



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0019776

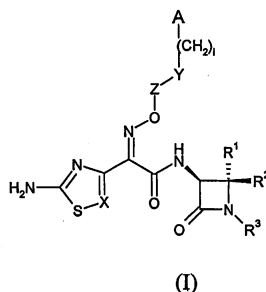
(51)⁷ **A61K 31/427, A61P 31/04, C07D**
417/12, 417/14

(13) **B**

-
- (21) 1-2014-02842 (22) 23.01.2013
(86) PCT/EP2013/051217 23.01.2013 (87) WO2013/110643 01.08.2013
(30) 12152279.1 24.01.2012 EP
(45) 25.09.2018 366 (43) 25.02.2015 323
(73) AiCuris GmbH & Co. KG (DE)
Friedrich-Ebert-Str. 475, 42117 Wuppertal, Germany
(72) KLENKE, Burkhard (DE), WIEGAND, Irith (DE), SCHIFFER, Guido (DE),
BROETZ-OESTERHELT, Heike (DE), MAITI, Samarendra N. (CA), KHAN,
Jehangir (CA), REDDY, Andhe (CA), YANG, Zhixiang (CA), HENA, Mostafa
(CA), JIA, Guofeng (CA), LIGONG, Ou (CA), LIANG, Hong (CA), YIP, Judy (CA),
GAO, Chuanjun (CA), TAJAMMUL, Sabiha (CA), MOHAMMAD, Rahim (CA),
BISWAJEET, Ganguli (CA)
(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK
CO., LTD.)
-

(54) **HỢP CHẤT BETA-LACTAM ĐƯỢC THỂ AMIDIN, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ
VÀ THUỐC CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) **Sáng chế đề cập đến hợp chất β -lactam có công thức (I) :**



và phương pháp điều chế hợp chất này. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất β -lactam mà là dẫn xuất monobactam được thể amidin hữu hiệu dùng làm chất kháng vi khuẩn và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất β -lactam và phương pháp điều chế hợp chất này. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất β -lactam mà là hợp chất monobactam được thế amidin có thể được sử dụng làm chất kháng vi khuẩn và phương pháp điều chế hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chuyên gia và công chức về sức khỏe cộng đồng cho rằng sự xuất hiện và lan truyền của vi khuẩn kháng kháng sinh là một trong những vấn đề chủ yếu về sức khỏe cộng đồng của thế kỷ 21. Mặc dù không phải là một hiện tượng mới, nhưng sự lan truyền của vi khuẩn kháng kháng sinh đã lên tới quy mô chưa từng thấy. Trong lúc các chủng phân lập kháng kháng sinh mạnh nhất tiếp tục xuất hiện trong bệnh viện, thì các bác sỹ và nhà dịch tễ học lại gặp phải hiện tượng gia tăng về số lượng các vi khuẩn kháng kháng sinh mạnh trong cộng đồng trong số người chưa tiếp xúc với dịch vụ chăm sóc sức khỏe trước đây. Số lượng bệnh nhân tử vong do nhiễm trùng trong bệnh viện không được điều trị tiếp tục tăng lên. Các lựa chọn điều trị bị giới hạn đặc biệt ở bệnh nhiễm khuẩn do tác nhân gây bệnh Gram âm kháng nhiều thuốc bao gồm Enterobacteriaceae và vi khuẩn không lên men, trường hợp nghiêm trọng hơn đó là lộ trình nghiên cứu của ngành công nghiệp dược phẩm chứa rất ít hợp chất có profin có thể phá vỡ hiện tượng kháng thuốc (H.W. Boucher et al.; Bad bugs, no drugs: No ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America; Clin Inf Dis 2009, 48, 1-12).

Về mặt lịch sử, nhóm chất kháng sinh β -lactam có thành công lớn và được dung nạp tốt là một cơ sở chính để điều trị bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi tác nhân gây bệnh Gram âm. Trong số chúng, đặc biệt là cephalosporin, carbapenem và monobactam thế hệ 3 được sử dụng rộng rãi để điều trị bệnh

nhễm khuẩn Gram âm. Tuy nhiên, một nhóm lớn trên 1000 β -lactamaza (danh sách β -lactamaza được cập nhật liên tục có thể được tìm thấy trong trang <http://www.lahey.org/Studies/>) và các cơ chế kháng khác gây nguy hiểm nghiêm trọng đến tính khả dụng trung gian của các hợp chất hiện tại trong các nhóm phụ này. Các β -lactamaza phổ rộng đặc biệt (ESBL: especially extended-spectrum β -lactamase) và carbapenemaza là các chất dẫn kháng quan trọng. Các β -lactam mới có đặc tính phá kháng là đặc biệt cần thiết để khắc phục các nhược điểm trên.

Với aztreonam là monobactam duy nhất được FDA chấp nhận được sử dụng rộng rãi trên toàn thế giới và chất tương tự thứ hai được bán chỉ riêng ở Nhật (tigemonam), monobactam là nhóm phụ chưa được nghiên cứu rõ ràng trong số các β -lactam. Về aztreonam, có thể xem các tài liệu: W.C. Hellinger, N.S. Brewer; Carbapenems and Monobactams-Imipenem, Meropenem and Aztreonam; Mayo Clin. Proc. 1999, 74, 420-434. R.B. Sykes, D.P. Bonner; Discovery and Development of the monobactams; Rev. Infect. Dis. 1985, 7 (Suppl. 4), 579-593.

Nỗ lực nhằm gia tăng sự hấp thu β -lactam của tế bào bằng cách sử dụng hệ hấp thu sắt-đại thực bào chứa sắt trong vi sinh vật là một khái niệm đã và đang được khảo sát trong lĩnh vực nhóm monobactam bởi Basilea (WO 2007065288), Naeja Pharmaceuticals (WO 2002022613) và Squibb & Sons (US 5290929, EP 531976, EP 484881). Các đơn vị heteroaryl có tác dụng giống đại thực bào chứa sắt có thể được gắn vào mạch nhánh như hydrazit như được chứng minh bởi Squibb & Sons (US 5318963, US 5112968). Gần đây, Pfizer đã nghiên cứu lại các monocarbam, β -lactam đơn vòng mang nhóm hoạt tính sulfonylaminocarbonyl ở vị trí N1 (WO 2010070523). Ngoài ra, trong WO 2008116813, Basilea đã mô tả các phương pháp điều trị phối hợp bằng cách sử dụng hỗn hợp bao gồm monobactam và carbapenem.

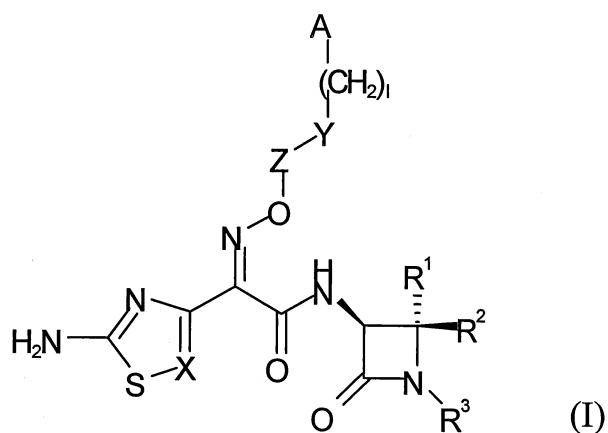
Do sự gia tăng mức kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh chống lại các chất kháng khuẩn đã biết, bao gồm cả kháng đa thuốc, nên vẫn có nhu cầu cần

tìm ra chất kháng vi khuẩn mới, cụ thể là các hợp chất có các kiểu cấu trúc khác nhau.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất β -lactam mà là hợp chất monobactam được thế amidin có thể được sử dụng làm chất kháng vi khuẩn và phương pháp điều chế hợp chất này.

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 và R^2 độc lập đối với nhau là hydro, aminocarbonyl hoặc (C_1-C_4) -alkyl, hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra (C_3-C_8) xycloalkyl,

R^3 là $-(CH_2)_m-(SO_2)OH$ hoặc $-O-(CH_2)_o-(SO_2)OH$,

trong đó m và o độc lập đối với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3, và

trong đó nhóm CH_2 - bất kỳ có mặt trong các gốc được biểu diễn bởi R^3 có thể được thế bằng một hoặc hai gốc (C_1-C_4) -alkyl-,

X là CR^4 hoặc N,

R^4 là hydro hoặc halogen,

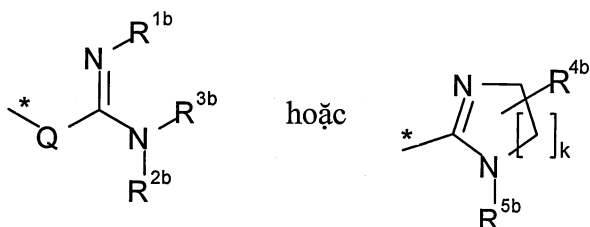
Z là liên kết hoặc mạch alkyl có một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử cacbon, trong đó mạch alkyl có thể được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm thế, được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm carboxy, aminocacbonyl và (C₁-C₄)-alkyl,

trong đó alkyl lần lượt có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, carboxy và aminocacbonyl,

Y là liên kết, O, NH hoặc S,

A là (C₆-C₁₀)-aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh,

trong đó aryl và heteroaryl được thế bằng nhóm thế có công thức sau:



trong đó:

R^{1b}, R^{2b} và R^{3b} độc lập đối với nhau là hydro, amino, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxy, (C₃-C₆)-xycloalkyl, dị vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó amino và hydroxy có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm cacbonyl, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, và (C₁-C₄)-alkyl,

trong đó alkoxy, dị vòng và heteroaryl có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, amino, cacbonyl, carboxy, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -C(=NH)CH₃ và (C₁-C₄)-alkyl, và

trong đó alkyl và xycloalkyl có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, amino, cacbonyl, carboxy, cacbonyloxy, aminocacbonyl, cacbonylamino, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃, (C₆-C₁₀)-aryl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh và dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó heteroaryl và dị vòng này lần lượt có thể được thế bằng (C₁-C₄)-alkyl, trong đó amino lần lượt có thể được thế bằng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc R^{2b} và R^{3b} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có 5 đến 7 cạnh chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử nữa được chọn từ nhóm N, O và S và R^{1b} là như được xác định trên đây,

R^{4b} là hydro, amino, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl hoặc (C₁-C₄)-alkoxy,

trong đó amino và hydroxy có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl và (C₁-C₄)-alkyl,

trong đó alkoxy có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, amino, cacbonyl, carboxy, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃ và (C₁-C₄)-alkyl, và

trong đó alkyl có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, amino, cacbonyl, carboxy, aminocacbonyl, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃, (C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-aryl và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh,

R^{5b} là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

Q là liên kết, CH_2 hoặc NH ,

K là số nguyên 1 hoặc 2, và

* là vị trí liên kết gắn vào gốc được biểu diễn bởi A, và

trong đó aryl và heteroaryl có thể được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, xyano, amino, hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkoxy}$, mono- hoặc di- $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkylamino}$, amino- $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$, hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ hoặc carboxy,

trong đó alkyl, alkoxy, alkylamino, aminoalkyl, hydroxyalkyl và carboxy lần lượt có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ và cacbonyl, và

l là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3,

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) và muối, solvat và solvat của muối của nó, cũng như hợp chất được bao hàm bởi công thức (I) và được đề cập đến sau đây dưới dạng phương án làm ví dụ, và muối, solvat và solvat của muối của nó, chừng nào mà hợp chất được bao hàm bởi công thức (I) và được đề cập đến ở đây không phải là muối, solvat và solvat của muối đã nêu.

Hợp chất theo sáng chế, phụ thuộc vào cấu trúc của chúng, có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân lập thể (chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang). Do đó, sáng chế còn bao hàm các chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang và hỗn hợp tương ứng của chúng. Các thành phần đồng nhất về mặt đồng phân lập thể có thể được tách ra khỏi hỗn hợp bao gồm chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang bằng phương pháp đã biết.

Nếu hợp chất theo sáng chế có thể xuất hiện ở dạng tautome, thì sáng chế bao hàm tất cả các dạng tautome này.

Muối được ưu tiên cho mục đích của sáng chế là muối chấp nhận được về mặt sinh lý của hợp chất theo sáng chế. Tuy nhiên, cũng bao hàm cả các muối mà bản thân chúng không thích hợp để sử dụng trong dược phẩm nhưng có thể được sử dụng, ví dụ, để tách hoặc tinh chế hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ về muối được dùng của hợp chất có công thức (I) bao gồm muối của bazơ như muối amoni, muối kim loại kiềm, cụ thể là muối natri hoặc kali, muối kim loại kiềm thổ, cụ thể là muối magie hoặc canxi; muối của bazơ hữu cơ, cụ thể là muối được tạo ra từ xyclohexylamin, benzylamin, octylamin, etanolamin, dietanolamin, dietylamin, trietylamin, etylendiamin, procain, morpholin, pyrolin, piperidin, N-etylpiperidin, N-metylmorpholin, piperazin dưới dạng bazơ hữu cơ; hoặc muối với axit amin có tính bazơ, cụ thể là lysin, arginin, hoặc ornithin và histidin.

Ví dụ về muối được dùng của hợp chất có công thức (I) cũng bao gồm muối của axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromua, sulfat, phosphat hoặc phosphonat; muối của axit hữu cơ, cụ thể là axetat, format, propionat, lactat, xitrat, fumarat, maleat, benzoat, tartrat, malat, metansulfonat, etansulfonat, toluensulfonat hoặc benzensulfonat; hoặc muối với axit amin có tính axit, cụ thể aspartat hoặc glutamat.

Đối với mục đích của sáng chế, solvat được dùng để chỉ dạng của hợp chất theo sáng chế mà ở trạng thái rắn hoặc lỏng tạo ra phức chất phối trí với phân tử dung môi. Hydrat là dạng cụ thể, trong đó liên kết phối trí xảy ra với nước.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, nhóm thể có các định nghĩa dưới đây, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ alkyl được dùng để chỉ (C_1 - C_6)-alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là (C_1 - C_4)-alkyl, cụ thể như metyl, etyl, propyl, butyl, isopropyl,

isobutyl và tert.-butyl. Thuật ngữ alkylamino được dùng để chỉ nhóm thế alkyl liên kết qua nhóm amino. Thuật ngữ alkylcacbonyl được dùng để chỉ nhóm thế alkyl liên kết qua nhóm cacbonyl. Thuật ngữ alkylaminocacbonyl được dùng để chỉ nhóm thế alkylamino liên kết qua nhóm cacbonyl.

Thuật ngữ xycloalkyl được dùng để chỉ vòng C_3-C_8 béo, tốt hơn là vòng C_3-C_6 , cụ thể như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Thuật ngữ alkoxy được dùng để chỉ (C_1-C_6) -alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt hơn là (C_1-C_4) -alkoxy, cụ thể như metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy, isobutoxy và tert.-butoxy. Thuật ngữ alkoxycacbonyl được dùng để chỉ nhóm thế alkoxy liên kết qua nhóm cacbonyl.

Thuật ngữ heteroaryl được dùng để chỉ nhóm dị vòng thơm có 5 đến 10 nguyên tử trong vòng, tốt hơn là có 5 đến 6 nguyên tử trong vòng, và có tối đa 4, tốt hơn là có tối đa 2, dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S, trong đó N có thể tạo ra N-oxit. Được ưu tiên là nhóm heteroaryl một vòng có 5 đến 6 nguyên tử trong vòng chứa tối đa 2 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, cụ thể như thiophen, benzothiophen, furan, benzofuran, pyrol, pyrazol, imidazol, thiazol, thiadiazol, oxazol, isoxazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, indol, isoindol, purin, quinolin hoặc isoquinolin. Nhiều nhóm heteroaryl thích hợp khác đối với mục đích của sáng chế là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này hoặc có thể dễ dàng được tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành.

Thuật ngữ dị vòng được dùng để chỉ nhóm dị vòng no hoặc không no một phần có 4 đến 10 nguyên tử trong vòng, tốt hơn là có 5 đến 6 nguyên tử trong vòng, và có tối đa 3, tốt hơn là có tối đa 2, dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S, SO và SO_2 , trong đó N có thể tạo ra N-oxit. Được ưu tiên là nhóm dị vòng một vòng no có 5 đến 6 nguyên tử trong vòng chứa tối đa 2 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S, cụ thể như pyrrolidin, pyrolin, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophen, thiazolidin, imidazolidin, imidazolin, piperidin, pyran, tetrahydropyran, thiopyran, tetrahydrothiopyran, mor-

pholin, thiomorpholin, piperazin, piperidazin. Nhiều nhóm dị vòng thích hợp khác đối với mục đích của sáng chế là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này hoặc có thể dễ dàng được tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành.

Thuật ngữ halogen được dùng để chỉ flo, clo, brom hoặc iot; tốt hơn là flo hoặc clo.

Thuật ngữ aminocacbonyl được dùng để chỉ nhóm amin liên kết qua nhóm cacbonyl.

Thuật ngữ cacbonylamino được dùng để chỉ nhóm cacbonyl liên kết qua nhóm amin.

Thuật ngữ carboxy được dùng để chỉ nhóm axit carboxylic, nghĩa là nhóm -COOH.

Thuật ngữ cacbonyloxy được dùng để chỉ nhóm cacbonyl liên kết qua nguyên tử oxy.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 và R^2 độc lập đối với nhau là hydro hoặc (C_1-C_4) -alkyl, hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra (C_3-C_8) xycloalkyl,

R^3 là $-(CH_2)_m-(SO_2)OH$ hoặc $-O-(CH_2)_o-(SO_2)OH$,

trong đó m và o độc lập đối với nhau là số nguyên 0 hoặc 1, và

trong đó nhóm CH_2 - bất kỳ có mặt trong các gốc được biểu diễn bởi R^3 có thể được thế bằng một hoặc hai gốc (C_1-C_4) -alkyl-,

X là CR^4 hoặc N,

R^4 là hydro hoặc halogen,

Z là liên kết hoặc mạch alkyl có một, hai hoặc ba nguyên tử cacbon,

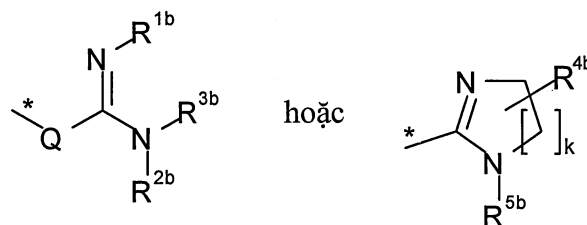
trong đó mạch alkyl có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế, được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm carboxy, aminocacbonyl và (C₁-C₄)-alkyl,

trong đó alkyl lần lượt có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và carboxy,

Y là liên kết, O, NH hoặc S,

A là (C₆-C₁₀)-aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh,

trong đó aryl và heteroaryl được thế bằng nhóm thế có công thức sau:



trong đó:

R^{1b}, R^{2b} và R^{3b} độc lập đối với nhau là hydro, amino, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl, dị vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó dị vòng và heteroaryl có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, amino, cacbonyl, carboxy, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -C(=NH)CH₃ và (C₁-C₄)-alkyl, và

trong đó alkyl có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, amino, cacbonyl, carboxy, cacbonyloxy, aminocacbonyl, cacbonylamino, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃, (C₆-C₁₀)-aryl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh và dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó heteroaryl và dị vòng này lần lượt có thể được thế bằng (C₁-C₄)-alkyl, hoặc

R^{2b} và R^{3b} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có 5 đến 7 cạnh chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử nữa được chọn từ nhóm N, O và S và R^{1b} là như được xác định trên đây,

R^{4b} là hydro, amino, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl hoặc (C₁-C₄)-alkoxy,

trong đó amino và hydroxy có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl và (C₁-C₄)-alkyl, và

trong đó alkyl có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, amino, carbonyl, carboxy, aminocarbonyl, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃, (C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-aryl và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh,

R^{5b} là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

Q là liên kết, CH₂ hoặc NH,

K là số nguyên 1 hoặc 2, và

* là vị trí liên kết gắn vào gốc được biểu diễn bởi A, và

trong đó aryl và heteroaryl có thể được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, xyano, amino, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, amino-(C₁-C₄)-alkyl, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl hoặc carboxy,

trong đó alkyl, alkoxy, alkylamino, aminoalkyl, hydroxyalkyl và carboxy lần lượt có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C₁-C₄)-alkyl và carbonyl, và

l là số nguyên 0 hoặc 1,

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 và R^2 độc lập đối với nhau là hydro hoặc (C_1-C_4) -alkyl, hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra (C_3-C_8) -xycloalkyl,

R^3 là $-(SO_2)OH$ hoặc $-O-(CH_2)_o-(SO_2)OH$,

trong đó o là số nguyên 0 hoặc 1, và

trong đó nhóm CH_2 - bất kỳ có mặt trong các gốc được biểu diễn bởi R^3 có thể được thế bằng một hoặc hai gốc (C_1-C_4) -alkyl-,

X là CH ,

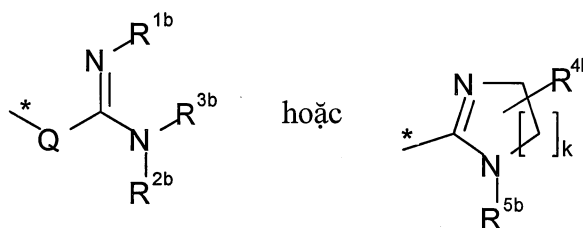
Z là mạch alkyl- có hai hoặc ba nguyên tử cacbon,

trong đó mạch alkyl có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm carboxy, aminocacbonyl, metyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl,

Y là O

A là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó phenyl và heteroaryl được thế bằng nhóm thế có công thức sau:



trong đó:

R^{1b} , R^{2b} và R^{3b} độc lập đối với nhau là hydro, amino, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl hoặc dị vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh,

trong đó dị vòng có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm amino, carboxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, và (C₁-C₄)-alkyl, và

trong đó alkyl có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, amino, carboxy, cacbonyloxy, aminocarbonyl, cacbonylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), phenyl, heteroaryl có 6 cạnh và dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc

R^{2b} và R^{3b} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có 6 cạnh bao gồm một hoặc hai nguyên tử nitơ và R^{1b} là hydro,

R^{4b} là hydro hoặc amino,

trong đó amino có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế (C₁-C₄)-alkyl,

R^{5b} là hydro,

Q là liên kết,

k là số nguyên 1 hoặc 2, và

* là vị trí liên kết gắn vào gốc được biểu diễn bởi A, và

trong đó phenyl và heteroaryl có thể được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, xyano, amino, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl hoặc hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,

trong đó hydroxyalkyl lần lượt có thể được thế bằng nhóm thế cacbonyl, và l bằng 0

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó:

R¹ và R² độc lập đối với nhau là hydro hoặc metyl,

R³ là -(SO₂)OH hoặc -O-(SO₂)OH,

X là CH,

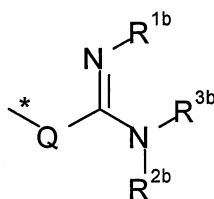
Z là mạch alkyl có hai hoặc ba nguyên tử cacbon,

trong đó mạch alkyl có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế, được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm carboxy và metyl,

Y là O,

A là phenyl hoặc heteroaryl có 6 cạnh,

trong đó phenyl và heteroaryl được thế bằng nhóm thế có công thức sau:



trong đó:

R^{1b} và R^{2b} là hydro,

R^{3b} là hydro, amino, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl hoặc dị vòng chứa nitơ có 4, 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó alkyl có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, amino, carboxy, cacbonyloxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), heteroaryl chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh và dị vòng chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh,

Q là liên kết,

* là vị trí liên kết gắn vào gốc được biểu diễn bởi A, và

trong đó aryl và heteroaryl có thể được thế tiếp bằng một nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, amino, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl hoặc hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl

l bằng 0

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 và R^2 là metyl,

R^3 là $-O-(SO_2)OH$,

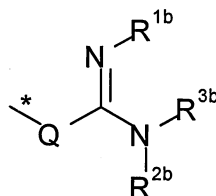
X là CH,

Z là mạch alkyl có hai nguyên tử cacbon,

trong đó mạch alkyl có thể được thế bằng nhóm thế carboxy,

Y là O,

A là phenyl được thế bằng nhóm thế có công thức sau:



trong đó:

R^{1b} và R^{2b} là hydro,

R^{3b} là aminoetyl, azetidin, pyrrolidin hoặc piperidin,

Q là liên kết,

* là vị trí liên kết gắn vào gốc được biểu diễn bởi A, và

l bằng 0

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 và R^2 là metyl,

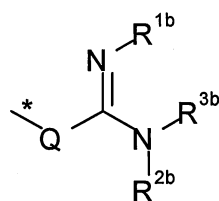
R^3 là $-O-(SO_2)OH$,

X là CH,

Z là là mạch alkyl có hai nguyên tử cacbon, được thế bằng nhóm thế carboxy,

Y là O,

A là phenyl được thế bằng nhóm thế có công thức sau:



trong đó:

R^{1b} và R^{2b} là hydro,

R^{3b} là aminoethyl, azetidin, pyrrolidin hoặc piperidin,

Q là liên kết,

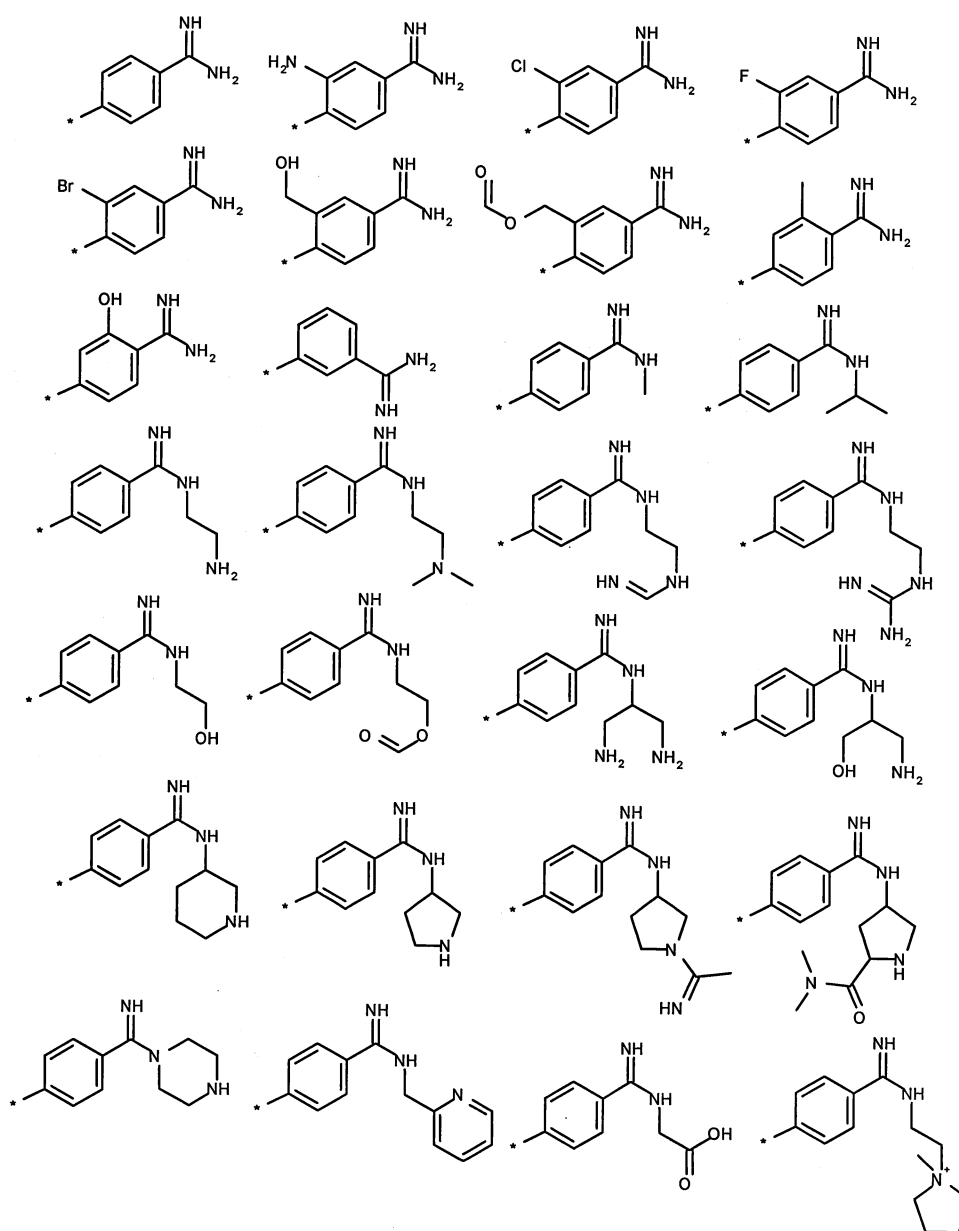
* là vị trí liên kết gắn vào gốc được biểu diễn bởi A, và

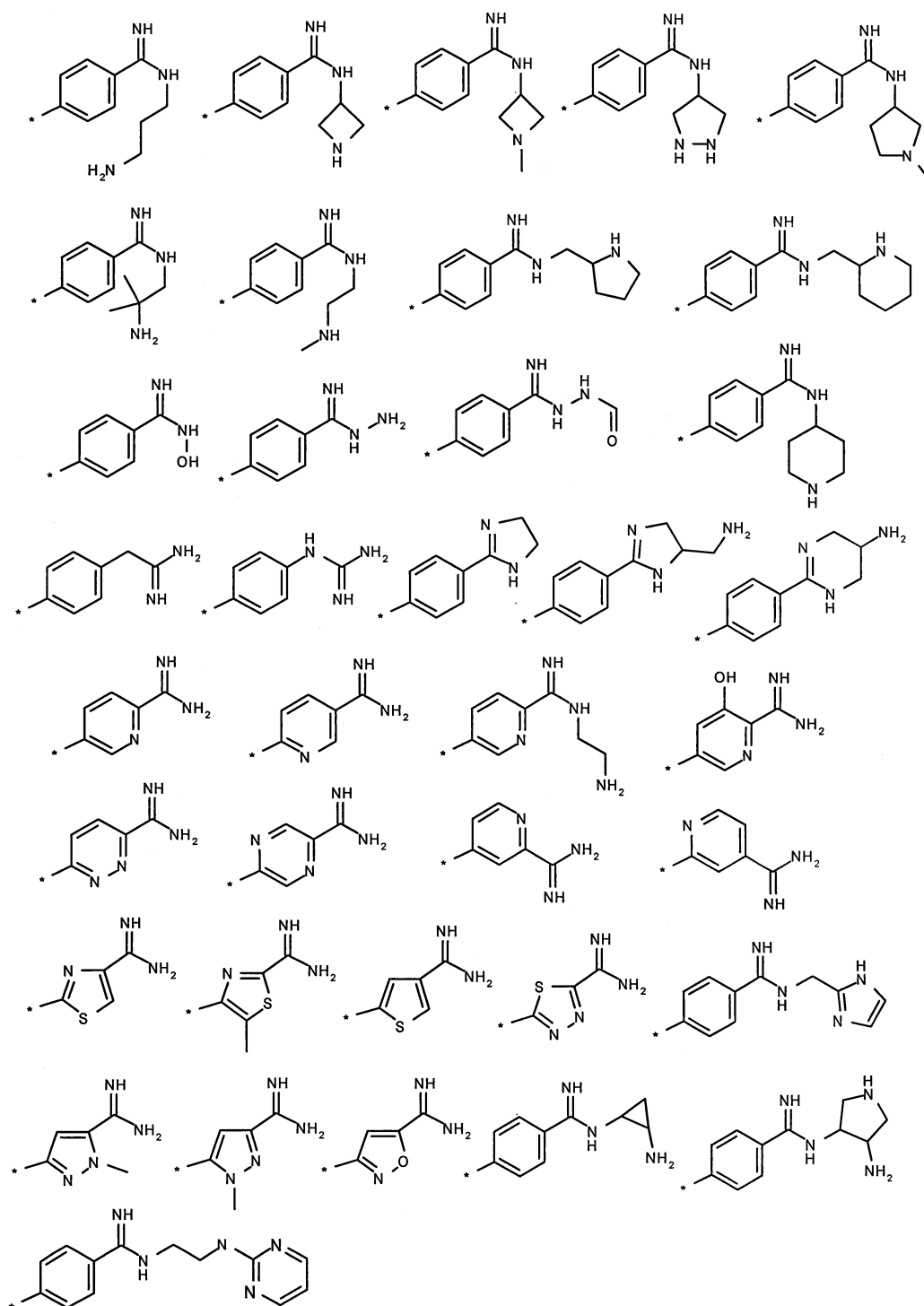
l bằng 0,

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó:

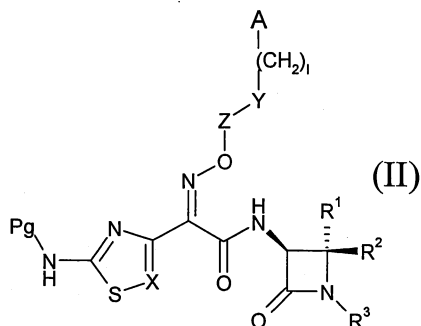
A là nhóm được chọn từ công thức sau:





và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

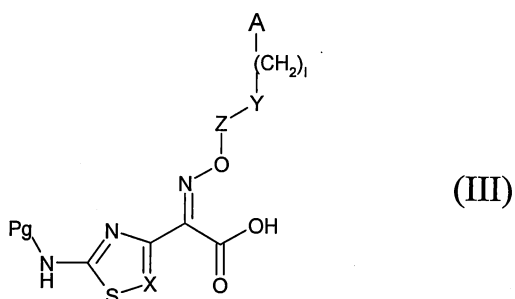
Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I). Hợp chất sáng chế có thể được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất có công thức:



trong đó Pg là nhóm bảo vệ và R¹-R³, A, l, X, Y và Z là như được xác định trên đây, trong điều kiện axit.

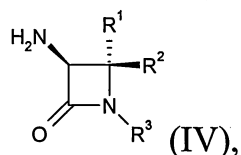
Điều kiện axit có thể bao gồm bước xử lý hợp chất có công thức (II) bằng axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic hoặc axit clohydric ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 10 phút đến 16 giờ, tốt hơn là bằng dung dịch axit formic 90% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 60°C trong từ 30 đến 60 phút.

Hợp chất có công thức (II) có thể được tổng hợp bằng cách cho hợp chất có công thức:



trong đó Pg là nhóm bảo vệ và A, l, X, Y và Z là như được xác định trên đây,

phản ứng với hợp chất có công thức:



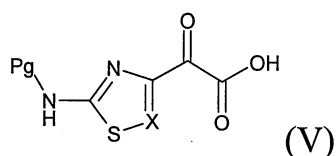
trong đó R^1 , R^2 và R^3 là như được xác định trên đây.

Phản ứng này thường xảy ra trong dung môi trơ với sự có mặt của chất kết hợp và có thể bổ sung bazơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 80°C trong 1-24 giờ, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $20-30^{\circ}\text{C}$ qua đêm. Dung môi trơ, ví dụ, là diclometan (DCM), triclometan, benzen, toluen, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, N,N-dimetylformamit (DMF), N,N-dimetylaxetamit (DMA), N-metylpyrrolidin-2-on (NMP) và axetonitril cũng như hỗn hợp bao gồm các dung môi nêu trên. Dung môi được ưu tiên là N,N-dimetylformamit.

Chất phản ứng thích hợp, ví dụ, là carbodiimide như N,N'-dietyl-, N,N',N'-dipropyl-, N,N'-diisopropyl-, N,N'-dixyclohexylcarbodiimide, N-(3-dimethylaminoisopropyl)-N'-etylcarbodiimide-hydrochlorua (EDC), N-xyclohexylcarbodiimide-N'-propyloxymetyl-polystyren (PS-Carbodiimide) hoặc hợp chất cacbonyl như cacbonyldiimidazol (CDI), hoặc hợp chất 1,2-oxazoli như 2-etyl-5-phenyl-1,2-oxazoli-3-sulfat hoặc 2-tert.-butyl-5-metyl-isoxazoli-perclorat, hoặc hợp chất axylamino như 2-etoxyl-1-etoxycacbonyl-1,2-dihydrochinolin, hoặc anhydrit của axit propanphosphonic, hoặc isobutylcloroformat, hoặc bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylclorua, hoặc O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronihexaflophosphat (HBTU), 2-(2-oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetrametyluronitetrafloroborat (TPTU) hoặc O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronihexaflophosphat (HATU), hoặc 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), hoặc benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphonihexaflophosphat (BOP), hoặc benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)-phosphonihexaflophosphat (PyBOP), hoặc N-hydroxysuccinimide cũng như hỗn hợp bao gồm các chất kết hợp nêu trên có hoặc không bổ sung bazơ. Trong

trường hợp bổ sung bazơ, cả bazơ vô cơ và hữu cơ đều có thể được sử dụng. Bazơ thích hợp, ví dụ, bao gồm cacbonat và bicarbonat, triethylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, N-metylpiperidin hoặc 4-dimetylaminopyridin. Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện cùng với hỗn hợp bao gồm carbodiimide và 1-hydroxybenzotriazol có hoặc không bổ sung bazơ là natri bicarbonat.

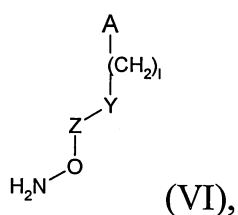
Hợp chất có công thức (III) có thể được điều chế một cách chọn lọc với hướng Z của oxim được ưu tiên bằng cách cho hợp chất có công thức:



trong đó Pg là nhóm bảo vệ,

và X là như được xác định trên đây

phản ứng với hợp chất có công thức:



trong đó A, l, Y và Z là như được xác định trên đây.

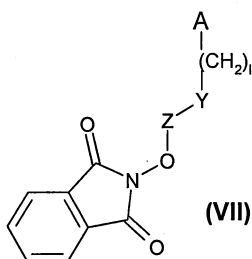
Phản ứng này thường xảy ra trong dung môi proton hoặc trong hỗn hợp dung môi chứa ít nhất một dung môi proton ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C trong 1-24 giờ. Dung môi proton thích hợp, ví dụ, là metanol, etanol, iso-propanol, tert.-butanol, nước hoặc axit axetic. Dung môi thích hợp để tạo ra hỗn hợp, ví dụ, là diclometan, triclometan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, axetonitril và N,N-dimetylformamit. Tốt hơn là, phản ứng này được thực hiện trong hỗn hợp bao gồm etanol khan và cloroform ở 20-30°C qua đêm.

Hợp chất có công thức (IV) có thể được tổng hợp theo các tài liệu: J. Org. Chem. 1982, 47 (26), 5160-5167; WO 2007/65288; J. Antibiotics 1985,

38 (11), 1536-1549; WO 2008/116813; Org. Proc. Res. Dev. 2002, 6 (6), 863-868; EP 336667; DE 3336262; BE 904699 hoặc bằng cách phỏng theo các phương pháp tham khảo theo cách mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết.

Hợp chất có công thức (V) có thể được tổng hợp theo các tài liệu sau: Chem. & Pharm. Bull., 1990, 38(12), 3476 – 3479; Bioorg. Med. Chem., 2007, 38 (21), 6716-6732; Chem. & Pharm. Bull., 1990, 38(12), 3476 – 3479 hoặc Bioorg. Med. Chem., 2007, 38(21), 6716-6732.

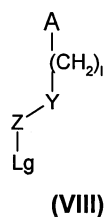
Hợp chất có công thức (VI) có thể được điều chế bằng cách loại nhóm bảo vệ hợp chất có công thức:



trong đó A, l, Y và Z là như được xác định trên đây.

Nói chung, phản ứng loại nhóm bảo vệ xảy ra với hydrazin, amoniac hoặc metylamin hoặc muối hoặc solvat của nó trong dung môi proton hoặc trong hỗn hợp dung môi chứa ít nhất một dung môi proton ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C trong 1-24 giờ. Dung môi proton, ví dụ, là metanol, etanol, iso-propanol, tert.-butanol, nước hoặc axit axetic. Dung môi thích hợp để tạo ra hỗn hợp, ví dụ, là diclometan, triclometan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, axetonitril và N,N-dimetylformamit. Tốt hơn là, phản ứng này được thực hiện với hydrazin monohydrat trong etanol khan ở 20-30°C trong 2-6 giờ.

Hợp chất có công thức (VII) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức:

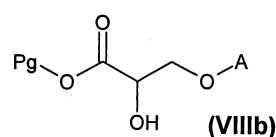
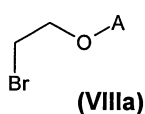


trong đó Lg là nhóm rời chuyển và A, l, Y và Z là như được xác định trên đây phản ứng với N-hydroxy-phthalimit.

Phản ứng này có thể được thực hiện dưới dạng phản ứng alkyl hóa (Lg = halogenua, mesylat, tosylat, triflat hoặc các nhóm tương tự) hoặc dạng phản ứng Mitsunobu (Lg = OH). Phản ứng dạng alkyl hóa thường xảy ra với sự có mặt của bazơ vô cơ hoặc hữu cơ trong dung môi không proton ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C trong 1-24 giờ.

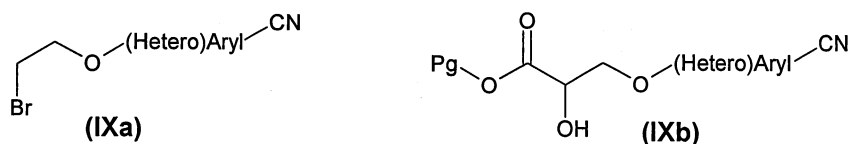
Phản ứng dạng Mitsunobu thường được thực hiện với sự có mặt của triphenylphosphin và alkyl azodicarboxylat trong dung môi không proton ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C trong 1-24 giờ. Dung môi không proton thích hợp, ví dụ, là axetonitril, tetrahydrofuran, diclometan, triclometan, 1,4-dioxan, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit và N-metyl-pyrolidin-2-on. Tốt hơn là, phản ứng này xảy ra trong điều kiện Mitsunobu (Lg = OH) với sự có mặt của triphenylphosphin và diisopropyl azodicarboxylat trong tetrahydrofuran khan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C trong 2-6 giờ.

Theo phương pháp được ưu tiên khác, phản ứng này xảy ra trong điều kiện alkyl hóa với sự có mặt của kali cacbonat hoặc 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) trong axetonitril hoặc N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 80°C trong 2-16 giờ. Ví dụ về hợp chất có công thức (VIII) được ưu tiên là hợp chất có các công thức:



trong đó Pg là nhóm bảo vệ alkyl- hoặc arylalkyl-este và A là như được xác định trên đây.

Hợp chất có công thức (VIIIa) và (VIIIb) có thể được tổng hợp bằng cách chuyển hóa nhóm xiano trong các hợp chất có công thức



trong đó Pg là nhóm bảo vệ alkyl- hoặc arylalkyleste thành nhóm chức amidin được thế hoặc không được thế cần thiết.

Việc chuyển hóa xiano(hetero)aryl thành amidin tương ứng có thể được thực hiện trong các điều kiện axit và kiềm khác nhau.

Một khả năng là xử lý xiano(hetero)aryl bằng khí axit clohydric trong dung môi proton, như metanol hoặc etanol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C trong 2-24 giờ. Sau đó, hợp chất trung gian O-alkyl amidat tạo ra được xử lý bằng dung dịch amoniac hoặc amin trong cùng một dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 50°C, trong khoảng thời gian từ 1 đến 16 giờ. Khí axit clohydric còn có thể được tạo ra ngay tại chỗ từ axetylclorua hoặc thionylclorua; amoni clorua với sự có mặt của bazơ như trietylamin hoặc diisopropyletylamin cũng có thể được sử dụng thay cho dung dịch amoniac.

Một khả năng nữa là cho xiano(hetero)aryl phản ứng với amin, amoni clorua hoặc muối amin với sự có mặt của trimetyl nhôm trong dung môi không proton, như toluen hoặc diclobenzen, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 120°C, trong khoảng thời gian từ 1 đến 16 giờ.

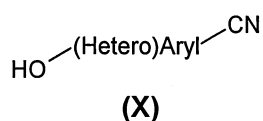
Một phương án nữa là xử lý xiano(hetero)aryl bằng hydroxylamin trong dung môi phân cực, như etanol, nước hoặc dimetylsulfoxit hoặc hỗn hợp bao gồm các dung môi nêu trên, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 80°C, trong khoảng thời gian từ 1 đến 16 giờ. Sau đó, hợp chất trung gian amidoxim tạo ra được loại oxy bằng cách sử dụng hydro trên paladi trên carbon trong axit

axetic ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 50°C, trong khoảng thời gian từ 4 đến 24 giờ. Hydroxylamin hydroclorua với sự có mặt của trietylamin hoặc diisopropyletylamin có thể được sử dụng thay cho hydroxylamin; việc loại oxy cũng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng đồng dung môi, như metanol, etanol hoặc 1,4-dioxan, hoặc có bổ sung anhydrit của axit axetic.

Một phương án nữa là xử lý xyano(hetero)aryl bằng natri alkoxit trong rượu tương ứng, tốt hơn là bằng natri metoxit trong metanol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 50°C, trong khoảng thời gian từ 2 đến 20 giờ. Sau đó, hợp chất trung gian O-alkyl amidat tạo ra được xử lý bằng dung dịch amoniac hoặc amin như nêu trên.

Một phương án nữa là xử lý xyano(hetero)aryl bằng lithi hexametyldisilazit trong dung môi trơ như tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 20°C, trong khoảng thời gian từ 2 đến 20 giờ. Sau đó, hợp chất trung gian amidin được bảo vệ silyl tạo ra được loại nhóm bảo vệ bằng cách xử lý bằng axit trong dung môi phân cực, tốt hơn là bằng axit clohydric trong etanol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 20°C, trong khoảng thời gian từ 1 đến 16 giờ. Trong đó lithi hexametyldisilazit có thể được tạo ra ngay tại chỗ, ví dụ, từ n-butyl lithi và hexametyldisilazan.

Hợp chất có công thức (IXa) và (IXb) có thể được tổng hợp từ hợp chất có công thức:



bằng cách phỏng theo các quy trình alkyl hóa đã được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ, trong J. Am. Chem. Soc. 2009, 131 (10), 3762-3771 và WO 2008096189, hoặc bằng cách phỏng theo các phương pháp mở vòng epoxit đã được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ trong ChemMedChem. 2007, 2 (5), 641-654; Heterocycles 2005, 65 (11), 2667-2674 và Tetrahedron Lett. 2001, 42 (50), 8743-8745.

Trước khi thực hiện quá trình alkyl hóa hoặc mở vòng epoxit, đầu tiên, hợp chất có công thức (X) cũng có thể được chuyển hóa thành amidin tương ứng bằng cách sử dụng các phương pháp nêu trên.

Hợp chất theo sáng chế có khoảng tác dụng dược lý học có giá trị có thể chưa từng được phỏng đoán.

Do đó, các hợp chất này thích hợp để sử dụng làm thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ở người và động vật.

Hợp chất theo sáng chế được phân biệt cụ thể bằng khoảng tác dụng kháng vi khuẩn hữu hiệu.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh gây ra bởi vi khuẩn, đặc biệt là vi khuẩn gram âm.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là các bệnh được nêu dưới đây.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là bệnh nhiễm khuẩn và cụ thể là các bệnh nêu dưới đây.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, đặc biệt là bệnh nhiễm khuẩn và cụ thể các bệnh nêu dưới đây, bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế với lượng có tác dụng điều trị.

Hợp chất theo sáng chế có phổ kháng khuẩn chống lại vi khuẩn gram âm và vi khuẩn gram dương chọn lọc phối hợp với độc tính thấp. Hợp chất theo sáng chế là đặc biệt hữu hiệu trong thuốc dành cho người và thuốc thú y để phòng ngừa và điều trị các bệnh nhiễm khuẩn cục bộ và hệ thống, ví dụ, gây ra bởi các tác nhân gây bệnh sau đây hoặc bởi tổ hợp bao gồm các tác nhân gây bệnh sau đây:

Vi khuẩn gram dương ưa khí: Bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Staphylococcus* spp. (*S. aureus*), *Streptococcus* spp. (*S. pneumoniae*, *S. py-*

ogenes, *S. agalactiae*, *Streptococcus* nhóm C và G) cũng như *Bacillus* spp. và *Listeria monocytogenes*.

Vi khuẩn gram âm ưa khí: *Enterobacteriaceae*, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Escherichia* spp. (*E. coli*), *Citrobacter* spp. (*C. freundii*, *C. diversus*), *Klebsiella* spp. (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*), *Enterobacter* spp. (*E. cloacae*, *E. aerogenes*), *Morganella morganii*, *Hafnia alvei*, *Serratia* spp. (*S. marcescens*), *Proteus* spp. (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. penneri*), *Providencia* spp. (*P. stuartii*, *P. rettgeri*), *Yersinia* spp. (*Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*), *Salmonella* spp., *Shigella* spp. và cả vi khuẩn không lên men bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pseudomonas* spp. (*P. aeruginosa*), *Burkholderia* spp. (*B. cepacia*), *Stenotrophomonas maltophilia*, và *Acinetobacter* spp. (*A. baumannii*, *Acinetobacter* gen. sp. 13TU, *Acinetobacter* gen. sp. 3) cũng như *Bordetella* spp. (*B. bronchiseptica*), *Moraxella catarrhalis* và *Legionella pneumophila*; furthermore, *Aeromonas* spp., *Haemophilus* spp. (*H. influenzae*), *Neisseria* spp. (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*) cũng như *Alcaligenes* spp. (including *A. xylosoxidans*), *Pasteurella* spp. (*P. multocida*), *Vibro* spp. (*V. cholerae*), *Campylobacter jejuni* và *Helicobacter pylori*.

Hơn nữa, phổ kháng khuẩn còn bao gồm cả các vi khuẩn rất kỵ khí bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*), *Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*), *Prevotella* spp., *Brucella* spp. (*B. abortus*), *Porphyromonas* spp., và *Clostridium* spp. (*Clostridium perfringens*).

Các tác nhân gây bệnh nêu trên chỉ là ví dụ và không phải là cách được cho là làm giới hạn sáng chế. Ví dụ về bệnh mà có thể gây ra bởi các tác nhân gây bệnh này và có thể được phòng ngừa, cải thiện hoặc chữa trị bằng các hợp chất theo sáng chế, chẳng hạn, là các bệnh dưới đây:

Bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp như bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, nhiễm khuẩn phổi ở bệnh nhân mắc bệnh xơ nang, tình trạng trầm trọng cấp tính của bệnh viêm phế quản mạn tính, bệnh viêm phổi mắc phải cộng đồng (CAP: community acquired pneumonia), bệnh viêm phổi do nhiễm trùng

bệnh viện (kể cả, bệnh viêm phổi liên quan đến thở máy (VAP: ventilator-associated pneumonia)), bệnh đường hô hấp trên, viêm toàn bộ tiểu phế quản lan tỏa, viêm amidan, viêm họng, viêm xoang cấp và viêm tai, kể cả viêm xương chũm; viêm đường tiết niệu và nhiễm khuẩn sinh dục, ví dụ viêm bàng quang, viêm niệu đạo, viêm thận-bể thận, viêm nội mạc tử cung, viêm tuyến tiền liệt, viêm ống dẫn trứng và viêm mào tinh hoàn; bệnh nhiễm khuẩn ở mắt như viêm kết mạc, loét giác mạc, viêm màng mắt-thể mi và nhiễm khuẩn sau phẫu thuật ở bệnh nhân phải phẫu thuật rạch giác mạc hình nan hoa (radial keratotomy); bệnh nhiễm trùng máu, ví dụ nhiễm trùng huyết; nhiễm khuẩn da và mô mềm, ví dụ viêm da nhiễm khuẩn, vết thương bị nhiễm khuẩn, vết bỏng bị nhiễm khuẩn, viêm tẩy, viêm nang lông và chốc; bệnh nhiễm khuẩn xương và khớp như viêm xương tủy và viêm khớp nhiễm khuẩn; bệnh nhiễm khuẩn dạ dày-ruột, ví dụ bệnh kiết lị, viêm ruột, viêm kết tràng, viêm tiểu kết tràng hoạt tử và nhiễm khuẩn hậu môn-trực tràng; bệnh nhiễm khuẩn trong ổ bụng như sốt thương hàn, tiêu chảy nhiễm khuẩn, viêm phúc mạc đi kèm với viêm ruột thừa, viêm màng bụng chậu-hông, và áp xe trong ổ bụng; bệnh nhiễm khuẩn ở vùng miệng, ví dụ nhiễm khuẩn sau chữa răng; các bệnh nhiễm khuẩn khác, ví dụ, bệnh Whitmore, viêm nội mạc tim nhiễm khuẩn, áp xe gan, viêm túi mật, viêm đường mật, viêm vú cũng như viêm màng não và bệnh nhiễm khuẩn của hệ thần kinh.

Ngoài con người, bệnh nhiễm khuẩn ở động vật có vú cũng có thể được điều trị, như động vật linh trưởng, lợn, động vật nhai lại (bò, cừu, dê), ngựa, mèo, chó, gia cầm (như gà, gà tây, chim cút, chim bồ câu, chim cảnh) cũng như cá và cá cảnh, loài bò sát và động vật lưỡng cư.

Hợp chất theo sáng chế có thể có tác động toàn thân và/hoặc cục bộ. Đối với mục đích này, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo cách thích hợp, ví dụ, như ngoài đường tiêu hóa, ở phổi, ở mũi, ở dưới lưỡi, ở lưỡi, trong khoang má, ở trực tràng, qua da, qua chân bì, ở kết mạc, ở mắt hoặc dưới dạng thuốc cấy hoặc stent.

Đối với các đường sử dụng này, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng sử dụng thích hợp.

Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể được thực hiện cùng với việc tránh bước hấp thu (ví dụ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong tim, trong cột sống hoặc trong vùng thất lưng) hoặc bao gồm cả bước hấp thu (ví dụ, trong cơ, dưới da, trong da, qua da, hoặc trong màng bụng). Dạng sử dụng thích hợp đối với việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa, không kể các dạng khác, là chế phẩm để tiêm và truyền ở dạng dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, dạng đông khô nhanh hoặc bột vô khuẩn.

Thích hợp để sử dụng qua các đường khác, ví dụ, là dạng dược phẩm để xông hít (không kể các dạng khác, là dụng cụ xông hít bột, máy khí dung), thuốc nhỏ mũi, dung dịch, thuốc phun xịt; viên nén, màng mỏng/phiến hoặc viên nang, để sử dụng ở lưỡi, dưới lưỡi hoặc trong khoang má, thuốc đặt, chế phẩm để dùng ở tai hoặc mắt, viên nang dùng ở âm đạo, hỗn dịch trong nước (thuốc xức, hỗn hợp lắc), hỗn dịch ưa mỡ, pomat, kem, hệ phân phối qua chân bì (ví dụ, cao dán), sữa, bột nhão, bột, bột mịn, thuốc cấy hoặc stent.

Hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển thành dạng sử dụng đã nêu. Việc này có thể theo cách mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết bằng cách trộn với các tá dược trợ, không độc, dược dụng. Các tá dược này, không kể những chất khác, bao gồm chất mang (ví dụ xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol), dung môi (ví dụ, polyetylen glycol lỏng), chất nhũ hóa và chất phân tán hoặc chất thấm ướt (ví dụ, natri dodexyl sulfat, polyoxysorbitan oleat), chất kết dính (ví dụ, polyvinylpyrrolidon), polyme tổng hợp và tự nhiên (ví dụ albumin), chất làm ổn định (ví dụ, chất chống oxy hóa, ví dụ, như axit ascorbic), chất màu (ví dụ, chất màu vô cơ, ví dụ, như oxit sắt) và chất làm giảm nhẹ vị và/hoặc mùi.

Sáng chế còn đề cập đến thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thường cùng với một hoặc nhiều tá dược trợ, không độc, dược dụng. Sáng chế còn đề cập đến ở đây việc sử dụng chúng cho các mục đích nêu trên.

Sáng chế còn đề cập đến thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế phối hợp với ít nhất một hoạt chất khác. Sáng chế còn đề cập đến ở đây việc sử dụng chúng cho các mục đích nêu trên.

Ví dụ về hợp chất có hoạt tính khác bao gồm chất ức chế β -lactamaza.

Ví dụ về chất ức chế β -lactamaza thích hợp được sử dụng phối hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm axit clavulanic, tazobactam, sulbactam, avibactam (NXL-104), và MK-7655.

Lượng tối thiểu của hợp chất theo sáng chế được sử dụng là lượng có tác dụng điều trị. Thuật ngữ “lượng có tác dụng điều trị” nghĩa là lượng hợp chất có tác dụng phòng ngừa sự khởi phát, làm giảm nhẹ triệu chứng của bệnh nhiễm khuẩn, làm dừng lại tiến triển của bệnh nhiễm khuẩn và/hoặc loại trừ bệnh nhiễm khuẩn ở người hoặc động vật.

Thông thường, đối với người lớn, lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế được sử dụng nằm trong khoảng từ 50mg đến 3000mg hợp chất có công thức (I) theo liều đơn; theo một phương án khác, liều đơn hữu hiệu nằm trong khoảng từ 100mg đến 2000mg. Theo một phương án khác, liều đơn hữu hiệu nằm trong khoảng từ 500mg đến 1200mg. Thông thường, liều lượng được cho từ 1 đến 4 lần mỗi ngày. Theo một phương án, liều lượng được cho 3 lần mỗi ngày. Trong một số trường hợp, có thể cần thiết sử dụng liều lượng nằm ngoài khoảng giới hạn nêu trên.

Tuy nhiên, có thể cần thiết, khi thích hợp, lượng được sử dụng sẽ đi lệch khỏi các lượng nêu trên, cụ thể là dưới dạng hàm của trọng lượng cơ thể, đường sử dụng, đáp ứng của mỗi cá thể đối với hoạt chất, dạng chế phẩm và thời gian hoặc khoảng thời gian sử dụng. Do đó, trong một số trường hợp, lượng thấp hơn lượng tối thiểu có thể đủ, trong khi đó trong một số trường hợp lượng cao hơn giới hạn nêu trên có thể được sử dụng. Trong trường hợp sử dụng lượng cao hơn, có thể thích hợp chia nhỏ lượng này thành nhiều liều đơn cho cả ngày.

Số liệu phần trăm thể hiện trong các thử nghiệm và ví dụ sau, trừ khi có quy định khác, là phần trăm trọng lượng; phần là phần trọng lượng. Tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và số liệu nồng độ của chất lỏng/dung dịch lỏng, trong mỗi trường hợp, đều dựa trên thể tích. "w/v" nghĩa là "trọng lượng/thể tích". Do đó, ví dụ, "10%w/v" nghĩa là: 100ml dung dịch hoặc hỗn dịch chứa 10g chất.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Chữ viết tắt

δ :	độ dịch chuyển hóa học tính theo ppm
br s:	đỉnh đơn rộng trong phổ NMR
CDCl_3 :	chloroform đơteri hóa
d:	đỉnh đôi trong phổ NMR
dd:	hai đỉnh đôi trong phổ NMR
DCM:	diclometan
DMF:	N,N-dimetylformamit
DMSO:	dimetyl sulfoxit
EtOAc:	etyl axetat
ES^- :	phương thức ion âm trong phổ kế khối lượng ion hóa phun điện tử
ES^+ :	phương thức ion dương trong phổ kế khối lượng ion hóa phun điện tử
g:	gam
HPLC:	sắc ký lỏng tính năng cao (high performance liquid chromatography)
Hz:	hec
J:	hằng số kết hợp trong phổ NMR
M:	nồng độ mol

m:	đa đỉnh trong phổ NMR
mg:	miligam
MHz:	megahec
ml:	mililit
mmol:	milimol
mol:	mol
MS:	phổ khối
N:	nồng độ đương lượng
NMR:	phổ cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance)
q:	đỉnh bốn trong phổ NMR
s:	đỉnh đơn trong phổ NMR
t:	đỉnh ba trong phổ NMR
t-BuOH:	ruợu tert-butylic
TFA:	axit trifloaxetic
THF:	tetrahydrofuran
TLC:	sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography)
TMS:	tetrametylsilan

Phương pháp phân tích

Toàn bộ phổ ^1H và ^{19}F NMR được thu trên thiết bị Varian Oxford AS 400 NMR tương ứng hoạt động ở 400MHz đối với ^1H , và 376MHz đối với ^{19}F . Số liệu NMR được thu với độ dịch chuyển hóa học tương ứng với tetrametylsilan (TMS) làm chuẩn nội. Phổ NMR được chạy hoặc trong CDCl_3 chứa 0,05% TMS, CD_3OD chứa 0,05% TMS, hoặc $\text{DMSO}-d_6$ chứa 0,03% TMS.

Phép phân tích HPLC được thực hiện bằng cách sử dụng hệ modul tách Waters 2695 Separation Module và hệ phát hiện phát hiện đi-ốt quang điện

Waters 2996 Photodiode Array Detector hoặc thiết bị điều chỉnh Waters 600 Controller bao gồm bộ lấy mẫu tự động Waters 717plus Autosampler và hệ phát hiện phát hiện đi-ốt quang điện Waters 2996 Photodiode Array Detector trên cột Atlantis T3-C18-3 μ m-4,6x150mm sử dụng gradient axetonitril/H₃PO₄ 0,1% trong nước ở 22°C, và tốc độ dòng bằng 1ml/phút.

Phép phân tích HPLC điều chế được thực hiện trên hệ Waters Prep LC 2767 System có sử dụng bộ điều khiển Waters Prep HPLC Controller, và bộ phát hiện hấp thu sóng kép Waters 2487 Dual Wave Absorbance Detector trên cột Gem-C-18-10 μ m-50x100mm (tốc độ dòng 70ml/phút), X-Bridge-C-18-5 μ m-30x100mm (tốc độ dòng 42ml/phút), Ace-C-18-5 μ m-30x250mm (tốc độ dòng 40ml/phút), hoặc GemNX-C-18-10 μ m-50x250mm (tốc độ dòng 80ml/phút), sử dụng gradien axetonitril/axit trifloaxetic 0,1% trong nước hoặc gradien axetonitril/axit formic 0,1% trong nước ở 22°C.

Phổ khối được thu trên modul tách Waters 2795 Separation Module sử dụng phương thức ion hóa ES⁻ hoặc ES⁺.

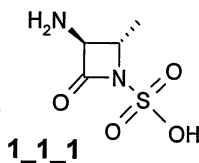
Bước sắc ký cột được thực hiện bằng cách sử dụng silicagel của Desican Inc., loại CC (230 – 400 Mesh).

Dung môi và chất phản ứng thương mại thường được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Tất cả các sản phẩm được làm khô trước khi xác định tính chất và sử dụng ở bước tổng hợp tiếp theo.

Các phương pháp tổng hợp chung

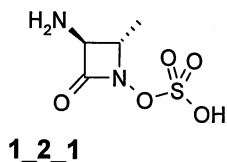
1. Tổng hợp khối tiêu chuẩn β -lactam

1.1. Axit (3S,4S)-3-amino-4-metyl-2-oxoazetidin-1-sulfonic



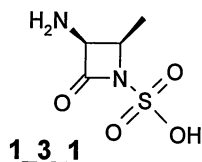
Hợp chất 1_1_1 được tổng hợp theo David M. Floyd, Alan W. Fritz, Joseph Pluscec, Eugene R. Weaver, Christopher M. Cimarusti J. Org. Chem., 1982, 47 (26), 5160–5167.

