



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80271 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/435МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) ЗАСТОСУВАННЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК ЯК ІНГІБІТОРІВ БЕТА-ЛАКТАМАЗИ

1

2

(21) 20040807144

(22) 27.01.2003

(24) 10.09.2007

(86) PCT/FR03/00243, 27.01.2003

(31) 02/00951

(32) 28.01.2002

(33) FR

(46) 10.09.2007, Бюл. № 14, 2007 р.

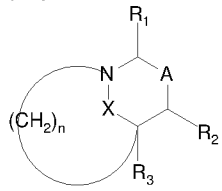
(72) Асзоді Жозеф, US, Фроментен Клод, FR,  
Лампіла Максим, FR, Роуландс Девід Ален, FR

(73) АВЕНТИС ФАРМА С.А., FR

(56) UA 73791

WO 0210172 (AVENTIS PHARMA SA; ROWLANDS  
DAVID ALUM (FR); ASZODI JOZSEF (FR); L) 2002-  
02-07

(57) 1. Застосування сполук загальної формули (I):



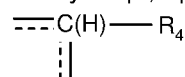
де:

R<sub>1</sub> означає атом водню, радикал COOH, CONR<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>,R вибирають з групи, утвореної алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, необов'язково заміщених піридилієм або карбамоїльним радикалом, -CH<sub>2</sub>-алкєнільним радикалом, що містить у сумі від 3 до 9 атомів вуглецю, арилом, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю, або аралкїлом, що містить від 7 до 11 атомів вуглецю, при цьому ядро арильного або аралкїльного радикала необов'язково заміщено радикалом OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, алкїлом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкоксигрупою, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або одним або декількома атомами галогену, R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub>, однакові або різні, вибирають з групи, утвореної атомом водню, алкїльним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, арилом, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю, і аралкїлом, що містить від 7 до 11 атомів вуглецю, необов'язково заміщених карбамоїльним радикалом, уреїдогрупою або диметиламіногрупою, і алкїльним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, і заміщеним піридилієм радикалом,

n' дорівнює 1 або 2,

R<sub>2</sub> означає атом водню або групу (CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>R<sub>5</sub>, де n' дорівнює 0, 1 або 2 і значення R<sub>5</sub> вибирають з групи, утвореної радикалами COOH, CN, OH, NH<sub>2</sub>, CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, COOR, OR, OCHO, OCOR, OCOOR, OCONHR, OCONH<sub>2</sub>, NHR, NHCON, NHCOR, NHSO<sub>2</sub>R, NH-COOR, NH-CO-NHR або NHCONH<sub>2</sub>, а значення R, R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub> мають визначені вище значення;R<sub>3</sub> означає атом водню;

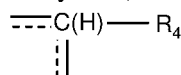
А означає зв'язок між двома атомами вуглецю, що

несуть групи R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub>, або групуде R<sub>4</sub> означає атом водню або групу (CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>R<sub>5</sub>, де n' і R<sub>5</sub> мають визначені вище значення, пунктир означає можливий додатковий зв'язок між одним або іншим атомами вуглецю, що несуть замісники R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub>,

n дорівнює 1,

X означає двовалентну групу -C(O)-B-, зв'язану з атомом азоту через атом вуглецю, B означає двовалентну групу -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n''</sub>-, зв'язану з карбонілом через атом кисню, групу -NR<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n''</sub>-, зв'язану з карбонілом через атом азоту, n'' дорівнює 0, і R<sub>8</sub> вибирають з групи, утвореної радикалом Y, OY, Y<sub>1</sub>, і OY<sub>1</sub>,Y вибирають з групи, утвореної радикалами COH, COR, COOR, CONH<sub>2</sub>, CONHR, CONHOH, CONHSO<sub>2</sub>R, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOR, CH<sub>2</sub>CONHOH, CH<sub>2</sub>CONHCN, CH<sub>2</sub>тетразол, захищений CH<sub>2</sub>тетразол, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R, CH<sub>2</sub>PO(OR)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>PO(OR)(OH), CH<sub>2</sub>PO(R)(OH) і CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>,Y<sub>1</sub> вибирають з групи, утвореної радикалами SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NHCOH, SO<sub>2</sub>NHCOR, SO<sub>2</sub>NHCOOR, SO<sub>2</sub>NHCONHR, SO<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub> і SO<sub>3</sub>H,

за умови, що, якщо А означає групу

, в якій R<sub>4</sub> є атомом водню, іX означає групу -C(O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, тоді R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> усі три одночасно не можуть означати атом водню, а також фармацевтично прийнятних солей зазначених сполук для одержання лікарського засобу, призначеного для інгібування продукції β-лактамаз патогенними бактеріями.

2. Застосування за п. 1 сполук формули (I), а також їх фармацевтично прийнятних солей, які інгі-

(13) C2

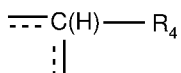
(11) 80271

(19) UA

бують продукцію  $\beta$ -лактамаз патогенними бактеріями, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування бактеріальних інфекцій у людей і тварин.

3. Застосування за п. 1 або 2, яке **відрізняється** тим, що  $R_8$  означає радикал  $Y$ ,  $Y_1$  і  $OY_1$ , причому  $Y$  і  $Y_1$  мають значення, визначені в п. 1.

4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, яке **відрізняється** тим, що  $A$  означає групу



, де  $R_4$  означає атом водню,  $R_2$  означає атом водню і  $B$  означає групу  $-NR_8-(CH_2)_n-$ , де  $n$  дорівнює 0 і  $R_8$  означає радикал  $OY_1$ .

5. Застосування за будь-яким з пп. 1-4, яке **відрізняється** тим, що сполуки вибирають зі списку, який містить наступні сполуки:

цис-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-4-пропанова кислота,  
дифенілметиловий ефір транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-4-оцтової кислоти,  
дифенілметиловий ефір цис-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-4-оцтової кислоти,  
фенілметиловий ефір транс-3-бензоїл-2-оксо-1,3-діазабіцикло[2.2.1]гептан-6-карбонової кислоти,  
фенілметиловий ефір транс-2-оксо-3-(сульфокси)-1,3-діазабіцикло[2.2.1]гептан-6-карбонової кислоти,  
-6-[[4-метилфеніл]сульфоніл]окси]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он,  
-6-[[метилсульфоніл]окси]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он,  
-6-[[4-нітрофеніл]сульфоніл]окси]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он,  
дифенілметиловий ефір транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти,  
(4-нітрофеніл)метил-транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат,  
транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонова кислота,  
фенілметил-транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат,  
фенілметил-транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат,  
фенілметил-транс-7-оксо-6-[[фенілсульфоніл]окси]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат,  
фенілметил-транс-7-оксо-6-[[2-тіенілсульфоніл]окси]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат,  
транс-6-бензоїл-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонова кислота,  
метил-транс-6-бензоїл-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат,  
транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
транс-7-оксо-N-(фенілметил)-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
транс-7-оксо-N-(2-піридинілметил)-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
транс-7-оксо-N-[2-(3-піридиніл)етил]-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,

транс-7-оксо-N-[2-(4-піридиніл)етил]-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,

транс-7-оксо-N-[2-(2-піридиніл)етил]-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,

транс-N-[3-(амінокарбоніл)феніл]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,

транс-N-[4-(диметиламіно)феніл]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,

транс-N-[3-(диметиламіно)феніл]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,

транс-7-оксо-N-[(4-піридиніл)метил]-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,

транс-7-оксо-N-(3-піридинілметил)-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,

транс-N-(1-аміно-1-оксо-3-феніл-2-пропіл)-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,

транс-N-(2-аміно-2-оксоетил)-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,

транс-N-[3-[(амінокарбоніл)аміно]феніл]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,

транс-N-(2-аміно-2-оксо-1-фенілетил)-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,

2-аміно-2-оксоетиловий ефір транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти,

2-(4-піридиніл)етиловий ефір транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти,

2-(2-піридиніл)етиловий ефір транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти,

6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он, 3-метокси-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он, а також їх солі.

6. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, яке **відрізняється** тим, що сполуку вибирають з групи, утвореної транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамідом і його солями.

7. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, яке **відрізняється** тим, що сполуку формули (I) комбінують з антибіотиком типу  $\beta$ -лактамів для одержання лікарського засобу, призначеного для одночасного, роздільного або рознесеного в часі введення активних компонентів в антибактеріальній терапії.

8. Застосування за п. 7, яке **відрізняється** тим, що сполуку формули (I) комбінують з антибіотиком типу пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів.

9. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що сполуку формули (I) комбінують з антибіотиком типу цефалоспоринів.

10. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід або одну з його солей комбінують з цефтазидимом.

11. Фармацевтична композиція, що містить як активні компоненти інгібітор  $\beta$ -лактамази формули (I), визначеної в п. 1, і лікарський засіб типу  $\beta$ -лактамінів.

12. Фармацевтична композиція за п.11, що містить як активні компоненти інгібітор  $\beta$ -лактамази формули (I), визначеної в п. 1, і лікарський засіб типу пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів.

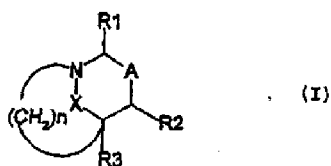
13. Фармацевтична композиція за п.11, що містить як активні компоненти інгібітор  $\beta$ -лактамази формули (I), визначеної в п. 1, і лікарський засіб типу цефалоспоринів.

14. Композиція за п.12, що містить як активні компоненти транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбоксамід або одну з його солей і цефтазидим.

Даний винахід відноситься до гетероциклічних сполук, що мають властивості інгібіторів бета-лактамаз і, таким чином, представляють інтерес для боротьби з інфекційними захворюваннями або для їх профілактики, у формі комбінацій з різними антибіотичними сполуками типу  $\beta$ -лактамінів, з метою підвищення їх ефективності для боротьби з патогенними бактеріями, які продукують  $\beta$ -лактамази.

Відомо, що ферментативна інактивація антибіотиків типу  $\beta$ -лактамінів, як сполук типу пеніцилінів, так і цефалоспоринів, є перешкодою для зазначеного типу сполук при лікуванні бактеріальних захворювань. Зазначена інактивація являє собою процес деградації  $\beta$ -лактамінів і є одним з механізмів, в результаті яких бактерії можуть стати резистентними до лікування. Бажано нейтралізувати зазначений ферментативний процес, приєднуючи до антибактеріального агента тину  $\beta$ -лактамінів інший агент, здатний інгібувати фермент. Якщо інгібітор  $\beta$ -лактамази застосовують у комбінації з антибіотиком типу  $\beta$ -лактамінів, то можна підвищити його ефективність стосовно деяких мікроорганізмів.

Таким чином, даний винахід відноситься до сполук формули (I):



де:

R<sub>1</sub> означає атом водню, радикал COOH, CN,

COOR, CONR<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>5</sub> або



R вибирають з групи, утвореної алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, не обов'язково заміщеним піридилним або карбамільним радикалом, -CH<sub>2</sub>-алкільним радикалом, що містить у сумі від 3 до 9 атомів вуглецю, арилом, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю, або аралкілом, що містить від 7 до 11 атомів вуглецю, при цьому ядро арильного або аралкільного радикала не обов'язково заміщено радикалом OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, алкілом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, алкоксигрупою, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або одним або декількома атомами гало-

гену,

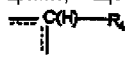
R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub>, однакові або різні, вибирають з групи, утвореної атомом водню, алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, арилом, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю, і аралкілом, що містить від 7 до 11 атомів вуглецю, не обов'язково заміщеними карбамільним радикалом, уреїдогрупою або диметиламіногрупою, і алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю і заміщеним піридилним радикалом,

n' дорівнює 1 або 2, і R<sub>5</sub> вибирають з групи, утвореної радикалами COOH, CN, OH, NH<sub>2</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, COOR, OR, OCHO, OCOR, OCOOR, OCONHR, OCONH<sub>2</sub>, NHR, NHCOH, NHCOR, NHSO<sub>2</sub>R, NH-COOR, NH-CO-NHR або NHCONH<sub>2</sub>, а значення R, R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub> визначені вище;

R<sub>2</sub> означає атом або водню групу (CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>R<sub>5</sub>, де n' дорівнює 0, 1 або 2, і значення R<sub>5</sub> зазначене вище;

R<sub>3</sub> означає атом водню або алкільний радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю;

A означає зв'язок між двома атомами вуглецю, що несуть групи R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub>, або групу



, де R<sub>4</sub> означає атом водню або групу (CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>R<sub>5</sub>, де n' і R<sub>5</sub> мають зазначені вище значення, пунктир означає можливий додатковий зв'язок з одним або іншим атомом вуглецю, що несе замісники R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub>,

n дорівнює 1 або 2,

X означає двовалентну групу -C(O)-B-, зв'язану з атомом азоту через атом вуглецю, B означає двовалентну групу -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n''</sub>-, зв'язану з карбонілом через атом кисню, групу -NR<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n''</sub>- або -NR<sub>8</sub>-O-, зв'язану з карбонілом через атом азоту, n'' дорівнює 0 або 1, а для випадку -NR<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n''</sub>- R<sub>8</sub> вибирають з групи, утвореної воднем, радикалом OH, R, OR, Y, OY, Y<sub>1</sub>, OY<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, OY<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>m</sub>R, OSiR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub> і SiR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, а для випадку -NR<sub>8</sub>-O- R<sub>8</sub> вибирають з групи, утвореної воднем, радикалом R, Y, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> і SiR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, при цьому R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> і R<sub>c</sub> індивідуально означають лінійний або розгалужений алкільний радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або арильний радикал, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю, причому R має значення, зазначене вище, а m дорівнює 0, 1 або 2,

Y вибирають з групи, утвореної радикалами COH, COR, COOR, CONH<sub>2</sub>, CONHR, CONHOH, CONHSO<sub>2</sub>R, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOR, CH<sub>2</sub>CONHOH, CH<sub>2</sub>CONHCN, CH<sub>2</sub>тетразол, захищений

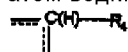
CH<sub>2</sub>тетразол, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R, CH<sub>2</sub>PO(OR)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>PO(OR)(OH), CH<sub>2</sub>PO(R)(OH) і CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>.

Y<sub>1</sub> вибирають з групи, утвореної радикалами SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NHCOH, SO<sub>2</sub>NHCOR, SO<sub>2</sub>NHCOOR, SO<sub>2</sub>NHCONHR, SO<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub> і SO<sub>3</sub>H,

Y<sub>2</sub> вибирають з групи, утвореної радикалами PO(OH)<sub>2</sub>, PO(OR)<sub>2</sub>, PO(OH)(OR) і PO(OH)(R),

Y<sub>3</sub> вибирають з групи, утвореної тетразольним радикалом, тетразольним радикалом, заміщеним радикалом R, скваратом, NH або NR тетразолом, NH або NR тетразолом, заміщеним радикалом R, NHSO<sub>2</sub>R і NRSO<sub>2</sub>R, при цьому R має значення, зазначене раніше;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> усі три одночасно не означають атом водню, якщо n дорівнює 1, а A означає групу



в якій R<sub>4</sub> є атомом водню і

- або X означає групу -C(O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, у якій n" дорівнює 0 або 1,

- або X означає групу -CO-NR<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, у якій n" дорівнює 1 і R<sub>8</sub> є ізопропільною групою,

- або X означає групу -CO-NR<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, у якій n" дорівнює 0 і R<sub>8</sub> є або воднем фенілом,

а також до солей зазначених сполук з основами або мінеральними або органічними кислотами, а також до внутрішніх солей, що вони можуть утворити за необхідності.

Сполуки формули (I) і їх солі описані і заявлені в [міжнародній заявці PCTVFR01/02418, поданій 24 липня 2001 із пріоритетом відповідно до заявки на патент Франції №0010121, поданої 1-го серпня 2000р.].

Сполуки формули (I) існують у вигляді чистих енантіомерів або чистих діастереоізомерів або у вигляді суміші енантіомерів, зокрема, рацематів, або сумішей діастереоізомерів. Крім того, індивідуальні замісники R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, з одного боку, і X, з іншого боку, можуть знаходитись в цис- і/або транс-положенні стосовно циклу, у якому вони знаходяться, і, таким чином, сполуки формули (I) можуть знаходитись у вигляді цис-ізомерів або транс-ізомерів або сумішей ізомерів.

Під алкільним радикалом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, розуміють метильний, етильний радикал, а також пропільний, бутильний, пентильний або гексильний, лінійний, розгалужений або циклічний радикал.

Під -CH<sub>2</sub>-алкєнільним радикалом, що містить від 3 до 9 атомів вуглецю, розуміють, наприклад, алільний або радикал бутєнільний, пентєнільний або гексенільний радикал.

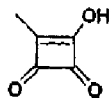
Під арильним радикалом, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю, розуміють фєнільний або нафтильний радикал.

Під аралкільним радикалом, що містить від 7 до 11 атомів вуглецю, розуміють бензильний, фєнетильний або метилнафтильний радикал.

Під алкілокси, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, розуміють, зокрема, метокси-, етокси-, пропокси-, ізопропоксигрупу, а також бутокси-, ізобутокси-, втор-бутокси- або трет-бутоксигрупу.

Під атомом галогену розуміють атом фтору, хлору, брому або йоду.

Під скваратом розуміють радикал формули:



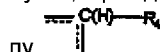
Серед кислотно-адитивних солей продуктів формули (I) можна навести, серед інших, солі, утворені з мінеральними кислотами, такими як соляна, бромистоводнева, йодистоводнева, сірчана або ортофосфорна, або з органічними кислотами, такими як мурашина, оцтова, трифтороцтова, пропіонова, бензойна, малєїнова, fumarова, бурштинова, винна, лимонна, щавлева, глїоксилова, аспарагінова кислота, алкансульфонові кислоти, такі як метансульфофосфокислота і етансульфофосфокислота, арилсульфонові кислоти, такі як бензолсульфофосфокислота і паратолуолсульфофосфокислота.

Серед основно-адитивних солей продуктів формули (I) можна навести, серед інших, солі, утворені з мінеральними основами, такими як, наприклад, гідроксид натрію, калїю, літїю, кальцію, магнїю або амонїю, або з органічними основами, такими як, наприклад, метиламін, пропіламін, триметиламін, дієтиламін, триєтиламін, N,N-диметилетаноламін, трис(гідроксиметил)амінометан, етаноламін, піридин, піколін, дициклогексиламін, морфолін, бензиламін, прокаїн, лізин, аргїнін, гїстидин, N-метилглїокамін, а також солі фосфонїю, такі як алкілфосфонїї, арилфосфонїї, алкіларилфосфонїї, алкєніларилфосфонїї або солі четвєртинних амонїїв, такі як сіль тетра-н-бутиламонїю.

Об'єктом даного винаходу є застосування сполук формули (I), а також їх фармацевтично прийнятних солей для одержання лікарського засобу, призначеного для інгібування продукції β-лактамаз патогенними бактеріями.

Щє одним об'єктом даного винаходу є застосування сполук формули (I), а також їх фармацевтично прийнятних солей, які інгібують продукцію β-лактамаз патогенними бактеріями, з метою одержання лікарського засобу, призначеного для лікування інфекційних захворювань у людей і тварин.

Об'єктом даного винаходу є, зокрема, вищезазначене застосування, яке відрізняється тим, що у сполуках, які відповідають формулі (I), n дорівнює 1 і A і R<sub>2</sub> мають визначені вище значення, R<sub>3</sub> означає атом водню, R<sub>1</sub> означає атом водню, радикал COOR або CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, де R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub> мають визначені вище значення і X означає групу -C(O)-B-, де B означає групу -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- або -NR<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, n" дорівнює 0 і R<sub>8</sub> має значення, що визначені вище, наприклад, значення Y, Y<sub>1</sub> і OY<sub>1</sub>, і, зокрема, у сполуках, що відповідають формулі (I), A означає групу



пу, де R<sup>4</sup> означає атом водню, R<sub>2</sub> означає атом водню і B означає групу -NR<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, де n" дорівнює 0 і R<sub>8</sub> означає радикал O Y<sub>1</sub>.

Об'єктом даного винаходу є, зокрема, вищезазначене застосування, яке відрізняється тим, що сполуки вибирають зі списку, що містить наступні сполуки:

- цис-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-4-пропанова кислота,

- дифєнілметильовий ефір транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-4-оцтової кислоти,

- дифенілметиловий ефір цис-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-4-оцтової кислоти,  
 - фенілметиловий ефір транс-3-бензоїл-2-оксо-1,3-діазабіцикло[2.2.1]гептан-6-карбонової кислоти,  
 - фенілметиловий ефір транс-2-оксо-3-(сульфокси)-1,3-діазабіцикло[2.2.1]гептан-6-карбонової кислоти,  
 - 6-[[4-(метилфеніл)сульфоніл]окси]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он,  
 - 6-[(метилсульфоніл)окси]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он,  
 - 6-[[4-(нітрофеніл)сульфоніл]окси]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он,  
 - дифенілметиловий ефір транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти,  
 - (4-нітрофеніл)метил-транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат,  
 - транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонова кислота,  
 - фенілметил-транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат,  
 - фенілметил-транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат,  
 - фенілметил-транс-7-оксо-6-[[фенілсульфоніл]окси]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат,  
 - фенілметил-транс-7-оксо-6-[[2-тіенілсульфоніл]окси]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат,  
 - транс-6-бензоїл-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонова кислота,  
 - метил-транс-6-бензоїл-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат,  
 - транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
 - транс-7-оксо-N-(фенілметил)-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
 - транс-7-оксо-N-(2-піридинілметил)-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
 - транс-7-оксо-N-[2-(3-піридиніл)етил]-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
 - транс-7-оксо-N-[2-(4-піридиніл)етил]-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
 - транс-7-оксо-N-[2-(2-піридиніл)етил]-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
 - транс-N-[3-(амінокарбоніл)феніл]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло-[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
 - транс-N-[4-(диметиламіно)феніл]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло-[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
 - транс-N-[3-(диметиламіно)феніл]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло-[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
 - транс-7-оксо-N-[(4-піридиніл)метил]-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
 - транс-7-оксо-N-(3-піридинілметил)-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
 - транс-N-(1-аміно-1-оксо-3-феніл-2-пропіл)-7-

оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
 - транс-N-(2-аміно-2-оксоетил)-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
 - транс-N-[3-[(амінокарбоніл)аміно]феніл]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
 - транс-N-(2-аміно-2-оксо-1-фенілетил)-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід,  
 - 2-аміно-2-оксоетиловий ефір транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти,  
 - 2-(4-піридиніл)етиловий ефір транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти,  
 - 2-(2-піридиніл)етиловий ефір транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти,  
 - 6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он,  
 - 3-метокси-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он, а також їх солі.

Об'єктом даного винаходу є також вищезазначене застосування, яке відрізняється тим, що в складі лікарського засобу сполуку формули (I) об'єднують з антибіотиком типу β-лактамінів, вибраним із групи, що складає з пенамів, пенемів, карбапенемів, цефемів, карбацефемів, оксацефемів, цефаміцинів і монобактамів.

Під β-лактамінами розуміють, наприклад, пеніциліни, такі як амоксицилін, ампіцилін, азлоцилін, мезлоцилін, апалцилін, гетацилін, бакампіцилін, карбеніцилін, сульбеніцилін, тикарцилін, піперацилін, азлоцилін, мецилінам, півмецилінам, метицилін, циклацилін, талампіцилін, аспоксицилін, оксацилін, флоксацилін, диклоксацилін, флюклоксацилін, нафцилін або півампіцилін, цефалоспоринони, такі як цефалотин, цефалоридин, цефаклор, цефадроксил, цефамандол, цефазолін, цефалексин, цефрадин, цефтизоксим, цефокситин, цефацетрил, цефотіам, цефотаксим, цефсулодин, цефоперазон, цефтизоксим, цефменоксим, цефметазол, цефалогліцин, цефонісид, цефодизим, цефпіром, цефтазидим, цефтриаксон, цефпірамід, цефбуперазон, цефозопран, цефепім, цефозеліс, цефлупренам, цефузолам, цефпімізол, цефклідин, цефіксим, цефтибутен, цефдинір, цефподоксим аксетил, цефподоксим проксетил, цефтерам півоксил, цефетамет півоксил, цефкапен півоксил або цефдиторен півоксил, цефуросим, цефуросим аксетил, лоракарбацеф, латамоксеф, карбапенемі, такі як іміпенем, меропенем, біапенем або паніпенем і монобактамі, такі як азтреонам і карумонам, а також їх солі.

Сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути введені одночасно з прийняттям антибіотиків типу β-лактамінів, або окремо, переважно після антибіотиків. Це можна здійснити у вигляді суміші двох активних або компонентів у вигляді фармацевтичної комбінації двох окремих активних компонентів.

Дозування сполук формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей можуть варіювати в широких межах, і в кожному окремому випадку по-

винна бути пристосована до індивідуальних умов і до патогенного агента, який продукує β-лактамази. У загальному випадку додатною є добова доза, що складає від 0,1 до приблизно 10г.

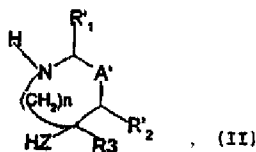
Крім того, відношення інгібітору β-лактамази формули (I) або його фармацевтично прийнятної солі до антибіотика типу β-лактамінів може також варіювати в широких межах, і в кожному окремому випадку повинно бути пристосоване до індивідуальних умов. У загальному випадку зазначене відношення повинно складати від приблизно 1:20 до приблизно 1:1.

Лікарські засоби, що визначені вище, застосовують у вигляді фармацевтичних композицій у суміші з інертним фармацевтичним органічним або мінеральним наповнювачем, додатним для необхідного способу введення, і ці фармацевтичні композиції також є об'єктом даного винаходу.

Зазначені композиції можуть бути твердими або рідкими і мати вигляд фармацевтичних форм, використовуваних у даний час в медицині, таких як, наприклад, звичайні або дражовані таблетки, желатинові капсули, гранули, супозиторії, ін'єктовані препарати, мазі, креми, гелі; їх готують відповідно до звичайних методів. Активний(і) компонент(и) може(уть) бути змішані з наповнювачами, звичайно застосовуваними у фармацевтичних композиціях, такими як тальк, гуміарабік, лактоза, крохмаль, стеарат магнію, масло какао, водні або неводні носії, жири і масла тваринні або рослинні олії, парафінові похідні, гліколі, різні змочувачі, диспергатори або емульгатори і консерванти.

Зазначені композиції можуть також мати форму ліофілізату, призначеного для розчинення у відповідному носії безпосередньо перед вживанням, наприклад, такому як стерильна апірогенна вода.

