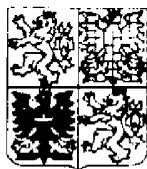


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20. 12. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.12.95, 20.11.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/333135, 96/308940**

(33) Země priority: **JP, JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 09. 98**
(Věstník č. 9/98)

(86) PCT číslo: **PCT/JP96/03726**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/23483**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 487/04
A 61 K 31/40

(71) Přihlášovatel:

SANKYO COMPANY LIMITED, Tokyo, JP;

(72) Původce:

Kawamoto Isao, Tokyo, JP;

Shimoji Yasuo, Tokyo, JP;

Ishikawa Katsuya, Tokyo, JP;

Kojima Katsuhiko, Tokyo, JP;

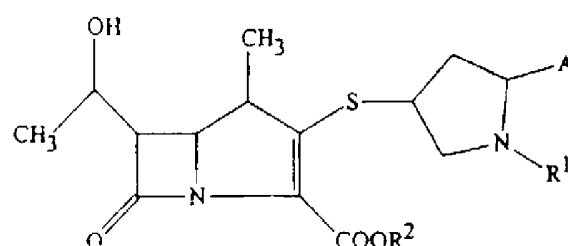
Yasuda Hiroshi, Tokyo, JP;

Ohya Satoshi, Tokyo, JP;

Utsui Yukio, Tokyo, JP;

(74) Zástupce:

**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,
Praha 4, 14000;**



(I)

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty 1-methylkarbapenemu, jejich
složení, příprava a použití**

(57) Anotace.

Derivát 1-methylkarbapenemu, který je představen vzorcem /I/, ve kterém R¹ představuje atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu; R² představuje atom vodíku nebo esterový zbytek; a A představuje substituovaný prolylaminopyrrolidin-1-ylkarbonyl, substituovaný aminoalkanoylaminopyrrolidin-1-ylkarbonyl, 1-hydroxy-2-/substituovaný aminoalkylpyrrolidin-1-ylkarbonyl/ethyl, 1-hydroxy-2-/substituovaný piperazin-1-ylkarbonyl/ethyl, 1-hydroxy-2-/substituovaný pyrrolidinylaminokarbonyl/ethyl nebo podobnou látku; nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl. Deriváty 1-methylkarbapenemu podle předloženého vynálezu mají vynikající antibakteriální účinky a jsou použitelné při prevenci a léčbě infekčních onemocnění.

Oblast, techniky

Předložený vynález představuje deriváty 1-methylkarbapenemu mající vynikající antibakteriální účinky, prostředky pro prevenci a léčbu infekčních onemocnění obsahující kterýkoliv z uvedených derivátů jako účinnou složku, použití uvedených derivátů při přípravě léku použitého pro prevenci nebo léčbu infekčních chorob a postup prevence nebo léčby, ve kterém je zahrnuto podávání farmakologicky účinného množství některého z uvedených derivátů teplokrevným živočichům.

Dosavadní stav techniky

V současných pracích (H. Kropp a spol., Antimicrob. Agents, Chemother., 22, 62 (1982); S. R. Norrby a spol., *ibid.*, 23, 300 (1983)) je uvedeno, že derivátu thienamycinu mají vynikající antibakteriální účinky, ale že tyto ztrácejí účinky následkem rozkladu dehydropeptidázou I, která je inaktivujícím enzymem derivátů thienamycinu přítomným v lidském těle a vykazujícím pomalou schopnost regenerace moči.

Dále je známo, že imipenem, který je jedním z derivátů thienamycinu, je příčinou nefrotoxicity. Sloučeniny, které mohou vyléčit tyto poruchy a které projevují vynikající antibakteriální účinky, jsou nyní ve stádiu výzkumu. Byly objeveny deriváty karbapenemu mající methylovou skupinu na 1-pozici karbapenemového jádra a 2-substituovanou pyrrolidin-4-ylthio skupinu na 2-pozici, seznamte se např. s USP 5122604, Japonskou Patentovou Žádostí Kokai č. Hei 5-339269, Japonskou Patentovou Žádostí Kokai č. Hei 6-172356 a Japonskou Patentovou Žádostí Kokai č. Hei 6-199860.

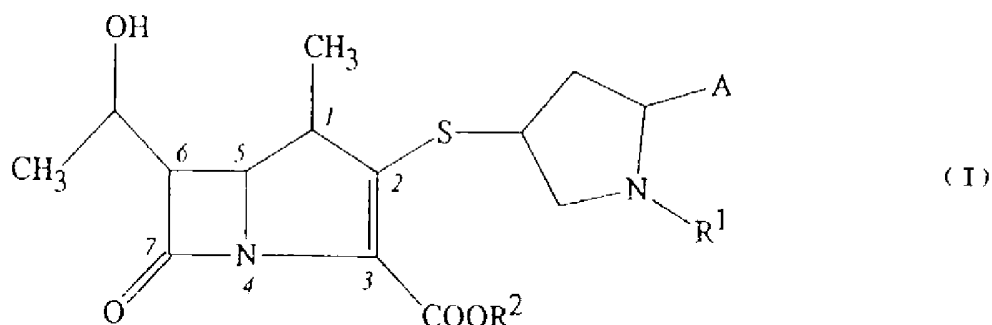
Podstata vynálezu

Uvedení vynálezci se zabývali výzkumem sloučeniny, která by překonala výše uvedené nedostatky derivátů thienamycinu a která projevuje silné protibakteriální účinky. Předložený vynález představuje novou řadu derivátů 1-methylkarbapenemu (I), které mají zvýšené antibakteriální účinky a metabolickou stabilitu

(vylepšenou schopnost obnovy moči a vyšší stabilitu proti působení dehydropeptidázy I a β -laktamázy) a také projevují nízkou nefrotoxicitu. Sloučeniny (I) jsou velmi účinné při prevenci nebo léčbě infekčních chorob.

Předložený vynález představuje novou řadu derivátů 1-methylkarbapenemu, prostředky pro prevenci nebo léčbu infekčních chorob obsahující uvedené deriváty jako efektivní složku, použití derivátů při přípravě farmaceutik určených pro prevenci nebo léčbu infekčních chorob, postup prevence nebo léčby infekčních chorob, ve kterém je zahrnuto podávání farmakologicky efektivního množství derivátů teplokrevným živočichům, a syntetický proces přípravy těchto derivátů.

Derivát 1-methylkarbapenemu podle předloženého vynálezu je představen následujícím vzorcem:

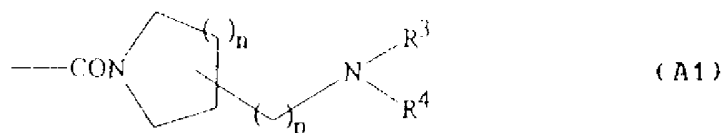


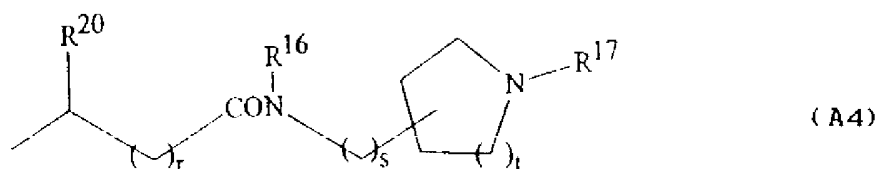
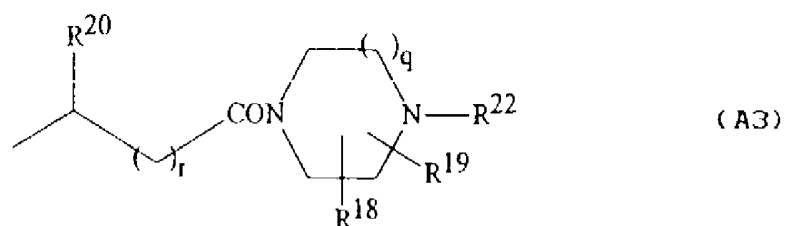
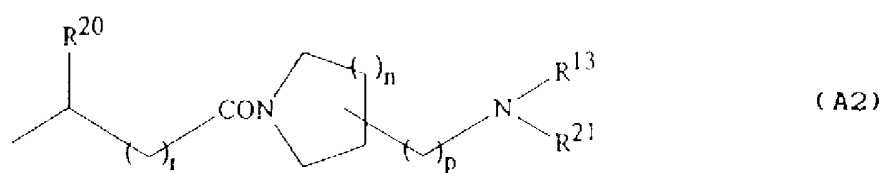
kde:

R¹ představuje atom vodíku nebo C₁₋₄ alkylovou skupinu,

R² představuje atom vodíku nebo esterový zbytek, který může být hydrolyzován *in vivo*,

A je skupina představená vzorcem (A1), (A2), (A3) nebo (A4):





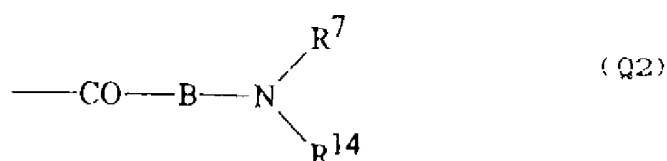
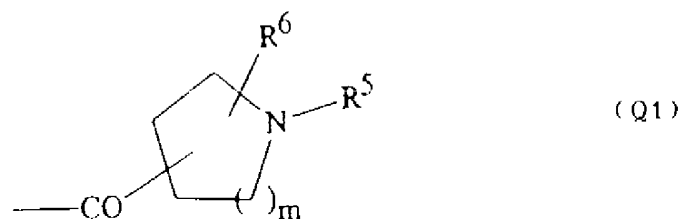
kde ve vzorci (A1):

n nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

p nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

R³ představuje atom vodíku nebo C₁₋₄ alkylovou skupinu,

R⁴ je skupina představená vzorcem (Q1) nebo (Q2):



kde ve vzorci (Q1):

m nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

R⁵ představuje atom vodíku, C₁₋₄ alkylovou skupinu, která může mít jeden substituent (uvedený substituent je amino, hydroxylová, karbamoylová, karbamoyloxy, kyano, sulfamoylová nebo karboxy skupina), nebo skupinu vzorce -C(=NH)R⁸ [kde R⁸ je atom vodíku, C₁₋₄ alkylová skupina nebo skupina vzorce -NR⁹R¹⁰ (ve kterém R⁹ a R¹⁰ jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo C₁₋₄ alkylovou skupinu)],

R⁶ představuje atom vodíku, hydroxylovou skupinu, atom halogenu nebo skupinu vzorce -NR¹¹R¹² [ve kterém R¹¹ a R¹² jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo C₁₋₄ alkylovou skupinu],

ve vzorci (Q2):

B představuje fenylenovou, fenylenalkylovou (alkylová část uvedené fenylenalkylové skupiny je C₁₋₃ alkyl), cyklohexenovou, cyklohexenalkylovou (alkylová část uvedené cyklohexenalkylové skupiny je C₁₋₃ alkyl) nebo C₁₋₅ alkylenovou skupinu, která může mít jeden až tři substituenty [uvedené substituenty nezávisle představují amino, hydroxylovou, cyklohexylalkylovou (alkylová část uvedené cyklohexylalkylové skupiny je C₁₋₃ alkyl), C₁₋₄

alkylovou, fenylovou nebo benzylovou skupinu],

R^7 představuje atom vodíku nebo C_{1-4} alkylovou skupinu,

R^{14} představuje atom vodíku, C_{1-4} alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-C(=NH)R^8$ [kde R^8 představuje atom vodíku, C_{1-4} alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-NR^9R^{10}$ (ve které R^9 a R^{10} jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo C_{1-4} alkylovou skupinu)];

ve vzorci (A2):

r nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

n nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

p nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

R^{20} představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

R^{13} představuje atom vodíku nebo C_{1-4} alkylovou skupinu, která může mít jeden substituent (uvedený substituent je amino, hydroxylová, karbamoylová, karbamoyloxy, kyano, sulfamoylová nebo karboxy skupina),

R^{21} představuje atom vodíku, C_{1-4} alkylovou skupinu, která může mít jeden substituent (uvedený substituent je amino, hydroxylová, karbamoylová, karbamoyloxy, kyano, sulfamoylová nebo karboxy skupina) nebo skupinu vzorce $-C(=NH)R^8$ [kde R^8 představuje atom vodíku, C_{1-4} alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-NR^9R^{10}$ (ve kterém R^9 a R^{10} jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo C_{1-4} alkylovou skupinu)];

ve vzorci (A3):

r nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

q nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

R^{18} a R^{19} jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo C_{1-4} alkylovou skupinu,

R^{20} představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

R^{22} představuje atom vodíku, C_{1-4} alkylovou skupinu, která může mít jeden substituent (uvedený substituent je amino, hydroxylová, karbamoylová, karbamoyloxy, kyano, sulfamoylová nebo karboxy skupina) nebo skupinu vzorce $-C(=NH)R^8$ (kde R^8 představuje atom vodíku, C_{1-4} alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-NR^9R^{10}$ (ve které R^9 a R^{10} jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo C_{1-4} alkylovou skupinu))); a

ve vzorci (A4):

r nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2

s nabývá hodnoty 0 nebo 1,

t nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

R^{16} představuje atom vodíku nebo C_{1-4} alkylovou skupinu,

R^{17} představuje atom vodíku, C_{1-4} alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-C(=NH)R^8$ [kde R^8 představuje atom vodíku, C_{1-4} alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-NR^9R^{10}$ (ve kterém R^9 a R^{10} jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo C_{1-4} alkylovou skupinu)],

R^{20} představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

Příklady " C_{1-4} alkylové skupiny", která je uváděná v definicích R^1 , R^3 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} a R^{22} výše uvedených vzorců, představují methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, isobutylovou, sek-butylovou a t-butylovou skupinu, výhodná je methylová a ethylová skupina, nejvýhodnější je methylová skupina,

R^1 , R^3 , R^7 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{16} , R^{18} a R^{19} výhodně představují atom vodíku, methylovou a ethylovou skupinu, výhodný je atom vodíku a methylová skupina, nejvýhodnější je atom vodíku,

"Substituent" " C_{1-4} alkylové skupiny, která může mít jeden substituent" podle definice R^5 , R^{13} , R^{21} nebo R^{22} výhodně představuje amino, hydroxylovou, karbamoylovou, kyano a karboxy skupinu,

Vzorky " C_{1-4} alkylové skupiny, která může mít jeden substituent" mohou představovat methylovou, ethylovou, propylovou, butylovou, aminoethylovou, aminopropylovou, hydroxyethylovou, hydroxypropylovou, karbamoylmethylovou, karbamoylethylovou, karbamoyloxyethylovou, kyanomethylovou, kyanoethylovou, sulfamoylmethylovou, sulfamoylethylovou, karboxyethylovou, karboxymethylovou a karboxypropylovou skupinu, výhodná je methylová, ethylová, 2-aminoethylová, 2-hydroxyethylová, karbamoylmethylová, kyano-methylová a karboxymethylová skupina,

Vzorky R^{13} zahrnují atom vodíku a methylovou, ethylovou, 2-hydroxyethylovou, 2-aminoethylovou, karbamoylethylovou, kyano-methylovou a karboxymethylovou skupinu, výhodný je atom vodíku a methylová skupina, nejvýhodnější je atom vodíku,

Vzorky "skupiny, která je vyjádřena vzorcem $-NR^9R^{10}$ " uvedené v definici R^8 mohou zahrnovat amino, methylamino, dimethylamino, ethylamino a diethylamino skupinu, výhodnější je amino skupina,

Vzorky R^8 zahrnují atom vodíku a methylovou, ethylovou, amino, methylamino, dimethylamino, ethylamino a diethylamino skupinu, výhodnější je atom vodíku, methylová a amino skupina, nejvýhodnější je amino skupina.

Vzorky "skupiny, která je vyjádřena vzorcem $-C(=NH)R^8$ " uvedené v definici R^5 , R^{14} , R^{17} , R^{21} a R^{22} zahrnují formimidoylovou, acetimidoylovou a amidino skupinu, výhodnější je amidino skupina.

Vzorky R^5 zahrnují atom vodíku a methylovou, ethylovou, 2-hydroxyethylovou, 2-aminoethylovou, karbamoylmethylovou, kyano-methylovou, karboxymethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou a amidino skupinu, výhodný je atom vodíku a methylová, formimidoylová, acetimidoylová a amidino skupina; výhodnější je atom vodíku, methylová a amidino skupina; a nejvýhodnější je atom vodíku a methylová skupina.

Vzorky R^{14} zahrnují atom vodíku a methylovou, ethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou a amidino skupinu, výhodný je atom vodíku, methylová a amidino skupina; výhodnější je atom vodíku a amidino skupina; nejvýhodnější je amidino skupina.

Vzorky R^{17} zahrnují atom vodíku a methylovou, ethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou a amidino skupinu, výhodný je atom vodíku, acetimidoylová a amidino skupina, nejvýhodnější je atom vodíku a amidino skupina.

Vzorky R^{21} zahrnují atom vodíku a methylovou, ethylovou, 2-hydroxyethylovou, 2-aminoethylovou, karbamoylmethylovou, kyano-methylovou, karboxymethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou a amidino skupinu, výhodný je atom vodíku a methylová, formimidoylová, acetimidoylová a amidino skupina; výhodnější je atom vodíku a methylová a amidino skupina; nejvýhodnější je atom vodíku a methylová skupina.

Vzorky R^{22} zahrnují atom vodíku a methylovou, ethylovou, 2-hydroxyethylovou, 2-aminoethylovou, karbamoylmethylovou, kyano-methylovou, karboxymethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou a amidino skupinu, výhodný je atom vodíku a methylová, formimidoylová, acetimidoylová a amidino skupina; výhodnější je atom vodíku a amidino skupina; nejvýhodnější je amidino skupina.

Vzorky "atomu halogenu", který je uveden v definici R^6 , zahrnují atomy fluoru, chloru a bromu, výhodný je atom chloru.