1.2. (3S,4S)-3-amino-4-methyl-1-(sulfooxy)azetidin-2-on



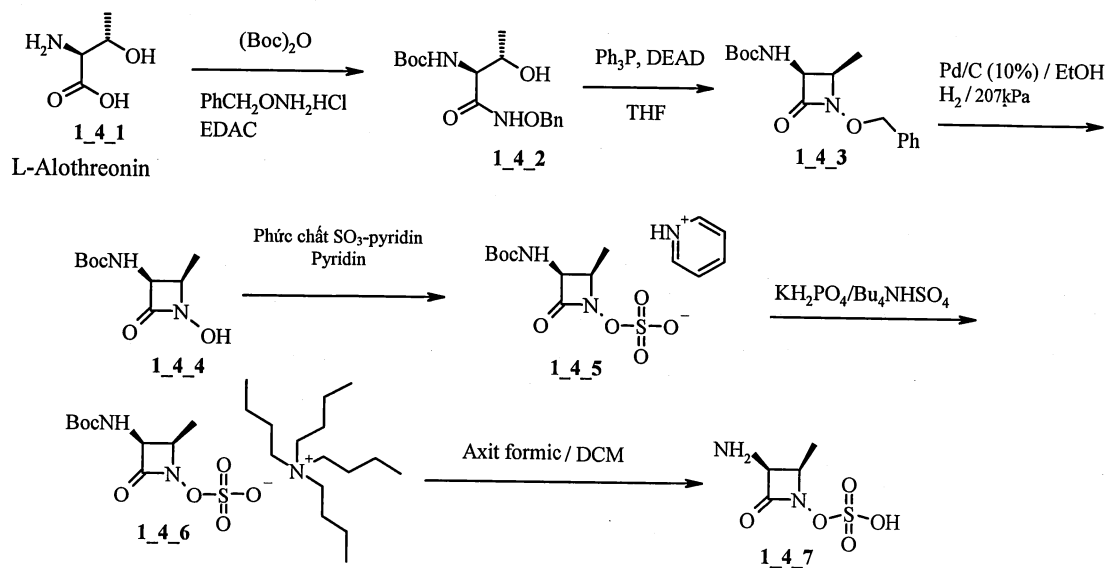
Hợp chất 1_2_1 được tổng hợp theo WO 2007/65288.

1.3. Axit (3S,4R)-3-amino-4-metyl-2-oxoazetidin-1-sulfonic



Hợp chất 1_3_1 được tổng hợp theo David M. Floyd, Alan W. Fritz, Joseph Pluscec, Eugene R. Weaver, Christopher M. Cimarusti J. Org. Chem., 1982, 47 (26), 5160–5167.

1.4. (3S,4R) -3-amino-4-metyl-1-(sulfooxy)azetidin-2-on



Dung dịch chứa kali hydroxit (2,53g, 45,1mmol, trong 28ml nước) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung L-allothreonin (3,0g, 25,1mmol) và hỗn hợp

này được làm nguội đến 24°C bằng cách sử dụng chậu nước đá. Sau đó, dung dịch di-tert-butyl dicacbonat (Boc_2O , 6,02g trong 15ml t-BuOH) được thêm từng phần trong 20 phút vào hỗn hợp phản ứng không màu mà không cần làm nguội để tạo ra dung dịch màu trắng đục. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ cho tới khi phương pháp TLC (axetonitril/axeton/axit axetic, 15:15:1) cho thấy sự vắng mặt của chất ban đầu. Sau đó, O-benzyloxyhydroxylamin hydroclorua (6,0g, 37,6mmol) được thêm từng phần vào trong 7 phút, sau đó dung dịch HCl 6,0N (4ml) được thêm vào từng phần, duy trì độ pH=4 (khối màu trắng), sau đó 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (4,81g, 25,1mmol) được thêm từng phần vào hỗn hợp phản ứng trong lúc làm nguội. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, làm bão hòa bằng natri clorua và chiết bằng etyl axetat (2 x 200ml). Phần chiết hữu cơ được thu gom, làm khô bằng MgSO_4 , lọc, làm bay hơi đến khô và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 1_4_2 (6,5g, 79,5%) dưới dạng dầu nhớt.

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ = 1,02 (d, J = 5,8Hz, 3H), 1,36 (s, 9H), 3,49-3,83 (m, 1H), 3,56-3,70 (m, 1H), 4,70-4,81 (m, 2H), 4,86 (d, J = 4,6Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,29-7,42 (m, 5H), 11,09 (s, 1H).

Diethyl azodicarboxylat (DEAD, 0,51ml, 3,08mmol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất 1_4_2 (1,0g, 3,08mmol) và triphenylphosphin (0,81g, 3,08mmol) trong THF (40ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 6 giờ và cô để tạo ra dầu nhớt, dầu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat/hexan (40: 60) để tạo ra hợp chất 1_4_3 (0,30g, 31,7%).

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ = 1,01 (d, J = 5,8Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 3,87-4,11 (m, 1H), 4,62 (dd, J = 9,3 và 5,1Hz, 1H), 4,78-5,02 (m, 2H), 7,21-7,51 (m, 5H), 7,64 (d, J = 9,3Hz, 1H).

10% Pd/C (100mg, ẩm) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 1_4_3 (1,0g, 3,26mmol) trong ethanol (100ml) và hỗn hợp này được hydro hóa ở 30psi

(207kPa) trong 3 giờ. Phương pháp TLC (1:1, etyl axetat trong hexan) cho thấy sự hoàn thành của phản ứng. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua đệm xelit và rửa bằng metanol (2 x 50ml). Phần lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất 1_4_4 dưới dạng chất rắn (0,7g, 99%), chất rắn này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,05 (d, J = 6,2Hz, 3H), 1,37 (s, 9H), 3,69-4,09 (m, 1H), 4,60 (dd, J = 8,9 và 5,1Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,3Hz, 1H), 9,92-10,40 (m, 1H).

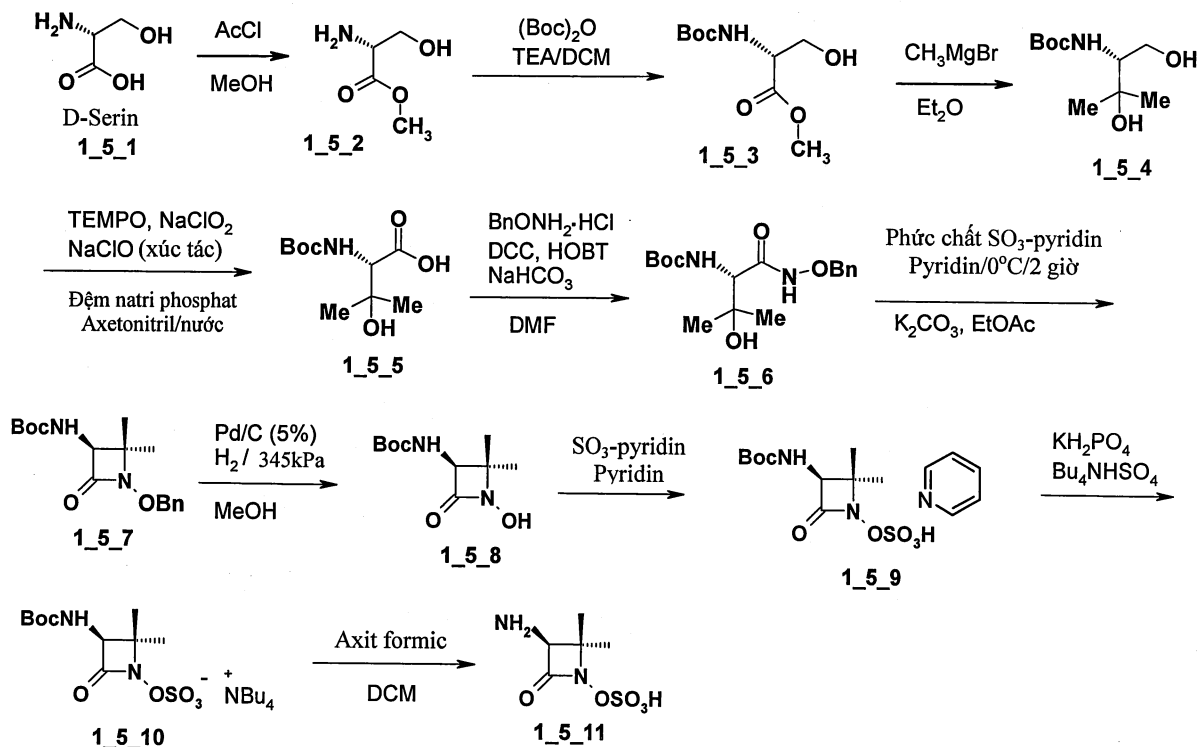
Phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (1,76g, 11,09mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 1_4_4 (2,0g, 9,24mmol) trong pyridin khan (20ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để tạo ra bột, bột này được nghiền với diclometan (10ml) và hexan (30ml) để tạo ra hợp chất 1_4_5 dưới dạng chất rắn màu trắng (3,46g), chất rắn này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Hợp chất 1_4_5 (3,46g, 9,21mmol) được hòa tan trong dung dịch kali dihydro phosphat 0,5M (100ml), chiết bằng etyl axetat (2 x 100ml), và phần chiết etyl axetat được bỏ đi. Tetra-n-butyl amoni sulfat (3,13g, 9,21mmol) được cho vào lớp nước làm một phần. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và chiết bằng diclometan (2 x 50ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất 1_4_6 dưới dạng bột (4,0g), bột này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Hợp chất 1_4_6 (4,00g, 7,41mmol) được hòa tan trong dung dịch axit formic 98% (16ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất kết tủa màu trắng bắt đầu tạo ra sau vài phút. Diclometan (30ml) được cho vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được làm lạnh đến 0-5°C, và giữ qua đêm trong tủ lạnh. Chất kết tủa trắng tạo ra được tách ra bằng phương pháp lọc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 1_4_7 (1,00g, 75,8%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,32 (d, J = 6,2Hz, 3H), 4,30-4,42 (m, 1H), 4,50 (d, J = 5,0Hz, 1H), 8,31-9,20 (m, 3H).

1.5. (3S)-3-amino-4,4-dimethyl-1-(sulfooxy)azetidin-2-on



Axetyl clorua (AcCl , 96,0ml, 1,35mol) được cho nhỏ giọt trong 15 phút vào metanol đã được làm lạnh trước (650ml) ở 0°C . Dung dịch này được khuấy trong khoảng 5 phút nữa, và sau đó D-serin rắn (51,0g, 0,49mol) được thêm vào thành nhiều phần. Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được nghiền với hexan/ete (300ml, 3:1) để tạo ra hợp chất **1_5_2** dưới dạng chất rắn màu trắng nhò, chất rắn này được làm khô kỹ qua đêm trong lò trong điều kiện chân không để tạo ra hợp chất **1_5_2** (87,0g, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, metanol- d_4): δ = 3,72 (s, 3H), 3,81 (br. s, 2H), 4,07 (s, 1H), 5,6 (br. s, 1H), 8,78 (br. s, 2H).

Trietylamin (TEA , 183ml, 1,3mol) được thêm cho giọt vào dung dịch chứa hợp chất **1_5_2** (94,0g, 0,605mol) trong THF (3l) ở 0°C . Huyền phù đặc

màu trắng tạo ra được thêm nhỏ giọt dung dịch chứa di-tert-butylidicacbonat (135,0g, 0,65mol) trong THF (500ml) trong khoảng thời gian 1,5 giờ ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và bã được cho phân bố giữa diethyl ete (3l) và natri bicacbonat bão hòa trong nước (3l). Lớp nước được chiết bằng diethyl ete (3 x 2l), phần chiết hữu cơ được thu gom và làm khô bằng natri sulfat, lọc và phần lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 1_5_3 (134,0g, 75%) dưới dạng dầu nhớt.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,42 (s, 9H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 4,38 (br. s, 1H), 5,44 (br. s, 1H).

Dung dịch MeMgBr 3,0M trong diethyl ete (450ml, 1,35mol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch đã được làm lạnh chứa hợp chất 1_5_3 (50,0g, 0,23mol) trong diethyl ete (2l) ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được để tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó rót vào dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (2,5l). Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 2l). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Bã được nghiền với diethyl ete/hexan (1:2, 500ml) và làm lạnh trong chậu nước đá. Chất rắn kết tủa được tách ra bằng cách lọc để tạo ra hợp chất 1_5_4 (33,0g, 66%) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,43-1,48 (m, 9H), 2,49 (br. s, 1H), 2,62 (br. s, 1H), 3,47 (d, J = 8,9Hz, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,98-4,09 (m, 1H), 5,37 (br. s, 1H).

2,2,6,6-tetrametylpiperidin 1-oxyl (TEMPO, 2,3g, 15mmol) được cho vào hỗn hợp bao gồm hợp chất 1_5_4 (33,0g, 150mmol) trong axetonitril (750ml) và dung dịch đệm natri phosphat (600ml, dung dịch 0,7M, pH=6-7) và hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt đến 35°C . Sau đó, hỗn hợp này được xử lý bằng cách thêm đồng thời dung dịch natri clorit (34,2g trong 150ml nước) và 60 giọt dung dịch natri hypoclorit rất loãng (3ml dung dịch thương mại trong 100ml

nước). Hỗn hợp này được khuấy ở 35°C qua đêm, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, xử lý bằng axit xitric (~15g, pH=3), làm bão hòa bằng natri clorua và chiết bằng etyl axetat (3 x 2l). Phần chiết hữu cơ được thu gom và cô dưới áp suất giảm. Bã được hòa tan trong 1,5 lít dung dịch natri cacbonat 2M và rửa bằng etyl axetat (2 x 2l). Lớp nước được làm lạnh đến 0°C, độ pH được điều chỉnh đến giá trị bằng 3,0 bằng cách sử dụng dung dịch H₃PO₄ 2M và dung dịch này được làm bão hòa bằng natri clorua. Hỗn hợp tạo ra được chiết bằng etyl axetat (3 x 2l), pha hữu cơ được thu gom, làm khô, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 1_5_5 (28,4g, 81%) dưới dạng chất rắn không màu.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,15 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 3,86 (d, J = 8,6Hz, 1H) 6,52 (d, J = 8,9Hz, 1H).

Dixyclohexylcarbodiimide (DCC, 19,5g, 94,3mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 1_5_5 (20,0g, 85,7mmol) trong N,N-dimetylformamid ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó là 1-hydroxybenzotriazol (HOBt, 12,7g, 94,3mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và O-benzylhydroxylamin hydroclorua (15,1g, 94,3mmol) được thêm vào, tiếp đó là natri bicacbonat (18,0g, 214,3mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ và lọc qua đệm xelit, rửa bằng etyl axetat (2 x 50ml), và cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng 30-40% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất 1_5_6 (24,5g, 84,5%) dưới dạng chất rắn không màu.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,05 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 3,74 (d, J = 9,3Hz, 1H), 4,62 (br. s, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,42 (d, J = 8,9Hz, 1H), 7,26-7,47 (m, 5H), 11,03 (br. s, 1H).

Phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (58,7g, 0,368mol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 1_5_6 (96,0g, 0,283mol) trong pyridin (1l) ở 0°C làm nhiều phần và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Pyridin được loại bỏ trong chân không và bã được nghiền với dietyl ete/hexan (1:10, 1l) để loại bỏ phần

lớn pyridin. Dung dịch chứa kali cacbonat (240g trong 1,2l nước) và 500ml etyl axetat được cho vào chất trung gian rắn. Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lớp etyl axetat được tách ra. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 200ml) và lớp etyl axetat thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng 30-40% etyl axetat trong hexan. Các phân đoạn mong muốn được thu gom và cô. Bã được nghiền với 10% ete trong hexan (~400ml) để tạo ra hợp chất 1_5_7 (58,1g, 64%) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,08 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 4,30 (d, J = 6,8Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 7,40 (m, 5H).

5% Pd/C (6,0g, ẩm, ~50% nước) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 1_5_7 (30,0g, 93,6mmol) trong metanol (600ml) và hỗn hợp được hydro hóa ở 50psi (345kPa) trong 1 giờ. Phương pháp TLC (1:1, etyl axetat trong hexan) cho thấy sự hoàn thành của phản ứng. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua đệm xelit và rửa bằng metanol (2 x 100ml). Phần lọc được cô trong chân không và chất rắn tạo ra được nghiền với 10% ete trong hexan (100ml), lọc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 1_5_8 (21,9g, định lượng) dưới dạng chất rắn không màu.

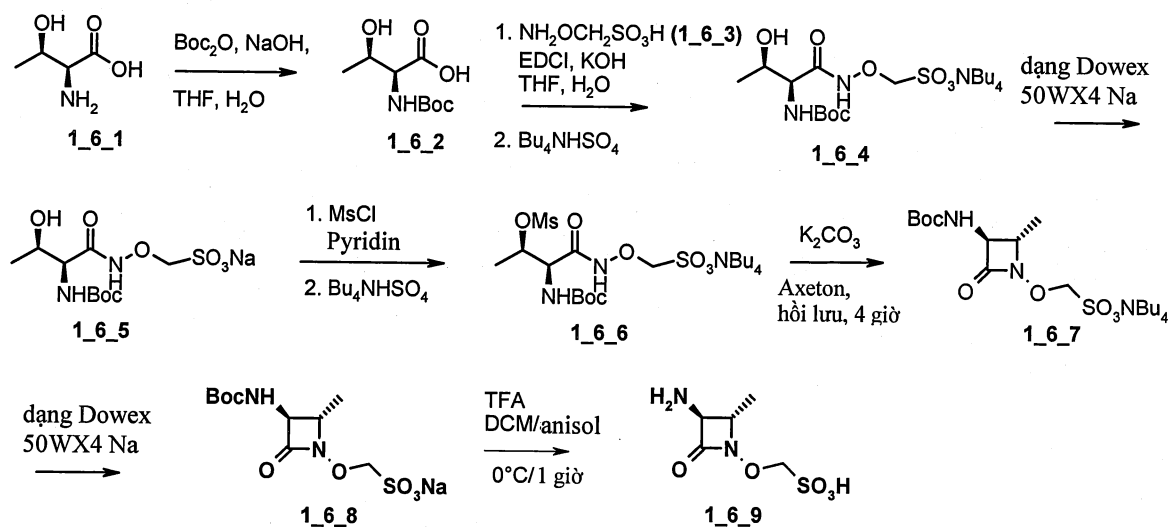
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,17 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 4,21 (d, J = 6,8Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,8Hz, 1H), 10,01 (br. s, 1H).

Phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (39,7g, 0,249mol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 1_5_8 (50,0g, 0,217mol) trong pyridin (500ml) ở 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ và cô trong chân không để tạo ra hợp chất 1_5_9 (106,0g) dưới dạng bột, bột này được hòa tan trong 4l dung dịch KH_2PO_4 0,5M và chiết bằng diclometan (2 x 400ml). Lớp nước được làm lạnh đến 0°C và tetra-n-butyl amoni sulfat (84,8g, 0,249mol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 0-5°C trong 1 giờ và chiết bằng diclometan (5 x 500ml). Lớp diclometan thu gom được rửa bằng

nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian 1_5_10 (115,0g) dưới dạng bột, bột này được hòa tan trong dung dịch axit formic 96% (500ml) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất kết tủa màu trắng bắt đầu tạo ra sau vài phút. Diclometan (500ml) được cho vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được làm lạnh đến 0-5°C, và giữ trong tủ lạnh qua ngày cuối tuần. Chất kết tủa trắng được tách ra bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 1_5_11 (24,5g, 53% cho 3 bước) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 4,15 (s, 1H), 8,80 (br. s, 2H).

1.6. Axit {[(3S,4S)-3-amino-4-metyl-2-oxoazetidin-1-yl]oxy}metansulfonic



Di-tert-butyl dicarbonat (56,7g, 59,7ml, 0,23mol, Aldrich) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa L-threonin 1_6_1 (23,8g, 0,2mol) trong THF (200ml) và dung dịch natri hydroxit 2N trong nước (120ml) ở 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 0°C đến nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Bã được làm bão hòa bằng amoni clorua rắn, làm lạnh đến 0°C, axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 1N đến độ pH=3, và chiết bằng etyl axetat (3 x 100ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước (200ml) và nước muối (200ml), làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Bã được xử

lý bằng hexan (300ml) và lọc để tạo ra hợp chất 1_6_2 (39,7g, 91%) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,06 (d, J = 6,2Hz, 3H), 1,37 (s, 9H), 3,86 (dd, J = 9,1 và 3,3Hz, 1H), 3,98-4,08 (m, 1H), 6,29 (d, J = 9,3Hz, 1H).

Hợp chất axit (aminooxy)metansulfonic 1_6_3 (5,9g, 46,4mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 1_6_2 (9,4g, 42,9mmol) trong THF (50ml) và nước (100ml) ở 0°C, độ pH của hỗn hợp này được điều chỉnh đến giá trị bằng 4,5 bằng cách sử dụng dung dịch kali hydroxit 1N trong nước, và dung dịch chứa N-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide hydroclorua (EDCI, 9,3g, 47,1mmol) trong nước (30ml) được thêm vào từ từ trong 20 phút. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, trong lúc đó điều chỉnh đến độ pH=4,0-4,5 bằng dung dịch axit sulfuric 1N. Tetraethylamoni hydrosulfat (14,5g, 42,9mmol, Aldrich) được thêm vào, độ pH được điều chỉnh đến giá trị bằng 3 bằng cách sử dụng dung dịch axit sulfuric 1N và hỗn hợp này được chiết bằng clorofom (5 x 100ml). Lớp clorofom thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô 1_6_4 (17,5g), hợp chất này được hòa tan trong nước (20ml) và tinh chế trên cột nhựa trao đổi ion dạng Dowex 50WX4 Na (200ml), rửa giải bằng nước. Phân đoạn 400ml nước đầu tiên được thu hồi và làm đông khô nhanh để tạo ra 1_6_5 (6,93g, 46%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,01 (d, J = 6,2Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 3,72-3,91 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,85 (br. s, 1H), 6,37 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 11,25 (br. s, 1H).

Metansulfonyl clorua (MsCl, 0,72g, 6,3mmol) được thêm nhỏ giọt qua xylanh vào dung dịch chứa hợp chất 1_6_5 (2,0g, 5,71mmol) trong pyridin (60ml) ở 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô dưới áp suất giảm. Bã được hòa tan trong nước (10ml), tetraethylamoni hydrosulfat (1,87g, 5,5mmol) được thêm vào, độ pH được điều chỉnh đến giá

trị bằng 3 bằng dung dịch axit sulfuric 1N, và hỗn hợp này được chiết bằng clorofom (5 x 30ml). Lớp clorofom thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu nâu nhạt. MS cho thấy rằng sản phẩm thu được là hỗn hợp bao gồm hợp chất 1_6_6, muối N,N,N-tributylbutan-1-amoni của hợp chất 1_6_5 và sản phẩm phụ di-Ms. Hỗn hợp này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

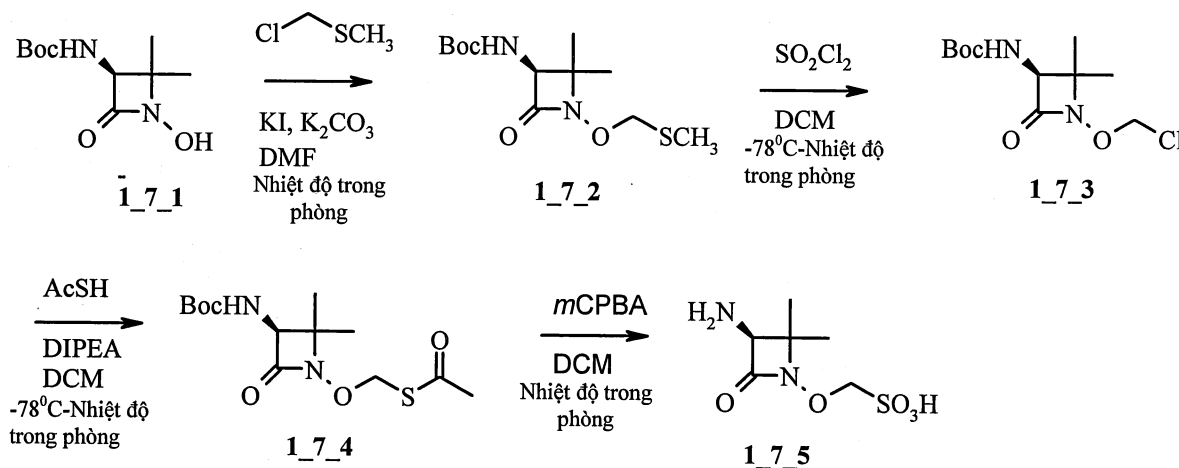
Dung dịch chứa hợp chất 1_6_6 (3,1g, 4,8mmol) trong axeton (10ml) được thêm nhỏ giọt vào huyền phù chứa kali cacbonat (3,0g, 21,7mmol) trong axeton (90ml) trong điều kiện hồi lưu. Hỗn hợp tạo ra được giữ trong điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô trung gian 1_6_7, hợp chất này được hòa tan trong dung dịch KH_2PO_4 0,5M trong nước (15ml), độ pH được điều chỉnh đến giá trị bằng 3 bằng cách sử dụng dung dịch axit sulfuric 1N, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (6 x 50ml). Lớp diclometan thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Bã được hòa tan trong nước (10ml) và tinh chế trên cột nhựa trao đổi ion dạng Dowex 50WX4 Na (200ml), rửa giải bằng nước. 500ml phân đoạn nước đầu tiên được thu hồi và làm đông khô nhanh để tạo ra 1,3g sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng. MS cho thấy rằng sản phẩm thu được là hỗn hợp bao gồm hợp chất 1_6_8 và hợp chất 1_6_5. Hỗn hợp này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Axit trifloaxetic (TFA, 10ml) được cho vào huyền phù chứa hợp chất 1_6_8 thu được từ bước trên đây dưới dạng hỗn hợp (1,2g, 3,6mmol) trong diclometan (5ml) và anisol (5ml) ở 0°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và cô dưới áp suất giảm. Bã được khuấy với benzen (10ml) và làm bay hơi hai lần, rửa bằng diclometan, và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất thô 1_6_9 (1,6g, định lượng, với một lượng nhỏ axit trifloaxetic dư). Sản phẩm này được sử dụng với độ tinh khiết 47% ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp ^1H NMR cho thấy sản phẩm thu được là hỗn hợp bao gồm hợp chất 1_6_9 và hợp chất 1_6_5.

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{Na}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 209,02. Theo thực nghiệm: 209,11.

1.7. Axit {[(3S)-3-amino-4,4-dimethyl-2-oxoazetidin-1-yl]oxy}metansulfonic



Clometyl methyl sulfua (1,15ml, 13,8mmol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa kali iodua (2,29g, 13,8mmol) trong N,N-dimetylformamit (40ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ, và tert-butyl {(3S)-4,4-dimethyl-1-hydroxy-2-oxoazetidin-3-yl}carbamate 1_7_1 (1,60g, 6,94mmol) được thêm vào, tiếp đó là kali cacbonat (1,90g, 13,8mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được rót vào nước đá (200ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 30ml). Lớp etyl axetat thu gom được rửa bằng nước và nước muối, làm khô (natri sulfat) và cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng hexan-etyl axetat (6:1 ~ 3:1) để tạo ra hợp chất 1_7_2 (1,73g, 86%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,33 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,39 (d, J = 6,6Hz, 1 H), 4,96 (s, 2H), 5,10 (d, J = 6,6Hz, 1H).

Sulfuryl diclorua (0,71ml, 8,78mmol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất 1_7_2 (1,70g, 5,85mmol) trong diclometan (50ml) ở -78°C . Hỗn

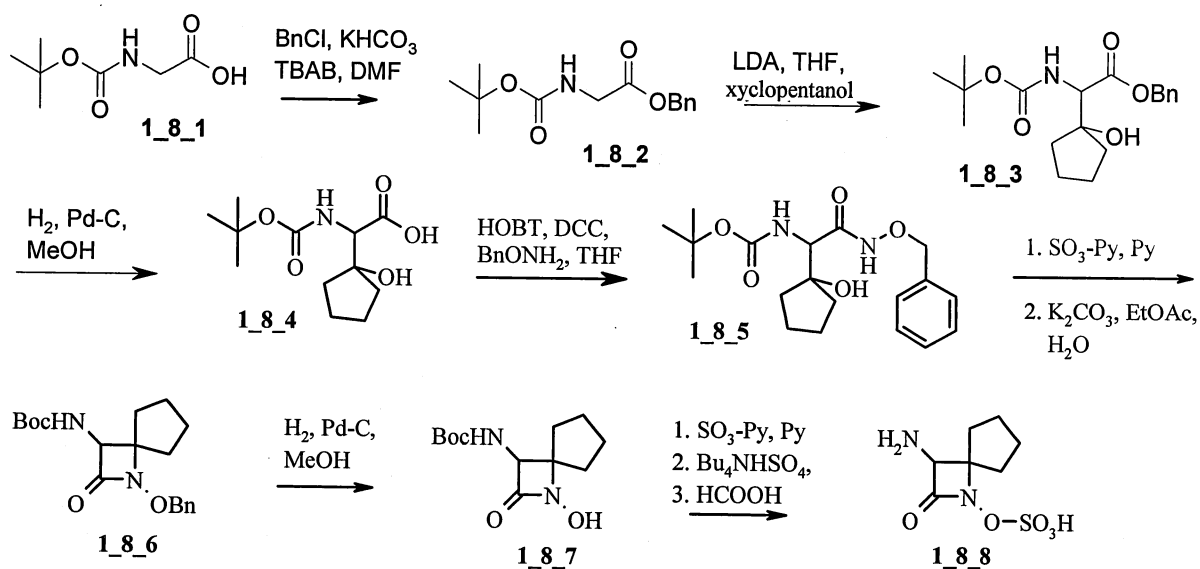
hợp tạo ra được khuấy ở -78°C trong 15 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -78°C và N-ethyl-diisopropylamin (DIPEA, 10,1ml, 58,5mmol) được thêm nhỏ giọt, tiếp đó là axit thioaxetic (AcSH, 2,1ml, 29,3mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở -78°C trong 15 phút và sau đó ở -78°C đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào natri bicacbonat bão hòa trong nước (200ml) và chiết bằng diclometan (3 x 50ml). Lớp diclometan thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng hexan-ethyl axetat (6:1 ~ 3:1) để tạo ra hợp chất 1_7_4 (1,25g, 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,32 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,52 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 4,36 (d, J = 6,6Hz, 2H), 5,03 (d, J = 6,6Hz, 1H), 5,36 (s, 2H).

Hợp chất 1_7_4 (1,10g, 3,45mmol) được cho vào dung dịch chứa axit 3-cloperoxybenzoic (mCPBA, 4,0g, 13,8mmol) trong diclometan (50ml). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô dưới áp suất giảm. Bã được xử lý bằng axit formic (96%, 20ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất rắn được lọc ra và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Bã được xử lý bằng diclometan (50ml), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ và lọc. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô 1_7_5 (0,9g, 100%, 0,77g) dưới dạng chất rắn vàng nhạt, chất rắn này được sử dụng như vừa thu được ở bước tiếp theo.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,46 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 4,14 (s, 1H), 4,42 (AB, J = 8,0 và 32,0Hz, 2H), 8,72 (br s, 1H).

1.8. 3-amino-1-(sulfooxy)-1-azaspiro[3,4]octan-2-on



Hỗn hợp bao gồm N-(tert-butoxycarbonyl)glyxin 1_8_1 (10g, 57,14mmol), benzyl clorua (BnCl, 7,30ml, 62,85mmol), tetra-n-butylamoni bromua (TBAB, 0,19g, 0,57mmol) và kali bicacbonat (6,87g, 68,57mmol) trong N,N-dimetylformamit (100ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ và lọc. Phần lọc được cô trong chân không. Bã được xử lý bằng nước và chất rắn được thu hồi và làm khô để tạo ra hợp chất 1_8_2 (10g, 67%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,40 (s, 9H), 3,75 (d, J = 6,8Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,20 (t, J = 6,8Hz, 1H), 7,33 (m, 5H).

n-butyl lithi (35,85ml, 1,6M trong hexan) được cho vào dung dịch đã được làm lạnh (-40°C) chứa di-isopropylamin (7,23ml, 51,23mmol) trong THF (40ml). Hỗn hợp này được khuấy ở -40°C trong 30 phút để tạo ra lithi diisopropylamit (LDA). Dung dịch chứa hợp chất 1_8_2 (5,43g, 20,49mmol) trong THF (20ml) được thêm vào ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 30 phút và xyclopentanon (làm khô bằng rây phân tử, 2,07ml, 24,59mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở -78°C trong 20 phút, làm ấm từ từ đến -20°C trong 30 phút và sau đó đến 0°C trong 20 phút, tôi bằng dung dịch chứa axit axetic (2,70ml, 47,13mmol) trong THF (10ml), rót vào nước (50ml), chiết bằng etyl axetat (200ml), làm khô và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 1_8_3 (5,65g, 79%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,40 (s, 9H), 1,50 – 1,90 (m, 8H), 2,20 (s, 1H), 4,25 (d, J = 7,7Hz, 1H), 5,20 (m, 2H), 5,50 (d, J = 7,7Hz, 1H), 7,40 (m, 5H).

10% Pd/C (0,52g) được cho vào dung dịch đã được loại khí chứa hợp chất 1_8_3 (5,65g, 16,19mmol) trong metanol (100ml). Hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện sử dụng bóng hydro trong 3 giờ và lọc qua đệm xelit. Phần lọc được cô để tạo ra hợp chất 1_8_4 (4,1g), hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,40 (s, 9H), 1,50 – 2,00 (m, 8H), 4,20 (br. s, 1H), 5,95 (br. s, 1H).

1-hydroxybenzotriazol (HOBT, 2,19g, 16,19mmol) và dixyclohexylcarbodiimide (DCC, 3,34g, 16,19mmol) được cho vào dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa hợp chất 1_8_4 (4,1g) trong THF (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Dung dịch chứa O-benzyl hydroxylamin (được điều chế từ 7,76g muối hydro clorua tương ứng của nó và dung dịch natri hydroxit trong nước, 47,89mmol) trong THF (10ml) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ và lọc. Phần lọc được cô và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 1_8_5 (4,7g, 80%)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,40 (s, 9H), 1,50 -2,00 (m, 8H), 3,60 (d, J = 7,8Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 5,62 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,40 (m, 5H), 9,02 (s, 1H).

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 1_8_5 (4,66g, 12,80mmol) và phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (3,71g, 23,25mmol) trong pyridin (50ml) được gia nhiệt ở $50-55^\circ\text{C}$ trong 2 giờ và cô. Bã được pha loãng bằng axetonitril (20ml) và cô. Bã được làm khô trong chân không cao trong 2 giờ, pha loãng etyl axetat (150ml) và xử lý bằng dung dịch chứa kali cacbonat (19,67g, 143mmol) trong nước (54ml). Hỗn hợp tạo ra được hồi lưu trong 2 giờ, làm nguội đến nhiệt độ phòng và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch

natri hydro sulfat 5% trong nước (20ml), làm khô và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 1_8_6 (2,5g, 56%) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,42 (s, 9H), 1,43 – 2,00 (m, 8H), 4,43 (d, J = 8,0Hz, 1H), 4,90 – 5,00 (m, 3H), 7,40 (m, 5H).

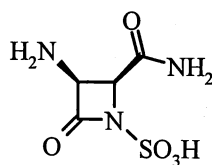
10% Pd-C (100mg) được cho vào dung dịch đã được loại khí chứa hợp chất 1_8_6 (1,0g, 2,89mmol) trong metanol (20ml). Hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện sử dụng bóng hydro trong 1 giờ và lọc qua đệm xelit. Phần lọc được cô để tạo ra hợp chất 1_8_7 (0,70g, 100%), hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,39 (s, 9H), 1,50 – 2,00 (m, 8H), 4,28 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,9Hz, 1H).

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 1_8_7 (0,74g, 2,89mmol) và phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (1,43g, 8,96mmol) trong pyridin (20ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và cô. Bã được xử lý bằng dung dịch kali dihydrophosphat 10% trong nước (10ml) và hỗn hợp này được khuấy với tetra-*n*-butylamoni hydrosulfat (1,08g, 3,18mmol) ở 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (3 x 50ml) và pha hữu cơ thu gom được cô. Bã được hòa tan trong dung dịch axit formic 98% (10ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, pha loãng bằng diclometan (30ml) và để trong tủ lạnh trong 16 giờ. Chất rắn được thu hồi và làm khô để tạo ra hợp chất 1_8_8 (380mg, 56%).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,40 – 2,00 (m, 6H), 2,20 (m, 2H), 4,37 (s, 1H).

1.9. Axit (3S,4S)- 3-amino-4-(aminocacbonyl)-2-oxo-1-azetidinsulfonic

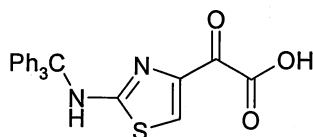


1_9_1

Hợp chất 1_9_1 được tổng hợp theo M. Sendai, S. Hashiguchi, M. Tomimoto, S. Kishimoto, T. Matsuo, M. Ochiai; Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1985, 33 (9), 3798-3810 và EP 73061.

2. Tổng hợp khối tiêu chuẩn amino-thiazol và amino-thiadiazol

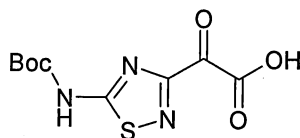
2.1. Axit oxo[2-(tritylamino)-1,3-thiazol-4-yl]axetic



2_1_1

Hợp chất 2_1_1 được tổng hợp theo Sakagami, Kenji; Iwamatsu, Katsuyoshi; Atsumi, Kunio; Hatanaka, Minoru; Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1990, 38(12), 3476 – 3479.

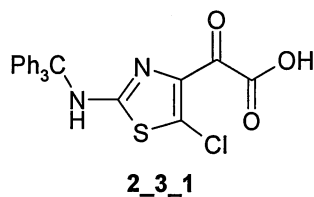
2.2. Axit {5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1,2,4-thiadiazol-3-yl}(oxo)axetic



2_2_1

Hợp chất 2_2_1 được tổng hợp theo Yamawaki, Kenji; Nomura, Takashi; Yasukata, Tatsuro; Uotani, Koichi; Miwa, Hideaki; Takeda, Kei; Nishitani, Yasuhiro; Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, 38 (21), 6716-6732.

2.3. Axit [5-clo-2-(tritylamino)-1,3-thiazol-4-yl](oxo)axetic

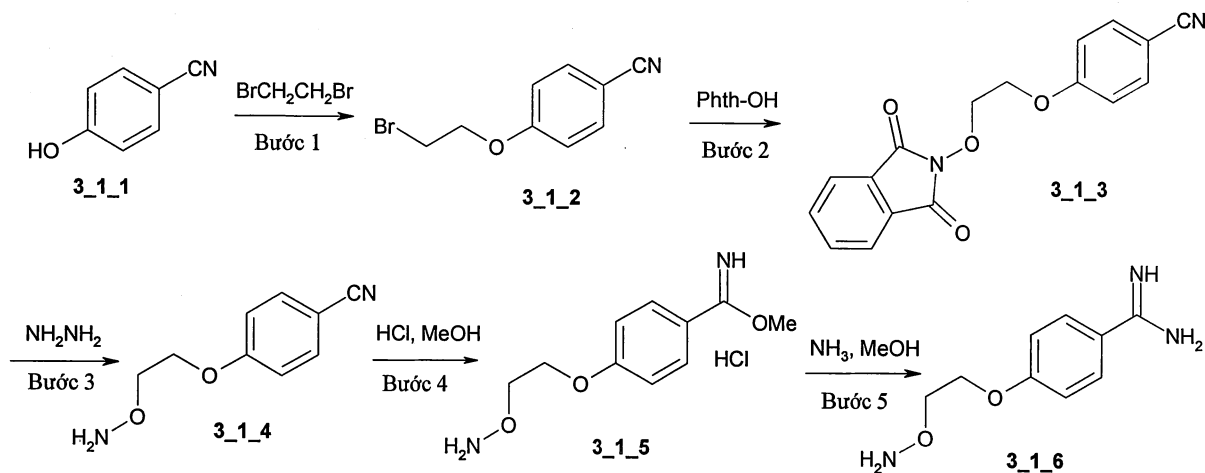


Hợp chất 2_3_1 được tổng hợp theo:

- a) Sakagami, Kenji; Iwamatsu, Katsuyoshi; Atsumi, Kunio; Hatanaka, Minoru; Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1990, 38(12), 3476 – 3479.
- b) Yamawaki, Kenji; Nomura, Takashi; Yasukata, Tatsuro; Uotani, Koichi; Miwa, Hideaki; Takeda, Kei; Nishitani, Yasuhiro; Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, 38(21), 6716-6732.

3. Tổng hợp mạch nhánh aryl và heteroaryl amidin

3.1. 4-[2-(aminooxy)etoxy]benzencarboximidamit



Bước 1: 4-(2-bromoetoxy)benzonitril (3_1_2)

1,2-dibromoetan (471g, 2,52mol) và kali cacbonat (232g, 1,68mol) được cho vào dung dịch chứa 4-hydroxybenzonitril 3_1_1 (100g, 0,84mol) trong axetonitril (4l). Hỗn hợp này được hồi lưu trong 18 giờ, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phân lọc được cô để tạo ra bã, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (hexan/etyl axetat, 3:1) để tạo ra hợp chất 3_1_2 (74,4g, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 3,66 (t, J = 6,0Hz, 2H), 4,34 (t, J = 6,2Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,9Hz, 2H).

Bước 2: 4-{2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)oxy]etoxy}benzonitril (3_1_3)

1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (49,4ml, 0,33mmol) được bổ sung từ từ trong 20 phút vào dung dịch chứa hợp chất 3_1_2 (74,3g, 0,33mol) và N-hydroxyphtalimit (Phth-OH, 53,6g, 0,33mol) trong N,N-dimetylformamit (470ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 46°C trong 6 giờ. Sau khi loại dung môi, bã được xử lý bằng dung dịch HCl 1N (1l) tạo ra chất kết tủa. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra hợp chất 3_1_3 (98,0g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 4,31-4,43 (m, 2H), 4,51-4,63 (m, 2H), 6,91 (m, J = 8,5Hz, 2H), 7,57 (m, J = 8,5Hz, 2H), 7,75-7,87 (m, 4H).

Bước 3: 4-[2-(aminooxy)etoxy]benzonitril (3_1_4)

Hydrazin hydrat (11,5ml, 0,236mol) được cho vào huyền phù chứa hợp chất 3_1_3 (72,7g, 0,236mol) trong etanol (800ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 14 giờ. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được cô. Bã được pha loãng bằng etyl axetat (300ml), chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được cô để tạo ra hợp chất 3_1_4 (40,0g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 4,03 (t, J = 4,8Hz, 2H), 4,21 (t, J = 4,8Hz, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,98 (d, J = 6,0Hz, 2H), 7,59 (d, J = 6,0Hz, 2H).

Bước 4: Metyl 4-[2-(aminooxy)etoxy]benzencarboximidoat (3_1_5)

Khí hydro clorua được sục qua dung dịch chứa hợp chất 3_1_4 (15,0g, 84,7mmol) trong metanol khan (330ml) ở 0°C trong 1 giờ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ (NMR cho thấy độ chuyển hóa 50%). Khí hydro clorua được sục qua dung dịch trong 40 phút nữa ở 0°C , và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ để tạo ra huyền phù. Hợp chất

3_1_5 (23,0g, hiệu suất 96%, muối hydroclorua) được thu hồi bằng cách lọc dưới dạng chất rắn màu trắng.

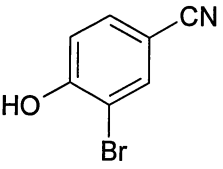
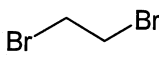
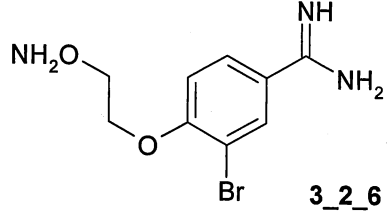
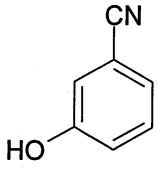
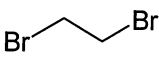
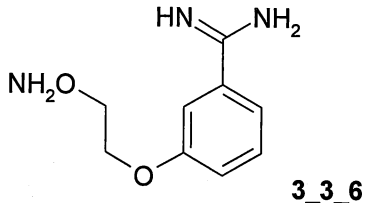
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 3,95-4,08 (m, 2H), 4,13-4,25 (m, 2H), 5,55 (br s, 2H), 6,99 (m, J = 8,5Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,59 (m, J = 8,5Hz, 2H).

Bước 5: 4-[2-(aminooxy)etoxy]benzencarboximidamit (3_1_6)

Amoniac (7N trong metanol, 53,3ml) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_1_5 (11,5g, 37,3mmol) trong metanol khan (150ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ và ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ. Sau khi loại dung môi, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất 3_1_6 (6,2g, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn.

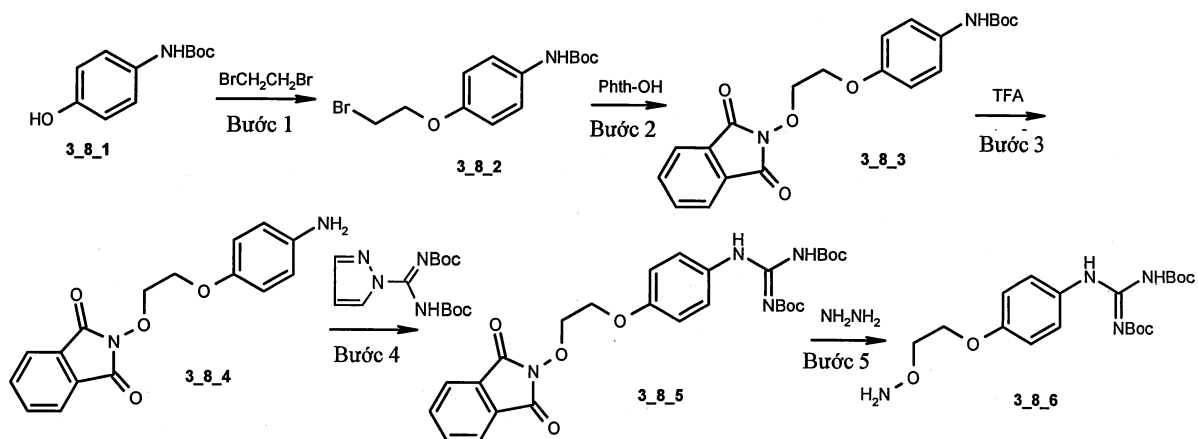
^1H NMR (400MHz, metanol- d_4): δ = 3,97-4,05 (m, 2H), 4,24-4,37 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,9Hz, 2H).

Bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả trên đây trong phần 3.1, điều chế được các mạch nhánh amidin sau:

	chất ban đầu	chất alkyl hóa	sản phẩm
3.2			
3.3			

3.4			
3.5			
3.6			
3.7			

3.8. tert-butyl {(4-[2-(aminooxy)ethoxy]phenyl)amino}[(tert-butoxycarbonyl)-amino]metyliden}carbamate



Bước 1: tert-butyl [4-(2-bromoethoxy)phenyl]carbamate (3_8_2)

Hỗn hợp bao gồm tert-butyl (4-hydroxyphenyl)carbamate 3_8_1 (25g, 119,6mmol), 1,2-dibromoetan (41ml, 478,5mmol) và kali cacbonat (33g, 239,2mmol) trong axetonitril (500ml) được hồi lưu trong 24 giờ (TLC cho thấy độ chuyển hóa 50%). Một lượng 1,2-dibromoetan (20ml, 239mmol) và kali cacbonat (16g, 120mmol) nữa được thêm vào và hỗn hợp này được hồi lưu trong 23 giờ nữa. Tiếp đó, kali cacbonat (16g, 120mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được hồi lưu trong 5 giờ nữa. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phân lọc được cô để tạo ra bã. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất 3_8_2 (15,6g, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 1,51 (s, 9H), 3,61 (t, J = 6,0Hz, 2H), 4,26 (t, J = 6,0Hz, 2H), 4,26 (t, J = 6,0Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,8Hz, 2H).

Bước 2: tert-butyl (4-{2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)oxy]etoxy}-phenyl)carbamate (3_8_3)

1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en (9ml, 59,3mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_8_2 (15,6g, 49,4mmol) và N-hydroxyphthalimide (Phth-OH, 12,1g, 74mmol) trong N,N-dimethylformamide (80ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 15 giờ, cô, chiết bằng ethyl axetat, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, dung dịch axit clohydric 1N và nước muối, làm khô bằng natri sulfate, lọc và cô. Bã được nghiền với hexan và chất rắn được thu hồi để tạo ra hợp chất 3_8_3 (17,1g, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 1,50 (s, 9H), 4,32 (t, J = 6,4Hz, 2H), 4,56 (t, J = 6,4Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,52 (m, 2H).

Bước 3: 2-[2-(4-aminophenoxy)etoxy]-1H-isoindol-1,3(2H)-dione (3_8_4)

Axit trifluoroacetic (TFA, 14,3ml) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_8_3 (7,4g, 18,6mmol) trong diclometan (150ml). Hỗn hợp này được khuấy

trong 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và cô. Sau đó, bã được nghiền với diethyl ete và chất rắn được thu hồi để tạo ra hợp chất 3_8_4 mong muốn (7,5g, hiệu suất 97%, muối axit trifloaxetic) dưới dạng chất rắn màu hồng.

^1H NMR (MeOH- d_4): δ = 4,36 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,83 (s, 4H).

Bước 4: tert-butyl {(E)-[(tert-butoxycarbonyl)amino][(4-{2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)oxy]etoxy}phenyl)amino]metyliden} carbamat (3_8_5)

Axit trifloaxetic (6ml, 43,2mmol) được cho vào huyền phù chứa hợp chất 3_8_4 (7,4g, 14,1mmol) trong axetonitril (200ml), và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Di-tert-butyl [(Z)-1H-pyrazol-1-ylmetylyliden]biscarbamat (3,2g, 10,8mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô và bã được chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, lọc và cô để tạo ra bã. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất 3_8_5 (3,82g, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn.

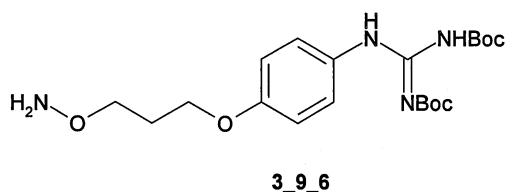
^1H NMR (CDCl_3): δ = 1,49 (s, 9H), 1,53 (s, 9H), 4,32 (t, J = 4,4Hz, 2H), 4,57 (t, J = 4,4Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 10,18 (s, 1H), 11,63 (s, 1H).

Bước 5: tert-butyl {(4-[2-(aminooxy)etoxy]phenyl)amino}[(tert-butoxycarbonyl)amino] metyliden} carbamat (3_8_6)

Hydrazin hydrat (0,35ml, 7,1mmol) được cho vào huyền phù chứa hợp chất 3_8_5 (3,82g, 7,1mmol) trong etanol (200ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 35°C trong 18 giờ. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được cô để tạo ra bã. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (etyl axetat/hexan, 1:1) để tạo ra sản phẩm thô (3,1g), sản phẩm này được rửa bằng diclometan và lọc. Phần lọc được cô để tạo ra hợp chất 3_8_6 tinh khiết (2,7g, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

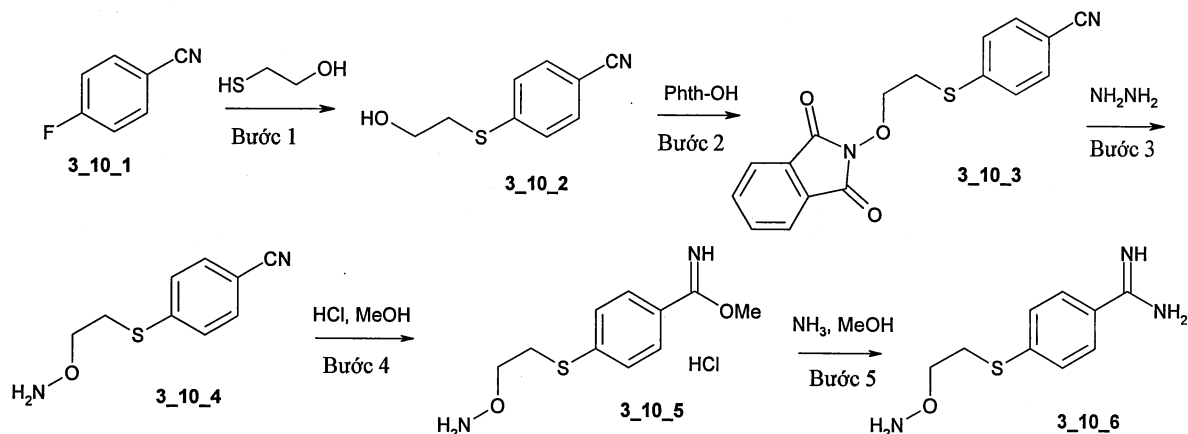
^1H NMR (CDCl_3): δ = 1,49 (s, 9H), 1,53 (s, 9H), 4,01 (t, J = 4,4Hz, 2H), 4,14 (t, J = 4,4Hz, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,89 (d, J = 9,2Hz, 2H), 7,49 (d, J = 9,2Hz, 2H), 10,19 (s, 1H), 11,64 (s, 1H).

3.9. tert-butyl {((4-[2-(aminooxy)propoxy]phenyl)amino)[(tert-butoxy-cacbonyl)amino]metyliden}carbamát



Hợp chất 3_9_6 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên đây đối với hợp chất 3_8_6, sử dụng 1,3-dibromopropan thay cho 1,2-dibromoetan ở bước 1.

3.10. 4-{[2-(aminooxy)etyl]sulfanyl}benzencarboximidamit



Bước 1: 4-[(2-hydroxyetyl)sulfanyl]benzonitril (3_10_2)

2-mercaptoetanol (4,10g, 0,0525mmol) và kali cacbonat (7,25g, 0,0525mol) được cho vào dung dịch chứa 4-flobenzonitril 3_10_1 (4,22g, 0,035mol) trong axetonitril (50ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được cô để tạo ra bã, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_10_2 (4,0g, hiệu suất 64%) dưới dạng dầu.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,92 (t, J = 6,1Hz, 1H), 3,22 (t, J = 5,9Hz, 2H), 3,86 (q, J = 6,0Hz, 2H), 7,38 (m, J = 8,6Hz, 2H), 7,55 (m, J = 8,2Hz, 2H).

Bước 2: 4- $\{[2-(1,3\text{-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl})\text{etyl}]\text{sulfanyl}\}$ -benzonitril (3_10_3)

Triphenyl phosphin (5,85g, 0,0223mol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_10_2 (4,00g, 0,0223mol) và N-hydroxyphalimit (Phth.OH, 3,64g, 0,0223mol) trong tetrahydrofuran (100ml), tiếp đó là diethyl azodicarboxylat (3,66ml, 0,0223mol) từ từ trong 20 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó cô để tạo ra bã. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_10_3 (4,6g, hiệu suất 62%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 3,42 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,41 (m, J = 8,2Hz, 2H), 7,56 (m, J = 8,2Hz, 2H), 7,79 (d, J = 3,1Hz, 2H), 7,85 (br s, 2H).

Bước 3: 4- $\{[2-(\text{aminooxy})\text{etyl}]\text{sulfanyl}\}$ benzonitril (3_10_4)

Hydrazin (0,804ml, 0,0256mol) được cho vào huyền phù chứa hợp chất 3_10_3 (4,6g, 0,0256mol) trong etanol (100ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 14 giờ. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được cô. Bã được pha loãng bằng diclometan (20ml) và chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc. Phần lọc được cô để tạo ra hợp chất 3_10_4 (3,5g, hiệu suất 70%) dưới dạng dầu.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 3,25 (t, J = 6,6Hz, 2H), 3,88 (t, J = 6,6Hz, 2H), 5,49 (br s., 2H), 7,37 (m, J = 8,2Hz, 2H), 7,54 (m, J = 8,6Hz, 2H).

Bước 4: 4- $\{[2-(\text{aminooxy})\text{etyl}]\text{sulfanyl}\}$ benzencarboximidoat (3_10_5)

Khí hydro clorua được sục qua dung dịch chứa hợp chất 3_10_4 (3,5g, 0,0180mol) trong metanol khan (100ml) ở 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ để tạo ra huyền phù. Chất rắn màu trắng (3,0g, hiệu suất 74%, muối hydroclorua) được thu hồi bằng cách lọc.

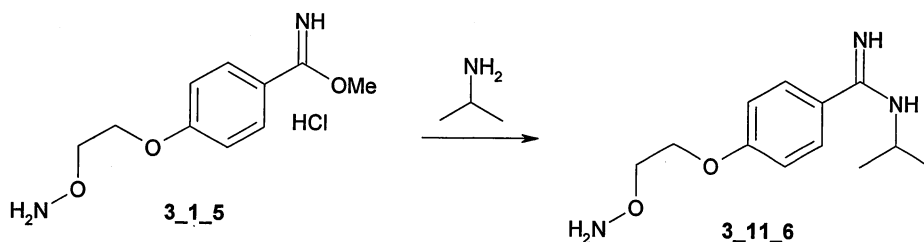
^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4): $\delta = 3,47$ (s, 2H), 4,27-4,40 (m, 5H), 7,57 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 7,98 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H).

Bước 5: 4-[[2-(aminooxy)etyl]sulfanyl}benzencarboximidamit (3_10_6)

Amoniac (dung dịch 7N trong metanol, 10ml) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_10_5 (3,0g, 73,7mol) trong metanol khan (20ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi loại dung môi, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất 3_10_6 (1,5g, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn.

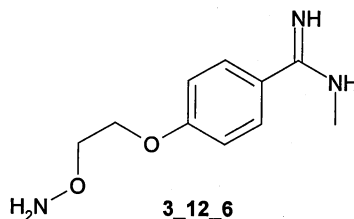
^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4): $\delta = 3,32$ (br s, 2H), 3,86 (s, 2H), 7,53 (m, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H) 7,71 (m, $J = 8,60\text{Hz}$, 2H).

3.11. 4-[2-(aminooxy)etoxy]-N-(propan-2-yl)benzencarboximidamit



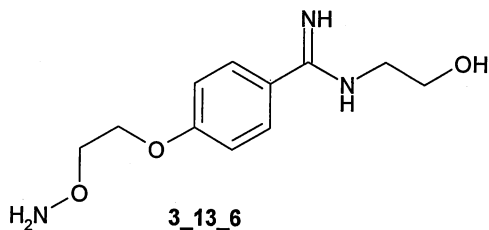
Isopropylamin (2ml) được thêm nhỏ giọt ở 0°C vào huyền phù chứa hợp chất 3_1_5 (1g, 3,57mmol) trong metanol (10ml) trong ống kín và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và bã được cho phân bố giữa nước (50ml) và etyl axetat (50ml). Lớp nước được làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất 3_11_6 (1,0g, hiệu suất 75%) dưới dạng bột màu vàng.

3.12. 4-[2-(aminooxy)etoxy]-N-metylbenzencarboximidamit



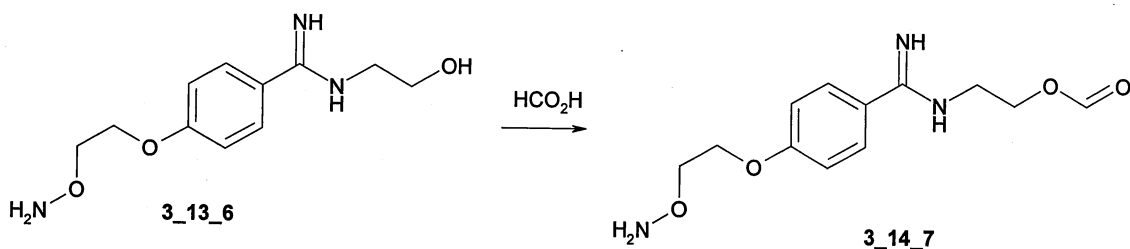
Hợp chất 3_12_6 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên đây đối với hợp chất 3_11_6, sử dụng metylamin thay cho isopropylamin.

3.13. 4-[2-(aminooxy)etoxy]-N-(2-hydroxyetyl)benzencarboximidamit



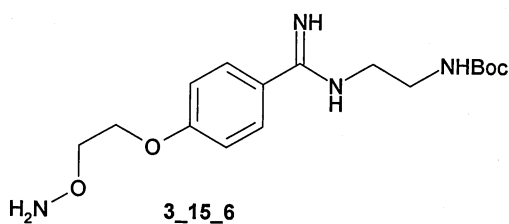
Hợp chất 3_13_6 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên đây đối với hợp chất 3_11_6, sử dụng 2-aminoetanol thay cho isopropylamin.

3.14. 2-[[{4-[2-(aminooxy)etoxy]phenyl}(imino)metyl]amino}etyl format



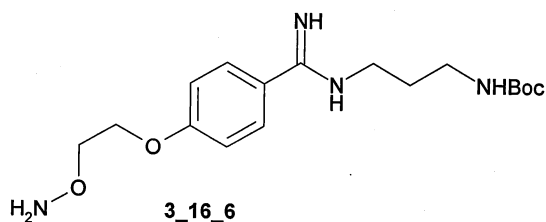
Hợp chất 3_14_7 được điều chế từ hợp chất 3_13_6 bằng cách sử dụng phương pháp formyl hóa đã được đề cập đến trong tài liệu chuyên ngành chuẩn, có sử dụng axit formic, ví dụ xem Chem. Commun, 2007, (28), 2977-2979.

3.15. N-(2-(tert-butoxycarbonylamino)etyl)-4-[2-(aminooxy)etoxy]benzenecarboximidamit



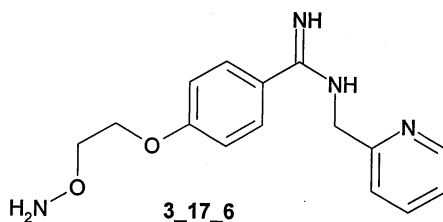
Hợp chất 3_15_6 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên đây đối với hợp chất 3_11_6, sử dụng tert-butyl 2-aminoethylcarbamate thay cho isopropylamin.

3.16. 4-[2-(aminooxy)etoxy]-N-(3-(tert-butoxycarbonylamino)-propyl)-benzen-carboximidamit



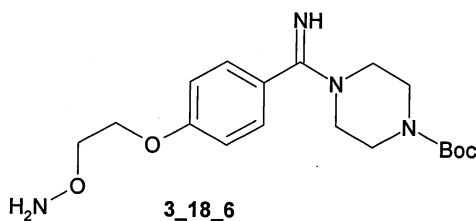
Hợp chất 3_16_6 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên đây đối với hợp chất 3_11_6, sử dụng tert-butyl 2-aminopropylcarbamate thay cho isopropylamin.

3.17. 4-[2-(aminooxy)etoxy]-N-(pyridin-2-ylmetyl)benzencarboximidamit



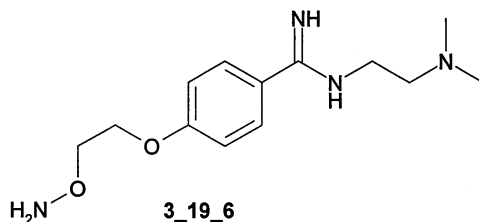
Hợp chất 3_17_6 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên đây đối với hợp chất 3_11_6, sử dụng 2-aminometyl pyridin thay cho isopropylamin.