Сполуки формули (I) можуть бути одержані способом, що включає: а) стадію, в ході якої агент карбонілування вводять у реакцію, у випадку необхідності, у присутності основи, зі сполукою формули (II):



де:

R<sup>1</sup> означає атом водню або радикал CN, захищену групу COOH, COOR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R'<sup>5</sup>, CONR<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>

або захищену групу



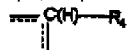
n', R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub> мають визначені вище значення і

R' і R'<sup>5</sup> мають, відповідно, зазначені вище значення R і R<sub>5</sub>, в яких можливі реакційноздатні функціональні групи можуть бути захищені;

R'<sup>2</sup> означає атом або водню групу (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>1R'<sup>5</sup>, n'1 і R'<sup>5</sup> мають визначені вище значення;

R<sub>3</sub> має визначене вище значення;

A' означає зв'язок між двома атомами вуглецю, що несуть замісники R'<sup>1</sup> і R'<sup>2</sup>, або групу

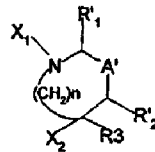


де R'<sup>4</sup> означає атом або водню групу

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>1R'<sup>5</sup>, де n'1 і R'<sup>5</sup> мають визначені вище значення, пунктир означає можливий зв'язок з одним або іншим атомами вуглецю, що несуть замісники R'<sup>1</sup> і R'<sup>2</sup>; N має визначене вище значення;

HZ означає групу HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, NHR'<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- або NHR'<sup>8</sup>-O-, де n' має визначене вище значення і R'<sup>8</sup> означає атом водню, захищений радикал OH, радикал R', OR', радикал Y' або OY', причому Y' вибирають з груп COH, COR', COOR', CONH<sub>2</sub>, CONHR', захищеної групи CONHOH, CONHSO<sub>2</sub>R, захищеної групи CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOR', захищеної групи CH<sub>2</sub>CONHOH, CH<sub>2</sub>CONHCN, CH<sub>2</sub>тетразолу, заміщеного групою R', CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R', CH<sub>2</sub>PO(OR')<sub>2</sub>, захищеної групи CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, захищеної групи CH<sub>2</sub>PO(OR')OH, захищеної групи CH<sub>2</sub>PO(R')OH, захищеної групи CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>, радикала Y'<sub>1</sub> або OY'<sub>1</sub>, причому Y'<sub>1</sub> вибирають з груп SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NHCONH, SO<sub>2</sub>NHCOR', SO<sub>2</sub>NHCOOR', SO<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCONHR' і захищеної групи SO<sub>3</sub>H, радикала Y'<sub>2</sub> або OY'<sub>2</sub>, де Y'<sub>2</sub> означає захищену групу PO(OH)<sub>2</sub>, захищену групу PO(OH)(OR'), захищену групу PO(OH)R' або групу PO(OR')<sub>2</sub>, або радикал Y'<sub>3</sub>, причому Y'<sub>3</sub> вибирають із захищеного тетразолу, тетразолу, заміщеного радикалом R, NH- або NR'-захищеного тетразолу, NH- або NR'-тетразолу, заміщеного радикалом R', NHSO<sub>2</sub>R' і NR'SO<sub>2</sub>R', де R' має визначене вище значення;

з метою одержання проміжної сполуки формули (III):



(III)

де:

R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, A' і n мають ті ж значення, що і вище і або X<sub>1</sub> є атомом водню і X<sub>2</sub> являє собою групу -Z-CO-X<sub>3</sub>, при цьому X<sub>3</sub> являє собою залишок агента карбонілування, або X<sub>2</sub> являє собою групу -ZH і X<sub>1</sub> являє собою групу CO-X<sub>3</sub>, при цьому X<sub>3</sub> має визначене вище значення;

б) стадію, у ході якої у присутності основи циклізують одержану раніше проміжну сполуку; і

с) у випадку необхідності, стадії а) передують і/або за стадією б) йдуть одна або кілька наступних реакцій, у відповідному порядку:

- захист реакційно-здатних функціональних угруповань,
- видалення захисту реакційно-здатних функціональних груп,
- етерифікація,
- омилення,
- сульфатування,
- фосфатування,
- амідкування,
- ацилювання,
- сульфонування,
- алкілювання,
- введення подвійного зв'язку,
- утворення групи сечовини,
- введення тетразольної групи,
- відновлення карбонової кислоти,

- дегідратація аміду в нітрил;
- утворення солі,
- іонний обмін,
- розщеплення або розподіл діастереоізомерів;
- окислювання сульфідів в сульфоксид і/або сульфон.

Як агент карбонілування можна використовувати такий реагент, як фосген, дифосген, трифосген, арилхлорформіат, такий як фенілхлорформіат або п-нітрофенілхлорформіат, аралкілхлорформіат, такий як бензилхлорформіат, алкіл або алкенілхлорформіат, такий як метилхлорформіат або алілхлорформіат, алкілдикарбонат, такий як трет-бутилдикарбонат, діімідазол-карбоніл і їх суміші.

Переважно реакцію проводять у присутності основи або суміші основ, що нейтралізують кислоту, яка утворюється. Основа може, зокрема, являти собою аміні, такий як триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, диметиламінопіридин. Проте, як основу можна використовувати вихідний продукт формули II. Його беруть у надлишку. Пояснення наводяться в експериментальній частині. У випадку необхідності продукт формули II використовують у вигляді кислотно-адитивної солі, наприклад, гідрохлориду або трифторацетату.

Як основу на стадії b) можна також використовувати аміни або гідриди, алкоголяти, аміди або карбонати лужних або лужноземельних металів.

Аміни можна вибрати, наприклад, з нижчеподаного списку.

Як гідрид можна також використовувати гідрид натрію або калію.

Як алкоголят лужного металу, переважно, використовують трет-бутилат калію.

Як амід лужного металу можна, зокрема, використовувати біс(триметилсиліл)амід літію.

Як карбонат можна, зокрема, використовувати карбонат або бікарбонат натрію або калію.

У випадку необхідності, проміжна сполука формули III може бути одержана у вигляді кислотно-адитивної солі, утвореної в процесі реакції карбонілування, і, зокрема, гідрохлориду. Далі, у цій же формі її використовують у реакції циклізації.

У випадку необхідності, циклізацію можна здійснити без виділення проміжної сполуки формули III.

Реакції, згадані на стадії c), є, як правило, звичайними реакціями, добре відомими фахівцю.

Реакційноздатними функціональними групами, що у випадку необхідності захищають захисними групами, є реакційноздатні функціональні групи карбонових кислот, амінів, амідів, гідрокси і гідроксиламінів.

Захист кислотної функціональної групи здійснюють, зокрема, у вигляді складних алкілових ефірів, складних алілових ефірів, бензилу, бензгідрилу або п-нітробензилу.

Видалення захисту здійснюють омиленням, кислотним гідролізом, гідрогенолізом або розщепленням за допомогою розчинних комплексів Palladium O.

Приклади зазначених захисних груп і видалення захисту наведені нижче в експериментальній частині.

Захист амінів і амідів здійснюють, зокрема, у

вигляді бензильованих похідних, у вигляді карбаматів, зокрема, аліл-, бензил-, феніл- або трет-бутилкарбаматів або у вигляді силільних похідних, таких як похідні трет-бутилдиметил-, триметил-, трифеніл- або навіть дифеніл-трет-бутилсилілу.

Видалення захисту здійснюють в залежності від типу захисної групи за допомогою натрію або літію в рідкому аміаку, гідрогенолізом або за допомогою розчинних комплексів Palladium O дією кислоти або дією фториду тетрабутиламонію.

Приклади наведені нижче в експериментальній частині.

Захист гідроксиламінів здійснюють, зокрема, у вигляді складних бензилових або алілових ефірів.

Розщеплення складних ефірів здійснюють гідрогенолізом або за допомогою розчинних комплексів Palladium O.

Пояснення наведені далі в експериментальній частині.

Захист спиртів здійснюють традиційним способом у вигляді простих ефірів, складних або ефірів карбонатів. Прості ефіри можуть бути простими алкіловими або алкоксіалкіловими ефірами, переважно, простими метиловими або метоксіетоксиметиловими ефірами, простими ариловими ефірами або, переважно, простими ариловими ефірами аралкілу, наприклад, бензилу, або силільними простими ефірами, наприклад, силільними похідними, наведеними вище. Складні ефіри можуть бути будь-якими здатними розщеплюватись складними ефірами, відомими фахівцю і, переважно, ацетатом, пропіонатом або бензоатом або п-нітробензоатом. Карбонати можуть, наприклад, бути метил-, тер-бутил-, аліл-, бензил- або п-нітробензилкарбонатами.

Видалення захисту здійснюють способами, відомими фахівцю, зокрема, омиленням, гідрогенолізом, розщепленням розчинних комплексів Palladium O, гідролізом у кислому або середовищі обробки фторидом тетрабутиламонію у випадку силільних похідних.

Приклади наведені в експериментальній частині.

Реакцію сульфатування здійснюють дією комплексів SO<sub>3</sub>-аміни, таких як SO<sub>3</sub>-піридин або SO<sub>3</sub>-диметилформамід, у піридині, а одержану сіль, наприклад, сіль піридину, можна потім обміняти, наприклад, на сіль іншого аміну, четвертинного амонію або лужного металу. Приклади наведені в експериментальній частині.

Реакцію фосфатування здійснюють, наприклад, дією хлорфосфату, такого як диметил-, дибензил- або дифенілхлорфосфат.

Реакцію амідування здійснюють, спочатку обробляючи карбонову кислоту активатором, таким як алкілхлорформіат або EDCI, а потім діють гідроксидом амонію або придатним аміном або його кислотно-адитивною сіллю. Приклади наведені далі в експериментальній частині.

Реакції ацилювання і сульфонування проводять на гідроксисечовинах відповідно дією відповідного галогенангідриду або ангідриду карбонової кислоти або відповідного галогенангідриду сульфонованої кислоти. Приклади наведені далі в експериментальній частині.

Реакцію алкілування здійснюють дією на гідро-

кисьні похідні галогеналкілу або галогеналкілу, заміщеного, зокрема, вільним або етерифікованим карбоксильним радикалом. Пояснення наведені далі в експериментальній частині.

Можливе введення наприкінці подвійного зв'язку, що знаходиться, переважно, між атомами вуглецю, що несуть замісники  $R_4$  і  $R_1$ , здійснюють дією галогенпохідного селену з наступним окислюванням відомими фахівцями способами. Приклад наведений далі в експериментальній частині.

Утворення карбамідної групи, що відноситься до замісника  $R_8$ , здійснюють, переважно, дією відповідного ізоціанату на вільну групу NH. Приклад наведений далі в експериментальній частині.

Уведення тетразольної групи здійснюють дією галогенпохідного, переважно, фторпохідного захищеного або заміщеного тетразолу. Видалення захисту можна здійснити гідрогенолізом.

Відновлення кислот у спирти можна здійснити дією борану або, через стадію утворення проміжного змішаного ангідриду, дією боргідриду лужного металу. Змішаний ангідрид готують, наприклад, за допомогою алкілхлорформіату. Пояснення наведені далі в експериментальній частині.

Дегідратація амідів у нітрил може проходити в умовах реакцій карбонілування і циклізації.

Окислювання сульфідів у сульфоксид і/або сульфон можна здійснити дією надкислоти, такої як мета-хлорнадбензойна або надфталева кислота, або будь-якого іншого реагенту, відомого фахівцю.

Одержання солей кислот у випадку необхідності здійснюють додаванням кислоти в розчинній фазі до сполуки. Утворення солей з основами може бути здійснене для сполук, що містять кислотну групу, зокрема, карбоксильну групу, або для сполук, що містять сульфоксигрупу або похідне фосфорної кислоти, або для сполук, що містять гетероцикл, який володіє кислотними властивостями. У першому випадку реакцію здійснюють додаванням відповідної основи, наведеної вище. В другому випадку одержують безпосередньо сіль піридинію під час дії комплексу  $SO_3$ -піридин і одержують інші солі із зазначеної солі піридинію. В тому або іншому випадку можна також здійснити іонний обмін на смолі. Приклади одержання солей наведені далі в експериментальній частині.

Поділ енантіомерів і діастереоізомерів можна здійснити відповідно до методів, відомих фахівцю, зокрема, хроматографією.

Крім способів, описаних вище, сполуки формули (I) можуть бути одержані способами, в яких спочатку використовують сполуку формули (II), де  $R^1$ ,  $A$ ,  $R^2$ ,  $R_3$  і  $HZ$  мають такі значення, що приводять безпосередньо (без трансформації) до значень у сполуках, які хочуть одержати. У випадку необхідності ті з зазначених значень, що містять реакційноздатні функціональні групи, згадані вище, захищають, при цьому видалення захисту відбувається після стадії циклізації  $b$  або у будь-який інший придатний момент при проведенні синтезу. Захист групи і видалення захисту здійснюють як описано вище.

Подібні способи наведені далі в експериментальній частині.

Продукти формули (II) відомі або їх одержують

згідно зі способами, відомими фахівцю. Посилання на літературу, а також способи одержання наведені далі в експериментальній частині.

Наступні приклади пояснюють винахід, але не обмежують його.

Приклади

У зазначених прикладах використовують наступні скорочення:

DEAD: діетиловий ефір азо-дикарбонної кислоти

TEA: триетиламін

DMAP: 4-диметиламінопіридин

EDCI: гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду

THF: тетрагідрофуран (ТГФ)

AIBN: 2,2'-азо-біс-ізобутиронітрил

M: молярна маса

MS: мас-спектрометрія

EI: електронний удар

SIMS: мас-спектрометрія на вторинних іонах (BIMC)

FAB: бомбардування швидкими атомами

Приклад 1

Дифенілметиловий ефір цис-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-4-пропанової кислоти

Змішують 3,16г (10,6ммоль) гідрохлориду 3-оксо-1-(фенілметил)-4-піперидинпропанової кислоти ( $M=297,7$ ) [наводиться в заявці на патент Японії J54098-772] і 100мл етанолу і охолоджують до температури  $10^\circ\text{C}$ . У потоці азоту додають протягом 15хв. 1,84г  $NaBH_4$ , при цьому температуру підтримують в інтервалі від 8 до  $13^\circ\text{C}$ . Дають нагрітись до кімнатної температури і залишають на 1 годину 30хв. Додають ще 380мг  $NaBH_4$ , і залишають на ніч при кімнатній температурі.

Випарюють розчинник при зниженому тиску, залишок розчиняють у 50мл води і знижують рН з 10 до 2 за допомогою концентрованої соляної кислоти. Знову випарюють при зниженому тиску. Твердий залишок (приблизно 10,8г) промивають два рази 100мл етанолу, потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 3,10г гідрохлориду 3-гідрокси-1-(фенілметил)-4-піперидинпропанової кислоти ( $M=299,7$ ), що відповідає виходу 97%.

Розводять 3,10г (10,3ммоль) раніше одержаної сполуки в 100мл етанолу, потім додають 900мг попередньо насиченого воднем 10%-ного Pd/C у 30мл етанолу.

Залишають на ніч в атмосфері водню при нормальному тиску, потім видаляють каталізатор фільтруванням, а етанол випарюють при зниженому тиску.

Одержують 1,90г гідрохлориду транс-3-гідрокси-4-піперидинпропанової кислоти ( $M=209,6$ ), вихід 88%.

Змішують 1,79г (8,54ммоль) раніше одержаної сполуки з 20мл етанолу і 20мл води.

Потім додають концентрований розчин гідроксиду натрію доти, доки рівень рН не складе приблизно 8,5.

Потім додають 1мл алілового ефіру хлормурашиної кислоти і концентрований розчин гідроксиду натрію, щоб зберігати рН в інтервалі від 8 до 9.

Реакційну суміш екстрагують етилацетатом,



потім водну фазу підкисляють до рівня рН 2 додаванням концентрованої соляної кислоти і повторно екстрагують етилацетатом. Після сушіння і випарювання розчинника при зниженому тиску одержують 1,69г сирого продукту, що знову вміщують у суміш дихлорметану і етанолу, потім відфільтровують і випарюють розчинник при зниженому тиску.

Таким чином одержують 1,40г транс-3-гідрокси-1-[(2-пропенілокси)карбоніл]-4-піперидинпропанової кислоти (M=257г) з виходом 60%.

Розчиняють 3,24г (12,6ммоль) одержаної раніше гідроксикислоти і 6,4г грифенілфосфіну в 60мл ТГФ при температурі 0°C в атмосфері азоту. Потім додають 2,5мл DEAD і через 15хв. реакційну суміш випарюють при зниженому тиску і одержують 12г сирого продукту. Очищують хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю дихлорметану і етилацетату в градієнті 9/1, 8/2, 7/3, щоб відокремити цис- і транс-лактони.

Одержують 2,72г цис-лактону в суміші з невеликою кількістю DEAD і оксидом фосфіну.

Зазначений продукт розчиняють у 10мл диметоксіетану і додають 8мл розчину 1н. NaOH. Після взаємодії протягом 1год., реакційну суміш екстрагують два рази етилацетатом, потім підкисляють до рівня рН 2 н. HCl і повторно екстрагують етилацетатом. Після сушіння і випарювання розчинника при зниженому тиску одержують 1,07г гідроксикислоти.

1,0г сирого гідроксикислоти розчиняють у суміші 5мл дихлорметану і 2мл метанолу, потім обробляють надлишком дифенілдіазометану в дихлорметані до зникнення вихідного продукту. Розчинник випарюють при зниженому тиску і продукт очищують хроматографією, одержуючи 1,39г дифенілметилового ефіру цис-3-гідрокси-1-[(2-пропенілокси)карбоніл]-4-піперидинпропанової кислоти (M=423г) із загальним виходом 26%.

Далі в атмосфері азоту розчиняють 1,2г (2,83ммоль) одержаного раніше продукту в 23мл дихлорметану. Потім додають 390мкл оцтової кислоти, 860мкл  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  і 70мг  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ .

Розчинник випарюють при зниженому тиску і одержують 3,82г сирого продукту, що промивають петролейним ефіром. Одержують 1,27г продукту, що фільтрують на силікагелі з використанням дихлорметану, потім із сумішшю дихлорметану і метанолу 95/5, потім 90/10. Таким чином одержують 0,87г дифенілметилового ефіру цис-3-гідрокси-4-піперидинпропанової кислоти (M=339г) з виходом 77%.

Розчиняють 400мг (1,00ммоль) раніше одержаної сполуки в 25мл дихлорметану, додають 80мкл дифосгену ( $\text{Cl}_3\text{COCOC}_2\text{Cl}$ ), 336мкл TEA, 144мг DMAP.

Залишають взаємодіяти при кімнатній температурі протягом 5год. 30хв., потім розбавляють дихлорметаном. Промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім фосфатним буферним розчином натрію з рН 7, органічну фазу сушать над сульфатом натрію, потім випарюють розчинник при зниженому тиску. Таким чином одержують 380мг сирого продукту.

Очищують хроматографією на силікагелі з

елююванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 95/5 з додаванням 0,1% води.

Одержують 184мг цільової сполуки (M=365,43г), вихід 50%.

Спектр  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,60-1,88 (м):  $\text{NCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$ ; 2,48 (м):  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$ ; 2,78 (д) - 2,90 (м) - 3,33-3,47 (м):  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ; 4,50 (д):  $\text{CHO-CH}_2$ ; 6,89 (с):  $\text{CO}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ; 7,33 (м):  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ .

$^{13}\text{C}$ -спектр ( $\text{CHCl}_3$ ): 1784, 1734, 1600, 1585, 1496  $\text{cm}^{-1}$

Мас-спектр (електрозпилення з позитивною іонізацією) m/z:  $[\text{M}]^+=365$

Приклад 1 bis

Цис-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-4-пропанова кислота

Розчиняють 176мг (0,482ммоль) одержаного раніше продукту в 10мл ацетону. Додають 90мг 10%-ного Pd/C.

Залишають взаємодіяти в атмосфері водню при нормальному тиску протягом 3 годин. Далі додають ще 25мг каталізатора і проводять реакцію ще протягом 1год. 15хв.

Каталізатор відфільтровують, потім випарюють розчинник при зниженому тиску і одержують 146мг продукту.

Повторюють реакцію в 10мл ацетону з 35мг 10%-ного Pd/C в атмосфері водню і проводять реакцію протягом 1год. до її завершення.

Потім каталізатор відокремлюють фільтруванням і фільтрат упарюють при зниженому тиску. Одержують 137мг сирого продукту, що переокисляють із суміші етилового ефіру і петролейного ефіру. Таким чином одержують 75мг цільового продукту (M=199г) з виходом 78%.

Спектр  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

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

$^{13}\text{C}$ -спектр (вазелинове масло): 1785, 1717  $\text{cm}^{-1}$

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

Приклад 2

Дифенілметиловий ефір транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-4-оцтової кислоти

Змішують в інертній атмосфері 94мг (0,259ммоль) гідрохлориду дифенілметилового ефіру транс-3-гідрокси-4-піперидиноцтової кислоти (M=361,87г) [описано в Eur. J. Med. Chem - Chim. Ther - 1982 - 17(6)531-5] і 7мл дихлорметану.

Охолоджують на бані з льодом і вносять 19мкл дифосгену. Перемішують протягом 25хв., потім додають 72мкл TEA. Перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. і розчинник випарюють при зниженому тиску. Потім додають 7мл толуолу. Додають 36мкл TEA, потім 31мг DMAP.

Нагрівають протягом 15хв. до температури 100°C, потім залишають при кімнатній температурі. Далі промивають 2 рази по 4мл 10%-ним розчином винної кислоти у воді, потім 4мл насиченого розчину хлориду натрію у воді.

Сушать над сульфатом магнію, фільтрують і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Одержують 78мг олії, що хроматографують на силікагелі, використовуючи як елюент суміш 95/5

дихлорметану і етилацетату.

Таким чином одержують 35,7мг цільової сполуки ( $M=351,405$ г) у вигляді кристалів білого кольору (вихід 39%).

Приклад 2 bis

Транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-4-оцтова кислота

Змішують в інертній атмосфері 38,7мг (0,110ммоль) продукту, одержаного в прикладі 2, а також 2мл ацетону і 38мг 10%-ного Pd/C як каталізатор.

Вміщують в атмосферу водню при нормальному тиску.

Залишають взаємодіяти протягом 45хв., потім видаляють каталізатор фільтруванням і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 32,6мг сирого продукту.

Перекристалізують в етиловому ефірі і одержують 14,2мг цільової сполуки у вигляді кристалів білого кольору ( $C_8H_{10}NO_4$  -  $M=185,181$ г) з виходом 69%.

Приклад 3

Дифенілметиловий ефір цис-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-4-оцтової кислоти

Змішують 1,5г (5,78ммоль) транс-1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-3-гідрокси-4-піперидиноцтової кислоти [наводиться в Eur. J. Med. Chem - Chim. Ther - 1982 - 17(6)531-5], 7мл дихлорметану, 3,03г трифенілфосфіну і 22мл тетрагідрофурану.

Додають розчин 0,91мл DEAD у 2,5мл тетрагідрофурану. Залишають взаємодіяти протягом 3год. 20хв., потім додають 8,7мл 1н. гідроксиду натрію і перемішують протягом 1год. 15хв.

Реакційну суміш екстрагують 2 рази етилацетатом, потім доводять до рН 2 за допомогою 2н. соляної кислоти. Потім екстрагують три рази етилацетатом.

Органічні фази поєднують і промивають у насиченому розчині хлориду натрію у воді, потім сушать над сульфатом магнію, фільтрують і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 1,37г кристалів білого кольору 1,1-диметилетил-(3а.альфа.,7а.альфа.)-гексагідро-2-оксо-фууро[2,3-с]піридин-6(2Н)-карбоксилату ( $C_{12}H_{21}NO_5$  -  $M=259,304$ г) з виходом 91%.

Змішують в інертній атмосфері 1,37г (5,28ммоль) раніше одержаної сполуки і 32мл дихлорметану.

Вводять надлишок розчину дифенілдіазометану в дихлорметані до зникнення вихідного продукту.

Потім випарюють розчинник при зниженому тиску і, таким чином, одержують 2,81г сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент дихлорметан, а потім суміш 95/5 дихлорметан/етилацетат.

Одержують 2,00г дифенілметилового ефіру цис-1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-3-гідрокси-4-піперидиноцтової кислоти у вигляді кристалів білого кольору ( $M=425,528$ г) з виходом 89%.

Вміщують 0,6г (1,41ммоль) раніше одержаної сполуки і 1,93мл 7,3М розчину хлориду водню в метанолі. Перемішують при кімнатній температурі

і через 15хв. додають 1мл дихлорметану.

Ще через 15хв. реакційну суміш упарюють при зниженому тиску.

Знову додають дихлорметан, потім знову упарюють. Цю операцію повторюють кілька разів.

Потім продукт перекристалізують з етилового ефіру.

Таким чином, одержують 0,44г гідрохлориду дифенілметилового ефіру цис-3-гідрокси-4-піперидиноцтової кислоти із загальною формулою  $C_{20}H_{23}NO_3$ , HCl ( $M=361,871$ г) з виходом 86%.

Зазначена реакція приводить також до утворення різних кількостей лактону гідрохлориду (3а.альфа.,7а.альфа.)-гексагідрофууро[2,3-с]піридин-2(3Н)-ону, ( $M=177,6$ г).

Змішують в інертній атмосфері 0,28г (0,77ммоль) раніше одержаної сполуки  $C_{20}H_{23}NO_3$ , HCl і 19мл дихлорметану.

Додають при температурі 0°C 60мл дифосгену і перемішують. Через 25 хвилин вводять 0,32мл ТЕА. Потім додають 94мг DMAP і витримують при кімнатній температурі.

Перемішують протягом 4год. 15хв., потім послідовно промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти і насиченим розчином хлориду натрію у воді.

Потім сушать над сульфатом магнію, фільтрують і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 0,265г цільової сполуки із загальною формулою  $C_{21}H_{21}NO_4$  ( $M=351,405$ г) з виходом 98%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 250Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,82 (м):  $NCH_2-CH_2$ ; 2,30-2,70 (м):  $CO-CH_2-CH$ ; 2,93 (д) -2,99 (дт) і 3,45 (м):  $CH_2-N-CH_2$ ; 4,60 (д):  $CH-CHO-CH_2$ ; 6,87 (с):  $CO_2CH(C_6H_5)_2$ ; 7,10-7,35 (м):  $(C_6H_5)_2$ .

$^{13}C$ -спектр ( $CHCl_3$ ): 1786, 1734; 1600, 1587, 1496  $cm^{-1}$ .

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

Приклад 3 bis

Цис-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-4-оцтова кислота

Змішують 55мг (0,156ммоль) продукту, одержаного в прикладі 3, 3мл етилацетату і 55мг каталізатора 10%-ного Pd/C.

Вміщують в атмосферу водню при нормальному тиску.