Vzorky "skupiny, která je vyjádřena vzorcem $-NR^{11}R^{12}$ " uvedené v definici R^6 zahrnují amino, methylamino, dimethylamino, ethylamino a diethylamino skupinu, výhodná je amino skupina.

Vzorky R^6 zahrnují atom vodíku a hydroxylovou a amino skupinu, výhodný je atom vodíku a hydroxylová skupina, nejvýhodnější je atom vodíku.

Vzorky "fenylenové skupiny" uvedené v definici B mohou zahrnovat 1,2-fenylenovou, 1,3-fenylenovou a 1,4-fenylenovou skupinu, výhodná je 1,4-fenylenová skupina.

Vzorky "cyklohexenové skupiny" uvedené v definici B mohou zahrnovat 1,2-cyklohexenovou, 1,3-cyklohexenovou a 1,4-cyklohexenovou skupinu, výhodná je 1,4-cyklohexenová skupina.

"Alkylová" část "fenylenalkylové skupiny" nebo "cyklohexenalkylové skupiny" uvedené v definici B představuje lineární nebo větvenou C_{1-3} alkylovou skupinu. Vzorky mohou zahrnovat methylovou, ethylovou a propylovou skupinu, výhodná je methylová a ethylová skupina, nejvýhodnější je methylová skupina.

Vzorky výše popsané "fenylenalkylové skupiny" mohou zahrnovat 1,4-fenylenmethylovou, 1,4-fenylenethylovou, 1,4-fenylenpropylovou, 1,3-fenylenmethylovou, 1,3-fenylenethylovou, 1,2-fenylenmethylovou a 1,2-fenylenethylovou skupinu, výhodná je 1,4-fenylenmethylová skupina.

Vzorky výše popsané "cyklohexenalkylové skupiny" mohou zahrnovat 1,4-cyklohexenmethylovou, 1,4-cyklohexenethylovou, 1,4-cyklohexenpropylovou, 1,3-cyklohexenmethylovou, 1,3-cyklohexenethylovou, 1,2-cyklohexenmethylovou a 1,2-cyklohexenethylovou skupinu, výhodná je 1,4-cyklohexenmethylová skupina.

"Alkylenová" část "alkylenové skupiny", která může mít jeden až tři substituenty" uvedené v definici B značí lineární C_{1-5} alkylenovou skupinu. Vzorky mohou zahrnovat methylenovou, ethylenovou, trimethylenovou, tetramethylenovou a pentamethylenovou skupinu, výhodná je methylenová, ethylenová, trimethylenová a tetramethylenová skupina; výhodnější je methylenová, ethylenová a trimethylenová; nejvýhodnější je methylenová skupina.

"Alkylová" část "cyklohexylalkylové skupiny" "substituentů" výše popsané alkylenové skupiny je lineární C_{1-3} alkylovou skupinou. Vzorky zahrnují methylovou, ethylovou a propylovou skupinu, výhodná je methylová skupina.

Vzorky výše popsané "cyklohexylalkylové skupiny" mohou zahrnovat cyklohexylmethylovou, cyklohexylethylovou a cyklohexylpropylovou skupinu, výhodná je cyklohexylmethylová skupina.

"Alkylová skupina" "substituentů" výše popsané alkylenové skupiny zahrnuje lineární nebo větvenou C_{1-4} alkylovou skupinu. Vzorky

mohou zahrnovat methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, isobutylovou, sek-butylovou a t-butylovou skupinu, výhodná je methylová, ethylová, isopropylová a isobutylová skupina; výhodnější je methylová a isobutylová skupina; nejvýhodnější je methylová skupina.

Vzorky B zahrnují 1,4-fenylenovou, 1,4-cyklohexenmethylovou, methylenovou, methylmethylenovou ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), ethylenovou, trimethylenovou a 2-hydroxypropylenovou skupinu, výhodná je methylenová, methylmethylenová ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), ethylenová, trimethylenová a 2-hydroxypropylenová skupina; výhodnější je methylenová, methylmethylenová ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$) a ethylenová skupina; nejvýhodnější je methylenová skupina.

A je výhodně představeno vzorcem (A1), (A2) nebo (A3).

R^4 je výhodně představeno vzorcem (Q2).

R^{20} je výhodně představeno hydroxylovou skupinou.

Pojem "esterový zbytek, který může být hydrolyzován *in vivo*" uvedený v definici R^2 označuje skupinu, která může být hydrolyzovaná chemickou nebo biologickou metodou, např. hydrolýzou v živém organismu, přičemž je získána volná kyselina nebo její sůl. Požadované vlastnosti derivátu mohou být zjištěny podáním tohoto derivátu zvířatům, např. krysám nebo myším, nitrožilními injekcemi a studiem přítomnosti původního derivátu nebo jeho farmakologicky akceptovatelné soli v tělesné kapalině těchto zvířat po podání derivátu. Vzorky takových esterových zbytků zahrnují acyloxyalkylovou, alkoxykarbonyloxyalkylovou, ftalidylovou skupinu a (2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)alkylové skupiny, které mohou mít alkylovou nebo arylovou skupinu na své 5 pozici.

"Acylová" část "acyloxyalkylové skupiny" představuje lineární nebo větvenou C_{1-6} alkanoylovou skupinu, která může být substituovaná C_{3-6} cykloalkylovou skupinou, zatímco alkylová část představuje lineární nebo větvenou C_{1-4} alkylovou skupinu. Vzorky acyloxyalkylové skupiny mohou zahrnovat pivaloyloxymethylovou, isobutyryloxymethylovou, 1-(isobutyryloxy)ethylovou, acetoxy-methylovou, 1-(acetoxy)ethylovou, 1-methylcyklohexylkarbonyloxy-methylovou, 1-methylcyklopentylkarbonyloxymethylovou, 2-ethylbutyryloxymethylovou a hexanoyloxymethylovou skupinu, výhodná je pivaloyloxymethylová, acetoxy-methylová a 1-methylcyklohexylkarbonyloxymethylová skupina.

"Alkoxy" část "alkoxykarbonyloxyalkylových skupin" představuje lineární nebo větvenou C_{1-8} alkoxy nebo cykloalkoxy skupinu,

zatímco alkylová část představuje lineární nebo větvenou C_{1-4} alkylovou skupinu. Vzorčky alkoxykarbonyloxyalkylové skupiny mohou zahrnovat t-butoxykarbonyloxymethylovou, 1-(methoxykarbonyloxy)-ethylovou, 1-(ethoxykarbonyloxy)ethylovou, 1-(isopropoxykarbonyloxy)ethylovou, 1-(t-butoxykarbonyloxy)ethylovou, 1-(cyklohexylkarbonyloxy)ethylovou a 1-(cyklopentylkarbonyloxy)ethylovou skupinu, výhodná je 1-(isopropoxykarbonyloxy)ethylová a 1-(cyklohexylkarbonyloxy)ethylová skupina.

Vzorčky 1-(2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)alkylové skupiny, které mohou mít alkylovou nebo arylovou skupinu na své 5-pozici mohou zahrnovat 2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethylovou, 1-(2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)ethylovou, 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethylovou, 1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)ethylovou, 5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethylovou, 5-propyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethylovou 5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethylovou skupinu, výhodná je 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethylová skupina.

R^2 výhodně představuje atom vodíku nebo esterový zbytek, který může být hydrolyzován *in vivo*. Výhodné vzorky esterového zbytku zahrnují 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethylovou, acetoxy-methylovou, pivaloyloxymethylovou, 1-methylcyklohexylkarbonyloxy-methylovou, 1-(isopropoxykarbonyloxy)ethylovou a 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethylovou skupinu, nejvýhodnější je atom vodíku.

n výhodně nabývá hodnoty 0 nebo 1, nejvýhodnější hodnota n je 1.

p výhodně nabývá hodnoty 0 nebo 1, nejvýhodnější hodnota p je 0.

m výhodně nabývá hodnoty 1.

r výhodně nabývá hodnoty 0 nebo 1, nejvýhodnější hodnota r je 1.

q výhodně nabývá hodnoty 1 nebo 2, nejvýhodnější hodnota q je 1.

s výhodně nabývá hodnoty 0.

t výhodně nabývá hodnoty 0 nebo 1, nejvýhodnější hodnota t je 1.

Ve skupině vyjádřené vzorcem (A1) nebo (A2) neexistuje žádné zvláštní omezení pozice substituentu skupiny vzorce $-(CH_2)_p-NR^3R^4$ nebo $-(CH_2)_p-NR^{13}R^{21}$. Pakliže n nabývá hodnoty 0, potom je výhodná 3-pozice kruhu obsahujícího dusík (azetidín). Pakliže n nabývá hodnoty 1, potom je výhodná 3-pozice kruhu obsahujícího dusík (pyrrolidín). Pakliže n nabývá hodnoty 2, potom je výhodná 3- nebo 4-pozice kruhu obsahujícího dusík (piperidín).

Neexistuje žádné zvláštní omezení pozice substituentů R^{18} nebo R^{19} ve skupině vyjádřené vzorcem (A3).

Neexistuje žádné zvláštní omezení pozice substituentu kruhu obsahujícího dusík ve skupině vyjádřené vzorcem (A4). Pakliže

t nabývá hodnoty 0, potom je výhodná 3-pozice uvedeného kruhu obsahujícího dusík (azetidín). Pakliže t nabývá hodnoty 1, potom je výhodná 3-pozice kruhu obsahujícího dusík (pyrrolidín). Pakliže t nabývá hodnoty 2, potom je výhodná 3- nebo 4-pozice uvedeného kruhu obsahujícího dusík (piperidín).

Neexistuje žádné zvláštní omezení pozice substituentu -CO- části ve skupině vyjádřené vzorcem (Q1), avšak, v kterémkoliv případě kdy m nabývá hodnoty 0, 1 a 2 je výhodná 2-pozice kruhu obsahujícího dusík.

Neexistuje žádné zvláštní omezení pozice substituentu R⁶, jestliže však m nabývá hodnoty 1, potom je výhodná 4-pozice pyrrolidinového kruhu.

Pokud je nezbytné, sloučenina (I) může být přeměněna na její farmakologicky akceptovatelnou sůl.

Vzorky farmakologicky akceptovatelných solí zahrnují soli minerálních kyselin takové jako hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, fosfát, síran a dusičnan; sulfonáty takové jako methansulfonát, ethansulfonát, benzensulfonát a p-tolensulfonát; kyselé dodatečné soli např. soli organických kyselin takové jako oxalát, tartrát, citrát, maleát, sukcinát, acetát, benzoát, mandelát, askorbát, laktát, glukonát a malát; soli amino kyselin takové jako sůl glycinu, sůl lysinu, sůl argininu, sůl ornithinu, glutamát a aspartát; soli anorganických kyselin takové jako sůl lithná, sůl sodná, sůl draselná, sůl vápníku a sůl hořečku; a soli s organickými bázemi takové jako amonná sůl, sůl triethylaminu, sůl diisopropylaminu a sůl cyklohexylaminu. Z uvedených solí jsou výhodné hydrochlorid, hydrobromid, fosfát, síran, methansulfonát, p-toluensulfonát, oxalát, tartrát, citrát, acetát, laktát, glutamát, aspartát, sodná sůl, draselná sůl, amonná sůl a sůl triethylaminu; výhodnější je hydrochlorid, síran, methansulfonát, citrát, acetát a laktát; nejvýhodnější je hydrochlorid a sulfonát.

Pakliže je sůl sloučeniny (I) ponechána působení vzduchu dochází k vytvoření hydrátu nebo produktu absorbujícího vodu, tato je připravena lyofilizací vlastního vodného roztoku nebo překrystalizací. Tyto soli jsou také zahrnuty vrámci předloženého vynálezu.

Sloučeniny (I) předloženého vynálezu zahrnují isomer a směs isomerů. Výhodným vzorkem isomeru je sloučenina, která má R konfiguraci na 1-pozici, (5S, 6S) konfiguraci na 5- a 6-pozici

podobně jako u thienamycinu a R konfiguraci na α -pozici mající hydroxylovou skupinu v substituentu 6-pozice. (2S, 4S) konfigurace snadno zaváděná z (2S, 4R)-4-hydroxyprolinu je výhodná jako 2- a 4- pozice pyrrolidinové části substituentu na 2-pozici derivátů karbapenemu.

Výhodnými sloučeninami majícími vzorec (I) jsou následující :

- (1) sloučeniny, ve kterých R^1 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu;
- (2) sloučeniny, ve kterých R^1 představuje atom vodíku;
- (3) sloučeniny, ve kterých R^2 představuje atom vodíku;
- (4) sloučeniny, ve kterých A je skupina vzorce (A1), R^4 je skupina vzorce (Q1) a
 - (4-1) n nabývá hodnoty 0 nebo 1,
 - (4-2) p nabývá hodnoty 0 nebo 1,
 - (4-3) p nabývá hodnoty 0,
 - (4-4) R^3 představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,
 - (4-5) R^3 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,
 - (4-6) R^3 představuje atom vodíku,
 - (4-7) m nabývá hodnoty 1,
 - (4-8) R^5 představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, 2-aminoethylovou, 2-hydroxyethylovou, karbamoylmethylovou, kyano-methylovou, karboxymethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu,
 - (4-9) R^5 představuje atom vodíku nebo methylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu,
 - (4-10) R^5 představuje atom vodíku nebo methylovou nebo amidino skupinu,
 - (4-11) R^5 představuje atom vodíku,
 - (4-12) R^6 představuje atom vodíku nebo hydroxylovou, amino, methylamino nebo dimethylamino skupinu,
 - (4-13) R^6 představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,
 - (4-14) R^6 představuje atom vodíku;
- (5) sloučeniny, ve kterých A je skupina vzorce (A1), R^4 je skupina vzorce (Q2) a
 - (5-1) n nabývá hodnoty 0 nebo 1,
 - (5-2) p nabývá hodnoty 0 nebo 1,
 - (5-3) p nabývá hodnoty 0,
 - (5-4) R^3 představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

- (5-5) R^3 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,
- (5-6) R^3 představuje atom vodíku,
- (5-7) R^7 představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,
- (5-8) R^7 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,
- (5-9) R^7 představuje atom vodíku,
- (5-10) R^{14} představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu,
- (5-11) R^{14} představuje atom vodíku, methylovou nebo amidino skupinu,
- (5-12) R^{14} představuje atom vodíku nebo amidino skupinu,
- (5-13) R^{14} představuje amidino skupinu,
- (5-14) B představuje 1,4-fenylenovou, 1,4-cyklohexenmethylovou, methylenovou, methylmethylenovou ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), ethylenovou, trimethylenovou nebo 2-hydroxypropylenovou skupinu,
- (5-15) B představuje methylenovou, methylmethylenovou ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), ethylenovou, trimethylenovou nebo 2-hydroxypropylenovou skupinu,
- (5-16) B představuje methylenovou, methylmethylenovou ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$) nebo ethylenovou skupinu, a
- (5-17) B představuje methylenovou skupinu, v tomto pořadí:
- (6) sloučeniny, ve kterých A je skupina vzore (A2) a
- (6-1) r nabývá hodnoty 0 nebo 1,
- (6-2) r nabývá hodnoty 1,
- (6-3) n nabývá hodnoty 0 nebo 1,
- (6-4) p nabývá hodnoty 0 nebo 1,
- (6-5) p nabývá hodnoty 0,
- (6-6) R^{13} představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, 2-aminoethylovou, 2-hydroxyethylovou, karbamoylmethylovou, kyano-methylovou nebo karboxymethylovou skupinu,
- (6-7) R^{13} představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,
- (6-8) R^{13} představuje atom vodíku,
- (6-9) R^{20} představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,
- (6-10) R^{20} představuje hydroxylovou skupinu,
- (6-11) R^{21} představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, 2-aminoethylovou, 2-hydroxyethylovou, karbamoylmethylovou, kyano-methylovou, karboxymethylvou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu,
- (6-12) R^{21} představuje atom vodíku nebo methylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu,

- (6-13) R^{21} představuje atom vodíku, methyl skupinu nebo pak amidino skupinu,
- (6-14) R^{21} představuje atom vodíku nebo methyl skupinu;
- (7) sloučeniny, ve kterých A je skupina vzorce (A3) a
- (7-1) r nabývá hodnoty 0 nebo 1,
- (7-2) r nabývá hodnoty 1,
- (7-3) q nabývá hodnoty 1 nebo 2,
- (7-4) q nabývá hodnoty 1,
- (7-5) R^{20} představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,
- (7-6) R^{20} představuje hydroxylovou skupinu,
- (7-7) R^{18} a R^{19} jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo methylovou skupinu,
- (7-8) R^{18} a R^{19} jednotlivě představují atom vodíku,
- (7-9) R^{22} představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, 2-aminoethylovou, 2-hydroxyethylovou, karbamoylmethylovou, kyano-methylovou, karboxymethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu,
- (7-10) R^{22} představuje atom vodíku nebo methylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu,
- (7-11) R^{22} představuje atom vodíku nebo amidino skupinu,
- (7-12) R^{22} představuje amidino skupinu;
- (8) sloučeniny, ve kterých A je skupina vzorce (A4) a
- (8-1) r nabývá hodnoty 0 nebo 1,
- (8-2) r nabývá hodnoty 1,
- (8-3) s nabývá hodnoty 0,
- (8-4) t nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,
- (8-5) t nabývá hodnoty 1,
- (8-6) R^{16} představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,
- (8-7) R^{16} představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,
- (8-8) R^{16} představuje atom vodíku,
- (8-9) R^{17} představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu,
- (8-10) R^{17} představuje atom vodíku, acetimidoylovou nebo amidino skupinu,
- (8-11) R^{17} představuje atom vodíku nebo amidino skupinu,
- (8-12) R^{20} představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,
- (8-13) R^{20} představuje hydroxyl skupina, v tomto pořadí: a
- (9) sloučeniny, ve kterých kde A je skupina vzorce (A1), (A2) nebo (A3).