3.18. 1-{4-[2-(aminooxy)etoxy]phenyl}-1-[4-(tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)]metanimin



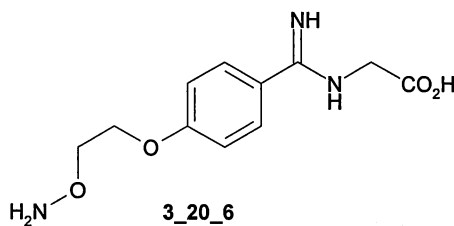
Hợp chất 3_18_6 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên đây đối với hợp chất 3_11_6, sử dụng piperizin được bảo vệ N-Boc thay cho isopropylamin.

3.19. 4-[2-(aminooxy)etoxy]-N-[2-(dimetylamino)etyl]benzencarboximidamit



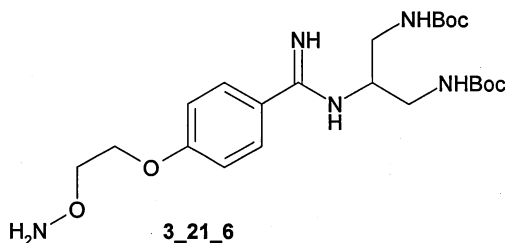
Hợp chất 3_19_6 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên đây đối với hợp chất 3_11_6, sử dụng 2-(N,N-dimetylamino)etylamin thay cho isopropylamin.

3.20. N-[{4-[2-(aminooxy)etoxy]phenyl}(imino)metyl]glyxin



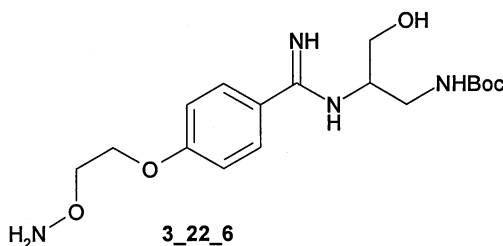
Hợp chất 3_20_6 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên đây đối với hợp chất 3_11_6 bằng cách sử dụng axit amin axetic thay cho isopropylamin.

3.21. 4-[2-(aminooxy)etoxy]-N-(1,3-di(tert-butoxycacbonylamino)propan-2-yl)benzencarboximidamit



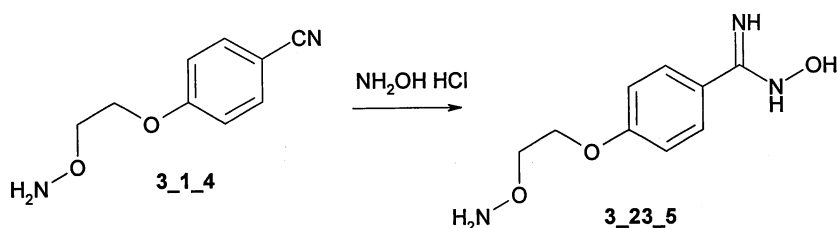
Hợp chất 3_21_6 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên đây đối với hợp chất 3_11_6, sử dụng di-tert-butyl (2-aminopropan-1,3-diyl)biscarbamat thay cho isopropylamin.

3.22. N-(1-(tert-butoxycarbonylamino)-3-hydroxypropan-2-yl)-4-[2-(amino-oxy)etoxy]benzencarboximidamit



Hợp chất 3_22_6 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trên đây đối với hợp chất 3_11_6, sử dụng tert-butyl (2-amino-3-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}propyl)carbamat thay cho isopropylamin.

3.23. 4-(2-amino-oxy-etoxy)-N-hydroxy-benzamidin

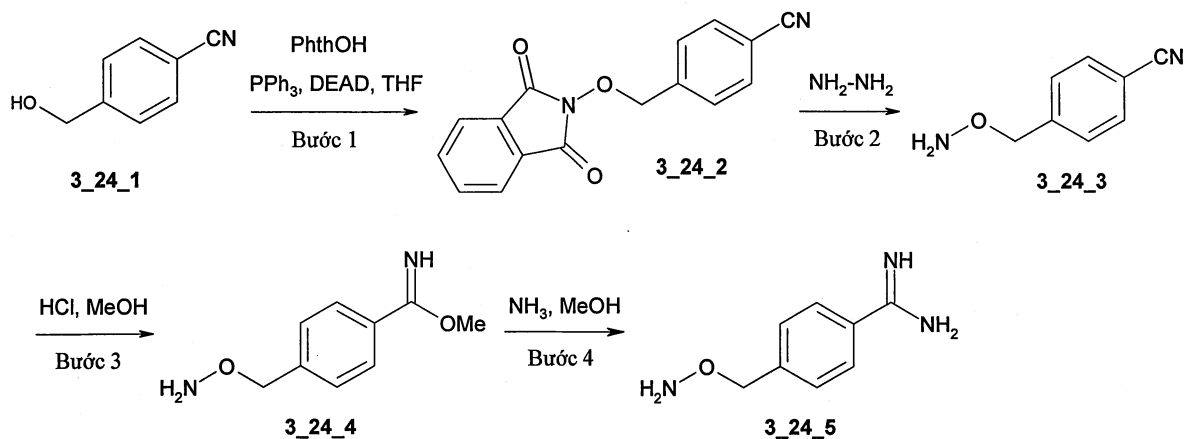


Hydroxylamin hydro clorua (1,36g, 19,6mmol) được cho vào hỗn hợp bao gồm hợp chất 3_1_4 (1g, 5,61mmol) và natri cacbonat (1,07g, 10,1mmol) trong etanol/nước (3ml:23ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ, pha loãng bằng nước muối (40ml), chiết bằng etyl axetat (3 × 100ml) và phần chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat khan và làm bay hơi. Bã được nghiền với diclometan, lọc, rửa bằng diclometan và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 3_23_5 (0,3g, hiệu suất 25%) dưới dạng bột màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3,82 (br s, 2H), 4,11 (br s, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,99Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,99Hz, 2H), 9,42 (s, 1H).

MS: m/z (ES^+ , %) 212 ($M+H$, 100), 179 (5), 153 (10), 124 (15), 103 (25).

3.24. 4-[(aminooxy)metyl]benzencarboximidamit



Bước 1: 4-[[[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)oxy]metyl]benzonitril (3_24_2)

N-hydroxyphtalimit (PhthOH, 7,12g, 55mmol), triphenylphosphin (14,41g, 55mmol) và diethyl azodicarboxylat (DEAD, 9ml, 55mmol) được cho từ từ vào dung dịch chứa 4-hydroxymetyl benzonitril 3_24_1 (8,15g, 50mmol) trong tetrahydrofuran (100ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng tetrahydrofuran và làm khô để tạo ra hợp chất 3_24_2 (10g, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn.

Bước 2: 4-[(aminooxy)metyl]benzonitril (3_24_3)

Hydrazin hydrat (0,336g, 6,2mmol) được cho vào huyền phù chứa hợp chất 3_24_2 (1,55g, 5,6mmol) trong etanol (20ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được cô. Bã được pha loãng bằng diclometan (30ml), chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được cô để tạo ra hợp chất 3_24_3 (0,88g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn.

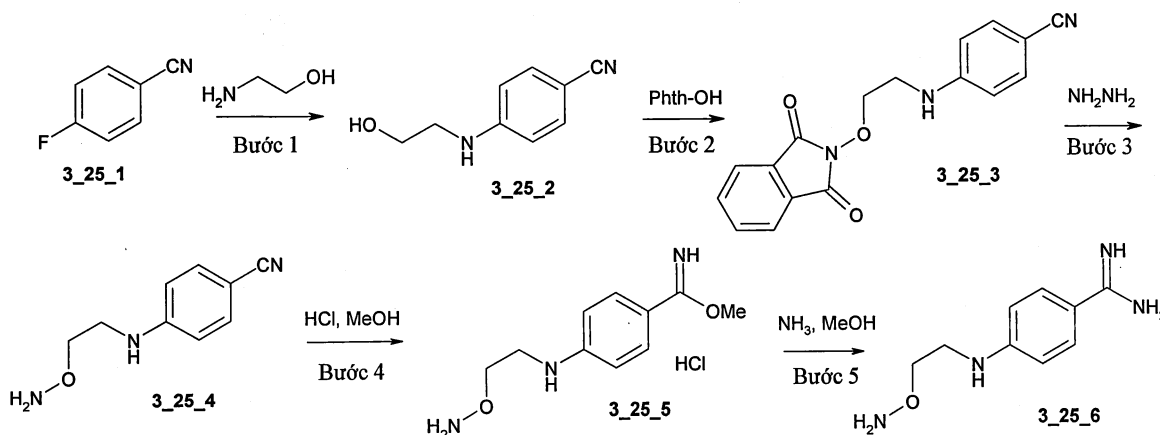
Bước 3: Metyl 4-[(aminooxy)metyl]benzencarboximidoat (3_24_4)

Khí hydro clorua được sục qua dung dịch chứa hợp chất 3_24_3 (0,88g, 5,6mmol) trong metanol (30ml) ở 0°C trong 5 phút và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng metanol và làm khô để tạo ra hợp chất 3_24_4 (0,54g, hiệu suất 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: 4-[(aminooxy)metyl]benzencarboximidamit (3_24_5)

Hợp chất 3_24_4 (0,54g, 2,13mmol) trong metanol (5ml) được bổ sung từ từ dung dịch chứa amoniac (7N trong metanol, 7ml, 21mmol) trong metanol (10ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau khi loại dung môi, bã được pha loãng bằng diclometan (30ml), và chất rắn được thu hồi bằng cách lọc để tạo ra hợp chất 3_24_5 (0,42g, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

3.25. 4-{[2-(aminooxy)etyl]amino}benzencarboximidamit



Bước 1: 4-[(2-hydroxyetyl)amino]benzonitril (3_25_2)

2-aminoetanol (3,0ml, 49,48mmol) và kali cacbonat (6,84g, 49,48mmol) được cho vào dung dịch chứa 4-flobenzonitril 3_25_1 (5,0g, 41,24mmol) trong dimetyl sulfoxit (30ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 18 giờ, rót vào nước đá-nước (100ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 100ml). Phần chiết thu gom được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng magie sulfat, và cô để tạo ra bã, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_25_2 (3,0g, hiệu suất 45%) dưới dạng dầu.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,80 (t, J = 5,3Hz, 1H), 3,34 (q, J = 5,5Hz, 2H), 3,87 (q, J = 5,2Hz, 2H), 4,61 (br s., 1H), 6,60 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,6Hz, 2H).

Bước 2: 4-({2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)oxy]etyl}amino)-benzonitril (3_25_3)

Triphenylphosphin (1,61g, 6,16mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_25_2 (1,00g, 6,16mmol) và N-hydroxyphtalimit (Phth-OH, 1,05g, 6,16mmol) trong tetrahydrofuran (100ml), tiếp đó là thêm từ từ diethyl azodicarboxylat (1,02ml, 6,16mmol) trong 20 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ và cô để tạo ra bã, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_25_3 (1,1g, hiệu suất 58%).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3,50 (d, J = 5,5Hz, 2H), 4,29 (t, J = 5,47Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,6Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,86 (s, 4H).

Bước 3: 4-{[2-(aminooxy)etyl]amino}benzonitril (3_25_4)

Hydrazin hydrat (0,255ml, 10,90mmol) được cho vào huyền phù chứa hợp chất 3_25_3 (3,35g, 10,90mmol) trong etanol (80ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 14 giờ. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được cô. Bã được pha loãng bằng diclometan (20ml). Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được cô để tạo ra hợp chất 3_25_4 (1,9g, hiệu suất 97%) dưới dạng dầu.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3,27 (d, J = 5,7Hz, 2H), 3,58-3,71 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,66 (d, J = 8.Hz, 3H), 7,43 (d, J = 8,9Hz, 2H).

Bước 4: 4-{[2-(aminooxy)etyl]amino}benzencarboximidoat (3_25_5)

Khí hydro clorua được sục qua dung dịch chứa hợp chất 3_25_4 (1,9g, 10,72mmol) trong metanol khan (50ml) ở 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ để tạo ra hợp chất 3_25_5

dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0g, hiệu suất 45%, muối hydroclorua), chất rắn này được thu hồi bằng cách lọc.

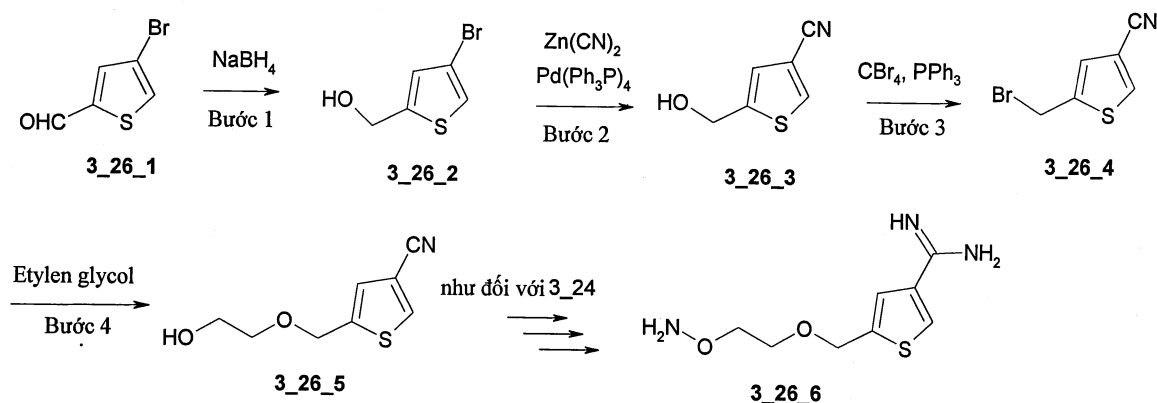
^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4): $\delta = 3,60$ (s, 2H), 4,18-4,30 (m, 5H), 6,79 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 7,86 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H).

Bước 5: 4- $\{[2-(\text{aminooxy})\text{etyl}]\text{amino}\}$ benzencarboximidamit (3_25_6)

Amoniac (7N trong metanol, 5ml) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_25_5 (1,0g, 4,78mmol) trong metanol khan (10ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi loại dung môi, sản phẩm thu được (930mg, hiệu suất 100%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4): $\delta = 3,40$ (t, $J = 5,5\text{Hz}$, 2H), 3,82 (t, $J = 5,5\text{Hz}$, 2H), 6,74 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 7,61 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H).

3.26. 5- $\{[2-(\text{aminooxy})\text{etoxy}]\text{metyl}\}$ thiophen-3-carboximidamit



Bước 1: (4-bromothiophen-2-yl)methanol (3_26_2):

Natri bohydrua (5,20g, 0,137mol) được cho vào dung dịch chứa 4-bromo-thiophen-2-carbaldehyt 3_26_1 (25,0g, 0,131mol) trong tetrahydrofuran khan (400ml) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách thêm cẩn thận dung dịch amoni clorua bão hòa (100ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat và phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô để tạo ra sản phẩm (25,02g, hiệu suất 99%), sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,93 (br. s., 1H), 4,79 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,18 (d, J = 1,5Hz, 1H).

Bước 2: 5-(hydroxymetyl)thiophen-3-carbonitril (3_26_3)

Kẽm xyanua (15,2g, 0,129mmol) được cho vào dung dịch chứa (4-bromo-thiophen-2-yl)-metanol 3_26_2 (25,0g, 0,129mol) trong N,N-dimetylformamit (150ml). Sau khi loại khí trong 10 phút, tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (7,48g, 6,47mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc và phần lọc được cô đến khô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (13,67g, hiệu suất 76%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,98 (t, 1H), 4,86 (d, J = 6,1Hz, 2H), 7,17 (d, J = 1,2Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,2Hz, 1H).

Bước 3: 5-(bromometyl)thiophen-3-carbonitril (3_26_4)

Triphenylphosphin (9,9g, 37,7mmol) và carbon tetrabromua (12,59g, 37,7mmol) được cho vào dung dịch chứa 5-hydroxymetyl-thiophen-3-carbonitril 3_26_3 (5,0g, 35,9mmol) trong tetrahydrofuran (150ml), ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trộn trong 4 giờ, hỗn hợp này được cô đến khô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (4,85g, hiệu suất 67%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 4: 5-[(2-hydroxyetoxy)metyl]thiophen-3-carbonitril (3_26_5)

Natri (0,824g, 35,8mmol) được cho vào dung dịch chứa etylen glycol (14,8g, 0,239mol) trong tetrahydrofuran (20ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi toàn bộ natri được tiêu thụ, 5-bromometyl-thiophen-3-carbonitril 3_26_4 (4,83g, 23,9mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) được thêm vào ở -10°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 9,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa đến độ pH=7 bằng cách sử dụng axit clohydric loãng ở 0°C và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat và phần chiết được rửa bằng

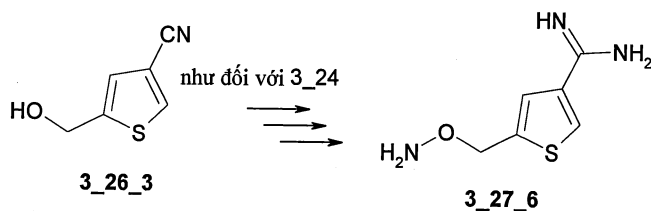
nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô đến khô để tạo ra sản phẩm (4,12g, hiệu suất 9%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,90 (t, 1H), 3,58-3,65 (m, 2H), 3,73-3,88 (m, 2H), 4,62-4,81 (m, 2H), 7,18 (d, J = 1,2Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,5Hz, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$: 184,23. Theo thực nghiệm: 184,93.

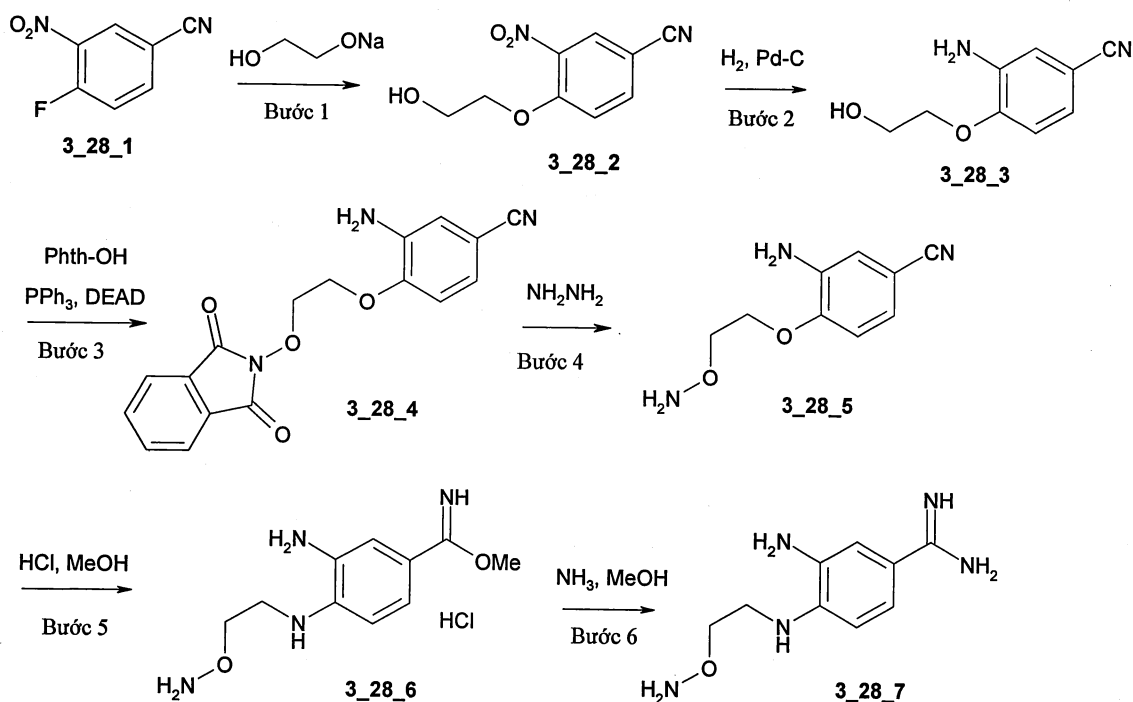
Theo phương pháp như được mô tả trong phần điều chế hợp chất 3_24 và, sử dụng 5-(2-hydroxy-etoxy-metyl)-thiophen-3-carbonitril (3_26_5) thay cho 4-hydroxymetyl benzonitril (3_24_1), thu được hợp chất 3_26_6.

3.27. 5-[(aminooxy)metyl]thiophen-3-carboximidamit



Theo phương pháp như được mô tả trong phần điều chế hợp chất 3_24 và, sử dụng 5-(hydroxymetyl)-thiophen-3-carbonitril (3_26_3) thay cho 4-hydroxymetyl benzonitril (3_24_1), thu được hợp chất 3_27_6.

3.28. 3-amino-4-(2-aminooxy-etoxy)-benzamidin



Bước 1: 4-(2-hydroxy-etoxy)-3-nitro-benzonitril (3_28_2)

Natri (1,038g, 45,2mmol) được cho vào hỗn hợp bao gồm etylen glycol (28,03g, 0,451mol) trong tetrahydrofuran (20ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi toàn bộ natri được tiêu thụ, 4-flu-3-nitro-benzonitril 3_28_1 (5,0g, 30,1mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) được thêm vào ở -10°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm nước đá-nước và trung hòa đến độ pH=7 bằng cách sử dụng axit clohydric loãng ở 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat và phân chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô đến khô. Bã được tinh chế bằng cách kết tinh bằng etyl axetat/hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (4,45g, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 3,60-3,79 (m, 2H), 4,17-4,37 (m, 2H), 4,94 (t, J = 5,3Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,9, 2,2Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,0Hz, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₉H₇N₂O₄: 207,18. Theo thực nghiệm: 206,90.

Bước 2: 3-amino-4-(2-hydroxy-etoxy)-benzonitril (3_28_3)

Paladi trên than (10%, 0,4g) được cho vào dung dịch chứa 4-(2-hydroxy-etoxy)-3-nitro-benzonitril 3_28_2 (2,7g, 12,97mmol) trong etanol (40ml) và tetrahydrofuran (40ml). Hỗn hợp này được hydro hóa trên thiết bị Parr Shaker ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi lọc, phần lọc được cô và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,50g, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3,71 (m, 2H), 3,98 (t, J = 4,7Hz, 2H), 4,93 (t, J = 6,3Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,77-6,98 (m, 3H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$: 179,19. Theo thực nghiệm: 178,99.

Bước 3: 3-amino-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yloxy)-etoxy]-benzonitril (3_28_4)

N-hydroxyphtalimit (Phth-OH, 1,44g, 8,83mmol) và triphenylphosphin (2,53g, 9,63mmol) được cho vào dung dịch chứa 3-amino-4-(2-hydroxy-etoxy)-benzonitril 3_28_3 (1,43g, 8,02mmol) trong tetrahydrofuran khan (40ml) ở nhiệt độ trong phòng. Diethyl azodicarboxylat (1,68g, 9,63mmol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch tạo ra ở 20°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi làm bay hơi tetrahydrofuran, bã được hòa tan trong axeton (25ml) và pha loãng hexan (33ml). Chất kết tủa trắng được thu hồi và rửa bằng một lượng tối thiểu axeton để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,91g, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 4,34 (m, 2H), 4,54 (ddd, J = 3,9, 2,2, 2,0Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,83-7,03 (m, 3H), 7,86 (s, 4H).

Bước 4: 3-amino-4-(2-aminoxy-etoxy)-benzonitril (3_28_5)

Hydrazin monohydrat (0,338g, 6,76mmol) được cho vào dung dịch chứa 3-amino-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yloxy)-etoxy]-benzonitril 3_28_4 (1,90g, 5,88mmol) trong etanol khan (15ml) và tetrahydrofuran (30ml) ở 0°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6,5 giờ. Sau

khi cô, bã được khuấy với ete (40ml) trong 1 giờ và lọc. Phần lọc được cô để tạo ra hợp chất thô 3_28_5 (1,31g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3,77-3,91 (m, 2H), 4,12-4,22 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,09 (br s., 2H), 6,82-7,00 (m, 3H).

Bước 5: muối axit diclohydric metyl este của axit 3-amino-4-(2-aminooxy-etoxy)-benzimidic (3_28_6)

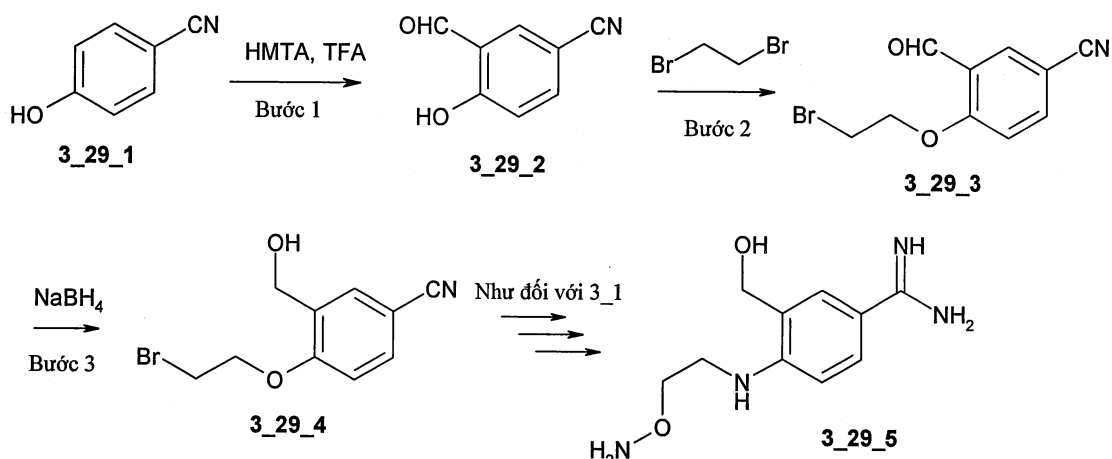
Khí hydro clorua được đưa vào dung dịch chứa 3-amino-4-(2-aminooxy-etoxy)-benzonitril 3_28_5 (1,30g, 6,73mmol) trong metanol khan (200ml) ở 0°C trong 15 phút và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô, bã được khuấy với ete (60ml) trong 0,5 giờ và chất kết tủa được thu hồi và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,33g, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 4,23 (s, 3H), 4,34-4,51 (m, 8H), 7,12 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,5Hz, 1H), 7,61 (br s., 1H), 8,05 (br s., 1H).

Bước 6: 3-amino-4-(2-aminooxy-etoxy)-benzamidin (3_28_7)

Amoniac (7N trong metanol, 9,6ml, 66,9mol) được cho vào huyền phù chứa muối axit diclohydric metyl este của axit 3-amino-4-(2-aminooxy-etoxy)-benzimidic 3_28_6 (1,33g, 4,46mmol) trong metanol khan (35ml) ở 0°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Sau khi cô, bã được khuấy với etanol trong 1 giờ. Sau khi lọc, phần lọc được cô đến khô để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,2g, hiệu suất >100%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

3.29. 4-[2-(aminooxy)etoxy]-3-(hydroxymetyl)benzencarboximidamit



Bước 1: 3-formyl-4-hydroxybenzonitril (3_29_2)

Hexametylentetramin (HMTA, 117,6g, 840mmol) được cho vào dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa 4-xyanophenol 3_29_1 (50g, 420mmol) trong axit trifloaxetic (TFA, 340ml). Sau khi thêm, hỗn hợp này được gia nhiệt ở 100°C trong 16 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, tôi bằng dung dịch axit sulfuric 50% (210ml) và nước (1260ml), chiết bằng etyl axetat, làm khô và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất 3_29_2 (12g, hiệu suất 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Bước 2: 4-(2-bromoethoxy)-3-formylbenzonitril (3_29_3)

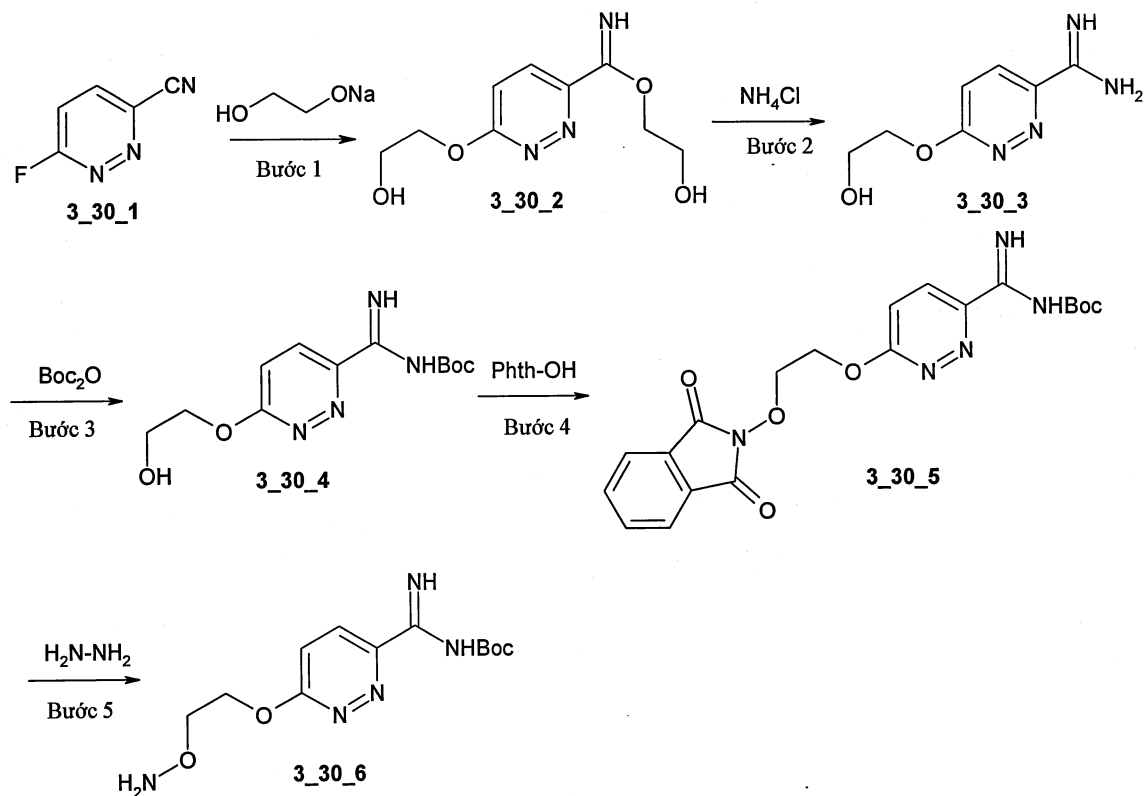
Hỗn hợp bao gồm hợp chất 3_29_2 (0,5g, 3,4mmol), 1,2-dibromoetan (0,85ml, 10,20mmol) và K_2CO_3 (2,35g, 17mmol) trong axetonitril được hồi lưu trong 2 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất 3_29_3 (650mg, hiệu suất 76%) dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: 4-(2-bromoethoxy)-3-(hydroxymetyl)benzonitril (3_29_4)

Natri bohýdrua (67mg, 1,77mmol) được thêm vào thành nhiều phần vào dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa hợp chất 3_29_3 (224mg, 0,89mmol) trong metanol (5ml). Sau khi thêm, hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 40 phút, tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, pha loãng etyl axetat (30ml), rửa bằng nước (5ml), làm khô bằng natri sulfat và cô để tạo ra hợp chất 3_29_4 (170mg, hiệu suất 75%) dưới dạng gôm.

Theo phương pháp như được mô tả trong 3.1 và, sử dụng 4-(2-bromoethoxy)-3-(hydroxymethyl)benzonitril (3_29_4) thay cho 4-(2-bromoethoxy)benzonitril (3_1_2), thu được hợp chất 3_29_5.

3.30. tert-butyl [{6-[2-(aminooxy)ethoxy]pyridazin-3-yl}(imino)methyl]carbamate



Bước 1: 2-hydroxy-etyl este của axit 6-(2-hydroxyetoxy)pyridazin-3-carboximidic (3_30_2)

Natri (0,593g, 0,0258mmol) được cho vào bình chứa etylen glycol (13,34g, 0,215mol) ở 0°C. Sau khi toàn bộ natri được tiêu thụ, 6-flo-pyridazin-3-carbonitril 3_30_1 (3,0g, 0,0215mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) được thêm vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc ướt được rửa bằng tetrahydrofuran lạnh và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn 3_30_2 (4,32g, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3,65-3,86 (m, 4H), 4,23-4,34 (m, 2H), 4,47-4,57 (m, 2H), 4,82-5,03 (m, 2H), 7,37 (d, J = 9,0Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,0Hz, 1H), 9,23 (s, 1H).

MS (ES $^+$) m/z : $[M+H]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$: 228,22. Theo thực nghiệm: 228,07.

Bước 2: 6-(2-hydroxyetoxy)pyridazin-3-carboxamidin (3_30_3)

Amoni clorua (0,899g, 16,8mmol) được cho vào hỗn hợp bao gồm 2-hydroxy-ethyl este của axit 6-(2-hydroxy-etoxy)-pyridazin-3-carboximidic 3_30_2 (3,185g, 14,0mmol) trong metanol (120ml). Hỗn hợp này được hồi lưu qua đêm và sau đó cô đến khô. Bã được hòa tan trong nước, trung hòa đến độ pH=9 bằng cách sử dụng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,1g, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3,78 (m, 2H), 4,41-4,57 (m, 2H), 4,88-4,99 (m, 1H), 6,87 (br. s., 3H), 7,29 (d, J = 9,1Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9,4Hz, 1H).

Bước 3: tert-butyl {[6-(2-hydroxyetoxy)pyridazin-3-yl](imino)metyl}carbamate (3_30_4)

Dung dịch natri bicacbonat bão hòa (8ml) và dung dịch chứa di-tert-butylidicacbonat (BOC_2O , 2,753g, 12,6mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) được cho vào dung dịch chứa 6-(2-hydroxy-etoxy)-pyridazin-3-carboxamidin 3_30_3 (1,915g, 10,5mmol) trong nước (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, một lượng di-tert-butylidicacbonat nữa (1,0g) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ nữa. Hỗn hợp tạo ra được cô và chất rắn màu trắng được thu hồi, rửa bằng nước và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,29g, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,45 (s, 9H), 3,68-3,89 (m, 2H), 4,41-4,61 (m, 2H), 4,95 (t, J = 5,4Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9,4Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1Hz, 1H), 9,03 (br s., 2H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4$: 283,30 Theo thực nghiệm: 283,25.

Bước 4: tert-butyl [(6-{2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)oxy]-etoxy}pyridazin-3-yl)(imino) methyl]carbamate (3_30_5)

N-hydroxyphtalimit (Phth-OH, 0,814g, 4,99mmol) và triphenylphosphin (1,427g, 5,44mmol) được cho vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit {[6-(2-hydroxy-etoxy)-pyridazin-3-yl]-imino-metyl}-carbamic 3_30_4 (1,28g, 4,53mmol) trong tetrahydrofuran khan (40ml) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch chứa diethyl azodicarboxylat (0,948g, 5,44mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch tạo ra ở 20°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi một nửa tetrahydrofuran, chất kết tủa trắng được thu hồi, rửa bằng một thể tích nhỏ tetrahydrofuran lạnh và làm khô để tạo ra sản phẩm 3_30_5 (1,412g, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,53 (s, 9H), 4,50-4,66 (m, 2H), 4,73-4,89 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,1Hz, 1H), 7,86 (s, 4H), 8,23 (d, J = 9,1Hz, 1H), 9,03 (br s., 2H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_6$: 428,42. Theo thực nghiệm: 428,22.

Bước 5: tert-butyl [{6-[2-(aminooxy)etoxy]pyridazin-3-yl}(imino)methyl]-carbamate (3_30_6)

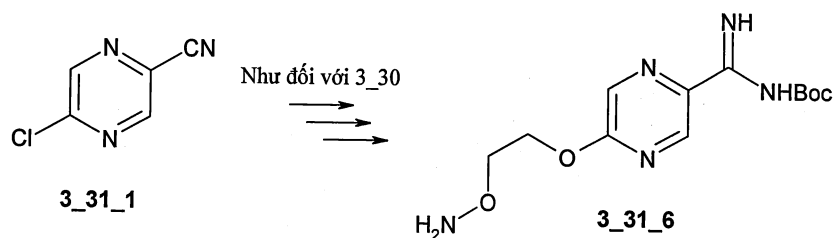
Hydrazin monohydrat (0,178g, 3,55mmol) được cho vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit ({6-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)oxy]-etoxy]-pyridazin-3-yl}-imino-metyl)-carbamic 3_30_5 (1,381g, 3,23mmol) trong ethanol khan (20ml) và tetrahydrofuran (20ml) ở 0°C và hỗn hợp tạo ra được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Sau khi cô, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để tạo ra hợp chất 3_30_6 (0,960g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,44 (s, 9H), 3,80-3,96 (m, 2H), 4,58-4,70 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 7,31 (d, J = 9,4Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,1Hz, 1H).

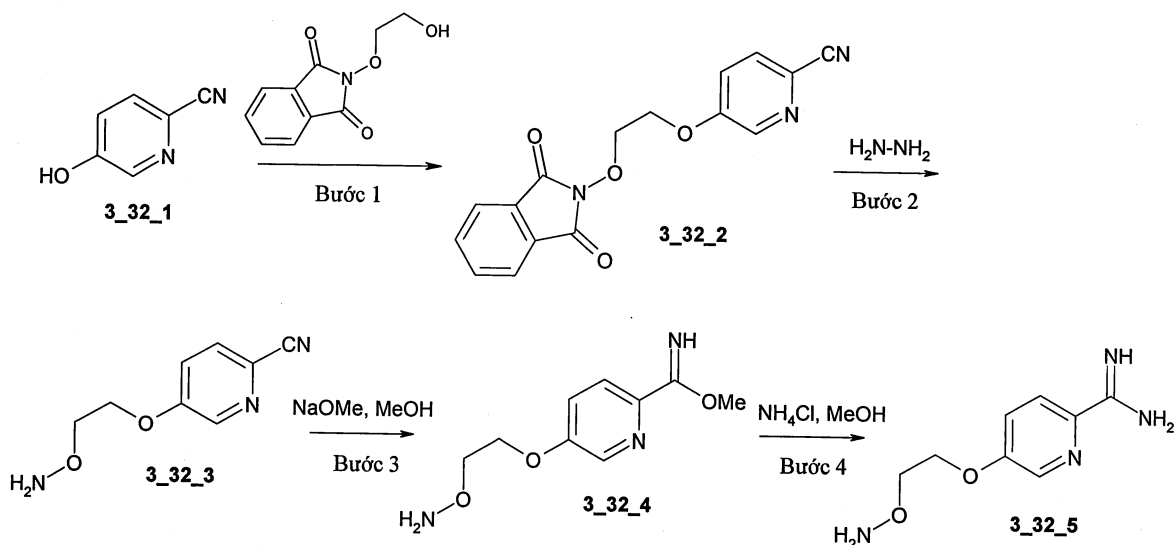
MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4$: 298,32. Theo thực nghiệm: 298,27.

3.31. tert-butyl [{5-[2-(aminooxy)etoxy]pyrazin-2-yl} (imino)metyl]carbamát



Bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả trong 3.30 nhưng sử dụng 5-clo-pyrazin-2-carbonitril (3_31_1) thay cho 6-flo-pyridazin-3-carbonitril (3_30_1), thu được hợp chất 3_31_6.

3.32. 5-[2-(aminooxy)etoxy]pyridin-2-carboximidamit



Bước 1: 5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yloxy)-etoxy]-pyridin-2-carbonitril (3_32_2)

Triphenylphosphin (4,36g, 16,65mmol) được cho vào dung dịch chứa N-(2-hydroxyetoxy)phtalimit (3,45g, 16,65mmol) và 2-xyano-5-hydroxypyridin 3_32_1 (2,0g, 16,65mmol) trong tetrahydrofuran (200ml), tiếp đó là thêm từ từ diethyl azodicarboxylat (2,73ml, 16,65mmol) trong 20 phút và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Sau khi loại dung môi, bã được tinh chế bằng cách kết tinh bằng tetrahydrofuran để tạo ra hợp chất 3_32_2 (3,0g, hiệu suất 58%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 4,51 (dd, J = 17,5, 5,7Hz, 4H), 7,60 (dd, J = 8,9, 2,9Hz, 1H), 7,87 (s, 4H), 8,02 (d, J = 8,9Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,9Hz, 1H).

Bước 2: 5-(2-aminooxy-etoxy)-pyridin-2-carbonitril (3_32_3)

Hydrazin hydrat (0,310ml, 9,69mmol) được cho vào huyền phù chứa hợp chất 3_32_2 (3,0g, 9,69mmol) trong etanol (100ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 14 giờ. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được cô. Bã được pha loãng bằng diclometan (20ml), chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được cô để tạo ra hợp chất 3_32_3 (1,3g, hiệu suất 75%) dưới dạng dầu.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3,80-3,90 (m, 2H), 4,24-4,34 (m, 2H), 6,13 (s, 2H), 7,61 (dd, J = 8,7, 3,0Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,6Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,5Hz, 1H).

Bước 3: metyl este của axit 5-(2-aminooxy-etoxy)-pyridin-2-carboximidic (3_32_4)

Natri metoxit (23mg, 0,418mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_32_3 (150mg, 0,837mmol) trong 5ml MeOH khan. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, và dung môi được làm bay hơi để

tạo ra hợp chất 3_32_4 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,176mg, hiệu suất 100%).

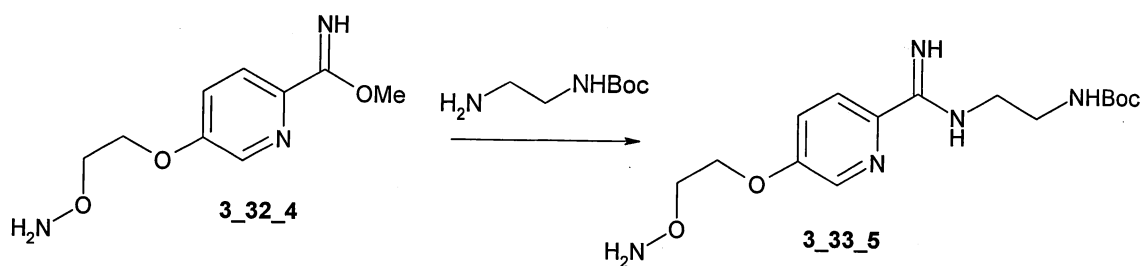
^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4): δ = 3,94 (s, 3H), 3,93-4,03 (m, 2H), 4,19-4,38 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 8,6, 2,74Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,6Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,7Hz, 1H).

Bước 4: 5-(2-aminooxy-etoxy)-pyridin-2-carboxamidin (3_32_5)

Amoni clorua (31mg, 0,568mmol) được cho vào dung dịch chứa 3_32_4 (100mg, 0,437mmol) trong metanol (5ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, bã được rửa bằng tert-butyl methyl ete (10ml), và khuấy với amoniac (6N trong metanol, 1ml) trong 1 giờ. Sau đó, dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất 3_32_5 (0,10g, thô) dưới dạng chất rắn.

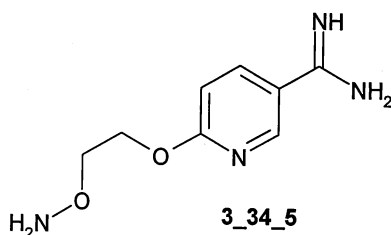
^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ = 4,31 (b. s., 2H), 4,35-4,43 (m, H), 6,01 (br. s., 2H), 7,42-7,51 (m, 1H), 7,74-7,82 (m, 1H), 8,30 (br s., 1H).

3.33. tert-butyl (2-[[[5-[2-(aminooxy)etoxy]pyridin-2-yl](imino)methyl]-amino]ethyl)carbamate



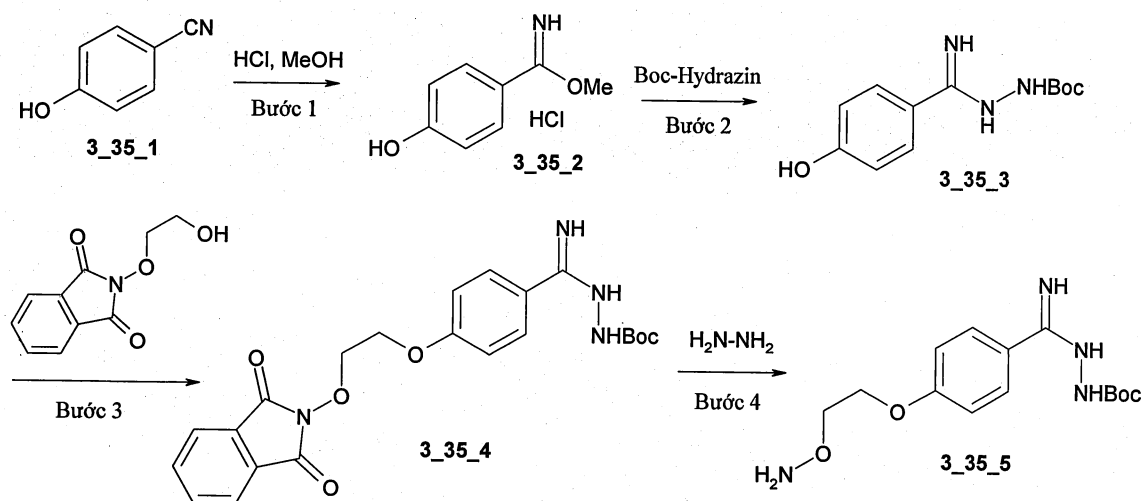
Theo phương pháp được mô tả ở 3.32 nhưng sử dụng N-Boc-diethylamin thay cho amoni clorua, thu được hợp chất 3_33_5.

3.34. 6-[2-(aminooxy)etoxy]pyridin-3-carboximidamit



Theo phương pháp được mô tả ở 3.32 nhưng sử dụng 5-xyano-2-hydroxypyridin thay cho 2-xyano-5-hydroxypyridin (3_32_1), thu được hợp chất 3_34_5.

3.35. tert-butyl 2-[(5-[2-(aminooxy)etoxy]phenyl)(imino)metyl]-hydrazincarboxylat



Bước 1: 4-hydroxy benzencarboximidoat (3_35_2)

Huyền phù chứa 4-xyanophenol 3_35_1 (20,0g, 167,9mmol) trong metanol (300ml) được làm lạnh đến 0°C và dòng khí hydro clorua được cho đi qua cho tới khi dung dịch trở nên bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và chất rắn được thu hồi bằng cách lọc để thu được hợp chất 3_35_2 (28,6g, hiệu suất 90%, muối hydroclorua) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 4,22 (s, 3H), 6,99 (d, J = 8,6Hz, 2H), 8,02 (d, J = 9,0Hz, 2H), 11,18 (br s, 1H), 11,68 (br s, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2$: 152,07; theo thực nghiệm: 152,13.

Bước 2: tert-butyl 2-[(5-hydroxyphenyl)(imino)metyl]hydrazincarboxylat (3_35_3)

Triethylamin (5,42g, 53,3mmol) được cho vào huyền phù chứa hợp chất 3_35_2 (10,0g, 53,3mmol) trong metanol (200ml), tiếp đó là tert-butyl hydrazincarboxylat (Boc-Hydrazin, 14,1g, 106,6mmol). Dung dịch trong suốt tạo ra được gia nhiệt ở 40°C trong 2 giờ, sau đó được làm bay hơi và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được hợp chất 3_35_3 (9,2g, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 6,08 (br s, 2H), 6,71 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,6Hz, 2H), 8,80 (br s, 1H), 9,60 (s, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$: 252,13; theo thực nghiệm: 252,17.

Bước 3: tert-butyl 2-[(5-{2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isindol-2-yl)oxy]etoxy}phenyl)(imino)metyl]hydrazincarboxylat (3_35_4)

Vào huyền phù chứa hợp chất 3_35_3 (3,2g, 12,8mmol), triphenylphosphin (3,7g, 14,1mmol), và N-(2-hydroxyetoxy)phtalimit (2,9g, 14,1mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung nhỏ giọt diisopropyl azodicarboxylat (2,8g, 14,1mmol), kết hợp siêu âm trong bể siêu âm. Hỗn hợp này được siêu âm trong 15 phút nữa, khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được hợp chất 3_35_4 (4,4g, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,43 (s, 9H), 4,18-4,37 (m, 2H), 4,37-4,57 (m, 2H), 6,15 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,62 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,85 (s, 4H), 8,86 (br s, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_6$: 441,18; theo thực nghiệm: 441,20.

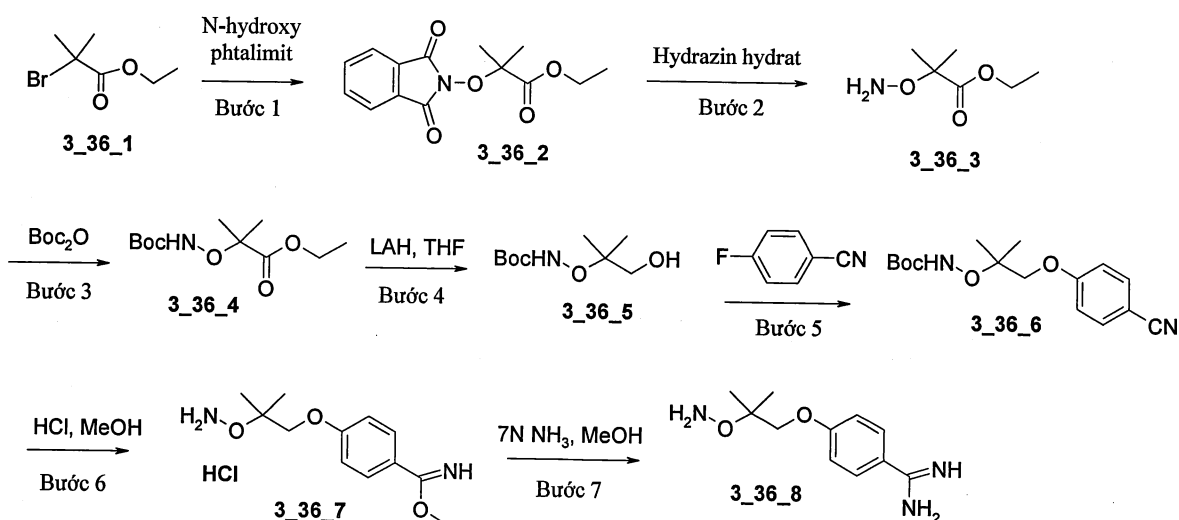
Bước 4: tert-butyl 2-[(5-[2-(aminooxy)etoxy]phenyl)(imino)metyl]-hydrazincarboxylat (3_35_5)

Hydrazin hydrat (0,68g, 20,2mmol) được cho vào huyền phù chứa hợp chất 3_35_4 (4,5g, 10,1mmol) trong etanol và hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt từ

từ đến 45°C kết hợp khuấy trộn mạnh cho tới khi chất kết tủa tạo ra. Huyền phù đặc được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Sau khi chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, phần lọc được làm bay hơi và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được hợp chất 3_35_5 (2,7g, hiệu suất 87%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 3,82 (d, J = 4,44Hz, 2H), 4,11 (d, J = 4,8Hz, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,15 (br s, 2H), 6,90 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,9Hz, 2H), 8,86 (br s, 1H).

3.36. 4-(2-aminooxy-2-methyl-propoxy)-benzamidin



Bước 1: etyl este của axit 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yloxy)-2-methyl-propionic (3_36_2)

N-hydroxyphthalimit (8,36g, 51,27mmol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất 3_36_1 (10,0g, 51,26mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (70ml), tiếp đó là 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (7,7ml, 51,27mmol) trong 20 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở 35°C trong 3 ngày, cô trong chân không và bã được tạo huyền phù trong etyl axetat (200ml) và rửa lần lượt bằng dung dịch axit clohydric 0,5M, nước và nước muối. Phần chiết hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và làm bay hơi để tạo ra hợp chất 3_36_2 nêu ở đề mục này (14,0g, hiệu suất 98%), hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,21 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,50 (s, 6H), 4,12 (d, J = 7,0Hz, 2H), 7,86 (s, 4H).

MS: m/z (ES^+ %) 278 ($\text{M}+\text{H}$, 35) 204 (100), 186 (20), 164 (35), 115 (45).

Bước 2: etyl este của axit 2-aminooxy-2-metyl-propionic (3_36_3)

Hydrazin hydrat (1,01ml, 18,7mmol) được cho vào huyền phù chứa hợp chất 3_36_2 (4,95g, 17,8mmol) trong etanol tuyệt đối (50ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Huyền phù được làm nguội đến 20°C, lọc, rửa bằng etanol và phần lọc được làm bay hơi. Bã thu được được nghiền với etyl axetat (50ml) và lọc. Phần lọc được cô để thu được hợp chất 3_36_3 (1,9g, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,18 (t, J = 7,1Hz, 3H), 1,25 (s, 6H), 4,06 (q, J = 70Hz, 2H), 5,81 (br s, 2H).

MS: m/z (ES^+ , %) 148 ($\text{M}+\text{H}$, 100)

Bước 3: etyl este của axit N-Boc-2-aminooxy-2-metyl-propionic (3_36_4)

Di-tert-butyldicacbonat (BOC_2O , 2,82g, 12,92mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_36_3 (1,9g, 12,92mmol) trong tetrahydrofuran khan (25ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ và làm bay hơi trong chân không. Bã thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký để thu được hợp chất 3_36_4 (2,3g, hiệu suất 72%) dưới dạng dầu đặc trong suốt.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,10-1,29 (m, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 3,96-4,19 (m, 2H), 9,55 (s, 1H).

MS: m/z (ES^+ , %) 248 ($\text{M}+\text{H}$, 60), 192 (100), 175 (8), 115 (18).

Bước 4: N-Boc-2-aminooxy-2-metyl-propan-1-ol (3_36_5)

Lithi nhôm hydrua (LAH, 1M trong tetrahydrofuran, 13,45ml, 11,33mmol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa

hợp chất 3_36_4 (1,9g, 7,68mmol) trong diethyl ete khan (35ml) trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 5 giờ và tôi bằng cách rót vào dung dịch amoni clorua bão hòa đã được làm lạnh (0°C). Pha nước được chiết bằng ethyl axetat (2 × 75ml) và phần chiết hữu cơ thu gom được lọc qua xelit, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và làm bay hơi để tạo ra hợp chất 3_36_5 (1,1g, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,05 (s, 6H), 1,40 (s, 9H), 3,21 (d, J = 6,6Hz, 2H), 4,43 (t, J = 6,6Hz, 2H), 9,58 (d, J = 3,9Hz, 1H).

Bước 5: N-Boc-4-(2-aminooxy-2-metyl-propoxy)-benzonitril (3_36_6)

Natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,41g, 10,24mmol) được thêm thành nhiều phần vào dung dịch lạnh (10°C) chứa hợp chất 3_36_5 (0,7g, 3,41mmol) trong tetrahydrofuran khan (9ml) trong khí quyển nitơ. Sau khi khuấy trộn trong 15 phút, 4-flobenzonitril (0,496g, 4,09mmol) được thêm nhỏ giọt vào và hỗn hợp này được hồi lưu trong 3 giờ, khuấy ở 50°C trong 16 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rót vào nước lạnh, axit hóa bằng axit axetic (1,5ml) và chiết bằng ethyl axetat (3 × 75ml). Phần chiết hữu cơ thu gom được lọc qua xelit, rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, làm bay hơi và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được hợp chất 3_36_6 (0,75g, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,23 (s, 6H), 1,37 (s, 9H), 3,94 (s, 2H), 7,09 (m, J = 8,9Hz, 2H), 7,76 (m, J = 8,9Hz, 2H), 9,55 (s, 1H).

MS: m/z (ES⁻, %) 305 (M+H, 98), 218 (100), 204 (8).

Bước 6: metyl este của axit 4-(2-aminooxy-2-metyl-propoxy)-benzimidic.muối hydroclorua (3_36_7)

Dung dịch chứa hợp chất 3_36_6 (0,75g, 2,45mmol) trong metanol khan (20ml) trong bình phản ứng gia áp (100ml) ở -10°C được làm bão hòa bằng khí hydro khan và bình phản ứng kín được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18

giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến còn nửa thể tích, pha loãng diethyl ete (75ml), khuấy, lọc, rửa bằng diethyl ete và làm khô trong chân không để thu được hợp chất 3_36_7 (0,7g, hiệu suất 70%) dưới dạng bột màu trắng, bột này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,44 (s, 6H), 4,14 (br s, 3H), 4,22-4,38 (m, 2H), 7,24 (m, J = 8,9Hz, 2H), 8,16 (m, J = 8,9Hz, 2H), 11,08 (br s, 3H).

MS: m/z (ES^+ %) 239 ($\text{M}+\text{H}$, 45), 206 (100), 174 (15), 152 (90), 104 (30).

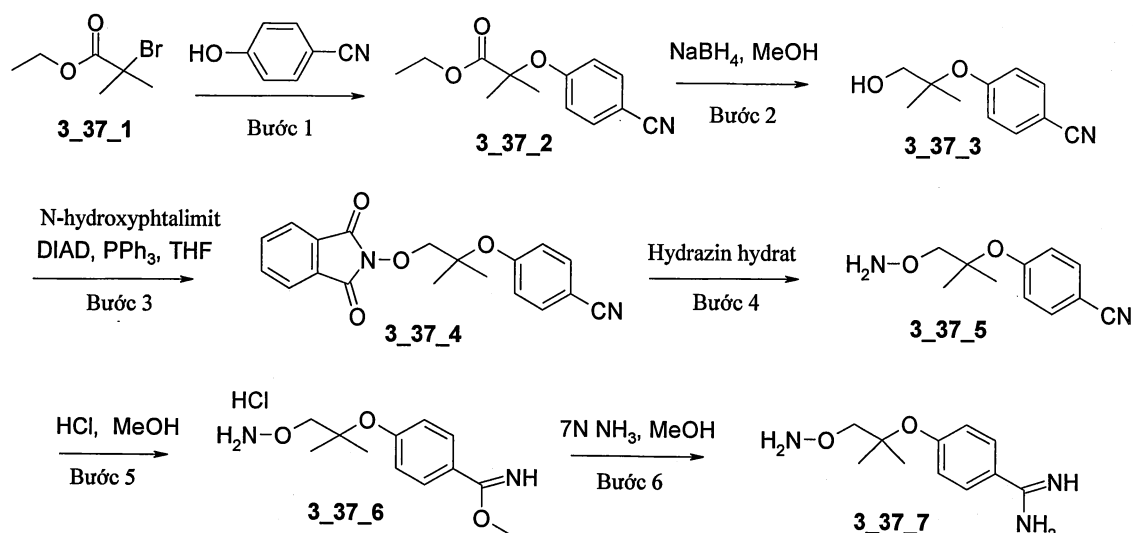
Bước 7: 4-(2-aminooxy-2-metyl-propoxy)-benzamidin (3_36_8)

Amoniac (7N trong metanol, 3,0ml) được cho vào huyền phù chứa hợp chất 3_36_7 (0,70g, 2,55mmol) trong metanol khan (10ml) ở 20°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và bã được nghiền với hexan/ete (1:1, 50ml), lọc, rửa bằng hexan/ete (1:1) và làm khô trong chân không để thu được hợp chất 3_36_8 nêu ở đề mục này (0,55g, định lượng) dưới dạng bột màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,17 (s, 6H), 3,99 (s, 2H), 7,15 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,82 (d, J = 9,0Hz, 2H), 8,96 (br s, 2H), 9,19 (br s, 1H).

MS: m/z (ES^+ %) 224 (M^+H , 100), 199 (74), 191 (82), 137 (7).

3.37. 4-(2-aminooxy-1,1-dimetyl-etoxy)-benzamidin



Bước 1: etyl este của axit 2-(4-xiano-phenoxy)-2-metyl-propionic (3_37_2)

Kali cacbonat (14,16g, 102,5mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_37_1 (10,0g, 51,27mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (70ml), tiếp đó là 4-xyanophenol (6,7g, 61,52mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc, rửa bằng N,N-dimetylformamit và phần lọc được cô trong chân không. Bã được hòa tan trong etyl axetat (300ml), rửa bằng dung dịch natri hydroxit 0,5M lạnh trong nước (3 × 30ml), nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_37_2 (3,1g, hiệu suất 26%) dưới dạng chất lỏng trong suốt.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,12 (t, J = 7,03Hz, 3H), 1,58 (s, 6H), 4,15 (d, J = 7,0Hz, 2H), 6,89 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,0Hz, 2H).

Bước 2: 4-(2-hydroxy-1,1-dimetyl-etoxy)-benzonitril (3_37_3)

Natri bohýdrua (2,3g, 60,76mmol) được thêm vào thành nhiều phần vào dung dịch lạnh (5°C) chứa hợp chất 3_37_2 (4,7g, 20,17mmol) trong metanol khan (50ml) trong 10 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và huyền phù được cô để loại bỏ gần hết metanol. Bã được cho phân bố giữa dung dịch amoni clorua lạnh bão hòa và etyl axetat (mỗi 150ml).

Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (50ml). Phần chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và làm bay hơi. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_37_3 (3,2g, hiệu suất 79%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,26 (s, 6H), 3,41 (d, J = 5,86Hz, 2H), 5,00 (t, 1H), 7,16 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,6Hz, 2H).

Bước 3: 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yloxy)-1,1-dimetyl-etoxy]-benzonitril (3_37_4)

Triphenylphosphin (2,31g, 8,79mmol) được cho vào hỗn hợp bao gồm hợp chất 3_37_3 (1,6g, 8,37mmol) và N-hydroxyphtalimit (1,43g, 8,79mmol) trong tetrahydrofuran (20ml), và hỗn hợp này được siêu âm trong 20 phút, và xử lý bằng diisopropyl azodicarboxylat (DIAD, 1,73ml, 8,79mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ, cô và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_37_4 (1,6g, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò, chất rắn này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 4: 4-(2-aminooxy-1,1-dimetyl-etoxy)-benzonitril (3_37_5)

Hydrazin hydrat (0,24ml, 4,99mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_37_4 (1,6g, 4,75mmol) trong etanol tuyệt đối (30ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 35°C trong 2 giờ. Huyền phù tạo ra được làm nguội đến 20°C, lọc, rửa bằng etanol và làm bay hơi. Bã được nghiền trong etyl axetat (50ml), lọc và phân lọc được làm bay hơi để thu được hợp chất 3_37_5 (1,0g, hiệu suất 100%), được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,29 (s, 6H), 3,61 (s, 2H), 6,17 (s, 2H), 7,16 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,6Hz, 2H).