Залишають взаємодіяти протягом 1год. 30хв., потім каталізатор відфільтровують і випарюють розчинник при зниженому тиску.

Таким чином одержують 38мг сирого продукту, що перекристалізують із суміші пентану і етилового ефіру.

Таким чином одержують 16мг цільової сполуки у вигляді кристалів білого кольору ( $M=185,181$ г) з виходом 55%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 250Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,63-1,86 (м) і 1,91 (м):  $NCH_2-CH_2$ ; 2,27-2,49 (м) і 2,54 (дд):  $CO-CH_2-CH$ ; 2,98 (д) і 3,54 (д):  $CH_2-N-CH_2-CH_2$ ; 3,04 (дт) і 3,41 (дд):  $CH_2-N-CH_2-CH_2$ ; 4,71 (д):  $CH-CHO-CH_2$ .

$^{13}C$  (вазелинове масло): 1784, 1734, 1686  $cm^{-1}$ .

Мас-спектр (ВІМС) m/z:  $[M+H]^+ = 186^+, 167^+$ .

Приклад 3 тер

Метилловий ефір цис-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-4-оцтової кислоти

Розчиняють 78мг (0,421ммоль) сполуки, одержаної в прикладі 3bis, у 1мл дихлорметану.

Краплями додають надлишок діазометану до ти, доки не з'явиться жовте фарбування, потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Одержують 80мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 95/5.

Зазначеним чином одержують 8,2мг цільової сполуки (M=199,208г) з виходом 10%.

Приклад 4

Цис-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-4-ацетонітрил

Розчиняють 67мг (0,38ммоль) гідрохлориду (3a.альфа.,7a.альфа.)-гексагідрофуоро[2,3-с]піридин-2(3H)-ону, (M=177,6г), одержаного в прикладі 3, у 1мл 4,17M розчину аміаку в метанолі.

Перемішують протягом 5год., розчинник випарюють при зниженому тиску, потім знову додають 1мл розчину аміаку в метанолі і продовжують реакцію протягом 18год.

Розчинник випарюють при зниженому тиску і одержують таким чином 79мг цис-3-гідрокси-4-піперидинацетаміду із загальною формулою C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (M=158г).

Змішують в інертній атмосфері 75мг одержаної раніше сполуки в 9мл дихлорметану.

Охолоджують на бані з льодом і вводять 30мкл дифосгену.

Витримують при температурі від 0 до 5°C протягом 40хв., потім додають 0,16мл TEA і через 5 хвилин 46мг DMAF.

Перемішують протягом 4год. при кімнатній температурі.

Промивають два рази по 2мл 10%-ним розчином винної кислоти у воді, потім 2 мл насиченого розчину хлориду натрію у воді.

Сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують, розчинник випарюють при зниженому тиску. Одержують 35мг сирого продукту, що розчиняють у суміші 30/70 етилацетату і дихлорметану. Осад відфільтровують і фільтрат упарюють при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 23мг цільової сполуки (M=166,18г) у вигляді олії з виходом приблизно 26%.

ІЧ (вазелинове масло): 2241, 1777 см<sup>-1</sup>.

Мас-спектр (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 166, 137, 82, 55, 42.

Приклад 5

3-бензоіл-1,3-діазабіцикло[2.2.1]гептан-2-он

Змішують в інертній атмосфері 1,01г (5,43ммоль) 1,1-диметилетилового ефіру 3-аміно-1-піролідинкарбонової кислоти (M=186,25г) [наводиться у міжнародній заявці на патент WO 9801426] і 10мл дихлорметану, розчин охолоджують до температури 0°C, потім краплями додають 0,76мл TEA.

Перемішують протягом 15хв., підтримуючи температуру 0°C, потім додають 0,63мл хлористого бензоїлу.

Витримують при кімнатній температурі, потім розбавляють додаванням 10мл дихлорметану.

Далі промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім 10мл води. Сушать над су-

льфатом магнію, фільтрують і видаляють дихлорметан випарюванням при зниженому тиску.

Одержують 1,30г 1,1-диметилетилового ефіру 3-(бензоїламіно)-1-піролідин-карбонової кислоти (M=292,36г) у вигляді олії жовтого кольору. Вихід 82%.

Змішують 1,30г (4,46ммоль) зазначеної сполуки з 10мл метанолу.

Розчин охолоджують до температури 0°C, потім поступово вводять 6,12мл 7,3M розчину хлористого водню в метанолі.

Потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 1,01г гідрохлориду N-(3-піролідиніл)бензаміду (M=226,707г), що має вигляд олії каштанового кольору з виходом, близьким до 100%.

Змішують в інертній атмосфері 1,01г (4,46ммоль) раніше одержаної сполуки, а також 10мл дихлорметану.

Охолоджують до температури 0°C, потім краплями додають 1,36мл TEA.

Перемішують протягом 15хв., потім краплями додають 1,44мл дифосгену.

Підтримують температуру 0°C протягом 30хв., потім дають піднятися до кімнатної температури.

Далі розбавляють дихлорметаном, промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім водою.

Сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують випарюванням розчинника при зниженому тиску і одержують 0,615г сирого продукту.

Очищають хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю 90/10 дихлорметан/ацетон.

Зазначеним чином виділяють 0,320г хлориду 3-(бензоїламіно)-1-піролідинкарбонової кислоти, що перекристалізують. Вихід 28%.

Далі розчиняють в інертній атмосфері 0,585г (2,31ммоль) зазначеної вище сполуки в 18 мл тетрагідрофурану.

Розчин охолоджують до температури -78°C, потім додають краплями 2,55мл 1M розчину біс(триметилсиліл)аміду літію в тетрагідрофурані.

Одержують розчин жовтого кольору, температуру якого підтримують на рівні -78°C протягом 20хв., потім продовжують перемішувати протягом 1год., підвищуючи температуру. Додають при температурі 0°C 350мкл оцтової кислоти, потім 5мл 10%-ний розчин винної кислоти у воді. Розчиняють в етилацетаті, потім промивають 10%-ним розчином винної кислоти, фосфатним буферним розчином із рН=7, потім водою.

Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують випарюванням розчинника при зниженому тиску.

Одержують 0,315г сирого продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Зазначений сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю 90/10 дихлорметану і етилацетату.

Зазначеним чином одержують 0,140г цільової сполуки C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M=216,24г) у вигляді твердої речовини білого кольору з виходом 28%.

ІЧ (CHCl<sub>3</sub>): 1801, 1775, 1675; 1620, 1603, 1582 см<sup>-1</sup>.

Мас-спектр (електророзпилення з позитивною

іонізацією)  $m/z$ :  $[M]^+ = 216, 105, 77$ .

Приклад 6

Калієва сіль транс-6-[(фенілметокси)карбоніл]-2-оксо-1,3-діазабіцикло[2.2.1]гептан-3-оцтової кислоти

Змішують 1г (3,12ммоль -  $M = 186,25$ г) 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-(фенілметил)ового ефіру транс-4-аміно-1,2-піролідиндикарбонової кислоти [наводиться у J. Org. Chem. 1991, 56, 3009-3016], 10мл тетрагідрофурану, 560мкл алілбромацетату і 660мкл ТЕА.

Перемішують при кімнатній температурі протягом 14год. потім протягом 3год. при температурі 50°C.

Потім розчиняють в етилацетаті і промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім насиченим розчином хлориду натрію у воді.

Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують, потім випарюють розчинник при зниженому тиску.

Таким чином одержують 1,21г сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 80/20 дихлорметану і етилацетату.

Таким чином одержують 0,99мг 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-(фенілметил)ового ефіру транс-4-[[[(2-пропенілокси)карбоніл]метил]аміно]-1,2-піролідиндикарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{12}H_{30}N_2O_6$  ( $M = 418$ г).

До 0,99г (2,36ммоль) раніше одержаної сполуки в атмосфері азоту і при температурі 0°C додають 6мл 4М розчину хлориду водню в етилацетаті. Потім залишають взаємодіяти при кімнатній температурі протягом 15хв.

Розчинник випарюють при зниженому тиску. Одержують сирий продукт, що перекристалізовують з етилового ефіру і одержують 0,95г дихлоргідрату фенілметилового ефіру транс-4-[[[(2-пропенілокси)карбоніл]метил]аміно]-2-піролідиндикарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{17}H_{23}N_2O_4$ , 2HCl ( $M = 394$ г).

0,5г зазначеного продукту розчиняють у 20мл дихлорметану і додають 1,3мл 2н. гідроксиду натрію і 3мл води. Декантують, екстрагують дихлорметаном, сушать над сульфатом магнію, потім фільтрують і випарюють розчинник при зниженому тиску.

Таким чином одержують 339мг вільного діаміну. Вихід складає 83%.

Розчиняють 100мг (0,314ммоль) раніше одержаного діаміну в 5мл ацетонітрилу при температурі 0°C і в атмосфері азоту.

Додають 21мкл дифосгену. Після взаємодії протягом 15хв. до зазначеного розчину в атмосфері азоту і протягом 4год. додають суміш, що містить 38мг DMAP, 88мкл ТЕА у 10мл ацетонітрилу, нагріту до температури 70°C.

Після завершення додавання реакційну суміш знову нагрівають протягом години, потім охолоджують, розбавляють етилацетатом і промивають послідовно 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім насиченим, розчином хлориду натрію у воді. Після сушіння над сульфатом натрію, фільтрування і випарювання розчинників при зниженому тиску одержують 58мг сирого продукту. Зазначений продукт очищають хроматографією на силіка-

гелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 8/2 і одержують 19мг 2-пропенілового ефіру транс-6-[(фенілметокси)карбоніл]-2-оксо-1,3-діазабіцикло[2.2.1]гептану-3-ацетату із загальною формулою  $C_{18}H_{20}N_2O_5$  ( $M = 344,57$ г) з виходом 17%.

Потім розчиняють 24мг (0,069ммоль) вищевказаної сполуки в 250мкл дихлорметану. Додають 3мг  $Pd(PPh_3)_4$  в атмосфері азоту, потім додають 150мкл 0,5М розчину етил-2-гексаноату калію в етилацетаті. Через кілька хвилин утворюється осад, який центрифугують і промивають два рази 500мкл етилацетату.

Одержують 24мг цільової сполуки,  $C_{15}H_{15}KN_2O_5$  ( $M = 342$ г), з кількісним виходом.

Спектр  $^1H$ -ЯМР (DMSO, 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,83 (ддд) і 2,56: N-CH<sub>2</sub>-CHN-CH<sub>2</sub>; 2,50 і 2,79 (д): N-CH<sub>2</sub>-CHN-CH<sub>2</sub>; 3,23 (д) і 3,41 (д): =C-N-CH<sub>2</sub>-C=O; 3,62 (ддд): O=C-CHN-CH<sub>2</sub>; 4,13 (с): N-CH<sub>2</sub>-CHN-CH<sub>2</sub>; 5,16 (с): =C-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,38 (м): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>.

Мас-спектр (електророзпилення з позитивною іонізацією)  $m/z$ :  $[2MK+H]^+ = 723$ ,  $[2MK+Na]^+ = 707$ ,  $[MK+K]^+ = 381$ ,  $[MK+Na]^+ = 365$ ;  $[MK+H]^+ = 343$ .

Приклад 7

Метилловий ефір транс-3-бензоіл-2-оксо-1,3-діазабіцикло[2.2.1]гептан-6-карбонової кислоти

Змішують в атмосфері азоту 0,471г (1,93ммоль) 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-метилового ефіру транс-4-аміно-1,2-піролідиндикарбонової кислоти [наводиться у J. Org. Chem. 1991, 56, 3009-3016] і 3,5мл сухого дихлорметану для його розчинення.

Розчин охолоджують до температури 0°C, потім додають краплями 269мкл ТЕА.

Перемішують протягом 15хв., підтримуючи температуру при 0°C, потім додають краплями 224мкл хлористого бензоїлу.

Потім дають температурі піднятися до 20°C протягом години.

Розбавляють 30мл дихлорметану, потім промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім насиченим розчином бікарбонату натрію, потім водою.

Сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують випарюванням дихлорметану при зниженому тиску.

Таким чином одержують 0,6г олії жовтого кольору, яку очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан/метанол 99/1.

Таким чином виділяють 0,499г 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-метилового ефіру транс-4-(бензоїламіно)-1,2-піролідиндикарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{18}H_{24}N_2O_5$  ( $M = 348$ г) з виходом 74%.

Змішують в атмосфері азоту 0,400г (1,15ммоль) раніше одержаної сполуки з 3мл етилацетату, щоб розчинити зазначену сполуку, потім розчин охолоджують до температури 0°C, додають 2,89мл 4М розчину хлористого водню в етилацетаті.

Через 15хв. продовжують перемішувати при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім розчинник видаляють випарюванням при зниже-

ному тиску.

Таким чином одержують 0,350г гідрохлориду метилового ефіру транс-4-(бензоїламіно)-2-піролідиндикарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{13}H_{15}N_2O_3$ , HCl (M=284,744г) у вигляді твердої речовини бежевого кольору.

Змішують 0,327г (1,15ммоль) раніше одержаної сполуки, вміщеної в атмосферу азоту, з 4мл дихлорметану.

Суспензію охолоджують до температури 0°C, потім додають 352мкл ТЕА. Перемішують протягом 15хв. при температурі 0°C, потім додають 138мкл дифосгену. Продовжують перемішувати протягом 5хв. при температурі 0°C, потім реакційній суміші дають нагрітись до кімнатної температури і залишають на 30хв.

Далі розбавляють дихлорметаном і промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім водою і сушать над сульфатом магнію.

Фільтрують і видаляють розчинник випарюванням при зниженому тиску. Таким чином одержують 0,360г сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/ацетон 95/5.

Зазначеним чином одержують 93,7мг гідрохлориду метилового ефіру транс-4-(бензоїламіно)-1-(хлоркарбоніл)-2-піролідиндикарбонової кислоти ( $C_{14}H_{14}N_2O_4$ , HCl (M=310,74г)) з виходом 26%.

Змішують 93,7мг (0,301ммоль) раніше одержаної сполуки в атмосфері азоту з 3мл тетрагідрофурану. Знижують температуру розчину до -78°C, потім краплями додають 332мкл біс(триметилсиліл)аміду літію в 1М розчині в тетрагідрофурані і температуру реакційної суміші підтримують при -78°C ще протягом 5хв.

Перемішують протягом 30хв. при кімнатній температурі.

Потім розчин охолоджують до температури 0°C і додають 55мкл оцтової кислоти. Додають 20мл етилацетату і 4мл фосфатного буферного розчину з рН=7,0. Декантують, промивають водою, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують випарюванням. Таким чином одержують 76мг піни, яку очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/ацетон 97/3.

Виділяють 5мг чистої цільової сполуки із загальною формулою ( $C_{14}H_{14}N_2O_4$ , HCl (M=274,279г)) з виходом 6%.

ІЧ (CHCl<sub>3</sub>): 1805, 1779, 1743, 1669; 1603, 1589, 1486 см<sup>-1</sup>.

Мас-спектр (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 274, 215, 169, 105, 77.

Приклад 7 bis

Фенілметиловий ефір транс-3-бензоїл-2-оксо-1,3-діазабіцикло[2.2.1]гептан-6-карбонової кислоти

Повторюють умови прикладу 7, взявши як вихідне 0,92г 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-метилового ефіру транс-4-аміно-1,2-піролідиндикарбонової кислоти [наводиться у J. Org. Chem. 1991, 56, 3009-3016], і одержують цільову сполуку із загальним виходом 5,4% у 4 стадії.

Приклад 8

Фенілметиловий ефір транс-2-оксо-3-(фенілсульфоніл)-1,3-діазабіцикло[2.2.1]гептан-6-

карбонової кислоти

Змішують в атмосфері азоту 2,97г 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-метилового ефіру (9,26ммоль) транс-4-аміно-1,2-піролідиндикарбонової кислоти [наводиться у J. Org. Chem. 1991, 56, 3009-3016] із загальною формулою  $C_{17}H_{24}N_2O_4$  (M=320,392г) і додають 25 мл дихлорметану. Охолоджують до температури 5°C і додають 1,3мл ТЕА. Перемішують протягом 10хв. і потім додають 1,63г бензолсульфохлориду.

Продовжують перемішувати при температурі 5°C протягом 15хв., потім температуру реакційної суміші піднімають до 20°C протягом 45хв.

Розбавляють за допомогою дихлорметану, промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім фосфатним буферним розчином із рН=7,0, потім насиченим розчином хлориду натрію у воді. Сушать над сульфатом магнію і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 4,5г сирого продукту, що хроматографують на силікагелі з елюванням сумішшю 90/10 дихлорметану і етилацетату.

Також виділяють 4,06г 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-(фенілметил)ового ефіру транс-4-[(фенілсульфоніл)аміно]-1,2-піролідиндикарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{23}H_{28}N_2O_6S$  (M=460,552г), що відповідає виходу 95%.

Змішують 3,83г (8,31ммоль) одержаного раніше сульфонаміду з 10мл безводного метанолу.

Розчин охолоджують до температури 0°C і додають при зазначеній температурі 8,2мл 10М розчину соляної кислоти в метанолі.

Залишають перемішувати при температурі 0°C протягом 5хв., потім температуру підвищують до кімнатної.

Через 30хв. випарюють метанол при зниженому тиску, розчиняють кілька разів у метанолі, потім у дихлорметані. Потім перекристалізують гідрохлорид з етилового ефіру.

Таким чином одержують 3,2г гідрохлориду фенілметилового ефіру транс-4-[(фенілсульфоніл)аміно]-2-піролідиндикарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{18}H_{20}N_2O_4S$ , HCl (M=396,896г), що відповідає виходу 96%.

Змішують 2,78г (7ммоль) одержаного раніше гідрохлориду в інертній атмосфері з 28мл дихлорметану.

Потім охолоджують до температури від 0 до 5°C, потім додають 2,15мл ТЕА.

Продовжують перемішувати протягом 15хв. при температурі в інтервалі від 0 до 5°C, потім додають 0,46мл дифосгену.

Зазначену температуру підтримують протягом 4хв., потім додають 10%-ний водний розчин винної кислоти, розбавляють дихлорметаном, декантують, промивають насиченим розчином хлориду натрію у воді, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску.

Таким чином одержують 3,1г олії жовтого кольору, що очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 9/1.

Виділяють 1,82г фенілметилового ефіру транс-1-(хлоркарбоніл)-4-[(фенілсульфоніл)аміно]-2-піролідиндикарбонової кислоти із загальною фо-

рмулою  $C_{19}H_{19}ClN_2O_5S$  ( $M=422,89g$ ), що відповідає виходу 61%.

Змішують 1,81г (4,28ммоль) одержаного раніше карбамоїлхлориду в інертній атмосфері і 31мл тетрагідрофурану.

Одержаний розчин охолоджують до температури  $-70^{\circ}C$ , потім при зазначеній температурі протягом 10хв. додають 4,7мл 1М розчину біс(триметилсиліл)аміду лігію в тетрагідрофурані.

Перемішують протягом 45хв. при температурі  $-70^{\circ}C$ , потім підвищують температуру до  $0^{\circ}C$ . Реакційну суміш витримують при зазначеній температурі протягом 2год. 30хв.

Потім додають 295мкл оцтової кислоти.

Розбавляють дихлорметаном, потім промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, фосфатним буферним розчином із  $pH=7$  і насиченим розчином хлориду натрію у воді.

Сушать над сульфатом магнію і упарюють досуха при зниженому тиску.

Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан/етилацетат 95/5.

Таким чином одержують 244мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{19}H_{18}N_2O_5S$  ( $M=386,429g$ ), що відповідає виходу 14%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 400МГц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

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

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

Мас-спектр (електророзпилення з позитивною іонізацією)  $m/z$ :  $[2M+Na]^+=795$ ,  $[M+Na+CH_3CN]^+=450$ ;  $[M+Na]^+=409$ ;  $[M+H]^+=387$ .

Приклад 9

Фенілметилловий ефір транс-3-бензоїл-4-метил-2-оксо-1,3-діазабіцикло[2.2.1]-гептан-6-карбонової кислоти

Змішують в інертній атмосфері 18,69г (58,52ммоль) 1-(1, 1-диметилетил)ового і 2-(фенілметил)ового ефіру 4-оксо-1,2-піролідиндикарбонової кислоти [наводиться у Chem. Pharm. Bull. 43(8)1302-1306 (1995)] із загальною формулою  $C_{17}H_{21}NO_5$  ( $M=319,361g$ ) і 500мл безводного етилового ефіру.

Додають до одержаного розчину суспензію 10г  $SeCl_3$  у 50мл безводного етилового ефіру.

Перемішують суспензію протягом 30хв. при температурі  $20^{\circ}C$ , потім охолоджують до  $-60^{\circ}C$ .

Далі додають 20мл 3М розчину  $MeMgBr$  в етиловому ефірі.

Залишають взаємодіяти протягом 1год. при температурі  $-60^{\circ}C$ , потім протягом 30хв. підвищують температуру до  $0^{\circ}C$ . Нейтралізують 10%-ним водним розчином  $NH_4Cl$ . Екстрагують дихлорметаном, фільтрують, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом магнію і упарюють досуха при зниженому тиску.

Таким чином одержують 19,33г олії, яку очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/бутилметилловий ефір 90/10.

Одержують 7,21г 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-(фенілметил)ового ефіру цис-4-гідрокси-4-метил-

1,2-піролідиндикарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{18}H_{25}NO_5$  ( $M=335,404g$ ) з виходом 36%, а також 2,5г епімерного спирту.

Змішують в інертній атмосфері 3,17г (9,45ммоль) раніше одержаної сполуки і 70мл дихлорметану. Охолоджують до температури  $5^{\circ}C$  і краплями додають 2,3мл ТЕА, потім 1,28мл метансульфонілхлориду.

Перемішують протягом 45хв. при температурі  $5^{\circ}C$ .

Промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім фосфатним буферним розчином із  $pH 7$ , потім водою.

Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і упарюють досуха при зниженому тиску.

Таким чином одержують 3,9г олії, яку очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 90/10.

Одержують 2,75г 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-(фенілметил)ового ефіру цис-4-метил-4-[(метилсульфоніл)окси]-1,2-піролідиндикарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{19}H_{27}NO_7S$  ( $M=413,494g$ ), що відповідає виходу 70%.

Одержують розчин з 2,54г (6,14ммоль) одержаного раніше мезилату в 40мл диметилформаміду.

Потім при температурі  $20^{\circ}C$  додають 519мг (7,98ммоль)  $NaN_3$ , нагрівають до  $50^{\circ}C$  протягом 2год. Після охолодження, виливають у 250мл води і екстрагують 250мл дихлорметану. Органічну фазу промивають водою. Сушать над сульфатом магнію і упарюють досуха при зниженому тиску.

Одержують 2,4г сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан/етилацетат 95/5.

Таким чином одержують 1,66г 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-(фенілметил)ового ефіру транс-4-азидо-4-метил-1,2-піролідиндикарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{18}H_{24}N_4O_4$  ( $M=360,42g$ ), (титр приблизно 30%ваг.), що відповідає виходу приблизно 25%.

Розчиняють 1,85г одержаного раніше азиду (тобто приблизно 1,7ммоль) у 18мл толуолу.

Потім додають при температурі  $20^{\circ}C$  1,38мл  $Bu_3SnH$  і 84мг  $AIBN$ .

Температуру доводять до  $75^{\circ}C$  і підтримують її протягом 2год.

Випарюють толуол і повторно розчиняють у етилацетаті. Додають насичений водний розчин фториду калію і перемішують протягом 30хв. при кімнатній температурі.

Фільтрують через кларсель, декантують і сушать органічну фазу над сульфатом магнію.

Після випарювання розчинника при зниженому тиску, одержують 3г олії, яку хроматографують на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/метанол 9/1.

Одержують 560мг 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-(фенілметил)ового ефіру транс-4-аміно-4-метил-1,2-піролідиндикарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{18}H_{26}N_2O_4$  ( $M=334,419g$ ). Вихід кількісний.

Змішують в інертній атмосфері 578мг (1,72ммоль) одержаного раніше аміну в 30мл дихлорметану.

Охолоджують до температури  $5^{\circ}C$  і додають

краплями 290мкл ТЕА, потім 240мкл хлористого бензоїлу.

Продовжують перемішування при температурі 5°C протягом 30хв.

Розбавляють дихлорметаном, промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, насиченим водним розчином карбонату натрію, потім водою, органічну фазу сушать над сульфатом магнію і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 950мг олії, яку очищають хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 90/10.

Таким чином одержують 732мг 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-(фенілметил)ового ефіру транс-4-(бензоїламіно)-4-метил-1,2-піролідиндикарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{25}H_{30}N_2O_5$  ( $M=438,528$ ), що відповідає виходу 97%.

Розчиняють 636мг (1,45ммоль) одержаного раніше аміду в 1,9мл етилацетату, охолоджують до температури від 0 до 5°C на бані з льодом, потім додають 3,2мл 4,6М розчину хлористого водню в етилацетаті.

Підвищують температуру до 20°C, потім через 1 годину розчинник випарюють при зниженому тиску.

Потім гідрохлорид перекристалізують з етилового ефіру.

Таким чином одержують 570мг гідрохлориду транс-4-(бензиламіно)-4-метил-2-піролідинкарбоксилату фенілметилу із загальною формулою  $C_{20}H_{22}N_2O_3$ , HCl ( $M=374,87$ ) у вигляді порошку білого кольору. Вихід, таким чином, є кількісним.

Розчиняють в інертній атмосфері 100мг (0,267ммоль) одержаного раніше гідрохлориду в 1,5мл дихлорметану.

Охолоджують до температури від 0 до 5°C, потім додають 90мкл ТЕА.

Перемішують протягом 15хв. при температурі 5°C, потім додають 20мкл дифосгену.

Продовжують перемішувати протягом 30хв. при температурі 5°C.

Потім обробляють 10%-ним водним розчином винної кислоти, екстрагують дихлорметаном, органічну фазу промивають насиченим розчином хлориду натрію у воді, сушать над сульфатом магнію і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 130мг олії, яку очищають хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 9/1.

Таким чином одержують 72мг фенілметилового ефіру транс-4-(бензоїламіно)-1-(хлоркарбоніл)-4-метил-2-піролідиндикарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{21}H_{21}N_2O_4Cl$  ( $M=400,865$ ), що відповідає виходу 67%.

Розчиняють 373мг (0,930ммоль) одержаної раніше сполуки в 9мл тетрагідрофурану.

Потім розчин охолоджують до температури -70°C і додають протягом 5хв. 1мл 1М розчину біс(триметилсиліл)аміду літію в тетрагідрофурані.

Реакційну суміш залишають нагріватись до температури 0°C протягом 45хв., потім додають 69мкл оцтової кислоти.