Dodatečně, sloučeniny získané jakoukoliv kombinací (1) až (9) jsou také výhodné. Vzorky zahrnují:

(1) sloučeniny doložené příkladem kombinace volně volené ze skupiny zahrnující (1)-(2), (3), (4-1), (4-2)-(4-3), (4-4)-(4-6), (4-7), (4-8)-(4-11) a (4-12)-(4-14);

(2) sloučeniny doložené příkladem kombinace volně volené ze skupiny zahrnující (1)-(2), (3), (5-1), (5-2)-(5-3), (5-4)-(5-6), (5-7)-(5-9), (5-10)-(5-13) a (5-14)-(5-17);

(3) sloučeniny doložené příkladem kombinace volně volené ze skupiny zahrnující (1)-(2), (3), (6-1)-(6-2), (6-3), (6-4)-(6-5), (6-6)-(6-8), (6-9)-(6-10) a (6-11)-(6-14);

(4) sloučeniny doložené příkladem kombinace volně volenou ze skupiny zahrnující (1)-(2), (3), (7-1)-(7-2), (7-3)-(7-4), (7-5)-(7-6), (7-7)-(7-8) a (7-9)-(7-12); nebo

(5) sloučeniny doložené příkladem kombinace volně volenou ze skupiny zahrnující (1)-(2), (3), (8-1)-(8-2), (8-3), (8-4)-(8-5), (8-6)-(8-8), (8-9)-(8-11) a (8-12)-(8-13).

Vzorky jsou uvedeny následovně:

(1)-1: Sloučeniny, ve kterých:

R¹ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A1), R⁴ je skupina vzorce (Q1),

n nabývá hodnoty 0 nebo 1,

p nabývá hodnoty 0 nebo 1,

R³ představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

m nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

R⁵ představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, 2-aminoethylovou, 2-hydroxyethylovou, karbamoylmethylovou, kyano-methylovou, karboxymethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu,

R⁶ představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu.

(1)-2: Sloučeniny, ve kterých:

R¹ představuje atom vodíku,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A1) a R⁴ je skupina vzorce (Q1),

n nabývá hodnoty 0 nebo 1,

p nabývá hodnoty 0,

R³ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

m nabývá hodnoty 1,

R⁵ představuje atom vodíku nebo methylovou, formimidoylovou,

acetimidoylovou nebo amidino skupinu,

R⁶ představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu.

(1)-3: Sloučeniny, ve kterých:

R¹ představuje atom vodíku,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A1), R⁴ je skupina vzorce (Q1),

n nabývá hodnoty 0 nebo 1,

p nabývá hodnoty 0,

R³ představuje atom vodíku,

m nabývá hodnoty 1,

R⁵ představuje atom vodíku, methylovou nebo amidino skupinu,

R⁶ představuje atom vodíku.

(2)-1: Sloučeniny, ve kterých:

R¹ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A1), R⁴ je skupina vzorcem (Q2),

n nabývá hodnoty 0 nebo 1,

p nabývá hodnoty 0 nebo 1,

R³ představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R⁷ představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R¹⁴ představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu,

B představuje 1,4-fenylenovou, 1,4-cyklohexenmethylovou, methylenovou, methylmethylenovou (-CH(CH₃)-), ethylenovou, trimethylenovou nebo 2-hydroxypropylenovou skupinu.

(2)-2: Sloučeniny, ve kterých:

R¹ představuje atom vodíku,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A1), R⁴ je skupina vzorce (Q2),

n nabývá hodnoty 0 nebo 1,

p nabývá hodnoty 0,

R³ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R⁷ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R¹⁴ představuje atom vodíku, methylovou nebo amidino skupinu,

B představuje methylenovou, methylmethylenovou (-CH(CH₃)-), ethylenovou, trimethylenovou nebo 2-hydroxypropylenovou skupinu.

(2)-3: Sloučeniny, ve kterých:

R¹ představuje atom vodíku,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A1), R⁴ je skupina vzorce (Q2),

n nabývá hodnoty 0 nebo 1,

p nabývá hodnoty 0,

R³ představuje atom vodíku,

R⁷ představuje atom vodíku,

R¹⁴ představuje atom vodíku nebo amidino skupinu,

B představuje methylenovou, methylmethylenovou (-CH(CH₃)-) nebo ethylenovou skupinu.

(3)-1: Sloučeniny, ve kterých:

R¹ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A2),

r nabývá hodnoty 0 nebo 1,

n nabývá hodnoty 0 nebo 1,

p nabývá hodnoty 0 nebo 1,

R¹³ představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, 2-hydroxyethylovou, 2-aminoethylovou, karbamoylmethylovou, kyano-methylovou nebo karboxymethylovou skupinu,

R²⁰ představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

R²¹ představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, 2-aminoethylovou, 2-hydroxyethylovou, karbamoylmethylovou, kyano-methylovou, karboxymethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu.

(3)-2: Sloučeniny, ve kterých:

R¹ představuje atom vodíku,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A2),

r nabývá hodnoty 1,

n nabývá hodnoty 1,

p nabývá hodnoty 0 nebo 1,

R¹³ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R²⁰ představuje hydroxylovou skupinu,

R²¹ představuje atom vodíku nebo methylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu.

(3)-3: Sloučeniny, ve kterých:

R¹ představuje atom vodíku,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A2),

r nabývá hodnoty 1,

n nabývá hodnoty 1,

p nabývá hodnoty 0 nebo 1,

R¹³ představuje atom vodíku,

R²⁰ představuje hydroxylovou skupinu,

R²¹ představuje atom vodíku nebo methylovou nebo amidino skupinu.

(4)-1: Sloučeniny, ve kterých:

R¹ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A3),

r nabývá hodnoty 0 nebo 1,

q nabývá hodnoty 1 nebo 2,

R¹⁸ a R¹⁹ jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R²⁰ představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

R²² představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, 2-aminoethylovou, 2-hydroxyethylovou, karbamoylmethylovou, kyanomethylovou, karboxymethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu.

(4)-2: Sloučeniny, ve kterých:

R¹ představuje atom vodíku,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A3),

r nabývá hodnoty 1,

q nabývá hodnoty 1,

R¹⁸ a R¹⁹ jednotlivě představují atom vodíku,

R²⁰ představuje hydroxylovou skupinu,

R²² představuje atom vodíku nebo methylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu.

(4) 3: Sloučeniny, ve kterých:

R¹ představuje atom vodíku,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A3),

r nabývá hodnoty 1,

q nabývá hodnoty 1,

R¹⁸ a R¹⁹ jednotlivě představují atom vodíku,

R²⁰ představuje hydroxylovou skupinu,

R²² představuje atom vodíku nebo amidino skupinu.

(5)-1: Sloučeniny, ve kterých:

R¹ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A4),

r nabývá hodnoty 0 nebo 1,

s nabývá hodnoty 0,

t nabývá hodnoty 1,

R¹⁶ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R¹⁷ představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu,

R²⁰ představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu.

(5)-2: Sloučeniny, ve kterých:

R¹ představuje atom vodíku,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A4),

r nabývá hodnoty 1,

s nabývá hodnoty 0,

t nabývá hodnoty 1,

R¹⁶ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

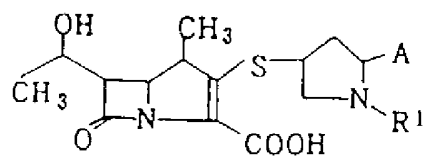
R¹⁷ představuje atom vodíku nebo acetimidoylovou nebo amidino skupinu,

R²⁰ představuje hydroxylovou skupinu.

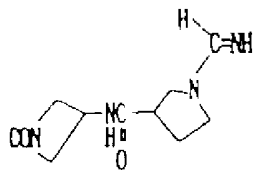
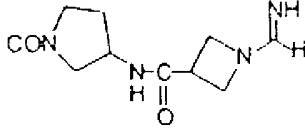
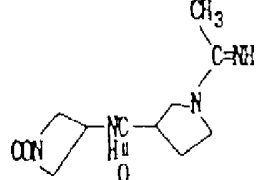
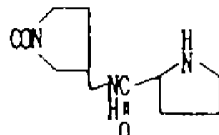
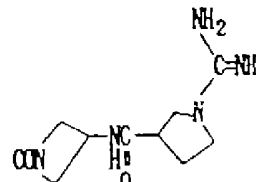
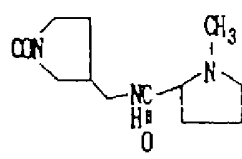
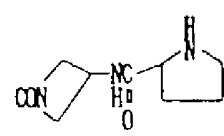
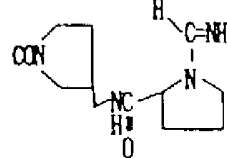
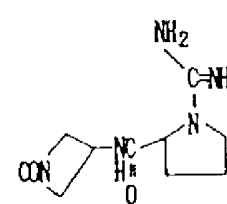
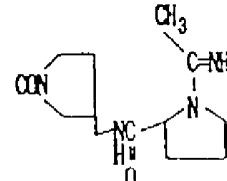
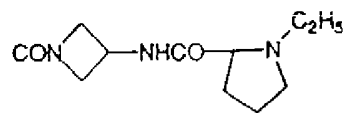
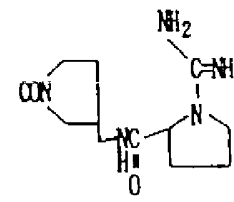
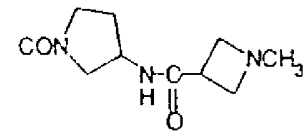
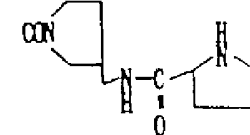
Výhodné sloučeniny, které jsou představeny vzorcem (I), mohou být doloženy příklady uvedenými v tabulce 1 až 4. Mělo by však být připomenuto, že sloučeniny (I) předloženého vynálezu nejsou těmito příkladovými sloučeninami nijak omezeny.

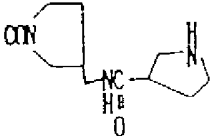
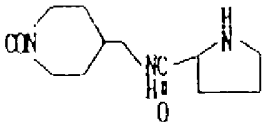
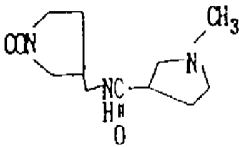
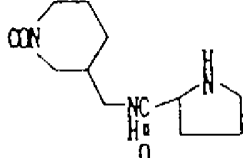
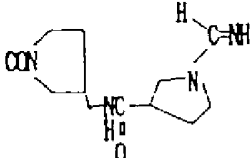
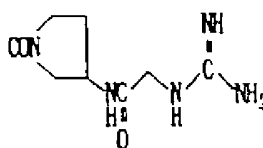
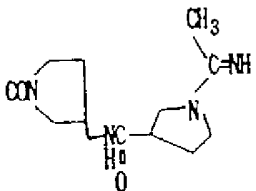
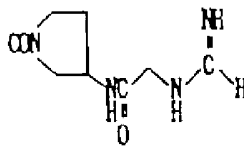
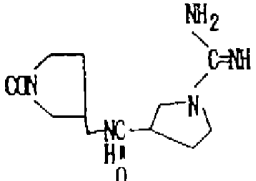
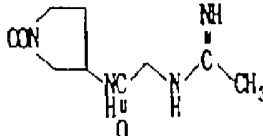
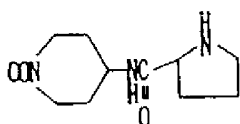
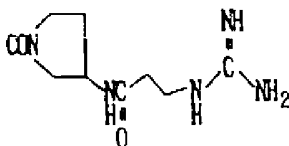
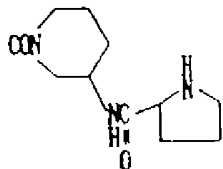
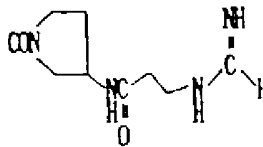
Tabulka 1

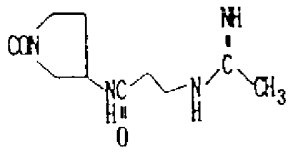
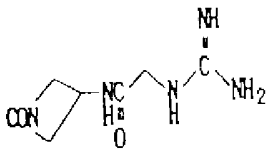
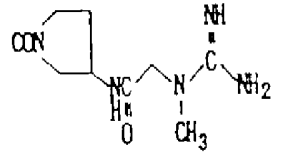
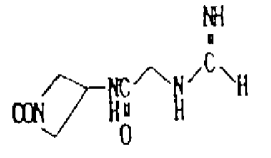
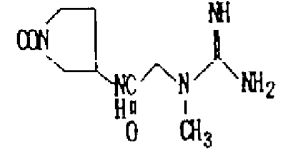
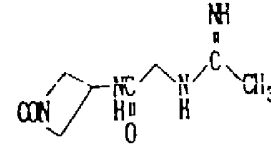
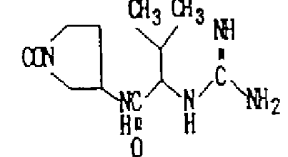
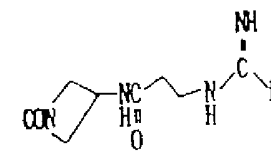
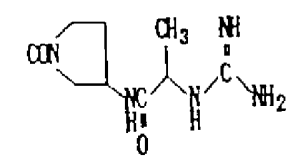
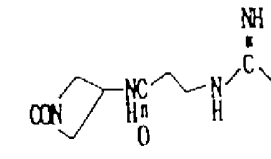
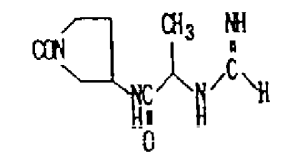
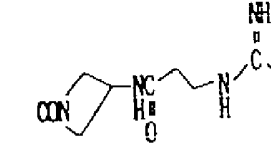
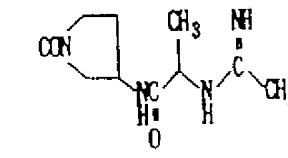
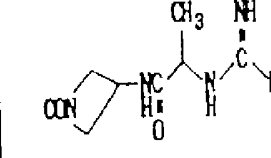
Sloučenina A1

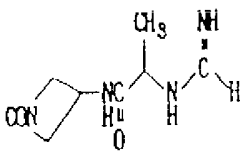
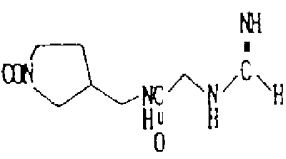
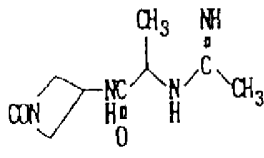
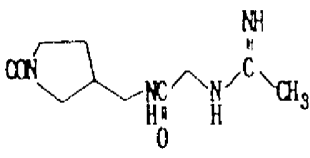
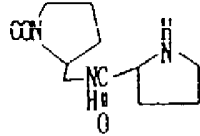
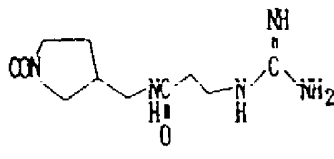
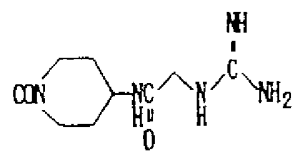
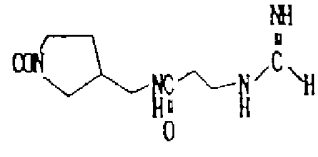
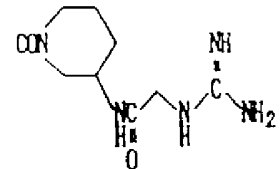
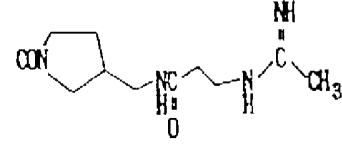
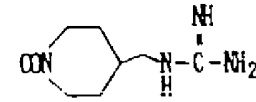
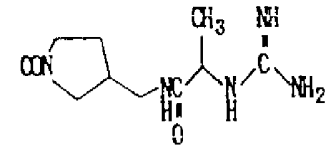
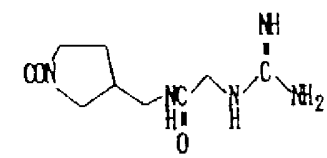
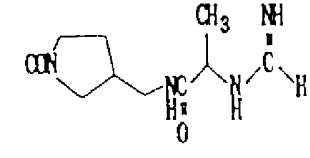


Sl. č.	R ¹	A	Sl. č.	R ¹	A
1-1	H		7	H	
2	H		8	H	
3	H		9	H	
4	H		10	CH ₃	
5	H		11	H	
6	H		12	H	

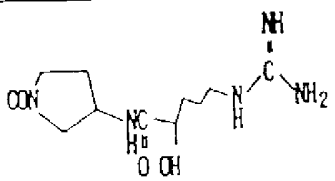
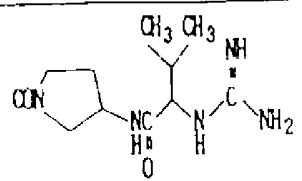
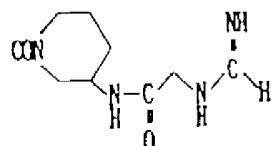
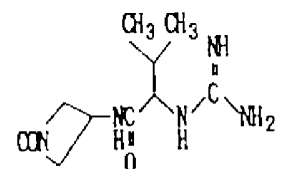
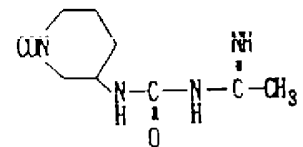
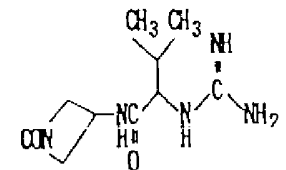
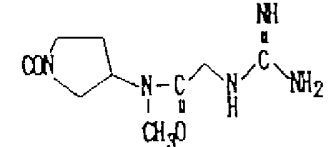
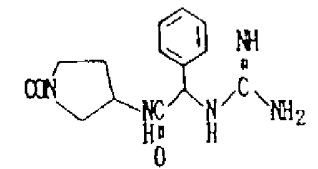
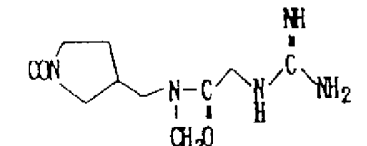
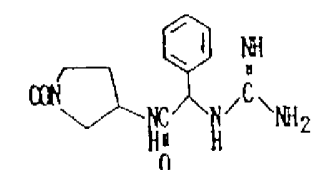
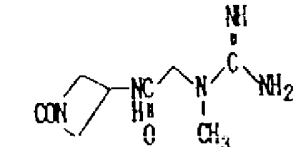
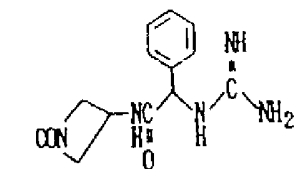
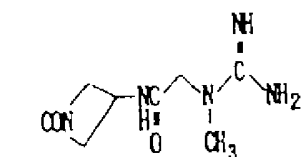
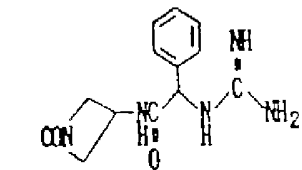
27	H		34	H	
28	H		35	H	
29	H		36	H	
30	CH ₃		37	H	
31	CH ₃		38	H	
32	H		39	H	
33	H		40	CH ₃	