Bước 5: metyl este của axit 4-(2-aminooxy-1,1-dimetyl-etoxy)-benzimidic (3_37_6)

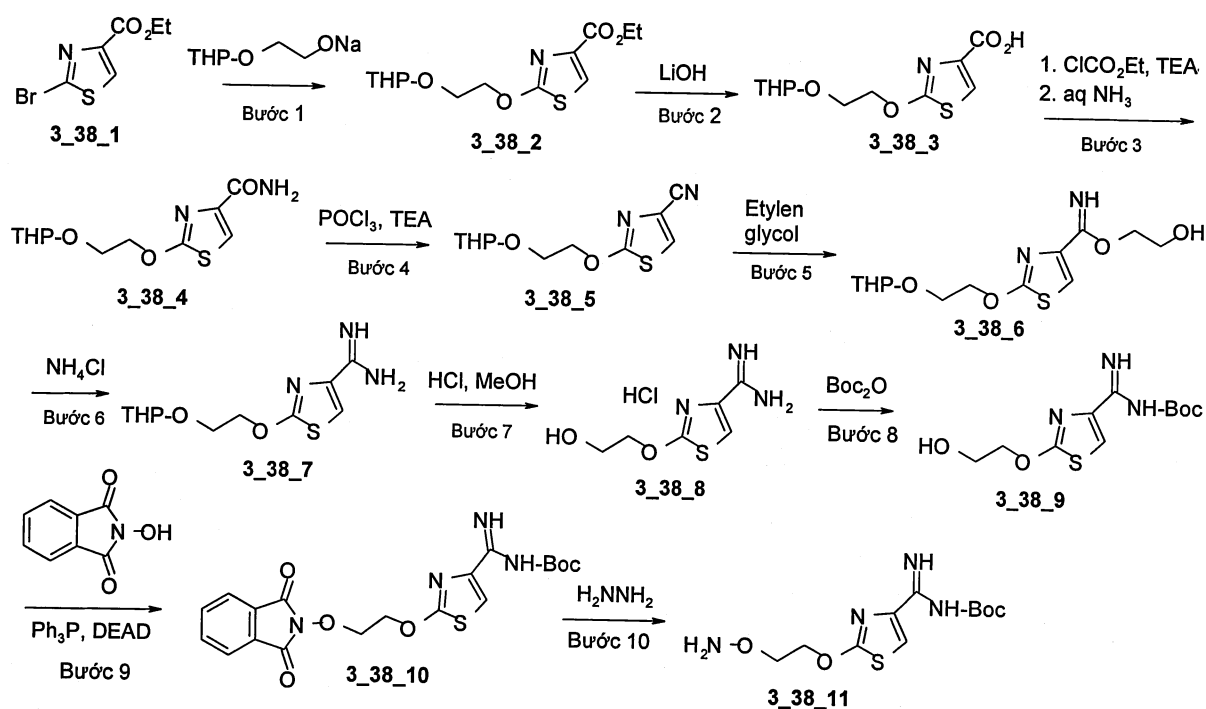
Dung dịch chứa hợp chất 3_37_5 (1,6g, 4,85mmol) trong metanol khan (20ml) ở -10°C được làm bão hòa bằng khí hydro clorua khan và bình phản ứng kín được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến còn nửa thể tích, pha loãng diethyl ete (75ml), khuấy, lọc, rửa bằng diethyl ete và làm khô trong chân không để thu được hợp chất 3_37_6 (1,6g, hiệu suất $>100\%$) dưới dạng bột màu trắng, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,37 (s, 6H), 4,13 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 7,27 (d, J = 8,9Hz, 2H), 8,07 (d, J = 8,9Hz, 2H).

Bước 6: 4-(2-aminooxy-1,1-dimetyl-etoxy)-benzamidin (3_37_7)

Amoniac (7N trong metanol, 7,5ml, 52,5mmol) được cho vào huyền phù chứa hợp chất 3_37_6 (1,6g, 4,85mmol) trong metanol khan (150ml) ở 20°C và hỗn hợp này được khuấy ở 35°C trong 1,5 giờ và cô. Bã được nghiền trong hỗn hợp bao gồm hexan/ete (50ml, 1:1), lọc, rửa bằng hexan/ete (1:1) và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 3_37_7 (1,0g, hiệu suất 93%) dưới dạng bột màu trắng.

3.38. tert-butyl [{2-[2-(aminooxy)etoxy]-1,3-thiazol-4-yl}(imino)metyl]-carbamamat



Bước 1: etyl este của axit 2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-thiazol-4-carboxylic (3_38_2)

Natri hydrua (60% phân tán trong dầu, 1,69g, 42,4mmol) được cho vào dung dịch chứa 2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etanol (6,19g, 42,4mmol) trong N,N-dimetylformamit (20ml). Sau khi khuấy trộn ở 0°C trong 1 giờ, etyl este của axit 2-bromo-thiazol-4-carboxylic 3_38_1 (10,0g, 42,4mmol) trong N,N-dimetylformamit (10ml) được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 0°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa đến độ pH=7 bằng cách sử dụng axit axetic ở 0°C, pha loãng bằng etyl axetat (150ml) và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (99,4g, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,28 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,37-1,53 (m, 4H), 1,56-1,78 (m, 2H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,66-3,80 (m, 2H), 3,85-3,98 (m, 1H), 4,26 (q, J = 7,0Hz, 2H), 4,37-4,46 (m, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 4,64 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H).

Bước 2: axit 2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-thiazol-4-carboxylic (3_38_3)

Dung dịch chứa lithi hydroxit (1,26g, 52,6mmol) trong nước (35ml) được cho vào dung dịch chứa etyl este của axit 2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-thiazol-4-carboxylic 3_38_2 (3,17g, 10,5mmol) trong tetrahydrofuran (45ml). Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được trung hòa đến độ pH=7 bằng cách sử dụng axit clohydric loãng ở 0°C, pha loãng etyl axetat (150ml) và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô. Bã được tinh chế bằng

phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,9g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,35-1,54 (m, 4H), 1,57-1,76 (m, 2H), 3,39-3,47 (m, 1H), 3,67-3,81 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,50-4,58 (m, 2H), 4,64 (br s, 1H), 7,85 (s, 1H).

Bước 3: amit của axit 2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-thiazol-4-carboxylic (3_38_4)

Triethylamin (TEA, 1,22g, 12,07mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa axit 2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-thiazol-4-carboxylic 3_38_3 (3,0g, 11,0mmol) trong tetrahydrofuran (60ml), tiếp đó là etyl clorofomat (1,31g, 12,07mmol) ở -10°C . Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, amoni hydroxit đậm đặc (0,80g, 13,17mmol) được cho từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, pha loãng etyl axetat (150ml) và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,76g, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,33-1,53 (m, 4H), 1,55-1,79 (m, 2H), 3,38-3,51 (m, 1H), 3,66-3,82 (m, 2H), 3,87-4,00 (m, 1H), 4,43-4,74 (m, 3H), 7,44-7,57 (m, 2H), 7,62 (s, 1H).

MS (ES^+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 273,33. Theo thực nghiệm: 273,24.

Bước 4: 2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-thiazol-4-carbonitril (3_38_5)

Triethylamin (TEA, 7,625g, 75,3mmol) được cho vào dung dịch chứa amit của axit 2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-thiazol-4-carboxylic 3_38_4 (1,71g, 6,28mmol) trong diclometan (50ml) ở 0°C . Phospho oxyclorua (2,407g, 15,70mmol) được cho từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này

được tôi bằng nước đá-nước (20ml), chiết bằng etyl axetat và phân chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô. Bã được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,42g, 88,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,38-1,55 (m, 4H), 1,57-1,79 (m, 2H), 3,38-3,51 (m, 1H), 3,67-3,79 (m, 2H), 3,87-4,00 (m, 1H), 4,49-4,71 (m, 3H), 8,25 (s, 1H).

MS (ES^+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 255,31. Theo thực nghiệm: 255,20.

Bước 5: 2-hydroxy-etyl este của axit 2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-thiazol-4-carboximidic (3_38_6)

Natri (0,036g, 1,56mmol) được cho vào bình chứa etylen glycol (1,33g, 5,23mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi toàn bộ natri được tiêu thụ, 2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-thiazol-4-carbonitril 3_38_5 (1,33g, 5,23mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) được thêm vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa đến độ pH=7 bằng cách sử dụng axit axetic và pha loãng etyl axetat. Hỗn hợp này được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,52g, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,35-1,53 (m, 4H), 1,58-1,76 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,66-3,79 (m, 4H), 3,89-3,98 (m, 1H), 4,19 (t, J = 5,0Hz, 2H), 4,54-4,61 (m, 3H), 4,64 (d, J = 2,9Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 8,31 (br s, 1H).

MS (ES^+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 317,38. Theo thực nghiệm: 317,27.

Bước 6: 2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-thiazol-4-carboxamidin (3_38_7)

Amoni clorua (0,302g, 5,65mmol) được cho vào hỗn hợp bao gồm 2-hydroxy-ethyl este của axit 2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-thiazol-4-carboximidic 3_38_6 (1,49g, 4,71mmol) trong metanol (40ml) và hỗn hợp này được hồi lưu trong 6,5 giờ và cô đến khô để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,35g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,44 (m, 4H), 1,54-1,79 (m, 2H), 3,38-3,48 (m, H), 3,66-3,80 (m, H), 3,85-4,00 (m, 1H), 4,54-4,73 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 9,20 (br s, 4H).

MS (ES^+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 272,34. Theo thực nghiệm: 272,23.

Bước 7: axit 2-(2-hydroxy-etoxy)-thiazol-4-carboxamidin clohydric (3_38_8)

Axit clohydric đậm đặc (0,1ml) được cho vào hỗn hợp bao gồm 2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-thiazol-4-carboxamidin 3_38_7 (1,25g, 4,61mmol) trong metanol (10ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và cô đến khô để tạo ra hợp chất 3_38_8 dưới dạng sản phẩm thô (0,92g, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3,67-3,77 (m, 2H), 4,43-4,53 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 9,14 (s, H), 9,24 (s, 2H).

MS (ES^+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 188,22. Theo thực nghiệm: 188,20.

Bước 8: tert-butyl este của axit {[2-(2-hydroxy-etoxy)-thiazol-4-yl]-imino-metyl}-carbamic (3_38_9)

Dung dịch natri bicacbonat bão hòa (15ml) và dung dịch chứa di-tert-butylidicacbonat (BOC_2O , 1,346g, 6,17mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) được cho vào dung dịch chứa axit 2-(2-hydroxy-etoxy)-thiazol-4-carboxamidin clohydric 3_38_8 (0,92g, 4,11mmol) trong nước (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp tạo ra được cô và

bã được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,68g, hiệu suất 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 3,65-3,78 (m, 2H), 4,47 (t, J = 4,7Hz, 2H), 4,96 (t, J = 5,4Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,32 (br s, 1H), 9,09 (br s, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 288,34. Theo thực nghiệm: 288,20.

Bước 9: tert-butyl este của axit ({2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yloxy)-etoxy]-thiazol-4-yl}-imino-metyl)-carbamic (3_38_10)

N-hydroxyphtalimit (0,393g, 2,41mmol) và triphenylphosphin (0,690g, 2,63mmol) được cho vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit {[2-(2-hydroxy-etoxy)-thiazol-4-yl]-imino-metyl}-carbamic 3_38_9 (0,63g, 2,19mmol) trong tetrahydrofuran khan (40ml) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa diethyl azodicarboxylat (DEAD, 0,458g, 2,63mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch tạo ra ở 20°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi làm bay hơi tetrahydrofuran, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,02g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,41 (s, 9H), 4,53-4,65 (m, 2H), 4,70-4,83 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,85 (s, 4H).

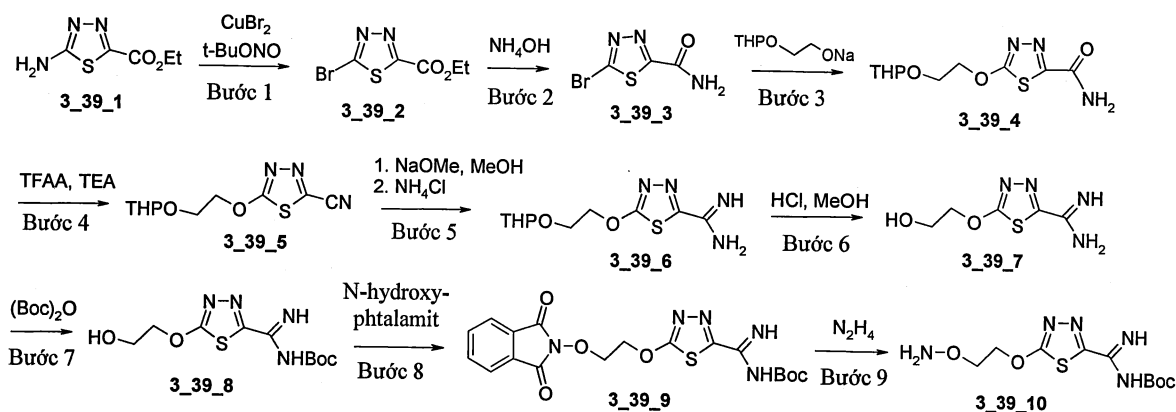
MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 433,46. Theo thực nghiệm: 433,34.

Bước 10: 3.38. tert-butyl [{2-[2-(aminooxy)etoxy]-1,3-thiazol-4-yl}(imino)-metyl]carbamate (3_38_11)

Hydrazin monohydrat (0,127g, 2,54mmol) được cho vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit ($\{2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yloxy)-etoxy]-thiazol-4-yl\}$ -imino-metyl)-carbamic 3_38_10 (1,0g, 2,31mmol) trong etanol khan (15ml) và tetrahydrofuran (10ml) ở 0°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Sau khi cô, bã được khuấy với etyl axetat/hexan (2:1, 20ml) và lọc. Phần lọc được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,6g, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 3,78-3,89 (m, 2H), 4,57-4,64 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 9,09 (br s, 1H).

3.39. tert-butyl [$\{5-[2-(aminooxy)etoxy]-1,3,4\text{-thiadiazol-2-yl}\}$ (imino)metyl]-carbamate



Bước 1: etyl este của axit 5-bromo-[1,3,4]thiadiazol-2-carboxylic (3_39_2)

CuBr_2 (18,06g, 80,1mmol) được cho vào huyền phù chứa etyl este của axit 5-amino-[1,3,4]thiadiazol-2-carboxylic 3_39_1 (7g, 40,5mmol) trong 150ml axetonitril, hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút, t-BuONO (9,6ml, 80,1mmol) được bổ sung trong 20 phút., và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60°C trong 0,5 giờ. Nước và etyl axetat được thêm vào, hỗn hợp này được khuấy cho tới khi màu sẫm biến mất và lọc qua xelit, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô để tạo ra hợp chất 3_39_2 (7,56g, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,32 (t, J = 7,14Hz, 3H), 4,41 (q, J = 7,30Hz, 2H).

Bước 2: amit của axit 5-bromo-[1,3,4]thiadiazol-2-carboxylic (3_39_3)

NH_4OH (dung dịch 50%, 6,45ml) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_39_2 (7,56g, 31,8mmol) trong 70ml tetrahydrofuran, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ và cô để tạo ra chất rắn, chất rắn này được nghiền với ete, lọc, và làm khô để tạo ra hợp chất 3_39_3 (6,5g, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 8,26 (br. s., 1H), 8,64 (br. s., 1H).

Bước 3: amit của axit 5-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-[1,3,4]thiadiazol-2-carboxylic (3_39_4)

NaH (1,6g, 40,2mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_39_3 (4,16g, 20,1mmol) trong 20ml N,N -dimetylformamit, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. 2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etanol (3,81ml, 26,1mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50-60°C trong 3 giờ, cô, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô để tạo ra bã, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_39_4 (2,15g, hiệu suất 40%) dưới dạng gồm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,45-1,70 (m, 4H), 1,69-1,92 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,79-3,94 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,68 (t, J = 3,49Hz, 1H), 4,77 (dt, J = 6,03, 3,01Hz, 2H), 5,90 (br. s., 1H), 7,08 (br. s., 1H).

Bước 4: 5-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-[1,3,4]thiadiazol-2-carbonitril (3_39_5)

Anhydrit trifloaxetic (TFAA, 1,13ml, 8,46mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_39_4 (2,1g, 7,69mmol) và trietylamin (TEA, 1,13ml, 8,64mmol) trong tetrahydrofuran (20ml) ở 0°C, và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ phòng, và khuấy trong 1 giờ. 0,4ml anhydrit trifloaxetic và

3ml triethylamin nữa được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, pha loãng bằng ethyl axetat, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô để tạo ra bã. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_39_5 (1,3g, hiệu suất 68%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,48-1,66 (m, 4H), 1,68-1,88 (m, 2H), 3,55 (t, J = 5,39Hz, 1H), 3,81-3,91 (m, 2H), 4,06-4,17 (m, 1H), 4,67 (t, J = 2,86Hz, 1H), 4,78-4,93 (m, 2H).

Bước 5: 5-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-[1,3,4]thiadiazol-2-carboxamidin (3_39_6)

NaOMe (0,08g, 1,5mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_39_5 (0,77g, 3,02mmol) trong 15ml MeOH khan, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. NH_4Cl (7,6g, 30,1mmol) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 20 giờ, cô, pha loãng bằng ethyl axetat, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô để tạo ra hợp chất 3_39_6 (0,41g, hiệu suất 50%) dưới dạng gồm màu nâu.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 và một giọt axit trifluoroaxetic): δ = 1,32-1,52 (m, 4H), 1,53-1,72 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,67-3,87 (m, 2H), 3,93-4,04 (m, 1H), 4,59-4,69 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 9,66 (br. s., 2H), 9,87 (br. s., 2H).

Bước 6: 5-(2-hydroxy-etoxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-carboxamidin (3_39_7)

3ml dung dịch HCl 1N được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_39_6 (0,41g, 1,5mmol) trong 15ml MeOH ở 0 °C, và hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ, cô và làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất thô 3_39_7 (0,51g, hiệu suất >100%) dưới dạng chất rắn, chất rắn này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 và một giọt axit trifluoroaxetic): δ = 3,77 (d, J = 4,12Hz, 2H), 4,59 (t, J = 4,44Hz, 2H), 9,64 (br. s., 2H), 9,88 (br. s., 2H).

Bước 7: tert-butyl este của axit {[5-(2-hydroxy-etoxy)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-imino-metyl}-carbamic (3_39_8)

Di-tert-butylidicacbonat (Boc_2O , 0,5g, 2,25mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_39_7 (0,5g ở dạng thô như thu được trên đây) trong 3ml dung dịch natri bicacbonat bão hòa, 5ml dioxan và 2,5ml nước, và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô để tạo ra hợp chất 3_39_8 (0,3g, hiệu suất 69% cho hai bước) dưới dạng dầu màu nâu.

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 3,75 (d, J = 4,12Hz, 2H), 4,52 (d, J = 4,12Hz, 2H), 5,06 (s, 1H).

Bước 8: tert-butyl este của axit ({5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isindol-2-yloxy)-etoxy]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl}-imino-metyl)-carbamic (3_39_9)

Triphenylphosphin (0,37g, 1,5mmol) và diisopropyl azodicarboxylat (0,3ml, 1,5mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_39_8 (0,3g, 1mmol) và N-hydroxyphalimit (0,17g, 1mmol) trong 10ml tetrahydrofuran, ở 0°C , và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô để tạo ra bã. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_39_9 (0,4g, hiệu suất 92%).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,55 (s, 9H), 4,55-4,67 (m, 2H), 4,88-5,00 (m, 2H), 7,70-7,91 (m, 4H).

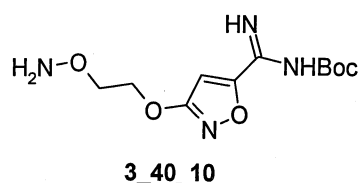
Bước 9: tert-butyl [{5-[2-(aminooxy)etoxy]-1,3,4-thiadiazol-2-yl}(imino)-metyl]carbamate (3_39_10)

Hydrazin hydrat (0,1ml, 2mmol) được cho vào huyền phù chứa hợp chất 3_39_9 (1,5g, 2mmol) trong 6ml EtOH, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô để tạo ra bã. Bã được hòa tan trong diclometan, lọc để loại bỏ chất rắn, và

phần lọc được cô để tạo ra hợp chất 3_39_10 (0,43g, hiệu suất 71%) dưới dạng dầu.

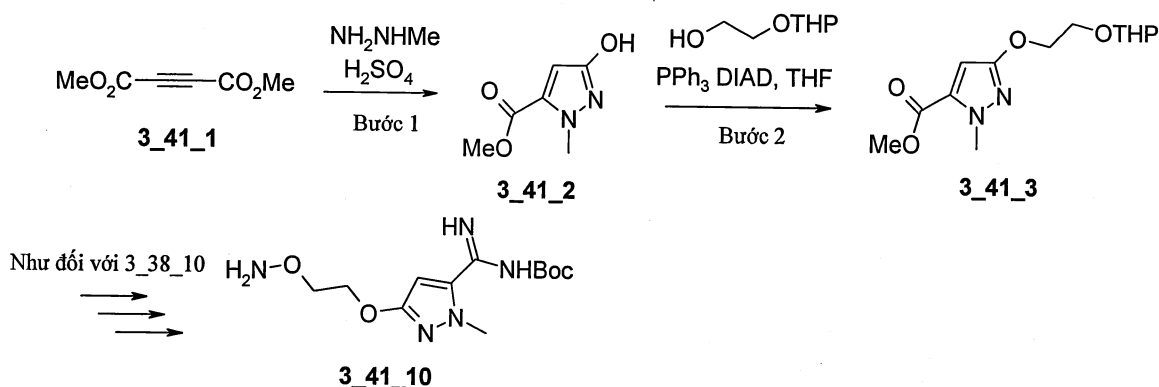
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,54 (s, 9H), 4,04 (d, J = 4,44Hz, 2H), 4,79 (d, J = 4,12Hz, 2H), 6,34 (br. s., 2H).

3.40. tert-butyl [{3-[2-(aminooxy)etoxy]-1,2-oxazol-5-yl}(imino)metyl]-carbamate



Theo phương pháp được mô tả trên đây trong phần 3.38 nhưng sử dụng ethyl 3-bromo-isoxazol-5-carboxylat thay cho ethyl 2-bromo-thiazol-4-carboxylat 3_38_1 thu được hợp chất 3_40_10.

3.41. tert-butyl [{3-[2-(aminooxy)etoxy]-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl}(imino)metyl]carbamate



Bước 1: Metyl 3-hydroxy-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (3_41_2)

Triethylamin (66ml, 474,4mmol) được cho vào dung dịch chứa muối của axit metylhydrazin sulfuric (30,4g, 211mmol) trong nước (150ml) và metanol (300ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dimetyl este của axit but-2-ynedioic (30g, 211mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong hai ngày và chất rắn được thu hồi bằng cách

lọc và làm khô để tạo ra 12g hợp chất mong muốn. Phần lọc được cô, xử lý bằng nước đá và chất rắn được thu hồi bằng cách lọc, và làm khô để tạo ra 5g hợp chất 3_41_2 mong muốn nữa (17g, hiệu suất 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3,79 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,01 (s, 1H), 10,05 (s, 1H).

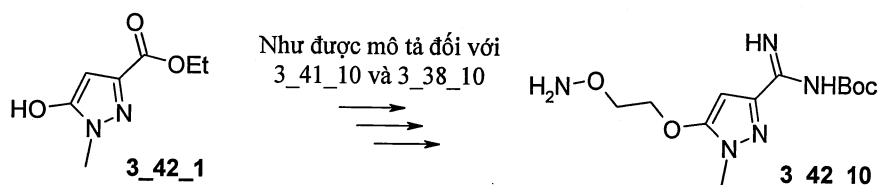
Bước 2: etyl este của axit 2-metyl-5-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etoxy]-2H-pyrazol-3-carboxylic (3_41_3)

Diisopropyl azodicarboxylat (DIAD, 41,6ml, 205,8mmol) được cho vào dung dịch chứa 3_41_2 (10,7g, 68,6mmol), 2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etanol (17ml, 102,9mmol) và triphenylphosphin (53,9g, 205,8mmol) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 80°C trong 16 giờ, một lượng 2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etanol (3,75ml), triphenylphosphin (5,3g) và diisopropyl azodicarboxylat (3ml) nữa được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 16 giờ, cô và xử lý bằng diethyl ete và hexan (2:3, 500ml) để tạo ra chất kết tủa, chất kết tủa này được loại bỏ bằng cách lọc. Phần lọc được cô và bã thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_41_3 (26,6g, hiệu suất >100%, nhiễm bẩn diisopropyl azodicarboxylat) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,45-1,90 (m, 6H), 3,52 (d, $J=11,4\text{Hz}$, 1H), 3,79-3,92 (m, 5H), 3,95-4,10 (m, 5H), 4,31 (t, $J=4,9\text{Hz}$, 2H), 4,69 (t, $J=3,5\text{Hz}$, 1H), 6,21 (s, 1H).

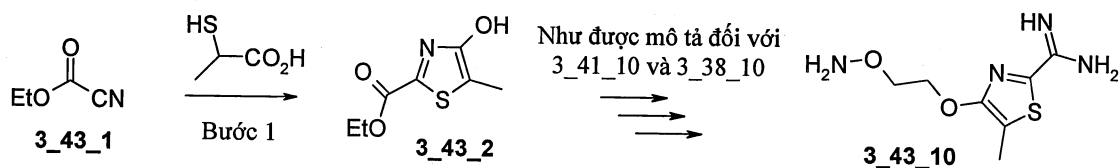
Theo phương pháp được mô tả trên đây trong phần 3.38, hợp chất trung gian 3_41_3 được chuyển hóa thành hợp chất 3_41_10.

3.42. tert-butyl [{5-[2-(aminooxy)etoxy]-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl}(imino)-metyl]carbamat



Bằng cách sử dụng ethyl 5-hydroxy-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylat 3_42_1 (EP 1990336, 2008) làm chất ban đầu và theo các điều kiện được mô tả ở phần 3.41 và 3.38, thu được hợp chất 3_42_10.

3.43. 4-[2-(aminooxy)ethoxy]-5-methyl-1,3-thiazol-2-carboximidamit



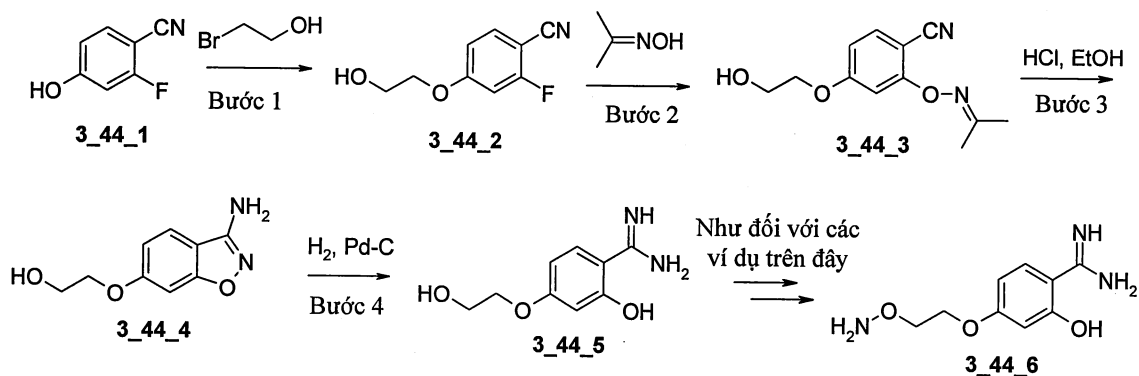
Bước 1: ethyl este của axit 5-hydroxy-1-methyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (3_43_2)

Pyridin (2ml) được cho từ từ vào hỗn hợp bao gồm axit 2-mercapto-propionic (10g, 94mmol) và ethyl este của axit nitriloaxetic 3_43_1 (8,77g, 94mmol) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ và sau đó gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, etanol (100ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ để tạo ra huyền phù, huyền phù này được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng diethyl ete, và làm khô để tạo ra hợp chất 3_43_2 (104g, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,27 (td, J = 7,2, 1,9Hz, 3H), 2,23 (d, J = 1,9Hz, 3H), 4,29 (dd, J = 7,0, 1,9Hz, 2H).

Theo các điều kiện như được mô tả trong phần 3.41 và 3.38, hợp chất trung gian 3_43_2 được chuyển hóa thành hợp chất 3_43_10.

3.44. 4-[2-(aminooxy)ethoxy]-2-hydroxybenzencarboximidamit



Bước 1: 2-fluoro-4-(2-hydroxy-ethoxy)-benzonitril (3_44_2)

Kali cacbonat khan (10,0g, 72,4mmol) được cho vào dung dịch chứa 2-fluoro-4-hydroxy-benzonitril 3_44_1 (5,0g, 36,5mmol) trong N,N-dimetylformamit (50ml). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, và 2-bromoethanol (13,5g, 7,7ml, 108,0mmol) được thêm nhỏ giọt trong 15 phút. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Phương pháp TLC cho thấy phản ứng này chưa hoàn thành. Một lượng 2-bromoethanol nữa (3ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong một ngày nữa, rót vào nước (300ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 50ml). Lớp etyl axetat thu gom được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_44_2 (5,0g, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 3,99-4,01 (m, 2H), 4,02-4,14 (m, 2H), 6,73-6,81 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 12H).

Bước 2 và 3: 2-(3-amino-benzo[d]isoxazol-6-yloxy)-ethanol (3_44_4)

Kali tert-butoxit (6,5g, 58,0mmol) được thêm thành nhiều phần vào dung dịch chứa axeton oxim (4,2g, 58,05mmol) trong N,N-dimetylformamit (100ml). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và dung dịch chứa hợp chất 3_44_2 (5,0g, 27,6mmol) trong N,N-dimetylformamit (20ml) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch

amoni clorua bão hòa (600ml) và chiết bằng ethyl axetat (3 x 100ml). Lốp ethyl axetat thu gom được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất trung gian 3_44_3 thô (5,3g, dầu màu vàng). Hợp chất trung gian 3_44_3 được hòa tan trong etanol (100ml) và dung dịch axit clohydric 2N (100ml) và gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và bã được hòa tan trong ethyl axetat (200ml), và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_44_4 (1,9g, hiệu suất 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (MeOH- d_4 , 400MHz): δ = 3,90 (t, J = 4,8Hz, 2H), 4,11 (t, J = 4,8Hz, 2H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,4Hz, 1H).

Bước 4: 2-hydroxy-4-(2-hydroxy-etoxy)-benzamidin (3_44_5)

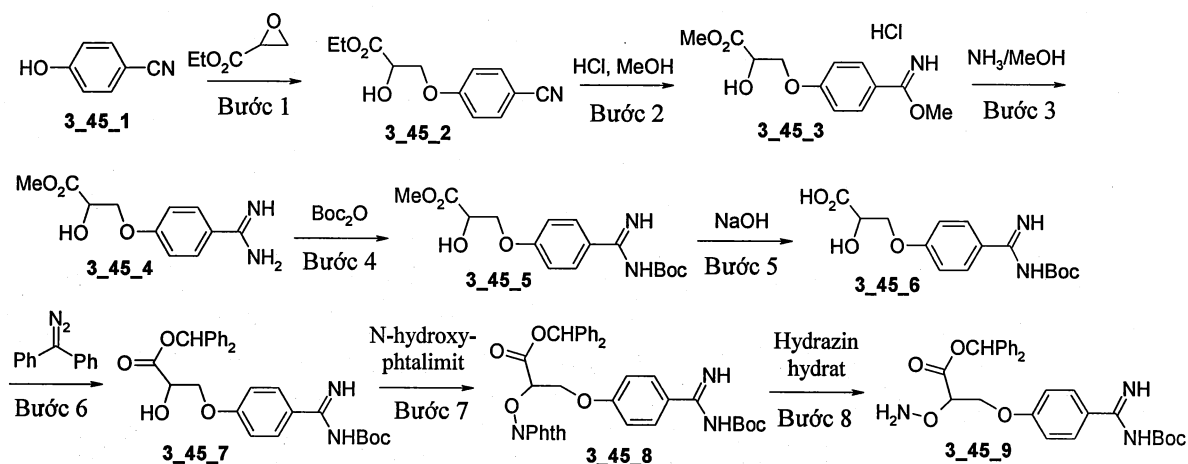
Paladi trên than (5% ẩm, 1,5g, nước ~50%) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_44_4 (1,9g, 7,7mmol) trong metanol (100ml) và hỗn hợp này được hydro hóa ở áp suất 1atm (101Kpa) có sử dụng bóng hydro trong 31 giờ. Phương pháp TLC cho thấy sự hoàn thành của phản ứng. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua đệm xelit và rửa bằng metanol (2 x 10ml). Phần lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 3_44_5 (1,4g, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (MeOH- d_4 , 400MHz): δ = 3,84 (t, J = 4,8Hz, 2H), 4,03 (t, J = 4,8 Hz 2H), 6,14-6,19 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,8Hz, 1H).

MS: m/z (ES+, %) 197 ($M^{++}\text{H}$, 100).

Theo các điều kiện được mô trong các ví dụ trên đây hợp chất trung gian 3_44_5 được chuyển hóa nhờ phản ứng Mitsunobu với N-hydroxyphtalimit và tiếp theo là loại nhóm bảo vệ phtalimit thành hợp chất 3_44_6.

3.45. Diphenylmetyl 2-(aminooxy)-3-{4-[N-(tert-butoxycarbonyl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoat



Bước 1: etyl este của axit 3-(4-xyano-phenoxy)-2-hydroxy-propionic (3_45_2)

Kali cacbonat (10,705g, 77,5mmol), lithi perclorat (5,497g, 51,7mmol) và etyl 2,3-epoxypropanoat (3,0g, 25,8mmol) được cho vào dung dịch chứa 4-hydroxybenzonitril 3_45_1 (12,31g, 0,103mmol) trong axetonitril (100ml). Sau khi hồi lưu trong 4 giờ, hỗn hợp tạo ra được làm nguội và lọc. Phần lọc được pha loãng bằng nước đá-nước và trung hòa đến độ pH=7 bằng cách sử dụng axit clohydric loãng và chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_45_2 mong muốn (2,92g, hiệu suất 48%) dưới dạng dầu đặc không màu.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,18 (t, J = 1,7Hz, 3H), 4,03-4,19 (m, 2H), 4,25 (d, J = 4,4Hz, 2H), 4,38-4,51 (m, 1H), 5,89 (d, J = 5,9Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,8Hz, 2H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 236,24. Theo thực nghiệm: 236,16.

Bước 2: metyl este của axit 2-hydroxy-3-(4-metoxycarbonimidoyl-phenoxy)-propionic muối axit clohydric (3_45_3)

Khí hydro clorua được đưa vào dung dịch chứa etyl este của axit 3-(4-xyano-phenoxy)-2-hydroxy-propionic 3_45_2 (2,10g, 8,93mmol) trong metanol khan (70ml) ở 0°C trong 10 phút và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô, bã được khuấy với dietyl ete (20ml) trong 0,5 giờ và chất kết tủa được thu hồi và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,43g, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3,66 (s, 3H), 4,24 (s, 3H), 4,27-4,30 (m, 2H), 4,48 (t, J = 4,4Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,1Hz, 2H), 8,09 (d, J = 9,1Hz, 2H).

Bước 3: metyl este của axit 3-(4-carbamimidoyl-phenoxy)-2-hydroxy-propionic (3_45_4)

Amoniac (7N trong metanol, 3,0ml, 20,97mmol) được cho vào hỗn hợp bao gồm metyl este của axit 2-hydroxy-3-(4-metoxycarbonimidoyl-phenoxy)-propionic muối axit clohydric 3_45_3 (2,43g, 8,39mmol) trong metanol khan (30ml) ở 0°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 40°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô để tạo ra hợp chất 3_45_4 thô (2,39g, hiệu suất >100%) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3,65 (s, 3H), 4,22-4,31 (m, 2H), 4,47 (q, J = 4,7Hz, 1H), 5,99 (d, J = 5,9Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,9Hz, 2H), 9,16 (br. s., 3H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$: 239,25. Theo thực nghiệm: 239,23.

Bước 4: metyl este của axit 3-[4-(tert-butoxycarbonylamino-imino-metyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propionic (3_45_5)

Dung dịch natri cacbonat bão hòa (10ml) và di-tert-butylidicacbonat (BOC_2O , 2,197g, 10,07mmol) được cho vào dung dịch chứa metyl este của axit 3-(4-carbamimidoyl-phenoxy)-2-hydroxy-propionic 3_45_4 (2,35g, chất

thô thu được từ bước trên đây, 8,39mmol) trong tetrahydrofuran (30ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ, hỗn hợp tạo ra được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,0g, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 3,66 (s, 3H), 4,14-4,25 (m, 2H), 4,45 (t, J = 4,4Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,8Hz, 2H).

Bước 5: axit 3-[4-(tert-butoxycarbonylamino-imino-metyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propionic (3_45_6)

Dung dịch chứa natri hydroxit (0,189g, 4,73mmol) trong nước (4ml) được cho vào dung dịch chứa metyl este của axit 3-[4-(tert-butoxycarbonylamino-imino-metyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propionic 3_45_5 (0,8g, 2,36mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) ở 0°C. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ này trong 15 phút, hỗn hợp phản ứng được trung hòa đến độ pH=7 bằng cách sử dụng axit axetic và cô đến khô để tạo ra sản phẩm thô mong muốn (1,12g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3,77-3,79 (m, 2H), 3,84-3,95 (m, 1H), 4,13-4,29 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,9Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,2Hz, 2H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$: 325,34. Theo thực nghiệm: 325,22.

Bước 6: benzhydryl este của axit 3-[4-(tert-butoxycarbonylamino-imino-metyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propionic (3_45_7)

Dung dịch chứa diazo(diphenyl)metan (0,459g, 2,36mmol) được cho từ từ vào dung dịch chứa axit 3-[4-(tert-butoxycarbonylamino-imino-metyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propionic 3_45_6 (1,12g, thô, 2,36mmol) trong metanol (10ml). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đến

khô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,571g, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,30-4,43 (m, 1H), 4,61 (d, J = 4,4Hz, 1H), 6,00 (d, J = 4,4Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (d, J = 9,1Hz, 2H), 7,20-7,45 (m, 10H), 7,93 (d, J = 8,8Hz, 2H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$: 491,56. Theo thực nghiệm: 491,23.

Bước 7: benzhydryl este của axit 3-[4-(tert-butoxycarbonylamino-imino-metyl)-phenoxy]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yloxy)-propionic (3_45_8)

N-hydroxyphthalimit (0,205g, 1,26mmol) và triphenylphosphin (0,359g, 1,37mmol) được cho vào dung dịch chứa benzhydryl este của axit 3-[4-(tert-butoxycarbonylamino-imino-metyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propionic 3_45_7 (0,56g, 1,14mmol) trong tetrahydrofuran khan (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa diethyl azodicarboxylat (0,238g, 1,37mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch tạo ra ở 20°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi làm bay hơi tetrahydrofuran, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,79g, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,43 (s, 9H), 4,51-4,66 (m, 2H), 5,43 (t, J = 3,2Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,95 (d, J = 2,6Hz, 2H), 7,19-7,46 (m, 10H), 7,85 (s, 4H), 7,94 (d, J = 8,8Hz, 2H), 8,98 (br s, 2H).

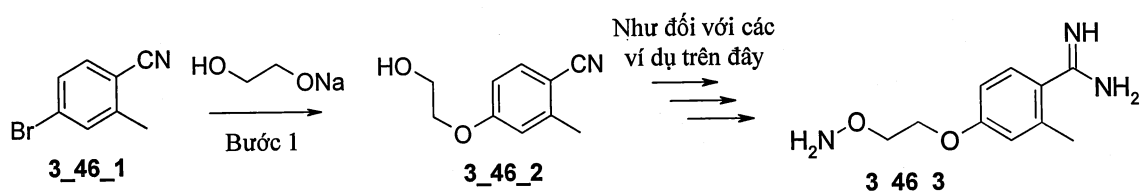
MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_8$: 366,68. Theo thực nghiệm: 366,34.

Bước 8: Diphenylmetyl 2-(aminooxy)-3-{4-[N-(tert-butoxycarbonyl)-carbamidoyl]phenoxy}propanoat (3_45_9)

Hydrazin monohidrat (0,067g, 1,35mmol) được cho vào dung dịch chứa benzhydryl este của axit 3-[4-(tert-butoxycarbonylamino-imino-metyl)-phenoxy]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yloxy)-propionic 3_45_8 (0,78g, 1,23mmol) trong etanol khan (15ml) và tetrahydrofuran (10ml) ở 0°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi cô, bã được khuấy với diclometan (10ml) và lọc. Phần lọc được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,76g, hiệu suất >100%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 4,28-4,46 (m, 2H), 4,60 (t, J = 4,1Hz, 1H), 6,43 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,19-7,47 (m, 10H), 7,92 (d, J = 8,8Hz, 2H), 8,98 (br s, 2H).

3.46. 4-[2-(aminooxy)etoxy]-2-metylbenzencarboximidamit



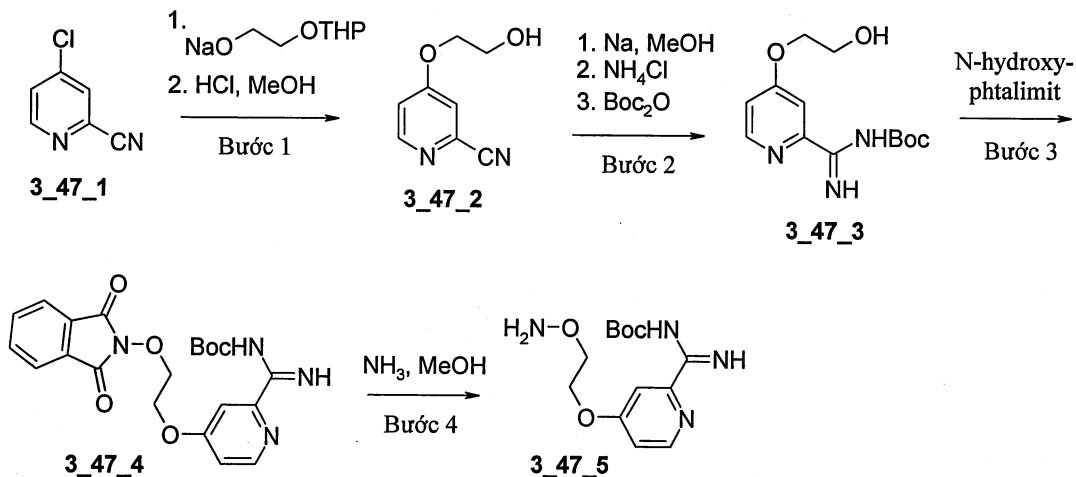
Bước 1: 4-(2-hydroxyetoxy)-2-metylbenzonitril (3_46_2)

Natri hydrua (60%, 0,62g, 40,8mmol) được bổ sung từ từ vào etylen glycol (40ml) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Sau đó, 4-bromo-2-metylbenzonitril 3_46_1 (2,0g, 10,2mmol) được thêm vào, tiếp đó là đồng (I) bromua (0,44g, 3,06mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 2 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rót vào nước (300ml), và chiết bằng etyl axetat (3 x 100ml). Lóp etyl axetat thu gom được rửa bằng nước (2 x 200ml) và nước muối (1 x 200ml), làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_46_2 (1,6g, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn vàng nhạt.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 2,51 (s, 3H), 3,94-4,04 (m, 2H), 4,07-4,15 (m, 2H), 6,74-6,87 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,6Hz, 1H).

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 3_46_2 và theo các điều kiện như được mô trong các ví dụ trên đây, thu được hợp chất 3_46_3.

3.47. tert-butyl [{4-[2-(aminooxy)etoxy]pyridin-2-yl}(imino)metyl]-carbamate



Bước 1: 4-(2-hydroxyetoxy)-pyridin-2-carbonitril (3_47_2)

2-(tetrahydropyran-2-yloxy)etanol (3,50g, 22mmol) được thêm nhỏ giọt vào huyền phù đã được làm lạnh (0°C) chứa natri hydrua (530mg, 60% trong dầu khoáng, 21mmol) trong N,N-dimetylformamit. Sau khi thêm xong, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và 4-clo-pyridin-2-carbonitril 3_47_1 (2,77g, 20mmol) được thêm vào làm một phần. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và hỗn hợp này được tối bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước, chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước, làm khô và cô. Bã được hòa tan trong metanol (30ml) và xử lý bằng dung dịch axit clohydric 1N (10ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, chiết bằng etyl axetat (150ml), làm khô và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra 3_47_2 (2,04g, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 8,60 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 2,00 (t, 1H).

Bước 2: tert-butyl este của axit {[4-(2-hydroxyetoxy)-pyridin-2-yl]-iminometyl}carbamic (3_47_3)

Dung dịch chứa hợp chất 3_47_2 (1,0g, 6,10mmol) trong metanol (10ml) được cho vào dung dịch mới được điều chế chứa natri metoxit (0,28g natri trong metanol (10ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Amoni clorua (1,30g, 24,4mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Natri bicacbonat bão hòa trong nước (20ml) và di-tert-butyl dicacbonat (Boc₂O, 4,17g, 18,3mmol) được cho vào hỗn hợp đã được làm lạnh (0°C). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, chiết bằng etyl axetat (150ml), làm khô và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_47_3 (1,53g, hiệu suất 90%) dưới dạng dầu nhớt.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 9,40 (br s, 1H), 8,44 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,00 (m, 2H), 2,00 (br s, 1H), 1,60 (s, 9H).

Bước 3: tert-butyl este của axit ({4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)oxy]-etoxy]-pyridin-2-yl}-imino-metyl)carbamic (3_47_4)

Diisopropyl azodicarboxylat (1,28ml, 6,53mmol) được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp đã được làm lạnh chứa hợp chất 3_47_3 (1,53g, 5,44mmol), N-hydroxyphtalimit (0,98g, 5,98mmol) và triphenylphosphin (1,71g, 6,53mmol) trong tetrahydrofuran. Sau khi thêm, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_47_4 (1,66g, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 9,40 (br s, 1H), 8,37 (d, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,49 (m, 2H).

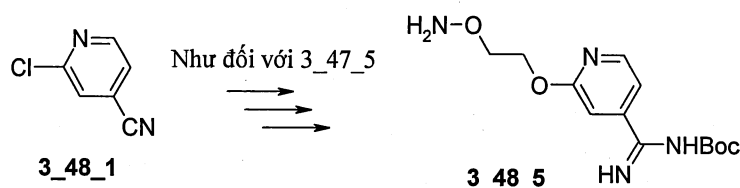
Bước 4: tert-butyl [{4-[2-(aminooxy)etoxy]pyridin-2-yl}(imino)metyl]-carbamate (3_47_5)

Amoniac (2,5ml, 2N trong metanol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_47_4 (210mg, 0,5mmol) trong metanol (1ml). Hỗn hợp này được khuấy

trong 16 giờ, lọc và phân lọc được cô. Bã được pha loãng bằng diclometan và lọc. Phần lọc được cô để tạo ra hợp chất 3_47_5 (160mg, hiệu suất >100%), hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

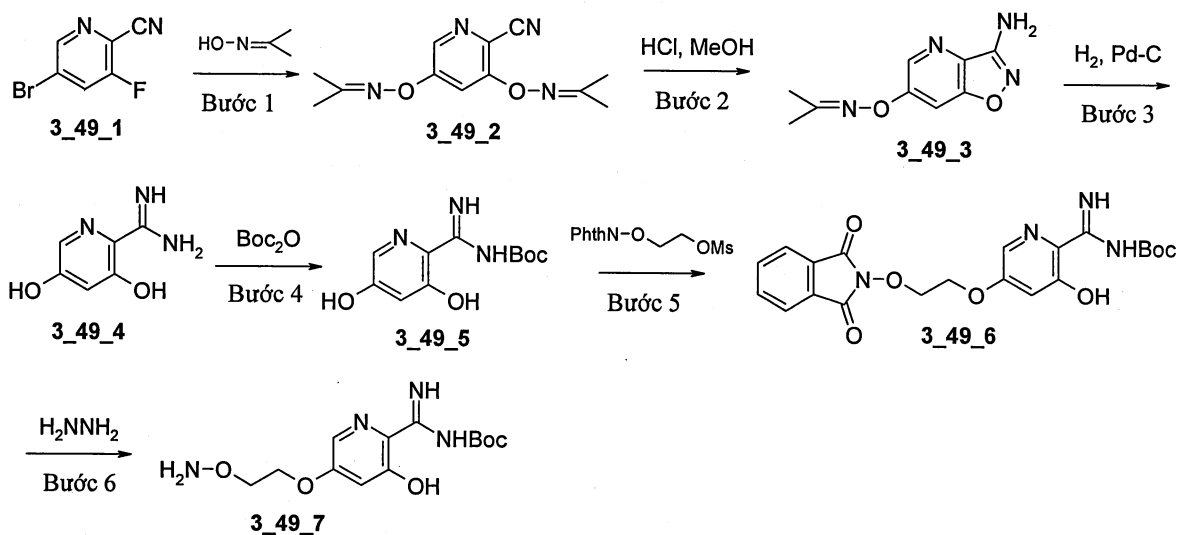
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 9,30 (br s, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,40 (m, H), 4,10 (m, 2H), 1,60 (s, 9H).

3.48. tert-butyl [{2-[2-(aminooxy)etoxy]pyridin-4-yl}(imino)metyl]carbamate



Theo phương pháp như được mô tả trong 3.47 nhưng sử dụng 2-clo-4-xyano-pyridin 3_48_1 làm chất ban đầu thay cho 4-clo-2-xyano-pyridin 3_47_1, thu được hợp chất 3_48_5.

3.49. tert-butyl [{5-[2-(aminooxy)etoxy]-3-hydroxypyridin-2-yl}(imino)metyl]carbamate



Bước 1: 3,5-bis-isopropylidenaminooxy-pyridin-2-carbonitril (3_49_2)

Natri hydrua (0,875g, 21,89mmol, 60% trong dầu khoáng) được cho vào dung dịch chứa axeton oxim (1,60g, 9,95mmol) trong N,N-dimetylformamit (30ml) ở 0°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 1 giờ. Dung dịch chứa 5-bromo-3-fluoropyridin-2-carbonitril **3_49_1** (2,0g, 9,95mmol) trong N,N-dimethylformamit (10ml) được thêm vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi loại bỏ gần hết N,N-dimethylformamit, hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C và nước (40ml) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 0,5 giờ. Chất kết tủa trắng được thu hồi, rửa bằng nước lạnh và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,55g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 2,05 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 7,69 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,3Hz, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$: 247,27. Theo thực nghiệm: 247,12.

Bước 2: Propan-2-on O-(3-amino-isoxazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)-oxim (**3_49_3**)

Axit clohydric đậm đặc (1:1, 32ml) được cho vào hỗn hợp bao gồm 3,5-bis-isopropylidenaminoxypyridin-2-carbonitril **3_49_2** (4,8g, 19,49mmol) trong metanol (80ml) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, chất kết tủa trắng được thu hồi, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,50g, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 2,01-2,04 (m, 3H), 2,06-2,09 (m, 3H), 6,42 (s, 2H), 7,63 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,0Hz, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$: 207,21. Theo thực nghiệm: 207,11.

Bước 3: 3,5-dihydroxy-pyridin-2-carboxamidin (**3_49_4**)

Paladi trên cacbon (2,0g, 10% trọng lượng, ẩm) được cho vào dung dịch chứa propan-2-on O-(3-amino-isoxazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)-oxim **3_49_3** (3,67g, 17,80mmol) trong tetrahydrofuran khan (30ml), metanol (30ml) và N,N-dimethylformamit (150ml) và hỗn hợp tạo ra được hydro hóa ở áp suất 1atm ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần

lọc được cô đến khô để tạo ra hợp chất 3_49_4 thô (4,08g, hiệu suất >100%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 6,08 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,53 (br s, 2H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2$: 154,14. Theo thực nghiệm: 154,15.

Bước 4: tert-butyl este của axit [(3,5-dihydroxy-pyridin-2-yl)-imino-metyl]-carbamic (3_49_5)

Di-tert-butyl dicacbonat (Boc_2O , 5,826g, 26,70mmol) được cho vào huyền phù chứa 3,5-dihydroxy-pyridin-2-carboxamidin 3_49_4 (4,08g, thô, 17,8mmol), trong metanol (40ml) và tetrahydrofuran (60ml), tiếp đó là natri cacbonat (3,77g, 35,61mmol) trong nước (20ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp tạo ra được lọc và phân lọc được cô, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và nước muối, làm khô và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,90g, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,48 (s, 9H), 6,55 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,85 (br s, 2H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$: 252,26. Theo thực nghiệm: 252,19.

Bước 5: tert-butyl este của axit ({5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yloxy)-etoxy]-3-hydroxy-pyridin-2-yl}-imino-metyl)-carbamic (3_49_6)

Triethylamin (1,465g, 14,47mmol) được bổ sung dung vào dịch chứa N-(2-hydroxyetoxy)phtalimit (2,0g, 9,65mmol) trong diclometan (20ml) ở 0°C. Metansulfonyl clorua (1,657g, 14,47mmol) được cho từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô đến khô

để tạo ra 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yloxy)-ethyl este của axit metansulfonic (2,46g, hiệu suất 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Kali cacbonat (0,994g, 7,19mmol) được cho vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit [(3,5-dihydroxy-pyridin-2-yl)-imino-metyl]-carbamic 3_49_5 (0,911g, 3,60mmol) trong N,N-dimetylformamit (20ml). Sau khi khuấy trộn ở 60°C trong 15 phút, dung dịch chứa 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yloxy)-ethyl este của axit metansulfonic (1,026g, 3,60mmol) trong N,N-dimetylformamit (30ml) được thêm từ từ vào ở 60°C và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 4 giờ trước khi nó được trung hòa đến độ pH=7 bằng cách sử dụng axit clohydric loãng và pha loãng nước lạnh. Chất kết tủa được thu hồi và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,243g, hiệu suất 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,49 (s, 9H), 4,39 (br s, 2H), 4,44-4,57 (m, 2H), 6,76 (br s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,87 (s, 4H), 9,03 (br s, 2H).

MS (ES^+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_7$: 443,43. Theo thực nghiệm: 443,11.

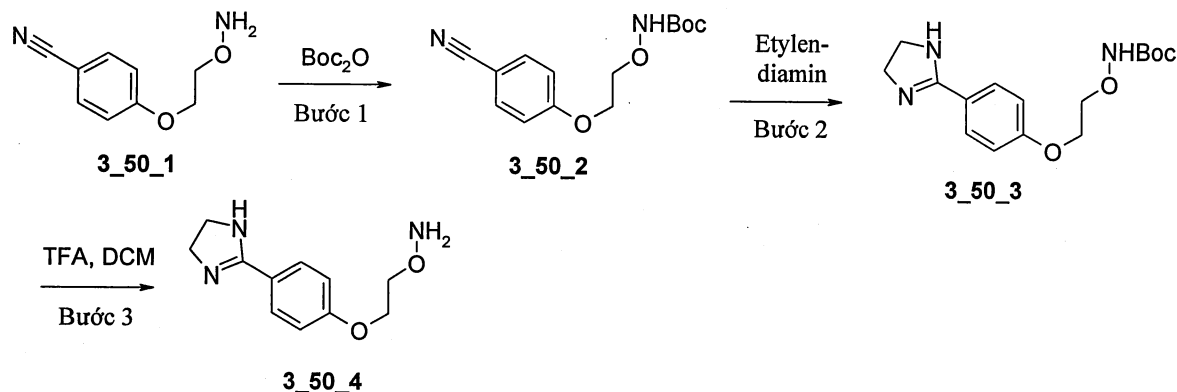
Bước 6: tert-butyl [{5-[2-(aminooxy)etoxy]-3-hydroxypyridin-2-yl} (imino)metyl]carbamate (3_49_7)

Hydrazin monohydrat (0,0445g, 0,890mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit ({5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yloxy)-etoxy]-3-hydroxy-pyridin-2-yl}-imino-metyl)-carbamic 3_49_6 (0,358g, 0,809mmol) trong tetrahydrofuran (3ml) và ethanol (5ml). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và cô. Chất rắn tạo ra được khuấy với diclometan (25ml) trong 15 phút và lọc. Phần lọc được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,320g, hiệu suất >100%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,49 (s, 9H), 3,77-3,91 (m, 2H), 4,10-4,26 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 6,79 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ theo lý thuyết C₁₃H₂₁N₄O₅: 313,33. Theo thực nghiệm: 313,13.

3.50. 2-{4-[2-(aminooxy)etoxy]phenyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol



Bước 1: tert-butyl [2-(4-xyanophenoxy)etoxy]carbamate (3_50_2)

Hỗn hợp bao gồm 4-[2-(aminooxy)etoxy]benzonitril 3_50_1 (5,0g, 28,0mmol), di-tert-butyl dicacbonat (Boc₂O, 6,1g, 28,0mmol) và trietyl amin (2,8g, 28,0mmol) trong diclometan (300ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được làm bay hơi và bã được tạo huyền phù trong ete (200ml). Chất kết tủa màu trắng tạo ra được thu hồi để thu được hợp chất 3_50_2 (7,1g, hiệu suất 91%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,36 (s, 9H), 4,02 (dd, J=5,2, 3,0Hz, 2H), 4,21 (dd, J=5,2, 3,3Hz, 2H), 7,10 (d, J=8,9Hz, 2H), 7,75 (d, J=8,9Hz, 2H), 10,08 (br s, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ theo lý thuyết C₁₄H₁₉N₂O₄: 279,13; theo thực nghiệm: 279,12.

Bước 2: tert-butyl {2-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phenoxy]etoxy}-carbamate (3_50_3)

Natri hydro sulfua (0,16g, 2,16mmol) được cho vào huyền phù chứa tert-butyl [2-(4-xyanophenoxy)etoxy]carbamate 3_50_2 (6,0g, 21,6mmol) và etylendiamin (20ml). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở 120°C trong 2 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước đá nghiền để tạo ra chất rắn

màu trắng. Chất rắn được thu hồi và làm khô trong chân không để thu được hợp chất 3_50_3 (3,8g, 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,14-1,67 (m, 9H), 3,55 (s, 4H), 3,91-4,10 (m, 2H), 4,08-4,29 (m, 2H), 6,79-7,09 (m, 3H), 7,54-7,87 (m, 3H).

MS (ES^+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$: 322,18; theo thực nghiệm: 322,15.

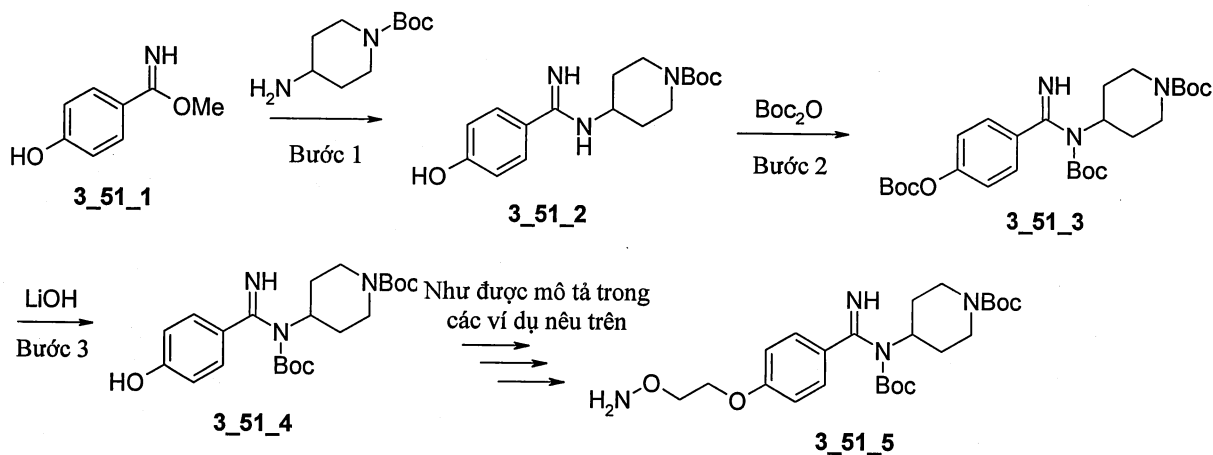
Bước 3: 2-{4-[2-(aminooxy)etoxy]phenyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol (3_50_4)

Dung dịch chứa tert-butyl {2-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phenoxy]etoxy} carbamat 3_50_3 (3,8g, 12,0mmol) trong diclometan (50ml) được xử lý bằng axit trifloaxetic (TFA, 3,8ml). Dung dịch tạo ra được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, làm bay hơi để loại bỏ axit trifloaxetic dư và pha loãng diclometan (200ml). Dung dịch này được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat trong nước (10ml), làm khô và làm bay hơi để thu được hợp chất 3_50_4 (2,17g, hiệu suất 81%) dưới dạng gồm.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3,69 (s, 4H), 3,77-3,94 (m, 2H), 4,10-4,30 (m, 2H), 6,11 (br s, 2H), 6,90-7,17 (m, 2H), 7,59-7,96 (m, 3H).

MS (ES^+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$: 222,12; theo thực nghiệm: 222,14.

3.51. tert-butyl 4-[[{4-[2-(aminooxy)etoxy]phenyl}(imino)metyl](tert-butoxy-cacbonyl)amino}piperidin-1-carboxylat



Bước 1: tert-butyl 4-{[(4-hydroxyphenyl)(imino)methyl]amino}piperidin-1-carboxylat (3_51_2)

Huyền phù chứa hợp chất 3_51_1 (1,0g, 4,46mmol) trong metanol (10,0ml) được xử lý bằng triethylamin (1,20ml, 0,86mmol) ở 0°C để tạo ra dung dịch màu vàng trong suốt. Dung dịch này được xử lý bằng tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat (0,90g, 4,46mmol) trong metanol (2,0ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được cô trong chân không thành bột màu vàng. Bột này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_51_2 (1,20g, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,22 (t, J = 7,03Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,88-1,93 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 1H), 3,80-4,11 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,99Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,99Hz, 2H), 9,02 (br s, 1H), 10,53 (br s, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$: 320,20. Theo thực nghiệm: 320,21.

Bước 2: tert-butyl 4-{(tert-butoxycarbonyl)[{4-[(tert-butoxycarbonyl)oxy]-phenyl}(imino)methyl]amino}piperidin-1-carboxylat (3_51_3)

Dung dịch chứa hợp chất 3_51_2 (2,40g, 7,51mmol) trong 1,4-dioxan (100ml) được xử lý bằng dung dịch natri cacbonat bão hòa (100ml), tiếp đó là di-tert-butyl dicacbonat (Boc_2O , 8,20g, 37,57mmol) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó chiết bằng ethyl axetat. Phần chiết hữu cơ được lọc qua cột ngắn chứa silicagel và đệm được rửa bằng ethyl axetat. Phần lọc được cô để tạo ra hợp chất 3_51_3 (2,40g, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,18 (s, 9H), 1,24-1,40 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 1,84-1,89 (m, 2H), 2,67-2,90 (m, 2H), 3,81-3,90 (m,

3H), 7,26 (d, $J = 8,60\text{Hz}$, 2H), 7,38 (d, $J = 8,60\text{Hz}$, 2H), 7,75 (d, $J = 6,25\text{Hz}$, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_7$: 520,30. Theo thực nghiệm: 520,30.

Bước 3: tert-butyl 4-((tert-butoxycarbonyl)[(4-hydroxyphenyl)(imino)methyl]-amino)piperidin-1-carboxylat (3_51_4)

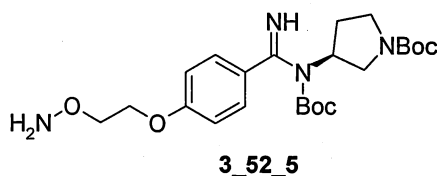
Dung dịch không màu chứa hợp chất 3_51_3 (2,40g, 4,62mmol) trong tetrahydrofuran (50ml) và metanol (50ml) được xử lý bằng lithi hydroxit monohydrat (0,58g, 13,86mmol) trong nước (5,0ml) ở 0°C . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và cô trong chân không để loại bỏ dung môi hữu cơ. Bã được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng, chất rắn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_51_4 (1,70g, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,19$ (s, 9H), 1,21-1,31 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,80-3,95 (m, 3H), 6,74 (d, $J = 8,60\text{Hz}$, 2H), 7,17 (d, $J = 8,60\text{Hz}$, 2H), 7,40-7,50 (m, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$: 420,25. Theo thực nghiệm: 420,25.