Потім розбавляють дихлорметаном, промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти,

потім фосфатним буферним розчином із рН=7,0 і насиченим розчином хлориду натрію у воді.

Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, упарюють досуха при зниженому тиску, щоб одержати 330мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 98/2, що містить 0,1% об. ТЕА.

Таким чином одержують 123мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{21}H_{20}N_2O_4$  ( $M=364,404$ ), що відповідає виходу 36%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300МГц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

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

$^{13}C$  ( $CHCl_3$ ): 1776, 1745, 1682; 1601, 1580, 1498  $cm^{-1}$ .

Мас-спектр (електророзпилення з позитивною іонізацією) m/z:  $[2M+Na]^+=751$ ;  $[2M+H]^+=729$ ;  $[M+Na]^+=387$ ;  $[M+H]^+=365$ .

Приклад 10

1-пропенілтрифенілфосфонієва сіль фенілметилового ефіру транс-2-оксо-3-(сульфокси)-1,3-діазабіцикло[2.2.1]гептан-6-карбонової кислоти

Розчиняють в інертній атмосфері 15г (46,71ммоль) 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-(фенілметил)ового ефіру цис-4-гідрокси-1,2-піролідинкарбонової кислоти (промисловий продукт) із загальною формулою  $C_{17}H_{23}NO_5$  ( $M=321,377$ ) у 255мл безводного дихлорметану.

До розчину додають 5,42мл 2,6-лутидину. Охолоджують до температури -70°C, потім протягом 5хв. вводять 8,25мл ангідриду трифторметансульфокислоти.

Перемішують протягом 10хв. при температурі -70°C, потім вводять при -70°C 4,43г О-алілгідроксиламіну.

Потім реакційну суміш залишають при кімнатній температурі протягом 27год.

Розбавляють дихлорметаном, потім промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  і водою.

Органічну фазу сушать над сульфатом натрію і випарюють розчинник при зниженому тиску.

Таким чином одержують 23г сирого олії, яку очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш дихлорметан/етилацетат у градієнті 95/5,90/10, потім 80/20.

Одержують 7,18г 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-(фенілметил)ового ефіру транс-4-[(2-пропенілокси)аміно]-1,2-піролідиндикарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{20}H_{28}N_2O_5$  ( $M=376,456$ ), що відповідає виходу 40%.

3,25г (8,63ммоль) раніше одержаної сполуки розчиняють у 3,5мл етилацетату.

Охолоджують до температури від 0 до 5°C, потім додають 19мл 4,6М розчину хлористого водню в етилацетаті.

Залишають взаємодіяти, перемішуючи при температурі від 0 до 5°C протягом 40хв.

Розчинник випарюють при зниженому тиску, потім розчиняють кілька разів у діетиловому ефірі і збирають рідину над осадом.

Таким чином одержують 2,54г гідрохлориду у

вигляді осаду білого кольору, який розчиняють у 55мл дихлорметану при перемішуванні. Додають 7,3мл 2н. гідроксиду натрію. Після декантування органічну фазу сушать над сульфатом натрію.

Дихлорметан випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 2,12г фенілметилового ефіру транс-4-[(2-пропенілокси)аміно]-2-піролідинкарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{15}H_{20}N_2O_3$  ( $M=276,337$ ) у вигляді олії з виходом 89%.

Розчиняють в інертній атмосфері 4,14г (15ммоль) раніше одержаної сполуки в 1,5л ацетонітрилу.

Охолоджують до температури від 0 до 5°C і додають 1,14мл дифосгену. Перемішують протягом 15хв., потім послідовно додають 4,6мл TEA і 1,83г DMAP у 80мл ацетонітрилу.

Температуру підвищують до кімнатної і залишають взаємодіяти протягом 26год., потім половиною розчинника випарюють при зниженому тиску.

Далі обробляють 10%-ним розчином винної кислоти, потім екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу промивають насиченим розчином хлориду натрію у воді, сушать над сульфатом магнію і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 43г сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 90/10, з додаванням 0,1% TEA.

Одержують 312мг фенілметилового ефіру транс-2-оксо-3-(2-пропенілокси)-1,3-діазабіцикло[2.2.1]гептан-6-карбонової кислоти із загальною формулою  $C_{16}H_{18}N_2O_4$  ( $M=302,33$ ), що відповідає виходу 7%.

Розчиняють в інертній атмосфері 70,2г (0,232ммоль) раніше одержаної сполуки в 2,3мл дихлорметану. Потім вводять 26,5мкл оцтової кислоти і 134мг  $Pd(P(Ph)_3)_4$ .

Залишають взаємодіяти протягом 40хв. при кімнатній температурі, потім знижують температуру до -20°C і додають 2,96мл 0,314М розчину комплексу  $SO_3$ -піридин. Залишають взаємодіяти протягом 2,5 години, потім додають дихлорметан і реакційну суміш випарюють при зниженому тиску. Потім розчиняють у 40мл дихлорметану і промивають 5мл води. Відокремлюють органічну фазу і сушать над сульфатом натрію, потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 280мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням послідовно сумішшю дихлорметан/ацетон 80/20 з додаванням 0,1% TEA, потім сумішшю дихлорметан/ацетон 50/50 з додаванням 0,1% TEA.

Одержують 34,0мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{34}H_{33}N_2O_7SP$  ( $M=644,689$ ) у вигляді олії жовтого кольору з виходом 23%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 400Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

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

Мас-спектр (електророзпилення з негативною і

позитивною іонізацією) m/z:

$[M_{аніон}]^- = 341$

$[M_{катион}]^+ = 303$

Приклад 11

1-пропенілтрифенілфосфонієва сіль метилового ефіру транс-2-оксо-3-(сульфокси)-1,3-діазабіцикло[2.2.1]гептан-6-карбонової кислоти

Повторюють умови прикладу 10, взявши як вихідне 207мг 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-метилового ефіру цис-4-гідрокси-1,2-піролідинкарбонової кислоти.

Таким чином одержують 12мг цільового продукту із загальною формулою  $C_7H_{10}N_2O_7S$  ( $M=266,231$ ).

Мас-спектр (електророзпилення з негативною і позитивною іонізацією) m/z:

$[M_{аніон}]^- = 265$

$[M_{катион}]^+ = 303$

Приклад 12а

Дифенілметилловий ефір транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

Змішують в інертній атмосфері 8мл дихлорметану і 347мг (1ммоль) гідрохлориду дифенілметилового ефіру цис-5-гідрокси-3-піперидинкарбонової кислоти [наводиться у Acta Chem. Scand. Ser. B 35(4) 289-294].

Охолоджують до температури 0°C, потім додають 346мкл TEA і 72мкл дифосгену.

Залишають взаємодіяти протягом 15хв., підтримуючи температуру 0°C, потім випарюють розчинник при зниженому тиску. Розчиняють у 25мл сухого толуолу. Фільтрують, щоб видалити гідрохлорид TEA.

До фільтрату додають 553мкл TEA і нагрівають до кипіння протягом 4год.

Потім розбавляють етилацетатом і промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім насиченим розчином хлориду натрію у воді і сушать органічну фазу над сульфатом магнію.

Потім упарюють при зниженому тиску і одержують 339мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю толуол/етилацетат 70/30.

Таким чином одержують 146мг цільової сполуки ( $M=337,378$ ), що відповідає виходу 43%:

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 250Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

2,15 (ddd) і 2,73 (д кв):  $N-CH_2-CHO-CH_2$ ; 2,92 (тт):  $O_2C-CH-$ ; 3,00 (д) і 3,45 (д):  $N-CH_2-CHO$ ; 3,48 (дд) і 4,07 (дд):  $N-CH_2-CH-CO_2$ ; 4,79 (дт):  $N-CH_2-CHO$ ; 6,90 (с):  $CO_2-CH-(C_6H_5)_2$ ; 7,33 (м):  $(C_6H_5)_2$ .

$^1C$  ( $CHCl_3$ ): 1792, 1734; 1600, 1585, 1497  $cm^{-1}$ .

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

Приклад 12b

Транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонова кислота

Змішують 320мг сполуки, одержаної в прикладі 12а, 17мл ацетону і 70мг 20%-ного Pd/C як катализатора.

Перемішують в атмосфері водню при нормальному тиску.

Через 2год. 30хв. знову додають 70мг катализатора і залишають взаємодіяти протягом 1год. 30хв., потім фільтрують реакційну суміш.

Розчинник випарюють при зниженому тиску і таким чином одержують 350мг сирого продукту,



що перекристалізують з пентану.

Фільтрують і, таким чином, одержують 158мг цільового продукту із загальною формулою  $C_7H_9NO_4$  ( $M=171,154$ ) у вигляді твердої речовини сірого кольору. Вихід 89%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР (ДМСО, 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

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

$^1C$  (вазелинове масло): 1782, 1692  $cm^{-1}$ .

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

Приклад 12с

(4-нітрофеніл)метиловий ефір транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

Змішують в інертній атмосфері 30мг (0,175ммоль) кислоти, одержаної в прикладі 12b, і 0,5мл дихлорметану. Потім додають 26,8мг 4-нітробензилового спирту, 2,2мг DMAP і 37мг EDCI.

Залишають взаємодіяти протягом 2год. при кімнатній температурі.

Потім органічну фазу розбавляють дихлорметаном, промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти і фосфатним буферним розчином із рН 7.

Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію і випарювання розчинника при зниженому тиску одержують 57мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю толуол/етилацетат 85/15.

Потім продукт перекристалізують із суміші етилового ефіру і пентану і одержують 34мг кристалів білого кольору цільової сполуки ( $M=306,277$ ). Вихід складає 63,5%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

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

$^1C$  ( $CHCl_3$ ): 1799, 1789, 1741; 1609, 1526, 1495  $cm^{-1}$ .

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

Приклад 13

6-(Фенілметил)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он

Стадія А:

До розчину 20,71г 3-амінопіридину в 200мл хлориду метилену додають при температурі від 0 до 5°C 30,7мл ТЕА. Потім краплями додають протягом 15хв. 25,5мл хлористого бензоїлу і залишають при кімнатній температурі. Через 1 годину при перемішуванні промивають водою, потім насиченим розчином бікарбонату натрію, потім органічну фазу сушать над сульфатом натрію і випарюють розчинник при зниженому тиску. Одержують 42,29г цільового продукту у вигляді кристалів ( $M=198,226$ ).

Стадія В:

До розчину 10г продукту, одержаного на стадії А, у 200мл метанолу додають 4,3мл концентрованої соляної кислоти і 500мг 5%-ного родію на гід-

роксиді алюмінію. Гідрують в атмосферу водню з тиском 60-110бар протягом 15год.

Реакційну суміш фільтрують, ополіскують метанолом, потім фільтрат концентрують при зниженому тиску. Гідрохлорид наведеного продукту одержують у суміші з 10%-ним гідрохлоридом вихідного продукту.

Розчиняють продукт 250мл хлориду метилену і додають 1,1 еквівалента 1н. гідроксиду натрію. Після перемішування протягом 15хв. хлорид метилену декантують, органічну фазу промивають водою, сушать і упарюють при зниженому тиску. Залишок хроматографують на силікагелі з елююванням сумішшю хлорид метилену-метанол-триетиламін 92/8/3.

Одержують 7,4г цільового продукту у вигляді кристалів з виходом 72%.

Стадія С: N-(фенілметил)-3-піперидинамін

Розчиняють 20г продукту, одержаного як описано на стадії В, у 600мл 1,2-диметоксигетану. До розчину протягом 30хв. додають 14,86г алюмогідриду літію. Нагрівають при перемішуванні в інертному газі при температурі 75-80°C протягом 16 годину, потім охолоджують до температури 0°C і протягом 45хв., стежачи за тим, щоб температура не перевищувала 12°C, додають 11мл води. Перемішують протягом 10хв., фільтрують і залишок промивають хлоридом метилену. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Одержують 17,8г цільового продукту у вигляді олії, що переганяють при зниженому тиску (температура кипіння: 114-121°C/0,8мбар). Одержують 16г цільового продукту з виходом 86%.

Стадія D: 6-(фенілметил)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он

Розчиняють 1,06г продукту, одержаного на стадії С, у 28см<sup>3</sup> толуолу, потім охолоджують до 0°C і додають в інертному газі 337мкл дифосгену. Підвищують температуру і витримують 2год. при температурі 20°C. Концентрують при зниженому тиску, потім залишок хроматографують на силікагелі з елююванням послідовно сумішшю хлорид метилен-ацетон 95/5, потім 80/20 і, нарешті, сумішшю хлорид метилену-метанол-триетиламін 92/8/3 і одержують 362мг цільового продукту  $C_{13}H_{16}N_2O$  ( $M=216,85$ ) з виходом 30%.

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

$^1C$  ( $CHCl_3$ ): 1718; 1498  $cm^{-1}$ .

Приклад 14

6-бензоїл-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он

Стадія А: 3-(бензиламіно)-1-піперидинкарбонова кислота

Розчиняють 5г продукту, одержаного на стадії В прикладу 13, у 1,25л безводного толуолу в атмосфері азоту, потім додають 3,4мл ТЕА і вводять при температурі від 0 до 5°C протягом 3хв. 1,47мл дифосгену. Через 20хв. при температурі від 0 до 5°C її підвищують до 20°C, підтримують при перемішуванні протягом 75хв., потім розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок хроматографують на силікагелі з елююванням сумішшю хлорид метилен-ацетон 8/2. Одержують 3,44г цільового продукту (вихід 52,6%).

Стадія В: 6-бензоїл-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он

Вводять в атмосфері азоту 48мг гідриду на-

трію у вигляді 50%-ний дисперсії в олії і 20мл ТГФ. Охолоджують до температури від 0 до 5°C, потім додають в один прийом 266мг продукту, одержаного на стадії А.

Температуру підвищують до кімнатної, потім додають 60мл оцтової кислоти і 10мл фосфатного буферного розчину з рН 7.

Далі додають небагато етилацетату, потім декантують і повторно екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, потім розчинники випарюють при зниженому тиску.

Сирий продукт хроматографують на силікагелі з елюванням з додаванням 2%-ного ацетону.

Таким чином одержують 143мг цільового продукту  $C_{13}H_{12}N_2O_2$  (M: 228,25г). Вихід 62%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 250Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

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

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

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

Приклад 15

7-Оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-6-оцтова кислота

Стадія А: 5-[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]-1,6-діазабіцикло[3-2-1]октан-7-он

Вміщують в атмосферу азоту 843мг літію і конденсують при температурі -70°C 320мл аміаку. Додають при температурі -70°C протягом 10хв. 7,56г (34,8ммоль) продукту, одержаного в прикладі 13, у 160мл тетрагідрофурану.

Перемішують протягом 5хв., потім аміак відганяють у потоці азоту, повільно підвищуючи температуру до 20°C. В одержану суспензію повільно додають при 20°C 7,9г (1,1-диметилетил)диметилсилілхлориду в 10см<sup>3</sup> тетрагідрофурану, потім перемішують протягом 10хв. Далі додають 160см<sup>3</sup> етилацетату, потім 60см<sup>3</sup> 10%-ного водного розчину винної кислоти. Декантують, повторно екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію і розчинник випарюють при зниженому тиску. Одержану олію хроматографують на силікагелі з елюванням хлоридом метилену, що містить 10% води, потім сумішшю хлорид метилен-ацетон 8/2 і одержують 3,04г цільового продукту (вихід: 36,2%).

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 250Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

0,21 (с) і 0,40 (с):  $SiCH_3$ ; 0,97 (с):  $Si(t)Bu$ ; 1,5-1,8 (м) і 2,07 (м):  $N-CH-CH_2-CH_2-$ ; 2,85 (д) і 3,32 (м):  $CH-CH_2-N$ ; 2,93 (дт) і 3,32 (м):  $CH_2-CH_2-N$ ; 3,65 (м):  $CH-N$ .

$^1C$  ( $CHCl_3$ ): 1710; 842  $cm^{-1}$ .

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

Стадія В: Фенілметиловий ефір 7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-6-оцтової кислоти

Розчиняють в атмосфері азоту 1,44г (5,99ммоль) продукту, одержаного на стадії А, у 14,4мл тетрагідрофурану, потім додають 941 мкл фенілметилового ефіру бромцтової кислоти і потім краплями 6мл 1М розчину фториду тетра-н-бутиламонію в тетрагідрофурані. Перемішують 10хв. при температурі 20°C, потім розбавляють

15мл етилацетату і додають 5мл водного фосфатного буферного розчину з рН=7. Декантують, повторно екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок у вигляді олії хроматографують на силікагелі з елюванням сумішшю хлорид метилен-ацетон 8/2 з додаванням 10% води. Одержують 140мг цільового продукту. Вихід складає 9%.

$^1C$  ( $CHCl_3$ ): 1746; 1720  $cm^{-1}$ .

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

Стадія С: 7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-6-оцтова кислота

Розчиняють 137мг продукту, одержаного на стадії В, у 1,5мл етилацетату, потім до розчину додають 14мг 10%-ного Pd/C і вміщують в атмосферу водню. Через 15хв. знову додають 15мг Pd/C і перемішують протягом 15хв. Каталізатор відфільтровують, ополіскують етилацетатом, потім ацетоном і метанолом і розчинник випарюють при зниженому тиску. Одержують сумарно 68мг сирого продукту, що перекристалізують з ефіру. Одержують 58мг цільового продукту із загальною формулою  $C_{15}H_{18}N_2O_3$  (M=274,321г). Вихід складає 63%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 400Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

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

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

Приклад 16

7-оксо-N-феніл-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-6-карбоксамід

Змішують в інертному газі 1мл тетрагідрофурану і 99мг (0,41ммоль) сполуки, одержаної на стадії А прикладу 15.

Додають послідовно 50мкл фенілізоціанату, потім 450мкл 1М розчину фториду тетрабутиламонію в ТГФ.

Залишають взаємодіяти протягом 10хв., потім розбавляють етилацетатом, промивають водою. Декантують, органічну фазу сушать над сульфатом магнію. Розчинник випарюють при зниженому тиску. Зазначеним чином одержують 140мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі, взявши як елюент суміш дихлорметан/етилацетат 90/10.

Одержують 21мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{13}H_{15}N_3O$  (M=245,283г), що відповідає виходу 20%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 250Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

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

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

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

Приклад 17а

6-[1-(Фенілметил)-1Н-тетразол-5-іл]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он

Вміщують в інертному газі 480мг (2ммоль)

сполуки, одержаної на стадії А прикладу 15.

Потім додають розчин 712мг 5-фторо-1-(фенілметил)-1Н-тетразолу в 1,5мл тетрагідрофурану, потім 2мл 1М розчину фториду тетрабутиламонію в ТГФ. Залишають взаємодіяти протягом 1хв.

Потім розбавляють етилацетатом, промивають водою, декантують. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 1,06г маслянистого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі сумішшю дихлорметан/етилацетат 90/10.

Таким чином одержують 143мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{14}H_{16}N_4O$  ( $M=284,324$ ) у вигляді аморфного продукту білого кольору. Вихід складає 25%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 250Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,80 (м), 2,04 (м) і 2,67 (м): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,83 (д), 2,85 (дм), 3,10 (дд) і 3,44 (дд): CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>; 3,99 (м): CH-N; 5,63 і 5,88 [AB]: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>; 7,18 (м) і 7,32 (м): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Приклад 17b

6-(1Н-тетразол-5-іл)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он

Змішують 120мг продукту, одержаного в прикладі 17a, і 2,4мл суміші метанол/етилацетат 90/10, потім додають 2,4мл ТГФ до одержання прозорого розчину.

Далі додають 24мг 10%-ного Pd/C як катализатор і перемішують в атмосфері водню. Після 3год. взаємодії катализатор відфільтровують, ополіскують сумішшю тетрагідрофуран/метанол, потім розчинник випарюють при зниженому тиску. Далі продукт перекристалізують з етилового ефіру.

Таким чином одержують 72мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_7H_{10}N_6O$  ( $M=194,198$ ) у вигляді продукту білого кольору у вигляді кристалів. Вихід складає 88%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР (ДМСО, 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,63 (м), 1,89 (м) і 2,07 (м): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,14-3,20 (м) і 3,43 (м): CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>; 4,51 (м): CH-N.

$^13C$  (вазелинове масло): 1744; 1594  $cm^{-1}$ .

Мас-спектр (EI) m/z:  $[M]^+$  = 194,165, 124, 111, 98, 83, 68, 56, 41.

Приклад 18

6-ацетил-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он

Розчиняють у 1,4мл ТГФ 140мг (0,582ммоль) сполуки, одержаної на стадії А прикладу 15.

До одержаного розчину послідовно додають 55мкл оцтового ангїдриду, потім 0,58мл 1М розчину фториду тетрабутиламонію в ТГФ.

Потім розбавляють етилацетатом, промивають водою, декантують, органічну фазу сушать над сульфатом магнію, потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 116мг сирії олії, яку хроматографують на силікагелі з використанням суміші дихлорметан/ацетон 80/20.

Таким чином одержують 18мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_8H_{12}N_2O_2$  ( $M=168,196$ ), що відповідає виходу 18%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР (ДМСО, 300Мгц), хімічні зру-

шення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,65-2,20 (м): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,54 (с): CH<sub>3</sub>CO-N; 2,83 (д), 3,33 (дм), 3,10 (м) і 3,45 (дд) CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>; 4,55 (м): O=C-N-CH.

$^13C$  ( $CHCl_3$ ): 1758, 1696  $cm^{-1}$ .

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

Приклад 19a

6-(Фенілметокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он

Розчиняють 44,02г (0,22ммоль) 1,1-диметилового ефіру 3-оксо-1-піперидинкарбонової кислоти ( $C_{10}H_{17}NO_3$ ,  $M=199,251$ ) [наводиться у J. Med. Chem. 1986, 29, 224-229] у 440мл етанолу.

Потім додають 38,79г гідрохлориду О-бензилгідроксиламіну. Далі краплями до суспензії додають 54мл піридину.

Залишають взаємодіяти, перемішуючи протягом 4год. при температурі приблизно 25°C, потім розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок розчиняють у суміші дихлорметану і етилацетату, потім фільтрують і споліскують фільтр дихлорметаном, далі сумішшю дихлорметану і етилацетату. Потім фільтрат упарюють досуха при зниженому тиску.

Таким чином одержують 69,8г прозорої олії жовтого кольору, що очищають хроматографією на силікагелі. Як елюент використовують суміш циклогексан/етилацетат 80/20.

Одержують 57,21г 1,1-диметилового ефіру 3-[(фенілметокси)іміно]-1-піперидинкарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{17}H_{24}N_2O_3$  ( $M=304,39$ ) у вигляді олії блідо-жовтого кольору. Вихід складає 85%.

Розчиняють 24,82г (0,0815ммоль) одержаного раніше оксиму в 163мл етанолу, охолодженого до температури -10°C під азотом. Потім додають 25мл комплексу боран-піридин, а далі краплями протягом 1 годину 15хв. додають 204мл 2н. соляної кислоти. Розчин перемішують протягом 1год. 15хв. при температурі -5°C, потім промивають 100мл насиченого розчину бікарбонату натрію і далі маленькими порціями додають 35г карбонату натрію, доводячи рівень pH до 7-8.

Реакційну суміш екстрагують етилацетатом.

Органічні фази поєднують, сушать над сульфатом натрію, розчинник випарюють при зниженому тиску. Таким чином одержують 39,0г безбарвної маслянистої рідини, що розчиняють у 400мл етилацетату.

Розчин промивають водним розчином 0,05н. соляної кислоти, потім органічні фази поєднують і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Одержують 35,5г безбарвної маслянистої рідини, що очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 95/5, потім сумішшю дихлорметан/етилацетат 80/20.

Таким чином одержують 17,89 1,1-диметилового ефіру 3-[(фенілметокси)аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{17}H_{26}N_2O_3$  ( $M=306,41$ ) у вигляді безбарвної олії. Вихід складає 72%.

Розчиняють 6,72г (21,9ммоль) одержаного раніше піперидину в 22мл етилацетату, охолодженого до -10°C. Протягом 30хв. краплями додають

28мл 4,0М розчину безводної хлористоводневої кислоти в етилацетаті.

Через 1 годину при температурі 0°C додають 40мл етилового ефіру, залишок дигідрохлориду відфільтровують і промивають етиловим ефіром.

Таким чином одержують 3,87г твердої речовини білого кольору.

Кристалізацією фільтрату одержують ще 1,80г цільового продукту.

Одержаний продукт вміщують у 60мл 1н. гідроксиду натрію і 120мл етилацетату. Після декантування водну фазу насичують хлоридом натрію, потім екстрагують два рази етилацетатом. Органічні фази поєднують і сушать над сульфатом магнію, потім упарюють досуха при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 3,67г N-(фенілметокси)-3-піперидіаміну із загальною формулою  $C_{12}H_{18}N_2O$  (M=206,29г), що відповідає виходу 81%.

Розчиняють 518мг (2,5ммоль) одержаної ранише сполуки в 5мл безводного дихлорметану, потім додають 0,5мл ТЕА.

Одержану білувату суспензію охолоджують до -65°C, потім протягом 15хв. додають 12,5мл 0,10М розчину дифосгену в дихлорметані.

Після взаємодії протягом 45хв. безбарвний розчин розбавляють 15мл дихлорметану і обробляють 15мл води.

Суміш декантують, потім водну фазу екстрагують 20мл дихлорметану.

Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію, потім концентрують досуха при зниженому тиску. Таким чином одержують олію блідожовтого кольору, яку очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю етилацетату 90/10, потім сумішшю дихлорметан/етилацетат 80/20.

Таким чином одержують 196мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{13}H_{16}N_2O_2$ , (M=232,28г) у вигляді безбарвної олії. Вихід складає 34%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,59 (м) і 1,93-2,18 (м): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,73 (дт), 2,94 (дт), 3,17 (дт) і 3,40 (дд): CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>; 3,29 (т): N-CH; 4,89 (д): N-O-CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,38: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

$^1C$  ( $CHCl_3$ ): 1747; 1498  $cm^{-1}$ .

Мас-спектр (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 232, 91.

Приклад 19b

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

Розчиняють 95мг (0,41ммоль) сполуки, одержаної в прикладі 19a, у 5мл метанолу, додають 8мг 10%-ного Pd/C, потім суспензію вміщують в атмосферу водно при нормальному тиску протягом 1год. при температурі 25°C, далі каталізатор відфільтровують.

Після випарювання розчинника при зниженому тиску одержують 70мг кристалів білого кольору.

Кристали розчиняють у 2мл безводного дихлорметану. Розчин охолоджують до -10°C під азотом. Далі додають 70мкл піридину, потім 40мкл оцтового ангідриду і перемішують протягом 20хв. Концентрують при зниженому тиску і одержують 75мг кристалів білого кольору, що очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 80/20.