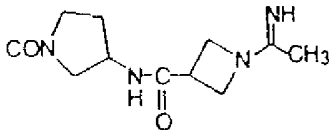
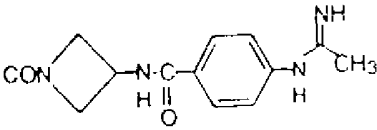
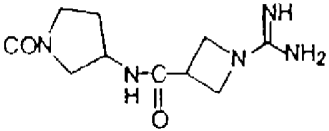
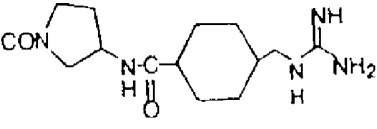
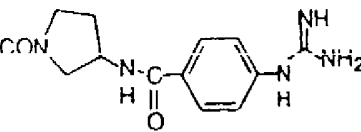
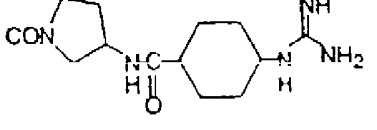
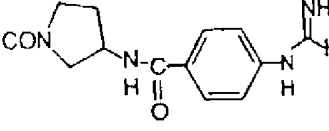
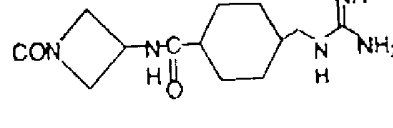
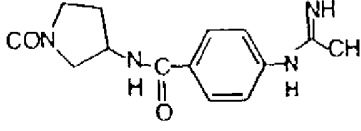
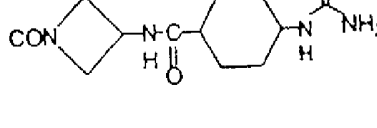
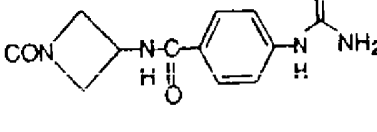
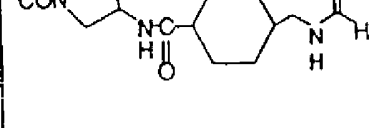
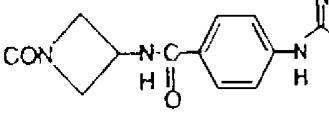
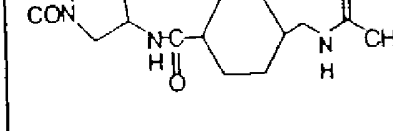
41	H		48	H	
42	H		49	H	
43	H		50	H	
44	H		51	H	
45	H		52	H	
46	H		53	H	
47	H		54	H	

55	H		62	H	
56	H		63	H	
57	CH3		64	H	
58	H		65	H	
59	H		66	H	
60	H		67	H	
61	H		68	H	

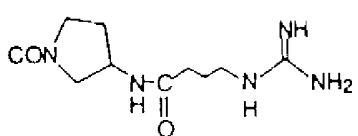
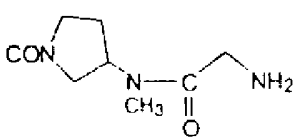
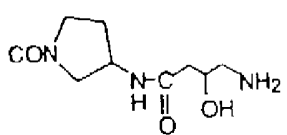
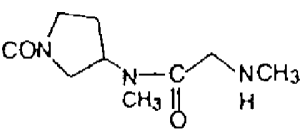
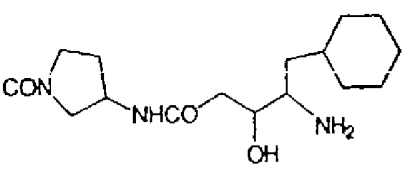
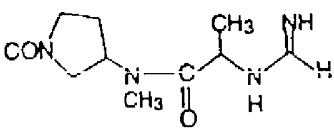
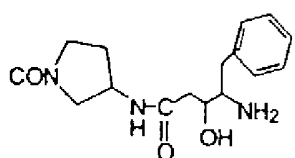
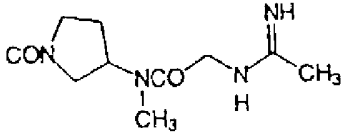
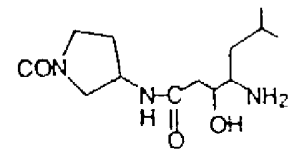
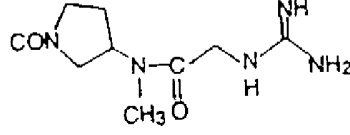
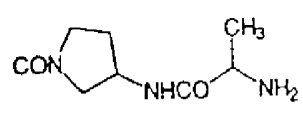
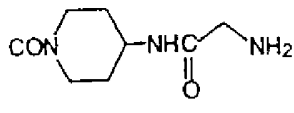
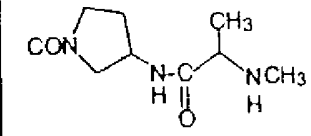
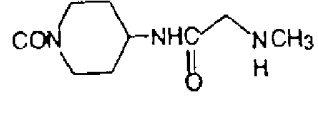
69	H		76	H	
70	H		77	H	
71	H		78	H	
72	H		79	H	
73	H		80	H	
74	H		81	H	
75	H		82	H	

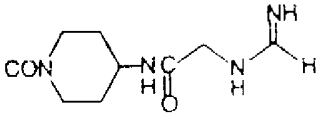
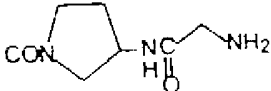
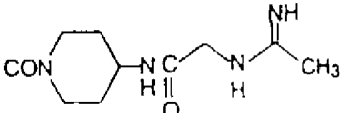
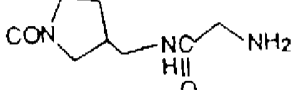
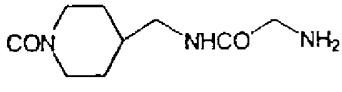
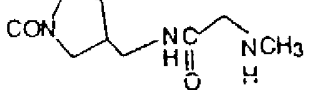
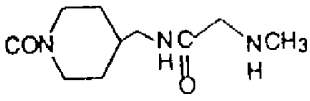
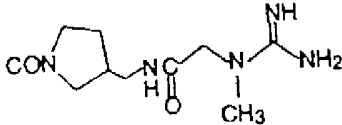
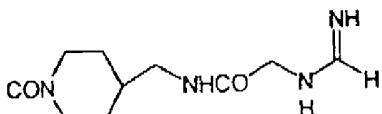
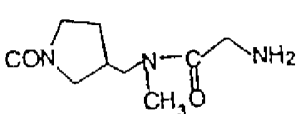
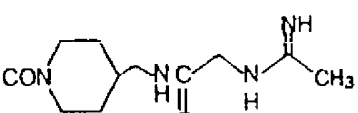
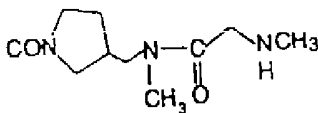
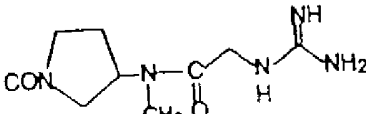
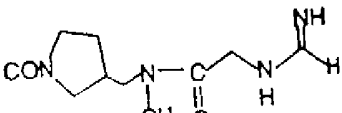
83	H		90	CH ₃	
84	CH ₃		91	CH ₃	
85	CH ₃		92	CH ₃	
86	CH ₃		93	H	
87	CH ₃		94	H	
88	CH ₃		95	CH ₃	
89	CH ₃		96	CH ₃	

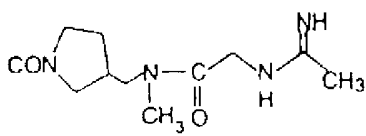
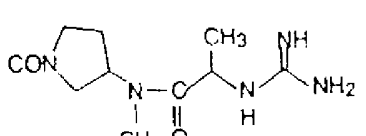
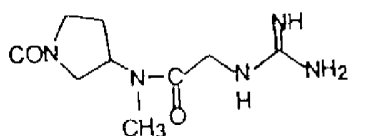
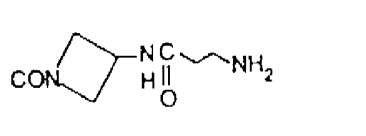
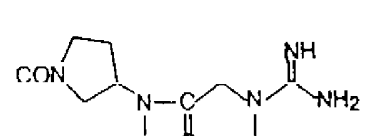
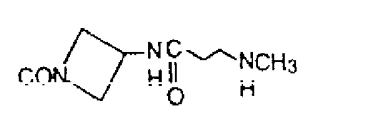
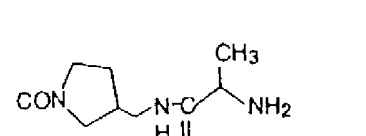
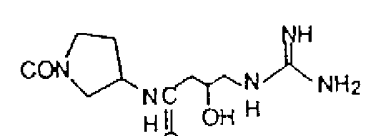
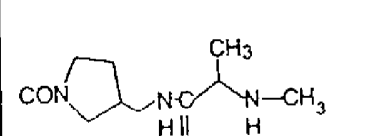
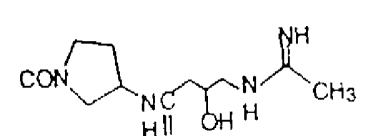
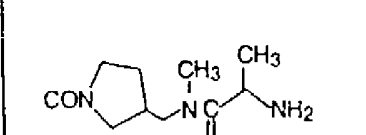
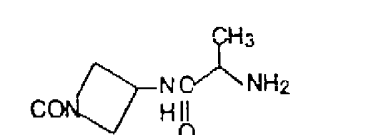
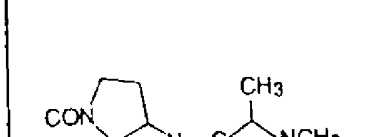
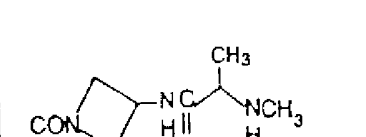
97	H		104	CH ₃	
98	H		105	H	
99	H		106	CH ₃	
100	H		107	H	
101	H		108	CH ₃	
102	H		109	H	
103	CH ₃		110	CH ₃	

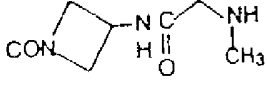
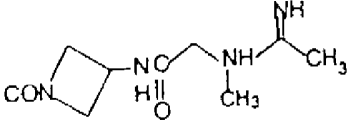
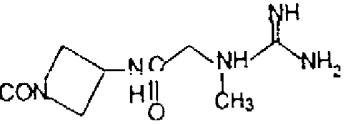
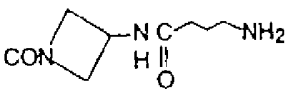
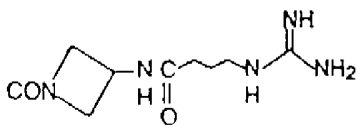
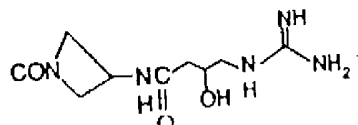
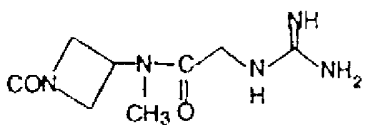
111	H		118	H	
112	H		119	H	
113	H		120	H	
114	H		121	H	
115	H		122	H	
116	H		123	H	
117	H		124	H	

125	H		132	H	
126	H		133	H	
127	H		134	H	
128	H		135	H	
129	H		136	H	
130	H		137	H	
131	H		138	H	

139	H		146	H	
140	H		147	H	
141	H		148	H	
142	H		149	H	
143	H		150	H	
144	H		151	H	
145	H		152	H	

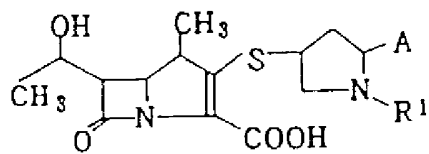
153	H		160	CH ₃	
154	H		161	H	
155	H		162	H	
156	H		163	H	
157	H		164	H	
158	H		165	H	
159	CH ₃		167	H	

168	H		175	H	
169	H		176	H	
170	H		177	H	
171	H		178	H	
172	H		179	H	
173	H		180	H	
174	H		181	H	

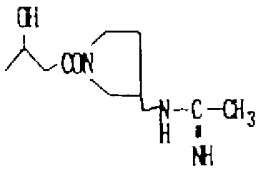
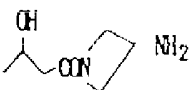
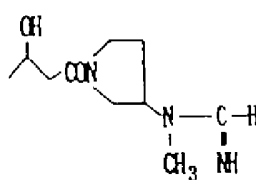
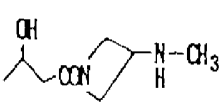
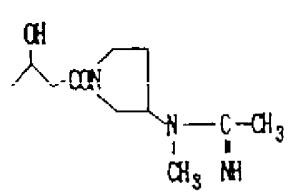
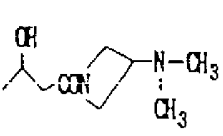
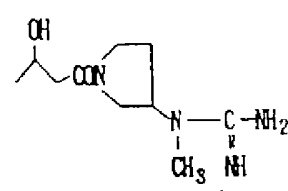
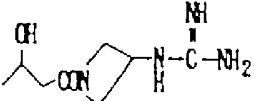
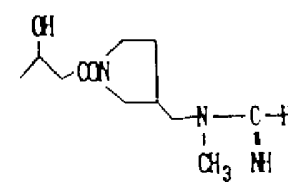
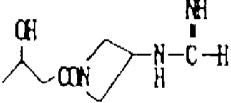
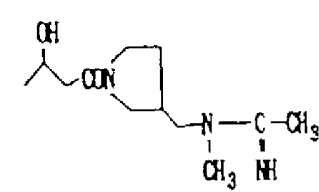
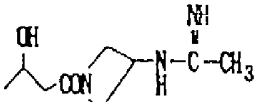
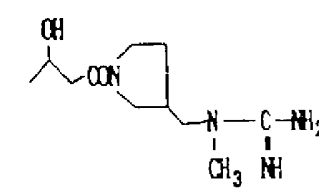
183	H				
184	H				
185	H				
186	H				
187	H				
188	H				
189	H				

Tabulka 2

Sloučenina A2



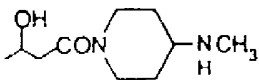
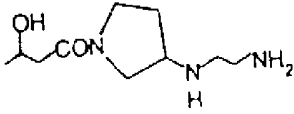
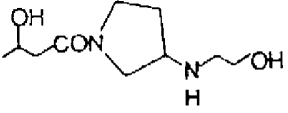
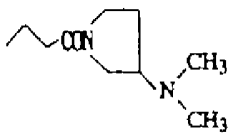
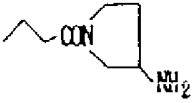
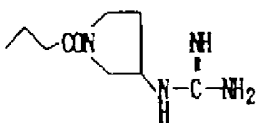
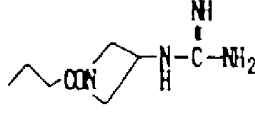
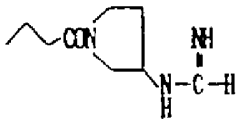
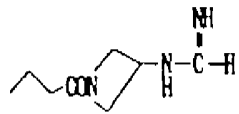
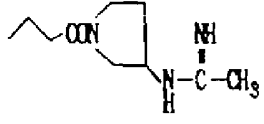
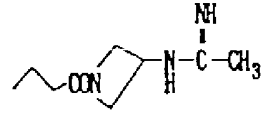
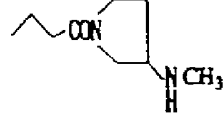
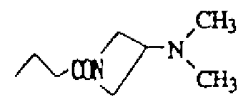
Sl. č.	R ¹	A	Sl. č.	R ¹	A
2-1	H		7	H	
2	H		8	H	
3	H		9	H	
4	H		10	H	
5	H		11	H	
6	H		12	H	

13	H		20	H	
14	H		21	H	
15	H		22	H	
16	H		23	H	
17	H		24	H	
18	H		25	H	
19	H		26	H	

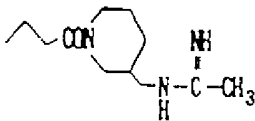
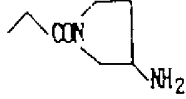
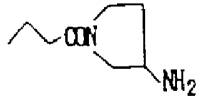
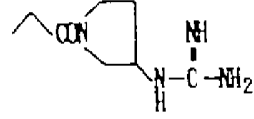
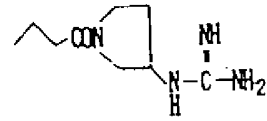
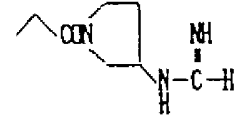
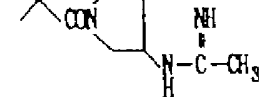
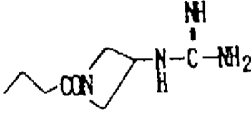
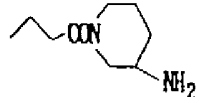
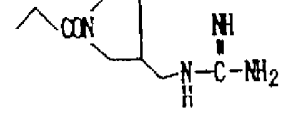
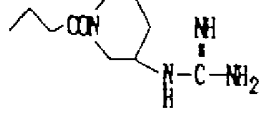
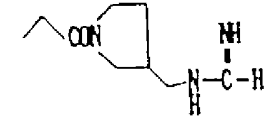
27	H		34	H	
28	H		35	H	
29	H		36	H	
30	H		37	H	
31	H		38	H	
32	H		39	H	
33	H		40	H	