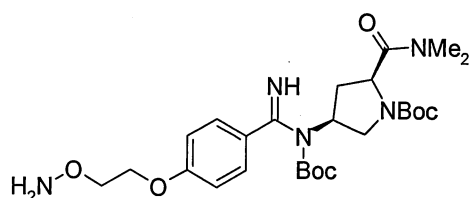
Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 3_51_4, điều chế được hợp chất 3_51_5, có sử dụng các điều kiện như được mô tả trong các ví dụ trên đây.

3.52. tert-butyl 4-[[{4-[(3S)-3-(aminooxy)ethoxy]phenyl}(imino)methyl](tert-butoxycarbonyl)amino]pyrrolidin-1-carboxylat



Bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong phần 3.51 nhưng sử dụng tert-butyl (3S)-3-aminopyrrolidin-1-carboxylat thay cho tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat, thu được hợp chất 3_52_5.

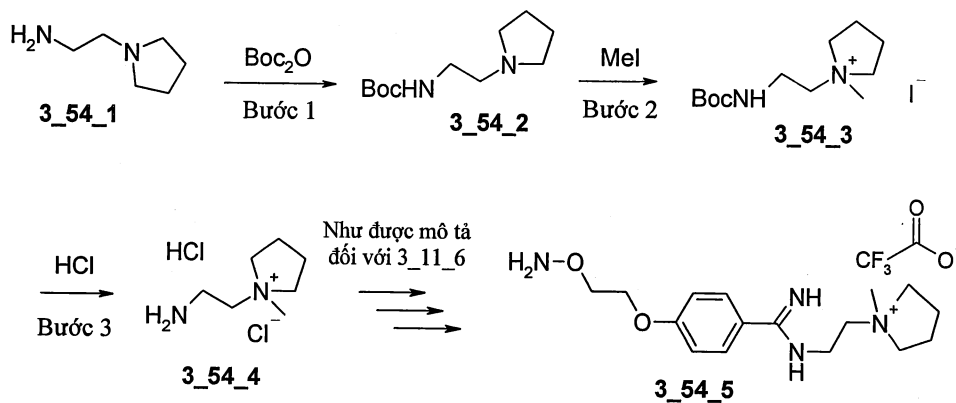
3.53. tert-butyl (2S,4S)-4-{{[4-[2-(aminooxy)etoxy]phenyl]}(imino)metyl}-(tert-butoxycarbonyl)amino}-N,N-dimethyl-prolinamit-1-carboxylat



3_53_5

Bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong phần 3.51 nhưng sử dụng tert-butyl (2S,4S)-4-amino-2-(dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-1-carboxylat thay cho tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat, thu được hợp chất 3_53_5.

3.54. 1-(2-{{[4-[2-(aminooxy)etoxy]phenyl]}(imino)metyl}amino}etyl)-1-methylpyrrolidini trifloaxetat



Bước 1: tert-butyl este của axit (2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-carbamic (3_54_2)

Dung dịch chứa di-tert-butylidicacbonat (Boc_2O , 10,512g, 48,2mol) trong tetrahydrofuran (20ml) được cho vào dung dịch chứa 2-pyrrolidin-1-yl-etylamin 3_54_1 (5,0g, 43,8mol) trong tetrahydrofuran (40ml) ở 0°C. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp tạo ra được cô để tạo ra

sản phẩm mong muốn (9,45g, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu không màu, dầu này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,45 (s, 9H), 1,74-78 (m, 4H), 2,48–2,58 (m, 6H), 3,22–3,26 (3, 2H), 5,08 (br s, 1H).

Bước 2: 1-(2-tert-butoxycarbonylamino-etyl)-1-metyl-pyrolidini iodua (3_54_3)

Iodometan (20ml) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_54_2 (9,45g, thô, 43,8mmol) trong diclometan (30ml) ở -10°C . Bình chứa dung dịch tạo ra được đậy kín, khuấy ở 60°C qua đêm và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (16,79g, hiệu suất $>100\%$) dưới dạng chất rắn dính màu vàng nhạt, chất rắn này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,38 (s, 9H), 2,06 (br s, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,34–3,37 (m, 4H), 3,42–3,46 (m, 2H), 3,47–3,54 (m, 2H), 7,18 (br s, 1H).

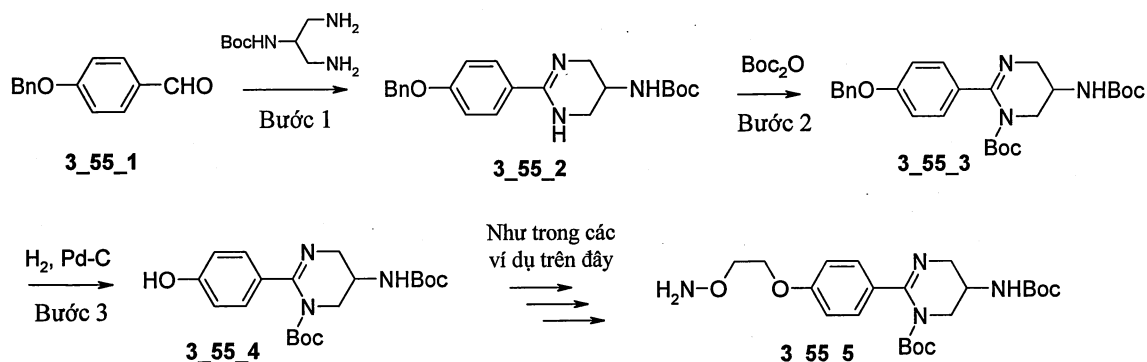
Bước 3: 1-(2-amino-etyl)-1-metyl-pyrolidini clorua.muối hydroclorua (3_54_4)

Khí hydro clorua được đưa vào dung dịch chứa hợp chất 3_54_3 (16,79g, thô, 47,1mmol) trong diclometan (100ml) ở 0°C trong 10 phút. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, chất rắn tạo ra được lọc ra, rửa bằng diclometan và sau đó hòa tan trong metanol (10ml). Ete (30ml) được cho vào dung dịch và chất kết tủa được thu hồi và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn (10,1g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2,06–2,11 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,27–3,33 (m, 2H), 3,48–3,56 (m, 2H), 3,57–3,65 (m, 4H), 8,60 (br s, 2H).

Bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 3_54_4 và theo phương pháp như được mô tả trong phần 3.11, thu được hợp chất 3_54_5.

3.55. tert-butyl 2-{4-[2-(aminooxy)etoxy]phenyl}-1-tert-butoxycarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-carbamate



Bước 1: tert-butyl {2-[4-(benzyloxy)phenyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yl}carbamate (3_55_2)

4-(Benzyloxy)benzaldehyt 3_55_1 (1,00g, 4,71mmol) được xử lý bằng tert-butyl (1,3-diaminopropan-2-yl)carbamate (0,94g, 4,97mmol) trong diclometan (47,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ, làm lạnh đến 0°C, và xử lý bằng N-bromosuccinimit (0,88g, 4,94mmol). Huyền phù được khuấy ở 0°C đến nhiệt độ trong phòng qua đêm, và tôi bằng dung dịch natri metabisulfite bão hòa và dung dịch natri hydroxit 1N. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfate, lọc và cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_55_2 (1,05g, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 1,45 (s, 9H), 3,42 (dd, J = 13,3, 5,1Hz, 2H), 3,65 (dd, J = 12,9, 3,9Hz, 2H), 4,05-4,09 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 7,15 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,30-7,75 (m, 5H), 7,66 (d, J = 9,0Hz, 2H).

Bước 2: tert-butyl 2-[4-(benzyloxy)phenyl]-5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-5,6-dihydropyrimidin-1(4H)-carboxylat (3_55_3)

Dung dịch chứa hợp chất 3_55_2 (1,05g, 2,75mmol) trong hỗn hợp bao gồm dioxan/metanol/tetrahydrofuran (1,0ml/2,0ml/53,0ml) và dung dịch natri cacbonat bão hòa (50,0ml) được làm lạnh đến 0°C, và xử lý bằng di-tert-butyl dicacbonat (Boc_2O , 2,86g, 13,1mmol) làm nhiều phần. Huyền phù được khuấy

ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô trong chân không để loại bỏ dung môi hữu cơ, và pha loãng etyl axetat. Phần chiết được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô để tạo ra dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_55_3 (1,10g, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 1,08 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 3,37 (dd, J = 16,0, 5,9Hz, 1H), 3,68-3,81 (m, 3H), 3,84-3,37 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,00 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,25-7,45 (m, 7H).

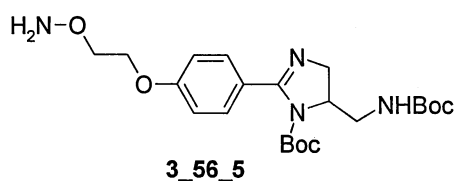
Bước 3: tert-butyl 5-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-(4-hydroxyphenyl)-5,6-dihydropyrimidin-1(4H)-carboxylat (3_55_4)

Dung dịch chứa hợp chất 3_55_3 (2,50g, 5,19mmol) trong metanol được xử lý bằng paladi trên cacbon (10% ẩm, 0,25g), và hydro hóa ở áp suất khí hydro bằng 15psi (103,5Kpa) trong 3 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit và phần lọc được cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_55_4 (1,50g, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,09 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 3,25-3,39 (m, 2H), 3,64-3,73 (m, 3H), 6,73 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,27 (d, J = 9,0Hz, 2H), 9,67 (br s, 1H).

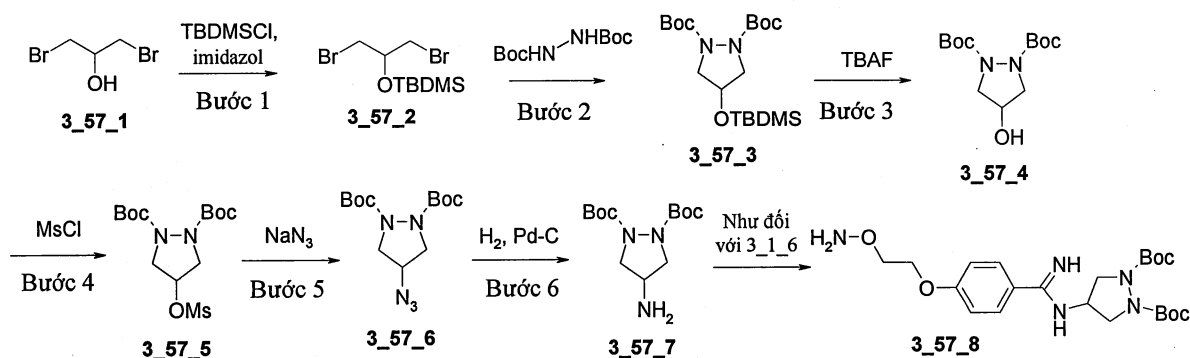
Hợp chất trung gian 3_55_4 nêu trên được sử dụng để điều chế hợp chất 3_55_5 theo các điều kiện như được mô tả trên đây.

3.56. tert-butyl 1-(2-{4-[2-(aminooxy)etoxy]phenyl}-1-tert-butoxycarbonyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-yl)metancarbamat



Bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong phần 3.55 nhưng sử dụng tert-butyl (2,3-diaminopropan-1-yl)carbamate thay cho tert-butyl (1,3-diaminopropan-2-yl)carbamate, thu được hợp chất 3_56_5.

3.57. Di-tert-butyl 4-{{4-[2-(aminooxy)etoxy]phenyl}(imino)metyl]amino}-pyrazolidin-1,2-dicarboxylat



Bước 1: tert-butyl[(1,3-dibromopropyl)oxy]dimethylsilan (3_57_2)

Imidazol (19,69g, 289mmol) được thêm thành nhiều phần vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 1,3-dibromopropan-2-ol 3_57_1 (25,2g, 115mmol) và tert-butyldimethylsilyl clorua (TBDMSCl, 20,92g, 138mmol) trong N,N-dimetylformamit (116ml) và dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, và rửa bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô và cô dưới áp suất giảm. Làm bay hơi trong chân không tạo ra hợp chất 3_57_2 (27,6g, hiệu suất 72%).

Bước 2: Di-tert-butyl 4-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]pyrazolidin-1,2-dicarboxylat (3_57_3)

Dung dịch chứa di-tert-butyl hydrazin-1,2-dicarboxylat (BocNH-NHBoc, 1,51g, 6,492mmol) trong N,N-dimetylformamit (32ml) được xử lý bằng natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,262g, 6,446mmol) để tạo ra huyền phù đặc màu vàng. Hỗn hợp này được khuấy trong 1,75 giờ, xử lý bằng hợp chất 3_57_2 (2,135g, 6,428mmol) và khuấy trong 1,75 giờ nữa. Một phần natri hydrua nữa (60% trong dầu khoáng, 0,270g, 8,484mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội

đến nhiệt độ trong phòng, một lượng natri hydrua nữa được thêm vào (60%, trong dầu khoáng, 0,103g, 2,57mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 90°C trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và hỗn hợp này được tôi bằng metanol và chiết bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô và cô trong chân không để tạo ra hợp chất thô 3_57_3 (2,1g, hiệu suất 80%) dưới dạng dầu.

Bước 3: Di-tert-butyl 4-hydroxypyrazolidin-1,2-dicarboxylat (3_57_4)

Dung dịch chứa hợp chất 3_57_3 (9,05g, 22,48mmol) trong tetrahydrofuran (225ml) được làm lạnh đến 0°C, sau đó xử lý bằng axit axetic băng (3,87ml, 67,46mmol), tiếp đó bổ sung tetra-n-butylamoni florua (TBAF, 1N trong tetrahydrofuran, 47,6ml, 47,6mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 4,5 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, làm khô và cô trong chân không để tạo ra hợp chất thô 3_57_4 (6,48g, hiệu suất 100%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Di-tert-butyl 4-[(metylsulfonyl)oxy]pyrazolidin-1,2-dicarboxylat (3_57_5)

Dung dịch chứa hợp chất 3_57_4 (6,48g, 22,48mmol) trong diclometan (112ml) ở 0°C được xử lý bằng triethylamin (TEA, 6,27ml, 44,96mmol), tiếp đó là metansulfonyl clorua (MsCl, 2,62ml, 11,24mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 1,5 giờ, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước và nước muối. Phần chiết được làm khô và cô trong chân không để tạo ra hợp chất thô 3_57_5 (8,24g, hiệu suất 100%).

Bước 5: Di-tert-butyl 4-azidopyrazolidin-1,2-dicarboxylat (3_57_6)

Dung dịch chứa hợp chất 3_57_5 (8,24g, 22,48mmol) trong N,N-dimetylformamit được xử lý bằng natri azit (4,38g, 67,44mmol). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở 50°C trong 20 giờ, sau đó chiết bằng etyl axetat (225ml) và

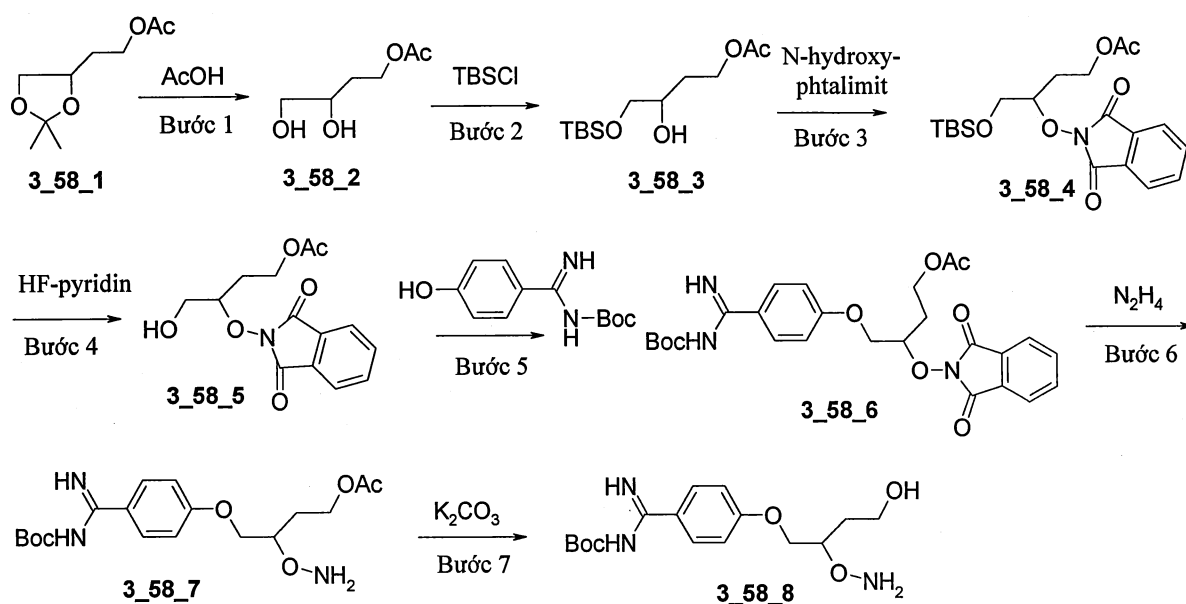
rửa bằng nước và nước muối. Phần chiết được làm khô và cô trong chân không để tạo ra hợp chất thô 3_57_6 (7,02g, hiệu suất 100%).

Bước 6: Di-tert-butyl 4-aminopyrazolidin-1,2-dicarboxylat (3_57_7)

Dung dịch chứa hợp chất 3_57_6 (0,125g, 0,40mmol) và paladi trên than (5%, 0,10g) trong metanol (6ml) được hydro hóa ở áp suất hydro bằng 42psi (290Kpa) trong 4,5 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit và phân lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất thô 3_57_7 (0,103g, hiệu suất 90%).

Xử lý hợp chất trung gian 3_1_5 bằng hợp chất 3_57_7 nêu trên thay cho amoniac như được mô tả trong phần 3.1 tạo ra hợp chất 3_57_8 mong muốn.

3.58. tert-butyl [(4-{[2-(aminooxy)-4-hydroxybutan-1-yl]oxy}phenyl)-(imino)-metyl]carbamate



Bước 1: 3,4-dihydroxybutyl axetat (3_58_2)

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 3_58_1 (WO2005/70874, 30g, 159,6mmol) trong axit axetic (150ml) và nước (100ml) được gia nhiệt ở 60°C trong 2,5 giờ và cô đến khô để tạo ra hợp chất thô 3_58_2 (25g, hiệu suất >100%) dưới dạng dầu, dầu này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,78 (m, 2H), 1,97-2,18 (m, 5H), 3,45 (m, 1H), 3,67 (dd, $J=11,3$, 3,1Hz, 1H), 3,80 (tt, $J=8,0$, 3,7Hz, 1H), 4,03-4,25 (m, 1H), 4,38 (m, 1H).

Bước 2: 4-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-hydroxybutyl axetat (3_58_3)

Tert-butyldimethylsilyl (TBSCl, 24g, 152,0mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 3_58_2 (thô 25g), triethylamin (32,7g, 235,2mmol) và 4-dimethylaminopyridin (1,2g, 9,8mmol) trong diclometan (250ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc và phần lọc được cô. Bã được hòa tan trong etyl axetat, lọc lần nữa để loại bỏ chất rắn và phần lọc được cô để tạo ra bã, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_58_3 (13g, hiệu suất 30%) dưới dạng dầu.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 0,01 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 1,70 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,41 (d, $J = 3,6\text{Hz}$, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,16 (m, 1H).

Bước 3: 4-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)oxy]butyl axetat (3_58_4)

Triphenylphosphin (16,4g, 62,8mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_58_3 (13g, 48,3mmol) và N-hydroxyphtalimit (11g, 67,6mmol) trong tetrahydrofuran (200ml), và diisopropyl azodicarboxylat (14,6ml, 72,5mmol) ở 0°C , và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và cô để tạo ra bã, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_58_4 (20g, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 0,02 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 2,10 (m, 5H), 3,81 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,42 (m, 3H), 7,78 (m, 2H), 7,82 (m, 2H).

Bước 4: 3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)oxy]-4-hydroxybutyl axetat (3_58_5)

Phức chất hydro florua-pyridin (HF-pyridin, 5ml) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_58_4 (10g, 24,1mmol) trong tetrahydrofuran (100ml)

trong điều kiện làm lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, và cô để tạo ra bã, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_58_5 (6,4g, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,96 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,86 (m, 2H).

Bước 5: 4-{4-[N-(tert-butoxycarbonyl)carbamimidoyl]phenoxy}-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)oxy]butyl axetat (3_58_6)

Diisopropyl azodicarboxylat (5,93ml, 29,4mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_58_5 (5,74g, 19,58mmol), tert-butyl-N-[(4-hydroxyphenyl)iminometyl]-carbammat (4,64g, 19,58mmol) và triphenylphosphin (6,1g, 23,49mmol) trong tetrahydrofuran (100ml) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và cô để tạo ra bã, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_58_6 (8,76g, hiệu suất 78%) dưới dạng gồm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1,54 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 6,78 (d, J = 6,4Hz, 2H), 7,81 (m, 6H).

Bước 6: 3-(aminooxy)-4-{4-[N-(tert-butoxycarbonyl)carbamimidoyl]phenoxy}butyl axetat (3_58_7)

Hydrazin monohydrat (0,13g, 2,6mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_58_6 (1,4g, 2,73mmol) trong etanol khan (15ml) trong điều kiện làm lạnh. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, lọc và phân lọc được cô để tạo ra hợp chất thô 3_58_7 (1g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

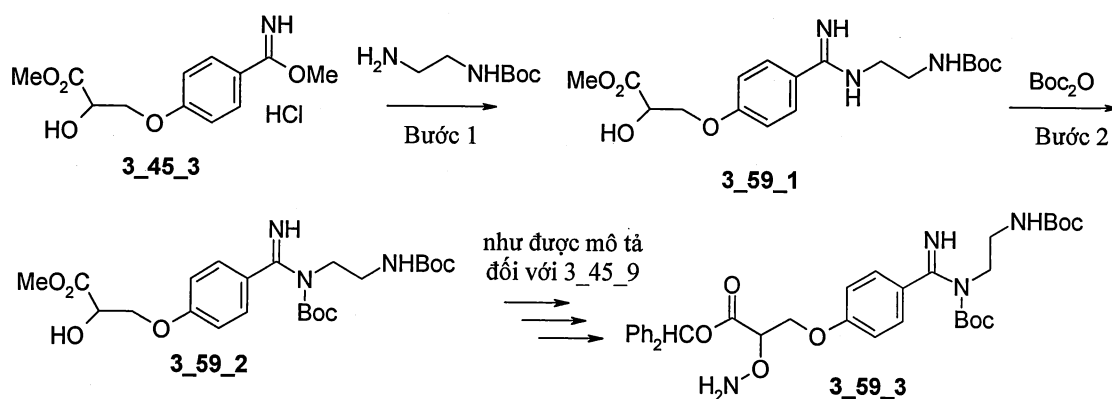
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,54 (s, 9H), 1,98 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 5,42 (br s, 2H), 6,85 (d, J = 6,4Hz, 2H), 7,81 (d, J = 6,4Hz, 2H).

Bước 7: tert-butyl [{4-[2-(aminooxy)-4-hydroxybutoxy]phenyl}(imino)methyl]carbamate (3_58_8)

Kali cacbonat (0,13g, 2,6mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_58_7 (1g, 2,62mmol) trong metanol khan (30ml) trong điều kiện làm lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp tạo ra được cô, chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_58_8 (0,18g, hiệu suất 20%) dưới dạng gôm.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,42 (s, 9H), 1,43 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 7,22 (d, J =6,4Hz, 2H), 7,96 (d, J =6,4Hz, 2H).

3.59. Diphenylmethyl 2-(aminooxy)-3-{4-[N-(tert-butoxycarbonyl)-N-{2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethyl}carbamimidoyl]phenoxy}propanoat



Bước 1: methyl este của axit 3-{4-[N-(2-tert-butoxycarbonylamino-ethyl)-carbamimidoyl]-phenoxy}-2-hydroxy-propionic (3_59_1)

Tert-butyl este của axit triethylamin (1,295g, 12,8mmol) và (2-amino-ethyl)-carbamic (1,76g, 11,0mmol) được cho vào hỗn hợp bao gồm hợp chất 3_45_3 (3,09g, 10,7mmol) trong metanol khan (50ml) ở 0°C và hỗn hợp tạo ra

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,09g, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,35 (s, 9H), 3,18-3,27 (m, 2H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,23-4,28 (m, 2H), 4,44-4,50 (m, 1H), 5,95 (d, J = 6,2Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,1Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,8Hz, 2H), 8,96 (br. s., 1H), 9,36 (br s, 1H), 9,55 (br s, 1H).

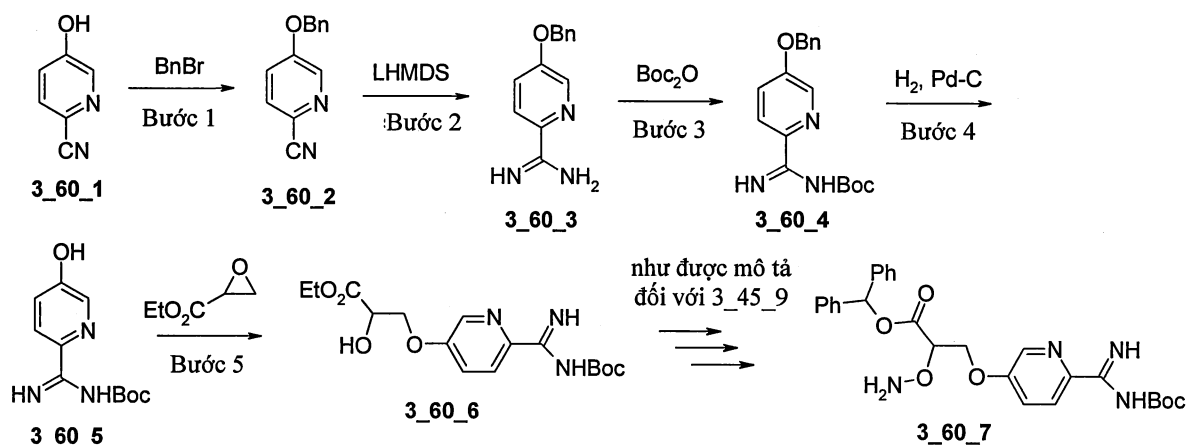
Bước 2: metyl este của axit 3-(4-{[tert-butoxycacbonyl-(2-tert-butoxycacbonylamino-etyl)-amino]-imino-metyl}-phenoxy)-2-hydroxy-propionic (3_59_2)

Dung dịch natri cacbonat bão hòa (20ml) và di-tert-butylidicacbonat (Boc_2O , 3,519g, 16,1mmol) trong 1,4-dioxan (25ml) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_59_1 (2,05g, 5,37mmol) trong nước (30ml) ở 0°C . Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ, hỗn hợp tạo ra được chiết bằng etyl axetat và phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,66g, hiệu suất 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,21 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 3,05-3,14 (m, 2H), 3,17-3,25 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,13-4,19 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,31(d, J = 8,8Hz, 2H).

Bằng cách sử dụng hợp chất 3_59_1 và theo phương pháp như được mô tả trong phần 3.45, thu được hợp chất 3_59_3.

3.60. Diphenylmetyl 2-(aminooxy)-3-[(6-{tert-butoxycacbonyl-carbamimido-yl}pyridin-3-yl)oxy]propanoat



Bước 1: 5-benzyloxy-pyridin-2-carbonitril (3_60_2)

Hỗn hợp bao gồm 5-hydroxy-pyridin-2-carbonitril 3_60_1 (14g, 116mmol) và kali cacbonat (32,2g, 233mmol) trong N,N-dimetylformamit (140ml) được gia nhiệt ở 60°C trong 0,5 giờ. Benzylbromua (13,9g, 116mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở 66°C trong 1 giờ, và lọc và phần lọc được cô, chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô. Bã được nghiền với dietyl ete và hexan để tạo ra chất kết tủa, chất kết tủa này được thu hồi để tạo ra hợp chất 3_60_2 (21g, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 5,27 (s, 2H), 7,33-7,50 (m, 5H), 7,65 (dd, J=8,8, 2,9Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,6Hz, 1H), 8,50 (d, J = 3,2Hz, 1H).

Bước 2: 5-benzyloxy-pyridin-2-carboxamidin (3_60_3)

Butyllithi (1,6N trong hexan, 168ml, 269mmol) được cho vào dung dịch chứa hexametyldisilazan (56,5ml, 269mmol) trong tetrahydrofuran (250ml) ở 0°C, và khuấy ở 0°C trong 1 giờ để tạo ra lithi hexametyldisilazit (LHMDs). Dung dịch chứa hợp chất 3_60_2 (22,6g, 107,6mmol) trong tetrahydrofuran (250ml) được thêm vào từ từ ở 0°C, và hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch axit clohydric 1N (300ml) được cho vào hỗn hợp phản ứng để tạo ra chất kết tủa, chất kết tủa này được thu hồi để tạo ra hợp chất 3_60_3 tinh khiết (17g,

hiệu suất 70%). Từ nước cái thu được lượng bổ sung của hợp chất 3_60_3 thô (10g) dưới dạng gồm.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 5,32 (s, 2H), 7,32-7,52 (m, 5H), 7,78 (dd, J = 8,8, 2,9Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,6Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,7Hz, 1H), 9,18 (s, 2H), 9,32 (s, 2H).

Bước 3: tert-butyl este của axit amino-(5-benzyloxy-pyridin-2-yl)-metylen]-carbamic (3_60_4)

Natri bicacbonat (7,78g, 92,5mmol) được cho vào huyền phù chứa hợp chất 3_60_3 (14g, 61,67mmol) trong hỗn hợp bao gồm dioxan (200ml) và nước (200ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Di-tert-butyl dicacbonat (Boc_2O , 13,4g, 61,44mmol) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra chất kết tủa. Chất kết tủa được thu hồi, hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô để tạo ra hợp chất 3_60_4 tinh khiết (5g, hiệu suất 25%). Phần lọc được cô để loại bỏ dioxan, chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô để tạo ra chất rắn, chất rắn này được nghiền với dietyl ete để tạo ra một lượng hợp chất 3_60_4 nữa (6,2g, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,56 (d, J = 5,1Hz, 9H), 7,31 (dd, J = 8,8, 2,9Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 8,32 (d, J = 2,7Hz, 1H), 8,40 (d, J = 9,0Hz, 1H), 9,33 (br s, 1H).

Bước 4: tert-butyl este của axit Amino-(5-hydroxy-pyridin-2-yl)-metylen]-carbamic (3_60_5)

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 3_60_4 (5g, 15,3mmol) và paladi trên than (10%, ẩm, 1g) trong hỗn hợp bao gồm metanol (80ml) và etyl axetat (10ml) được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện áp suất 35psi

(241,5Kpa) trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô để tạo ra hợp chất 3_60_5 (3,4g, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,57 (s, 9H), 5,15 (s, 2H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,5Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,7Hz, 1H), 8,73 (d, J = 9,0Hz, 1H).

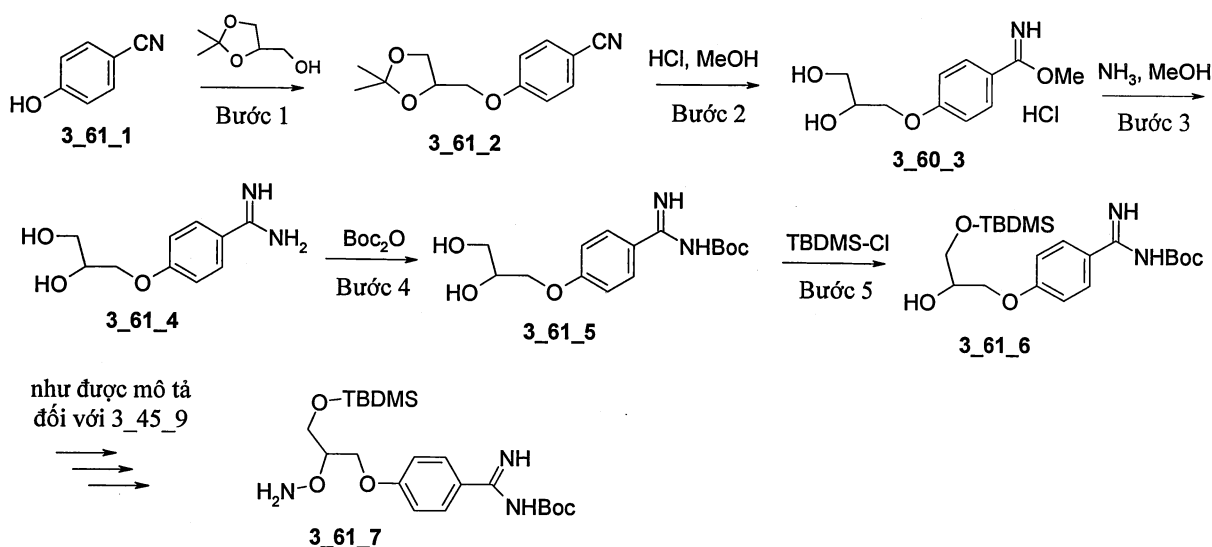
Bước 5: etyl este của axit 3-[6-(tert-butoxycarbonylamino-imino-metyl)-pyridin-3-yloxy]-2-hydroxy-propionic (3_60_6)

Kali cacbonat (5,46g, 39,6mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_60_5 (3g, 13,2mmol) trong axetonitril (50ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 93°C trong 0,5 giờ. Etyl 2,3-epoxypropanoat (4,6g, 39,6mmol) được cho vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi hồi lưu trong 48 giờ, hỗn hợp tạo ra được làm nguội và lọc và phần lọc được cô để tạo ra bã, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_60_6 (2g, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,18 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,45 (m, 9H), 4,15 (dd, J = 7,0, 1,5Hz, 2H), 4,29-4,37 (m, 2H), 4,48 (q, J = 4,7Hz, 1H), 5,92 (d, J = 5,9Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,8, 2,9Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,0Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,7Hz, 1H), 8,75 (br. s., 1H), 9,02 (br. s., 1H).

Bằng cách sử dụng rượu 3_60_6 nêu trên và theo phương pháp như được mô tả trong phần 3.45, thu được hợp chất 3_60_7.

3.61 tert-butyl (1-{4-[2-(aminooxy)-3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-propoxy]-phenyl}-iminometyl)-carbamate



Bước 1: 4-(2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-ylmetoxy)-benzonitril (3_61_2)

2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-metanol (3,66g, 27,7mmol) và tri-phenylphosphin (7,93g, 30,2mmol) được cho vào dung dịch chứa 4-hydroxy-benzonitril 3_61_1 (3,0g, 25,2 mmmol) trong tetrahydrofuran khan (80ml) ở nhiệt độ trong phòng. Dietyl azodicarboxylat (5,26g, 30,2mmol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch tạo ra ở 20°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi làm bay hơi tetrahydrofuran, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (5,65g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,28 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,99-4,18 (m, 3H), 4,33-4,47 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,8Hz, 2H).

Bước 2: Muối của axit clohydric metyl este của axit 4-(2,3-dihydroxy-propoxy)-benzimidic (3_61_3)

Khí hydro clorua được đưa vào dung dịch chứa hợp chất 3_61_2 (3,02g, 12,9mmol) trong metanol khan (80ml) ở 0°C trong 10 phút và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô, bã được khuấy với dietyl ete (60ml) trong 0,5 giờ và chất kết tủa được thu hồi và làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,26g, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3,37-3,48 (m, 2H), 3,75-3,84 (m, H), 4,00 (dd, J = 10,1, 6,3Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 10,3, 3,8Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 7,14-7,19 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,8Hz, 2H).

Bước 3: 4-(2,3-dihydroxy-propoxy)-benzamidin (3_61_4)

Amoniac (27ml, 7N trong metanol, 0,187mol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_61_3 (3,26g, 12,5mmol) trong metanol khan (20ml) ở 0°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô để tạo ra sản phẩm thô mong muốn (2,92g, hiệu suất >100%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3,45 (br s, 2H), 3,81 (br. s, 1H), 3,99 (dd, J = 10,3, 6,2Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 10,1, 4,0Hz, 1H), 4,74 (br. s, 1H), 5,04 (d, J = 4,7Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,79-7,86 (m, 2H), 8,90 (s, 2H), 9,19 (s, 2H).

Bước 4: tert-butyl este của axit {[4-(2,3-dihydroxy-propoxy)-phenyl]-imino-metyl}-carbamic (3_61_5)

Dung dịch natri cacbonat bão hòa (8ml) và di-tert-butylidicacbonat (Boc_2O , 6,52g, 30mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_61_4 (3,70g, thô, 12,5mmol) trong metanol (30ml) và tetrahydrofuran (20ml) ở 0°C. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp tạo ra được chiết bằng etyl axetat và phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Bã được rửa bằng một thể tích nhỏ etyl axetat lạnh để tạo ra sản phẩm mong muốn (3,10g, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,44 (s, 9H), 3,41-3,48 (m, 2H), 3,80 (d, J = 5,0Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 9,8, 6,3Hz, 1H), 3,99-4,11 (m, 1H), 4,70 (t, J = 5,7Hz, 1H), 4,99 (d, J = 5,0Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,1Hz, 2H), 7,94 (d, J = 9,1Hz, 2H).

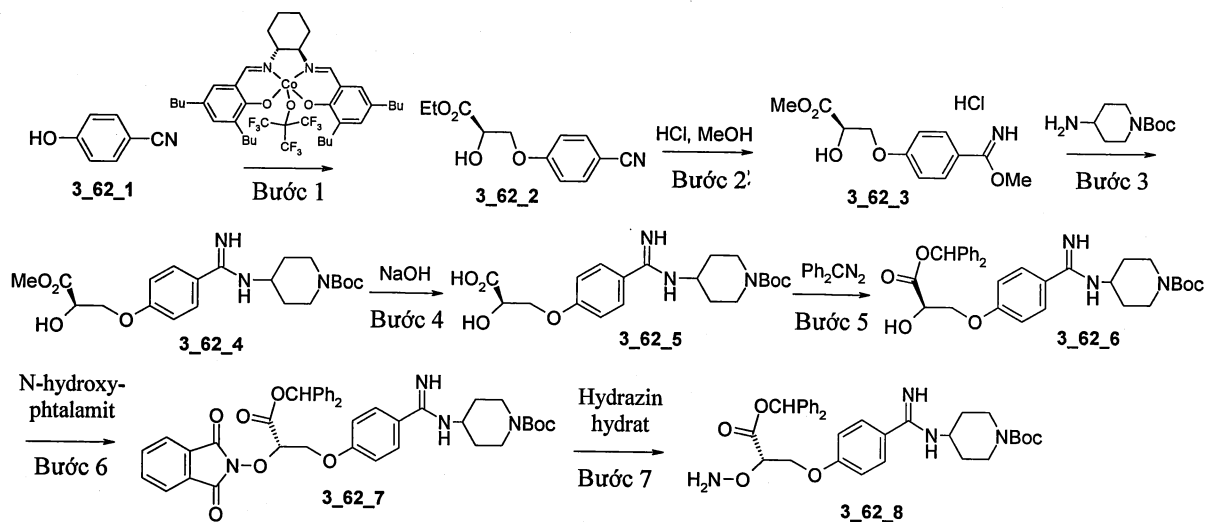
Bước 5: tert-butyl este của axit ({4-[3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-2-hydroxy-propoxy]-phenyl}-imino-metyl)-carbamic (3_61_6)

Imidazol (1,44g, 21,1mmol) và tert-butyldimetylsilyl clorua (TBDMS-Cl, 1,592g, 10,6mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_61_5 (2,98g, 9,60mmol) trong N,N-dimetylformamit (15ml) ở 0°C. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách thêm nước đá-nước (30ml) và chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô đến khô để tạo ra sản phẩm thô mong muốn (4,81g, hiệu suất >100%) dưới dạng chất rắn dính màu trắng nhò, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 0,05-0,14 (m, 6H), 0,87-0,92 (m, 9H), 1,48 (s, 9H), 3,68 (d, J = 5,9Hz, 2H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,05-4,14 (m, 1H), 5,11 (d, J = 5,0Hz, 1H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,94-8,01 (m, 2H).

Bằng cách sử dụng rượu 3_61_6 nêu trên và theo phương pháp như được mô tả trong phần 3.45, thu được hợp chất 3_61_7.

3.62. tert-butyl 4-{[(4-{[(2S)-2-(aminooxy)-3-(diphenylmethoxy)-3-oxopropyl]-oxy}phenyl)(imino)methyl]amino}piperidin-1-carboxylat



Bước 1: etyl este của axit (R)-3-(4-xyano-phenoxy)-2-hydroxy-propionic (3_62_2)

Hỗn hợp bao gồm chất xúc tác Co(III) (0,26g, 0,31mmol, ref: J. Am. Chem. Soc, 1999, 121, 6086-6087), và rây phân tử 4Å (2g) được xử lý bằng 4-hydroxybenzonitril 3_62_1 (1,0g, 8,4mmol) và ethyl oxiran-2-carboxylat (2,0g, 17mmol), tiếp đó là tert-butyl methyl ete (3,0ml) trong điều kiện sử dụng dòng nitơ. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và lọc qua đệm xelit. Phân lọc được cô để tạo ra chất lỏng màu nâu đậm. Chất lỏng này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_62_2 (1,9g, hiệu suất 96%) dưới dạng dầu màu nâu.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,18 (t, J = 1,7Hz, 3H), 4,03-4,19 (m, 2H), 4,25 (d, J = 4,4Hz, 2H), 4,38-4,51 (m, 1H), 5,89 (d, J = 5,9Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,8Hz, 2H).

Bước 2: methyl este của axit (R)-2-hydroxy-3-(4-metoxycarbonimidoyl-phenoxy)-propionic muối của axit clohydric (3_62_3)

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 3_62_2 (1,1g, 4,7mmol) trong metanol (50ml) được làm lạnh đến 0°C trong bình kín. Khí hydro clorua khan được sục qua dung dịch cho tới khi hỗn hợp này bão hòa. Bình phản ứng được đậy kín và khuấy ở 0°C đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được cô trong chân không và pha loãng diethyl ete để tạo ra huyền phù. Huyền phù được khuấy trong 15 phút và hợp chất 3_62_3 (1,1g, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng được thu hồi sau khi làm khô trong chân không cao.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3,66 (s, 3H), 4,24 (s, 3H), 4,27-4,30 (m, 2H), 4,48 (t, J = 4,4Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,1Hz, 2H), 8,09 (d, J = 9,1Hz, 2H).

Bước 3: (R)-tert-butyl 4-(4-(2-hydroxy-3-methoxy-3-oxopropoxy)-benzimidamido)piperidin-1-carboxylat (3_62_4)

Triethylamin (1,537g, 15,2mmol) và tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat (2,765g, 13,8mmol) được cho vào hỗn hợp bao gồm hợp chất 3_62_3 (4,0g, 13,8mmol) trong metanol khan (50ml) ở 0°C và hỗn hợp tạo ra

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô để tạo ra sản phẩm thô mong muốn (7,81g, hiệu suất >100%) dưới dạng bột màu trắng, bột này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,38 (s, 9H), 1,54–1,43 (m, 2H), 1,82–1,93 (m, 2H), 2,60–2,90 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,90–4,00 (m, 3H), 4,12–4,28 (m, 2H), 4,44–4,50 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,8Hz, 2H).

Bước 4: axit (R)-3-(4-(N-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)-carbamimidoyl)phenoxy)-2-hydroxypropanoic (3_62_5)

Dung dịch chứa natri hydroxit (0,552g, 13,8mmol) trong nước (20ml) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_62_4 (3,905g, thô, 6,90mmol) trong tetrahydrofuran (50ml) ở 0°C. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ này trong 90 phút, hỗn hợp phản ứng được trung hòa đến độ pH=7 bằng cách sử dụng dung dịch hydro clorua 4N trong dioxan. Hỗn hợp này được cô và làm khô để tạo ra sản phẩm thô mong muốn (5,20g, hiệu suất >100%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5: (R)-tert-butyl 4-(4-(3-(benzhydryloxy)-2-hydroxy-3-oxopropoxy)-benzimidamido)piperidin-1-carboxylat (3_62_6)

Dung dịch chứa diazo(diphenyl)metan (Ph_2CN_2 , 2,00g, 10,35mmol) trong metanol (15ml) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_62_5 (5,20g, thô, 6,90mmol) trong metanol (100ml). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô đến khô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,8g, hiệu suất 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,39 (s, 9H), 1,42–1,52 (m, 2H), 1,87–1,92 (m, 2H), 2,82 (br. s, 2H), 3,90–4,00 (m, 3H), 4,30–4,42 (m, 2H), 4,62–4,65 (m, 1H), 6,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,8Hz,

2H), 7,22-7,41 (m, 10H), 7,69 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 9,10 (br. s, 1H), 9,38 (br. s, 1H).

MS: 574,14 (M+1).

Bước 6: (S)-tert-butyl 4-(4-(3-(benzhydryloxy)-2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)oxy)-3-oxopropoxy)benzimidamido)piperidin-1-carboxylat (3_62_7)

N-hydroxyphthalimit (0,573g, 3,51mmol) và triphenylphosphin (1,005g, 3,83mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_62_6 (1,831g, 3,19mmol) trong tetrahydrofuran khan (60ml) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa diethyl azodicarboxylat (0,667g, 3,83mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch tạo ra ở 20°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Sau khi làm bay hơi tetrahydrofuran, sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,5g, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,42$ (s, 9H), 1,44–1,53 (m, 2H), 1,92–1,96 (m, 2H), 2,82 (br. s, 2H), 3,92–4,16 (m, 3H), 4,68 (br. s, 2H), 5,48 (br m., 1H), 6,98 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 7,26-7,48 (m, 10H), 7,75 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 7,86 (s, 4H), 9,24 (br. s, 1H), 9,40 (b. s, 1H).

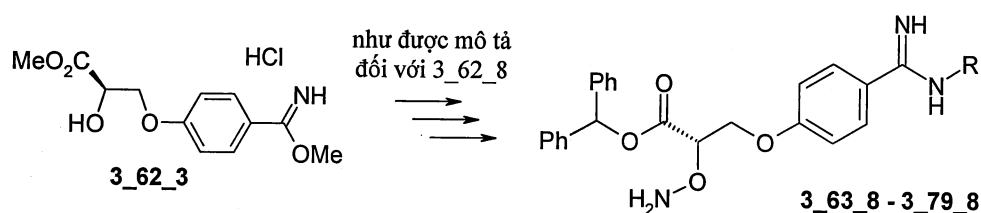
MS: 719,18 (M+1).

Bước 7: benzhydryl este của axit 2-aminooxy-3-(4-{[tert-butoxycarbonyl-(2-tert-butoxycarbonylamino-etyl)-amino]-imino-metyl}-phenoxy)-propionic (3_62_8)

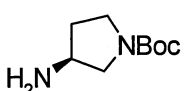
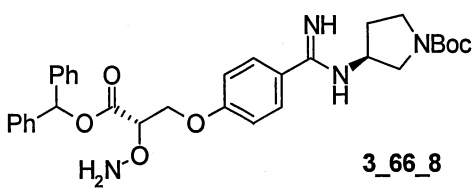
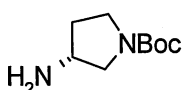
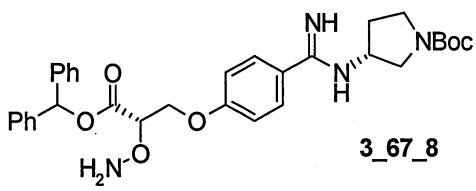
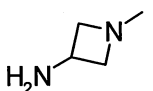
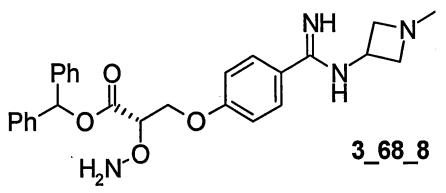
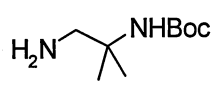
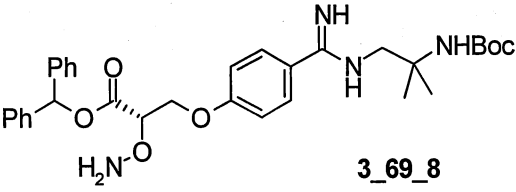
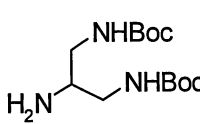
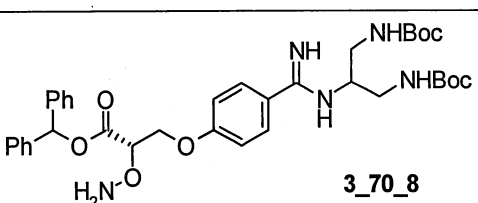
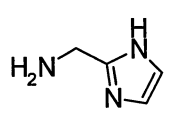
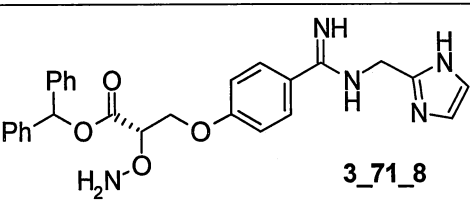
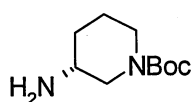
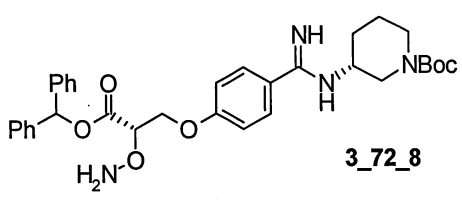
Hydrazin monohydrat (0,114g, 2,28mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_62_7 (1,49g, 2,07mmol) trong etanol khan (35ml) và tetrahydrofuran (20ml) ở 0°C và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô đến khô và bã được khuấy với diclometan (10ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và lọc. Phần lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô mong muốn (1,4g, hiệu suất >100%) dưới dạng bột màu trắng nhò, bột này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

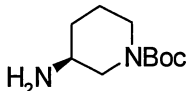
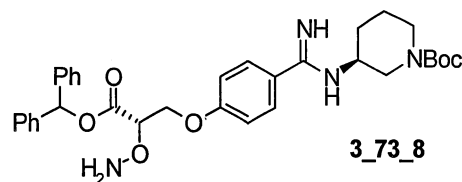
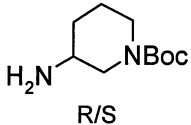
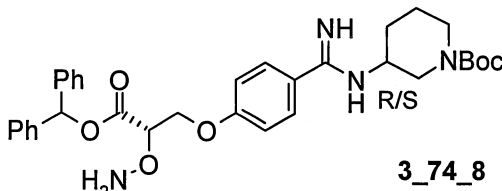
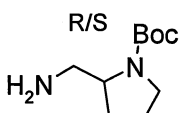
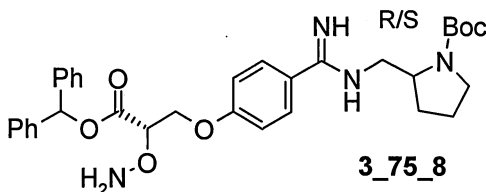
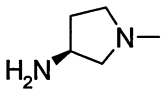
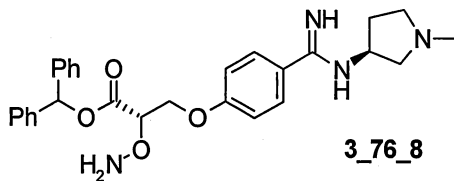
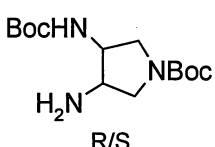
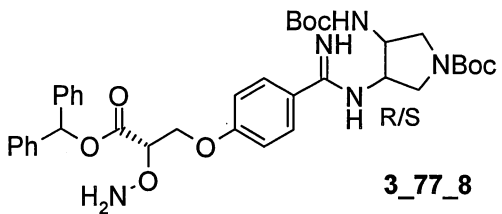
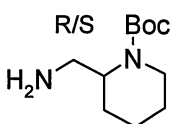
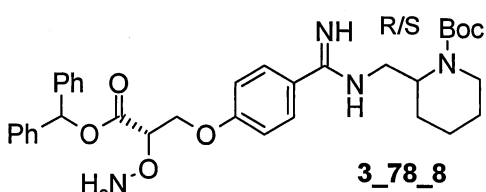
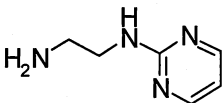
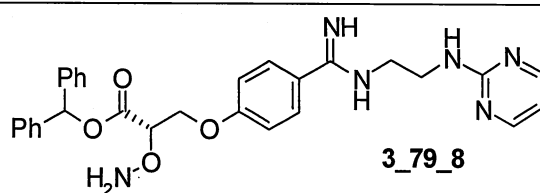
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 1,44–1,53 (m, 2H), 1,89–1,94 (m, 2H), 2,85 (br. s, 2H), 3,92–4,02 (m, 3H), 4,36–4,47 (m, 2H), 4,62–4,66 (m, 1H), 6,45 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,26–7,45 (m, 10H), 7,72 (d, J = 8,8Hz, 2H), 9,25 (br. s, 2H).

Theo phương pháp được mô tả chi tiết trên đây trong phần 3.62 nhưng sử dụng amin R-NH_2 nêu trong bảng dưới đây, thay cho tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat ở bước 3 của quá trình tổng hợp, thu được các hợp chất từ 3_63_8 đến 3_79_8.

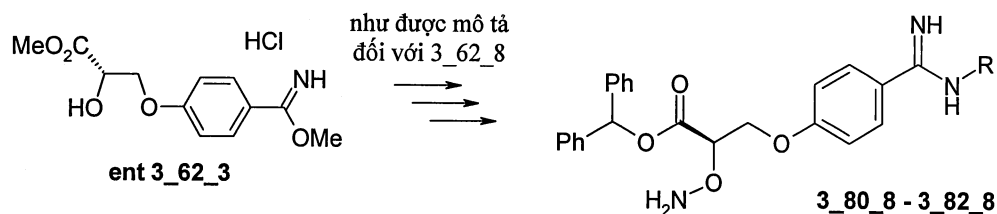


	amin (R-NH_2)	sản phẩm
3.63		
3.64		
3.65		

3.66		 3_66_8
3.67		 3_67_8
3.68		 3_68_8
3.69		 3_69_8
3.70		 3_70_8
3.71		 3_71_8
3.72		 3_72_8

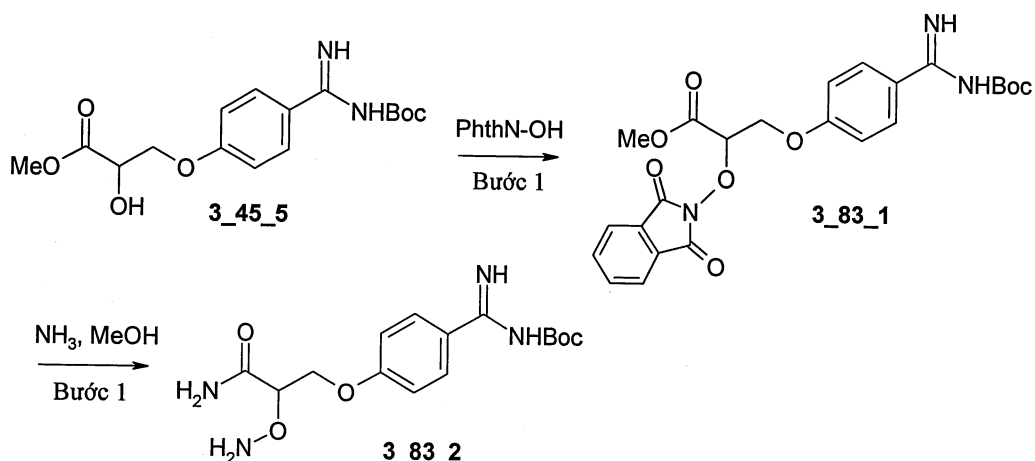
3.73		 3_73_8
3.74		 3_74_8
3.75		 3_75_8
3.76		 3_76_8
3.77		 3_77_8
3.78		 3_78_8
3.79		 3_79_8

Theo phương pháp được mô tả chi tiết trên đây trong phần 3.62 nhưng sử dụng chất đồng phân đối ảnh của 3_62_3 và amin R-NH₂ nêu trong bảng dưới đây thay cho tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat ở bước 3 của quá trình tổng hợp, thu được hợp chất từ 3_80_8 đến 3_82_8.



	amin (R-NH ₂)	sản phẩm
3.80		 3_80_8
3.81		 3_81_8
3.82		 3_82_8

3.83. tert-butyl [{4-[3-amino-2-(aminooxy)-3-oxopropoxy]phenyl}(imino)-methyl]carbamate



Bước 1: Metyl 3-{4-[N-(tert-butoxycarbonyl)carbamimidoyl]phenoxy}-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)oxy]propanoat (3_83_1)

Diisopropyl azodicarboxylat (0,39g, 2,41mmol) được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp bao gồm metyl 3-{4-[N-(tert-butoxycarbonyl)carbamimidoyl]phenoxy}-2-hydroxypropanoat 3_45_5 (0,68g, 2,01mmol), N-hydroxyphthalimit (PhthN-OH, 0,68g, 2,01mmol) và triphenylphosphin (0,63g, 2,41mmol) trong tetrahydrofuran. Sau khi thêm xong, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_83_1 (1,0g, hiệu suất 100%) dưới dạng bột màu vàng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 3,77 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,85 (s, 4H), 7,92 (d, J = 8,2Hz, 2H).

MS (m/z , ES^+): 484,17

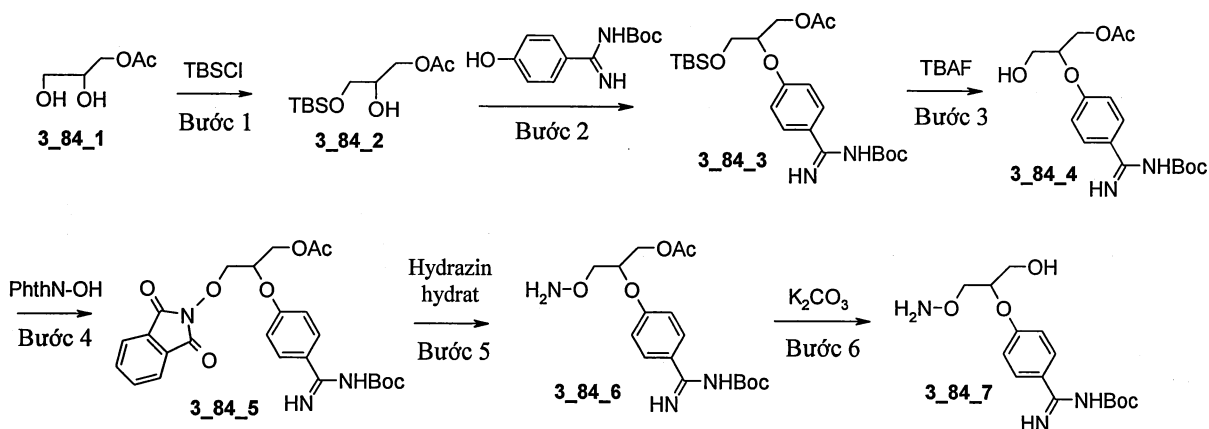
Bước 2: tert-butyl [4-{3-amino-2-(aminooxy)-3-oxopropoxy}phenyl]- (imino)metylcarbamate (3_83_2)

Hợp chất 3_83_1 (1,0g, 4,29mmol) được hòa tan trong dung dịch amoniac 7N trong metanol (10ml), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ và lọc. Phần lọc được cô để tạo ra hợp chất 3_83_2 (0,7g, hiệu suất 100%), hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 4,20–4,50(m, 3H), 6,40 (br. s, 2H), 6,97 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,85 (s, 4H), 7,92 (d, J = 8,2Hz, 2H).

MS (m/z , ES $^+$): 339,11.

3.84. tert-butyl [(4-{[1-(aminooxy)-3-hydroxypropan-2-yl]oxy}phenyl)-(imino)methyl]carbamate



Bước 1: 3-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-hydroxypropyl axetat (3_84_2)

Tert-butyldimethylclosilan (TBSCl, 28,2g, 180,1mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp bao gồm hợp chất 3_84_1 (27g, 189,6 mmol; ref.: J. Med. Chem, 1989, 2104-2110), triethylamin (36,9ml, 265,4mmol) và 4-dimethylaminopyridin (1,38g, 11,4mmol) trong diclometan (250ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc và phân lọc được cô. Bã được hòa tan trong EtOAc, lọc lần nữa để loại bỏ chất rắn bất kỳ, và phân lọc được cô để tạo ra bã, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng 30% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất 3_84_2 (22g, hiệu suất 46%) dưới dạng dầu.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 0,07 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 2,08 (s, 3H), 2,49 (d, J =5,5Hz, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,82-3,93 (m, 1H), 4,04-4,21 (m, 2H).

Bước 2: 2-{4-[N-(tert-butoxycarbonyl)carbamimidoyl]phenoxy}-3-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}propyl axetat (3_84_3)

Triphenylphosphin (4,33g, 16,53mmol) được cho vào hỗn hợp bao gồm hợp chất 3_84_2 (3,5g, 14,11mmol) và tert-butyl [(4-hydroxyphenyl)(imino)-methyl]carbamate (3,26g, 13,78mmol) trong tetrahydrofuran (100ml), và diisopropyl azodicarboxylate (4,17ml, 20,67mmol) ở 0 °C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô để tạo ra bã, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng 30% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất 3_84_3 (6,5g, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 0,09 (m, 6H), 0,87 (s, 9H), 1,55 (s, 9H), 2,04 (s, 3H), 3,75-3,86 (m, 2H), 4,25-4,41 (m, 2H), 4,51-4,64 (m, 1H), 6,98 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,0Hz, 2H).

Bước 3: 2-{4-[N-(tert-butoxycarbonyl)carbamimidoyl]phenoxy}-3-hydroxypropyl axetat (3_84_4)

Tetra-n-butylamoni florua (TBAF, 1N trong tetrahydrofuran, 39,9ml, 39,9mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_84_3 (9,3g, 19,9mmol) trong tetrahydrofuran (100ml) trong điều kiện làm lạnh, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và cô để tạo ra bã, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_84_4 (3,6g, hiệu suất 51%) dưới dạng gôm.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,55 (s, 9H), 2,06 (s, 3H), 3,85 (dd, J = 5,1, 2,3Hz, 2H), 4,24-4,32 (m, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,62 (t, J = 5,1Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,84 (d, J = 9,0Hz, 2H).

Bước 4: 2-{4-[N-(tert-butoxycarbonyl)carbamimidoyl]phenoxy}-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)oxy]propyl axetat (3_84_5)

Diisopropyl azodicarboxylate (3,11ml, 15,42mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_84_4 (3,62g, 10,28mmol), N-hydroxyphthalimide (PhthN-OH, 2,34g, 14,39mmol) và triphenylphosphin (3,50g, 13,36mmol) trong tetrahydrofuran (100ml) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp này được cô, chiết bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô để tạo ra bã, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_84_5 (3,4g, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,54 (s, 9H), 2,08 (s, 3H), 4,41-4,50 (m, 4H), 4,91-5,00 (m, 1H), 6,98 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,70-7,86 (m, 6H).