Одержують 49мг цільової сполуки (M=184,20г) у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід складає 65%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,60-2,2: N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,24 (с): CH<sub>3</sub>; 2,95 (д) і 3,54 (дм): N-CH<sub>2</sub>-CH; 3,07 (дт) і 3,54 (уш.дд): N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,94 (уш.т): O-C-N-CH.

$^1C$  ( $CHCl_3$ ): 1798; 1764  $cm^{-1}$ .

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

Приклад 19c

6-(Бензоїлокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он

Повторюють умови прикладу 19b, взявши як вихідне 205 мг сполуки, одержаної у прикладі 19a, і 200мг бензойного ангідриду.

Таким чином одержують 64мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{13}H_{14}N_2O_3$  (M=246,27г) з виходом 30%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 250Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,64-1,95 (м) і 2,10-2,35 (м): CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,02 (д) і 3,65 (дм): N-CH<sub>2</sub>-CH; 3,13 (дт) і 3,55 (уш.дд): N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 4,09 (уш.т): O=C-N-CH; 7,49 (м): 7,65 (тт); 8,12 (м): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

$^1C$  ( $CHCl_3$ ): 1774, 1756; 1602, 1585, 1495  $cm^{-1}$ .

Мас-спектр (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 246, 105, 77.

Приклад 19d

6-(1-оксопропокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он

Повторюють умови прикладу 19c, взявши як вихідне 163мг сполуки, одержаної в прикладі 19a, і 70мкл хлориду пропіонілу.

Таким чином одержують 17мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_9H_{14}N_2O_3$  (M=198,23г) з виходом 12%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,25 (т): O=C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; 1,65 (м), 1,78 (м) і 2,10 (м): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,52 (м) O=C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; 2,94 (д) і 3,55 (уш.д): N-CH<sub>2</sub>-CH; 3,07 (дт) і 3,48 (дд): N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,93 (м): N-CH<sub>2</sub>-CH.

$^1C$  ( $CHCl_3$ ): 1792; 1763  $cm^{-1}$ .

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

Приклад 19e

6-[[4-метилфеніл)сульфоніл]окси]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он

Повторюють умови прикладу 19d, взявши як вихідне 139мг сполуки, одержаної в прикладі 19a, і 126мг тозилхлориду.

Таким чином одержують 77мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{13}H_{16}N_2O_4S$  (M=296,35г) з виходом 44%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 250Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,55 і 2,99 (м): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,45 (с): CH<sub>3</sub>; 2,89 (д), 3,00 (дт), 3,29 (дт) і 3,39 (дд): CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>; 4,04 (м): N-CH; 7,35 і 7,91 [AA'BB'] CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>.

$^1C$  ( $CHCl_3$ ): 1775; 1599, 1495, 1383; 1193, 1180  $cm^{-1}$ .

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

Приклад 19f

6-[(Метилсульфоніл)окси]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он

Повторюють умови прикладу 19e, взявши як вихідне 211мг сполуки, одержаної на стадії 19a, і 80мкл мезилхлориду.

Таким чином одержують 50мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{17}H_{12}N_2O_4S$  ( $M=220,25$ ) з виходом 25%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 250МГц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

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

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

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

Приклад 19g

6-[[4-нітрофеніл]сульфоніл]окси]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он

Повторюють умови прикладу 19f, взявши як вихідне 270мг сполуки, одержаної в прикладі 19a, і 283мг 4-нітробензолсульфонілхлориду.

Таким чином одержують 205,5мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{12}H_{13}N_3O_6S$  ( $M=327,32$ ) з виходом 54%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 250МГц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

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

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

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

Приклад 20

6-[[4-метилфеніл]сульфоніл]аміно]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он

Розчиняють 5г (25,1ммоль) 1,1-диметилетилового ефіру 3-оксо-1-піперидинкарбонової кислоти [наводиться у J. Med. Chem. 1986, 29, 224-229] ( $C_{10}H_{17}NO_3$ ,  $M=199,251$ ) у 50мл дихлорметану.

Потім до розчину додають 4,67 тозилгідразину і залишають взаємодіяти протягом 2год. при перемішуванні, потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують з кількісним виходом 9,56г 1,1-диметилетилового ефіру 3-[2-[(4-метилфеніл)сульфоніл]гідразоно]-1-піперидинкарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{17}H_{25}N_3O_4S$  ( $M=367,47$ ).

Змішують в інертному газі 4,5г одержаної раніше сполуки (12,2ммоль), 90мл суміші метанол/тетрагідрофуран 50/50 і кілька кристаликів бромкрезолowego зеленого.

Далі додають 1,62г  $NaBH_3CN$ , охолоджують до температури від 0 до 5°C і вводять, підтримуючи рівень рН середовища в інтервалі від 3,8 до 5,4, 0,7 М розчину газоподібного хлориду водню в метанолі.

Залишають взаємодіяти протягом 2,5год.

Випарюють при зниженому тиску 2/3 розчинників, потім додають 200мл дихлорметану і промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію.

Органічну фазу сушать над сульфатом натрію і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 4,48г 1,1-диметилевого ефіру 3-[2-[(4-метилфеніл)сульфоніл]гідразоно]-1-піперидинкарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{17}H_{27}N_3O_4S$  ( $M=369,486$ ). Вихід складає 99%.

Змішують в інертному газі при температурі 0°C 4,48г одержаної раніше сполуки і 9мл етилацетату.

Додають 30мл 4М розчину газоподібного хлориду водню в етилацетаті. перемішують протягом 15хв., потім фільтрують і промивають гідрохлорид етилацетатом. Сушать при зниженому тиску і одержують 3,48г дигідрохлориду 2-(3-піперидинил)гідразиду 4-метилбензолсульфонової кислоти із загальною формулою  $C_{12}H_{19}N_3O_2S$ , 2HCl ( $M=342,289$ ). Вихід відповідає 84%.

Потім розчиняють 3,48г раніше одержаної сполуки і 5мл деіонізованої води. При інтенсивному перемішуванні додають 10,2мл водного розчину 2н. гідроксиду натрію.

Після 1-2хв. взаємодії утворюється осад. Далі перемішують протягом 10хв., потім осад відфільтровують і промивають водою, потім етилацетатом.

Одержану тверду речовину сушать при зниженому тиску.

Таким чином одержують 2,21г 2-(3-піперидинил)гідразиду 4-метилбензолсульфонової кислоти із загальною формулою  $C_{12}H_{19}N_3O_2S$  ( $M=269,328$ ). Відповідний вихід 81%.

Змішують в інертному газі 500мг (1,85ммоль) одержаного раніше аміну і 20мл тетрагідрофурану.

До одержаної суспензії додають при температурі в інтервалі від 0 до 5°C 112мкл дифосгену, потім 517мкл TEA і 23мг DMAP.

Залишають взаємодіяти при перемішуванні і підвищують температуру до 20°C.

Далі розбавляють етилацетатом, потім промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім демінералізованою водою.

Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Одержують 769мг сирого продукту, що розчиняють у 7мл дихлорметану і 517мкл TEA.

Залишають взаємодіяти на ніч при перемішуванні.

Розбавляють дихлорметаном, промивають водою, сушать над сульфатом натрію і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Одержану піну (395мг) очищають хроматографією на силікагелі з використанням суміші дихлорметан/етилацетат 80/20.

Одержують 44мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{13}H_{17}N_3O_2S$  ( $M=295,362$ ). Вихід відповідає 8%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 250МГц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

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

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

Мас-спектр (електророзпилення з позитивною іонізацією)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$ =318,  $[M+H]^+$ =296.

Приклад 21

6-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1,6-

діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он

Розчиняють у 3мл безводного дихлорметану 305мг (1,52ммоль) 1,1-диметилетилового ефіру 3-аміно-1-піперидинкарбонової кислоти [наводиться у J. Med. Chem. 1992, 35, 4334-4343], із загальною формулою  $C_{10}H_{20}N_2O_2$  (M=200,282г).

Далі додають 212мл ТЕА, потім охолоджують до 5°C і додають 278мг тозилхлориду. Перемішують, підвищуючи температуру до 20°C і залишають взаємодіяти протягом 2год.

Далі розбавляють дихлорметаном і промивають спочатку 10%-ним водним розчином винної кислоти, а потім буферним розчином із рН=7.

Розділяють і сушать органічну фазу над сульфатом магнію, потім випарюють розчинник при зниженому тиску. Таким чином одержують олія, що очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 9/1.

Одержують 440мг 1,1-диметил етилового ефіру 3-[[4-метилфеніл]сульфоніл]аміно-1-піперидинкарбонової кислоти [наводиться у J. Med. Chem. 1992, 35, 4334-4343] із загальною формулою  $C_{17}H_{26}N_2O_4S$ , (M=354,472г). Відповідний вихід 82%.

Суміш 425мг одержаної раніше сполуки і 2,1мл суміші трифтороцтова кислота/дихлорметан 50/50 охолоджують до температури від 0 до 5°C.

Витримують, перемішуючи, при температурі 5°C протягом 30хв.

Потім розчинник випарюють при зниженому тиску і одержують 403мг трифторацетату 4-метил-N-(3-піперидиніл)-бензолсульфонаміду із загальною формулою  $C_{14}H_{19}F_3N_2O_4S$  (M=368,377г).

Суспендують 228мг раніше одержаної сполуки в 2 мл метанолу. Обробляють надлишком смоли DOWEX 21K 20-50 Mesh, активованої гідроксидом натрію.

Фільтрують, ополіскують смолу в метанолі, потім фільтрат упарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 123мг 4-метил-N-(3-піперидиніл)-бензолсульфонаміду із загальною формулою  $C_{12}H_{18}N_2O_2S$  (M=254,353г).

Розчиняють в інертному газі 118мг раніше одержаного аміну в 1,2мл дихлорметану.

Далі послідовно вводять 98мл ТЕА, потім 28мл дифосгену. Залишають взаємодіяти при перемішуванні протягом 30хв. при температурі від 0 до 5°C. Розбавляють дихлорметаном, органічну фазу промивають 10%-ним розчином винної кислоти, потім водою. Після сушіння над сульфатом натрію, фільтрування і випарювання розчинника при зниженому тиску сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, взявши як елюент суміш дихлорметан/ацетон 95/5.

Таким чином одержують 112мг хлориду 3-[[4-метилфеніл]сульфоніл]аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{13}H_{17}ClN_2O_3S$  (M=316,308г). Вихід складає 76%.

В інертній атмосфері змішують 10мг гідриду натрію (55-65%-на суспензія в олії) і 2мл безводного тетрагідрофурану.

Потім додають 71мг раніше одержаного продукту.

Перемішують при кімнатній температурі протягом 15хв., потім додають 12мл оцтової кислоти і

2мл фосфатного буферного розчину з рН=7.

Перемішують ще протягом 5хв., потім додають 5мл етилацетату, декантують, потім повторно екстрагують етилацетатом. Розділяють і сушать органічну фазу над сульфатом магнію, фільтрують, випарюють розчинник при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 65мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/ацетон 95/5.

Таким чином одержують 40мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{13}H_{16}N_2O_3S$  (M=280,348г). Вихід складає 64%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 250Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків (два конформери присутні в пропорції 90/10):

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

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

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

#### Приклад 22

6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он

Змішують в інертному газі 5мл дихлорметану і 68мг гідрохлориду 1,2,3,6-тетрагідро-піридин-3-олу (M=135,5г) [наводиться Chem. Pharm. Bull. 30(10) 3617-3623 (1982)].

Додають 33мл дифосгену і перемішують протягом 5хв. при температурі 0°C. Потім додають 140мл ТЕА і 61мг DMAP.

Залишають взаємодіяти при кімнатній температурі протягом 2 години, далі розбавляють дихлорметаном і промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім водою. Декантують і сушать органічну фазу над сульфатом магнію. Розчинник випарюють при зниженому тиску. Таким чином одержують 5мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 95/5.

Зазначеним чином одержують 3мг цільові сполуки із загальною формулою  $C_6H_7NO_2$  (M=125г). Вихід складає 5%.

#### Приклад 23

Фенілметиловий ефір транс-3-бензоїл-2-оксо-4-окса-1,3-діазабіцикло[3.2.1]-октан-7-карбонової кислоти

Змішують в інертному газі 5,50г (13,7ммоль) 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-(фенілметил)ового ефіру цис-4-[(метилсульфоніл)окси]-1,2-піролідинкарбонової кислоти [наводиться у J. Org. Chem. 1991, 56, 3009-3016] із загальною формулою  $C_{18}H_{25}NO_7S$  (M=399,466г) і 110мл диметилформаміду, потім додають 2,58г N-гідроксифталіміду, потім 1,52г бікарбонату калію.

Нагрівають при перемішуванні до температури 100°C і підтримують реакційну суміш при зазначеній температурі протягом 4год.

Охолоджують до 20°C, додають суміш 220мл води і льоду, потім екстрагують ізопропіловим ефіром.

Сушать над сульфатом магнію, потім упарюють досуха при зниженому тиску.

Залишок хроматографують на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат

90/10.

Таким чином одержують 3,06г 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-(фенілметил)ового ефіру транс-4-[(1,3-дигідро-1,3-діоксо-2Н-ізоіндол-2-іл)окси]-1,2-піролідинкарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{25}H_{26}N_2O_7$  ( $M=466,494$ г). Вихід відповідає 47%.

Розчиняють 3,24г (6,94ммоль) фталамиду, одержаного як зазначено раніше, у 33мл дихлорметану.

Додають 372мкл гідрату гідразину.

Перемішують ще протягом 2год. 30хв. при температурі 20°C.

Осад, що утворився, відфільтровують, ополіскують дихлорметаном, потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Одержують 2,91г сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 90/10, потім 80/20 і 50/50.

Таким чином одержують сумарно 942мг 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-(фенілметил)ового ефіру транс-4-(аміноокси)-1,2-піролідинкарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{17}H_{24}N_2O_5$  ( $M=336,39$ г). Вихід відповідає 40%.

Змішують в інертному газі 853мг раніше одержаної сполуки (2,53ммоль) і 8,5мл безводного дихлорметану.

Охолоджують до температури від 0 до 5°C, потім додають 706мкл ТЕА і 588мкл бензоїлхлориду.

Перемішують протягом 10хв. при температурі від 0 до 5°C, потім температуру підвищують до 20°C і залишають взаємодіяти ще протягом 30хв.

Органічну фазу промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім водою. Декантують і сушать органічну фазу над сульфатом натрію, розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 1,38г продукту, що змішують з 25мл дихлорметану. Охолоджують до температури від 10 до 15°C і додають 123мкл гідразингідрату.

Залишають взаємодіяти при перемішуванні при температурі 20°C протягом 2,5год.

Розчинник випарюють при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 1,13г сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 80/20.

Одержують 948мг 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-(фенілметил)ового ефіру транс-4-[(бензоїламіно)окси]-1,2-піролідинкарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{24}H_{28}N_2O_6$  ( $M=440,50$ г). Загальний вихід 85%.

Розчиняють при перемішуванні 948мг раніше одержаної сполуки в 2мл етилацетату.

Охолоджують до температури від 0 до 5°C, потім додають в один прийом 4,7мл приблизно 4,6М розчину газоподібного хлориду водню в етилацетаті.

Через 1 годину розчинник випарюють при зниженому тиску і продукт промивають 3 рази етиловим ефіром.

Розчинник випарюють при зниженому тиску. Таким чином одержують 842мг фенілметилового ефіру транс-4-[(бензоїламіно)окси]-1,2-

піролідинкарбонової кислоти у вигляді пухкої піни білого кольору із загальною формулою  $C_{19}H_{20}N_2O_4$ , HCl ( $M=376,84$ г).

Вихід є кількісним.

Розчиняють 47мг (0,125ммоль) одержаного раніше гідрохлориду в інертному газі в 0,5мл дихлорметану. Додають 25,2мкл піридину, потім охолоджують до температури від 0 до 5°C і додають 9,5мкл дифосгену.

Підвищують температуру до 20°C, розбавляють дихлорметаном, потім реакційну суміш промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти і потім водою.

Органічну фазу декантують і сушать над сульфатом натрію. Потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 43,8мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 90/10.

Одержують 34,9мг фенілметилового ефіру транс-4-[(бензоїламіно)окси]-1-(хлоркарбоніл)-2-піролідинкарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{20}H_{19}ClN_2O_5$  ( $M=402,83$ г). Вихід складає 69%.

Розчиняють 13мг (0,032ммоль) раніше одержаної сполуки в 4 мл толуолу.

Додають 9мкл ТЕА і 7,8мг DMAP.

Залишають на ніч при нагріванні до температури 100°C.

Розчинник випарюють при зниженому тиску, потім залишок очищають хроматографією з елюванням дихлорметаном.

Таким чином одержують 4,3мг цільові сполуки із загальною формулою  $C_{20}H_{18}N_2O_5$  ( $M=336,37$ г). Вихід складає 40%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300МГц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,97 (ддд) і 2,85 (ддд): N-O-CH-CH<sub>2</sub>-CH; 3,80 (дд) і 4,14 (дд): N-O-CH-CH<sub>2</sub>-N; 4,75 (дд): N-CH-CH<sub>2</sub>; 4,93 (т): N-O-CH-CH<sub>2</sub>; 5,04 і 5,31 [AB]: O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,77: і 7,25-7,50 (м) CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> і OC-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

$^13C$  ( $CHCl_3$ ): 1735; 1612, 1575, 1496  $cm^{-1}$ .

Приклад 24

3-бензоїл-1,3-діазабіцикло[2.2.2]октан-2-он

В атмосфері азоту розчиняють 2,4г (10ммоль) гідрохлориду N-4-(піперидинил)-бензаміду [наводить у J. Med. Chem. EN. 17(1974), 736-739], із загальною формулою  $C_{12}H_{16}N_2O$  у 30мл дихлорметану.

Охолоджують до температури 0°C і при перемішуванні додають 2,8мл ТЕА і 0,66мл дифосгену.

Через кілька хвилин розбавляють дихлорметаном, потім промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти і водою. Органічну фазу декантують, сушать над сульфатом магнію і розчинник випарюють при зниженому тиску. Очищають на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 90/10.

Одержують 1,62г хлориду 4-(бензоїламіно)-1-піперидин-карбонової кислоти із загальною формулою  $C_{13}H_{15}ClN_2O_5$  ( $M=266,5$ г). Вихід відповідає 61%.

В атмосфері азоту розчиняють 1,21г (48ммоль) одержаної раніше сполуки в 37мл тетрагідрофурану.

Розчин охолоджують до температури -78°C,

потім додають краплями 5мл 1М розчину біс(триметилсиліл)аміду літію в тетрагідрофурані.

Підтримують при температурі  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 15хв., потім підвищують температуру до кімнатної і залишають взаємодіяти ще протягом 1год.

Розчин охолоджують до температури  $0^{\circ}\text{C}$ , потім додають 720мкл оцтової кислоти, при цьому утворюється осад. Розбавляють етилацетатом, промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти і фосфатним буферним розчином із  $\text{pH}=7,0$ .

Органічну фазу декантують і сушать над сульфатом магнію. Фільтрують і розчинник випарюють при зниженому тиску. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 90/10.

Зазначеним чином після перекристалізації з етилового ефіру одержують 0,214г цільової сполуки із загальною формулою  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $M=230\text{g}$ ). Вихід складає 20%.

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO, 250Mгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,71-2,02 (м):  $(\text{CH}_2)_2\text{-CHN}$ ; 3,14 (т):  $\text{N-}(\text{CH}_2)_2$ ; 4,84 (м):  $(\text{CH}_2)_2\text{-CHN}$ ; 7,39-7,65 (м):  $\text{C}_6\text{H}_5$ .

$^1\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 1735, 1682; 1618, 1602, 1582; 1488  $\text{cm}^{-1}$ .

Мас-спектр (електророзпилення з позитивною іонізацією)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+=483$ ;  $[\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}]^+=294$ ;  $[\text{M}+\text{Na}]^+=253$ .

#### Приклад 25

Дифенілметиловий ефір транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

Змішують в інертній атмосфері 15мл дихлорметану і 197мг(0,633ммоль) дифенілметилового ефіру транс-5-гідрокси-2-піперидинкарбонової кислоти [наводиться у Res. Trav. Chim. (1959), 78, 648-658] із загальною формулою  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ .

Охолоджують до температури  $0^{\circ}\text{C}$ , потім послідовно додають 42мкл дифосгену, 177мкл TEA і далі 77мг DMAP. Залишають взаємодіяти 4год. при кімнатній температурі.

Далі реакційну суміш промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім насиченим розчином хлориду натрію у воді.

Органічні фази поєднують і сушать над сульфатом магнію, розчинник випарюють при зниженому тиску і одержують 195мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елююванням дихлорметаном з додаванням 0,1% води.

Одержують олію, яку перекристалізують із суміші пентан/етиловий ефір.

Зазначеним чином одержують 108мг цільової сполуки у вигляді кристалів білого кольору із загальною формулою  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  ( $M=337,338\text{g}$ ). Вихід складає 51%.

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400Mгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

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

$^1\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 1788, 1736; 1496  $\text{cm}^{-1}$ .

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

#### Приклад 26a

(4-нітрофеніл)метиловий ефір транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

Змішують в інертній атмосфері 66мл дихлорметану і 1г (3,56ммоль) (4-нітрофеніл)метилового ефіру транс-5-гідрокси-2-піперидинкарбонової кислоти із загальною формулою  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $M=280,282\text{g}$ ).

Охолоджують до температури  $0^{\circ}\text{C}$ , потім додають 0,24мл дифосгену. Залишають взаємодіяти при перемішуванні протягом 10хв. при температурі  $0^{\circ}\text{C}$ . потім температуру підвищують до кімнатної. Розчинник випарюють при зниженому тиску.

Осад розчиняють у 66мл толуолу і додають 0,99мл TEA.

Колбу вміщують на масляну баню з температурою  $110^{\circ}\text{C}$  і витримують протягом 15хв. Потім дають суміші остигнутись до кімнатної температури.

Промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім насиченим розчином хлориду натрію у воді.

Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 0,885г сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 85/15.

Таким чином одержують 0,184г цільової сполуки із загальною формулою  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$  ( $M=306,276\text{g}$ ) у вигляді олії жовтого кольору.

Вихід відповідає 17%.

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400Mгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,92 (м) і 2,07 (м):  $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$ ; 2,22 (м) і 2,30 (м):  $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$ ; 3,17 (д) і 3,35 (дм):  $\text{N-CH}_2\text{-CHO}$ ; 4,28 (дд):  $\text{N-CH-CH}_2$ ; 4,79 (м):  $\text{N-CH}_2\text{-CHO}$ ; 5,33 [AB]:  $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ; 7,56 і 8,25 [AA'-BB']: $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$ .

$^1\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 1791, 1745; 1609, 1526, 1495  $\text{cm}^{-1}$ .

Мас-спектр (EI)  $m/z$ :  $[\text{M}]^+ = 306, 262, 136, 126, 82, 55$ .

#### Приклад 26b

Транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонова кислота

Змішують 140мг (0,457ммоль) складного ефіру, одержаного в прикладі 26a, 7мл ацетону і 28мг 20%-ного Pd/C як каталізатор.

Залишають взаємодіяти при перемішуванні протягом 25хв. в атмосфері водню при нормальному тиску.

Каталізатор відфільтровують і потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 137мг цільової сполуки із загальною формулою  $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_4$  ( $M=171,152\text{g}$ ) у вигляді масла в суміші з 1моль п-толуїдину. Вихід складає 97%.

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO, 400Mгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,84 (м) і 1,95-2,05 (м):  $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$ ; 3,13 (д) і 3,24 (дд):  $\text{N-CH}_2\text{-CHO}$ ; 4,02 (дд):  $\text{N-CH-CH}_2$ ; 4,81 (дм):  $\text{N-CH}_2\text{-CHO}$ .

#### Приклад 26c

Метиловий ефір транс-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

Розчиняють 17,25мг (0,1ммоль) кислоти, оде-



ржаної в прикладі 26b, у 3мл дихлорметану.

Обробляють надлишком діазометану в розчині дихлорметану, потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 30мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю толуол/етилацетат 90/10.

Одержують 6,7мг цільової сполуки (M=485,187г). Вихід складає 36%.

Приклад 27

(4-нітрофеніл)метиловий ефір цис-7-оксо-6-окса-1-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

В атмосфері азоту вводять 0,802г (2,034ммоль) трифторацетату (4-нітрофеніл)метилового ефіру цис-5-гідрокси-2-піперидинкарбонової кислоти [наводиться у Res. Trav. Chim. (1959), 78, 648-658] із загальною формулою  $C_{13}H_{16}N_2O_5$ ,  $CF_3CO_2H$  (M=394,303г) у 40мл дихлорметану і охолоджують до температури 0°C. Додають 0,135мл дифосгену. Перемішують протягом 15хв. при температурі 0°C, підвищують температуру до кімнатної і продовжують перемішування протягом 35хв.

Розчинник випарюють при зниженому тиску.

Розчиняють зазначений продукт у 40мл толуолу і 1,1мл триетиламіну. Реакційну суміш нагрівають протягом 35хв. до температури 100°C, потім залишають охолоджуватись до кімнатної температури.

Промивають водою, потім фосфатним буферним розчином із pH=7.

Органічну фазу сушать над сульфатом натрію і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 0,56г сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/ацетон 95/5.

Таким чином одержують 110мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{14}H_{14}N_2O_6$ , (M=306,275г) у вигляді олії. Вихід складає 17%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300МГц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,80-1,94 і 2,10-2,45: N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO; 3,07 (д), 3,04 (дм) і 3,86 (дд): CH-N-CH<sub>2</sub>; 4,80 (т): O=C-O-CH; 5,28 і 5,43 [AB]: O=C-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,61 і 8,24 [AA'BB'] C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>.

$\nu$  (CHCl<sub>3</sub>): 1801, 1794, 1745, 1704; 1609, 1525, 1498  $cm^{-1}$ .

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

Приклад 28а

1-пропенілтрифенілфосфонієва сіль фенілметилового ефіру транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

Стадія А: Фенілметиловий ефір цис-5-гідрокси-1-(трифторацетил-2-піперидинкарбонової кислоти

Розчиняють в інертній атмосфері 6,19г (22,77ммоль) гідрохлориду фенілметилового ефіру 5-гідрокси-2-піперидинкарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{13}H_{18}ClNO_3$  (M=271,746г) [наводиться у Res. Trav. Chim. (1959), 78, 648-658] у 80мл безводного дихлорметану.

Охолоджують до температури 5°C і додають

9,5мл ТЕА, потім краплями 6,46мл трифтороцтового ангідриду.

Залишають взаємодіяти при перемішуванні при температурі 5°C протягом 1 години, потім розбавляють дихлорметаном, промивають послідовно 10%-ним водним розчином винної кислоти, водним фосфатним буферним розчином із pH=7 і насиченим розчином хлориду натрію у воді.