41	H		48	H	
42	H		49	H	
43	H		50	H	
44	H		51	H	
45	H		52	CH ₃	
46	H		53	CH ₃	
47	H		54	CH ₃	

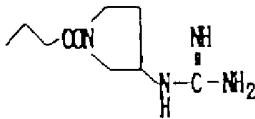
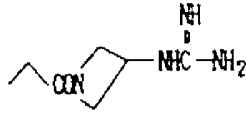
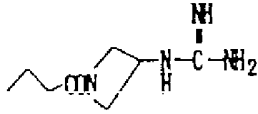
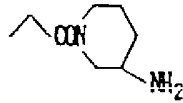
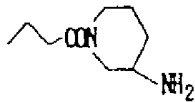
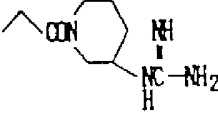
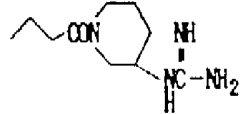
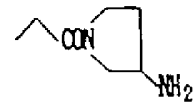
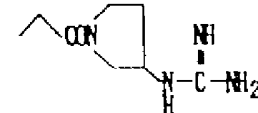
55	CH ₃		62	CH ₃	
56	CH ₃		63	CH ₃	
57	CH ₃		64	CH ₃	
58	CH ₃		65	H	
59	CH ₃		66	H	
60	CH ₃		67	H	
61	CH ₃		68	H	

69	H		76	H	
70	H		77	H	
71	H		78	H	
72	H		79	H	
73	H		80	H	
74	H		81	H	
75	H		82	H	

83	H		90	H	
84	H		91	H	
85	H		92	H	
86	H		93	H	
87	H		94	H	
88	H		95	H	
89	H		96	H	

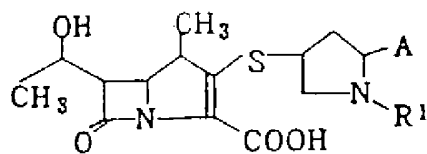
97	H		104	H	
98	CH ₃		105	H	
99	CH ₃		106	H	
100	CH ₃		107	H	
101	CH ₃		108	H	
102	CH ₃		109	H	
103	CH ₃		110	H	

111	H		118	H	
112	H		119	H	
113	H		120	H	
114	H		121	H	
115	H		122	H	
116	H		123	H	
117	H		124	CH ₃	

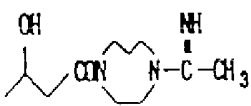
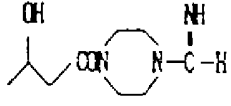
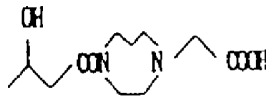
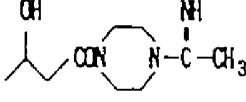
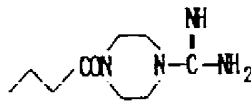
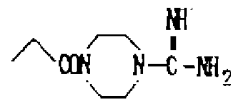
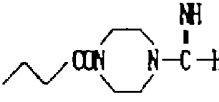
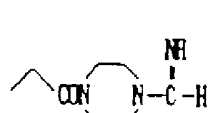
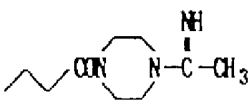
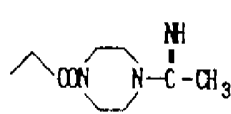
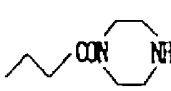
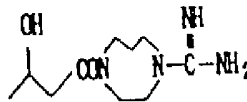
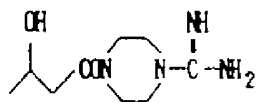
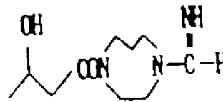
125	CH ₃		132	CH ₃	
126	CH ₃		133	CH ₃	
127	CH ₃		134	CH ₃	
128	CH ₃		135	CH ₃	
129	CH ₃				
130	CH ₃				
131	CH ₃				

Tabulka 3

Sloučenina A3



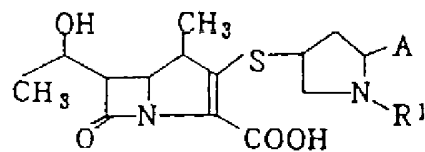
Sl. č.	R ¹	A	Sl. č.	R ¹	A
3-1	H		7	H	
2	H		8	H	
3	H		9	H	
4	H		10	H	
5	H		11	H	
6	H		12	H	

13	H		20	CH ₃	
14	H		21	CH ₃	
15	H		22	H	
16	H		23	H	
17	H		24	H	
18	H		25	CH ₃	
19	CH ₃		26	CH ₃	

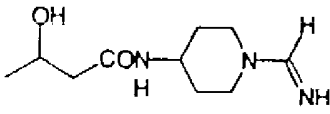
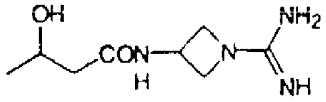
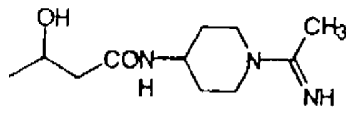
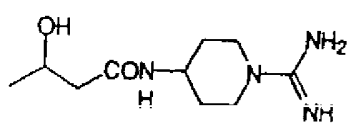
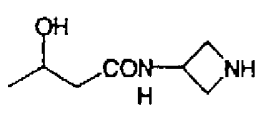
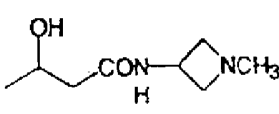
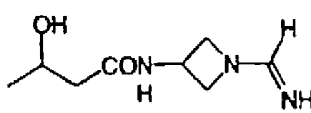
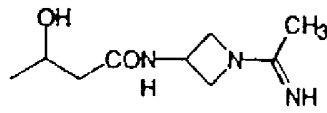
27	CH ₃		34	H	
28	H		35	H	
29	H		36	H	
30	H				
31	H				
32	H				
33	H				

Tabulka 4

Sloučenina A4



Sl. č.	R ¹	A	Sl. č.	R ¹	A
4-1	H		7	H	
2	H		8	H	
3	H		9	H	
4	H		10	H	
5	H		11	H	
6	H		12	H	

13	H		20	H	
14	H				
15	H				
16	H				
17	H				
18	H				
19	H				

Mezi sloučeninami doloženými příklady ve výše uvedené tabulce jsou výhodné následující sloučeniny: Sloučenina č. 1-1, 1-2, 1-5, 1-6, 1-7, 1-9, 1-11, 1-12, 1-13, 1-14, 1-15, 1-16, 1-17, 1-20, 1-21, 1-22, 1-24, 1-25, 1-26, 1-27, 1-28, 1-29, 1-33, 1-34, 1-35, 1-36, 1-37, 1-38, 1-39, 1-41, 1-42, 1-43, 1-44, 1-45, 1-50, 1-51, 1-53, 1-54, 1-55, 1-56, 1-59, 1-60, 1-61, 1-62, 1-63, 1-64, 1-65, 1-66, 1-67, 1-68, 1-69, 1-70, 1-71, 1-75, 1-76, 1-77, 1-78, 1-79, 1-80, 1-81, 1-82, 1-83, 1-100, 1-101, 1-102, 1-111, 1-112, 1-125, 1-126, 1-127, 1-128, 1-129, 1-130, 1-131, 1-132, 1-133, 1-134, 1-135, 1-136, 1-137, 1-138, 1-139, 1-140, 1-144, 1-145, 1-146, 1-147, 1-148, 1-149, 1-150, 1-161, 1-162, 1-163, 1-164, 1-165, 1-167, 1-168, 1-169, 1-170, 1-171, 1-172, 1-173, 1-174, 1-175, 1-176, 1-177, 1-178, 1-179, 1-180, 1-181, 1-183, 1-184, 1-185, 1-186, 1-187, 1-188, 1-189, 2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 2-21, 2-22, 2-23, 2-24, 2-25, 2-26, 2-27, 2-28, 2-29, 2-30, 2-31, 2-32, 2-33, 2-34, 2-35, 2-36, 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-10, 3-11, 3-12, 3-13, 4-1, 4-2, 4-3, 4-4, 4-5, 4-6, 4-7 nebo 4-8 nebo jejich farmakologicky akceptovatelné soli.

Z uvedených sloučenin jsou výhodnější následující sloučeniny:

kyselina 2-(2-[3-(propylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 1-1),

kyselina 2-(2-[3-(2-guanidinoacetylamin)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 1-50),

kyselina 2-(2-[3-[2-(1-methylguanidino)acetylamin]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 1-56),

kyselina 2-(2-[3-[2-guanidino-2-methylacetylamin]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 1-59),

kyselina 2-(2-[3-(3-guanidinopropanoylamino)azetidin-1-ylkarbonyl]-pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 1-65),

kyselina 2-(2-[3-(2-guanidino-2-methylacetyl-amino)azetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 1-68),

kyselina 2-(2-(3-[N-(2-guanidinoacetyl)-N-methylaminol]pyrrolidin-1-ylkarbonyl)-pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 1-150),

kyselina 2-(2-[3-(4-guanidino-3-hydroxybutanoylamino)azetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 1-188),

kyselina 2-(2-[2-(3-aminopyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1-hydroxyethyl]-pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 2-1),

kyselina 2-(2-[2-(3-aminomethylpyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 2-2),

kyselina 2-(2-[2-(3-guanidinopyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 2-3),

kyselina 2-(2-[2-(3-acetimidoylaminopyrrolidin-1-ylaminokarbonyl)-1-hydroxyethyl]-pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 2-5),

kyselina 2-(2-[1-hydroxy-2-(3-methylaminopyrrolidin-1-ylkarbonyl)-ethyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 2-7),

kyselina 2-(2-[1-hydroxy-2-(3-methylaminomethylpyrrolidin-1-ylkarbonyl)ethyl]-pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 2-9),

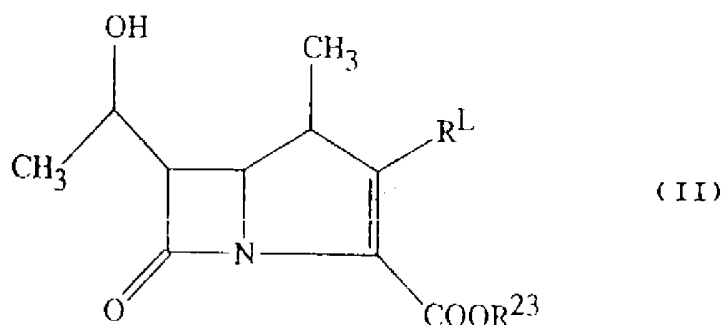
kyselina 2-(2-[2-(4-guanylpiperazin-1-ylkarbonyl)-1-hydroxyethyl]-pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 3-1),

kyselina 2-(2-[1-hydroxy-2-(piperazin-1-ylkarbonyl)ethyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 3-4),

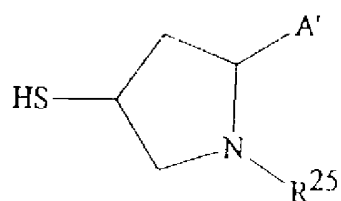
kyselina 2-(2-[1-hydroxy-2-(pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl)ethyl]-pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 4-1) nebo

kyselina 2-(2-[1-hydroxy-2-(N-methyl-N-pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl)ethyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová (vzorová sloučenina 4-5), nebo jejich farmakologicky akceptovatelné soli.

Derivát 1-methylkarbapenemu podle předloženého vynálezu představený vzorcem (I) může být připraven reakcí sloučeniny karbapenemu představené následujícím vzorcem:



ve kterém R^L představuje odstupující skupinu a R^{23} představuje chránicí skupinu karboxylové skupiny, s derivátem merkaptopyrrolidinu, který je představen následujícím vzorcem:

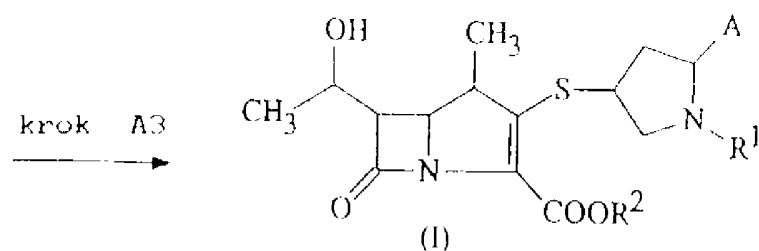
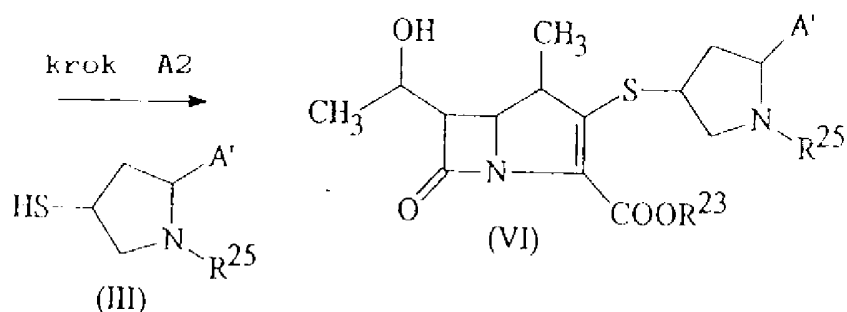
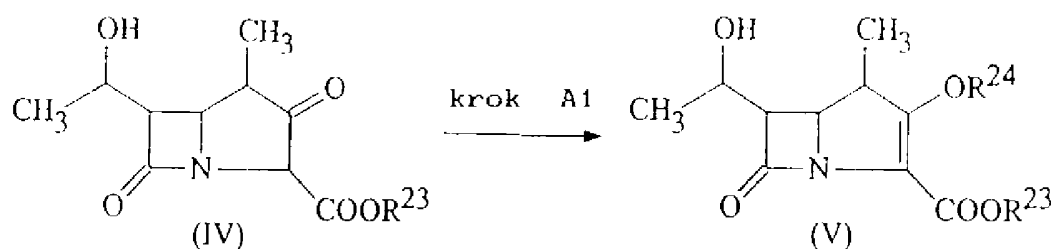


(III)

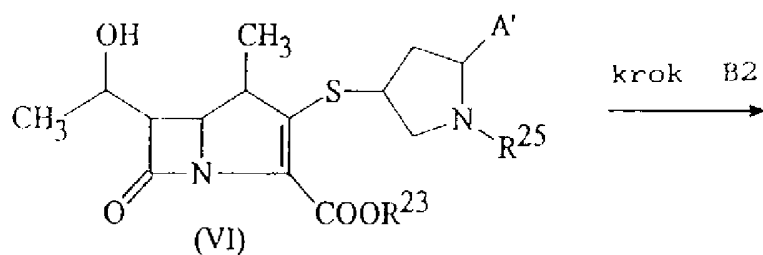
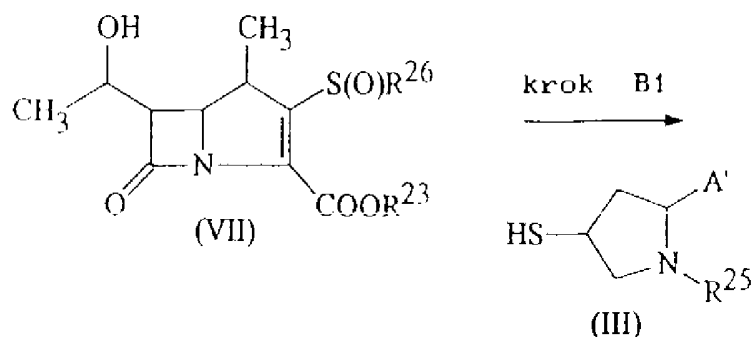
ve kterém R^{25} představuje chránič skupinu amino skupiny nebo C1-4 alkylovou skupinu a A' má stejný obsah jako A až na skutečnost, že amino skupina, hydroxylová skupina, imino skupina a karboxylová skupina zahrnuté ve skupině uvedené pro A jsou chráněny; a následným odstraněním chránič skupiny, pokud je nezbytné. Více, tato může být přeměněna na její vlastní farmakologicky akceptovatelnou sůl nebo ester, který je hydrolyzovatelný *in vivo*, pokud je nezbytné.

Sloučenina (I) předloženého vynálezu může být podle specifického popisu připravena jedním nebo druhým postupem, který je znázorněn dále v textu (Postup A a Postup B).

Postup A



Postup B



kde R^1 , R^2 , A, R^{23} , R^{25} a A' mají stejný význam, který je popsán výše v textu.