Bước 5: 3-(aminooxy)-2-{4-[N-(tert-butoxycarbonyl)carbamimidoyl]-phenoxy}propyl axetat (3_84_6)

Hydrazin monohydrat (0,34g, 6,84mmol) được cho vào dung dịch chứa 3_84_5 (3,4g, 6,84mmol) trong etanol khan (40ml) trong điều kiện làm lạnh và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và lọc và phần lọc được cô để tạo ra hợp chất thô 3_84_6 (2,4g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

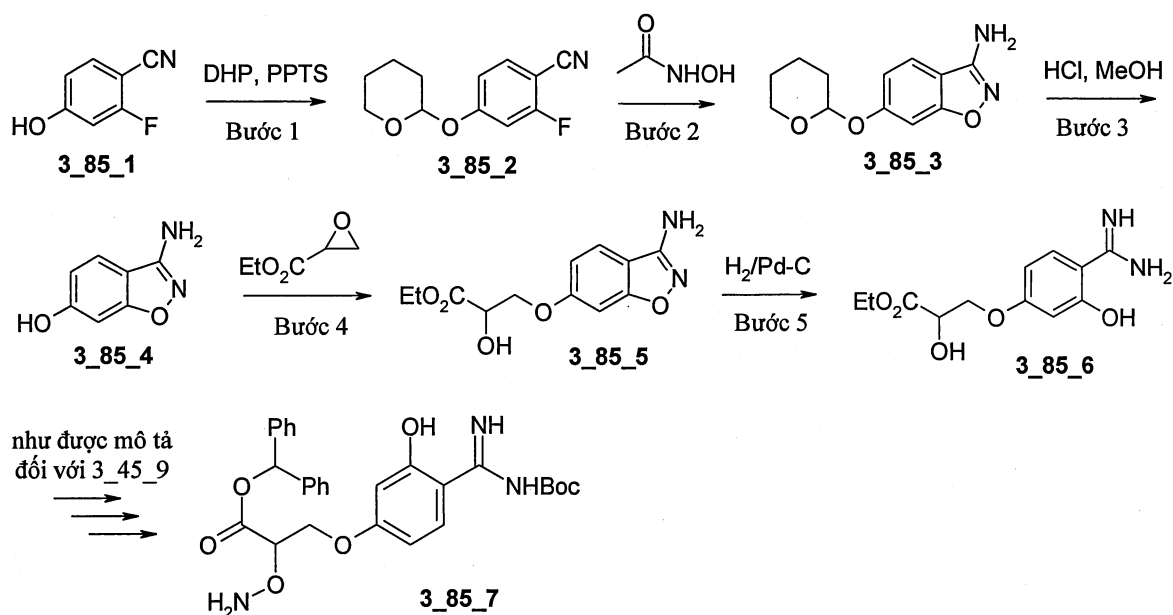
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,55 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 3,81-3,94 (m, 2H), 4,26-4,37 (m, 2H), 4,82-4,87 (m, 1H), 7,04 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,0Hz, 2H).

Bước 6: tert-butyl [(4-{[1-(aminooxy)-3-hydroxypropan-2-yl]oxy}phenyl)-(imino)methyl]carbamate (3_84_7)

Kali cacbonat (0,9g, 6,53mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_84_6 (2,4g, 6,53mmol) trong metanol khan (40ml) trong điều kiện làm lạnh và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 1 giờ, cô, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc và phần lọc được cô để tạo ra hợp chất 3_84_7 (1,57g, hiệu suất 74%) dưới dạng gôm, gôm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,42 (s, 9H), 3,56 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 4,62 (t, J = 5,2Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 7,02 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,4Hz, 2H).

3.85. Diphenylmetyl 2-(aminooxy)-3-{3-hydroxy-4-[N-(tert-butoxy-carbonyl)-carbamimidoyl]-phenoxy}-propanoat



Bước 1: 2-flu-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)benzonitril (3_85_2)

3,4-dihydro-2H-pyran (DHP, 7,20ml, 79,12mmol) được cho vào hỗn hợp bao gồm 2-flu-4-hydroxy-benzonitril (5,42g, 39,56mmol) và pyridi p-toluensulfonat (PPTS, 170mg, 0,68mmol) trong diclometan khan (100ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_85_2 (8,9g, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu trong suốt.

Bước 2: 6-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-benzo[d]isoxazol-3-ylamin (3_85_3)

Kali tert-butoxit (8,96g, 80mmol) được thêm vào thành nhiều phần vào dung dịch chứa N-hydroxy axetamid (6,00g, 80mmol) trong N,N-dimetylformamid (40ml). Sau khi thêm xong, hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch chứa 2-flu-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)benzonitril 3_85_2 (8,90g, 40mmol) trong N,N-dimetylformamid (20ml) được thêm vào và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ và cô. Bã được pha loãng bằng etyl axetat (200ml), rửa bằng nước (20ml) và nước muối (20ml), làm khô và cô. Bã được

tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_85_3 (6,5g, hiệu suất 69%).

Bước 3: 3-amino-1,2-benzoxazol-6-ol (3_85_4)

Dung dịch axit clohydric 1N (10ml) được cho vào dung dịch chứa 6-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-benzo[d]isoxazol-3-ylamin 3_85_3 (6,5g, 27,77mmol) trong metanol (30ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và cô. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_85_4 (4,10g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 6,20 (br. s, 2H), 6,70 (m, 2H), 7,59 (d, J = 9,4Hz, 1H), 10,05 (br. s, 1H).

Bước 4: 3-[(3-amino-1,2-benzoxazol-6-yl)oxy]-2-hydroxypropanoat (3_85_5)

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 3_85_4 (7,31g, 63mmol) và kali cacbonat (11,60g, 84mmol) trong axetonitril khan (40ml) được hồi lưu trong 5 giờ và lọc. Phần lọc được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 3_85_5 (1,43g, hiệu suất 26%) dưới dạng gồm dính.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,27 (t, J = 9,5Hz, 3H), 3,20 (d, J = 2Hz, 1H), 4,20–4,40 (m, 4H), 4,59 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,6Hz, 1H).

Bước 5: 3-(4-carbamimidoyl-3-hydroxyphenoxy)-2-hydroxypropanoat (3_85_6)

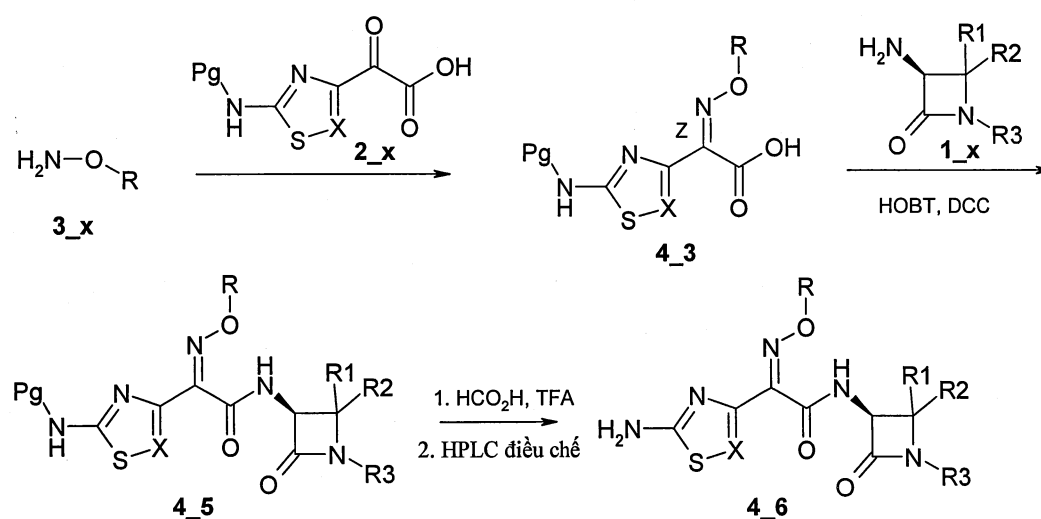
5% paladi trên than (140mg) được cho vào dung dịch đã được loại khí chứa hợp chất 3_85_5 (330mg, 1,24mmol) trong metanol (30ml). Hỗn hợp này được khuấy dưới áp suất hydro có sử dụng bóng hydro trong 2 giờ và lọc qua đệm xelit. Phần lọc được cô để tạo ra hợp chất 3_85_6 (310mg, hiệu suất 93%).

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 1,23 (t, J = 8,8Hz, 3H), 4,20–4,30 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 6,15 (d, J = 9,2Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,43 (d, J = 9,2Hz, 1H).

MS (ES^+): 269,10 (theo thực nghiệm: 268,11).

Theo phương pháp tương tự được mô tả trên đây trong phần 3.45 nhưng sử dụng hợp chất trung gian 3_85_6 thay cho hợp chất 3_45_4, thu được hợp chất 3_85_7.

4. Tạo oxim, phản ứng kết hợp và loại nhóm bảo vệ



Ketoaxit 2_x (1,7mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 3_x (1,7mmol) trong etanol khan (30ml) và clorofom (10ml) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô dưới áp suất giảm. Bã được kết tinh lại bằng etanol hoặc tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra hợp chất 4_3 (24%, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Dixyclohexylcarbodiimide (DCC, 0,29g, 1,41mmol) và 1-hydroxy-benzotriazol (HOBT, 0,14g, 1,41mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 4_3 (0,706mmol) trong N,N-dimetylformamit (15ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, 3-amino-azetidin-2-on 1_x (1,06mmol) được thêm vào, tiếp đó là natri bicacbonat (0,23g, 2,8mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô dưới áp suất giảm ở 40°C . Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa

giải bằng 5-10% metanol trong diclometan để tạo ra hợp chất 4_5 (8%, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Dung dịch chứa hợp chất 4_5 (0,42mmol) trong dung dịch axit formic 90% (15ml) hoặc axit trifloaxetic/diclometan (1:1, 10ml) được khuấy ở 40°C trong 40 phút. Sau khi cô đến khô dưới áp suất giảm, bã được khuấy với nước (20ml) trong 20 phút. Sau khi lọc, phần lọc được làm đông khô nhanh để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 4_6 (hiệu suất 5%-78%) dưới dạng format hoặc muối TFA là chất rắn không màu.

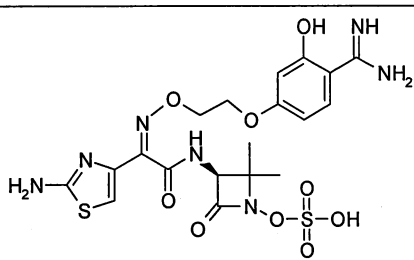
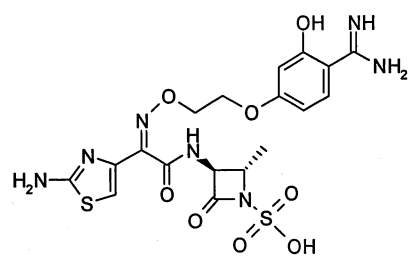
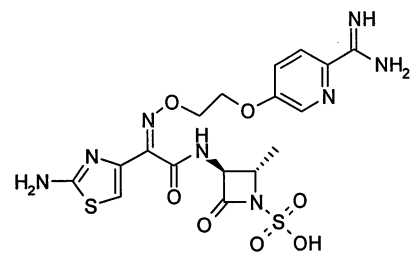
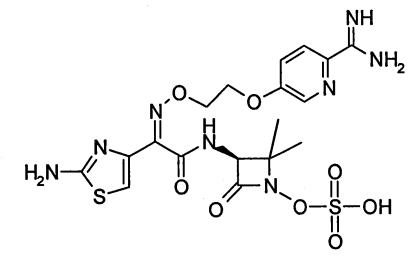
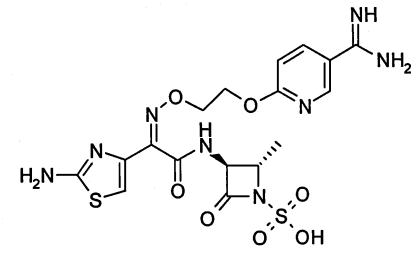
Hợp chất 4_6 của Ví dụ 1-111 được điều chế theo phương pháp được mô tả chi tiết trên đây. Hợp chất của Ví dụ 38 được điều chế bằng cách xử lý hợp chất của Ví dụ 24 bằng isopropyl formimidat hydroclorua với sự có mặt của kali cacbonat (điều kiện, ví dụ, xem US 2009/0012054). Hợp chất của Ví dụ 43 được điều chế bằng cách xử lý hợp chất của Ví dụ 39 bằng etanimidoat hydroclorua với sự có mặt của kali cacbonat (điều kiện, ví dụ, xem US 2009/0012054). Hợp chất của Ví dụ 46 được điều chế bằng cách oxy hóa hợp chất của Ví dụ 81 bằng chất phản ứng Jones (điều kiện, ví dụ, xem Kenneth Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones và B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc., 1946, 39-45). Hợp chất của Ví dụ 87 được điều chế bằng cách oxy hóa hợp chất của Ví dụ 112 bằng chất phản ứng Jones (điều kiện, ví dụ, xem Kenneth Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones và B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc., 1946, 39-45), tiếp đó là loại nhóm bảo vệ chuẩn và tách bằng phương pháp HPLC.

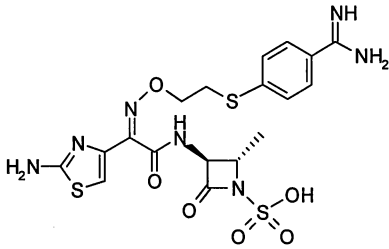
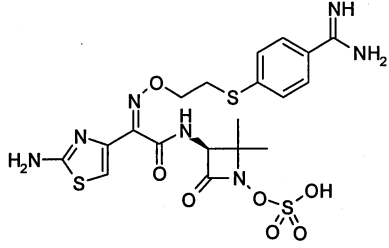
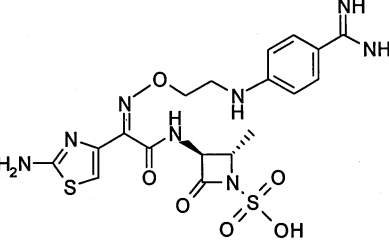
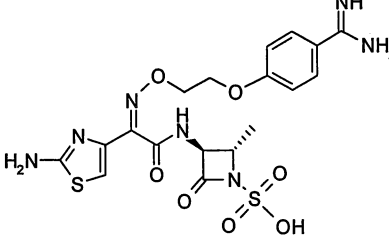
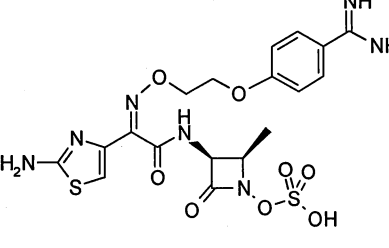
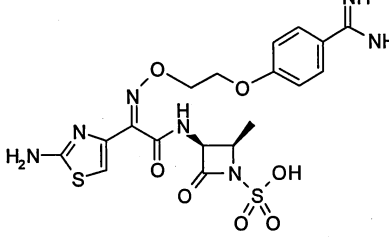
Hợp chất của Ví dụ 78 được điều chế bằng cách xử lý hợp chất của Ví dụ 24 bằng diisopropyletylamin, tiếp đó là di-tert-butyl [(Z)-1H-pyrazol-1-yl-metylyliden]biscarbamat ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ (điều kiện, ví dụ, xem WO 2009/49028 A1). Hợp chất của Ví dụ 60 được điều chế bằng cách xử lý hợp chất của Ví dụ 59 bằng axit formic là chất formyl hóa. Hợp chất của Ví

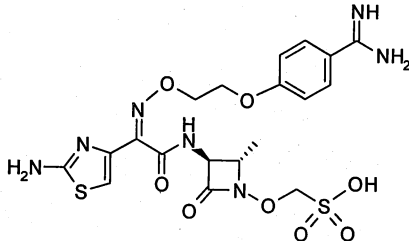
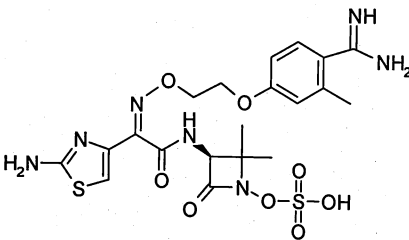
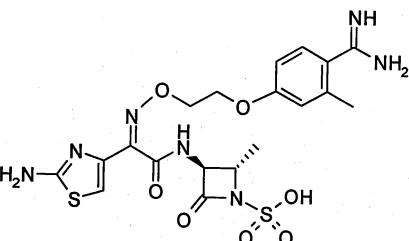
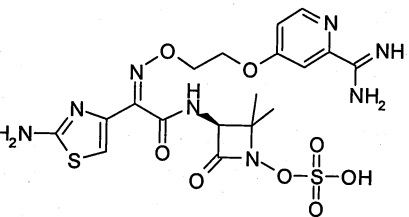
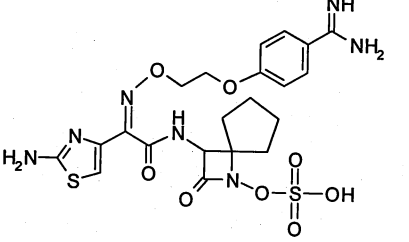
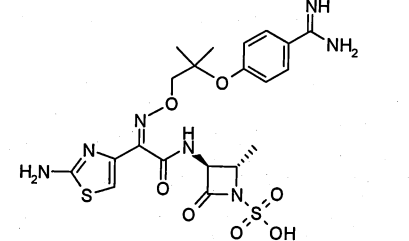
dụ 63 được điều chế bằng cách xử lý hợp chất của Ví dụ 64 bằng axit formic là chất formyl hóa.

Để thuận tiện cho người đọc, cấu trúc của các hợp chất cuối cùng cũng như khối tiêu chuẩn được sử dụng (1_x, 2_x và 3_x) được thể hiện trong Bảng 3, tiếp đó là số liệu phân tích đối với tất cả các ví dụ.

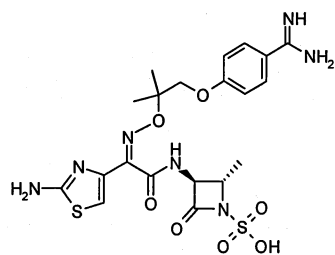
Bảng 3. Cấu trúc của hợp chất cuối cùng và khối tiêu chuẩn được sử dụng

Ví dụ	Cấu trúc	BB 1 (1_x)	BB 2 (2_x)	BB 3 (3_x)
1		1_5_11	2_1_1	3_44_6
2		1_1_1	2_1_1	3_44_6
3		1_1_1	2_1_1	3_32_5
4		1_5_11	2_1_1	3_32_5
5		1_1_1	2_1_1	3_34_5

6		1_1_1	2_1_1	3_10_6
7		1_5_11	2_1_1	3_10_6
8		1_1_1	2_1_1	3_25_6
9		1_1_1	2_1_1	3_01_6
10		1_4_7	2_1_1	3_01_6
11		1_3_1	2_1_1	3_01_6

12		1_6_9	2_1_1	3_01_6
13		1_5_11	2_1_1	3_46_3
14		1_1_1	2_1_1	3_46_3
15		1_5_11	2_1_1	3_47_5
16		1_8_8	2_1_1	3_01_6
17		1_1_1	2_1_1	3_37_7

18

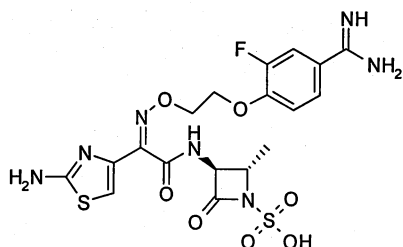


1_1_1

2_1_1

3_36_8

19

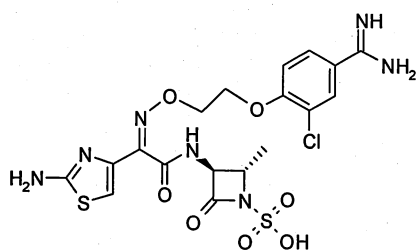


1_1_1

2_1_1

3_06_6

20

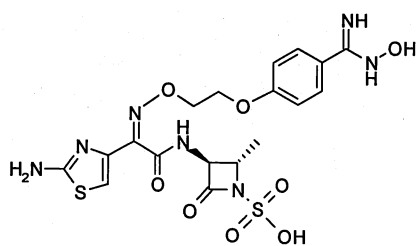


1_1_1

2_1_1

3_04_6

21

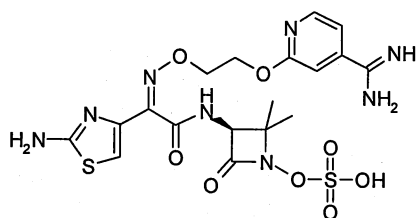


1_1_1

2_1_1

3_23_5

22

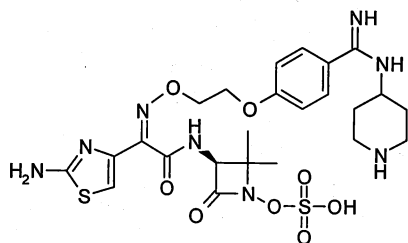


1_5_11

2_1_1

3_48_5

23

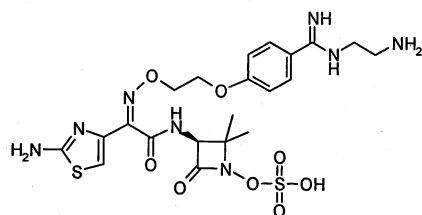


1_5_11

2_1_1

3_51_5

24

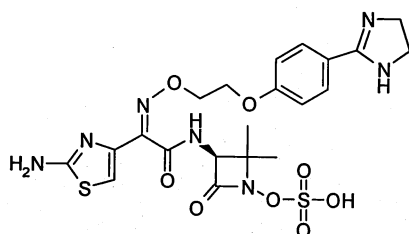


1_5_11

2_1_1

3_15_6

25

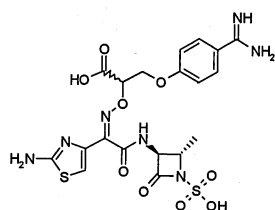


1_5_11

2_1_1

3_50_4

26A



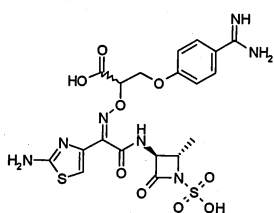
1_1_1

2_1_1

3_45_9

Epimer A

26B



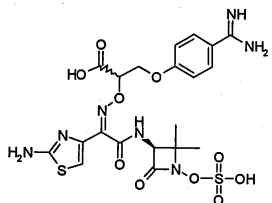
1_1_1

2_1_1

3_45_9

Epimer B

27A



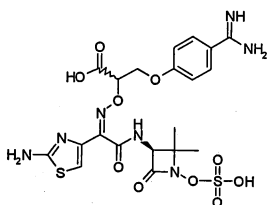
1_5_11

2_1_1

3_45_9

Epimer A

27B

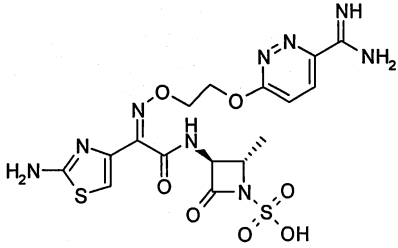
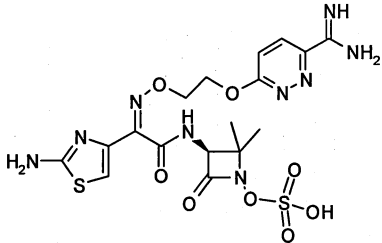
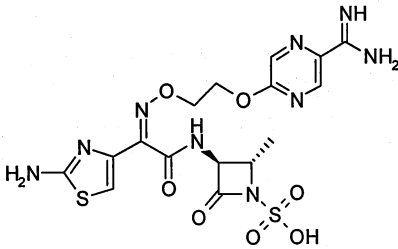
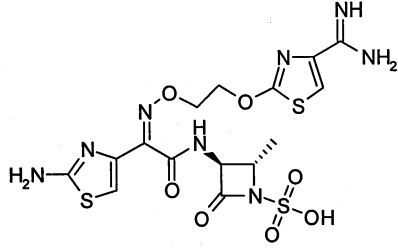
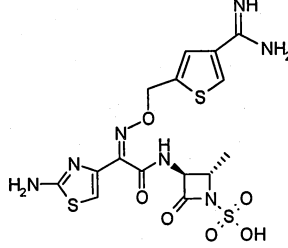
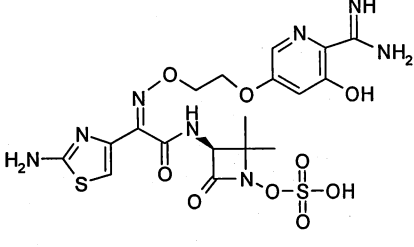


1_5_11

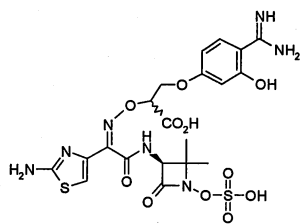
2_1_1

3_45_9

Epimer B

28		1_1_1	2_1_1	3_30_6
29		1_5_11	2_1_1	3_30_6
30		1_1_1	2_1_1	3_31_6
31		1_1_1	2_1_1	3_38_11
32		1_1_1	2_1_1	3_27_6
33		1_5_11	2_1_1	3_49_7

34A



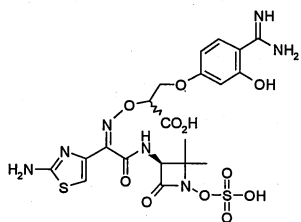
Epimer A

1_5_11

2_1_1

3_85_7

34B



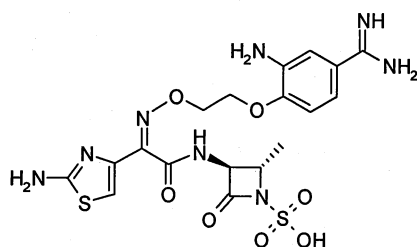
Epimer B

1_5_11

2_1_1

3_85_7

35

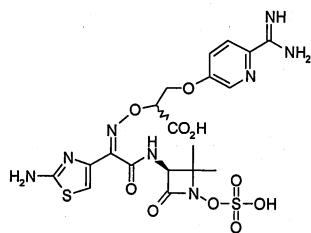


1_1_1

2_1_1

3_28_7

36A



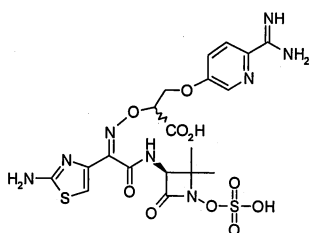
Epimer A

1_5_11

2_1_1

3_60_7

36B



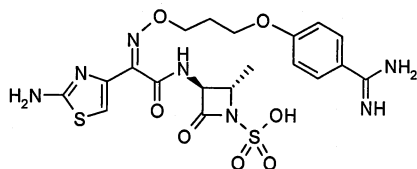
Epimer B

1_5_11

2_1_1

3_60_7

37

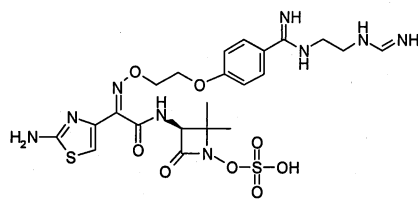


1_1_1

2_1_1

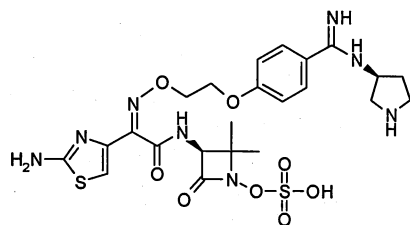
3_07_6

38



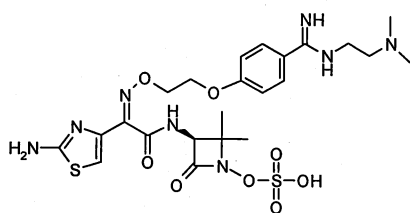
từ ví dụ 24

39



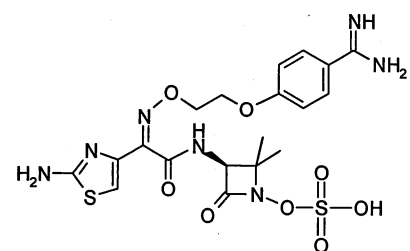
1_5_11 2_1_1 3_52_5

40



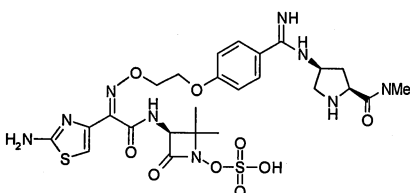
1_5_11 2_1_1 3_19_6

41



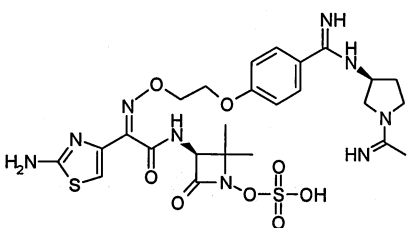
1_5_11 2_1_1 3_01_6

42



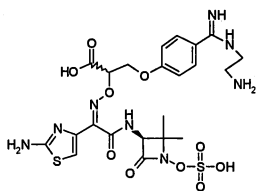
1_5_11 2_1_1 3_53_5

43



từ ví dụ 39

44A



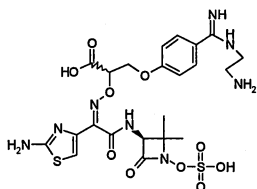
1_5_11

2_1_1

3_59_3

Epimer A

44B



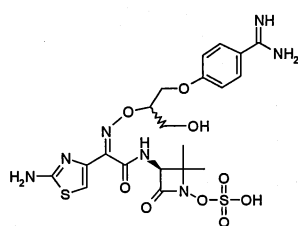
1_5_11

2_1_1

3_59_3

Epimer B

45A



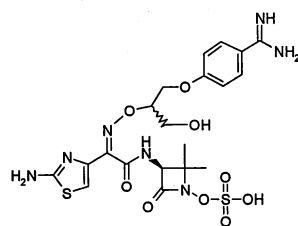
1_5_11

2_1_1

3_61_7

Epimer A

45B



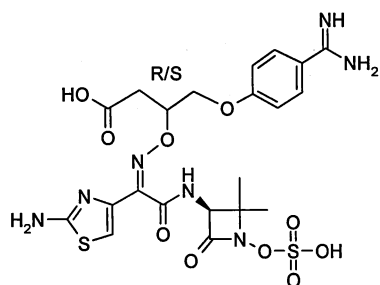
1_5_11

2_1_1

3_61_7

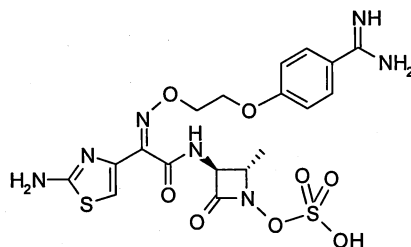
Epimer B

46



từ ví dụ 81 (mixture of epimes)

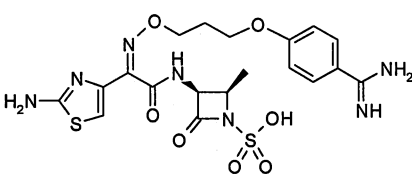
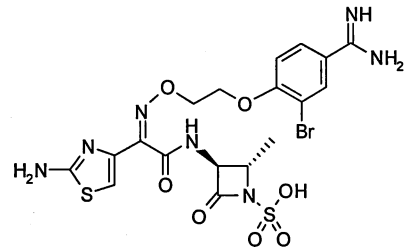
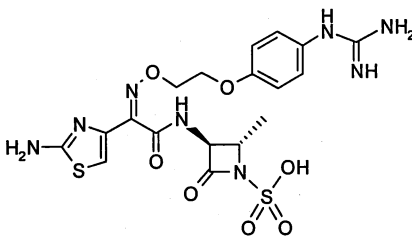
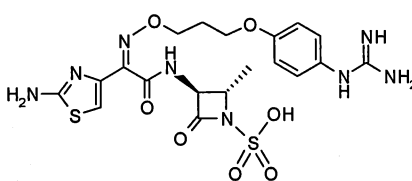
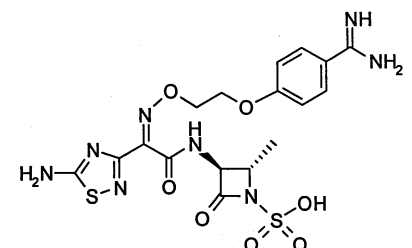
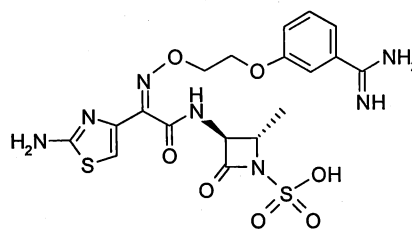
47

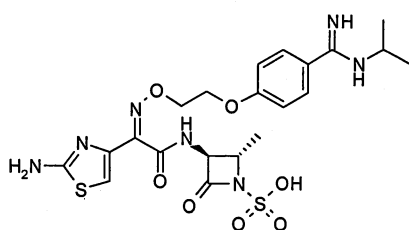
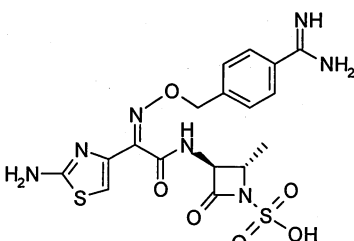
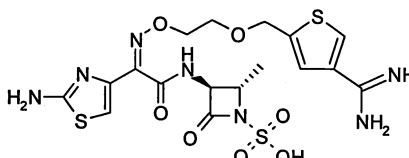
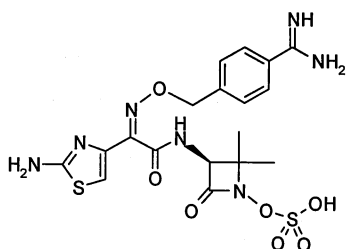
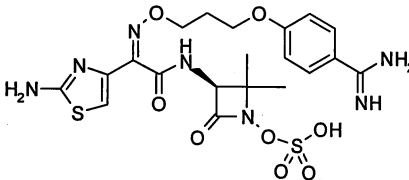
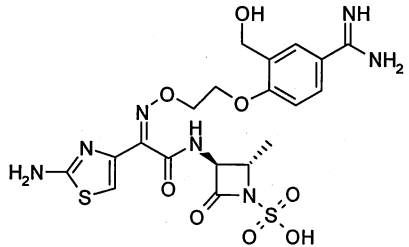


1_2_1

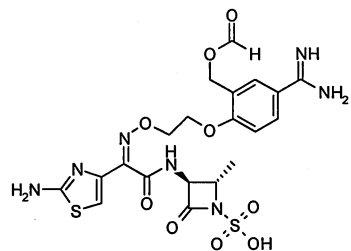
2_1_1

3_01_6

48		1_3_1	2_1_1	3_07_6
49		1_1_1	2_1_1	3_02_6
50		1_1_1	2_1_1	3_08_6
51		1_1_1	2_1_1	3_09_6
52		1_1_1	2_2_1	3_01_6
53		1_1_1	2_1_1	3_03_6

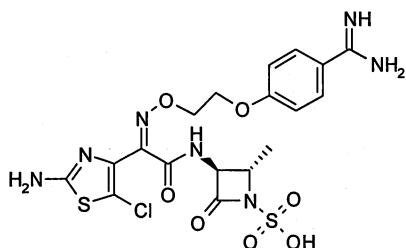
54		1_1_1	2_1_1	3_11_6
55		1_1_1	2_1_1	3_24_5
56		1_1_1	2_1_1	3_26_5
57		1_5_11	2_1_1	3_24_5
58		1_5_11	2_1_1	3_07_6
59		1_1_1	2_1_1	3_29_5

60



từ ví dụ 59

61

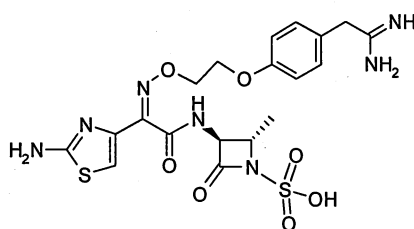


1_1_1

2_3_1

3_01_6

62

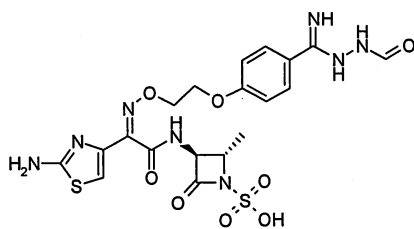


1_1_1

2_1_1

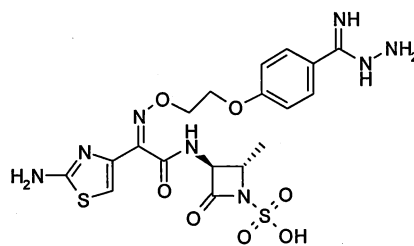
3_05_6

63



từ ví dụ 64

64

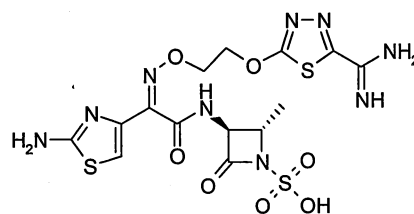


1_1_1

2_1_1

3_35_5

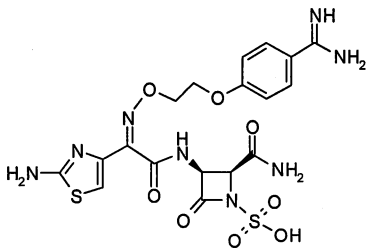
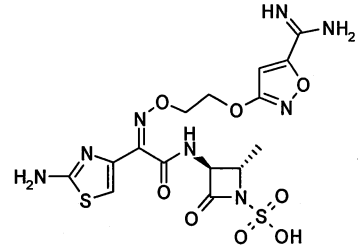
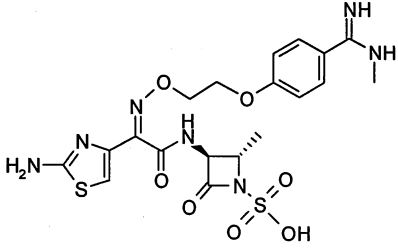
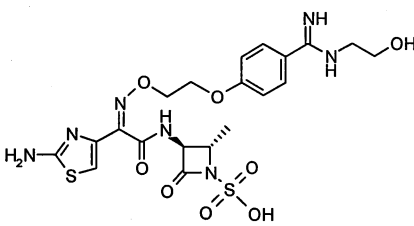
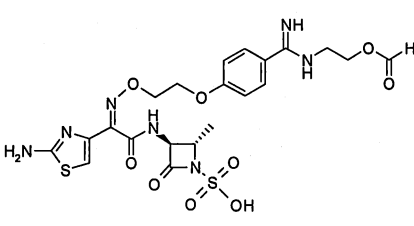
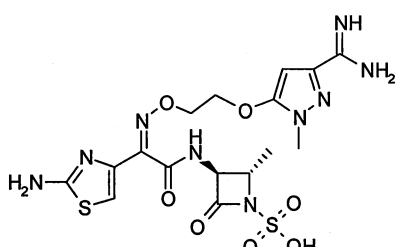
65



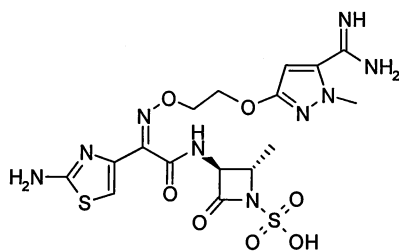
1_1_1

2_1_1

3_39_10

66		1_9_1	2_1_1	3_01_6
67		1_1_1	2_1_1	3_40_10
68		1_1_1	2_1_1	3_12_6
69		1_1_1	2_1_1	3_13_6
70		1_1_1	2_1_1	3_14_7
71		1_1_1	2_1_1	3_42_10

72

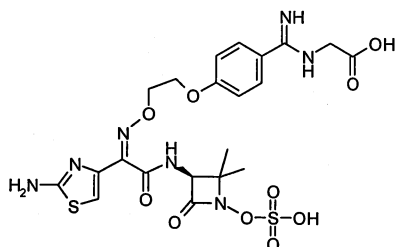


1_1_1

2_1_1

3_41_10

73

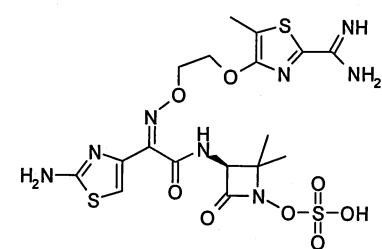


1_5_11

2_1_1

3_20_6

74

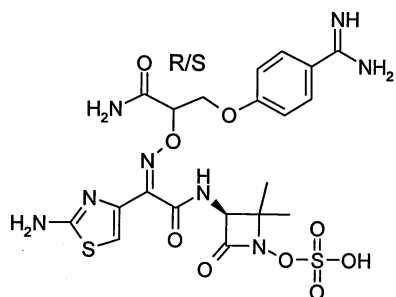


1_5_11

2_1_1

3_43_10

75

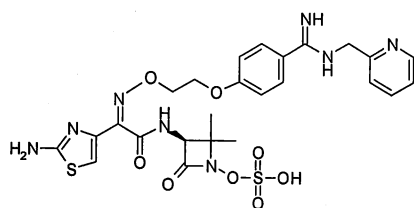


1_5_11

2_1_1

3_83_2

76

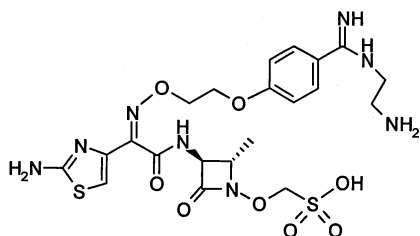


1_5_11

2_1_1

3_17_6

77

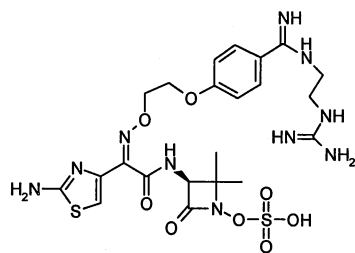


1_6_9

2_1_1

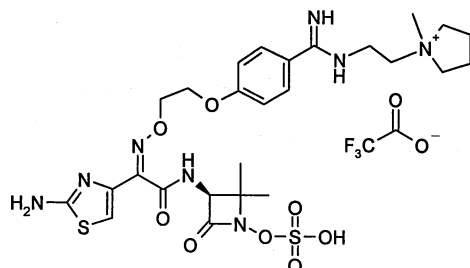
3_15_6

78



từ ví dụ 24

79

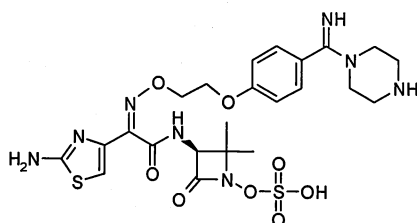


1_5_11

2_1_1

3_54_5

80

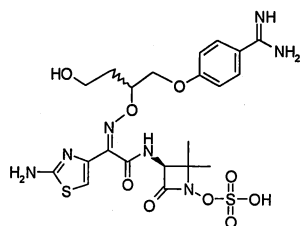


1_5_11

2_1_1

3_18_6

81A



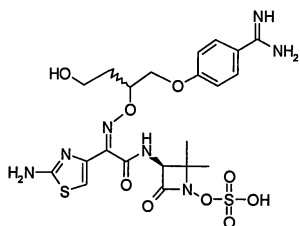
1_5_11

2_1_1

3_58_8

Epimer A

81B



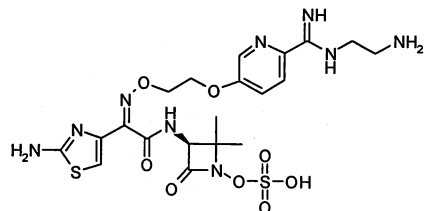
1_5_11

2_1_1

3_58_8

Epimer B

82

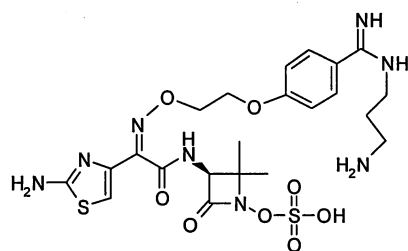


1_5_11

2_1_1

3_33_5

83

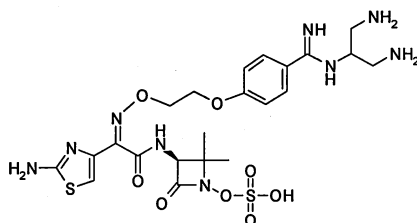


1_5_11

2_1_1

3_16_6

84

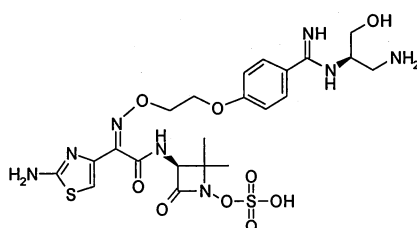


1_5_11

2_1_1

3_21_6

85

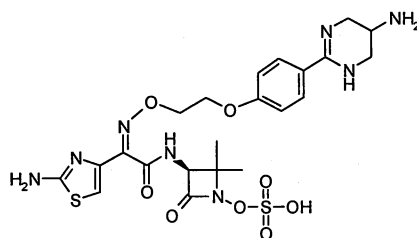


1_5_11

2_1_1

3_22_6

86

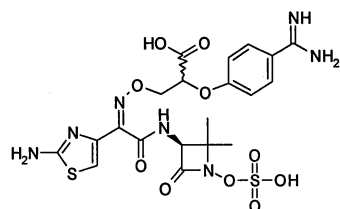


1_5_11

2_1_1

3_55_5

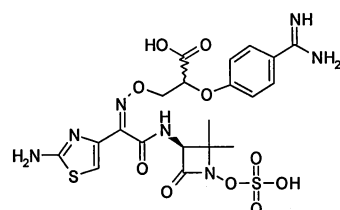
87A



từ ví dụ 112

Epimer A

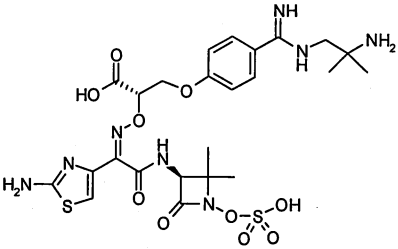
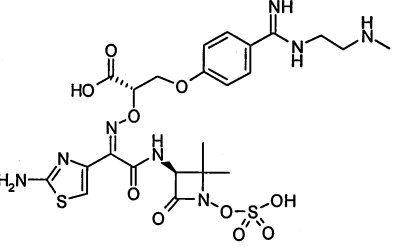
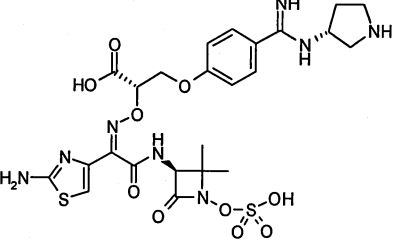
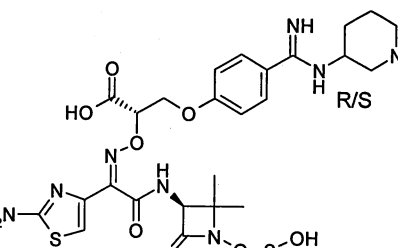
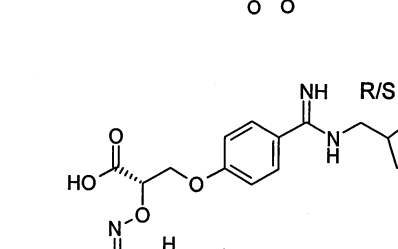
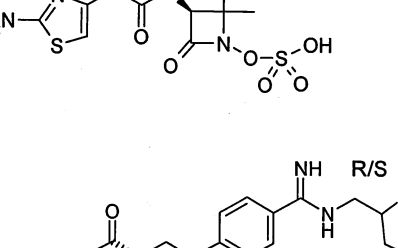
87B



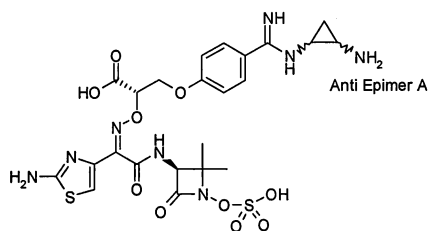
từ ví dụ 112

Epimer B

88		1_5_11	2_1_1	3_72_8
89		1_5_11	2_1_1	3_73_8
90		1_7_5	2_1_1	3_01_6
91		1_5_11	2_1_1	3_56_5
92		1_5_11	2_1_1	3_57_8
93		1_5_11	2_1_1	3_66_8

- 94  1_5_11 2_1_1 3_69_8
- 95  1_5_11 2_1_1 3_65_8
- 96  1_5_11 2_1_1 3_67_8
- 97  1_5_11 2_1_1 3_74_8
- 98  1_5_11 2_1_1 3_75_8
- 99  1_5_11 2_1_1 3_78_8

100A

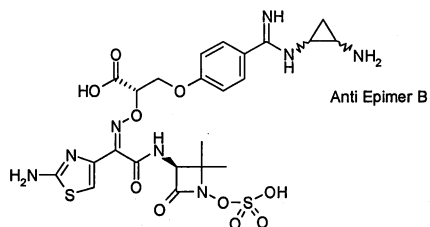


1_5_11

2_1_1

3_63_8

100B

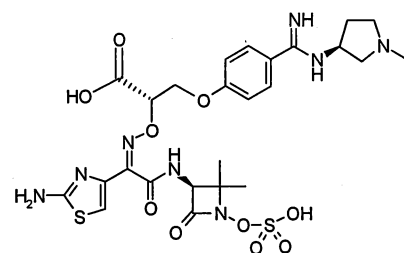


1_5_11

2_1_1

3_63_8

101

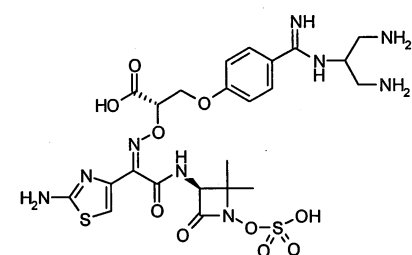


1_5_11

2_1_1

3_76_8

102

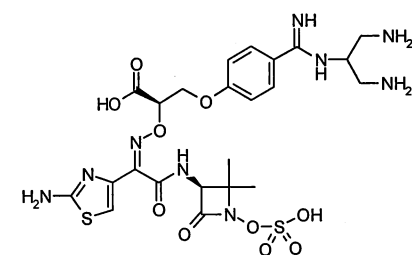


1_5_11

2_1_1

3_70_8

103

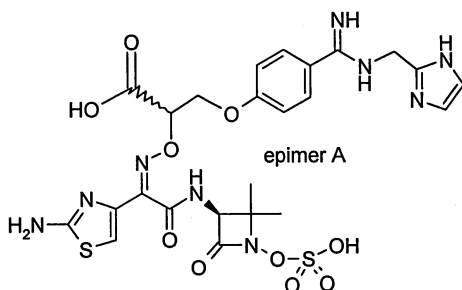


1_5_11

2_1_1

3_80_8

104



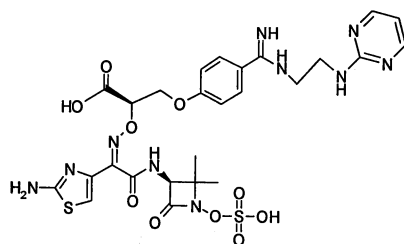
1_5_11

2_1_1

3_71_8

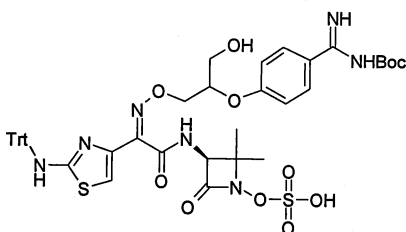
105	 epimer B	1_5_11	2_1_1	3_81_8
106	 R/S	1_5_11	2_1_1	3_77_8
107		1_5_11	2_1_1	3_64_8
108		1_5_11	2_1_1	3_62_8
109		1_5_11	2_1_1	3_68_8
110		1_5_11	2_1_1	3_79_8

111



1_5_11 2_1_1 3_82_8

112



1_5_11 2_1_1 3_84_7

Số liệu phân tích đối với các hợp chất (cấu trúc được thể hiện trên đây) thu được từ các Ví dụ 1-112:

Ví dụ 1

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoyl-3-hydroxyphenoxy)ethoxy]imino}-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,23 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,19 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,57 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,21 (br s, 2H), 7,57 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 9,49 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_9\text{S}_2$: 558,11. Theo thực nghiệm: 558,14.

HPLC: 98,63%.

Ví dụ 2

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoyl-3-hydroxyphenoxy)ethoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,33 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 3H), 3,67 (m., 1H), 4,22 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 6,45 (br. s, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 9,32 (m, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{O}_8\text{S}_2$: 526,08. Theo thực nghiệm: 526,13.

HPLC: 91,43%.

Ví dụ 3

Axit (2S,3S)-3- $\{[(2Z)-2-(2\text{-amino-1,3-thiazol-4-yl})-2-(\{2-[(6\text{-carbamimidoylpyridin-3-yl})\text{oxy}]\text{etoxy}\})\text{imino})\text{axetyl}]\text{amino}\}-2\text{-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic}$

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,35 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 3H), 3,66 (dd, $J = 6,0$ và $2,5\text{Hz}$, 1H), 4,26-4,57 (m, 5H), 6,78 (s, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,9$ và $2,7\text{Hz}$, 1H), 8,26 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 1H), 8,52 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 8,95 (s, 2H), 9,21-9,49 (m, 3H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_2$: 512,09. Theo thực nghiệm: 512,53.

HPLC: 96,60%.

Ví dụ 4

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-($\{2-[(6\text{-carbamimidoylpyridin-3-yl})\text{oxy}]\text{etoxy}\})\text{imino})\text{-N-}[(3\text{S})\text{-}2,2\text{-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl}]\text{etanamit}$

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,23 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,77 (d, $J = 3,9\text{Hz}$, 1H), 4,42 (d, $J = 4,6\text{Hz}$, 3H), 4,59 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,74 (dd, $J = 8,7$ và $2,9\text{Hz}$, 1H), 8,12-8,40 (m, 2H), 8,49 (d, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 9,44 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 3H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_2$: 541,09. Theo thực nghiệm: 541,23.

HPLC: 88,45%.

Ví dụ 5

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(5-carbamimidoylpyridin-2-yl)oxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,33 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 3H), 3,61 (dd, $J = 6,0$ và $2,5\text{Hz}$, 1H), 4,35-4,49 (m, 3H), 4,49-4,71 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,7$ và $2,5\text{Hz}$, 1H), 8,64 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 8,86 (s, 4H), 9,12-9,43 (m, 2H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_2$: 511,08. Theo thực nghiệm: 511,13.

HPLC: 96,6%.

Ví dụ 6

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(4-carbamimidoylphenyl)sulfanyl]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,40 (d, $J = 5,8\text{Hz}$, 3H), 3,28-3,40 (m, 2H), 3,73 (dd, $J = 6,0$ và $2,5\text{Hz}$, 1H), 4,25 (t, $J = 6,2\text{Hz}$, 2H), 4,44 (dd, $J = 7,8$ và $2,3\text{Hz}$, 1H), 6,78 và 8,16 (2s, 1H), 7,22 (br. s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 8,85 (br. s, 2H), 9,26 (s, 2H), 9,21 (s, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_3$: 528,08. Theo thực nghiệm: 527,97.

HPLC: 98,3%.

Ví dụ 7

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(4-carbamimidoylphenyl)sulfanyl]etoxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,29 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 3,38 (t, J = 6,6Hz, 2H), 4,25 (t, J = 6,6Hz, 2H), 4,61 (d, J = 7,8Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,5 (br. s, 2H), 7,55 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,6Hz, 2H), 8,82 (s, 2H), 9,23 (s, 2H), 9,46 (d, J = 7,8Hz, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_3$: 558,09. Theo thực nghiệm: 558,09.

HPLC: 92,85%.

Ví dụ 8

Axit (2S,3S)-3- $\{[(2Z)$ -2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-($\{2$ -[(4-carbamimidoyl-phenyl)amino]etoxy $\}$ imino)axetyl]amino $\}$ -2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,36 (d, J = 6,2Hz, 3H), 3,45 (t, J = 4,8Hz, 2H), 3,66 (dd, J = 6,2 và 2,3Hz, 1H), 4,20 (t, J = 5,0Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 8,0 và 2,5Hz, 1H), 6,66-6,86 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,9Hz, 2H), 8,28 (br. s, 2H), 8,77 (s, 2H), 9,27 (d, J = 7,8Hz, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_2$: 511,12. Theo thực nghiệm: 510,96.

HPLC: 95,40%.

Ví dụ 9

Axit (2S,3S)-3- $\{[(2Z)$ -2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2- $\{[2$ -(4-carbamimidoyl-phenoxy)etoxy]imino $\}$ axetyl]amino $\}$ -2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,33 (d, J = 6,3Hz, 3H), 3,64 (dd, J = 6,1 và 2,7Hz, 2H), 4,34 (d, J = 5,3Hz, 2H), 4,36-4,49 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,8Hz, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,13 (s, 2H), 9,31 (d, J = 9,2Hz, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 512,09. Theo thực nghiệm: 512,13.

HPLC: 99,00%.

Ví dụ 10

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]-imino}-N-[(2R,3S)-2-metyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,11 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 3H), 4,20-4,44 (m, 5H), 4,85-5,04 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 3H), 7,80 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,15 (s, 2H), 9,34 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_8\text{S}_2$: 528,10. Theo thực nghiệm: 527,90.

HPLC: 92,10%.

Ví dụ 11

Axit (2R,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,33 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 3H), 3,64 (dd, $J = 6,0$ và $2,1\text{Hz}$, 1H), 4,33 (br. s, 2H), 4,35-4,47 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 7,15-7,27 (m, 4H), 7,80 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 8,65 (br. s, 2H), 9,12 (br. s, 2H), 9,29 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 510,09. Theo thực nghiệm: 510,02.

HPLC: 95,60%.

Ví dụ 12

Axit {[(2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-yl]oxy}-metansulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,30 (d, $J = 7,8$, 1H), 3,96 (dd, $J = 6,2$ và $1,9\text{Hz}$, 1H), 4,25-4,35 (m, 2H), 4,35-4,47 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 7,11-7,29 (m, 4H), 7,82 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 9,03 (br. s, 4H), 9,25 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₁₉H₂₂N₇O₈S₂: 540,10. Theo thực nghiệm: 540,10.

HPLC: 98,51%.

Ví dụ 13

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoyl-3-methylphenoxy)-etoxy]imino}-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1,23 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,20-4,31 (m, 2H), 4,40 (t, J = 4,3Hz, 2H), 4,59 (d, J = 7,8Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,89-7,06 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,6Hz, 1H), 8,85 (s, 2H), 9,11 (s, 2H), 9,48 (d, J = 7,8Hz, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₀H₂₄N₇O₈S₂: 554,11. Theo thực nghiệm: 554,14.

HPLC: 97,18%.

Ví dụ 14

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoyl-3-methylphenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1,34 (d, J = 6,2Hz, 3H), 2,36 (s, 3 H), 3,60 (dd, J = 6,0 và 2,5Hz, 1H), 4,24-4,31 (m, 2H), 4,35-4,40 (m, 2H), 4,43 (dd, J = 8,2 và 2,7Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,92-7,05 (m, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,6Hz, 1H), 8,90 (br. s, 2H), 9,09 (br. s, 2H), 9,27 (d, J = 8,2Hz, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₁₉H₂₂N₇O₇S₂: 524,10. Theo thực nghiệm: 524,06.

HPLC: 96,56%.

Ví dụ 15

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(2-carbamimidoylpyridin-4-yl)oxy]etoxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,22 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,36 – 4,44 (m, 4H), 4,57 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 9,20 – 9,40 (br. s, 2H), 9,45 (m, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 543,11. Theo thực nghiệm: 543,08.

HPLC: 98,52%.

Ví dụ 16

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]-imino}-N-[2-oxo-1-(sulfooxy)-1-azaspiro[3,4]oct-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,20 – 1,60 (m, 4H), 1,70 – 1,90 (m, 3H), 2,10 – 2,20 (m, 1H), 4,30 (br. s, 2H), 4,40 (br. s, 2H), 4,65 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,80 (d, $J = 9,2\text{Hz}$, 2H), 8,80 (br. s, 2H), 9,10 (br. s, 2H), 9,48 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_8\text{S}_2$: 568,13. Theo thực nghiệm: 568,17.

HPLC: 97,04%.

Ví dụ 17

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)-2-metylpropoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,24-1,47 (d, 3H), 3,71 (br. s, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,44 (br. s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 7,22 (br. s, 2H), 7,77 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 8,96 (br. s, 1H), 9,36 (br. s, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ theo lý thuyết C₂₀H₂₆N₇O₇S₂: 540,13. Theo thực nghiệm: 540,17.

HPLC: 92,38%.

Ví dụ 18

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({[1-(4-carbamimidoyl-phenoxy)-2-metylpropan-2-yl]oxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1,28-1,46 (m, 9H), 3,66 (dd, J = 6,1 và 2,3Hz, 1H), 4,10 (d, J = 1,9Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 7,9 và 2,5Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,09-7,31 (m, 4H), 7,80 (d, J = 8,8Hz, 2H), 8,65 (br. s, 2H), 8,98-9,20 (m, 3H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ theo lý thuyết C₂₀H₂₆N₇O₇S₂: 540,13. Theo thực nghiệm: 540,08.

HPLC: 97,8%.

Ví dụ 19

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1,34 (d, J = 6,0Hz, 3H), 4,27-4,52 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 7,40-7,54 (m, 1H), 7,78 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,80 (br. s, 2H), 9,19 (br. s, 2H), 9,31 (s, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₁₈H₁₉N₇O₇S₂: 528,08. Theo thực nghiệm: 528,06.

HPLC: 97,7%.

Ví dụ 20

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoyl-2-clophenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,35 (d, $J = 5,8\text{Hz}$, 3H), 3,66 (dd, $J = 6,0$ và $2,5\text{Hz}$, 1H), 4,44 (s, 4H), 6,76 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,41 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 7,69-7,89 (m, 1H), 7,96 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 9,28 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 4H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 546,06. Theo thực nghiệm: 546,15.

HPLC: 99,0%.

Ví dụ 21

Axit (2S,3S)-3- $\{[(2Z)$ -2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-($\{2$ -[4-(N-hydroxycarbamimidoyl)phenoxy]etoxy $\}$ imino)axetyl]amino $\}$ -2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,33 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 3H), 3,64 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,40-4,42 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 7,40 (br. s, 2H), 7,68 (d, $J = 9,2\text{Hz}$, 2H), 8,85 (br. s, 1H), 9,20 (br. s, 1H) 9,31 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 10,97 (s, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_8\text{S}_2$: 528,10. Theo thực nghiệm: 528,15.

HPLC: 95,6%.

Ví dụ 22

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-($\{2$ -[(4-carbamimidoylpyridin-2-yl)oxy]etoxy $\}$ imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,23 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,38-4,41 (m, 2H), 4,50-4,54 (m, 2H), 4,58 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 5,0\text{Hz}$, 1H), 8,40 (d, $J = 5,4\text{Hz}$, 1H), 9,30 (br. s, 1H), 9,45 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 543,11. Theo thực nghiệm: 542,98.