Органічну фазу декантують і сушать над сульфатом магнію. Потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 10г олії червоного кольору, що розчиняють у 100мл метанолу. Охолоджують до температури 10°C і повільно додають при максимальній температурі 20°C 6,8г (78ммоль) бікарбонату натрію в розчині в 100мл води.

Залишають взаємодіяти при перемішуванні при температурі 20°C протягом 30хв., екстрагують дихлорметаном.

Органічну фазу декантують, промивають насиченим розчином хлориду натрію у воді і сушать над сульфатом магнію.

Розчинник випарюють при зниженому тиску і таким чином одержують 7,6г олії жовтогарячого кольору, яку очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 95/5.

Таким чином одержують 6г цільової сполуки із загальною формулою  $C_{15}H_{16}F_3NO_4$  (M=331,294г). Вихід складає 68%.

Стадія В: Фенілметиловий ефір транс-5-[(2-пропенілокси)аміно]-1-(трифторацетил)-2-піперидинкарбонової кислоти

Вводять 1,74г (5,26ммоль) одержаного раніше спирту в 29мл ацетонітрилу. Охолоджують до температури -40°C і додають при зазначеній температурі 0,61мл 2,6-лутидину ( $C_5H_5N(CH_3)_2$ ), потім 0,91мл трифторметансульфонового ангідриду.

Залишають взаємодіяти при перемішуванні протягом 30хв. при температурі -40°C. Потім додають при тій же температурі протягом 1хв. 0,7мл (10,52ммоль) 0-алілгідроксиламіну.

Температуру підвищують до 0°C, потім додають ще 0,61мл 2,6-лутидину і залишають взаємодіяти на ніч (15год.) при температурі приблизно 5°C, потім ще на 2год. при температурі 20°C.

Далі розбавляють дихлорметаном, промивають водним розчином бікарбонату натрію, потім 10%-ним водним розчином винної кислоти і насиченим розчином хлориду натрію у воді.

Органічну фазу декантують, сушать над сульфатом магнію і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 2,1г олії жовтого кольору, що очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю толуол/етилацетат 90/10.

Одержують 1,23г цільової сполуки із загальною формулою  $C_{19}H_{21}F_3N_2O_4$  (M=386,374г). Вихід складає 61%.

Стадія С: Фенілметиловий ефір транс-5-[(2-пропенілокси)аміно]-2-піперидинкарбонової кислоти

Розчиняють в інертній атмосфері 1,41г (3,65ммоль) одержаної раніше сполуки в 25мл безводного метанолу.

Охолоджують до температури від 0 до 5°C,

потім роблять 3 додавання 145мг NaBH<sub>4</sub> з інтервалами в 45хв.

Потім реакційну суміш підкисляють до рН=2 попередньо охолодженням до 5°C 1н. водним розчином соляної кислоти.

Екстрагують етилацетатом.

Водну фазу охолоджують до температури 5°C, додають 100мл етилацетату і обробляють насиченим розчином карбонату натрію до одержання рН в інтервалі від 8,5 до 9.

Потім амін екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають насиченим розчином хлориду натрію у воді, потім сушать над сульфатом магнію і упарюють розчинник при зниженому тиску.

Таким чином одержують 0,628г цільового продукту із загальною формулою C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M=290,364г).

Вихід складає 59%.

Стадія D: Фенілметиловий ефір транс-7-оксо-6-(2-пропенілокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

Розчиняють в інертній атмосфері 103мг (0,35ммоль) одержаного раніше аміну в 35мл безводного дихлорметану.

Розчин охолоджують до температури від 0 до 5°C і додають краплі при зазначеній температурі 0,1мл ТЕА, потім 21мкл дифосгену.

Залишають взаємодіяти при перемішуванні протягом 15хв. при температурі від 0 до 5°C, потім температуру піднімають до 20°C і додають 42мг DMAP. Продовжують перемішувати при температурі 20°C протягом приблизно 5год.

Розбавляють дихлорметаном, промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім водою.

Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і упарюють розчинник при зниженому тиску.

Таким чином одержують 70мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 98/2.

Одержують 48мг цільового продукту із загальною формулою C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M=316,36г). Вихід складає 43%.

ІЧ (CHCl<sub>3</sub>): 1750; 1642; 1600, 1496 см<sup>-1</sup>.

Мас-спектр (електророзпилення з позитивною іонізацією) m/z: [M+Na+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>=380; [M+Na]<sup>+</sup>=339; [M+H]<sup>+</sup>=317.

Стадія E: 1-пропенілтрифенілфосфонієва сіль фенілметилового ефіру транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

Розчиняють в інертній атмосфері 202мг (0,638ммоль) сполуки, одержаної на стадії D, у 5,5мл безводного дихлорметану.

До одержаного розчину при температурі 20°C додають 73мкл оцтової кислоти, потім 369мг Pd(P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

Після перемішування протягом 30хв. при кімнатній температурі N-гідроксисечовину, що утворилась, обробляють 5,5мл піридину і 358мг комплексу SO<sub>3</sub>-піридин.

Залишають взаємодіяти при перемішуванні протягом 18год. при температурі 20°C, потім реакційну суміш концентрують випарюванням розчинника при зниженому тиску.

Розчиняють 50мл дихлорметану і промивають водою. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і випарюють дихлорметан при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 650мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/ацетон 60/40 з додаванням 0,1% об. ТЕА.

Таким чином одержують 280мг наведеної в назві солі фосфонію із загальною формулою C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>PS (M=646,705г). Вихід складає 68%.

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

2,05 (м), 2,22 (дм) і 2,33 (м): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,95 (д) і 3,30 (дт), -O=C-N-CH<sub>2</sub>; 4,10 (м) і 4,32 (м): O=C-N-CH і O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 5,12 (с): COO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,36: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> і 2,30 (м): CH<sub>3</sub>-CH=CH; 6,65 і 7,20 CH<sub>3</sub>-CH-CH; 7,65-7,85 P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>.

ІЧ (CHCl<sub>3</sub>): 1746; 1638, 1605, 1587, 1495 см<sup>-1</sup>.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною і позитивною іонізацією) m/z: [M<sub>аніон</sub>]<sup>-</sup>=355; [M<sub>катион</sub>]<sup>+</sup>=303.

Приклад 28b

Натрієва сіль фенілметилового ефіру транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

Розчиняють 236мг (0,364ммоль) фосфонієвої солі, одержаної на стадії E прикладу 28a, у 0,8мл тетрагідрофурану і додають 4 краплі води.

Одержаний розчин пропускають через стовпчик зі смолою DOWEX 50WX8 у формі Na<sup>+</sup> при елюванні водою.

Після ліофілізації одержують 127мг цільової натрієвої солі із загальною формулою C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>SNa (M=378,339г). Вихід складає 92%.

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO, 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,65-2,02: N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,91 (д) і 3,04 (дт): O=C-N-CH<sub>2</sub>; 4,00-4,05: O=C-N-CH і O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 5,20 [AB]: COO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,39 (м): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

ІЧ (вазелинове масло): 1744; 1495 см<sup>-1</sup>.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією) m/z: [M]<sup>-</sup>=355.

Приклад 28c

Фенілметиловий ефір транс-7-оксо-6-[(фенілсульфоніл)окси]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

Розчиняють 48мг (0,152ммоль) похідного, одержаного на стадії D у прикладі 28a, у 1,2мл дихлорметану.

До суміші додають при температурі 20°C 26мкл оцтової кислоти, потім 88мг Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> і залишають взаємодіяти при перемішуванні протягом 2год. при температурі 20°C.

Розбавляють толуолом і випарюють розчинник при зниженому тиску.

До одержаного сирого продукту додають 1,5мл дихлорметану, 25мкл піридину і 24мкл бензолсульфонілхлориду.

Залишають взаємодіяти при температурі 20°C при перемішуванні протягом 1 години, потім повторно додають 12,5мкл піридину і 10мкл бензолсульфонілхлориду.

Перемішують протягом 15хв. при температурі 20°C і розбавляють дихлорметаном.

Потім послідовно промивають 10%-ним вод-

ним розчином винної кислоти, фосфатним буферним розчином із рН=7 і насиченим розчином хлориду натрію у воді.

Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і розчинник випарюють при зниженому тиску. Одержують 180мг олії жовтого кольору, що очищують хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/метил-трет-бутилового ефіру 95/5.

Таким чином одержують 20мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{20}H_{20}N_2O_6S$  ( $M=416,456$ г). Вихід складає 31%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,83 (м) і 2,00-2,25 (м): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,02 (д) і 3,16 (дм): O=C-N-CH<sub>2</sub>; 4,04 (м) і 4,11 (дд): O=C-N-CH і O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 5,21 (с): COO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,34 (м): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,56 (м), 7,70 (м) і 8,03 (м): O<sub>2</sub>S-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

ІЧ ( $CHCl_3$ ): 1780, 1738; 1600, 1585, 1498; 1386, 1193  $cm^{-1}$ .

Мас-спектр (електророзпилення з позитивною іонізацією) m/z: [2M+Na]<sup>+</sup>=855; [M+Na+CH<sub>3</sub>CH]<sup>+</sup>=480; [M+Na]<sup>+</sup>=439; [MH]<sup>+</sup>=417.

#### Приклад 28д

Фенілметиловий ефір транс-7-оксо-6-[(2-тієнілсульфоніл)окси]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

Взявши як вихідне 100мг (0,316ммоль) сполуки, одержаної на стадії D у прикладі 28а, повторюють умови попереднього прикладу, за винятком того, що замість бензолсульфохлориду використовують 2-тієнілсульфонілхлорид.

Таким чином одержують 8мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{18}H_{18}N_2O_6S_2$  ( $M=422,481$ г). Вихід складає 30%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,84 (м) і 2,10-2,25: N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,02 (д) і 3,24 (дт): O=C-N-CH<sub>2</sub>; 4,06 (м): O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 4,14 (дд): O=C-N-CH, 5,22 (с): COO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,17 (дд): SO<sub>3</sub>-C-S-CH=CH; 7,35 (уш.с): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,80 (дд): SO<sub>3</sub>-C=CH; 7,87 (м): SO<sub>3</sub>-C-S-CH.

ІЧ ( $CHCl_3$ ): 1780, 1739; 1600, 1503, 1495  $cm^{-1}$ .

Мас-спектр (електророзпилення з позитивною іонізацією) m/z: [M+Na+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>=867; [2M+Na]<sup>+</sup> = 445; 339, 298, 91.

#### Приклад 28е

Фенілметиловий ефір транс-6-(2-гідрокси-2-оксоетокси)-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

Стадія А: Фенілметиловий ефір транс-7-оксо-6-[2-оксо-2-(2-пропенілокси)етокси]-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

Розчиняють в інертній атмосфері 48мг (0,15ммоль) сполуки, одержаної на стадії D у прикладі 28а, у 1,5мл безводного дихлорметану.

Додають при температурі 20°C 18мкл оцтової кислоти, потім 88мг Pd(P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub> і залишають взаємодіяти при температурі 20°C перемішуючи протягом 1год.

Фільтрують на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/трет-бутилметилового ефіру 7/3.

Розчинник випарюють при зниженому тиску і одержують 70мг гідроксисечовини, що розбавляють 2мл дихлорметану, потім додають 85мкл ТЕА і

64мкл бромацетату алілу.

Перемішують при температурі 20°C протягом 3,5год.

Промивають послідовно 10%-ним водним розчином винної кислоти, водним буферним розчином із рН=7 і водою.

Органічну фазу сушать і випарюють розчинник при зниженому тиску.

Таким чином одержують 60мг сирого продукту, який очищують хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/метил-трет-бутилового ефіру 90/10 з додаванням 0,1% ТЕА.

Одержують 22мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{19}H_{22}N_2O_6$ , ( $M=374,396$ г). Вихід складає 39%.

Стадія В: Фенілметиловий ефір транс-6-(2-гідрокси-2-оксоетокси)-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

Розчиняють в інертній атмосфері 22мг (0,0587ммоль) одержаної раніше сполуки в 1мл безводного дихлорметану.

Додають при температурі 20°C 10мкл оцтової кислоти і 34мг Pd(P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub> і залишають взаємодіяти при температурі 20°C, перемішуючи протягом 30хв.

Реакційну суміш упарюють і розчиняють у толуолі для видалення оцтової кислоти.

Таким чином одержують 49мг сирого продукту, до якого додають 2мл фосфатного буферного розчину з рН 7, потім промивають 2 рази по 1мл дихлорметану.

Випарюють розчинник і одержують 46мг сирого продукту, який очищують хроматографією на силікагелі з елюванням спочатку сумішшю дихлорметан/трет-бутилметиловий ефір 90/10, потім сумішшю дихлорметан/етанол 60/40.

Зазначеним чином одержують 4,5мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{37}H_{37}N_2O_6P$  ( $M=636,691$ г). Вихід складає 12%.

#### Приклад 29а

(4-нітрофеніл)метиловий ефір транс-6-бензоіл-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

Стадія А: 1-(1,1-диметилетиловий ефір) і 2-[(4-нітрофеніл)метиловий ефір]цис-5-(метилсульфоніл)окси-1,2-піперидинкарбонової кислоти

Розчиняють в інертній атмосфері 112мл дихлорметану, 11,25г (29,5ммоль) 1-(1,1-диметилетилового ефіру) і 2-[(4-нітрофеніл)метилового ефіру] цис-5-гідрокси-1,2-піперидинкарбонової кислоти [наводиться у Res. Trav. Chim. (1959), 78, 648-658] із загальною формулою  $C_{18}H_{24}N_2O_7$  ( $M=380,398$ г).

Охолоджують до температури від 0 до 5°C, потім вводять послідовно 5мл ТЕА, далі 2,44мл метансульфохлориду.

Температуру при перемішуванні підвищують до 20°C і залишають взаємодіяти протягом 1год. Потім розбавляють дихлорметаном, промивають 2 рази водою, сушать над сульфатом натрію і випарюють розчинник при зниженому тиску.

Таким чином одержують 16г сирого олії, яку очищують хроматографією на силікагелі з елюванням дихлорметаном, що містить 2% етилацетату.

Одержують 9,14г цільового продукту із загальною формулою  $C_{19}H_{26}N_2O_9S$  ( $M=458,491g$ ). Вихід складає 67%.

Стадія В: 1-(1,1-диметил етиловий ефір) і 2-[(4-нітрофеніл)метиловий ефір]транс-5-азидо-1,2-піперидинкарбонової кислоти

Розчиняють в інертній атмосфері 11,1г (24,2ммоль) одержаного раніше мезилату в 111мл диметилформаміду.

Потім додають 1,73г азиду натрію  $NaN_3$ .

Нагрівають при перемішуванні до температури  $80^\circ C$  і витримують при зазначеній температурі протягом 18год. Температуру доводять до  $20^\circ C$ , потім диметилформамід випарюють при зниженому тиску до одержання невеликого обсягу, далі розбавляють етилацетатом і промивають 2н. розчином гідроксиду натрію і водою. Сушать над сульфатом магнію, потім випарюють розчинники при зниженому тиску.

Одержаний сирий продукт у вигляді олії очищають хроматографією на силікагелі з елююванням дихлорметаном, що містить 2% етилацетату.

Таким чином одержують 7,34г цільової сполуки із загальною формулою  $O_{18}H_{23}N_5O_6$  ( $M=405,413g$ ) у вигляді олії жовтого кольору, що кристалізується.

Вихід складає 75%.

Стадія С: 1-(1,1-диметилетіловий ефір) і 2-[(4-нітрофеніл)метиловий ефір]транс-5-аміно-1,2-піперидинкарбонової кислоти

Вводять 7,34г (18,1ммоль) одержаного раніше азиду в 150мл тетрагідрофурану і 30мл води.

Додають 7,2г трифенілфосфіну, потім залишають на ніч при перемішуванні при температурі  $20^\circ C$ .

Потім розчинник випарюють при зниженому тиску і проводять дві відгонки етилацетатом.

Таким чином одержують безводний екстракт, що очищають хроматографією на силікагелі з елююванням дихлорметаном, що містить 5% метанолу.

Одержують 5,62г цільової сполуки із загальною формулою  $C_{18}H_{25}N_3O_6$  ( $M=379,416g$ ). Вихід складає 82%.

Стадія D: 1-(1,1-диметил етиловий ефір) і 2-[(4-нітрофеніл)метиловий ефір]транс-5-(бензоїламіно)-1,2-піперидинкарбонової кислоти

Розчиняють 700мг (1,84ммоль) одержаного раніше аміну в 8мл дихлорметану.

Охолоджують до температури  $0^\circ C$ , потім вводять 257мкл TEA і 214мкл бензоїлхлориду.

Температуру підвищують до  $20^\circ C$ .

Після 40хв. взаємодії розбавляють дихлорметаном, промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, потім водою.

Сушать над сульфатом натрію, розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 867мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{25}H_{29}N_3O_7$  ( $M=483,525g$ ). Вихід складає 97%.

Стадія Е: Гідрохлорид (4-нітрофеніл)метилового ефіру транс-5-(бензоїламіно)-2-піперидинкарбонової кислоти

Змішують 861мг (8ммоль) одержаного раніше аміду, 9мл метанолу і 2,3мл 8М розчину газоподібного хлориду водню в метанолі.

Температуру підвищують до  $20^\circ C$  і залишають взаємодіяти протягом 3год. Потім додають 1,15мл розчину хлориду водню в метанолі.

Перемішують протягом 20хв. при температурі  $20^\circ C$ , потім випарюють розчинник при зниженому тиску.

Потім здійснюють дві відгонки дихлорметаном, потім дві відгонки етиловим ефіром.

Продукт кристалізують в етиловому ефірі.

Таким чином одержують 715мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{20}H_{22}ClN_3O_5$  ( $M=419,967g$ ). Вихід складає 96%.

Стадія F: (4-нітрофеніл)метиловий ефір транс-5-(бензоїламіно)-1-(хлоркарбоніл)-2-піперидинкарбонової кислоти

Змішують 1,08г (2,58ммоль) одержаного раніше гідрохлориду і 11мл дихлорметану.

Одержану суспензію охолоджують до температури від 0 до  $5^\circ C$  і додають 791мкл TEA, потім до одержаного розчину додають 161мкл дифосгену.

Перемішують протягом 5хв. при температурі від 0 до  $5^\circ C$ , потім підвищують температуру до  $20^\circ C$  і залишають при перемішуванні протягом ще 30хв.

Далі розбавляють дихлорметаном, промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім водою.

Сушать над сульфатом натрію і випарюють розчинник при зниженому тиску.

Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю дихлорметану, що містить 5% ацетону.

Одержують 969мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{21}H_{20}ClN_3O_6$  ( $M=445,862g$ ).

Вихід відповідає 84%.

Стадія G: (4-нітрофеніл)метиловий ефір транс-6-бензоїл-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти "

Змішують в інертному газі 928мг (2,08ммоль) раніше одержаної сполуки і 27мл тетрагідрофурану.

Одержаний розчин охолоджують до  $-78^\circ C$  при перемішуванні, далі вводять 2,1мл 1М розчину біс(триметилсиліл)аміду літію в тетрагідрофурані.

Залишають при перемішуванні протягом 10хв. при температурі  $-78^\circ C$ , потім додають 130мкл оцтової кислоти і перемішують, підвищуючи температуру до  $15^\circ C$ .

Розбавляють етилацетатом, потім послідовно промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, фосфатним буферним розчином із  $pH=7$  і водою.

Сушать над сульфатом магнію і випарюють розчинник при зниженому тиску.

Таким чином одержують 1,6г сухого екстракту, що очищають хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю дихлорметан/ацетон 98/2.

Потім продукт кристалізують в етиловому ефірі і одержують 204мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{21}H_{19}N_3O_6$  ( $M=409,441g$ ).

Вихід відповідає 24%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 250Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,98 (м), 2,22 (м) і 2,40 (м):  $N-CH-CH_2-CH_2$ ; 3,08 (д) і 3,42 (дт):  $O=C-N-CH_2$ ; 4,23 (дд):  $O=C-N-CH$ ;

4,53 (м): O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 5,34 [AB]: COO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 7,69 (м): 8,25 (м): 7,44 (м) і 7,56 (м): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> і C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>.

ІЧ (CHCl<sub>3</sub>): 1763, 1744, 1676; 1609, 1603, 1583, 1526, 1492 см<sup>-1</sup>.

Мас-спектр (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 409, 304, 273, 201, 105, 77.

Приклад 29b

Транс-6-бензоїл-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонова кислота

Змішують 89мг складного ефіру, одержаного в прикладі 29a, 4мл ацетону і 6мг 10%-ного Pd/C як катализатор.

Залишають взаємодіяти при температурі 20°C при перемішуванні в атмосфері водню протягом 2год. 45хв., потім катализатор відфільтровують і фільтрат упарюють при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 88мг смоли, що кристалізують у 0,5мл етилового ефіру.

Таким чином одержують 54мг цільової сполуки із загальною формулою C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M=274,278г). Вихід складає 91%.

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 250Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,96 (м), 2,10 (м) і 2,37 (м): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,13 (д) і 3,41 (дм): O=C-N-CH<sub>2</sub>; 4,10 (уш.д): O=C-N-CH; 4,52 (м): O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 7,44 (м): 7,56 (т) і 7,69 (дд) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Мас-спектр (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 274, 229, 169, 105, 77.

Приклад 29c

Метилловий ефір транс-6-бензоїл-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

До 28мг (0,102ммоль) кислоти, одержаної в прикладі 29b, додають при перемішуванні 2мл діазометану в дихлорметані з концентрацією 12,7г/л.

Розчинник випарюють при зниженому тиску, і залишок очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 98/2.

Одержують 18,4мг цільові сполуки із загальною формулою C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M=288,305г). Вихід складає 63%.

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,90-2,42: N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,12 (д) і 3,44 (дт): O=C-N-CH<sub>2</sub>; 3,83 (с): CH<sub>3</sub>; 4,17 (уш.д): O=C-N-CH; 4,54 (м): O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 7,44 (т), 7,56 (т) і 7,69 (д): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Мас-спектр (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 288, 229, 183, 155, 105, 77.

Приклад 29d

Транс-6-бензоїл-7-оксо-N-(фенілметил)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід

Змішують 30мг (0,109ммоль) транс-6-бензоїл-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти, одержаної в прикладі 29b, 0,5мл дихлорметану, 23мг EDCI і 13мл бензиламіну.

Залишають взаємодіяти протягом 30хв. при перемішуванні. Потім розбавляють дихлорметаном, промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, декантують і сушать органічну фазу над сульфатом натрію.

Розчинник випарюють при зниженому тиску і одержують сирий продукт, що очищають хромато-

графією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/ацетон 98/2.

Таким чином одержують 19,5мг цільової сполуки із загальною формулою C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M=363,419г). Вихід складає 49%.

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,97 (м), 2,34 (м) і 2,59 (м): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,90 (д), 3,33 (м), 3,99 (уш.д) і 4,50 (м): OON-CH, O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH, O=C-N-CH<sub>2</sub>, CO-NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 6,94 (уш.т): NH; 7,24-7,58 (м) і 7,68 (м): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CO і C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>.

ІЧ (CHCl<sub>3</sub>): 3411, 1763, 1680; 1603, 1583, 1519, 1498 см<sup>-1</sup>.

Приклад 29e

6-Бензоїл-N-[метил(фенілметил)]-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксамід

Повторюють умови прикладу 29d, взявши 50мг (0,182ммоль) кислоти, одержаної в прикладі 29b, і 45мл N-метилбензиламіну.

Одержують 12мг цільової сполуки із загальною формулою C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M=377,45г). Вихід складає 17%.

Мас-спектр (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 377, 272, 105.

Приклад 29f

6-бензоїл-2-(гідроксиметил)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он

Розчиняють в інертній атмосфері в 3мл тетрагідрофурану 100мг (364ммоль) транс-6-бензоїл-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти, одержаної в прикладі 29b.

Охолоджують до температури -10°C і додають 40мл метилморфоліну, потім 38мл етилхлорформіату.

Залишають взаємодіяти протягом 15хв. при температурі -10°C, потім підвищують температуру до 0°C і додають 27мг NaBH<sub>4</sub>, потім додають краплями 1,5мл метанолу.

Перемішують при температурі 0°C протягом 2год. потім температуру підвищують до кімнатної.

Додають 3мл води, перемішують протягом 15хв., потім додають декілька крапель хлориду амонію. Екстрагують етилацетатом, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і випарюють агрегуючий при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 85мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/метанол 98/2.

Таким чином одержують 25мг цільової сполуки із загальною формулою C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M=260,3г). Вихід складає 26%.

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,61 (м, 1H), 2,00 (м, 2H) 2,30 (м, 1H): CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH; 2,19:3,23 (д) і 3,26 (дт): N-CH<sub>2</sub>; 3,60 (м): N-CH-CH<sub>2</sub>-OH; 3,70 (м) і 3,77 (дд): CH-CH<sub>2</sub>-O; 4,56 (м): N-CH-CH<sub>2</sub>-N.

Мас-спектр (BIMC) m/z: [M+Na]<sup>+</sup>=283, [M+H]<sup>+</sup>=261, [M]<sup>+</sup> = 260, 229, 105.

Приклад 30

(4-нітрофеніл)метилловий ефір транс-6-ацетил-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

Розчиняють 1г (2,63ммоль) продукту, одержаного на стадії C в прикладі 29, у 12мл дихлорме-

тану. Додають 250мкл оцтового ангідриду, залишають взаємодіяти протягом 10хв. при перемішуванні, потім розбавляють дихлорметаном і промивають насиченим розчином бікарбонату натрію.

Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, упарюють досуха при зниженому тиску і одержують 1,2г 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-[(4-нітрофеніл)метил]ового ефіру транс-5-(ацетиламіно)-1,2-піперидинкарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{20}H_{27}N_3O_7$  ( $M=421,453g$ ).

Зазначений продукт використовують без очищення на стадіях, аналогічних стадіям з Е по Г прикладу 29, і в такий спосіб одержують 14мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{16}H_{17}N_3O_6$  ( $M=347,330g$ ). Вихід складає 17%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,87 (м), 2,00-2,30 (м): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,54 (с): N-CO-CH<sub>3</sub>; 2,95 (д) і 3,21 (м): O-C-N-CH<sub>2</sub>; 4,26 (уш.д): O=C-N-CH; 4,55 (м): O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 5,34 [AB]: CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 7,57 і 8,25 [AA'BB']: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>.

Мас-спектр (EI) m/z:  $[M]^+$  = 347, 304, 211, 169, 125, 43.

#### Приклад 31

(4-нітрофеніл)метиловий і 2-пропеніловий ефір транс-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2,6-дикарбонової кислоти

Розчиняють у 8мл дихлорметану в атмосфері азоту 1,24г (3,278ммоль) продукту, одержаного на стадії С прикладу 29а.