R^{24} představuje C_{1-4} alkansulfonylovou skupinu takovou jako methansulfonyl, trifluoromethansulfonyl, ethansulfonyl, propan-sulfonyl, isopropansulfonyl nebo butansulfonyl; C_{6-10} arylsulfo-nylovou skupinu takovou jako fenylsulfonyl, tolylsulfonyl nebo naftylsulfonyl; di- $(C_{1-6}$ alkyl)fosforylovou skupinu takovou jako dimethylfosforyl, diethylfosforyl, dipropylfosforyl, diisopropyl fosforyl, dibutylfosforyl, dipentylfosforyl nebo dihexylfosforyl;

nebo di(C₆₋₁₀ aryl)fosforylovou skupinu takovou jako difenylfosforyl nebo ditolyfosforyl, výhodnější je difenylfosforyl. R²⁶ představuje C₁₋₄ alkylovou skupinu takovou jako methyl, ethyl, propyl nebo isopropyl; halogeno-(C₁₋₄ alkylovou) skupinu takovou jako fluoromethyl, chloromethyl, fluoroethyl, chloroethyl, fluoropropyl, difluoromethyl, difluoroethyl, dichloroethyl, trifluoromethyl nebo trifluoroethyl; 2-acetylaminooethylovou skupinu; 2-acetylaminovinylovou skupinu; C₆₋₁₀ arylovou skupinu takovou jako fenyl nebo naftyl (uvedená arylová skupina může mít jeden až tři, stejné nebo rozdílné substituenty, jak je popsáno dále v textu. Vzorky substituentů zahrnují atomy halogenu takové jako fluor, chlor a brom; C₁₋₄ alkylové skupiny takové jako methyl, ethyl, propyl a isopropyl; C₁₋₄ alkoxy skupiny takové jako methoxy, ethoxy, propoxy a isopropoxy; C₁₋₄ alkoxykarbonylové skupiny takové jako methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl a t-butoxykarbonyl; karbamoylovou skupinu a mono- nebo di-(C₁₋₄ alkyl)karbamoylové skupiny; nitro skupinu; hydroxylovou skupinu; a kyano skupinu); nebo heteroarylovou skupinu, která má jeden nebo dva atomy dusíku takovou jako pyridyl nebo pyrimidinyl (uvedená heteroarylová skupina může mít jeden až tři, stejné nebo rozdílné substituenty, jak je popsáno dále v textu. Vzorky substituentů zahrnují atomy halogenu a C₁₋₄ alkylové skupiny, které byly doloženy výše příklady substituentů arylové skupiny). "Odstupující skupina" R^L je skupina představená náhodně např. vzorcem R²⁴⁰ nebo R²⁶S(O).

Vzorky "chránicí skupiny karboxy skupiny" R²³ mohou zahrnovat C₁₋₄ alkylové skupiny takové jako methyl, ethyl a t-butyl; C₇₋₁₃ aralkylové skupiny takové jako benzyl, difenylmethyl, 4-methoxybenzyl, 4-nitrobenzyl a 2-nitrobenzyl, které mohou být substituovány; alkenylové skupiny takové jako allyl, 2-chloroallyl a 2-methylallyl; haloalkylové skupiny takové jako 2,2,2-trichloroethyl, 2,2-dibromoethyl a 2,2,2-tribromoethyl a 2-trimethylsilylethyl. Výhodný je 4-nitrobenzyl a benzyl.

Chránicí skupina pro hydroxylovou, amino, imino nebo karboxy skupinu obsažená v A' nebo R²⁵ je chránicí skupinou původně používanou na poli organické syntetické chemie, výhodná je 4-nitrobenzyloxykarbonylová, benzyloxykarbonylová, 4-nitrobenzylová nebo benzylová skupina.

Postup A je procesem přípravy sloučeniny (I).

Krok A1 je krokem přípravy sloučeniny vzorce (V), která je získána reakcí sloučeniny vzorce (IV) se sulfonylačním nebo fosforylačním činidlem v neaktivním rozpouštědle za přítomnosti báze.

Vzorky sulfonylačního činidla mohou zahrnovat C_{1-4} alkansulfonové anhydridy takové jako methansulfonový anhydrid, trifluoromethansulfonový anhydrid a ethansulfonový anhydrid; C_{6-10} arylsulfonové anhydridy takové jako benzensulfonový anhydrid a p-toluensulfonový anhydrid, výhodnější je p-toluensulfonový anhydrid.

Vzorky fosforylačního činidla mohou zahrnovat $di(C_{1-4} \text{ alkyl})$ fosforylové halidy takové jako dimethylfosforylchlorid a diethylfosforylchlorid; a $di(C_{6-10} \text{ aryl})$ fosforylové halidy takové jako difenylfosforylchlorid a difenylfosforylbromid, výhodnější je difenylfosforylchlorid.

Neexistují žádné zvláštní omezení týkající se vlastností rozpouštědla za předpokladu, že toto nemá nežádoucí vliv na reakci. Vzorky zahrnují halogenované uhlovodíky takové jako methylenchlorid, 1,2-dichloroethan a chloroform; nitrily takové jako acetonitril; amidy takové jako N,N-dimethylformamid a N-dimethylacetamid; estery takové jako ethylacetát a methylacetát; a ethery takové jako diethylether, tetrahydrofuran a dioxan, výhodnějšími jsou acetonitril, N,N-dimethylformamid a tetrahydrofuran, nejvýhodnější je acetonitril.

Neexistuje žádné zvláštní omezení použitých bází za předpokladu, že tato neovlivňuje jiné části molekuly, zejména β -laktamový kruh. Výhodné vzorky bází zahrnují organické aminy takové jako triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin a 4-dimethylaminopyridin, nejvýhodnější je diisopropylethylamin.

Ačkoliv není specifikováno žádné zvláštní omezení týkající se reakční teploty, z důvodu potlačení postranní reakce je požadována relativně nízká reakční teplota. Reakce je obvykle provedena při teplotě od -20°C do 40°C (výhodně od -10°C do 20°C). Reakční čas závisí hlavně na reakční teplotě nebo vlastnostech reakčního reagentu, obvykle však bude dostatečná doba od 10 minut do 5 hodin (výhodně od 15 minut do 1 hodiny).

Výsledná sloučenina (V) aktuálního kroku je po ukončení reakce získána z reakční směsi známou metodou *per se*. Do reakční směsi nebo zbytku, který je získán oddestilováním roztoku z reakční

směsi, je dodáno např. organické rozpouštědlo, které není smísitelné s vodou, následuje promývání vodou a organické rozpouštědlo je oddestilováno. Takto získaná výsledná sloučenina může být podle současných technických možností, pokud je nezbytné, čištěna známou metodou per se, např. překrystalizací, přesrážením nebo chromatografií. Výslednou sloučeninu (V), pokud je požadováno, je také možné podrobit následnému kroku bez oddělení.

Krok A2 je krokem přípravy sloučeniny vzorce (VI), která je získána reakcí sloučeniny (V) s derivátem merkaptopyrrolidinu vzorce (III) v neaktivním rozpouštědle za přítomnosti báze.

Neexistuje žádné zvláštní omezení vlastností použitého rozpouštědla za předpokladu, že toto nemá nepříznivý vliv na reakci. Vzorky zahrnují halogenované uhlovodíky takové jako methylenchlorid, 1,2-dichloroethan a chloroform; nitrily takové jako acetonitril; amidy takové jako N,N-dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid; estery takové jako ethylacetát a methylacetát; a ethery takové jako diethylether, tetrahydrofuran a dioxan, výhodnými jsou acetonitril, N,N-dimethylformamid a tetrahydrofuran, nejvýhodnější je acetonitril.

Ačkoliv neexistuje žádné zvláštní omezení vlastností použitých bází, výhodné vzorky mohou zahrnovat organické aminy takové jako triethylamin a diisopropylethylamin a anorganické báze takové jako uhličitán draselný a uhličitán sodný, nejvýhodnější je diisopropylethylamin.

Ačkoliv není specifikováno žádné zvláštní omezení týkající se reakční teploty, reakce je obvykle provedena při teplotě od -20 °C do 40 °C (výhodně od 10 °C do 20 °C). Reakční čas je obvykle v rozmezí od 30 minut do 108 hodin (výhodně od 1 hodiny do 18 hodin).

Výsledná sloučenina (VI) předloženého vynálezu je po ukončení reakce získána z reakční směsi známou metodou per se. Do reakční směsi nebo zbytku získaného oddestilováním rozpouštědla z reakční směsi je dodáno např. organické rozpouštědlo, které není smísitelné s vodou, následuje promytí vodou a organické rozpouštědlo je oddestilováno. Výsledná sloučenina může být, pokud je nezbytné, dále čištěna známou metodou per se, např. překrystalizací, přesrážením nebo chromatografií. Výslednou sloučeninu (VI), pokud je nezbytné, je také možné podrobit následnému kroku bez oddělení.

Krok A3 je krokem přeměny sloučeniny (VI) na sloučeninu (I).

tento je proveden odstraněním chránicí skupiny ze sloučeniny (VI).

Metoda odstranění chránicí skupiny R^{23} závisí na použité chránicí skupině, chránicí skupina avšak bývá obvykle odstraněna metodou běžně používanou na poli syntetické organické chemie. Jestliže je chránicí skupina R^{23} odstraněna redukcí, popsáno specificky, pokud je touto např. haloalkylová, aralkylová nebo benzhydrylová skupina, potom tato skupina může být odstraněna spojením s redukčním činidlem.

Jestliže je chránicí skupinou pro karboxylovou skupinu např. haloalkylová skupina taková jako 2,2-dibromoethyl nebo 2,2,2-trichloroethyl, potom výhodným redukčním činidlem je spojení zinku a kyseliny octové.

Ačkoliv neexistuje žádné zvláštní omezení vlastností použitého rozpouštědla, výhodnými jsou alkoholy takové jako methanol a ethanol, ethery takové jako tetrahydrofuran a dioxan, mastné kyseliny takové jako kyselina octová a smíšená rozpouštědla taková jako organická rozpouštědla a voda.

Reakční teplota je obvykle v rozmezí od 0 °C do 40 °C (výhodně od 10 °C do 30 °C). Reakční čas závisí na vlastnostech použité chránicí skupiny nebo redukčního činidla, bývá však obvykle v rozmezí od 5 minut do 12 hodin (výhodně od 30 minut do 4 hodin).

Jestliže je chránicí skupinou aralkylová skupina taková jako benzyl, 4-nitrobenzyl nebo benzhydryl skupina, potom vzorky redukčního činidla mohou zahrnovat katalytická hydrogenační činidla taková jako kombinace vodíku a palladium-uhlíku a alkalické kovové sulfidy takové jako sulfid sodný nebo sulfid draselný, výhodnými jsou kombinace vodíku s palladium-uhlíkovým katalyzátorem.

Ačkoliv neexistuje žádné zvláštní omezení použitého rozpouštědla za předpokladu, že toto nemá žádný nežádoucí vliv na reakci, výhodnými jsou alkoholy takové jako methanol a ethanol, ethery takové jako tetrahydrofuran a dioxan a smíšená rozpouštědla taková jako organická rozpouštědla a voda.

Reakční teplota je obvykle v rozmezí od 0 °C do 50 °C (výhodně od 10 °C do 40 °C). Reakční čas závisí na použité chránicí skupině nebo redukčním činidle, tento je však obvykle v rozmezí od 5 minut do 12 hodin (výhodně od 30 minut do 4 hodin).

Po ukončení reakce je výsledná sloučenina získána odstraněním chránicí skupiny z reakční směsi známou metodou *per se*. Výsledná

sloučenina může být získána např. filtrací nerozpustných částic z reakční směsi a následným oddestilováním rozpouštědla.

Výsledná sloučenina (I) může být čištěna, pokud je nezbytné, známou metodou *per se*, např. překrystalizací, preparativní chromatografií na tenké vrstvě nebo sloupcovou chromatografií. Výsledná sloučenina (I) může být přeměněna známou metodou *per se* na ester, který může být hydrolyzován *in vivo*, pokud je nezbytné, nebo může být tato čištěna známou metodou *per se* ve formě farmakologicky akceptovatelné soli.

Pakliže chránicí skupina hydroxylové, imido, amino nebo karboxy skupiny (např. v případě 4-nitrobenzyloxykarbonyl skupiny nebo 4-nitrobenzyl skupiny) je obsažena v A' nebo R²⁵, potom tato chránicí skupina může být odstraněna současně s výše popsanou chránicí skupinou pro karboxylové skupiny.

Proces B je na druhé straně dalším procesem přípravy sloučeniny (I). Nezpracovaný materiál sloučeniny vzorce (VII) použitý v tomto syntetickém procesu je připraven procesem odhaleným v Japonské Patentové Žádosti Kokai č. Sho 62-30781.

Krok B1 je krokem přípravy sloučeniny vzorce (VI). Tento krok je proveden reakcí sloučeniny (VII) s derivátem merkaptopyrrolidinu (III) v neaktivním rozpouštědle za přítomnosti báze.

Neexistuje žádné zvláštní omezení vlastností použitého rozpouštědla za předpokladu, že toto nemá žádný nežádoucí vliv na reakci. Vzorky mohou zahrnovat tetrahydrofuran, acetonitril, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, vodu a jejich směsi, výhodný je acetonitril.

Neexistuje žádné zvláštní omezení vlastností použitých bází za předpokladu, že tato neovlivňuje jiné části molekuly, zejména β -laktamový kruh. Příklady mohou zahrnovat organické aminy takové jako diisopropylethylamin, triethylamin, N-methylpiperidin a 4 dimethylaminopyridin; a anorganické báze takové jako uhličitán draselný a bikarbonát sodný, výhodná báze je diisopropylethylamin.

Ačkoliv není specifikováno žádné zvláštní omezení týkající se reakční teploty, z důvodu potlačení postranní reakce je výhodné provést reakci při relativně nízké teplotě. Reakční teplota je obvykle v rozmezí od -20 °C do 40 °C (výhodně od -10 °C do 20 °C).

Reakční čas závisí hlavně na reakční teplotě nebo vlastnostech reagentu, obvykle je avšak v rozmezí od 15 minut do 75 hodin

(výhodně od 30 minut do 18 hodin).

Výsledná sloučenina (VI) aktuálního kroku je po dokončení reakce získána z reakční směsi známou metodou *per se*. Do reakční směsi nebo zbytku získaného oddestilováním rozpouštědla z reakční směsi je dodáno organické rozpouštědlo, které není smísitelné s vodou, následuje promytí vodou a oddestilování organického rozpouštědla. Výsledná sloučenina může být čištěna dále, pokud je nutno, známou metodou *per se* například překrystalizací, přesrážením nebo chromatografií. Výslednou sloučeninu (VI) je také možné podrobit následnému kroku bez izolace, pokud je nezbytné.

Pakliže A' nebo R²⁵ obsahuje chránicí skupinu, potom sloučenina představená vzorcem (I) může být získána podobným způsobem, který je popsán v procesu A, specificky tedy odstraněním chránicí skupiny z A' nebo R²⁵ a chránicí skupiny karboxy skupin a následnou přeměnou této na ester, který může být, pokud je nezbytné, hydrolyzován *in vivo*.

Sloučenina představená vzorcem (I) takto získaná procesem A nebo B může být přeměněna na její vlastní farmakologicky akceptovatelnou sůl metodou a technikou známou na poli β -laktamových antibiotik.

Merkaptan (IV) použitý jako surový materiál může být volitelně připraven podle některého ze známých postupů, který je odhalen např. v I. Kawamoto et. al., Synlett, 575 (1995), Japonské Patentové Žádosti Kokai č. 2-28180, Japonské Patentové Žádosti Kokai č. Hei 2-3687, Japonské Patentové Žádosti Kokai č. Hei 4-211083 a Japonské Patentové Žádosti č. Hei 5-339269.

Výhody vynálezu

Sloučenina představená výše uvedeným vzorcem (I) a její farmakologicky akceptovatelné soli projevují v širokém spektru vynikající antibakteriální účinky a β -laktamázový tlumivý účinek. Sloučeniny thienamycinu jsou schopné rozkladu, který je způsoben dehydropeptidázou I živých savců, zatímco sloučenina (I) předloženého vynálezu projevuje vynikající stabilitu proti možným vlivům dehydropeptidázy I, která je známým enzymem působícím jako katalyzátor při inaktivaci thienamycinu. Sloučenina (I) způsobuje vysokou rychlost obnovy moči a projevuje nízkou nefrotoxicitu. Sloučenina (I) předloženého vynálezu má silné účinky proti široké řadě bakterií, jde např. o Gramovy pozitivní

bakterie takové jako *Staphylococcus aureus* a *Bacillus subtilis*, Gramovy negativní bakterie takové jako *Escherichia coli*, *Shigella* druhy, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* druhy, *Serratia* druhy, *Enterobacter* druhy a *Pseudomonas aeruginosa* a anaerob takový jako *Bacteroides fragilis*. V souladu s tím sloučenina (I) předloženého vynálezu je použitelná jako preventivní prostředek nebo lék (výhodně jako lék) proti mikrobiálním infekcím způsobeným výše uvedenými druhy bakterií.

Použitelnost v průmyslu

Sloučenina (I) nebo její farmakologicky akceptovatelná sůl, pokud je tato použita jako antibakteriální činidlo, může být podávána ústně ve formě tablet, kapslí, granulí, prášku nebo sirupu v její čisté formě nebo ve směsi s nezbytnou farmakologicky akceptovatelnou příměsí takovou jako mastkový základ nebo ředidlo; nebo může být podávána parenterálně ve formě injekcí.

