

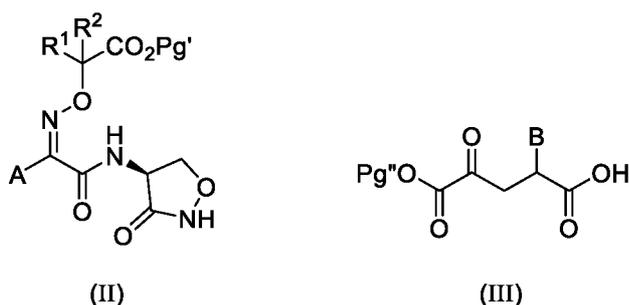


при этом защитные группы для карбоксила Pg' и Pg'' в формуле (IV) представляют собой остатки образующего сложный эфир алифатического или арилатического спирта.

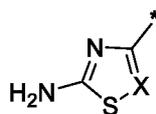
21. Способ по п. 20, в котором защитные группы для карбоксила независимо выбраны из группы, состоящей из *изопропила*, *трет*-бутила, метоксиметила, этоксиметила,

изобутоксиметила, ацетоксиметила, пропионилксиметила, бутирилоксиметила, пивалоилоксиметила, 1-метоксикарбонилоксиэтила, 1-этоксикарбонилоксиэтила, п-метоксибензила, бензила, о-нитробензила, п-нитробензила, 2,4-динитробензила, бензгидрила, фталидила и аллила.

22. Способ по пп. 20 или 21, отличающийся тем, что соединение (IV) получают реакцией соединения формулы (II) с соединением формулы (III),



где A соответствует формуле (Ia)



(Ia)

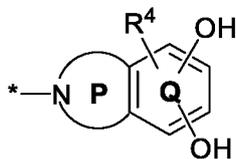
и где X представляет собой N или CR<sup>3</sup>, и R<sup>3</sup> представляет водород или галоген;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать (C<sub>3</sub> – C<sub>8</sub>) циклоалкил, при этом

- (i) циклоалкил может содержать один гетероатом, выбранный из O, N и S, и/или
- (ii) циклоалкил может быть замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, выбранными независимо друг от друга из группы, состоящей из (C<sub>1</sub> – C<sub>3</sub>) алкила и галогена; или

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут независимо один от другого представлять собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) алкил, где (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) алкил может быть замещен заместителем, выбранным из гидроксигруппы и атома хлора;

В представляет собой бициклическую катехольную или гидроксипиридоновую структуру, содержащую фрагмент, соответствующий формуле (Ia')



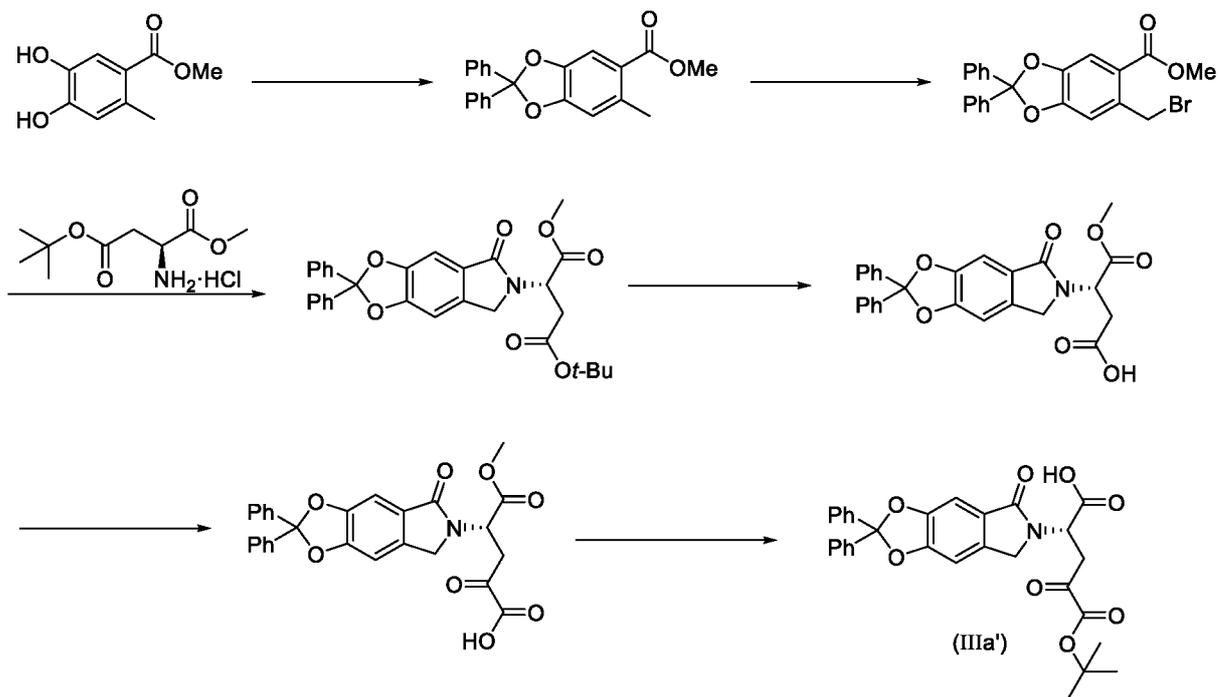
(Ia')

где P представляет собой ненасыщенное 5-членное или 6-членное кольцо, которое необязательно может содержать одну карбонильную (CO) группу, или две карбонильные (CO) группы, или одну сульфоновую (SO<sub>2</sub>) группу, или комбинацию одной карбонильной (CO) и одной сульфоновой (SO<sub>2</sub>) группы, и может дополнительно содержать до двух дополнительных атомов N; и

где Q может содержать до двух атомов N, и где R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из водорода, (C<sub>1</sub> – C<sub>3</sub>) алкила, карбонила, трифторметила, циано и галогена.