HPLC: 91,72%.

Ví dụ 23

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]-2-[(2-{4-[N-(piperidin-4-yl)carbamimidoyl]phenoxy}etoxy)-imino]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,21 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,51-1,57 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,52-2,68 (m, 2H), 3,04-3,13 (m, 2H), 3,66-3,79 (m, 1H), 4,26-4,32 (m, 2H), 4,40-4,43 (m, 2H), 4,58 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,70 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 9,44 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 623,17. Theo thực nghiệm: 622,94.

HPLC: 96,71%.

Ví dụ 24

(2Z)-2-[(2-{4-[N-(2-aminoethyl)carbamimidoyl]phenoxy}etoxy)imino]-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 +TFA): δ 1,18 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,48 (t, $J = 1,7\text{Hz}$, 2H), 3,95 (s, 4H), 4,29-4,45 (m, 2H), 4,44-4,58 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,14-7,27 (m, 4H), 7,89 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 9,68 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 10,27 (s, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 583,14. Theo thực nghiệm: 583,14

HPLC: 98,64%.

Ví dụ 25

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phenoxy]etoxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 +TFA): δ 1,19 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,94 (s, 4H), 4,33-4,43 (m, 2H), 4,47-4,56 (m, 2H), 4,60 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 7,89 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 9,69 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H), 10,26 (s, 1H), 12,05-12,49 (m, 3H).

MS (ES $^-$) m/z: $[\text{M-H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_8\text{S}_2$: 566,11: Theo thực nghiệm: 566,16

HPLC: 98,64%.

Ví dụ 26

Axit (2S và 2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(2S,3S)-2-metyl-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-(4-carbamidinoyl-phenoxy)propanoic

Epime A

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,29 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 3H), 3,61 (dd, $J = 5,7$ và $2,8\text{Hz}$, 1H), 4,31-4,55 (m, 3H), 4,82 (br. s., 1H), 6,53 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,11-7,30 (m, 4H), 7,78 (d, $J = 9,1\text{Hz}$, 2H), 8,85 (br. s., 2H), 9,08 (br. s., 2H).

MS (ES $^-$) m/z: $[\text{M-H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{O}_9\text{S}_2$: 554,08. Theo thực nghiệm: 554,20.

HPLC: 99,59% (RT: 11,050 phút).

Epime B

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,33 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 3H), 3,75 (br. s., 1H), 4,33-4,58 (m, 3H), 4,85 (br. s., 1H), 6,51 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,15-7,29 (m, 4H), 7,78 (d, $J = 9,1\text{Hz}$, 2H), 8,75-8,91 (m, 2H), 9,09 (s, 2H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₁₉H₂₀N₇O₉S₂: 554,08. Theo thực nghiệm: 554,20.

HPLC: 98,82% (RT: 11,168 phút).

Ví dụ 27

Axit (2S và 2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy]-3-(4-carbamimidoylphenoxy)propanoic

Epime A

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1,10 (s, 3H) 1,40 (s, 3H), 4,40 (m, 2H), 4,60 (d, J = 6,6Hz, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,24 (br. s, 2H), 7,80 (d, J = 8,8Hz, 2H), 8,60 (s, 2H), 9,27 (s, 2H), 9,40 (d, J = 6,6Hz, 1H). ¹⁹F NMR: -74.

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₀H₂₂N₇O₁₀S₂: 584,09. Theo thực nghiệm: 584,08.

HPLC: 97,15%.

Epime B

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1,24 (s, 3H) 1,420 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,60 (d, J = 6,6Hz, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,24 (br. s, 2H), 7,80 (d, J = 8,8Hz, 2H), 8,64 (s, 2H), 9,18 (s, 2H), 9,40 (d, J = 6,6Hz, 1H). ¹⁹F NMR: -74.

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₀H₂₂N₇O₁₀S₂: 584,09. Theo thực nghiệm: 584,08.

HPLC: 97,08%.

Ví dụ 28

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(6-carbamimidoylpyridazin-3-yl)oxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 1,35 (d, J = 6,2Hz, 3H), 3,62 (dd, J = 6,3 và 2,8Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 7,9 và 2,6Hz, 1H), 4,48 (t, J = 4,4Hz, 2H), 4,69-4,85 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,64 (d, J = 9,4Hz, 1H), 8,31 (d, J = 9,4Hz, 1H), 9,26 (d, J = 7,9Hz, 1H).

MS (ES $^-$) m/z: $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2$: 512,51. Theo thực nghiệm: 512,08.

HPLC: 92,31%.

Ví dụ 29

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(6-carbamimidoylpyridazin-3-yl)oxy]-etoxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 1,24 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,45-4,52 (m, 2H), 4,56 (d, J = 7,6Hz, 1H), 4,68-4,84 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,62 (d, J = 9,4Hz, 1H), 8,31 (d, J = 9,4Hz, 1H), 9,23 (br. s., 2H), 9,46 (br. s, 1H), 9,69 (br. s, 2H).

MS (ES $^-$) m/z: $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}_2$: 542,54. Theo thực nghiệm: 542,13.

HPLC: 91,40%.

Ví dụ 30

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(5-carbamimidoylpyrazin-2-yl)oxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,36 (d, J = 6,2Hz, 3H), 3,64 (dd, J = 6,3 và 2,5Hz, 1H), 4,32-4,54 (m, 3H), 4,60-4,77 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 8,58

(d, $J = 1,2\text{Hz}$, 1H), 9,01 (d, $J = 1,2\text{Hz}$, 1H), 9,11 (s, 2H), 9,31 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 9,47 (s, 2H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2$: 512,51. Theo thực nghiệm: 512,20.

HPLC: 95,45%.

Ví dụ 31

Axit (2S,3S)-3- $\{[(2Z)-2-(2\text{-amino-1,3-thiazol-4-yl})-2-(\{2-[(4\text{-carbamidimidoyl-1,3-thiazol-2-yl})\text{oxy}]etoxy\})\text{imino})\text{axetyl}]amino\}$ -2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,37 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 3H), 3,58-3,72 (m, 1H), 4,36-4,55 (m, 3H), 4,64-4,76 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 9,14 (s, 2H), 9,33 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_3$: 517,55. Theo thực nghiệm: 517,23.

HPLC: 98,78%.

Ví dụ 32

Axit (2S,3S)-3- $\{[(2Z)-2-(2\text{-amino-1,3-thiazol-4-yl})-2-(2-[(4\text{-carbamidimidoyl-thiophen-2-yl})\text{metoxy}]\text{imino})\text{axetyl}]amino\}$ -2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,38 (d, $J = 6,2\text{Hz}$, 3H), 3,68 (dd, $J = 6,2$ và $2,6\text{Hz}$, 1H), 4,42 (dd, $J = 7,9$ và $2,6\text{Hz}$, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 1,5\text{Hz}$, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,17 (s, 2H), 9,34 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_3$: 488,54. Theo thực nghiệm: 488,00.

HPLC: 95,07%.

Ví dụ 33

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(6-carbamimidoyl-5-hydroxypyridin-3-yl)oxy]etoxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,23 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,34 (t, J = 4,4Hz, 2H), 4,44 (t, J = 4,1Hz, 2H), 4,60 (d, J = 8,2Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,97 (d, J = 2,6Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,84 (s, 2H), 9,45 (d, J = 7,9Hz, 1H).

MS (ES $^-$) m/z: [M-H] $^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_9\text{S}_2$: 557,55. Theo thực nghiệm: 557,08.

HPLC: 94,21%.

Ví dụ 34

Axit (2S và 2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy]-3-(4-carbamimidoyl-3-hydroxyphenoxy)propanoic

Epime A

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,19 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 4,30 – 4,40 (m, 2H), 4,60 (d, J = 8,4Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,25 (br s, 2H), 7,57 (d, J = 9,2Hz, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,82 (s, 2H), 9,40 (d, J = 8,4Hz, 1H), 11,29 (s, 1H). ^{19}F NMR: -74ppm.

MS (ES $^-$) m/z: [M-H] $^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_{11}\text{S}_2$: 600,08. Theo thực nghiệm: 600,06.

HPLC: 91,6%.

Epime B

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,24 (s, 3H) 1,420 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,60 (d, J = 6,6Hz, 1H), 5,0 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,24 (br s, 2H), 7,80 (d, J = 8,8Hz, 2H), 8,64 (s, 2H), 9,18 (s, 2H), 9,40 (d, J = 6,6Hz, 1H). ^{19}F NMR: -74ppm.

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₀H₂₂N₇O₁₁S₂: 600,08. Theo thực nghiệm: 600,06.

HPLC: 95,4%.

Ví dụ 35

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-{[2-(2-amino-4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]-imino}-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 1,32 (d, J = 6,4Hz, 3H), 3,52-3,69 (m, 1H), 4,25-4,35 (m, 2H), 4,37-4,50 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,92-7,12 (m, 3H), 8,56 (s, 2H), 8,99 (s, 2H), 9,32 (d, J = 7,3Hz, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₁₈H₂₁N₈O₇S₂: 525,55. Theo thực nghiệm: 525,16.

HPLC: 98,17%.

Ví dụ 36

Axit (2S và 2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy]-3-[(6-carbamimidoylpyridin-3-yl)oxy]propanoic

Epime A

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1,21 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 4,56 (m, 2H), 4,66 (d, J = 8,6Hz, 1H), 4,76-4,98 (br, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8 và 2,9Hz, 2H), 8,25 (d, J = 8,6Hz, 1H), 8,53 (s, J = 2,3Hz, 1H), 9,09 (br. s, 2H), 9,34 (br. s, 2H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₁₉H₂₂N₈O₁₀S₂: 585,10. Theo thực nghiệm: 585,15.

HPLC: 92,9%.

Epime B

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,28 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 4,35-4,49 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 4,72-4,91 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,80 (d, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 8,25 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 8,51 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 9,13 (br. s, 2H), 9,33 (br. s, 2H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 585,10, Theo thực nghiệm: 585,15.

HPLC: 91,5%.

Ví dụ 37

Axit (2S,3S)-3- $\{[(2Z)$ -2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2- $\{3$ -(4-carbamimidoyl-phenoxy)propoxy]imino $\}$ axetyl]amino $\}$ -2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,27 (d, $J = 8,20\text{Hz}$, 3H), 2,01-2,11 (m, 2H), 3,58-3,68 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 2H), 4,22 (t, $J = 5,66\text{Hz}$, 2H), 4,43 (dd, $J = 8,20, 2,73\text{Hz}$, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,98\text{Hz}$, 2H), 7,78 (d, $J = 8,59\text{Hz}$, 2H), 8,66 (br. s., 2H), 9,07 (br. s., 2H), 9,33 (d, $J = 8,20\text{Hz}$, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 525,57. Theo thực nghiệm: 526,27.

HPLC: 98,74%.

Ví dụ 38

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-1-hydroxy-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-3-yl]-2- $\{2$ -[4-(N- $\{2$ -[(iminometyl)amino]etyl $\}$ carbamimidoyl)-phenoxy]etoxy $\}$ imino)etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 + TFA): δ 1,18 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,56 (br s, 4H), 4,340-4,37 (m, 2H), 4,50 – 4,52 (m, 2H), 4,60 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,96-7,98 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 9,00 – 9,10 (m, 2H), 9,32 – 9,53 (m, 2H), 9,61 – 9,69 (m, 2H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}_2$: 612,17. Theo thực nghiệm: 612,01.

HPLC: 90,08%.

Ví dụ 39

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]-2-{[2-(4-{N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]carbamimidoyl}phenoxy)-etoxy]imino}etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,21 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,79-1,97 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,80-2,97 (m, 1H), 3,00-3,15 (m, 3H), 4,14-4,20 (m, 1H), 4,26-4,30 (m, 2H), 4,38-4,42 (m, 2H), 4,58 (d, J = 7,82Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,14 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,0Hz, 2H), 9,44 (d, J = 7,8Hz, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 609,16. Theo thực nghiệm: 609,00.

HPLC: 91,82%.

Ví dụ 40

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-{N-[2-(dimethylamino)etyl]carb-amimidoyl}phenoxy)etoxy]imino}-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1,19 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,50 (s, 6H), 3,34-3,53 (m, 2H), 3,68-3,84 (m, 2H), 4,21-4,37 (m, 2H), 4,37-4,50 (m, 2H), 4,59 (d, J = 7,8Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,99Hz, 2H), 7,53 (br. s, 1H), 7,79 (d, J = 8,9Hz, 2H), 9,10 (s, 1H), 9,48 (d, J = 7,8Hz, 1H), 9,57 (br. s, 2H), 9,84 (br. s, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 611,17. Theo thực nghiệm: 611,01

HPLC: 97,87%.

Ví dụ 41

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]-imino}-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,21 (s, 3H) 1,39 (s, 3H) 4,19-4,50 (m, 4H) 4,59 (d, J = 7,8Hz, 1H) 6,79 (s, 1H) 7,06-7,31 (m, 2H) 7,81 (d, J = 8,9Hz, 2H) 8,67 (s, 2H) 9,14 (s, 2H) 9,47 (d, J = 7,8Hz, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_8\text{S}_2$: 542,10. Theo thực nghiệm: 542,01.

HPLC: 92,4%.

Ví dụ 42

(4S)-4-{[4-[2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy)etoxy]phenyl}(imino)metyl]amino}-N,N-dimetyl-L-prolinamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,19 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,80-3,10 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 4,27-4,32 (m, 2H), 4,40-4,43 (m, 2H), 4,44-4,53 (m, 1H), 4,57 (d, J = 8,2Hz, 1H), 4,65-4,75 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,20-7,39 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,2Hz, 2H), 8,71-8,85 (m, 1H), 9,18 (br. s, 1H), 9,35-9,47 (m, 2H), 9,59 (br. s, 1H), 9,89-10,01 (m, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_9\text{S}_2$: 680,19. Theo thực nghiệm: 680,05.

HPLC: 91,92%.

Ví dụ 43

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]-2-{[2-(4-{N-[(3S)-1-etanimidoylpyrrolidin-3-yl]-carbamimidoyl}phenoxy)etoxy]imino}etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,19 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,25 (d, J = 5,4Hz, 3H), 3,49-3,65 (m, 2H), 3,69-3,83 (m, 3H), 3,85-3,98 (m, 1H), 4,28-

1,30 (m, 2H), 4,40-4,42 (m, 2H), 4,47-4,49 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 7,24-7,40 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 8,45 (s, 1H), 9,15-9,35 (m, 2H), 9,44 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H), 9,45-9,55 (m, 1H), 9,61-9,70 (m, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}_2$: 652,20. Theo thực nghiệm: 651,92.

HPLC: 86,7%.

Ví dụ 44

Axit (2R và 2S)-3-{4-[N-(2-aminoethyl)carbamimidoyl]phenoxy}-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy)propanoic

Epime A

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,26$ (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 3,14-3,21 (m, 2H), 3,57 – 3,62 (m, 2H), 4,37-4,46 (m, 2H), 4,57 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 4,95-4,96 (m, 1H), 6,51 (br. s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 7,23 (br. s, 2H), 7,80 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 7,87 (br. s, 3H), 8,98 (br. s, 1H), 9,38 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 9,48 (br. s, 2H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 627,13. Theo thực nghiệm: 626,99.

HPLC: 97,08% (RT: 8,435 phút).

Epime B

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,22$ (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 3,15-3,22 (m, 2H), 3,57 – 3,62 (m, 2H), 4,42-4,44 (m, 2H), 4,56 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 4,95-4,99 (m, 1H), 6,50 (br. s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,18 – 7,22 (m, 4H), 7,80 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 7,84 (br. s, 3H), 8,98 (br. s, 1H), 9,35 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 9,43-9,47 (br. s, 2H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₂H₂₇N₈O₁₀S₂: 627,13. Theo thực nghiệm: 626,99.

HPLC: 97,02% (RT: 8,793 phút).

Ví dụ 45

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({[(2R và 2S)-1-(4-carbamimidoyl-phenoxy)-3-hydroxypropan-2-yl]oxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

Epime A

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,20 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,59-3,77 (m, 2H), 4,21-4,29 (m, 2H), 4,38-4,44 (m, 1H), 4,56 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,81 (d, J = 9,1Hz, 2H), 8,66 (s, 2H), 9,14 (s, 2H), 9,37 (d, J = 7,6Hz, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₀H₂₄N₇O₉S₂: 570,11. Theo thực nghiệm: 570,08.

HPLC: 87,39% (RT: 2,210 phút).

Epime B

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,21 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 3,65-3,72 (m, 2H), 4,15-4,22 (m, 1H), 4,24-4,30 (m, 1H), 4,38-4,44 (m, 1H), 4,56 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,16 (d, J = 9,1Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,1Hz, 2H), 8,64 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 9,34 (d, J = 7,6Hz, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₀H₂₄N₇O₉S₂: 570,11. Theo thực nghiệm: 570,08.

HPLC: 92,48% (RT: 2,317 phút).

Ví dụ 46

Axit 3-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy]-4-(4-carbamimidoylphenoxy)butanoic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,24 (d, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,65-2,76 (m, 2H), 4,26 (d, J = 5,5Hz, 2H), 4,57 (dd, J = 7,6 và 3,7Hz, 1H), 4,77 (br. s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 9,0 và 3,1Hz, 2H), 7,23-7,32 (br. s, 2H), 7,81 (d, J = 7,4Hz, 2H), 8,70 (br. s, 2H), 9,13 (s, 2H), 9,36 (m, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2$: 600,11. Theo thực nghiệm: 599,98.

HPLC: 95,2%.

Ví dụ 47

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]-imino}-N-[(2S,3S)-2-metyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,32 (d, J = 6,2Hz, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,28-4,48 (m, 2H), 4,40-4,48 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,28 – 7,32 (m, 3H), 7,80 (d, J = 8,9Hz, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,15 (s, 2H), 9,44 (d, J = 8,6Hz, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_8\text{S}_2$: 528,10. Theo thực nghiệm: 528,10

HPLC: 92,75%.

Ví dụ 48

Axit (2R,3S)-3-{{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[3-(4-carbamimidoylphenoxy)propoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,30 (d, J = 6,2Hz, 3H), 2,08 (m, 2H), 3,17 – 4,25 (m, 5H), 4,44 (dd, J = 2,4 và 7,8Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,11 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9,0Hz, 2H), 8,68 (s, 2H), 9,09 (s, 2H), 9,35 (d, J = 8,2Hz, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ theo lý thuyết C₁₉H₂₄N₇O₇S₂: 526,12. Theo thực nghiệm: 526,08.

HPLC: 94,79%.

Ví dụ 49

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(2-bromo-4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,36 (d, J = 6,2Hz, 3H), 3,67 (dd, J = 2,7 và 5,8Hz, 1H), 4,36-4,52 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,9Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,9Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,3Hz, 1H), 8,80 (br. s., 2H), 9,20 (br. s., 2H), 9,30 (br. s., 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₁₈H₂₀BrN₇O₇S₂: 590,00; theo thực nghiệm: 589,88.

HPLC: 93,93%.

Ví dụ 50

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidamidophenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,35 (d, J = 6,4Hz, 2H), 3,64 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,17 (s, 6H), 9,34 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ theo lý thuyết C₁₈H₂₂N₈O₇S₂: 527,10. Theo thực nghiệm: 527,02.

HPLC: 93,93%.

Ví dụ 51

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[3-(4-carbamimidamidophenoxy)propoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,35 (d, J = 6,0Hz, 2H), 2,07 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 4,06 (t, J = 6,0Hz, 2H), 4,23 (t, J = 6,0Hz, 2H), 4,50 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,16 (br. s, 6H), 9,33 (s, 1H), 9,36 (d, J = 8,8Hz, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_2$: 541,12. Theo thực nghiệm: 541,01.

HPLC: 95,00%.

Ví dụ 52

(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)-etoxy]-imino}-N-[(2S,3S)-1-hydroxy-2-metyl-4-oxoazetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,32 (d, J = 6,0Hz, 3H), 3,57 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,40 (dd, J = 2,4 và 7,6Hz, 2H), 4,49 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,8Hz, 2H), 8,16 (s, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,13 (s, 2H), 9,33 (s, 2H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_2$: 512,09. Theo thực nghiệm: 512,85.

HPLC: 91,20%.

Ví dụ 53

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(3-carbamimidoylphenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,33 (d, J = 6,0Hz, 3H), 3,66 (qd, J = 2,5 và 6,0Hz, 1H), 4,26-4,36 (m, 2H), 4,36-4,51 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,51 (t, J = 8,0Hz, 1H), 8,94 (br. s, 2H), 9,25 (br. s, 2H), 9,37 (d, J = 7,9Hz, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₁₈H₂₁N₇O₇S₂: 512,09. Theo thực nghiệm: 511,97.

HPLC: 90,81%.

Ví dụ 54

Axit (2S,3S)-3-({(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-{4-[N-(propan-2-yl)carbamimidoyl]phenoxy}etoxy)imino]axetyl}amino)-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,23 (d, J = 6,4Hz, 6H), 1,31 (d, J = 6,4Hz, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,29 (d, J = 4,0Hz, 2H), 4,39 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,65 (d, J = 8,8Hz, 2H), 8,68 (s, 2H), 9,06 (br. s, 1H), 9,26 (d, J = 8,0Hz, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₁H₂₆N₇O₇S₂: 552,13. Theo thực nghiệm: 551,90.

HPLC: 94,27%.

Ví dụ 55

Axit (2S,3S)-3-{{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(4-carbamimidoyl-benzyl)oxy]imino}axetyl]amino}}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,38 (d, J = 6,4Hz, 3H), 3,65 (dd, J = 2,5 và 6,0Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 2,9 và 7,9Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,28 (br. s, 2H), 7,59 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,5Hz, 2H), 8,86 (s, 2H), 9,24 (s, 1H), 9,44 (d, J = 7,9Hz, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ theo lý thuyết C₁₇H₂₀N₇O₆S₂: 482,09. Theo thực nghiệm: 481,93.

HPLC: 96,47%.

Ví dụ 56

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(4-carbamimidoyl-thiophen-2-yl)metoxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,36 (d, 3H), 3,61-3,80 (m, 3H), 4,16-4,28 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 7,9, 2,6Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,5Hz, 1H), 8,70 (br. s, 2H), 9,10 (br. s, 2H), 9,28 (d, J = 7,6Hz, 1H).

MS (ES $^-$) m/z: $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_3$: 530,59. Theo thực nghiệm: 530,07.

HPLC: 97,62%.

Ví dụ 57

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[(4-carbamimidoylbenzyl)oxy]imino}-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,22 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 4,60-4,66 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,59 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,6Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 9,07-9,17 (m, 2H), 9,19-9,27 (m, 1H), 9,59 (d, J = 7,9Hz, 1H).

MS (ES $^-$) m/z: $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 510,08. Theo thực nghiệm: 510,16.

HPLC: 99,75%.

Ví dụ 58

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[3-(4-carbamimidoylphenoxy)propoxy]imino}-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,23 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,03-2,13 (m, 2H), 4,17 (t, J = 8,0Hz, 2H), 4,23 (t, J = 8,0Hz, 2H), 4,60 (d, J = 7,9Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,16 (d, J = 9,2Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,9Hz, 2H), 8,67 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 9,49 (d, J = 7,9Hz, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ theo lý thuyết C₂₀H₂₅N₇O₈S₂: 556,12. Theo thực nghiệm: 556,14.

HPLC: 98,10%.

Ví dụ 59

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(2-[4-carbamimidoyl-2-(hydroxymethyl)phenoxy]etoxy)imino]axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

¹H NMR (400MHz, metanol-d₄): δ = 1,45 (d, J = 8,0Hz, 2H), 3,82 (dd, J = 2,7 và 6,1Hz, 1H), 4,39-4,49 (m, 1H), 4,50-4,62 (m, 2H), 4,66-4,81 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,3 và 8,7Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,9Hz, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₁₉H₂₃N₇O₈S₂: 540,1. Theo thực nghiệm: 540,1.

HPLC: 86,90%.

Ví dụ 60

Axit (2S,3S)-3-({(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-{4-carbamimidoyl-2-[(formyloxy)metyl]phenoxy}etoxy)imino]axetyl}amino)-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,33 (d, J = 6,2Hz, 3H), 3,62 (dd, J = 2,5 và 6,0Hz, 1H), 4,27-4,50 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,75 (s, 2H), 7,21 (s, 0H), 7,31 (d, J = 8,9Hz, 1H), 7,65-7,93 (m, 3H), 8,27-8,43 (m, 2H), 9,11 (br. s, 1H), 9,28 (d, 2H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₀H₂₂N₇O₉S₂: 568,09. Theo thực nghiệm: 568,09.

HPLC: 86,60%.

Ví dụ 61

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-5-clo-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,31 (d, J = 6,3Hz, 3H), 3,60 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9,2Hz, 2H), 8,66 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 9,30 (d, J = 8,4Hz, 1H).

MS (ES $^-$) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 544,05. Theo thực nghiệm: 544,14.

HPLC: 97,10%.

Ví dụ 62

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-({2-[4-(2-amino-2-iminoetyl)phenoxy]etoxy}imino)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,23-1,46 (m, 3H), 2,49 (br. s., 1H), 3,56-3,75 (m, 2H), 4,09-4,27 (m, 2H), 4,27-4,52 (m, 2H), 6,56-6,83 (m, 1H), 6,86-7,04 (m, 2H), 7,17-7,43 (m, 3H), 8,32-8,53 (m, 2H), 8,82-9,10 (m, 2H), 9,26 (s, 1H).

MS (ES $^+$) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 526,12. Theo thực nghiệm: 526,13.

HPLC: 95,50%.

Ví dụ 63

Axit (2S,3S)-3-({(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-{4-[(2-formylhydrazinyl)(imino)metyl]phenoxy}etoxy)imino]axetyl}amino)-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,34 (d, J = 6,2Hz, 3H), 3,44 (br. s., 2H), 3,61-3,73 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 2H), 4,38-4,48 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,9Hz, 2H), 8,23 (s, 1H), 9,32 (d, J = 7,8Hz, 1H), 9,41 (br. s, 1H), 9,80 (br. s, 1H), 10,73 (s, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ theo lý thuyết C₁₉H₂₃N₈O₈S₂: 555,56. Theo thực nghiệm: 555,23.

HPLC: 92,05%.

Ví dụ 64

Axit (2S,3S)-3-({(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-{4-[hydrazinyl-(imino)methyl]phenoxy}etoxy)imino]axetyl}amino)-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,40 (d, J = 6,2Hz, 3H), 3,58-3,71 (m, 1H), 4,26-4,36 (m, 2H), 4,35-4,51 (m, 3H), 5,13-5,31 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,28 (br. s, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,78 (d, J = 8,9Hz, 2H), 8,72 (br. s, 1H), 9,26 (br. s, 2H), 10,75 (br. s, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₁₈H₂₁N₈O₇S₂: 525,54. Theo thực nghiệm: 525,31.

HPLC: 96,80%.

Ví dụ 65

Axit (2S,3S)-3-{{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(5-carbamimidoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,39 (d, J=6,25Hz, 3H), 3,64 (dd, J = 6,1 và 2,5Hz, 1H), 4,38-4,52 (m, 3H), 4,81 (d, J = 4,7Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 9,29 (d, J = 8,2Hz, 1H), 9,42 (s, 2H), 9,78 (s, 2H).

MS (ES⁻) m/z: [M+H]⁻ theo lý thuyết C₁₄H₁₇N₉O₇S₃: 518,04. Theo thực nghiệm: 518,17.

HPLC: 94,0%.

Ví dụ 66

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoyl-phenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-carbamoyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 4,35 (m, 4H), 5,26-5,43 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 8,55-8,82 (m, 2H), 9,05-9,33 (m, 2H).

MS (ES $^+$) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 541,09. Theo thực nghiệm: 541,23.

HPLC: 91,2%.

Ví dụ 67

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(2-{[3-carbamimidoyl-1,2-oxazol-5-yl]oxy}etoxy)imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,38 (d, J = 6,2Hz, 3H), 3,67 (d, J = 2,3Hz, 1H), 4,32-4,51 (m, 5H), 6,76 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,23 (s, 3H), 8,32 (s, 2H), 9,31 (d, J = 8,2Hz, 1H).

MS (ES $^+$) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 503,06. Theo thực nghiệm: 503,20.

HPLC: 91,9%.

Ví dụ 68

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(2-{[4-(N-metyl-carbamimidoyl)phenoxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,33 (d, J = 6,2Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,61-3,67 (m, 1H), 4,29-4,35 (m, 2H), 4,38-4,42 (m, 2H), 4,43 (d, J = 2,7Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,72 (d, J = 8,9Hz, 2H), 8,41-8,47 (m, 1H), 9,28 (d, J = 8,2Hz, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₁₉H₂₂N₇O₇S₂: 524,55. Theo thực nghiệm: 524,25.

HPLC: 97,51%.

Ví dụ 69

Axit (2S,3S)-3-({(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-{4-[N-(2-hydroxy-ethyl)carbamimidoyl]phenoxy}etoxy)imino]axetyl}amino)-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (d, J = 6,2Hz, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,56-3,71 (m, 2H), 4,22-4,36 (m, 3H), 4,36-4,51 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 7,11-7,26 (m, 4H), 7,71 (d, J = 8,6Hz, 2H), 8,30 (s, 1H), 9,27 (d, J = 7,8Hz, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₀H₂₄N₇O₈S₂: 554,58. Theo thực nghiệm: 554,26.

HPLC: 97,00%.

Ví dụ 70

Axit (2S,3S)-3-{{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-{N-[2-(formyloxy)ethyl]carbamimidoyl}phenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,31 (d, J = 6,2Hz, 3H), 3,40-3,42 (m, 2H), 3,58-3,71 (m, 2H), 4,26-4,36 (m, 4H), 4,36-4,44 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 7,15-7,24 (m, 4H), 7,68 (d, J = 8,9Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,27 (d, J = 7,8Hz, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₁H₂₄N₇O₉S₂: 582,59. Theo thực nghiệm: 582,27.

HPLC: 91,79%.

Ví dụ 71

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(3-carbamimidoyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,37 (d, J = 5,8Hz, 3H), 3,65-3,68 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,30-4,37 (m, 2H), 4,41 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 8,36 (br. s., 1H), 9,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2$: 516,10. Theo thực nghiệm: 516,10.

HPLC: 96,30%.

Ví dụ 72

Axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(5-carbamimidoyl-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)oxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,35 (d, J = 6,2Hz, 3H), 3,53-3,72 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,34 (d, J = 5,5Hz, 4H), 4,38-4,51 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,21 (br. s., 2H), 8,17 (s, 1H), 9,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_2$: 514,10. Theo thực nghiệm: 514,16.

HPLC: 97,70%.

Ví dụ 73

N-[{4-[2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)etoxy]phenyl}-(imino)metyl]glyxin

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,22 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,31 (dt, J = 1,9 và 3,6Hz, 1H), 2,61-2,68 (m, 2H), 4,24-4,31 (m, 2H), 4,35-4,41 (m, 2H), 6,58 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,71 (d, J = 8,9Hz, 2H), 8,42 (br. s., 1H), 9,43 (d, J = 8,2Hz, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₁H₂₄N₇O₁₀S₂: 598,59, Theo thực nghiệm: 598,12.

HPLC: 84,19%.

Ví dụ 74

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(2-carbamimidoyl-5-metyl-1,3-thiazol-4-yl)oxy]etoxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]etanamit

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,22 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,38 (d, J = 4,7Hz, 2H), 4,54 (q, J = 4,4Hz, 2H), 4,57 (d, J = 7,8Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 9,45 (d, J = 7,8Hz, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ theo lý thuyết C₁₇H₂₂N₈O₈S₃: 563,07. Theo thực nghiệm: 563,09.

HPLC: 98,60%.

Ví dụ 75

2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy]-3-(4-carbamimidoylphenoxy)propanamit

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,15 (s, 3H), 1,34(s, 3H), 4,33-4,47 (m, 1H), 4,56-4,66 (m, 2H), 4,80-4,91 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,12-7,23 (m, 2H), 7,74-7,90 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₀H₂₃N₈O₉S₂: 583,10. Theo thực nghiệm: 582,90.

HPLC: 75,70%.

Ví dụ 76

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]-2-[(2-{4-[N-(pyridin-2-ylmethyl)carbamimidoyl]phenoxy}etoxy)-imino]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,22 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 4,29 (br. s., 2H), 4,41 (d, J = 4,6Hz, 2H), 4,59 (d, J = 8,2Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,11-7,25 (m, 4H), 7,36 (d, J = 4,6Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,71-7,92 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 8,58 (d, J = 3,9Hz, 1H), 9,45 (d, J = 7,8Hz, 1H).

MS (ES $^-$) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 631,66. Theo thực nghiệm: 631,06.

HPLC: 95,66%.

Ví dụ 77

Axit {[[(2S,3S)-3-{[(2Z)-2-[(2-{4-[N-(2-aminoethyl)carbamimidoyl]-phenoxy}-etoxy)imino]-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)axetyl]amino}-2-methyl-4-oxoazetidin-1-yl]oxy}metansulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,37 (d, J = 5,8Hz, 3H), 3,17-3,31 (m, 2H), 3,64-3,76 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 1H), 4,33-4,53 (m, 6H), 4,60 (d, J = 4,6Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,82-7,92 (m, 2H), 8,00 (br. s, 2H), 9,08 (br. s, 1H), 9,46-9,64 (m, 3H).

MS (ES $^-$) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 583,14. Theo thực nghiệm: 582,75.

HPLC: 87,53%.

Ví dụ 78

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-{4-[N-(2-carbamimidamidoethyl)carbamimidoyl]phenoxy}etoxy)imino]-N-[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,19 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,47-3,53 (m, 4H), 4,25-4,35 (m, 2H), 4,36-4,46 (m, 2H), 4,58 (d, J =

7,8Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 7,25 (br. s, 2H), 7,71-7,77 (m, 3H), 8,96 (s, 1H), 9,41 (br. s, 1H), 9,44 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 9,57 (t, $J = 5,0\text{Hz}$, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}_2$: 627,18. Theo thực nghiệm: 626,92.

HPLC: 91,16%.

Ví dụ 79

1-(2-([4-[2-([[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino]-2-oxoetyliden]amino}oxy)etoxy]phenyl)-(imino)-metyl]amino}etyl)-1-metylpyrolidini clorua

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,17$ (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,13 (br. s, 4H), 3,49-3,56 (m, 2H), 3,59 – 3,63 (m, 2H), 3,67 – 3,71 (m, 2H), 3,87 – 3,89 (m, 2H), 4,31 – 4,33 (m, 2H), 4,41 – 4,43 (m, 2H), 4,57 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 7,26 (br.s, 2H), 7,73 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 9,14 (br. s, 1H), 9,43 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 9,60 – 9,63 (m, 2H).

MS (ES^+) m/z : M^+ theo lý thuyết $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 653,22. Theo thực nghiệm: 653,05.

HPLC: 96,65%.

Ví dụ 80

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]-2-[(2-{4-[imino(piperazin-1-yl)metyl]phenoxy}etoxy)imino]-etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,16$ (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,26 (br. s., 2H), 3,59 (br. s., 2H), 3,88 (br. s., 2H), 4,30 (br. s., 2H), 4,42 (d, $J = 4,6\text{Hz}$, 2H), 4,57 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 9,09 (br. s., 2H), 9,32 (br. s., 1H), 9,44 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 9,64 (s, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₃HN₈O₈S₂: 609,15. Theo thực nghiệm: 609,13.

HPLC: 89,11%.

Ví dụ 81

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-([1-(4-carbamimidoylphenoxy)-4-hydroxybutan-2-yl]oxy)imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]etanamit

Epime A

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,27 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,58 (d, J = 8,0Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,14 (, J = 8,8Hz, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,79 (d, J = 8,8Hz, 2H), 8,46 (br. s, 4H), 9,42 (d, J = 7,2Hz, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₁H₂₇N₇O₉S₂: 584,13. Theo thực nghiệm: 584,01.

HPLC: 95,20%.

Epime B

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,23 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,60 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,14 (, J = 8,8Hz, 2H), 7,221 (s, 2H), 7,79 (d, J = 8,8Hz, 2H), 8,49 (br. s, 4H), 9,38 (d, J = 7,2Hz, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₁H₂₇N₇O₉S₂: 584,13. Theo thực nghiệm: 584,01.

HPLC: 92,70%.

Ví dụ 82

(2Z)-2-{[2-({6-[N-(2-aminoethyl)carbamimidoyl]pyridin-3-yl}oxy)etoxy]-imino}-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3,15 (dd, J = 4,1 và 10,4Hz, 2H), 3,69 (dd, J = 5,9 và 12,1Hz, 2H), 4,41-4,45 (m, 4H), 4,58 (d, J = 7,8Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,76-7,86 (m, 4H), 8,25 (d, J = 9,0Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,7Hz, 1H), 9,25 (br. s, 1H), 9,43 (d, J = 7,8Hz, 1H), 9,72 (br. s, 1H), 9,80 (s, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết: for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}_2$: 586,15. Theo thực nghiệm: 586,14.

HPLC: 94,78%.

Ví dụ 83

(2Z)-2-[(2-{4-[N-(3-aminopropyl)carbamimidoyl]phenoxy}etoxy)imino]-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,20 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,81-1,98 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 2H), 4,24-4,36 (m, 2H), 4,37-4,47 (m, 2H), 4,58 (d, J = 7,8Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,76-7,89 (m, 2H), 8,92 (br. s., 1H), 9,37 (br. s., 1H), 9,46 (d, J = 7,8Hz, 1H), 9,59 (br. s., 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 599,17. Theo thực nghiệm: 599,23.

HPLC: 90,78%.

Ví dụ 84

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-{4-[N-(1,3-diaminopropan-2-yl)-carbamimidoyl]phenoxy}etoxy)imino]-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,17 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 3,10-3,32 (m, 4H), 3,57-3,64 (m, 4H), 4,25-4,37 (m, 2H), 4,37-4,47 (m, 2H), 4,58 (d, J = 7,8Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,23-7,33 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,9Hz, 2H), 8,09 (br. s, 2H), 9,03 (br. s, 1H), 9,32 (d, J = 7,0Hz, 1H), 9,44 (d, J = 7,8Hz, 1H), 9,76 (br. s, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}_2$: 612,17. Theo thực nghiệm: 612,20.

HPLC: 90,51%.

Ví dụ 85

(2Z)-2-([2-(4-{N-[(2R)-1-amino-3-hydroxypropan-2-yl]carbamimidoyl}-phenoxy)etoxy]imino)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,22 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,60 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,79 (d, J = 8,8Hz, 2H), 8,00 (br. s., 3H), 9,00 (s, 1H), 9,38 (d, J = 7,2Hz, 1H), 9,50 (m, 2H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_9\text{S}_2$: 613,15. Theo thực nghiệm: 613,10.

HPLC: 92,70%.

Ví dụ 86

(2Z)-2-([2-[4-(5-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)phenoxy]etoxy]-imino)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,16 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,50-3,57 (m, 2H), 3,72-3,79 (m, 2H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,28-4,32 (m, 2H), 4,41-4,45 (m, 2H), 4,57 (d, J = 7,8Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,22-

7,44 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 8,22-8,42 (br. m, 3H), 9,44 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 10,00 (br. s, 2H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 595,14. Theo thực nghiệm: 595,09.

HPLC: 93,67%.

Ví dụ 87

Axit 3-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy]-2-(4-carbamimidoylphenoxy)propanoic

Epime A

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1,20$ (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 4,4-4,5 (m, 2H), 4,57 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 5,02 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 7,2 (s, 2H), 7,8 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 8,9 (s, 2H), 9,1 (s, 2H), 9,43 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2$: 584,09. Theo thực nghiệm: 584,13.

HPLC: 87,90%.

Epime B

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1,20$ (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 4,37-4,52 (m, 2H), 4,56 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 4,90-5,09 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,75 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 8,87 (s, 2H), 9,08 (s, 2H), 9,47 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2$: 584,09. Theo thực nghiệm: 584,13.

HPLC: 91,10%.

Ví dụ 88

Axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-(4-{N-[(3R)-piperidin-3-yl]carbamimidoyl}phenoxy)propanoic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,24 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,64-1,76 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,84-2,98 (m, 2H), 3,06-3,16 (m, 1H), 3,86 (br. s, 1H), 4,19 (d, $J=10,55\text{Hz}$, 1H), 4,35-4,46 (m, 1H), 4,69-4,77 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,08 (d, $J=8,99\text{Hz}$, 2H), 7,19 (br. s, 2H), 7,61 (d, $J=8,60\text{Hz}$, 2H), 8,17 (s, 2H), 8,97 (br. s, 1H), 9,24-9,82 (m, 3H), 10,59 (br. s, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 668,17. Theo thực nghiệm: 667,05.

HPLC: 98,6%

Ví dụ 89

Axit (2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-(4-{N-[(3R)-piperidin-3-yl]carbamimidoyl}phenoxy)propanoic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,22 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,69 (br. s, 2H), 1,71-1,83 (m, 2H), 1,83-2,00 (m, 2H), 2,74-2,88 (m, 2H), 2,87-3,03 (m, 2H), 3,81-3,95 (m, 2H), 3,95-4,08 (m, 1H), 4,18-4,36 (m, 1H), 4,67 (d, $J=8,59\text{Hz}$, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,09 (d, $J=8,98\text{Hz}$, 2H), 7,16 (br. s, 1H), 7,71 (d, $J=8,98\text{Hz}$, 2H), 8,14 (s, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 668,17. Theo thực nghiệm: 667,05.

HPLC: 98,0%

Ví dụ 90

Axit {[[(3S)-3-{{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(4-carbamimidoyl-benzyl)oxy]imino}axetyl]amino}-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-yl]oxy}-metansulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,16 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 4,22-4,32 (m, 3H), 4,37-4,43 (m, 3H), 4,54 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,0Hz, 2H), 8,66 (br. s, 2H), 9,13 (br. s, 2H), 9,39 (d, J = 7,6Hz, 1H).

MS (ES $^+$) m/z : $[M+H]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_8\text{S}_2$: 556,13. Theo thực nghiệm: 556,06.

HPLC: 98,76%.

Ví dụ 91

(2Z)-2-[(2-{4-[5-(aminometyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]phenoxy}-etoxy)imino]-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,16 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 3,16 (t, J = 5,0Hz, 2H), 3,44 (br. s, 2H), 3,87 (dd, J = 7,2 và 11,5Hz, 1H), 4,13 (t, J = 11,7Hz, 1H), 4,29-4,36 (m, 2H), 4,39-4,45 (m, 2H), 4,57 (d, J = 7,8Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,91 (d, J = 9,3Hz, 2H), 8,03 (br. s, 2H), 9,43 (d, J = 8,2Hz, 1H), 10,37 (br. s, 1H), 10,55 (br. s, 1H).

MS (ES $^-$) m/z : $[M-H]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2$: 595,14. Theo thực nghiệm: 595,22.

HPLC: 93,28%.

Ví dụ 92

Axit (3S)-3-((2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-{4-[N-(pyrazolidin-4-yl)carbamidoyl]phenoxy}-etoxy)imino]axetyl}amino)-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,17 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 3,00-3,80 (4H, masked by H_2O), 4,26-4,48 (m, 5H), 4,56 (d, J = 7,4Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,0Hz, 2H), 9,03 (d, J = 2,3Hz, 1H), 9,34-9,45 (m, 3H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₂H₂₉N₉O₈S₂:610,16. Theo thực nghiệm: 610,19.

HPLC: 90,14%.

Ví dụ 93

Axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-(4-{N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]carbamimidoyl}phenoxy)propanoic

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,08 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,08-2,36 (m, 2H), 3,17-3,62 (m, 4H), 4,35-4,48 (m, 3H), 4,60 (d, J= 7,8Hz, 1H), 4,88-5,04 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,20 (d, J= 8,9Hz, 2H), 7,35 (br. s, 1H), 7,76 (d, J= 8,9Hz, 2H), 8,82-9,10 (m, 1H), 9,15 (br. s, 1H), 9,45 (d, J= 8,2Hz, 1H), 9,57 (br. s, 2H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết: for C₂₄H₃₀N₈O₁₀S₂:653,15. Theo thực nghiệm: 652,99.

HPLC: 94,26%.

Ví dụ 94

Axit (2S)-3-{4-[N-(2-amino-2-metylpropyl)carbamimidoyl]phenoxy}-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)propanoic

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,09 (s, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,37 (s, 3H), 3,58 (d, J = 6,3Hz, 2H), 4,37-4,42 (m, 1H), 4,44-4,50 (m, 1H), 4,60 (d, J = 7,8Hz, 1H), 4,95-5,01 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,21 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,39 (br. s, 1H), 7,85 (d, J = 9,0Hz, 2H), 8,00 (br. s, 2H), 9,09 (br. s, 1H), 9,46 (d, J = 7,8Hz, 1H), 9,55 (br. s, 1H), 9,61 (br. s, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₄H₃₁N₈O₁₀S₂: 655,16. Theo thực nghiệm: 654,93.

HPLC: 94,85%.

Ví dụ 95

Axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-(4-{N-[2-(methylamino)etyl]carbamimidoyl}phenoxy)propanoic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,20 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,35 (s, 1H), 3,65-3,75 (m, 3H), 3,60-3,80 (m, 2H), 4,30-4,50 (m, 2H), 4,60 (d, J = 7,8Hz, 1H), 4,95-5,00 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,27 (br. s, 2H), 7,80 (d, J = 8,9Hz, 2H), 8,45 (br. s, 2H), 9,05 (br. s, 1H), 9,40-9,60 (m, 3H).

MS (ES^+) m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 643,16. Theo thực nghiệm: 643,02.

HPLC: 95,18%.

Ví dụ 96

Axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-(4-{N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]carbamimidoyl}phenoxy)propanoic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,24 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,23-2,34 (m, 1H), 3,19-3,27 (m, 2H), 3,54 (d, J = 1,6Hz, 2H), 4,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,20-4,29 (m, 1H), 4,48 (br. s, 1H), 4,66 (d, J = 7,8Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 2,0 và 8,6Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,19 (br. s, 2H), 7,76 (d, J = 9,0Hz, 2H), 10,51 (br. s, 1H).

MS (ES^-) m/z: $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 653,15. Theo thực nghiệm: 653,02.

HPLC: 97,20%.

Ví dụ 97

Axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-{4-[N-(piperidin-3-yl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,08 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,53-2,11 (m, 4H), 2,77-3,54 (m, 4H), 3,94 (br. s, 1H), 4,41-4,57 (m, 2H), 4,62 (dd, J = 1,5 và 7,8Hz, 1H), 5,08 (d, J = 1,9Hz, 1H), 6,93-7,26 (m, 3H), 7,71 (br. s, 2H), 8,02 (d, J = 16,7Hz, 1H), 8,56 (br. s, 1H), 8,84 (br. s, 1H), 9,13 (br. s, 1H), 9,33-9,57 (m, 2H), 9,57-9,76 (m, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M-H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 667,16. Theo thực nghiệm: 667,02.

HPLC: 96,60%.

Ví dụ 98

Axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-{4-[N-(pyrrolidin-2-ylmetyl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,24 (d, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,52-1,67 (m, 1H), 1,77-1,98 (m, 2H), 2,05-2,17 (m, 1H), 3,08-3,25 (m, 2H), 3,46-3,76 (m, 2H), 3,77-3,90 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 1H), 4,64-4,75 (m, 2H), 6,82-6,87 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,20 (br. s, 2H), 7,26-7,26 (m, 1H), 7,72-7,80 (m, 2H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M-H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 667,16. Theo thực nghiệm: 667,02.

HPLC: 89,04%.

Ví dụ 99

Axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-{4-[N-(piperidin-2-ylmetyl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,08 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,36-1,62 (m, 3H), 1,62-1,81 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,30-3,42 (m, 2H), 3,42-3,61 (m, 2H), 4,38-4,49 (m, 2H), 4,60 (d, J = 7,8Hz, 1H), 4,96-5,00 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,21-7,40 (br. s, 2H), 7,83 (d, J = 9,0Hz, 2H), 8,40-8,60 (br. s, 2H), 9,05 (br. s, 1H), 9,41 (d, J = 7,8Hz, 1H), 9,56 (br. s, 2H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 681,18. Theo thực nghiệm: 681,05.

HPLC: 96,45%.

Ví dụ 100

Axit (2S)-3-{4-[N-(trans-2-aminoxyclopropyl)carbamimidoyl]phenoxy}-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy])propanoic

Anti Epime A

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,07 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,37-1,42 (m, 2H), 2,90-3,07 (m, 1H), 3,08-3,17 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 4,42-4,49 (m, 1H), 4,59 (d, J = 7,8Hz, 1H), 4,96-5,00 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,0Hz, 2H), 8,29 (br. s, 3H), 9,04 (br. s, 1H), 9,45 (d, J = 7,8Hz, 1H), 9,67 (br. s, 1H), 9,78 (br. s, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 639,13. Theo thực nghiệm: 639,08.

HPLC: 96,02%.

Kháng Epime B

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,23 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,37-1,43 (m, 2H), 2,90-3,07 (m, 1H), 3,08-3,17 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 2H), 4,58 (d, J = 7,4Hz, 1H), 4,97-5,02 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,73 (d, J

= 9,0Hz, 2H), 8,31 (br. s, 3H), 9,05 (br. s, 1H), 9,43 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 9,68 (br. s, 1H), 9,79 (br. s, 1H).

MS (ES^+) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo lý thuyết $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 639,13. Theo thực nghiệm: 639,01.

HPLC: 93,77%.

Ví dụ 101

Axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-(4-{N-[(3S)-1-metylpyrrolidin-3-yl]carbamimidoyl}phenoxy)propanoic

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,07$ (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 2,16-2,33 (m, 1H), 2,65 (br. s, 1H), 2,90 (br. s, 3H), 3,39 (br. s, 6H), 3,75 (br. s, 1H), 4,30-4,54 (m, 3H), 4,58 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 4,96 (t, $J = 3,7\text{Hz}$, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 7,23 (br. s, 2H), 7,75 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 2H), 9,12 (br. s, 1H), 9,38 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H), 9,55 (br. s, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 667,17. Theo thực nghiệm: 666,99.

HPLC: 97,10%.

Ví dụ 102

Axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-{4-[N-(1,3-diaminopropan-2-yl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,04$ (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,64-2,71 (m, 1H), 3,08-3,29 (m, 4H), 4,22-4,35 (m, 1H), 4,35-4,54 (m, 2H), 4,60 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 4,93-5,02 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 2H), 7,28 (br. s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 8,01 (br. s, 2H), 8,86-9,10 (m, 1H), 9,32 (d, $J = 9,7\text{Hz}$, 1H), 9,42 (d, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H), 9,71-9,82 (m, 1H).

MS (ES⁺) m/z: [M+H]⁺ theo lý thuyết C₂₃H₃₂N₉O₁₀S₂: 658,17. Theo thực nghiệm: 657,94.

HPLC: 81,08%.

Ví dụ 103

Axit (2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy]-3-{4-[N-(1,3-diaminopropan-2-yl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,23 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,25-2,39 (m, 3H), 2,64-2,73 (m, 2H), 3,56-3,79 (m, 2H), 4,47 (br. s, 3H), 4,59 (d, J = 7,4Hz, 1H), 4,98 (br. s, 1H), 6,58 (br. s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,28 (br. s, 1H), 7,80 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,97 (br. s, 2H), 8,20 (br. s, 1H), 8,93-9,18 (m, 1H), 9,42 (br. s, 1H), 9,69 (br. s, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₃H₃₀N₉O₁₀S₂: 656,16. Theo thực nghiệm: 656,06.

HPLC: 83,70%.

Ví dụ 104

Axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy]-3-{4-[N-(1H-imidazol-2-ylmetyl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1,28 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 4,39-4,42 (m, 2H), 4,49 – 4,55 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,18 (s, 2H), 7,22 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,8Hz, 2H), 8,18 (br. s, 1H).

MS (ES⁻) m/z: [M-H]⁻ theo lý thuyết C₂₄H₂₆N₉O₁₀S₂: 664,12. Theo thực nghiệm: 663,95.

HPLC: 92,00%.

Ví dụ 105

Axit (2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy]-3-{4-[N-(1H-imidazol-2-ylmethyl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,25 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 4,18 (m, 1H), 4,45-4,65 (m, 5H), 6,62 (br. s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,05 (br. s, 2H), 7,18 (s, 2H), 7,22 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,8Hz, 2H), 8,18 (br. s, 1H).

MS (ES $^-$) m/z : $[M-H]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_9\text{O}_{10}\text{S}_2$: 664,12. Theo thực nghiệm: 664,01.

HPLC: 80,60%.

Ví dụ 106

Axit (2S)-3-{4-[N-(4-aminopyrrolidin-3-yl)carbamimidoyl]phenoxy}-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy]propanoic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,03 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,65-3,83 (m, 1H), 4,08-4,22 (m, 1H), 4,38-4,68 (m, 4H), 5,01 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,19-7,38 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 8,40 (m, 1H), 9,38-9,48 (m, 1H), 9,60 (m, 1H), 9,70 (m, 1H).

MS (ES $_-$) m/z : $[M-H]_-$ theo lý thuyết $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_9\text{O}_{10}\text{S}_2$: 668,16. Theo thực nghiệm: 668,05.

HPLC: 92,04%.

Ví dụ 107

Axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy]-3-{4-[N-(azetidin-3-yl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,06 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 4,14-4,33 (m, 4H), 4,35-4,51 (m, 2H), 4,57 (d, J = 7,8Hz, 1H), 4,63-4,80 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,25 (br. s, 2H), 7,76 (d, J =

8,9Hz, 2H), 8,85-9,03 (br. s, 2H), 9,02 (s, 1H), 9,39 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 9,61 (br. s, 1H), 10,11 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 639,13. Theo thực nghiệm: 638,92.

HPLC: 95,07%.

Ví dụ 108

Axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-{4-[N-(piperidin-4-yl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1,27$ (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,71 (br. s, 2H), 1,98 (br. s, 2H), 2,78 (br. s, 2H), 3,23 (br. s, 2H), 3,83 (br. s, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,65-4,75 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,15 (br. s, 2H), 7,20 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 2H), 7,70 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 2H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 667,16. Theo thực nghiệm: 666,93.

HPLC: 95,80%.

Ví dụ 109

Axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-{4-[N-(azetidin-3-yl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1,04$ (s, 3H), 1,36 (s, 4H), 2,68 (t, $J = 4,6\text{Hz}$, 4H), 3,27 (d, $J = 11,7\text{Hz}$, 4H), 3,77-4,00 (m, 3H), 4,15 (t, $J = 11,7\text{Hz}$, 3H), 4,31-4,81 (m, 8H), 4,99 (br. s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 5H), 7,92 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 3H), 8,63 (br. s, 2H), 9,38 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 10,37 (br. s, 1H), 10,62 (br. s, 1H).

MS (ES^-) m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$: 653,15. Theo thực nghiệm: 652,96.

HPLC: 91,44%.

Ví dụ 110

Axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-(4-{N-[2-(pyrimidin-2-ylamino)etyl]carbamimidoyl}phenoxy)propanoic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,09 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 3,30 – 3,60 (m, 4H), 4,59-4,35 (m, 2H), 4,95 (d, J = 11,2Hz, 1H), 4,96 (br.s, 1H), 6,61 (t, J = 4,8Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,25 (d, J = 9,2Hz, 2H),), 7,36 (br.s, 2H), 7,68 (d, J = 9,2Hz, 2H), 8,28 (d, J = 4,8Hz, 2H), 8,91 (br. s, 2H), 9,32 (br. s, 1H), 9,42 (d, J = 11,2Hz, 1H), 9,60 (br. s, 1H).

MS (ES $^-$) m/z: [M-H] $^-$ theo lý thuyết $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{O}_{10}\text{S}_2$:706,72. Theo thực nghiệm: 705,14.

HPLC: 96,03%

Ví dụ 111

Axit (2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-(4-{N-[2-(pyrimidin-2-ylamino)etyl]carbamimidoyl}phenoxy)propanoic

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,39 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,57 – 3,51 (m, 4H), 4,45 – 4,43 (m, 2H), 4,60 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,00-4,97 (m, 1H), 6,64 (t, J = 4,4Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,40 (br.s, 2H), 7,70 (d, J = 8,8Hz, 2H), 8,30 (d, J = 4,4Hz, 2H), 8,95 (br. s, 2H), 9,35 (br. s, 1H), 9,43 (d, J = 7,6Hz, 1H), 9,62 (br. s, 1H).

MS (ES $^-$) m/z: [M-H] $^-$ theo lý thuyết: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{O}_{10}\text{S}_2$:706,72. Theo thực nghiệm: 705,14.

HPLC: 79,11%

Ví dụ 112

tert-butyl { [4-({1-[(1Z)-2-[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxo-1-[2-(tritylamino)-1,3-thiazol-4-yl]ethyliden}amino)oxy]-3-hydroxypropan-2-yl}oxy)phenyl](imino)methyl}carbamate

^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1,16 (s, 1,5H), 1,17 (s, 1,5H), 1,27 (s, 3H), 1,5 (s, 9H), 3,6-3,7 (m, 2H), 4,2-4,3 (m, 2H), 4,5 (t, J = 7,6Hz, 1H), 4,7 (br. s., 1H), 5,0 (br. s., 1H), 6,7 (s, 1H), 7,1 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,2-7,4 (m, 16H), 7,8 (d, J = 9,0Hz, 2H), 9,35(d, J = 7,6, 0,5H), 9,38(d, J = 7,6, 0,5H).

MS (ES $^-$) m/z : $[M-H]^-$ theo lý thuyết: $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_{11}\text{S}_2$:837,93. Theo thực nghiệm: 836,44.

HPLC: 90,05%

Phương pháp dược lý học

Chữ viết tắt

MIC: nồng độ ức chế tối thiểu

CFU: đơn vị tạo khuẩn lạc

ED100: liều bảo vệ 100%

Hoạt tính kháng vi khuẩn của hợp chất theo sáng chế chống lại các vi khuẩn khác nhau có thể được đánh giá bằng một số thử nghiệm, bao gồm thử nghiệm xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC: minimum inhibitory concentration) in-vitro hoặc thử nghiệm xác định hiệu lực in-vivo ở mô hình nhiễm khuẩn ở chuột.

Xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC)

Hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm hoạt tính kháng vi khuẩn bằng cách xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC, theo $\mu\text{g/ml}$), sử dụng phương pháp vi pha loãng canh thang (broth microdilution method) theo hướng dẫn của Phòng thí nghiệm lâm sàng và Viện tiêu chuẩn (The Clinical Laboratories and Standards Institute, "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Tiêu chuẩn đã được chấp thuận, tái

bản lần thứ 7, Tài liệu của Viện tiêu chuẩn lâm sàng và phòng thí nghiệm (CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute) M7-A8, Wayne, Pa., USA, 2009.). Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO. Sau đó, hợp chất được pha loãng trong môi trường phát triển vi khuẩn (Mueller Hinton Broth II, cation được điều chỉnh) tạo ra nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 0,063 đến 32µg/ml trong dung dịch pha loãng hàng loạt hai lần. Trong tất cả các trường hợp, nồng độ DMSO cuối cùng nhỏ hơn 0,5%. Vi khuẩn được cho vào đĩa vi chuẩn độ 96 lỗ chứa dung dịch pha loãng hàng loạt hai lần của hợp chất; mật độ tế bào cuối cùng khoảng 5×10^5 đơn vị tạo khuẩn lạc/ml (CFU/ml). Đĩa được ủ ở 37°C trong 18-24 giờ và đọc kết quả bằng mắt. MIC, nghĩa là nồng độ thấp nhất của hợp chất thử nghiệm có tác dụng ức chế sự phát triển có thể nhìn thấy được của vi khuẩn, được ghi lại. Các điều kiện thử nghiệm tương tự được sử dụng khi hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm phối hợp với chất ức chế β -lactamaza. Trong lúc đó hợp chất theo sáng chế được pha loãng hàng loạt được mô tả trên đây, nồng độ không đổi của chất ức chế β -lactamaza là 4µg/ml được sử dụng.

Chủng vi khuẩn được sử dụng để đánh giá hoạt tính kháng vi khuẩn, bằng cách sử dụng thử nghiệm xác định MIC bao gồm, nhưng không giới hạn ở, *E. coli* ATCC25922, *K. pneumoniae* 60, *E. cloacae* 34654, *C. freundii* K21/3034, *M. morgani* I26/3048, *P. aeruginosa* PAO1, *P. aeruginosa* 2297 (AmpC wt), *P. aeruginosa* 2297-con (AmpC suy yếu), *A. baumannii* ATCC15308, *S. maltophilia* ICB7569, *S. aureus* 133, *M. catarrhalis* ICB489, *H. influenzae* ATCC 49247, *S. pneumoniae* 113, *B. fragilis* 6688, *C. perfringens* DSM756, *E. coli* J62, và *E. coli* J62-TEM-3.