Výše uvedené formulace mohou být připraveny známým postupem využívajícím příměsí, vzorky příměsí zahrnují: mastvé základy (např. deriváty cukru takové jako laktóza, cukróza, glukóza, mannitol nebo sorbitol; deriváty škrobu takové jako kukuřičný škrob, bramborový škrob, α -škrob, dextrin nebo karboxymethylový škrob; deriváty celulozy takové jako krystalická celuloza, nízkosubstituovaná hydroxypropylceluloza, hydroxypropylmethylceluloza, karboxymethylceluloza, karboxymethylceluloza vápníku nebo vnitřně-příčně-provázaná karboxymethylceluloza sodíku; arabská guma; dextran; pululan; deriváty křemičitanu takové jako lehká bezvodá kyselina křemičitá, syntetické křemičitany hliníku nebo aluminometakřemičitan hořčíku; deriváty fosfátu takové jako fosfát vápenatý; deriváty uhličitanu takové jako uhličitan vápenatý; nebo deriváty síranu takové jako síran vápenatý), pojiva (např. výše uvedené mastvé základy; želatina; polyvinylpyrrolidon; Macropol), rozvolňovadla (např. výše uvedené mastvé základy nebo chemicky modifikované škrobové deriváty celulozy takové jako příčná karmeloza sodná, karboxymethylový škrob vápníku nebo polyvinylpyrrolidon s příčnými vazbami), mazadla (např. talek; kyselina stearová; kovové soli kyseliny stearové takové jako stearát vápenatý nebo stearát hořečnatý; koloidální oxid křemičitý; včelí vosk; vosk takový jako vorvaňovina; kyselina borová; glykol; kyseliny karboxylové takové jako kyselina fumarová nebo kyselina

adipová; karboxylát sodný takový jako benzoát sodný; síran takový jako síran sodný; leucini; laurylsíran takový jako laurylsíran sodný nebo laurylsíran hořečnatý; kyselina křemičitá taková jako anhydrid kyseliny křemičité nebo hydrát kyseliny křemičité; deriváty škrobu, jejich příklady jsou uvedeny výše pro masťové základy), stabilizátory (např. parahydrobenzoáty takové jako methyl-p-hydroxybenzoát nebo propyl-p-hydroxybenzoát; alkoholy takové jako chlorobutanol, benzylalkohol nebo fenylethylalkohol; benzalkonium-chlorid; deriváty fenolu nebo kresolu; thimerosal; anhydrid kyseliny octové nebo kyselina sorbová), látky korigující smyslově nepříjemné vlastnosti léku (např. běžně používaná sladidla, činidla okyselení nebo příchutě), suspenzační činidla (např. Polysorbate 80, karboxymethylceluloza sodná), ředidla nebo rozpouštědla (např. voda, ethanol nebo glycerin).

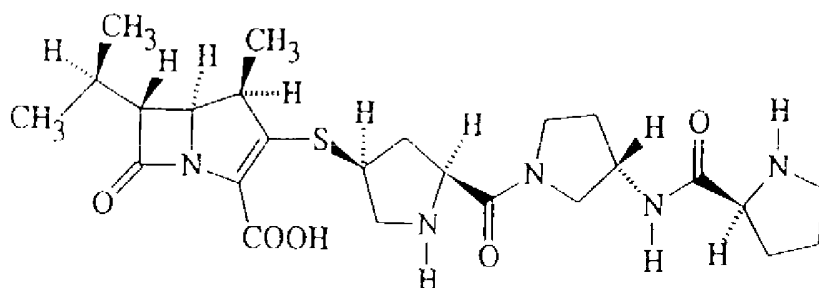
Dávka sloučeniny předloženého vynálezu bude měněna v závislosti na věku a stavu pacienta. Ústně je tato podávána v množství od 1 mg v jednotlivé dávce [dolní limit (výhodně 5 mg)] do 2000 mg v jednotlivé dávce [horní limit (výhodně 1000 mg)], zatímco nitrožilně je tato podávána v množství od 1 mg v jednotlivé dávce [dolní limit (výhodně 5 mg)] do 2000 mg v jednotlivé dávce [horní limit (výhodně 1000 mg)]. V závislosti na stavu pacienta je výše uvedené dávkování nutné podávat v jedné až šesti dávkách denně.

Příklady provedení vynálezu

Předložený vynález je dále v textu specifikován příklady, odkazy, testy a příklady formulací. Mělo by být však jasné, že předložený vynález není těmito příklady nijak omezen. Pokud není specifikováno jinak, potom pro měření nukleárního magnetického rezonančního spektra v příkladech a odkazových příkladech byl použit trimethylsilylpropionan-d₄ sodný jako vnitřní standard pro měření ve tvrdé vodě, zatímco tetramethylsilan byl použit jako vnitřní standard v jiných rozpouštědlech.

Příklad 1

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-Hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-
-(L-propylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-
-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-1)



(1) Do suspenze z 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (868 mg) v bezvodém acetonitrilu (13 ml) byl při ochlazování ledem dodán N,N-diisopropylethylamin (254 µl) a roztok z (2S,4S)-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-propylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (945 mg) v bezvodém acetonitrilu (12 ml), docházelo k promíchávání. Výsledná směs byla promíchávána přes noc při teplotě 0 °C. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Do zbytku byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a následně zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl podroben silikagelové sloupcové chromatografii a eluován postupně směsmi ethylacetát-dichloromethanu (1:1), methanol-ethylacetát-dichloromethanu (7:46,5:46,5) a následně methanol-ethylacetát-dichloromethanu (10:45:45). Frakce obsahující požadovanou sloučeninu byly sloučeny, následovala destilace při sníženém tlaku, čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-propylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-pyrrolidin-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,08 g) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1775, 1709, 1660, 1607, 1522, 1440, 1404, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, dd, $J=14,3, 7,5$ Hz), 1,37 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,62-2,76 (8H, m), 3,17-3,80 (9H, m), 3,85-4,57 (6H, m), 5,05-5,38 (6H, m), 5,50 (1H, dd, $J=13,9, 2,6$ Hz), 7,40-7,53 (4H, m), 7,65 (2H, $J=8,5$ Hz), 8,13-8,30 (6H, m).

(2) Do roztoku ze sloučeniny (1,06 g), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (18 ml) a vody (9 ml) byl dodán

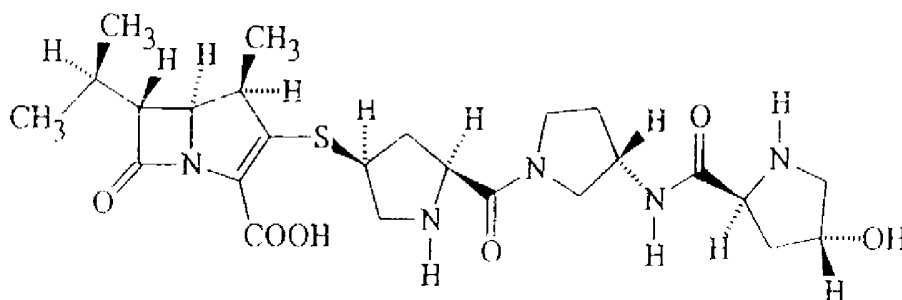
katalyzátor 7,5 % palladium-uhlík (2,1 g). Výsledná směs byla podrobena hydrogenaci při vnější teplotě 30 °C po dobu 2 hodiny. Po ukončení reakce byl katalyzátor odfiltrován ze směsi a filtrát byl promyt diethyletherem a zkoncentrován odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl podroben vratné fázové sloupcové chromatografii [“Cosmosil 75C₁₈PREP” (NACALAI TESQUE, INC.)] a eluován směsí acetonitril-voda (5:95). Frakce obsahující požadovanou sloučeninu byly sloučeny, zkoncentrovány odpařováním při sníženém tlaku a následně lyofilizovány, čímž byla získána sloučenina uvedená v názvu příkladu (133,3 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3402, 1775, 1637, 1599, 1455, 1386, 1284, 1260.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1,22 (3H, dd, $J=7,2, 2,6$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,55-1,74 (1H, m), 1,91-2,13 (4H, m), 2,20-2,49 (2H, m), 2,71-2,83 (1H, m), 3,06-3,15 (1H, m), 3,19-3,29 (1H, m), 3,31-3,90 (9H, m), 4,04 (1H, dt, $J=22,3, 8,1$ Hz), 4,19-4,35 (3H, m), 4,41-4,53 (1H, m).

Příklad 2

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-(L-hydroxypropylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-2)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (885 mg) a (2S,4S)-4-merkaptó-2-[(3S)-3-[(2S,4R)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyloxy)-L-propylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu (1,29 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[1-(4-nitro-

benzyloxykarbonyl)-3-[(1-(4-nitrobenzyloxykarbonyloxy)-L-hydroxy-propylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,19 g) ve formě žluté amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3392, 1754, 1710, 1660, 1608, 1523, 1438, 1404, 1346, 1264.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,23-1,43 (6H, m), 1,90-2,76 (6H, m), 3,18-4,57 (16H, m), 5,03-5,35 (8H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 7,36-7,70 (8H, m), 8,08-8,28 (8H, m).

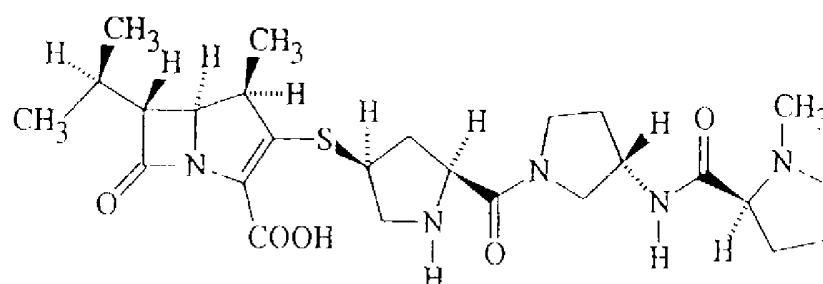
(2) Sloučenina (1,16 g) získaná v kroku (1) byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(2), podrobena hydrogenaci a čištění, čímž byla získána sloučenina uvedená v názvu příkladu (118 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3365, 1754, 1638, 1596, 1452, 1387, 1287, 1263.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, d, $J=6,8$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,64-1,81 (1H, m), 1,96-2,16 (2H, m), 2,20-2,44 (2H, m), 2,76-2,92 (1H, m), 3,15-3,95 (11H, m), 4,13-5,43 (5H, m), 4,64 (1H, bs).

Příklad 3

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-(1-methyl-L-propylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorový sloučenina 1-9)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,14 g) a (2S,4S)-4-merkapt-2-[(3S)-3-(1-methyl-L-propylamino)-pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (1,03 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem

popsaným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-
-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-1-(4-
-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-(1-methyl-L-propylamino)pyrro-
lidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxy-
lát (803 mg).

Infračervené absorpční centrum (KBr) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3352, 1774, 1711,
1656, 1607, 1522, 1445, 1404, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:
1,18-1,30 (3H, m), 1,37 (2H, d, $J=6,3 \text{ Hz}$), 1,50-2,45 (12H, m),
2,60-2,75 (1H, m), 2,88 (1H, bs), 3,00-4,60 (12H, m),
5,05-5,53 (5H, m), 7,40-7,55 (2H, m), 7,65 (2H, d, $J=8,6 \text{ Hz}$),
8,17-8,28 (4H, m).

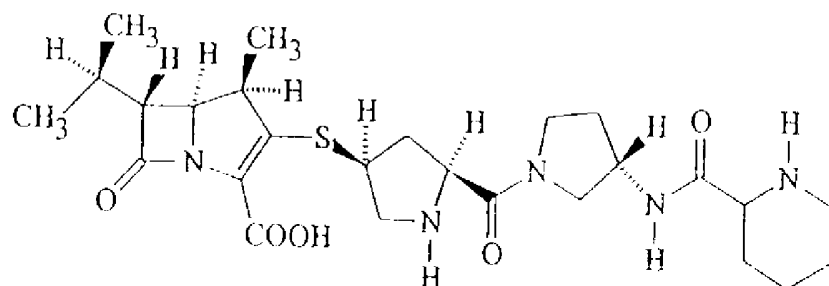
(2) Sloučenina (400 mg) získaná v kroku (1) byla upravena po-
dobným způsobem popsáným v příkladu 1-(2), podrobena hydrogenaci
a čištění, čímž byla získána sloučenina uvedená v názvu příkladu
(114,3 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční centrum (KBr) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3409, 1758, 1651,
1604, 1558, 1455, 1383, 1284, 1257.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm:
1,22 (3H, dd, $J=7,1, 3,3 \text{ Hz}$), 1,30 (3H, d, $J=6,4 \text{ Hz}$), 1,58-1,76
(1H, m), 1,93-2,55 (6H, m), 2,74-2,88 (1H, m), 2,79 (3H, d, $J=5,2$
 Hz), 2,98-3,20 (2H, m), 3,25-3,94 (10H, m), 4,06-4,32 (3H, m),
4,43-4,53 (1H, m).

Příklad 4

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-
-(piperidin-2-ylkarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-
-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová slou-
čenina 1-11)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (885 mg) a (2S,4S)-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-2-ylkarbonylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu (1,03 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperidin-2-ylkarbonylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol-1-karbapen-2-em-3-karboxylát

(1,18 g) ve formě žluté amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 338, 1775, 1707, 1607, 1522, 1439, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,18-2,40 (10H, bm), 1,23-1,33 (3H, m), 1,37 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 2,52-2,75 (1H, m), 3,23-3,92 (7H, m), 3,94-4,33 (4H, m), 4,40-4,65 (2H, m), 4,72 (1H, bs), 5,00-5,40 (6H, m), 5,55 (1H, d, $J=13,7$ Hz), 7,38-7,58 (4H, m), 7,65 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,12-8,32 (6H, m).

(2) Sloučenina (1,16 g) získaná v kroku (1) byla podrobena hydrogenaci a čištěna podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(2). Isomer (R- nebo S-formy) (66,2 mg) na druhé pozici piperidinu mající vysokou polaritu byl získán z frakce eluované vratnou fázovou chromatografií za prvé.

Infračervené absorpční centrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3407, 3276, 1756, 1637, 1597, 1453, 1386, 1285.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, dd, $J=7,1, 1,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,53-1,76 (4H, m), 1,83-2,17 (4H, m), 2,19-2,38 (1H, m), 2,70-2,82 (1H, m), 2,97-3,13 (2H, m), 3,17-3,26 (1H, m), 3,36-3,52 (4H, m), 3,52-3,88 (5H, m), 4,02 (1H, dt, $J=23,4, 8,2$ Hz), 4,19-4,31 (2H, m), 4,39-4,50 (1H, m).

Z frakce eluované za druhé byl získán isomer (R- nebo S-formy) (78,2 mg) na druhé pozici piperidinu mající nízkou polaritu.

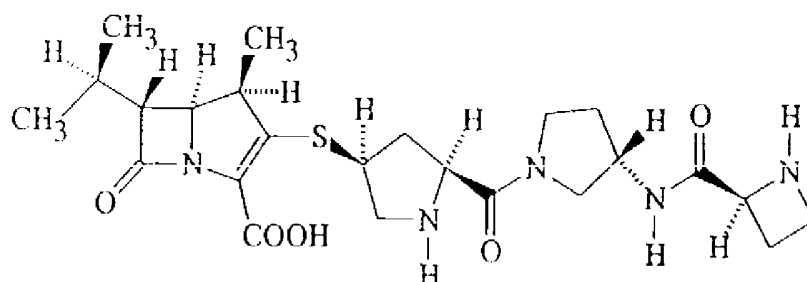
Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3280, 1757, 1634, 1596, 1453, 1386, 1285, 1182, 1147.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, t, $J=6,7$ Hz), 1,30 (3H, dd, $J=6,2, 2,1$ Hz), 1,52-1,77 (4H, m), 1,83-2,36 (5H, m), 2,65-2,80 (1H, m), 2,95-3,14 (2H, m), 3,16-3,25 (2H, m), 3,29-3,89 (9H, m), 3,95-4,08 (1H, m).

4,19-4,32 (2H, m), 4,39-4,48 (1H, m).

Příklad 5

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[(2S)-azetidin-2-ylkarbonylamino]-pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-12).



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (960 mg) a (2S,4S)-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[(2S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-azetidin-2-ylkarbonylamino]-pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu (1,06 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[(2S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)azetidin-2-ylkarbonylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,14 g) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3378, 1774, 1712, 1659, 1607, 1522, 1440, 1403, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,20-1,34 (3H, m), 1,36 (3H, d, $J=6,1$ Hz), 1,55-2,80 (6H, m), 3,20-3,33 (1H, m), 3,33-4,20 (9H, m), 4,20-4,33 (2H, m), 4,37-4,60 (2H, m), 4,60-4,80 (1H, m), 5,00-5,35 (6H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 7,38-7,70 (6H, m), 8,12-8,30 (6H, m).

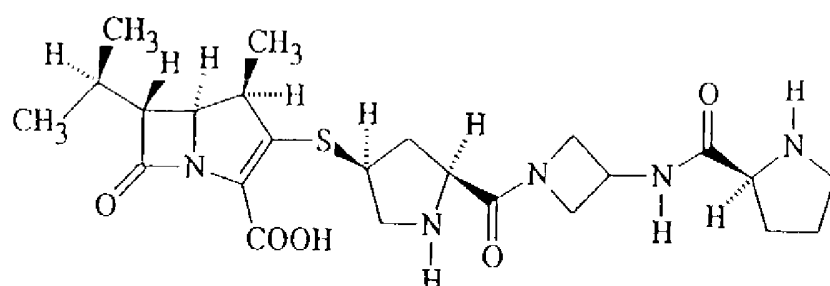
(2) Sloučenina (1,2 g) získaná v kroku (1) byla podrobena hydrogenaci a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (84,7 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční centrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3415, 1756, 1641, 1605, 1453, 1385, 1283.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,22 (3H, dd, J=7,2, 3,5 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,62-1,78 (1H, m), 1,93-2,13 (1H, m), 2,17-2,40 (1H, m), 2,47-2,65 (1H, m), 2,75-2,93 (2H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 3,25-3,80 (7H, m), 3,82-4,00 (2H, m), 4,08-4,35 (4H, m), 4,43-4,57 (1H, m), 5,04 (1H, dd, J=9,3, 7,6 Hz).

Příklad 6

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-2-[3-(L-propylamino)-azetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-20)



(1) Do roztoku z 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (701 mg) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (DMF) (10 ml) byl dodán N,N-diisopropylethylamin (206 μ l) a roztok z (2S,4S)-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-propylaminolazetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (770 mg) v bezvodém DMF (35 ml) při promíchávání a teplotě -20 °C. Výsledná směs byla promíchávána přes noc při teplotě -20 °C. Do reakční směsi byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a následně zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl podroben silikagelové sloupcové chromatografii podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-propylaminolazetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (816 mg).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 1775, 1709, 1664, 1608, 1522, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,08-1,27 (6H, m), 1,60-1,95 (4H, bm), 2,00-2,30 (1H, b), 2,60-2,85 (1H, b), 3,00-4,55 (16H, m), 5,00-5,35 (4H, m), 5,30, 5,46 (jednotlivě 1H, d, $J=13,9$), 7,37-7,80 (6H, m), 8,10-8,32 (6H, m), 8,53-8,80 (1H, b).