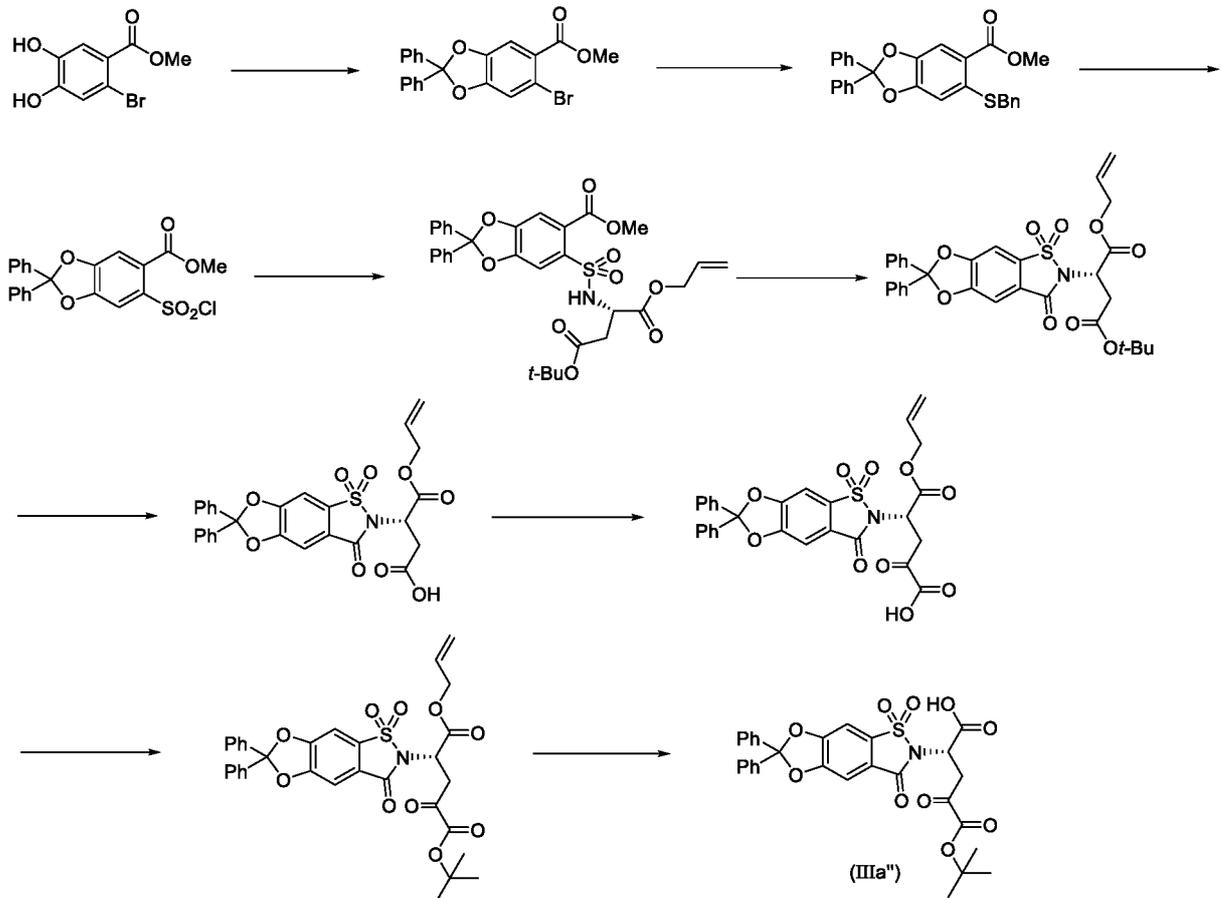
23. Способ по п. 22, в котором соединение формулы (III) получают последовательностью реакций по схеме 2 для получения промежуточного продукта формулы (IIIa')

Схема 2



24. Способ по п. 22, в котором соединение формулы (III) получают последовательностью реакций по схеме 3 для получения промежуточного продукта формулы (IIIa''):

Схема 3



25. Способ по п. 22, в котором реакцию присоединения промежуточного продукта (II) с промежуточным продуктом (III) проводят в инертных растворителях в присутствии связующего реагента и предпочтительно с добавлением основания при температуре в диапазоне от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $80^{\circ}\text{C}$  в течение от 1 до 24 часов, предпочтительно при температуре  $20-30^{\circ}\text{C}$  в течение ночи.

26. Способ по п. 25, в котором инертные растворители представляют собой один или более из дихлорметана, толуола, тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, *N,N*-диметилформамида, *N,N*-диметилацетамида, ацетонитрила и тетрагидрофурана.

27. Способ по п. 25, в котором связующий реагент представляет собой один или более из *N,N'*-диэтилкарбодиимида, *N,N'*-дипропилкарбодиимида, *N,N'*-диизопропилкарбодиимида, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида, *N*-этил-*N'*-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (EDC), карбонилдиимдазола (CDI), *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроний гексафторфосфата (HBTU), *O*-(7-

азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроний гексафторфосфата (НАТУ), 1-гидроксибензотриазол (НОВт), (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (ВОР), (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфата (РyВОР) и *N*-гидроксиукцинимиды и их смесей с добавлением основания или без его добавления.

28. Способ по п. 27, в котором основание представляет собой одно или более из карбоната, бикарбоната, триэтиламина, диизопропилэтиламина, *N*-метилморфолина, *N*-метилпиперидина и 4-диметиламинопиридина.