Bảng 4. Số liệu sinh học

Hợp chất của ví dụ số	chủng 1 MIC [mg/l]	chủng 2 MIC [mg/l]	chủng 3 MIC [mg/l]	chủng 4 MIC [mg/l]	chủng 5 MIC [mg/l]	chủng 6 MIC [mg/l]	chủng 7 MIC [mg/l]	chủng 8 MIC [mg/l]	chủng 9 MIC [mg/l]	chủng 10 MIC [mg/l]	chủng 11 MIC [mg/l]
1	0,25	0,25	0,5	0,5	0,125	4	8	4	8	8	
2	0,125	0,125	0,25	0,125	≤0,063	2			4	0,125	0,25
3	0,125	<0,063	0,125	≤0,063	0,125	2	4	16	1		<0,063
4	0,125	0,25	0,5	0,125	0,25	4	16	8	1	4	<0,063
5	0,25	<0,063	0,125	0,25	0,125	4	4	32	1		0,125
6	0,125	0,25	0,125	<0,125	<0,125	4	8	16	1	32	
7	0,5	1	1	0,5	0,5	8	16	8	2	4	<0,063
8	1	0,5	2	0,5	0,25	8	32	32	4		0,25
9	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	2	2	16	0,5	32	<0,063
10	0,5	2	1	1	4	8	8		8		
11	0,125	<0,125	<0,063	<0,125	<0,063	1	2	16	0,5	32	0,125
12	0,5	0,25	0,5	0,25	0,25	4	8		4	8	0,125
13	0,5	1	1	0,25	0,5	8	16	8	1		<0,063
14	0,5	1	0,5	0,25	0,5	4	8	32	2		<0,063
15	0,5	1	1	0,5	0,5	8	8	8	2	4	≤0,063
16	1	1	1	2	0,5	32	32	32	4	8	<0,063

Hợp chất của ví dụ số	chủng 12 MIC [mg/l]	chủng 13 MIC [mg/l]	chủng 14 MIC [mg/l]	chủng 15 MIC [mg/l]	chủng 16 MIC [mg/l]	chủng 17 MIC [mg/l]	chủng 18 MIC [mg/l]	chủng 19 MIC [mg/l]	chủng 20 MIC [mg/l]	chủng 21 MIC [mg/l]
1			16			0,25	16	0,25	0,25	0,25
2	≤0,063	0,5	16	16		0,25	32	0,125	0,125	0,25
3	0,125	0,5	8	8		0,25	16	0,125	0,125	0,25
4	≤0,063	≤0,063	16	2	2	0,25	8	0,125	0,125	0,25
5	0,25	0,5	4	8		0,5	16	0,25	0,25	0,25
6			4			0,25	16	0,25	0,25	0,25
7	0,25	≤0,063	2	1	2	1	8	0,5	1	1
8	0,5	1	8	16		4		2	4	4
9	≤0,063	0,25	4	8		0,25	16	0,125	0,125	0,125
10			2			0,5		0,5	0,5	0,5
11	0,125	0,5	4	8		0,25	8	0,25	0,25	0,25
12	0,25	≤0,063	32	8	16	0,5	8	0,5	0,5	0,5
13	0,125	≤0,063	4	4	2	0,5	32	0,5	0,5	0,5
14	0,25	0,5	8	16		1	32	0,5	0,5	0,5
15	≤0,063	≤0,063	2	2	0,5	1	8	0,5	0,5	0,5
16	1	≤0,063		8	4	2	4	1	1	1

Hợp chất của ví dụ số	chủng 1 MIC [mg/l]	chủng 2 MIC [mg/l]	chủng 3 MIC [mg/l]	chủng 4 MIC [mg/l]	chủng 5 MIC [mg/l]	chủng 6 MIC [mg/l]	chủng 7 MIC [mg/l]	chủng 8 MIC [mg/l]	chủng 9 MIC [mg/l]	chủng 10 MIC [mg/l]	chủng 11 MIC [mg/l]
17	2	2	2	1	≤0,063	8	16	32	8		2
18	1	1	2	1	1	4	4	16	16	16	0,25
19	0,5	0,125	0,5	0,5	0,25	8	16		4		
20	2	2	2	1	2	8	8	32	2		0,125
21	1	0,25	1	0,25	0,5	16	16		8		0,5
22	1	1	1	0,5	1	16	32	16	4	4	≤0,063
23	0,125	0,25	0,5	0,125	0,5	2	2	2	0,5	16	≤0,063
24	0,125	0,25	0,25	0,125	0,125	2	4	2	1	8	≤0,063
25	0,125	0,25	0,25	0,125	0,125	2	4	4	2	8	≤0,063
26A	≤0,063	0,031	0,125	≤0,063	≤0,063	1	2	8	8	16	≤0,063
26B	2	0,5	1	2	0,5	4	8	32	16		
27A	0,25	0,125	0,25	0,25	0,125	4	4	4	4	4	≤0,063
27B	2	1	4	1	1	16	32	16	16	8	0,125
28	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	4	8	32	0,5		0,125
29	0,25	0,25	0,5	0,25	0,25	8	16	8	2	8	
30	0,125	≤0,063	0,25	≤0,063	≤0,063	4	4	32	1		0,125

Hợp chất của ví dụ số	chủng 12 MIC [mg/l]	chủng 13 MIC [mg/l]	chủng 14 MIC [mg/l]	chủng 15 MIC [mg/l]	chủng 16 MIC [mg/l]	chủng 17 MIC [mg/l]	chủng 18 MIC [mg/l]	chủng 19 MIC [mg/l]	chủng 20 MIC [mg/l]	chủng 21 MIC [mg/l]
17	2	1	2	4		2	32	1	2	2
18	0,5	0,5	4	4		2	4	2	2	2
19			16			0,5	32	0,5	1	1
20	0,5	0,5	16	16		2	32	2	2	1
21	0,25	1	32	32		2	16	0,5	1	1
22	0,125	≤0,063	2	4	2	1	8	0,5	1	1
23	≤0,063	≤0,063	1	4	2	0,25	1	0,125	0,125	0,125
24	≤0,063	≤0,063	2	2	2	0,125	2	0,125	0,25	0,5
25	≤0,063	≤0,063	4	2	2	0,25	4	0,125	0,125	0,125
26A	≤0,063	2	32	8		0,125	32	≤0,063	0,125	0,125
26B	2					2	32	1	2	2
27A	≤0,063	0,5		8	4	0,25	8	0,25	0,25	0,25
27B	0,25	0,5		32	32	2	8	1	2	2
28	0,25	0,5	2	8		0,25	32	0,25	0,25	0,25
29			4			0,5	8	0,5	0,5	0,5
30	0,25	0,5	4	8		0,25	16	0,25	0,25	0,25

Hợp chất của ví dụ số	chủng 1 MIC [mg/l]	chủng 2 MIC [mg/l]	chủng 3 MIC [mg/l]	chủng 4 MIC [mg/l]	chủng 5 MIC [mg/l]	chủng 6 MIC [mg/l]	chủng 7 MIC [mg/l]	chủng 8 MIC [mg/l]	chủng 9 MIC [mg/l]	chủng 10 MIC [mg/l]	chủng 11 MIC [mg/l]
31	0,125	≤0,063	0,25	≤0,063	0,25	8	8	32	1		≤0,063
32	1		0,5	0,5	0,5	16	32		2		≤0,063
33	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	8	16	8	8	16	≤0,063
34A	1	1	0,5	1	0,25	8	8	16	32	8	≤0,063
34B	8	8	4	8	4	32	32	32	32	32	0,25
35	2	2	4	2	1	16	16	32	2		0,25
36A	0,125	≤0,063	≤0,063	0,125	≤0,063	4	4	4	4	2	≤0,063
36B	2	1	2	0,5	2	16		32	32	16	0,125
37	2	2	2	2	1	8	8		4		1
38	0,125	0,25	0,25	0,125	0,5	4	8	4	0,25	32	≤0,063
39	0,25	0,5	0,5	0,25	0,5	2	4	2	0,5	16	≤0,063
40	0,125	0,25	0,5	0,125	0,5	4	8	4	2	16	≤0,063
41	0,25	0,5	0,25	0,125	0,25	4	4	4	1	4	≤0,063
42	1	1	2	1	2	16	16	16	8	16	≤0,063
43	0,5	0,5	1	0,25	1	8	8	8	0,5	32	
44A	≤0,063	≤0,063	0,125	≤0,063	0,125	1	2	1	2	2	≤0,063

Hợp chất của ví dụ số	chủng 12 MIC [mg/l]	chủng 13 MIC [mg/l]	chủng 14 MIC [mg/l]	chủng 15 MIC [mg/l]	chủng 16 MIC [mg/l]	chủng 17 MIC [mg/l]	chủng 18 MIC [mg/l]	chủng 19 MIC [mg/l]	chủng 20 MIC [mg/l]	chủng 21 MIC [mg/l]
31	0,25	0,25	8	4		0,25	32	0,125	0,25	0,25
32	0,75	0,5	8	3		2	32	1	2	1
33	0,125	≤0,063	32	4	2	0,5	32	0,25	0,25	0,5
34A	≤0,063	0,5		16	2	1	32	0,5	0,5	0,5
34B	0,5	8			32	16	32	4	4	8
35	1	1	32	16		4	32	2	8	4
36A	≤0,063	0,5		8	2	0,125	8	0,125	≤0,063	0,125
36B	0,5	4		32	32	4	32	2	2	2
37	0,5	1	4	16		4		2	2	2
38	≤0,063	≤0,063	2	4	2	0,25	4	0,125	0,25	0,25
39	0,25	0,25	2	16	8	0,25	4	0,125	0,25	0,25
40	≤0,063	≤0,063		4	2	0,25	8	0,125	0,25	0,25
41	≤0,063	≤0,063	4	2	1	0,25	8	0,25	0,25	0,25
42	0,25	0,125	16	8	4	1	16	1	1	1
43	0,125	≤0,063	4	8	2	0,5	8	0,25	0,5	0,5
44A	≤0,063	0,5	32	8	1	0,125	2	≤0,063	≤0,063	≤0,063

Hợp chất của ví dụ số	chủng 1 MIC [mg/l]	chủng 2 MIC [mg/l]	chủng 3 MIC [mg/l]	chủng 4 MIC [mg/l]	chủng 5 MIC [mg/l]	chủng 6 MIC [mg/l]	chủng 7 MIC [mg/l]	chủng 8 MIC [mg/l]	chủng 9 MIC [mg/l]	chủng 10 MIC [mg/l]	chủng 11 MIC [mg/l]
44B	2	1	4	2	4	8	16	8	8	16	≤0,063
45A	0,5	0,5	1	0,25	0,5	8	16	8	2	8	
45B	2	2	4	1	4	16	32	32	4	32	≤0,063
46	2	1	2	1	1	8	32	32	16	8	
47	0,25	0,5	1	0,5	2	4	2		2		≤0,063
48	2	4	4	2	1	8	16	32	8		0,5
49	1	2	2	1	2	8	16	32	4		0,125
50	0,5	0,5	1	1	0,5	8	16	32	2		0,125
51	2	4	2	2	2	16	16	32	4		0,5
52	1	0,5	1	0,25	1	4	4	16	1		2
53	0,5		0,5	0,5	2	16	16	32	4		
54	0,5	0,5	0,5	0,25	1	4	8		4		
55	0,5	1	0,5	0,25	0,25	16		32	4		0,25
56	2	0,5	4	0,5	0,5	32	32		4		1
57	1	2	2	1	1	32	32	16	2	32	≤0,063
58	2	4	4	1	1	16	32	16	16		≤0,063

Hợp chất của ví dụ số	chủng 12 MIC [mg/l]	chủng 13 MIC [mg/l]	chủng 14 MIC [mg/l]	chủng 15 MIC [mg/l]	chủng 16 MIC [mg/l]	chủng 17 MIC [mg/l]	chủng 18 MIC [mg/l]	chủng 19 MIC [mg/l]	chủng 20 MIC [mg/l]	chủng 21 MIC [mg/l]
44B	0,5	4				2	4	2	2	4
45A			8			0,5	1	0,5	0,5	0,5
45B	0,5	0,125	16	4	2	4	16	2	4	4
46	0,25	1		32	4	2	16	1	1	1
47	0,125	0,125	1	16	1	0,5	32	0,5	0,5	0,5
48	0,5	1	4	16		2		2	2	2
49	0,5	0,5	16	16		2		2	2	2
50	0,25	1	8	16		1		1	1	1
51	0,5	1	8	16		4		4	4	4
52	8	16	8	32		2		2	2	2
53			32			1		1	1	1
54			2			0,5	16	0,5	0,25	0,5
55	1	0,125	8	8		1		1	0,5	0,5
56	2	4	8	32		2	32	1	4	4
57	0,125	≤0,063	4	1	2	2	32	1	1	2
58	0,5	≤0,063	4	4	4	4	32	2	2	2

Hợp chất của ví dụ số	chủng 1 MIC [mg/l]	chủng 2 MIC [mg/l]	chủng 3 MIC [mg/l]	chủng 4 MIC [mg/l]	chủng 5 MIC [mg/l]	chủng 6 MIC [mg/l]	chủng 7 MIC [mg/l]	chủng 8 MIC [mg/l]	chủng 9 MIC [mg/l]	chủng 10 MIC [mg/l]	chủng 11 MIC [mg/l]
59	1	1	1	0,5	1	16	16	32	1		0,25
60	1	1	2	1	0,5	16	16	32	4		0,25
61	2	2	2	1	0,5	2	2	16	2	16	≤0,063
62	1	0,5	1	0,5	0,125	4	8	32	2		0,125
63	0,5	0,25	0,5	0,25	0,5	8	8		16	16	0,5
64	0,5	0,25	0,5	0,5	0,5	8	16		8	32	16
65	0,5	0,25	0,5	0,25	0,125	16	32		8		0,25
66	2	1	4	2	2	32	32		4		1
67	0,5	2	0,5	0,25	0,125	8	32		4		0,25
68	0,125	0,25	0,125	0,125	0,125	2	8	32	2		≤0,063
69	0,125	0,25	0,25	0,125	0,125	4	8		2		≤0,063
70	0,125	0,25	0,25	0,125	0,125	4	4		2		0,125
71	2	1	4	1	1	16	32		4	4	0,25
72	0,5	0,25	1	0,5	0,25	8	8		4		0,25
73	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	16	32	32	16	32	≤0,063
74	1	2	4	1	1	16	32	32	2	16	≤0,063

Hợp chất của ví dụ số	chủng 12 MIC [mg/l]	chủng 13 MIC [mg/l]	chủng 14 MIC [mg/l]	chủng 15 MIC [mg/l]	chủng 16 MIC [mg/l]	chủng 17 MIC [mg/l]	chủng 18 MIC [mg/l]	chủng 19 MIC [mg/l]	chủng 20 MIC [mg/l]	chủng 21 MIC [mg/l]
59	1	0,5	32	16		2	32	2	2	2
60	1	1	16	16		2	32	2	2	2
61	0,25	≤0,063	8	8	8	2	8	2	2	2
62	0,25	1	8	16		1	16	1	1	1
63	0,125	0,5	16	16		0,5	8	0,25	0,5	0,5
64	8	32	8			1	32	1	1	2
65	0,5	1	8	16		1	32	0,5	1	2
66	2	1		16	16	2	4	2	2	2
67	0,5	0,5	4	8		0,5	32	0,5	1	1
68	0,125	0,5	2	8		0,25	16	0,125	0,25	0,25
69	≤0,063	≤0,063	4	1	1	0,25	16	0,25	0,25	0,25
70	0,125	0,5	8	16		0,25	16	0,25	0,25	0,25
71	1	0,5		8		8	32	2	4	4
72	0,5	2	16	16		1	32	1	1	1
73	0,25	≤0,063	32	8	4	1	32	0,5	0,5	1
74	0,25	≤0,063	32	2	2	4	16	1	1	2

Hợp chất của ví dụ số	chủng 1 MIC [mg/l]	chủng 2 MIC [mg/l]	chủng 3 MIC [mg/l]	chủng 4 MIC [mg/l]	chủng 5 MIC [mg/l]	chủng 6 MIC [mg/l]	chủng 7 MIC [mg/l]	chủng 8 MIC [mg/l]	chủng 9 MIC [mg/l]	chủng 10 MIC [mg/l]	chủng 11 MIC [mg/l]
75	0,25	0,5	0,5	0,125	0,25	8	16	8	2	4	
76	0,5	0,5	1	0,5	1	16	16	32	4	16	≤0,063
77	0,5	2	2	0,5	2	8	16		8		
78	0,25	0,25	0,5	0,25	0,5	4	4	2	0,25	8	≤0,063
79	0,5	0,5	0,5	0,25	1	8	8	4	0,5		≤0,063
80	0,25	0,5	1	0,25		16	16	8	2	32	
81A	4	8	16	4	8				8	16	
81B	2	4	4	2	4				8	16	
82	0,25	0,125	0,5	0,25	0,5	8	16	8	4	32	≤0,063
83	0,125	0,25	0,25	0,125	0,5	2	4	4	0,25	16	≤0,063
84	≤0,063	0,125	0,125	≤0,063	0,25	1	2	2	1	32	≤0,063
85	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	4	8	8	2	32	≤0,063
86	0,25	0,5	0,5	0,25	0,5	4	8	8	2	32	≤0,063
87A	1	1	1	1	0,25	32			8		≤0,063
87B	0,5	0,5	1	0,5	0,25	16	32	32	16	16	≤0,063
88	≤0,063	0,125	≤0,063	≤0,063	≤0,063	1	1	1	2	4	

Hợp chất của ví dụ số	chủng 12 MIC [mg/l]	chủng 13 MIC [mg/l]	chủng 14 MIC [mg/l]	chủng 15 MIC [mg/l]	chủng 16 MIC [mg/l]	chủng 17 MIC [mg/l]	chủng 18 MIC [mg/l]	chủng 19 MIC [mg/l]	chủng 20 MIC [mg/l]	chủng 21 MIC [mg/l]
75			16			0,5	1	0,25	0,5	0,5
76	0,25	≤0,063	4	4	2	0,5	8	0,5	0,5	0,5
77						0,5	16	1	1	1
78	≤0,063	≤0,063	1	4	2	0,5	4	0,25	0,5	0,5
79	≤0,063	≤0,063	2	4	2	0,5	8	0,5	0,5	0,5
80			4			0,5	16	0,5	0,5	0,5
81A	2	0,25	32	16	8	8	32	8	8	8
81B	2	0,125	32	16	4	4	4	4	4	4
82	≤0,063	≤0,063	8	4	4	0,25	8	0,25	0,25	0,5
83	≤0,063	≤0,063	2	4	2	0,25	4	0,125	0,25	0,25
84	≤0,063	≤0,063	2	4	2	0,125	4	≤0,063	0,125	0,125
85	≤0,063	≤0,063	8	4	4	0,5	8	0,25	0,25	0,5
86	≤0,063	≤0,063	4	4	2	0,25	16	0,25	0,25	0,5
87A	0,25	0,5		32	8	2	32	1	1	2
87B	0,125	1		16	16	1	32	0,5	1	2
88	≤0,063	0,5	32	8	0,5	0,125	2	≤0,063	≤0,063	≤0,063

Hợp chất của ví dụ số	chủng 1 MIC [mg/l]	chủng 2 MIC [mg/l]	chủng 3 MIC [mg/l]	chủng 4 MIC [mg/l]	chủng 5 MIC [mg/l]	chủng 6 MIC [mg/l]	chủng 7 MIC [mg/l]	chủng 8 MIC [mg/l]	chủng 9 MIC [mg/l]	chủng 10 MIC [mg/l]	chủng 11 MIC [mg/l]
89	0,125	0,25	0,125	0,125	≤0,063	1	1	1	1	4	
90	0,5		1	0,25	0,5	32	32	32		4	0,5
91	0,125	0,125	0,25	0,125	0,25	2	4	2	1	16	≤0,063
92	0,5	0,5	1	0,5	0,5	8	8	8	4	32	≤0,063
93	≤0,063	0,125	0,125	≤0,063		1	1	1	1	4	
94	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	2	2	2	2	4	≤0,063
95	0,125	0,125	0,125	0,125	≤0,063	1	2	2	2	4	≤0,063
96	0,125	≤0,063	≤0,063	≤0,063	≤0,063	1	1	1	1	4	≤0,063
97	≤0,063	0,125	0,125	≤0,063	≤0,063	1	1	1	1	4	≤0,063
98	0,125	0,125	0,125	0,125	≤0,063	1	2	2	1	4	≤0,063
99	0,125	0,25	0,25	0,125	≤0,063	2	2	2	2	4	≤0,063
100A	0,125	0,25	0,125	0,125	≤0,063	2	4	4	8	8	≤0,063
100B	2	2	4	2		16	32	16	32	32	
101	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	2	4	2	4	8	≤0,063
102	0,125	≤0,063	0,25	≤0,063	≤0,063	1	2	2	4	4	≤0,063
103	2				2	16			32		≤0,063

Hợp chất của ví dụ số	chủng 12 MIC [mg/l]	chủng 13 MIC [mg/l]	chủng 14 MIC [mg/l]	chủng 15 MIC [mg/l]	chủng 16 MIC [mg/l]	chủng 17 MIC [mg/l]	chủng 18 MIC [mg/l]	chủng 19 MIC [mg/l]	chủng 20 MIC [mg/l]	chủng 21 MIC [mg/l]
89	≤0,063	0,5	32	8	1	0,125	4	≤0,063	≤0,063	0,125
90	0,5	0,5		4	16	1	0,5	0,5	0,5	1
91	≤0,063	≤0,063	2	4	2	0,125	4	0,125	0,125	0,125
92	0,125	≤0,063	8	8	2	1	32	0,5	0,5	0,5
93			32			0,125	4	0,125	0,125	0,125
94	≤0,063	0,5	32	8	0,5	0,25	8	0,125	≤0,063	0,125
95	≤0,063	0,5		8	2	0,125	4	0,125	≤0,063	0,125
96	≤0,063	0,5	32	8	1	0,125	4	≤0,063	≤0,063	≤0,063
97	≤0,063	0,5	32	4	0,5	0,125	4	≤0,063	≤0,063	≤0,063
98	≤0,063	0,5	32	8	2	0,125	8	0,125	0,125	0,125
99	≤0,063	0,5	32	8	0,5	0,25	4	0,125	0,125	0,25
100A	≤0,063	0,5		8	2	0,25	32	0,125	0,125	0,25
100B						4	16	2	2	2
101	≤0,063	0,5		8	2	0,125	8	≤0,063	≤0,063	0,125
102	≤0,063	0,5		8	2	0,125	4	≤0,063	≤0,063	0,125
103	0,25	4			32					

Hợp chất của ví dụ số	chủng 1 MIC [mg/l]	chủng 2 MIC [mg/l]	chủng 3 MIC [mg/l]	chủng 4 MIC [mg/l]	chủng 5 MIC [mg/l]	chủng 6 MIC [mg/l]	chủng 7 MIC [mg/l]	chủng 8 MIC [mg/l]	chủng 9 MIC [mg/l]	chủng 10 MIC [mg/l]	chủng 11 MIC [mg/l]
104	1	1	1	1	0,5	16				16	≤0,063
105	16										
106	0,125	0,125	0,125	0,125	≤0,063	1	2	1	2	4	≤0,063
107	≤0,063	0,125	0,25	≤0,063	≤0,063	1	1	1	1	4	≤0,063
108	0,125	0,125	0,125	≤0,063	≤0,063	0,5	1	1	1	4	≤0,063
109	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	2	2	2	2	8	≤0,063
110	0,5	1	1	0,5	0,25	8	8	16	32	8	≤0,063
111	8	8	16	4	8	32	32	32	32		

Hợp chất của ví dụ số	chủng 12 MIC [mg/l]	chủng 13 MIC [mg/l]	chủng 14 MIC [mg/l]	chủng 15 MIC [mg/l]	chủng 16 MIC [mg/l]	chủng 17 MIC [mg/l]	chủng 18 MIC [mg/l]	chủng 19 MIC [mg/l]	chủng 20 MIC [mg/l]	chủng 21 MIC [mg/l]
104	≤0,063	1			8	1	32	1	1	1
105										
106	≤0,063	0,5		8	1	0,125	8	0,125	≤0,063	0,125
107	≤0,063	0,5	32	8	0,125	0,125	4	≤0,063	≤0,063	≤0,063
108	≤0,063	0,5	32	8	1	0,125	4	≤0,063	≤0,063	0,125
109	≤0,063	0,5		16	4	0,125	2	≤0,063	0,25	0,125
110	≤0,063	0,25		16	8	1	32	0,5	0,5	0,5
111	0,25	2				16	32	8	8	8

- chủng 1 *E. coli* ATCC25922
- chủng 2 *K. pneumoniae* 60
- chủng 3 *E. cloacae* 34654
- chủng 4 *C. freundii* K21/3034
- chủng 5 *M. morgani* I26/3048
- chủng 6 *P. aeruginosa* PAO1
- chủng 7 *P. aeruginosa* 2297 (AmpC wt)
- chủng 8 *P. aeruginosa* 2297-con (giải phóng AmpC)

chủng 9	<i>A. baumannii</i> ATCC15308
chủng 10	<i>S. maltophilia</i> ICB7569
chủng 11	<i>M. catarrhalis</i> ICB489
chủng 12	<i>H. influenzae</i> ATCC 49247
chủng 13	<i>S. pneumoniae</i> 113
chủng 14	<i>S. aureus</i> 133
chủng 15	<i>B. fragilis</i> 6688
chủng 16	<i>C. perfringens</i> DSM756
chủng 17	<i>E. coli</i> J62
chủng 18	<i>E. coli</i> J62-TEM-3
chủng 19	<i>E. coli</i> J62-TEM-3 + 4 μ g/ml axit clavulanic
chủng 20	<i>E. coli</i> J62-TEM-3 + 4 μ g/ml sulbactam
chủng 21	<i>E. coli</i> J62-TEM-3 + 4 μ g/ml tazobactam

Xác định hoạt tính in-vivo trong mô hình nhiễm khuẩn ở chuột nhắt

Chế phẩm

Dung dịch manitol 10% trong nước hiện đang được bán trên thị trường được pha loãng bằng Aquadest thành dung dịch manitol 3% trong nước. Hợp chất theo sáng chế được hòa tan ở nhiệt độ 20-45°C để tạo dung dịch ứng dụng trong suốt có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,02mg/ml đến 3mg/ml.

Dung dịch manitol 10% trong nước hiện đang được bán trên thị trường được pha loãng bằng Aquadest thành dung dịch manitol 3% trong nước. Natri axetat rắn được cho vào để thu được dung dịch natri axetat 2-20mM trong dung dịch manitol 3% trong nước. Hợp chất theo sáng chế được hòa tan ở nhiệt

độ 20-45°C để tạo ra dung dịch ứng dụng trong suốt có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,02mg/ml đến 3mg/ml.

Hợp chất theo sáng chế được hòa tan trong DMSO ở nhiệt độ 20-25°C để tạo ra dung dịch gốc trong suốt có nồng độ tới 60mg/ml. Dung dịch gốc này được pha loãng bằng dung dịch manitol 3% trong nước ở nhiệt độ 20-25°C để tạo ra dung dịch ứng dụng trong suốt có nồng độ tới 2,1mg/ml.

Hợp chất theo sáng chế được hòa tan ở 20-45°C trong dung dịch Ringer lactat hóa hiện đang được bán trên thị trường để tạo ra dung dịch ứng dụng trong suốt có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,02mg/ml đến 3mg/ml.

Hợp chất theo sáng chế được hòa tan ở nhiệt độ 20-45°C trong dung dịch nước muối đệm phosphat Dulbecco (DPBS: Dulbecco's Phosphat Buffered Saline) hiện đang được bán trên thị trường không chứa canxi và magie để tạo ra dung dịch ứng dụng trong suốt có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,02mg/ml đến 3mg/ml.

D(+)-Glucosa monohydrat được hòa tan trong Aquadest thành dung dịch to glucosa 5% trong nước. Hợp chất theo sáng chế được hòa tan ở nhiệt độ 20-45°C để tạo ra dung dịch ứng dụng trong suốt có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,02mg/ml đến 3mg/ml.

Hợp chất theo sáng chế được hòa tan ở nhiệt độ 20-45°C trong dung dịch nước muối 0,9% hiện đang được bán trên thị trường để tạo ra dung dịch ứng dụng trong suốt có nồng độ nằm trong khoảng từ 0,02mg/ml đến 3mg/ml.

Mô hình viêm phúc mạc

Chuột nhắt CD-1 cái được tiêm trong màng bụng chất nhiễm truyền vi khuẩn trong dịch nhầy 5% gây chết nhóm không được điều trị (n=5) trong vòng 24 giờ thử nghiệm đầu tiên ($\sim 1 \times 10^4$ CFU- $\sim 5 \times 10^7$ CFU mỗi chuột phụ thuộc vào độc lực của chủng được sử dụng). Các chủng được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *E. coli* Neumann kiểu đại, *P. aeruginosa* Walther kiểu đại, *A. baumannii* ATCC15308 kiểu đại và *K. pneumoniae*

CL5761 kháng (nhà sản xuất KPC-3). 30, 60 và 120 phút sau khi bị nhiễm khuẩn, chuột nhất được điều trị bằng cách tiêm tĩnh mạch hợp chất theo sáng chế (một mình hoặc phối hợp với chất ức chế β -lactamaza) cũng như cùng với chất kháng sinh đối chứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, meropenem. Khả năng gây chết được theo dõi trong 5 ngày và liều lượng bảo vệ 100% (ED100) được xác định.

Mô hình nhiễm khuẩn phổi

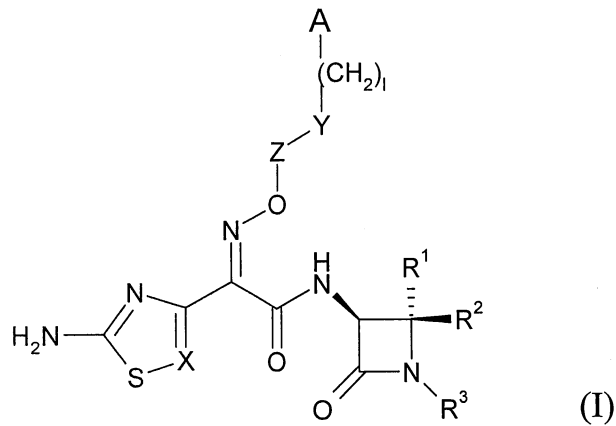
Chuột nhất BALB/c cái được gây mê bằng isofluran và nhiễm qua đường trong mũi bằng 32 μ l chất nhiễm truyền vi khuẩn (ví dụ, $\sim 3,5 \times 10^7$ CFU mỗi chuột đối với *P. aeruginosa* PAO1). 30, 60 và 120 phút sau khi nhiễm khuẩn, chuột được điều trị bằng cách tiêm tĩnh mạch hợp chất theo sáng chế cũng như bằng chất kháng sinh đối chứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, meropenem. Chuột, kể cả nhóm đối chứng không được điều trị, bị giết sau khi 24 giờ. Phổi được lấy ra trong điều kiện vô khuẩn, làm đồng nhất hóa, pha loãng hàng loạt và cho lên đĩa aga máu cừ để xác định số đếm CFU.

Mô hình nhiễm khuẩn đường tiết niệu

Chuột nhất CD-1 cái được cho sử dụng dung dịch glucoza 5% là nguồn nước uống duy nhất từ 16 giờ trước khi thử nghiệm cho tới lúc kết thúc. Chuột đã được gây mê được gây nhiễm khuẩn qua niệu đạo bằng chủng *E. coli* (ví dụ, *E. coli* 70430001) gây bệnh đường tiết niệu trong dung dịch NaCl 0,9% cùng với aga-aga 0,25% ở thể tích 25 μ l ($\sim 5 \times 10^6$ CFU mỗi chuột). 1, 5, 23, và 30 giờ sau khi gây nhiễm, chuột nhất được điều trị bằng cách tiêm tĩnh mạch hợp chất theo sáng chế cũng như các chất kháng sinh đối chứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, meropenem. Chuột, kể cả nhóm đối chứng không được điều trị, bị giết 48 giờ sau khi tiêm. Bàng quang được lấy ra trong điều kiện vô khuẩn, làm đồng nhất hóa, pha loãng hàng loạt và cho lên đĩa aga Mueller Hinton để xác định số đếm CFU.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



trong đó:

R^1 và R^2 độc lập đối với nhau là hydro, aminocacbonyl hoặc (C_1-C_4) -alkyl, hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra (C_3-C_8) -xycloalkyl,

R^3 là $-(CH_2)_m-(SO_2)OH$ hoặc $-O-(CH_2)_o-(SO_2)OH$,

trong đó m và o độc lập đối với nhau là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3, và

trong đó nhóm CH_2- bất kỳ có mặt trong các gốc được biểu diễn bởi R^3 có thể được thế bằng một hoặc hai gốc (C_1-C_4) -alkyl-,

X là CR^4 hoặc N,

R^4 là hydro hoặc halogen,

Z là liên kết hoặc mạch alkyl có một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử cacbon,

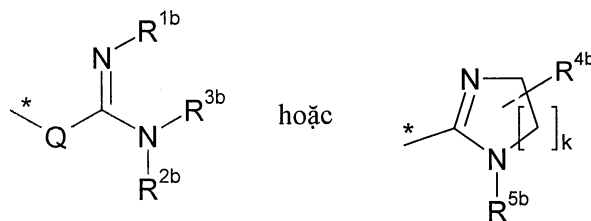
trong đó mạch alkyl có thể được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm thế, được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm carboxy, aminocacbonyl và (C_1-C_4) -alkyl,

trong đó alkyl lần lượt có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, carboxy và aminocacbonyl,

Y là liên kết, O, NH hoặc S,

A là (C₆-C₁₀)-aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh,

trong đó aryl và heteroaryl được thế bằng nhóm thế có công thức sau:



trong đó:

R^{1b}, R^{2b} và R^{3b} độc lập đối với nhau là hydro, amino, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxy, (C₃-C₆)-xycloalkyl, dị vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó amino và hydroxy có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm cacbonyl, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, và (C₁-C₄)-alkyl,

trong đó alkoxy, dị vòng và heteroaryl có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, amino, cacbonyl, carboxy, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -C(=NH)CH₃ và (C₁-C₄)-alkyl, và

trong đó alkyl và xycloalkyl có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, amino, cacbonyl, carboxy, cacbonyloxy, aminocacbonyl, cacbonylamino, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, -NH-

CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃, (C₆-C₁₀)-aryl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh và dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó heteroaryl và dị vòng lần lượt có thể được thế bằng (C₁-C₄)-alkyl, và

trong đó amino lần lượt có thể được thế bằng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc

R^{2b} và R^{3b} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có 5 đến 7 cạnh chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử nữa được chọn từ nhóm N, O và S và R^{1b} là như được xác định trên đây,

R^{4b} là hydro, amino, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl hoặc (C₁-C₄)-alkoxy,

trong đó amino và hydroxy có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl và (C₁-C₄)-alkyl,

trong đó alkoxy có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, amino, carbonyl, carboxy, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃ và (C₁-C₄)-alkyl, và trong đó alkyl có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, amino, carbonyl, carboxy, aminocarbonyl, (C₁-C₄)-alkylcarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃, (C₁-C₄)-alkyl, (C₆-C₁₀)-aryl và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh,

R^{5b} là hydro hoặc (C₁-C₄)-alkyl,

Q là liên kết, CH_2 hoặc NH ,

k là số nguyên 1 hoặc 2, và

* là vị trí liên kết gắn vào gốc được biểu diễn bởi A, và

trong đó aryl và heteroaryl có thể được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, xyano, amino, hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkoxy}$, mono- hoặc di- $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkylamino}$, amino- $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$, hydroxy- $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ hoặc carboxy,

trong đó alkyl, alkoxy, alkylamino, aminoalkyl, hydroxyalkyl và carboxy lần lượt có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ và cacbonyl, và

l là số nguyên 0, 1, 2 hoặc 3,

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, khác biệt ở chỗ:

R^1 và R^2 độc lập đối với nhau là hydro hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$, hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-cycloalkyl}$,

R^3 là $-(\text{CH}_2)_m\text{-(SO}_2\text{)OH}$ hoặc $-\text{O-(CH}_2)_o\text{-(SO}_2\text{)OH}$,

trong đó m và o độc lập đối với nhau là số nguyên 0 hoặc 1, và

trong đó nhóm CH_2 bất kỳ có mặt trong các gốc được biểu diễn bởi R^3 có thể được thế bằng một hoặc hai gốc $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ -,

X là CR^4 hoặc N,

R^4 là hydro hoặc halogen,

Z là liên kết hoặc mạch alkyl có một, hai hoặc ba nguyên tử cacbon,

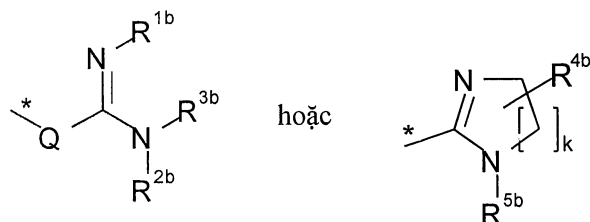
trong đó mạch alkyl có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế, được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm carboxy, aminocarbonyl và $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$,

trong đó alkyl lần lượt có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy và carboxy,

Y là liên kết, O, NH hoặc S,

A là (C₆-C₁₀)-aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh,

trong đó aryl và heteroaryl được thế bằng nhóm thế có công thức sau:



trong đó:

R^{1b}, R^{2b} và R^{3b} độc lập đối với nhau là hydro, amino, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl, dị vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó dị vòng và heteroaryl có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, amino, cacbonyl, carboxy, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -C(=NH)CH₃ và (C₁-C₄)-alkyl, và

trong đó alkyl có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, amino, cacbonyl, carboxy, cacbonyloxy, aminocacbonyl, cacbonylamino, (C₁-C₄)-alkylcacbonyl, (C₁-C₄)-alkoxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), -CH(=NH)CH₃, (C₆-C₁₀)-aryl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh và dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó heteroaryl và dị vòng này lần lượt có thể được thế bằng (C₁-C₄)-alkyl, hoặc

R^{2b} và R^{3b} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có 5 đến 7 cạnh chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử nữa được chọn từ nhóm N, O và S và R^{1b} là như được xác định trên đây,

R^{4b} là hydro, amino, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl hoặc (C_1-C_4) -alkoxy,

trong đó amino và hydroxy có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm (C_1-C_4) -alkylcarbonyl, mono- hoặc di- (C_1-C_4) -alkylaminocarbonyl và (C_1-C_4) -alkyl, và

trong đó alkyl có thể được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, amino, carbonyl, carboxy, aminocarbonyl, (C_1-C_4) -alkylcarbonyl, (C_1-C_4) -alkoxy, mono- hoặc di- (C_1-C_4) -alkylamino, mono- hoặc di- (C_1-C_4) -alkylaminocarbonyl, $-NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, $-CH(=NH)CH_3$, (C_1-C_4) -alkyl, (C_6-C_{10}) -aryl và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh,

R^{5b} là hydro hoặc (C_1-C_4) -alkyl,

Q là liên kết, CH_2 hoặc NH,

k là số nguyên 1 hoặc 2, và

* là vị trí liên kết gắn vào gốc được biểu diễn bởi A, và

trong đó aryl và heteroaryl có thể được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, xyano, amino, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl, (C_1-C_4) -alkoxy, mono- hoặc di- (C_1-C_4) -alkylamino, amino- (C_1-C_4) -alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) -alkyl hoặc carboxy,

trong đó alkyl, alkoxy, alkylamino, aminoalkyl, hydroxyalkyl và carboxy lần lượt có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_4) -alkyl và carbonyl, và

l là số nguyên 0 hoặc 1,

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ:

R^1 và R^2 độc lập đối với nhau là hydro hoặc (C_1-C_4) -alkyl, hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra (C_3-C_8) -xycloalkyl,

R^3 là $-(SO_2)OH$ hoặc $-O-(CH_2)_o-(SO_2)OH$,

trong đó o là số nguyên 0 hoặc 1, và

trong đó nhóm CH_2- bất kỳ có mặt trong các gốc được biểu diễn bởi R^3 có thể được thế bằng một hoặc hai gốc (C_1-C_4) -alkyl-,

X là CH,

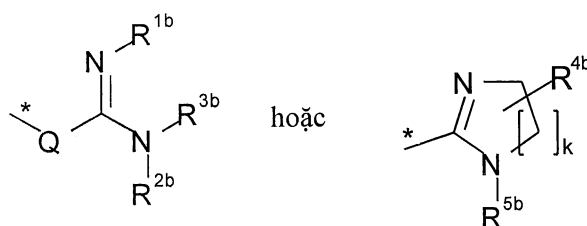
Z là mạch alkyl- có hai hoặc ba nguyên tử cacbon,

trong đó mạch alkyl có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm carboxy, aminocacbonyl, metyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl,

Y là O,

A là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó phenyl và heteroaryl được thế bằng nhóm thế có công thức sau:



trong đó:

R^{1b} , R^{2b} và R^{3b} độc lập đối với nhau là hydro, amino, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl hoặc dị vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh,

trong đó dị vòng có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm amino, carboxy, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, và (C₁-C₄)-alkyl, và

trong đó alkyl có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm hydroxy, amino, carboxy, cacbonyloxy, aminocacbonyl, cacbonylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylamino, mono- hoặc di-(C₁-C₄)-alkylaminocacbonyl, -NH-CH(=NH), -NH-C(=NH)(NH₂), phenyl, heteroaryl có 6 cạnh và dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc,

R^{2b} và R^{3b} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ và R^{1b} là hydro,

R^{4b} là hydro hoặc amino,

trong đó amino có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế (C₁-C₄)-alkyl,

R^{5b} là hydro,

Q là liên kết,

k là số nguyên 1 hoặc 2, và

* là vị trí liên kết gắn vào gốc được biểu diễn bởi A, và trong đó phenyl và heteroaryl có thể được thế tiếp bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm halogen, xyano, amino, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl hoặc hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl,

trong đó hydroxyalkyl lần lượt có thể được thế bằng nhóm thế cacbonyl, và

l bằng 0,

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, khác biệt ở chỗ:

R^1 và R^2 độc lập đối với nhau là hydro hoặc metyl,

R^3 là $-(SO_2)OH$ hoặc $-O-(SO_2)OH$,

X là CH,

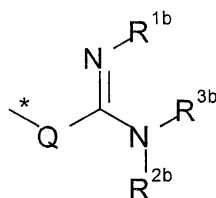
Z là mạch alkyl- có hai hoặc ba nguyên tử cacbon,

trong đó mạch alkyl có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm thế, được chọn độc lập đối với nhau từ nhóm bao gồm carboxy và metyl,

Y là O,

A là phenyl hoặc heteroaryl có 6 cạnh,

trong đó phenyl và heteroaryl được thế bằng nhóm thế có công thức sau:



trong đó:

R^{1b} và R^{2b} là hydro,

R^{3b} là hydro, amino, hydroxy, (C_1-C_4) -alkyl hoặc dị vòng chứa nitơ có 4, 5 hoặc 6 cạnh,

trong đó alkyl có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, amino, carboxy, cacbonyloxy, mono- hoặc di- (C_1-C_4) -alkylamino, $-NH-CH(=NH)$, $-NH-C(=NH)(NH_2)$, heteroaryl chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh và dị vòng chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh,

Q là liên kết,

* là vị trí liên kết gắn vào gốc được biểu diễn bởi A, và

trong đó aryl và heteroaryl có thể được thế tiếp bằng một nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, amino, hydroxy, (C₁-C₄)-alkyl hoặc hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, và

l bằng 0,

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, khác biệt ở chỗ:

R¹ và R² là metyl,

R³ là -O-(SO₂)OH,

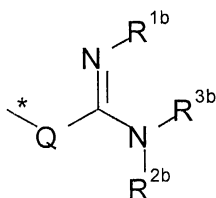
X là CH,

Z là mạch alkyl- có hai nguyên tử cacbon,

trong đó mạch alkyl có thể được thế bằng nhóm thế carboxy,

Y là O,

A là phenyl được thế bằng nhóm thế có công thức sau:



trong đó:

R^{1b} và R^{2b} là hydro,

R^{3b} là aminoethyl, azetidin, pyrrolidin hoặc piperidin,

Q là liên kết,

* là vị trí liên kết gắn vào gốc được biểu diễn bởi A, và

l bằng 0,

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, khác biệt ở chỗ:

R^1 và R^2 là metyl,

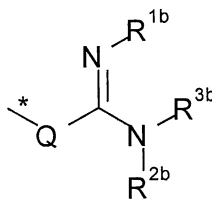
R^3 là $-O-(SO_2)OH$,

X là CH,

Z là mạch alkyl có hai nguyên tử cacbon, được thế bằng nhóm thế carboxy,

Y là O,

A là phenyl được thế bằng nhóm thế có công thức sau:



trong đó:

R^{1b} và R^{2b} là hydro,

R^{3b} là aminoethyl, azetidin, pyrrolidin hoặc piperidin,

Q là liên kết,

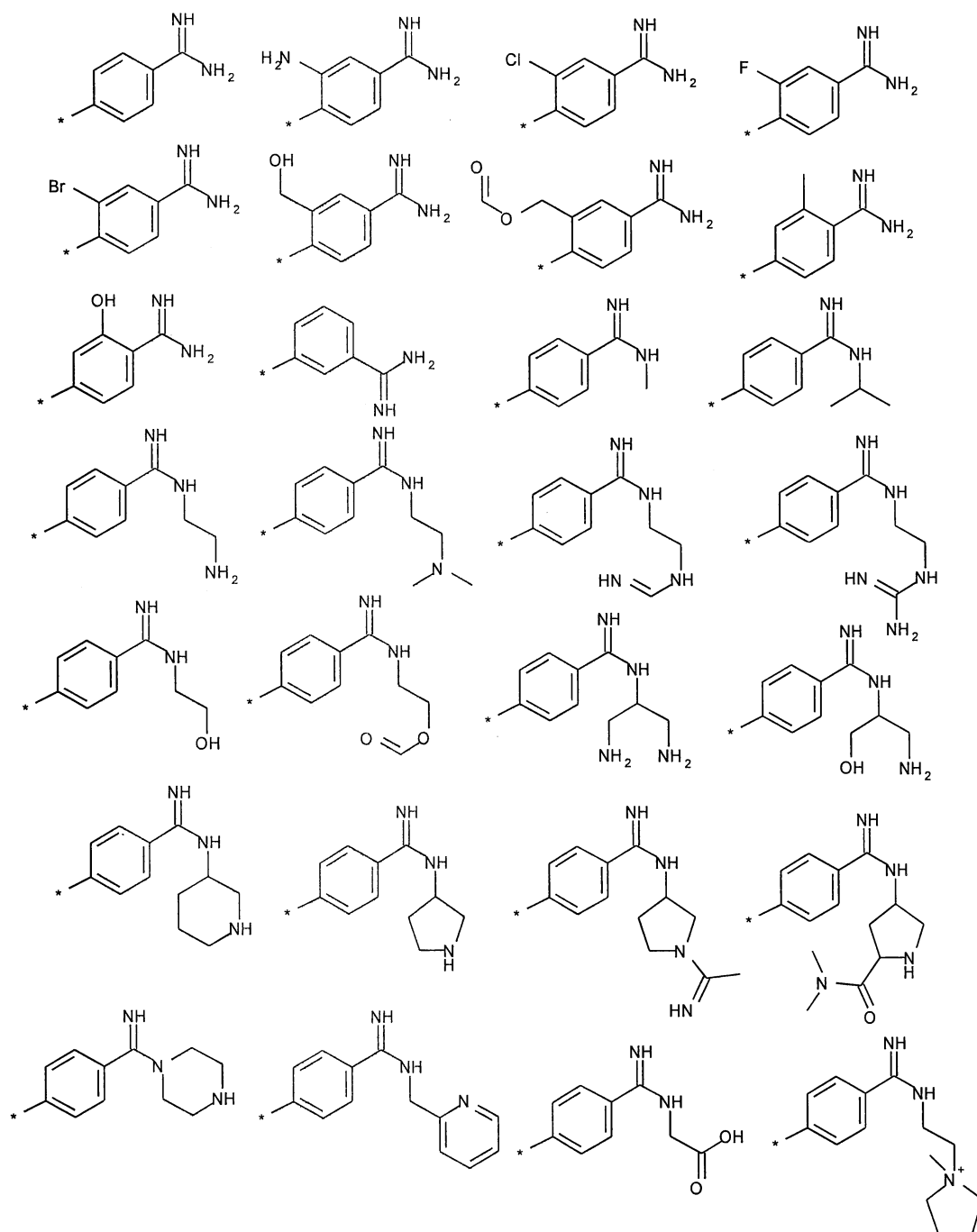
* là vị trí liên kết gắn vào gốc được biểu diễn bởi A, và

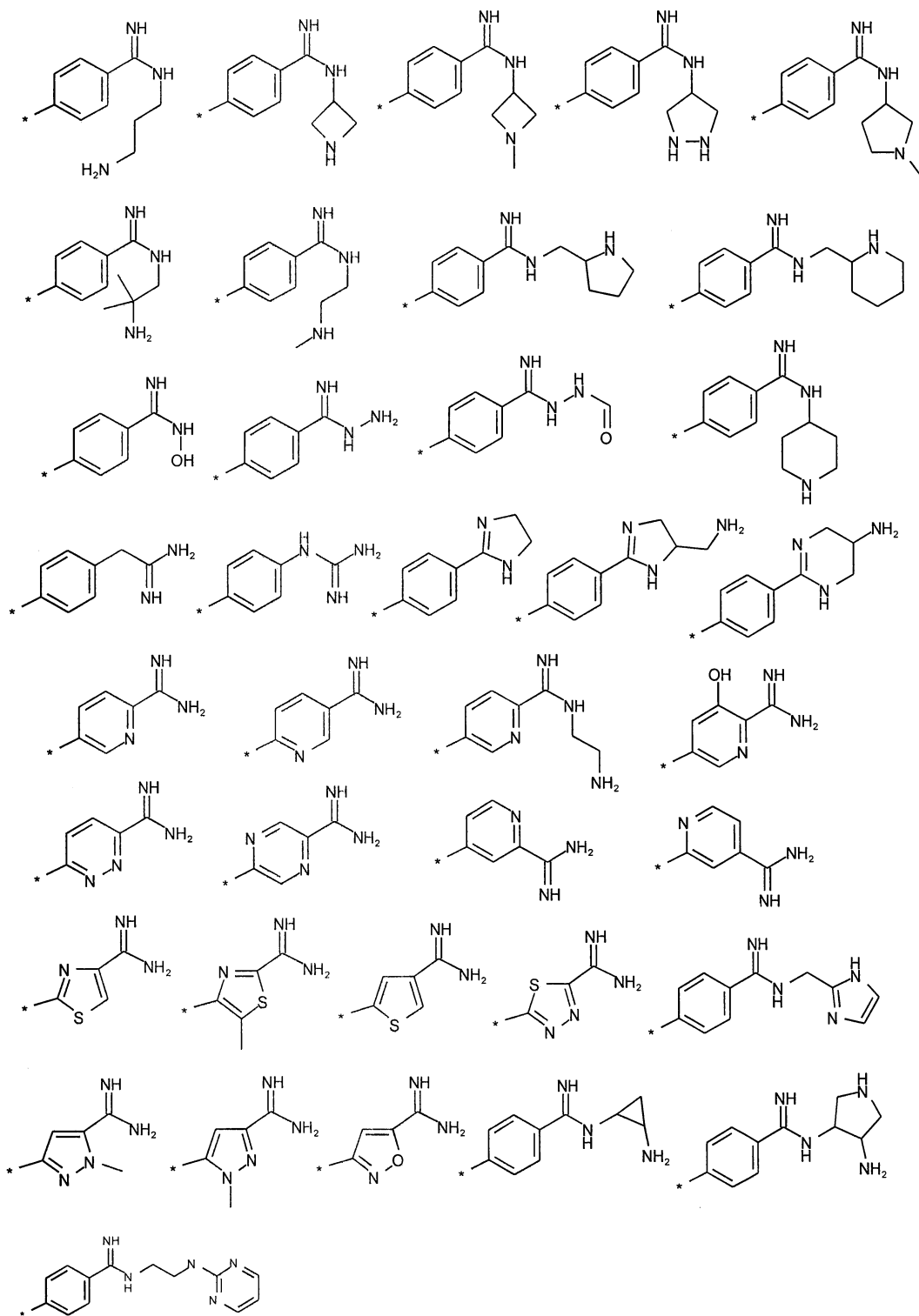
l bằng 0,

và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1, khác biệt ở chỗ:

A là nhóm được chọn từ các công thức sau:





và muối của nó, solvat của nó và solvat của muối của nó.

8. Hợp chất theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, hợp chất này là:

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoyl-3-hydroxyphenoxy)etoxy]imino}-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoyl-3-hydroxyphenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(2-{[(6-carbamimidoylpyridin-3-yl)oxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(2-{[(6-carbamimidoylpyridin-3-yl)oxy]etoxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(2-{[(5-carbamimidoylpyridin-2-yl)oxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(2-{[(4-carbamimidoylphenyl)sulfanyl]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(2-{[(4-carbamimidoylphenyl)sulfanyl]etoxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(2-{[(4-carbamimidoylphenyl)amino]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]imino}-N-[(2R,3S)-2-metyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

axit (2R,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoyl-phenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit {[(2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoyl-phenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-yl]oxy}-metansulfonic;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoyl-3-metylphenoxy)-etoxy]imino}-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoyl-3-metylphenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(2-carbamimidoylpyridin-4-yl)oxy]-etoxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]-imino}-N-[2-oxo-1-(sulfooxy)-1-azaspiro[3.4]oct-3-yl]etanamit;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoyl-phenoxy)-2-metylpropoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({[1-(4-carbamimidoyl-phenoxy)-2-metylpropan-2-yl]oxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoyl-2-flophenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoyl-2-clophenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[4-(N-hydroxy-carbamimidoyl)phenoxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(4-carbamimidoylpyridin-2-yl)oxy]-etoxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]-2-[(2-{4-[N-(piperidin-4-yl)carbamimidoyl]phenoxy}etoxy)-imino]etanamit;

(2Z)-2-[(2-{4-[N-(2-aminoetyl)carbamimidoyl]phenoxy}etoxy)imino]-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-phenoxy]etoxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

axit (2S và 2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{(2S,3S)-2-metyl-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-(4-carbamidinoyl-phenoxy)propanoic;

axit (2S và 2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-(4-carbamimidoylphenoxy)propanoic;

axit (2S,3S)-3-{{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(6-carbamimidoylpyridazin-3-yl)oxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic};

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(6-carbamimidoylpyridazin-3-yl)oxy]-etoxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

axit (2S,3S)-3-{{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(5-carbamimidoylpyrazin-2-yl)oxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic};

axit (2S,3S)-3-{{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(2-[(4-carbamimidoyl-1,3-thiazol-2-yl)oxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(2-[(4-carbamimidoyl-thiophen-2-yl)metoxy]imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(6-carbamimidoyl-5-hydroxypyridin-3-yl)oxy]etoxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

axit (2S và 2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}cxy)-3-(4-carbamimidoyl-3-hydroxyphenoxy)propanoic;

axit (2S,3S)-3-{{[(2Z)-2-{{2-(2-amino-4-carbamimidoylphenoxy)etoxy}imino}-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S và 2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-[(6-carbamimidoylpyridin-3-yl)oxy]propanoic;

axit (2S,3S)-3-{{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{3-(4-carbamimidoylphenoxy)propoxy}imino}-axetyl]-amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-1-hydroxy-2,2-dimetyl-4-oxoazetidin-3-yl]-2-({2-[4-(N-{{2-[(iminometyl)amino]etyl}carbamimidoyl)-phenoxy]etoxy}imino)etanamit;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]-2-{{2-(4-{N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]carbamimidoyl}phenoxy)-etoxy}imino}etanamit;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{2-(4-{N-[2-(dimetyl-amino)etyl]-carbamimidoyl}phenoxy)etoxy}imino}-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]-imino}-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

(4S)-4-{[4-[2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]amino}-2-oxo-etyliden]-amino}-oxy)-etoxy]-phenyl}(imino)metyl]amino}-N,N-dimetyl-L-prolinamit;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]-2-{[2-(4-{N-[(3S)-1-etanimidoylpyrolidin-3-yl]carbamimidoyl}phenoxy)etoxy]imino}etanamit;

axit (2R và 2S)-3-{4-[N-(2-aminoetyl)carbamimidoyl]phenoxy}-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}-oxy)-propanoic;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({[(2R và 2S)-1-(4-carbamimidoylphenoxy)-3-hydroxypropan-2-yl]oxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

axit 3-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-4-(4-carbamimidoylphenoxy)butanoic;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]-imino}-N-[(2S,3S)-2-metyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

axit (2R,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[3-(4-carbamimidoylphenoxy)propoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(2-bromo-4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidamidophenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[3-(4-carbamimidamidophenoxy)propoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)-etoxy]imino}-N-[(2S,3S)-1-hydroxy-2-metyl-4-oxoazetidin-3-yl]etanamit;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(3-carbamimidoylphenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-({(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-{4-[N-(propan-2-yl)carbamimidoyl]phenoxy}etoxy)imino]axetyl}amino)-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[(4-carbamimidoylbenzyl)oxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(4-carbamimidoylthiophen-2-yl)metoxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[(4-carbamimidoylbenzyl)oxy]imino}-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[3-(4-carbamimidoylphenoxy)propoxy]imino}-N-[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[4-carbamimidoyl-2-(hydroxymetyl)phenoxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-({(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-{4-carbamimidoyl-2-[(formyloxy)metyl]phenoxy}etoxy)imino]axetyl}amino)-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-5-clo-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-[4-(2-amino-2-iminoetyl)phenoxy]etoxy)imino)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-({(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-{4-[(2-formylhydrazinyl)(imino)metyl]phenoxy}etoxy)imino]axetyl}amino)-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-({(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-{4-[hydrazinyl(imino)metyl]phenoxy}etoxy)imino]axetyl}amino)-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(2-{[(5-carbamimidoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)oxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-carbamimidoylphenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-carbamoyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(2-{[(3-carbamimidoyl-1,2-oxazol-5-yl)oxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(2-{[4-(N-metyl-carbamimidoyl)phenoxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-({(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-{4-[N-(2-hydroxyetyl)carbamimidoyl]phenoxy}etoxy)imino]axetyl}amino)-2-metyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[2-(4-{N-[2-(formyloxy)ethyl]carbamidoyl}phenoxy)etoxy]imino}axetyl]amino}-2-methyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(3-carbamimidoyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-methyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S,3S)-3-{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(5-carbamimidoyl-1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)oxy]etoxy}imino)axetyl]amino}-2-methyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

N-[{4-[2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy)etoxy]phenyl}-(imino)methyl]glyxin;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({2-[(2-carbamimidoyl-5-methyl-1,3-thiazol-4-yl)oxy]etoxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy)-3-(4-carbamimidoylphenoxy)propanamit;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]-2-[(2-{4-[N-(pyridin-2-ylmethyl)carbamidoyl]phenoxy}etoxy)-imino]etanamit;

axit {[(2S,3S)-3-{[(2Z)-2-[(2-{4-[N-(2-aminoethyl)carbamidoyl]phenoxy}etoxy)imino]-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)axetyl]amino}-2-methyl-4-oxoazetidin-1-yl]oxy}metansulfonic;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-{4-[N-(2-carbamimidamidoethyl)-carbamidoyl]phenoxy}etoxy)imino]-N-[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

1-(2-{{4-[2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy)etoxy]phenyl}-(imino)-methyl]amino}ethyl)-1-methylpyrolidini clorua;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]-2-[(2-{{4-[imino(piperazin-1-yl)methyl]phenoxy}etoxy)imino]-etanamit;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-({[1-(4-carbamimidoylphenoxy)-(2R và 2S)-4-hydroxybutan-2-yl]oxy}imino)-N-[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]etanamit;

(2Z)-2-{{2-({6-[N-(2-aminoethyl)carbamimidoyl]pyridin-3-yl}oxy)etoxy]-imino}-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)-azetidin-3-yl]etanamit;

(2Z)-2-[(2-{{4-[N-(3-aminopropyl)carbamimidoyl]phenoxy}etoxy)imino]-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-{{4-[N-(1,3-diaminopropan-2-yl)-carbamimidoyl]phenoxy}etoxy)imino]-N-[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

(2Z)-2-{{2-(4-{{N-[(2R)-1-amino-3-hydroxypropan-2-yl]carbamimidoyl}-phenoxy)etoxy]imino}-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

(2Z)-2-({2-[4-(5-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)phenoxy]etoxy}-imino)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

axit (2R và 2S) 3-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy)-2-(4-carbamimidoylphenoxy)propanoic;

axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy)-3-(4-{N-[(3R)-piperidin-3-yl]carbamimidoyl}phenoxy)propanoic;

axit (2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy)-3-(4-{N-[(3R)-piperidin-3-yl]carbamimidoyl}phenoxy)propanoic;

axit {[[(3S)-3-{{[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(4-carbamimidoyl-benzyl)oxy]imino}axetyl]amino}-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-yl]oxy}metansulfonic;

(2Z)-2-[(2-{4-[5-(aminomethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl]phenoxy}-etoxy)imino]-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]etanamit;

axit (3S)-3-({[(2Z)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-[(2-{4-[N-(pyrazolidin-4-yl)carbamimidoyl]phenoxy}etoxy)imino]axetyl]amino)-2,2-dimethyl-4-oxoazetidin-1-sulfonic;

axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy)-3-(4-{N-[(3S)-pyrolidin-3-yl]carbamimidoyl}phenoxy)propanoic;

axit (2S)-3-{4-[N-(2-amino-2-methylpropyl)carbamimidoyl]phenoxy}-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy)propanoic;

axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy)-3-(4-{N-[2-(methylamino)ethyl]carbamimidoyl}phenoxy)propanoic;

axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy)-3-(4-{N-[(3R)-pyrolidin-3-yl]carbamimidoyl}phenoxy)propanoic;

axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-{4-[N-(piperidin-3-yl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic;

axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-{4-[N-(pyrolidin-2-ylmetyl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic;

axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-{4-[N-(piperidin-2-ylmetyl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic;

axit (2S)-3-{4-[N-(trans-(R,R và S,S)-2-aminoxyclopropyl)carbamimidoyl]-phenoxy}-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)propanoic;

axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-sulfoazetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-(4-{N-[(3S)-1-metylpyrolidin-3-yl]carbamimidoyl}-phenoxy)-propanoic;

axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-{4-[N-(1,3-diaminopropan-2-yl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic;

axit (2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-{4-[N-(1,3-diaminopropan-2-yl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic;

axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-{4-[N-(1H-imidazol-2-ylmetyl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic;

axit (2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimetyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoetyliden]amino}oxy)-3-{4-[N-(1H-imidazol-2-ylmetyl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic;

axit (2S)-3-{4-[N-(4-aminopyrrolidin-3-yl)carbamimidoyl]phenoxy}-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy})propanoic;

axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy})-3-{4-[N-(azetidin-3-yl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic;

axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy})-3-{4-[N-(piperidin-4-yl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic;

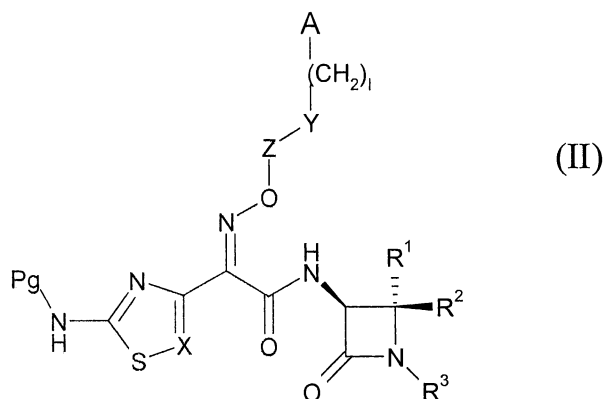
axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy})-3-{4-[N-(azetidin-3-yl)carbamimidoyl]phenoxy}propanoic;

axit (2S)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy})-3-(4-{N-[2-(pyrimidin-2-ylamino)ethyl]carbamimidoyl}phenoxy)propanoic;

axit (2R)-2-({[(1Z)-1-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-{{[(3S)-2,2-dimethyl-4-oxo-1-(sulfooxy)azetidin-3-yl]amino}-2-oxoethyliden]amino}oxy})-3-(4-{N-[2-(pyrimidin-2-ylamino)ethyl]carbamimidoyl}phenoxy)propanoic;

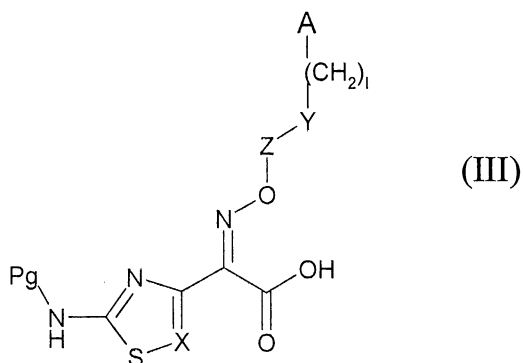
và muối của chúng, solvat của chúng và solvat của muối của chúng.

9. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm bước loại nhóm bảo vệ ra khỏi hợp chất có công thức:

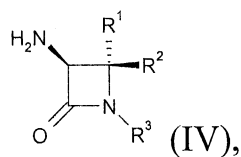


trong đó Pg là nhóm bảo vệ và R^1 đến R^3 , A, l, X, Y và Z là như được xác định trong điểm 1.

10. Phương pháp theo điểm 9, khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (II) được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức:



trong đó Pg là nhóm bảo vệ và A, l, X, Y và Z là như được xác định trong điểm 1, phản ứng với hợp chất có công thức:



trong đó R^1 , R^2 và R^3 là như được xác định trong điểm 1.

11. Thuốc chứa ít nhất một hợp chất được mô tả trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 phối hợp với chất ức chế β -lactamaza.

12. Thuốc chứa ít nhất một hợp chất được mô tả trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 phối hợp với ít nhất một tá dược dược dụng trợ không độc.