Розчин охолоджують до 0°C, потім додають краплями 0,45мл ТЕА, 0,35мл алілхлорформіату.

Підтримують при температурі 0°C протягом 15хв., потім залишають взаємодіяти при перемішуванні протягом 1год. при кімнатній температурі.

Потім розбавляють 20мл дихлорметану, промивають водним розчином бікарбонату натрію і два рази водою.

Сушать над сульфатом магнію і випарюють розчинник при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 1,5г 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-[(4-нітрофеніл)метил]ового ефіру транс-5-[[2-пропенілокси]карбоніл]аміно]-1,2-піперидиндикарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{22}H_{28}N_3O_8$  ( $M=462,486g$ ). Вихід складає 99%.

Зазначений продукт використовують на стадіях, аналогічних стадіям з Е по Г прикладу 29а, і одержують 30,6мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{18}H_{19}N_3O_7$ , ( $M=389,368g$ ) у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід складає 40%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,91 (м), 2,00-2,29 (м): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,98 (д) і 3,25 (уш.д): O=C-N-CH<sub>2</sub>; 4,27 (т) O=C-N-CH; 4,37 (уш.с): O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 4,77 (уш.д): COO-CH<sub>2</sub>-CH; 5,33 (с): COO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 5,29-5,46: CH<sub>2</sub>=CH; 5,98 (м): CH<sub>2</sub>=CH; 7,96 і 8,29 [AA'BB']: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>.

ІЧ ( $CHCl_3$ ): 1801, 1775, 1738, 1724; 1649; 1608, 1595, 1526  $cm^{-1}$ .

Мас-спектр (електророзпилення з позитивною іонізацією) m/z:  $[2M+Na]^+=801$ ,  $[M+Na+CH_3CN]^+=453$ ,  $[M+Na]^+=412$ .

#### Приклад 31 bis

Фенілметиловий ефір транс-6-бензоіл-7-оксо-

1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти  
Змішують в інертній атмосфері 200мг фенілметилового ефіру транс-5-(бензоіламіно)-1-(хлоркарбоніл)-2-піперидинкарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{21}H_{21}ClN_2O_4$  ( $M=400,87g$ ), одержаною способом, аналогічним способу на стадіях з А по F у прикладі 29а, у 6мл безводного тетрагідрофурану і охолоджують до -78°C.

Додають краплями 0,55мл 1М розчину біс(триметилсиліл)аміду літію в тетрагідрофурані.

Залишають взаємодіяти при температурі -78°C при перемішуванні протягом 10хв., потім додають 25мкл оцтової кислоти.

Температуру підвищують до кімнатної, потім додають 10мл 10%-ного водного розчину винної кислоти. Екстрагують етилацетатом, промивають водним фосфатним буферним розчином із рН=7, потім водою і сушать над сульфатом магнію.

Розчинник упарюють досуха при зниженому тиску.

Одержують 158мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/ацетон 98/2.

Зазначеним чином одержують 70мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{21}H_{20}N_2O_4$  ( $M=364,40g$ ). Вихід складає 39%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 400Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

2,15 (м) і 2,25 (м): NCH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CO<sub>2</sub>; 1,94 (м) і 2,36 (м); NCH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CO<sub>2</sub>; 4,20 (д) N-CH-CO<sub>2</sub>; 4,50 (кв): NCH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CO<sub>2</sub>; 3,08 (д) і 3,40 (дт): N-CH<sub>2</sub>; 5,25 [AB]: CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,38 (уш.с): CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,43 (уш.т) і 7,55 (уш.т) і 7,69 (уш.т) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CO.

ІЧ ( $CHCl_3$ ): 1764, 1744, 1675; 1602, 1584, 1498  $cm^{-1}$ .

Мас-спектр (BIMC) m/z:  $[M+Na]^+=387$ ,  $[M+H]^+$  = 365, 259, 257, 229, 105, 91.

#### Приклад 31 ter

Фенілметиловий ефір 6-бензоіл-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-ен-2-карбонової кислоти  
Змішують в атмосфері азоту 46мг (0,126ммоль) продукту, одержаного в прикладі 31 bis, і 0,5мл безводного тетрагідрофурану.

Охолоджують до температури -70°C і додають 0,31мл 1М розчину біс(триметилсиліл)аміду літію в тетрагідрофурані.

Залишають взаємодіяти при температурі -70°C при перемішуванні протягом 2 годин, потім підвищують температуру до -15°C і додають при зазначеній температурі 0,41мл 0,7М розчину  $C_6H_5-SeCl$  у тетрагідрофурані.

Перемішують при температурі -15°C протягом 15хв., потім температуру підвищують до кімнатної протягом 15хв. і виливають у суміш води і льоду, що містить декілька крапель насиченого водного розчину бікарбонату натрію.

Екстрагують етилацетатом, промивають водою, сушать і випарюють розчинник при зниженому тиску.

Залишок очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/ацетон 98/2 і одержують 15мг фенілметилового ефіру 6-бензоіл-7-оксо-2-(фенілселеніл)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти із загальною формулою  $C_{27}H_{24}N_2O_4Se$  ( $M=519,46g$ ).

Вихід складає 23%.

Змішують 15мг (0,029ммоль) раніше одержаної сполуки і 0,3мл дихлорметану.

Охолоджують до температури 0°C і додають 15мг м-хлорнадбензойної кислоти в розчині 0,15мл дихлорметану.

Залишають взаємодіяти при перемішуванні при температурі 0°C протягом 15хв., потім підвищують температуру до кімнатної.

Додають приблизно 20мл води, екстрагують дихлорметаном і органічну фазу промивають водним фосфатним буферним розчином із рН=7. Сушать над сульфатом магнію, фільтрують і випарюють розчинник при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 15мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/ацетон 98/2.

Таким чином одержують 5мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{21}H_{18}N_2O_4$  (M=362,39). Вихід складає 48%.

Спектр Н-ЯМР ( $CDCl_3$ , 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

2,66 (тд) і 2,99 (тдд): N-CH-CH<sub>2</sub>; 3,03 (д) і 3,77 (ддд): N-CH<sub>2</sub>; 4,76 (тт): N-CH; 5,23 [AB]: CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,02 (дт): N-C=CH; 7,30-7,38 (м): CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,42 (тм), 7,54 (тм) і 7,62 (дм); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CO.

Приклад 31 quater

6-бензоїл-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]окт-2-ен-2-карбонова кислота

Змішують 20мг (0,055ммоль) продукту, одержаного в прикладі 31 ter, додають 0,4мл ацетону і 4мг 10%-ного Pd/C як каталізатор.

Вміщують в атмосферу водню і залишають взаємодіяти протягом 3год. при інтенсивному перемішуванні.

Фільтрують і промивають каталізатор ацетоном, потім метанолом. Фільтрат випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 14мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_{14}H_{12}N_2O_4$  (M=272,4г). Вихід складає 93%.

Мас-спектр (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 272, 105.

Приклад 32a

2-Пропеніловий ефір транс-7-оксо-6-(2-фенілметокси)-1,6-діазабіцикло-[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти

Стадія А: 2-пропеніловий ефір цис-5-гідрокси-1-(трифторацетил)-2-піперидинкарбонової кислоти

Розчиняють у 17мл етилацетату 17г (0,059ммоль) 1-(1,1-диметилетил)ового і 2-(2-пропеніл)ового ефіру цис-5-гідрокси-1,2-піперидинкарбонової кислоти [наводиться у Rec. Trav. Chim. (1959), 78, 648-658], із загальною формулою  $C_{14}H_{23}NO_5$  (M=285,3431г).

Додають при температурі 0°C розчин 51мл хлористого водню в етилацетаті з концентрацією 150г/л.

Температуру підвищують до кімнатної і залишають взаємодіяти при перемішуванні протягом 1год. 30хв.

Етилацетат випарюють при зниженому тиску, потім розчиняють в етиловому ефірі, який, у свою чергу, видаляють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 12г твердої речовини блідо-жовтого кольору, яку змішують з 200мл тет-

рагідрофурану.

Охолоджують до температури 0°C, потім додають 37,6мл ТЕА.

Підтримують при температурі 0°C, потім повільно додають 16,8мл трифтороцтового ангідриду.

Підвищують температуру до 20°C і залишають взаємодіяти ще протягом 20хв. при перемішуванні.

Потім додають 20мл води.

Одержаний розчин перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі і виливають у 300мл води. Екстрагують етилацетатом, промивають водою, сушать над сульфатом натрію і випарюють розчинник при зниженому тиску.

Одержують 15,7г сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/етилацетат 90/10.

Зазначеним чином одержують 12,3г цільової сполуки із загальною формулою  $C_{11}H_{14}F_3NO_4$  (M=281,23г) у вигляді олії жовтого кольору. Вихід складає 73%.

Стадія В: 2-пропеніловий ефір транс-5-[(фенілметокси)аміно]-1-(трифторацетил)-2-піперидинкарбонової кислоти

Змішують 10,9г (38,7ммоль) сполуки, одержаної на стадії А, і 150мл ацетонітрилу.

Одержаний розчин блідо-жовтого кольору охолоджують до температури -30°C, потім додають 4,94мл 2,6-лутидину і 6,7мл ангідриду трифторметансульфокислоти. Перемішують протягом 15хв., потім також при температурі -30°C додають 9,57г О-бензилгідроксиаміну.

По закінченні додавання температуру підвищують до 0°C і залишають взаємодіяти протягом 1год. при зазначеній температурі. Потім повторно додають 4,9мл 2,6-лутидину і залишають взаємодіяти протягом 3 днів при температурі 0°C.

Потім реакційну суміш вливають у 500мл води і екстрагують етилацетатом. Послідовно промивають водою, водним фосфатним буферним розчином із рН=7,0, насиченим розчином хлориду натрію у воді, потім знову водою.

Сушать над сульфатом натрію і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 23г сирого продукту, що розчиняють у 150мл дихлорметану. Промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти, потім сушать над сульфатом натрію, розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 16,1г олії жовтого кольору, що очищають хроматографією на силікагелі.

Одержують 12,1г цільової сполуки із загальною формулою  $C_{18}H_{21}F_3N_2O_4$  (M=386,37г) у вигляді кристалів. Вихід складає 72%.

Стадія С: 2-Пропеніловий ефір транс-5-[(фенілметокси)аміно]-2-піперидинкарбонової кислоти 80мл метанолу охолоджують до температури -10°C, потім додають 4,15г (37,8ммоль) NaBH<sub>4</sub>.

До цієї суміші при перемішуванні повільно додають протягом 30хв., підтримуючи температуру при -10°C, розчин 10,6г (27,4ммоль) раніше одержаної сполуки в 80мл метанолу.

Потім температуру підвищують до 0°C, потім зазначену температуру підтримують протягом 3год.

Реакційну суміш виливають у суміш 450мл

льоду і води і 150мл етилацетату. Декантують, промивають водою, потім органічну фазу сушать над сульфатом натрію і випарюють розчинник при зниженому тиску.

Таким чином одержують 8,2г олії жовтого кольору, яку розчиняють у 80мл тетрагідрофурану, додають розчин 2,43г щавлевої кислоти в 25мл ТГФ. Оксалат, який викристалізувався, відфільтровують і промивають невеликою кількістю ТГФ, потім сушать при зниженому тиску і розчиняють у насиченому розчині бікарбонату натрію. Екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 4,39г цільової сполуки із загальною формулою  $C_{16}H_{22}N_2O_3$  ( $M=290,36g$ ) у вигляді олії, що кристалізується при температурі нижче  $20^{\circ}C$ . Вихід складає 55%.

Стадія D: 2-пропеніловий ефір транс-7-оксо-6-(2-фенілметокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбонової кислоти

Розчиняють в атмосфері азоту 3,2г (11ммоль) одержаної раніше олії в 500мл ацетонітрилу.

Одержаний розчин охолоджують при температурі  $0^{\circ}C$  на бані з льодом і додають 3,37мл ТЕА, потім 0,796мл дифосгени і 1,48г DMAP.

Температуру підвищують до  $20^{\circ}C$  і залишають взаємодіяти при перемішуванні протягом 2год.

Потім реакційну суміш вливають у 200мл водного розчину 0,1н. соляної кислоти, додають 400мл води, екстрагують дихлорметаном, промивають водою і сушать над сульфатом натрію.

Потім випарюють розчинник при зниженому тиску і одержують 3,1г цільової сполуки із загальною формулою  $C_{17}H_{20}N_2O_4$  ( $M=316,36g$ ) у вигляді кристалів. Вихід складає 89%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР

1,66 (м) і 2,00-2,16 (м)  $O=C-CH-CH_2-CH_2$ ; 2,94 (д) і 3,07 (дт)  $N-CH_2$ , 3,31 (м)  $N-CH_2-CH$ ; 4,14 (дд)  $O=C-CH$ , 4,68 (дт)  $CH_2-CH=CH_2$ ; 4,90 і 5,06 [AB]  $CH_2-C_6H_5$ ; 5,26 (д кв) і 5,34 (д кв)  $CH_2-CH=CH_2$ ; 5,92 (м)  $CH_2-CH=CH_2$ ; 7,37-7,42 (м)  $C_6H_5$ .

$^13C$  ( $CHCl_3$ ): 1748; 1646; 1496  $cm^{-1}$ .

Мас-спектр (електророзпилення з позитивною іонізацією)  $m/z$ :  $[2M+Na]^+=655$ ,  $[M+Na+CH_3CN]^+=380$ ,  $[M+Na]^+=339$ ,  $[M+H]^+ = 317$ , 289, 91.

Приклад 32b

Транс-7-оксо-6-(фенілметокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбонова кислота і її сіль з циклогексиламіном

Розчиняють в атмосфері азоту 2,21г (6,98ммоль) сполуки, одержаної в прикладі 32a, у 44мл дихлорметану.

Додають 0,5M розчин етилгексаноату натрію в етилацетаті.

Далі додають в один прийом 242мг тетракистрифенілфосфіну паладію, потім перемішують протягом 1год. Розбавляють 22мл етилацетату і додають 75мл насиченого розчину  $Na_2PO_4$ .

Потім екстрагують етилацетатом і органічну фазу сушать над сульфатом натрію. Розчинник випарюють при зниженому тиску і одержують 3,5г залишки жовтого кольору, що розчиняють у суміші 11мл етилацетату і 0,8мл циклогексиламіну.

Кристалічну сіль циклогексиламіну відокрем-

люють фільтруванням і промивають етиловим ефіром, потім розчинник випарюють при зниженому тиску. Зазначеним чином одержують у сумі 2,51г кристалічної солі, яку розчиняють у 25мл насиченого водного розчину  $Na_2PO_4$ . Екстрагують етилацетатом, поєднують органічні фази і сушать над сульфатом натрію, потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 1,82г цільової сполуки із загальною формулою  $C_{14}H_{16}N_2O_4$  ( $M=276,29g$ ). Вихід складає 94%.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300Mгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,68 (м) і 2,20-2,22 (м):  $CH-CH_2-CH_2-CH$ ; 2,89 (д) і 3,11 (ддд):  $N-CH_2$ ; 3,34 (дд)  $N-CH_2-CH$ , 4,13 (уш.д):  $N-CH-CO$ ; 4,90 і 5,05 [AB]:  $CH_2-O$ ; 7,32-7,43:  $C_6H_5$ .

Мас-спектр (BIMC)  $m/z$ :  $[M+Na]^+=299$ ,  $[M+H]^+ = 277$ , 91.

Приклад 33a

Піридинієва сіль транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбонової кислоти  
Стадія A: Транс-7-оксо-6-(фенілметокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбоксамід

Розчиняють у 30мл дихлорметану 1,1г (4ммоль) сполуки, одержаної в прикладі 32b.

До зазначеного розчину додають 0,67мл ТЕА.

Розчин охолоджують до  $5^{\circ}C$  і досить швидко додають 0,57мл ізобутилхлорформіату.

Перемішують протягом 20хв. при температурі  $5^{\circ}C$ , потім повільно при енергійному перемішуванні додають 3мл концентрованого аміаку.

Перемішування продовжують протягом 1год. при кімнатній температурі, реакційну суміш розбавляють 30мл води, екстрагують дихлорметаном, промивають водою, сушать над сульфатом натрію і упарюють при зниженому тиску.

Одержують 1,1г цільової сполуки із загальною формулою  $C_{14}H_{17}N_3O_3$  ( $M=275,31g$ ). Вихід кількисний.

Стадія B: Транс-6-гідрокси-7-оксо-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбоксамід

Змішують 1,1г сполуки, одержаної на стадії A, 30мл метанолу і 300мг 10%-ного Pd/C.

Вміщують в атмосферу водню, потім суміш енергійно перемішують протягом 45хв.

Потім каталізатор відфільтровують, промивають метанолом, потім сумішню дихлорметан/метанол.

Фільтрат упарюють при зниженому тиску.

Таким чином одержують 800мг цільової сполуки із загальною формулою  $C_7H_{11}N_3O_3$  ( $M=185,18g$ ) у вигляді безбарвної піни.

Стадія C: Сіль піридинію транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбоксаміду

Змішують в атмосфері азоту 800мг одержаної раніше сполуки і 20мл безводного піридину.

Потім додають 1,91г комплексу  $SO_3$ -піридин.

Суміш перемішують протягом 20хв. при кімнатній температурі.

Потім реакційну суміш відфільтровують і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують цільова сполука із загальною формулою  $C_{12}H_{16}N_4O_6S$ ,  $C_5H_5N$  ( $M=344,35g$ ) у вигляді речовини жовтого кольору.



## Приклад 33b

Сіль тетрабутиламонію транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбоксаміду

Одержаний раніше продукт вводять у 40мл концентрованого водного розчину  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , щоб одержати значення pH 4.

Екстрагують етилацетатом, потім до водної фази додають 1,01г бисульфату тетрабутиламонію.

Перемішують протягом 10хв. при кімнатній температурі, екстрагують 4 рази по 300мл етилацетатом, сушать органічну фазу над сульфатом натрію і упарюють при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 1,530г безбарвної піни, що очищають хроматографією на силікагелі з елюванням розчинником ацетон/дихлорметан/ТЕА 50/48/2.

Таким чином одержують 1,02г цільового продукту із загальною формулою  $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$  ( $M=506,71\text{г}$ ) у вигляді безбарвної піни. Загальний вихід 50%.

## Приклад 33c

Натрієва сіль транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбоксаміду

Продукт, одержаний у прикладі 33b, розчиняють у 7мл суміші ацетон/вода 1/1, потім вміщують у колонку з 180г смоли DOWEX 50WX8 у формі  $\text{Na}^+$  і елюють водою. Після випарювання води при зниженому тиску продукт кристалізують.

Таким чином одержують 542мг цільової сполуки із загальною формулою  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_3\text{NaO}_6\text{S}$  ( $M=287,23\text{г}$ ). Вихід 94%.

Спектр  $^1\text{H-NMR}$  (ДМСО, 300Мгц), хімічні зрушення в м.ч. і мультиплетність піків:

1,55-2,10 (3H):  $\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$ ; 2,91 (д) і 3,02 (уш.д):  $\text{N-CH}_2$ ; 3,38 (уш.с):  $\text{N-CH}_2\text{-CH}$ ; 3,68 (д):  $\text{N-CH-C=O}$ ; 7,23 і 7,44:  $\text{NH}_2$ .

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією)  $m/z$ :  $[\text{M}]^- = 264$ .

## Приклади з 34 по 47

Наступні карбоксаміди одержують способом, аналогічним способу, що наведений у прикладі 33, взявши як вихідне 110мг кислоти, одержаної в прикладі 32b.

Єдина різниця полягає в тому, що на стадії 1 використовуваний реагент, тобто розчин аміаку, заміняють відповідним розчином аміну.

Таким чином, змінюється тільки група  $\text{R}_1$ , що визначена для формули I.

## Приклад 34

З 49мкл бензиламіну одержують 64мг натрієвої солі транс-7-оксо-N-(фенілметил)-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбоксаміду із загальним виходом 38%.

Мас-спектр (електророзпилення з позитивною іонізацією)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 400$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 378$ .

## Приклад 35

З 43мкл 2-піридинметанаміну одержують 37мг натрієвої солі транс-7-оксо-N-(2-піридинілметил)-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбоксаміду із загальним виходом 14%.

Мас-спектр (електророзпилення з позитивною іонізацією)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379$ .

## Приклад 36

З 51,3мг 3-піридинетанаміну одержують 42мг натрієвої солі транс-7-оксо-N-[2-(3-піридиніл)етил]-

6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбоксаміду із загальним виходом 20%.

Мас-спектр (електророзпилення з позитивною іонізацією)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393$ .

## Приклад 37

З 51,3мг 4-піридинетанаміну одержують 40мг натрієвої солі транс-7-оксо-N-[2-(4-піридиніл)етил]-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбоксаміду з виходом 20%.

Мас-спектр (електророзпилення з позитивною іонізацією)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 415$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393$ .

## Приклад 38

З 50,2мг 2-піридинетанаміну одержують 45мг натрієвої солі транс-7-оксо-N-[2-(2-піридиніл)етил]-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбоксаміду з виходом 23%.

Мас-спектр (електророзпилення з позитивною іонізацією)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393$ .

## Приклад 39

З 58,3мг 3-амінобензаміду одержують 43мг натрієвої солі транс-N-[3-(амінокарбоніл)феніл]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло [3.2.1] октан-2-карбоксаміду з виходом 22%.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією)  $m/z$ :  $[\text{M}]^- = 383$ .

## Приклад 40

З 58,3мг 4-диметиламінобензаміну одержують 65,3мг натрієвої солі транс-N-[4-(диметиламіно)феніл]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбоксаміду з виходом 40%.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією)  $m/z$ :  $[\text{M}]^- = 383$ .

## Приклад 41

З 58,3мг 3-диметиламінобензаміну одержують 91мг натрієвої солі транс-N-[3-(диметиламіно)феніл]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло [3.2.1]-октан-2-карбоксаміду з виходом 54%.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією)  $m/z$ :  $[\text{M}]^- = 383$ .

## Приклад 42

З 43мкл 4-піридинметанаміну одержують 24,6мг натрієвої солі транс-7-оксо-N-[4-(піридиніл)метил]-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбоксаміду з виходом 15%.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією)  $m/z$ :  $[\text{M}]^- = 355$ .

## Приклад 43

З 44мкл 3-піридинметанаміну одержують 44,7мг натрієвої солі транс-7-оксо-N-(3-піридинілметил)-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбоксаміду з виходом 26%.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією)  $m/z$ :  $[\text{M}]^- = 355$ .

## Приклад 44

З 84мг (+,-)-альфа.-амінобензолпропанаміду одержують 55мг натрієвої солі транс-N-(1-аміно-1-оксо-3-феніл-2-пропіл)-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]-октан-2-карбоксаміду з виходом 27%.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією)  $m/z$ :  $[\text{M}]^- = 411, 321$ .

## Приклад 45

З 46мг гідрохлориду 2-аміноацетаміду і 61мкл ТЕА одержують 25мг натрієвої солі транс-N-(2-аміно-2-оксоетил)-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксаміду з виходом 13%.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією) m/z: [M]<sup>-</sup> = 321, 249.

#### Приклад 46

З 64мг (3-амінофеніл)сечовини одержують 43мг натрієвої солі транс-N-[3-[(амінокарбоніл)аміно]феніл]-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксаміду з виходом 24%.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією) m/z: [M]<sup>-</sup> = 398, 153, 111.

#### Приклад 47

З 63мг (.+.-)-альфа.-амінобензоацетаміду одержують 64мг натрієвої солі транс-N-(2-аміно-2-оксо-1-фенілетил)-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбоксаміду з виходом 38%.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією) m/z: [M]<sup>-</sup> = 397.

#### Приклади з 48 по 51

Наступні сполуки одержують з 110мг сполуки, одержаної на стадії Е в прикладі 32, яку щоразу етерифікують придатним спиртом, щоб одержати кінцевий продукт.

Потім повторюють умови стадій з В по Е в прикладі 33.

#### Приклад 48

З 31,5мг 2-гідроксіацетаміду одержують 54мг натрієвої солі 2-аміно-2-оксоетилового ефіру транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти з виходом 32%.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією) m/z: [M]<sup>-</sup> = 322.

#### Приклад 49

З 51,7мг 4-піридинетанолу одержують 20мг натрієвої солі 2-(4-піридиніл)етилового ефіру транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти з виходом 8,5%.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією) m/z: [M]<sup>+</sup> = 370.

#### Приклад 50

З 47,3мг 2-піридинетанолу одержують 47мг натрієвої солі 2-(2-піридиніл)етилового ефіру транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти з виходом 23,4%.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією) m/z: [M]<sup>-</sup> = 370.

#### Приклад 51

З 57,7мг 3-піридинетанолу одержують 50мг натрієвої солі 2-(3-піридиніл)етилового ефіру транс-7-оксо-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти з виходом 26%.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією) m/z: [M]<sup>-</sup> = 370.

#### Приклад 52

Натрієва сіль 3-метокси-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он

#### Стадія А

Розчиняють 10г (50ммоль) 1,1-диметилетилового ефіру 3,5-діоксо-1-піперидинкарбонової кислоти в 10мл метанолу, потім додають 6г (54ммоль) гідрохлориду О-алілгідроксиламіну.

Залишають при перемішуванні протягом 3 год., потім випарюють розчинник при зниженому тиску.

Осад розчиняють у воді, екстрагують дихлорметаном, промивають органічну фазу водою, потім сушать над сульфатом натрію.

Після фільтрації і випаровання розчинника при зниженому тиску одержують 10,6г 1,1-диметилетилового ефіру 5-метокси-3-[(2-пропенілокси)іміно]-3,6-дигідро-1(2Н)-піридинкарбонової кислоти із загальною формулою C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M=282,342г). Вихід складає 75%.

#### Стадія В

В колбу вміщують 10,6г (37,6ммоль) продукту, одержаного на стадії А, і 212мл метанолу.

Розчин охолоджують до температури -5°C, додають 37,8г ціаноборгідриду натрію, потім 58,2мл ефірату фториду бору.

Потім розбавляють дихлорметаном, виливають у суміш води і 2н. гідроксиду натрію, екстрагують дихлорметаном, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і випарюють розчинник при зниженому тиску.

Одержаний продукт очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю етил ацетат/дихлорметан 10/90.

Таким чином одержують 5,5г 1,1-диметилетиловий ефір 5-метокси-3-[(2-пропенілокси)аміно]-3,6-дигідро-1(2Н)-піридинкарбонової кислоти із загальною формулою C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M=284,36г).

Вихід складає 51%.

#### Стадія С

У колбу вміщують 5,5г (19,3ммоль) продукти, одержаного на стадії В, 27,5мл дихлорметану і 4,2мл анізолу.

Потім додають 27,5мл трифтороцтової кислоти.

Видаляють TFA і дихлорметан при зниженому тиску.

Залишок розчиняють у воді і екстрагують 3 рази етилацетатом. Водну фазу підлюговують додаванням аміаку, потім екстрагують етилацетатом.

Органічні фази промивають водою, сушать над сульфатом натрію. Фільтрують, потім випарюють розчинник при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 2,45г 5-метокси-N-(2-пропенілокси)-1,2,3,6-тетрагідро-3-піридинаміну із загальною формулою C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M=184,24г).

Вихід складає 69%.

#### Стадія D

Розчиняють в інертній атмосфері 2,45г (0,0133ммоль) продукту, одержаного на стадії С, у 826мл ацетонітрилу і розчин охолоджують до 0°C.

Додають 0,778мл дифосгену.

Температуру підвищують до кімнатної, потім додають 5,56мл ТЕА.

Залишають перемішуватись на ніч при кімнатній температурі, потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Залишок розчиняють у воді, екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію, фільтрують, потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Осад очищують хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю етилацетат/дихлорметан 1/9.

Зазначеним чином одержують 1,13г 3-метокси-6-(2-пропенілокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ен-7-ону із загальною формулою  $C_{10}H_{14}N_2O_3$  (M=210,23г).

Вихід складає 40,3%.

Стадія E

Колбу продувають інертним газом і розчиняють 105мг (0,5ммоль) продукту, одержаного на стадії D, у 1,1мл дихлорметану, додають 57мкл оцтової кислоти, потім 317 мг Pd[P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sub>4</sub>.

Після взаємодії протягом 1 години додають 1,1мл піридину, потім 238мг комплексу SO<sub>3</sub>-піридин.

Залишають перемішуватись на ніч, потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Залишок вміщують у воду, екстрагують дихлорметаном, промивають водою, органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Осад очищують хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю трихлорметан/ацетонітрил 50/50.

Зазначеним чином одержують 148мг 1-пропенілтрифенілфосфонієвої солі 3-метокси-6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ен-7-ону із загальною формулою C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>RS.

Вихід складає 53%.

Стадія F

Розчиняють 148мг продукту, одержаного на стадії E, у воді, що містить 10% ТГФ.

Одержаний розчин пропускають через колонку зі смолою DOWEX 50WX8 у формі Na<sup>+</sup> при елюванні водою, що містить 10% ТГФ.

Продукт ліофілізують і одержують 51мг цільової натрієвої солі із загальною формулою C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SNa (M=272,21г). Вихід складає 70%.

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР

3,04 (д) і 3,25 (дд): C=CH-CH-CH<sub>2</sub>-N; 3,41 (д) і 3,71 (дд): N-CH<sub>2</sub>-C=CH; 3,47 (с): CH<sub>3</sub>-O; 4,20 (дд): C=CH-CH-CH<sub>2</sub>-N; 5,19 (уш.д): C=CH-CH-CH<sub>2</sub>-N.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією) m/z: [M]<sup>+</sup>=249, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>=235.

Приклад 53

Натрієва сіль 6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ен-7-ону

Стадія A

Розчиняють 1,03г (5,2ммоль) 1,1-диметилетилового ефіру 3,6-дигідро-3-оксо-1(2H)-піридинкарбонової кислоти із загальною формулою C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> у 15мл етанолу. Додають 572мг (5,2ммоль) O-алілгідроксиламіну, потім 1,3мл піридину.

Залишають перемішуватись протягом 15хв., потім додають 100мл дихлорметану, промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти і органічну фазу сушать над сульфатом магнію.

Фільтрують і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 1,36г 1,1-

диметилетилового ефіру 3,6-дигідро-3-[(2-пропенілокси)іміно]-1(2H)-піридинкарбонової кислоти із загальною формулою C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M=252,32г).

Відповідний вихід є кількісним.

Стадія B

Повторюють умови стадії A прикладу 52, виходячи з 1,38г продукту, одержаного на стадії A, 15,1г ціаноборгідриду натрію і 8,3мл ефірату трифториду бору.

Зазначеним чином після очищення одержують 0,99г суміші 2/3 1,1-диметилетилового ефіру 3-[(2-пропенілокси)аміно]-1-піперидинкарбонової кислоти і 1/3 1,1-диметилетилового ефіру 3,6-дигідро-3-[(2-пропенілокси)аміно]-1(2H)-піридинкарбонової кислоти із загальною формулою C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M=254,33г).

Вихід складає 71%.

Стадія C

Розчиняють 1,07г (4,26ммоль) суміші, одержаної на стадії B, у 2мл етилацетату. Охолоджують до температури 0°C, потім додають 5,8мл 7,3M розчину хлористого водню в етилацетаті. Залишають взаємодіяти протягом 2год. 30хв. при температурі 0°C.

Розчинник випарюють при зниженому тиску, потім розчиняють в ефірі, відфільтровують залишок і потім сушать при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 560мг дигідрохлориду N-(2-пропенілокси)-1,2,3,6-тетрагідро-3-піридинаміну із загальною формулою C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O (M=227,14г).

Вихід складає 57%.

Стадія D

Розчиняють 560мг (2,46ммоль) продукту, одержаного на стадії C, у 6мл дихлорметану, потім додають 2,5мл 2n. гідроксиду натрію.

Декантують і водну фазу екстрагують етилацетатом.

Посднують органічні фази, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, потім розчинник випарюють при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 278мг N-(2-пропенілокси)-1,2,3,6-тетрагідро-3-піридинаміну із загальною формулою C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (N=154,21г).

Вихід складає 73%.

Стадія E

Розчиняють в атмосфері аргону 270мг (1,75ммоль) продукту, одержаного на стадії D, у 45 ацетонітрилу, додають 760мкл TEA і 105мкл дифосгену.

Залишають взаємодіяти протягом 15хв. при температурі 0°C, потім температуру підвищують до кімнатної і залишають взаємодіяти ще протягом 2год.

Потім додають 213мг DMAP і залишають на ніч.

Додають етилацетат, потім промивають 10%-ним водним розчином винної кислоти і водою.

Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Одержаний сирий продукт очищують на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/ацетон 95/5, що містить 0,1% TEA.

Зазначеним чином одержують 36мг 6-(2-

пропенілокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ен-7-он із загальною формулою  $C_9H_{12}N_2O_2$  ( $M=180,21g$ ).

Вихід складає 11%.

Стадія F

Повторюють умови стадії E прикладу 52, виходячи з 51мг (0,27ммоль) продукту, одержаного на стадії E, 33мл оцтової кислоти, 165мг  $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$  і 132мг комплексу  $SO_3$ -піридин.

Зазначеним чином одержують 29,6мг 1-пропенілтрифенілфосфонієвої солі 6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ен-7-ону.

Зазначену сіль пропускають через колонку зі смолою DOWEX 50WX8 у формі  $Na^+$  при елююванні водою, що містить 10% ТГФ.

Продукт ліофілізують і одержують 13мг цільової натрієвої солі із загальною формулою  $C_6H_7N_2O_5SNa$  ( $M=242,19g$ ).

Вихід складає 20%.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією)  $m/z$ :  $[M]^+=219$ .

Приклад 54

Натрієва сіль 6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-ону

Повторюють умови стадії A прикладу 53, виходячи з 12г (0,061моль) 1,1-диметилового ефіру 3,6-дигідро-3-оксо-1(2H)-піридинкарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{10}H_{15}NO_3$ , 9,7г хлоргідрату O-бензилгідроксиламіну і 15мл піридину.

Зазначеним чином одержують 19,4г 1,1-диметилетилового ефіру 3,6-дигідро-3-[(фенілметокси)іміно]-1(2H)-піридинкарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{17}H_{22}N_2O_3$  ( $M=302,38g$ ). Відповідний вихід є кількісним.

Стадія B

Повторюють умови стадії B прикладу 53, виходячи з 14,9г (0,0496моль) продукту, одержаного на стадії A, 12г ціаноборгідриду натрію і 30мл ефірату трифториду бору.

Зазначеним чином після очищення одержують 8,2г суміші 2/3 1,1-диметилетилового ефіру 3,6-дигідро-3-[(фенілметокси)аміно]-1(2H)-піридинкарбонової кислоти і 1/3 1,1-диметил етилового ефіру 3-[(фенілметокси)аміно]-1-піридинкарбонової кислоти із загальною формулою  $C_{17}H_{24}N_2O_3$  ( $M=304,39g$ ).

Вихід складає 55%.

Стадія C

Повторюють умови стадії C прикладу 53, виходячи з 9,3г (0,0306моль) суміші, одержаної на стадії B, і 106мл 7M розчину хлористого водню в етилацетаті.

Зазначеним чином одержують 8,39г суміші 2/3 дигідрохлориду N-(фенілметокси)-1,2,3,6-тетрагідро-3-піридинаміну і 1/3 дигідрохлориду N-(фенілметокси)-3-піридинаміну із загальною формулою  $C_{12}H_{18}Cl_2N_2O$  ( $M=277,20g$ ).

Вихід складає 98%.

Стадія D

Повторюють умови стадії D прикладу 53, виходячи з 8,30г (0,0299моль) суміші, одержаної на стадії C, і 30мл 2n. гідроксиду натрію.

Зазначеним чином одержують 5,95г суміші 2/3 N-(фенілметокси)-1,2,3,6-тетрагідро-3-піридинаміну і 1/3 N-(фенілметокси)-3-піридинаміну із загальною формулою  $C_{12}H_{16}N_2O$  ( $M=204,27g$ ).

Вихід складає 98%.

Стадія E

Повторюють умови стадії E прикладу 53, виходячи з 5,02г (0,0246моль) суміші, одержаної на стадії D, 2,43мл дифосгену, 7,4мл TEA і 3г DMAP.

У колбу, оснащену магнітною мішалкою, при температурі  $0^\circ C$  і під аргоном вміщують 5,020г (0,0246моль) продукту, одержаного на стадії D, і 1,2мл 1,2-дихлоретану.

Потім додають 2,43г дифосгену.

Зазначеним чином після очищення одержують 2,4г 6-(фенілметокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]окт-3-ен-7-ону із загальною формулою  $C_{13}H_{14}N_2O_2$  ( $M=230,27g$ ).

Вихід складає 42%.

Також одержують 512мг 6-(фенілметокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-ону із загальною формулою  $C_{13}H_{16}N_2O_2$  ( $M=232,27g$ ).

Вихід складає 9%.

Стадія F

Розчиняють 0,128г (0,551ммоль) 6-(фенілметокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-ону, одержаного на стадії E, у 1мл метанолу.

Додають 0,035г Pd/C як каталізатор і вміщують в атмосферу водню при нормальному тиску.

Наприкінці реакції реакційну суміш відфільтровують, ополіскують метанолом і випарюють розчинник при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 76мг 6-гідрокси-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-ону із загальною формулою  $C_6H_{10}N_2O_2$  ( $M=142,16g$ ).

Відповідний вихід є кількісним.

Стадія G

У колбу в інертній атмосфері вміщують 75мг (0,528ммоль) продукту, одержаного на стадії F, у 2мл піридину.

Додають 235мг комплексу 303-піридин і залишають взаємодіяти протягом 2год.

Потім додають декілька крапель води і розчинник випарюють при зниженому тиску.

Зазначеним чином одержують 361мг сирого продукту, який очищають хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю дихлорметан/етанол 6/4, що містить 0,1% TEA.

Зазначеним чином одержують 32мг очищеної солі триетиламонію 6-(сульфокси)-1,6-діазабіцикло[3.2.1]октан-7-он із загальною формулою  $C_{11}H_{15}N_3O_5S$  ( $M=301,32g$ ).

Вихід складає 17%.

Стадія H

Розчиняють 31мг продукту, одержаного на стадії G, у 0,5мл води, що містить 10%ТГФ.

Одержаний розчин пропускають через колонку зі смолою DOWEX 50WX8 у формі  $Na^+$  при елююванні водою, що містить 10% ТГФ.

Продукт ліофілізують і одержують 20мг цільової натрієвої солі із загальною формулою  $C_9H_9N_2O_5SNa$  ( $M=221g$ ).

Вихід складає 77%.

Мас-спектр (електророзпилення з негативною іонізацією)  $m/z$ :  $[M-H]^+=221$ .

Фармакологічне дослідження продуктів за виходом

І/ Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі володіють інгібіторною активністю по відношенню до  $\beta$ -лактамаз різних штамів бак-

терій, і ці їх терапевтичні властивості можуть бути визначені *in vitro* на ізольованих  $\beta$ -лактамазах:

#### А. Одержання $\beta$ -лактамаз Tem-1 і P99

$\beta$ -лактамази виділяють зі штамів бактерій, що резистентні до пеніцилінів або цефалоспоринів (Tem1 і P99 продукуються, відповідно, E.coli 250HT21 і E.Cloacae 293HT6).

Бактерії культивують у живильному середовищі серце-мозок з концентрацією 37г/л (DIFCO) при температурі 37°C. По закінченні експонентної фази їх збирають, охолоджують і центрифугують. Осади бактерій розчиняють у 50мМ фосфатно-натрієвому буферному розчині при рН 7,0 і знову центрифугують. Бактерії розчиняють у двох обсягах зазначеного буферного розчину і піддають лізису за допомогою French-Press при температурі 4°C. Після центрифугування протягом 1год. з прискоренням 100000g, при температурі 4°C, супернатанти, що містять розчинну фракцію екстрактів бактерій, відокремлюють і заморожують при температурі -80°C.

#### В. Визначення активності $\beta$ -лактамаз

Як субстрат використовують нітроцефін (OXOID), ауксохромний цефалоспорин, продукт гідролізу  $\beta$ -лактамазами якого має червоний колір і поглинає при довжині хвилі 485нм.

Кінетику активності  $\beta$ -лактамаз визначають по зміні поглинання при 485нм на пластинках за допомогою спектрофотометра (Spectra Max Plus de Molecular Devices) як результат гідролізу субстрату. Експерименти проводять при температурі 37°C. Кількість ферменту нормалізують і проводять вимірювання початкової швидкості.

#### С. Визначення активності інгібіторів $\beta$ -лактамаз

Для дослідження необоротності реакції проводять два виміри - без попередньої інкубації і з інкубацією з ферментом і інгібітором (5нм). Проводять дві серії досліджень продуктів з 6 або 8 концентраціями. Реакційна суміш містить 100мкм нітроцефіну і 50мм фосфатно-натрієвого буферного розчину з рН 7,0.

#### Д. Розрахунки IC<sub>50</sub>

Швидкості гідролізу визначають з інгібітором і без інгібітору. Вимірюють концентрацію інгібітору, що на 50% придушує реакцію гідролізу нітроцефіну ферментом (CI50). Обробку даних здійснюють за допомогою програми GraFit (Erathycus Software).

| Пробирка № | IC <sub>50</sub> нМ TEM1 | IC <sub>50</sub> нМ P99<br>(n=10000) |
|------------|--------------------------|--------------------------------------|
| 1          | 790                      | -                                    |
| 2          | 462                      | -                                    |
| 2 bis      | 8720                     | -                                    |
| 3          | 291                      | 6500                                 |
| 3 bis      | 4480                     | -                                    |
| 3 ter      | 5010                     | -                                    |
| 4          | 2710                     | -                                    |
| 5          | 1010                     | -                                    |
| 7          | 650                      | 250                                  |
| 7 bis      | 55                       | 17                                   |
| 8          | 1480                     | 62                                   |
| 9          | 8500                     | 820                                  |
| 10         | 0,28                     | 1,50                                 |
| 14         | 6400                     | -                                    |
| 19*        | 13                       | -                                    |
| 19*        | 118                      | -                                    |
| 19*        | 29                       | -                                    |
| 22         | 5190                     | -                                    |
| 25         | 28                       | 800                                  |
| 26a        | 115                      | 1850                                 |
| 26b        | 4800                     | -                                    |
| 26c        | 1190                     | 7000                                 |
| 26b        | 0,5                      | 12                                   |
| 26c        | 1100                     | 7000                                 |
| 26b        | 0,5                      | 12                                   |
| 26c        | 0,9                      | 1100                                 |
| 26d        | 1,3                      | 200                                  |
| 26*        | 0,2                      | -                                    |
| 26b        | 460                      | 4200                                 |
| 26c        | 490                      | -                                    |
| 26d        | 9500                     | 2600                                 |
| 26*        | 4200                     | 6300                                 |
| 29*        | 5200                     | -                                    |
| 30         | 2500                     | -                                    |
| 31         | 5700                     | -                                    |
| 33         | 17                       | 330                                  |
| 34         | 27                       | 32                                   |
| 35         | 53                       | 56                                   |
| 36         | 23                       | 110                                  |
| 37         | 29                       | 160                                  |
| 38         | 35                       | 77                                   |
| 39         | 31                       | 50                                   |
| 40         | 53                       | 96                                   |
| 41         | 14                       | 120                                  |
| 42         | 25                       | 70                                   |
| 43         | 33                       | 76                                   |
| 44         | 89                       | 100                                  |
| 45         | 12                       | 60                                   |
| 46         | 26                       | 70                                   |
| 47         | 18                       | 43                                   |
| 48         | 15                       | 120                                  |
| 49         | 0,2                      | 98                                   |
| 50         | 18                       | 150                                  |
| 51         | 11                       | 4000                                 |
| 53         | 15                       | 5900                                 |
| 54         | 3100                     | -                                    |

II/ Активність інгібіторів  $\beta$ -лактамаз, наведена вище, підсилює активність антибіотиків типу  $\beta$ -лактамінів, яка веде до синергічного ефекту, що також показано наведеними далі результатами; вони показують мінімальну інгібуючу концентрацію *in vitro* (CMI у мкг/мл), стосовно визначеного числа патогенних мікроорганізмів, комбінацій цефотаксиму і піперациліну зі сполуками формули (I) з концентрацією 5мг/л. Використовують метод, названий мікророзведення рідким середовищем.

Одержують ряд концентрацій  $\beta$ -лактаміну у присутності постійної концентрації (5мг/л) досліджуваного продукту, потім кожний висівають з різними штамми бактерій.

Після інкубації протягом 24год. в сушильній камері при температурі 37°C, інгібування росту оцінюють за відсутністю якого-небудь розмноження бактерій, що дозволяє визначити мінімальні інгібуючі концентрації (CMI) для кожного штаму, виражені в мг/л.

Одержують наступні результати:

| Дослід № | Штам     | Формули       | Целе-таксим | Приклад 35 | Приклад 31 |
|----------|----------|---------------|-------------|------------|------------|
| 1        | 211CC066 | S. aureus     | Penic       | 1,2        | 2,5        |
| 2        | 250HT21  | E. coli       | Tem2        | <=0,04     | <=0,04     |
| 3        | 250HT22  | E. coli       | Tem7        | <=0,04     | <=0,04     |
| 4        | 250HT1   | E. coli       | Tem1        | >40        | 0,15       |
| 5        | 250HT1   | E. coli       | Tem7        | 0,08       | <=0,04     |
| 6        | 250HT26  | E. coli       | SHV1        | 0,5        | <=0,04     |
| 7        | 250HT1   | E. coli       | SHV4        | 40         | 0,08       |
| 8        | 250HT23  | E. coli       | ClassID     | 0,02       | <=0,04     |
| 9        | 293HT6   | E. cloacae    | ClassC      | >40        | 0,6        |
| 10       | 303HT6   | Stenot        | Stenot      | 0,3        | <=0,04     |
| 11       | 393HT7   | P. aeruginosa | PSE         | 40         | 20         |
| 12       | 393HT8   | P. aeruginosa | PSE         | 40         | 20         |

|    |         |         |     |     |     |     |
|----|---------|---------|-----|-----|-----|-----|
| 5  | 250HT1  | Tem7    | >40 | 5   | 0,6 | >40 |
| 6  | 250HT26 | SHV1    | >40 | 5   | 1,2 | 20  |
| 7  | 250HT1  | SHV4    | >40 | 20  | 1,2 | >40 |
| 8  | 250HT23 | ClassID | >40 | 10  | 2,5 | 40  |
| 9  | 293HT6  | ClassC  | >40 | 5   | 0,6 | 10  |
| 10 | 303HT6  | Stenot  | 5   | 1,2 | 0,6 | 1,2 |
| 11 | 393HT7  | PSE     | >40 | >40 | >40 | >40 |
| 12 | 393HT8  | PSE     | >40 | >40 | 10  | >40 |

| Дослід № | Приклад 36 | Приклад 37 | Приклад 38 | Приклад 39 | Приклад 40 | Приклад 41 | Приклад 42 |
|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1        | 1,2        | 0,6        | 0,6        | 1,2        | 0,6        | 1,2        | 1,2        |
| 2        | 5          | 2,5        | 5          | 2,5        | 10         | 40         | 1,2        |
| 3        | 40         | >40        | >40        | 20         | >40        | >40        | 2,5        |
| 4        | 40         | 40         | 20         | 40         | >40        | >40        | 2,5        |
| 5        | 20         | >40        | >40        | >40        | >40        | >40        | 2,5        |
| 6        | 20         | 20         | 40         | 40         | >40        | >40        | 5          |
| 7        | >40        | >40        | >40        | 20         | >40        | >40        | 5          |
| 8        | 20         | 40         | >40        | 10         | 20         | 40         | 5          |
| 9        | 20         | 40         | 40         | 20         | >40        | >40        | 1,2        |
| 10       | 1,2        | 2,5        | 1,2        | 0,6        | 1,2        | 1,2        | 0,6        |
| 11       | >40        | >40        | >40        | >40        | >40        | >40        | >40        |
| 12       | >40        | >40        | >40        | >40        | >40        | >40        | >40        |

| Дослід № | Приклад 34 | Приклад 36 | Приклад 37 | Приклад 38 | Приклад 39 | Приклад 40 | Приклад 41 |
|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1        | 1,2        | 1,2        | 1,2        | 1,2        | 2,5        | 2,5        | 2,5        |
| 2        | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     |
| 3        | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     |
| 4        | 0,15       | 0,3        | 0,3        | 0,3        | 0,08       | 0,6        | 2,5        |
| 5        | <=0,04     | <=0,04     | 0,08       | <=0,04     | <=0,04     | 0,15       | 0,6        |
| 6        | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     |
| 7        | 0,08       | 0,3        | 0,6        | 0,3        | 0,08       | 1,2        | >40        |
| 8        | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | 0,02       |
| 9        | 0,6        | 20         | >40        | 20         | 1,2        | >40        | >40        |
| 10       | <=0,04     | 0,08       | 0,08       | 0,08       | <=0,04     | 0,08       | 0,08       |
| 11       | 20         | 40         | 20         | 40         | 20         | >40        | >40        |
| 12       | 20         | 40         | 20         | 40         | 20         | >40        | >40        |

| Дослід № | Приклад 43 | Приклад 44 | Приклад 45 | Приклад 46 | Приклад 47 | Приклад 48 | Приклад 49   | Приклад 50 |
|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------|------------|
| 1        | 1,2        | 2,5        | 1,2        | 0,6        | 0,6        | 1,2        | 1,2          | 1,2        |
| 2        | 1,2        | 5          | 1,2        | 5          | 2,5        | 0,6        | 1,2          | 2,5        |
| 3        | 1,2        | >40        | 2,5        | >40        | 20         | 2,5        | 2,5          | 40         |
| 4        | 2,5        | 40         | 2,5        | 2,5        | 5          | 1,2        | 1,2          | 5          |
| 5        | 5          | >40        | 2,5        | >40        | 40         | 1,2        | 5            | 40         |
| 6        | 5          | >40        | 2,5        | >40        | 2,5        | 1,2        | 20           | 40         |
| 7        | 10         | >40        | 5          | 40         | 5          | 0,6        | 20           | 40         |
| 8        | 2,5        | 20         | 10         | 10         | 10         | 5          | 10           | 40         |
| 9        | 2,5        | >40        | 1,2        | >40        | >40        | 2,5        | 10           | >40        |
| 10       | 0,6        | >40        | 0,6        | 1,2        | 1,2        | 0,6        | 10           | 0,6        |
| 11       | >40        | >40        | >40        | >40        | >40        | >40        | не визначено | >40        |
| 12       | >40        | >40        | >40        | >40        | >40        | >40        | не визначено | >40        |

| Дослід № | Приклад 42 | Приклад 43 | Приклад 44 | Приклад 45 | Приклад 46   | Приклад 49   |
|----------|------------|------------|------------|------------|--------------|--------------|
| 1        | 2,5        | 2,5        | 2,5        | 2,5        | 2,5          | 2,5          |
| 2        | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04       | <=0,04       |
| 3        | <=0,04     | <=0,04     | 0,15       | <=0,04     | <=0,04       | <=0,04       |
| 4        | <=0,04     | 0,08       | 0,3        | <=0,04     | 0,08         | 0,08         |
| 5        | <=0,04     | <=0,04     | 0,08       | <=0,04     | <=0,04       | <=0,04       |
| 6        | 0,04       | <=0,04     | 0,08       | <=0,04     | <=0,04       | <=0,04       |
| 7        | <=0,04     | <=0,04     | 0,6        | 0,08       | <=0,04       | <=0,04       |
| 8        | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04     | <=0,04       | <=0,04       |
| 9        | 0,3        | 0,08       | >40        | 0,15       | не визначено | не визначено |
| 10       | <=0,04     | <=0,04     | 10         | <=0,04     | не визначено | не визначено |
| 11       | 20         | 20         | >40        | 40         | не визначено | не визначено |
| 12       | 20         | 20         | >40        | >40        | не визначено | не визначено |

| Дослід № | Штам     | Формули | Мікроскопічний | Приклад 35 | Приклад 33 | Приклад 34 |
|----------|----------|---------|----------------|------------|------------|------------|
| 1        | 211CC066 | Penic   | 0              | 1,2        | 1,2        | 0,6        |
| 2        | 250HT21  | Tem1    | >40            | 2,5        | 0,3        | 5          |
| 3        | 250HT22  | Tem2    | >40            | 20         | 0,6        | >40        |
| 4        | 250HT1   | Tem3    | >40            | 10         | 1,2        | >40        |

Приклад фармацевтичної композиції:

1. Одержують фармацевтичну композицію (ліофілізати) для ін'єкції, що містить:

- з одного боку: сполуку за прикладом 35-500мг

- з іншого боку: цефотаксим - 1г

Стерильний водний розріджувач у достатній кількості до об'єму 5см<sup>3</sup>.

Обидва активних компоненти за необхідності можуть бути вміщені окремо в дві різні або ампули два флакони.

2. Одержують фармацевтичну композицію (ліофілізати) для ін'єкції, що містить:

- з одного боку: сполуку за прикладом 33-250мг

- з іншого боку: цефпірон - 1г

Стерильний водний розріджувач у достатній кількості до об'єму 5см<sup>3</sup>. Обидва активних компоненти за необхідності можуть бути вміщені окремо в дві різні або ампули два флакони.