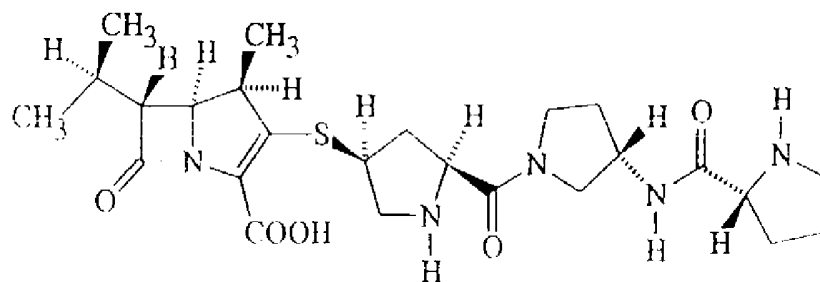
(2) Sloučenina (790 mg) získaná v kroku (1) byla podrobena hydrogenaci a čištěna podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (99,8 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční centrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3416, 1754, 1645, 1597, 1461, 1386, 1287, 1263, 1182, 1150.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,33 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 1,64-1,75 (1H, m), 1,97-2,12 (3H, m), 2,38-2,46 (1H, m), 2,60-2,74 (1H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,17-3,29 (1H, m), 3,32-3,49 (4H, m), 3,74-3,93 (2H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,14-4,30 (3H, m), 4,32-4,48 (2H, m), 4,57-4,75 (2H, m).

Příklad 7

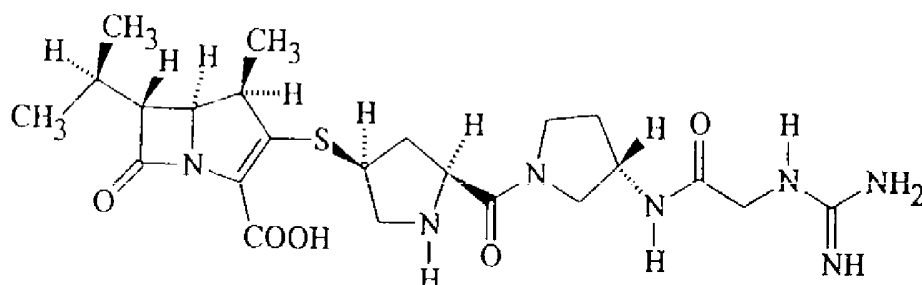
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-(D-propylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-1)



Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(1) a (2) použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu a (2S,4S)-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-D-propylaminol]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu.

Příklad 8

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-(guanidinoacetylaminopyrrolidin-1-ylkarbonyl)-pyrrolidin-4-ylthiol]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-50)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (697 mg) a (2S,4S)-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinoacetylaminopyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu (751 mg) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinoacetylaminopyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (563 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3389, 1771, 1706, 1652, 1608, 1522, 1444, 1405, 1383, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,10-1,25 (6H, m), 1,62-2,18 (3H, m), 2,70-2,90 (1H, m), 3,10-4,37 (14H, m), 4,43-4,68 (1H, m), 5,03-5,27 (4H, m), 5,30, 5,46 (jednotlivě 1H, d, $J=14,1$ Hz), 7,46-7,77 (6H, m), 8,15-8,33 (6H, m).

(2) Sloučenina (542 mg) získaná v kroku (1) byla podrobena hydrogenaci a čištěna podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (90,8 mg) ve formě prášku.

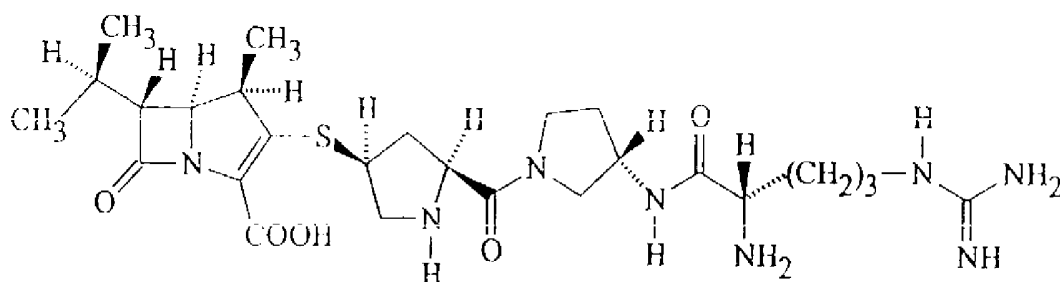
Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3340, 1754, 1665, 1634, 1452, 1390.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,01 (3H, dd, $J=7,3, 3,4$ Hz), 1,10 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,33-1,52 (1H, m), 1,73-1,90 (1H, m), 1,97-2,15 (1H, m), 2,47-2,58 (1H, m),

2,81-2,92 (1H, m), 2,94-3,03 (1H, m), 3,13-3,31 (3H, m),
3,31-3,67 (4H, m), 3,73-3,87 (3H, m), 3,97-4,09 (2H, m),
4,20-4,30 (1H, m).

Příklad 9

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-(L-arginylamino)pyrrolidin-1-yl-karbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-94)



(1) Do suspenze z 4-nitrobenzyl-((1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (624 mg) v bezvodém acetonitrilu (10 ml) byl dodán N,N-diisopropylethylamin (183 µl) a roztok z ((2S,4S)-4-merkaptó-1-((4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-oxo-ω-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-arginylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu (953 mg) v bezvodém acetonitrilu (10 ml) při ochlazování ledem a promíchávání. Výsledná směs byla promíchávána přes noc při teplotě 0 °C. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Do zbytku byl následně dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a následně zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl podroben silikagelové sloupcové chromatografii a eluován postupně směsí benzen-acetonitrilu (1:1) a následně methanol-benzen-acetonitrilu v poměrech od (3:48,5:48,5), (4:48:48) do (5:47,5:47,5). Frakce obsahující požadovanou sloučeninu byly sloučeny, následovala destilace při sníženém tlaku, čímž byl získán 4-nitrobenzyl-((1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-1-((4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-oxo-ω-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-arginylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (645 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3385, 1773, 1712, 1652, 1607, 1521, 1441, 1403, 1381, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,00-1,25 (6H, m), 1,30-2,20 (7H, m), 2,70-2,90 (1H, m), 2,95-4,35 (15H, m), 4,42-4,70 (1H, m), 5,00-5,50 (8H, m), 7,47-7,79 (8H, m), 8,12-8,32 (8H, m).

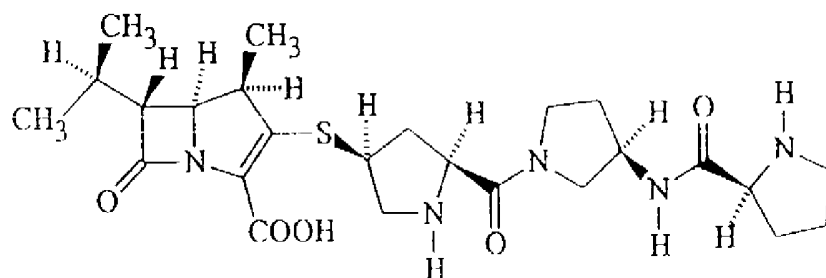
(2) Sloučenina (603 mg) získaná v krou (1) byla podrobena hydrogenaci a čištěna podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (97,4 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3352, 1753, 1634, 1454, 1390, 1286, 1263, 1183.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,21 (3H, t, $J=7,8$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,40-1,74 (5H, m), 1,45-2,12 (1H, m), 2,17-2,38 (1H, m), 2,65-2,81 (1H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,12-3,31 (3H, m), 3,35-4,08 (9H, m), 4,15-4,30 (2H, m), 4,33-4,47 (1H, m).

Příklad 10

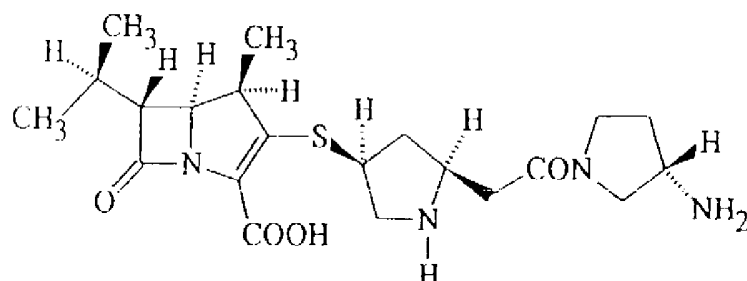
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-2-[(3R)-3-[(L-propylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-1)



Cílová sloučenina může být získána podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(1) a (2) použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu a (2S,4S)-4-merkpto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3R)-3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-propylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu.

Příklad 11

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-ylkarbonylmethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-104)



(1) Do roztoku z 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (478 mg) v bezvodém acetonitrilu (5,5 ml) byl dodán roztok z (2R,4S)-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonylmethyl]pyrrolidinu (450 mg) v bezvodém acetonitrilu (5,5 ml) a diisopropylethylamin (0,140 ml) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla ponechána odstát 1 den při stejné teplotě. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl podroben extrakci s ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodou a solným roztokem, vysušen bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno a zbytek byl podroben silikagelové sloupcové chromatografii. Z frakce eluované směsí ethylacetátu a methanolu v poměru (20:1) byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-2-[(2R,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonylmethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (675 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1773, 1706, 1633, 1608, 1522, 1447, 1402, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,28 (3H, d, $J=7,3$ Hz), 1,37 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,88-2,27 (3H, m), 2,40-2,63 (1H, m), 2,75-2,93 (2H, m), 3,18-3,72 (9H, m), 3,93-4,15 (1H, m), 4,25-4,44 (4H, m), 5,09-5,52 (6H, m), 7,48-7,66 (6H, m), 8,19-8,23 (6H, m).

(2) Sloučenina (675 mg) získaná v kroku (1) byla rozpuštěna v tetrahydrofuranu (32 ml) - vodě (23 ml). Do výsledného roztoku

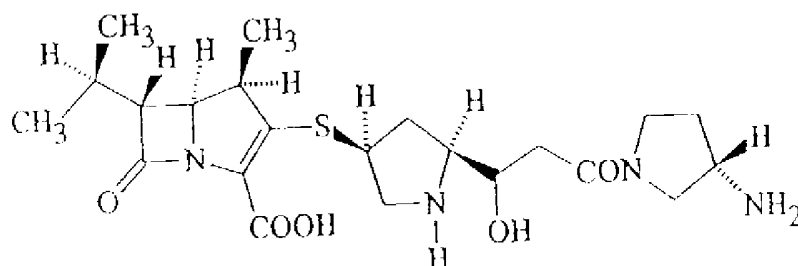
byl dodán katalyzátor 10 % palladium-uhlík (1,37 g), následovala hydrogenace při pokojové teplotě po dobu 90 minut. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován odpařováním při sníženém tlaku, tetrahydrofuran byl odstraněn. Zbytek byl promyt diethyletherem. Vodná vrstva byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl podroben vratné fázové chromatografii ("Cosmosil 75C₁₈PREP" vyroben od NACALAI TESQUE, INC.) a eluován směsí acetonitrilu a vody v poměru (8:92). Frakce obsahující požadovanou sloučeninu byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku a lyofilizována, čímž byla získána cílová sloučenina (98 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1754, 1625, 1606, 1455, 1388.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1,23 (3H, d, J=7,3 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,57-1,64 (1H, m), 1,90-2,07 (1H, m), 2,20-2,38 (1H, m), 2,65-2,73 (1H, m), 2,86-2,90 (2H, m), 3,20 (1H, dd, J=12,3, 3,8 Hz), 3,35-3,95 (10H, m), 4,21-4,29 (2H, m).

Příklad 12

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-1)



(1) Do roztoku z 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-2-(difenylfosforyl-oxy)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (562 mg) v bezvodém acetonitrilu (5 ml) byl dodán roztok z (2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)-pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkpto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (555 mg) v bezvodém acetonitrilu (5 ml)

a diisopropylethylamin (0,145 ml) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla ponechána odstát při stejné teplotě 1 den. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku a zbytek byl podroben extrakci s ethylacetátem. Extrakt byl postupně promyt vodou a solným roztokem a následně vysušen bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno. Zbytek byl podroben silikagelové sloupcové chromatografii. Z frakcí eluovaných směsí ethylacetátu a methanolu v poměru (20:1) byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[[1-hydroxy-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (482 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3405, 1772, 1706, 1624, 1608, 1522, 1449, 1404, 1375, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,37 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 1,80-2,65 (6H, m), 3,20-3,79 (9H, m), 4,00-4,42 (5H, m), 5,11-5,52 (6H, m), 7,51 (4H, d, $J=8,3$ Hz), 7,65 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 8,22 (6H, d, $J=8,3$ Hz).

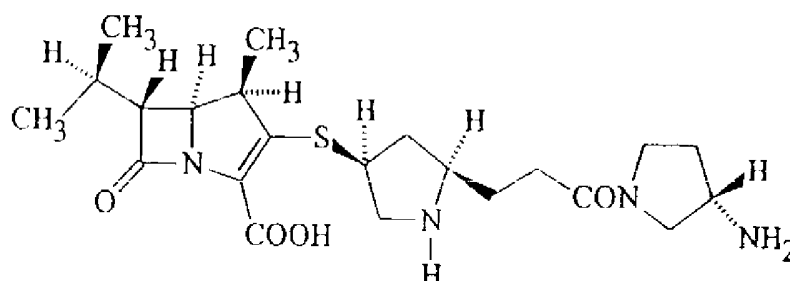
(2) Sloučenina (482 mg) získaná v kroku (1) byla rozpuštěna v tetrahydrofuranu (22, ml) - vodě (16,3 ml). Do výsledného roztoku byl dodán katalyzátor (0,97 g) 10 % palladium-uhlík, následovala hydrogenace při pokojové teplotě po dobu 90 minut. Katalyzátor byl následně odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován odpařováním při sníženém tlaku, čímž byl odstraněn tetrahydrofuran. Zbytek byl promyt diethyletherem. Vodná vrstva byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl podroben vratné fázové chromatografii ("Cosmosil 75C18PREP vyrobené od NACALAI TESQUE, INC.). Z frakce eluované směsí acetonitrilu a vody v poměru (8:92) byla získána cílová sloučenina (94 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3417, 1754, 1610, 1455, 1389.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,52-2,70 (6H, m), 3,03-3,98 (11H, m), 4,21-4,29 (3H, m).

Příklad 13

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-[2-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-ylkarbonyl]-ethyl]pyrrolidin-4-ylthiol]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-71)



(1) Do roztoku z 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-2-(difenylfosforyloxy)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,01 g) v bezvodém acetonitrilu (10 ml) byl dodán roztok z (2R,4S)-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)-pyrrolidin-1-ylkarbonyl-(E)-ethenyl]pyrrolidinu (972 mg) v bezvodém acetonitrilu (10 ml) a diisopropylethylamin (0,296 ml) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla ponechána odstát při stejné teplotě 1 den. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku a zbytek byl podroben extrakci s ethylacetátem. Extrakt byl promyt postupně vodou a solným roztokem a následně vysušen bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno. Zbytek byl podroben silikagelové sloupcové chromatografii a eluován směsí methylenchloridu a acetonu v poměru od (6:1) do (1:1). Požadovaná frakce byla sloučena, následovala destilace, čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-1-[4-nitrobenzyloxykarbonyl]-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl-(E)-ethenyl]pyrrolidin-4-ylthiol]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,079 g) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1777, 1712, 1667, 1607, 1521, 1447, 1428, 1402, 1382, 1346, 1321.

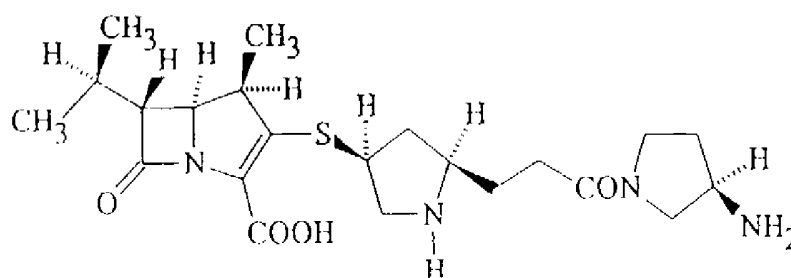
Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, m), 1,36 (3H, m), 1,74-2,26 (3H, m), 2,58-2,70 (1H, m), 3,26-4,27 (13H, m), 4,50-4,61 (1H, m), 5,06-5,50 (7H, m), 5,97-6,21 (1H, m), 6,76-6,91 (1H, m), 7,27-7,64 (6H, m), 8,18-8,22 (6H, m).

(2) Sloučenina (731 mg) získaná v kroku (1) byla rozpuštěna v tetrahydrofuranu (30 ml) - vodě (25 ml). Do výsledného roztoku byl dodán katalyzátor (2,06 g) 10 % palladium-uhlík, následovala hydrogenace při pokojové teplotě po dobu 90 minut. Katalyzátor byl následně odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován odpařováním při sníženém tlaku, čímž byl odstraněn tetrahydrofuran. Zbytek byl promyt diethyletherem. Vodná vrstva byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl podroben vratné fázové chromatografii ("Cosmosil 75C₁₈PREP" vyrobené od NACALAI TESQUE, INC.). Mezi frakcemi eluovanými směsí acetonitrilu a vody (8:92) byly frakce obsahující požadovanou sloučeninu zkoncentrovány odpařováním při sníženém tlaku a lyofilizovány, čímž byla získána cílová sloučenina (73 mg) uvedená v názvu ve formě prášku.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, D₂O) δ ppm: 1,23 (3H, d, J=7,2 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,51-1,68 (1H, m), 1,82-2,18 (3H, m), 2,19-2,38 (1H, m), 2,46-2,58 (2H, m), 2,62-2,76 (1H, m), 3,20-4,00 (11H, m), 4,18-4,30 (2H, m).

Příklad 14

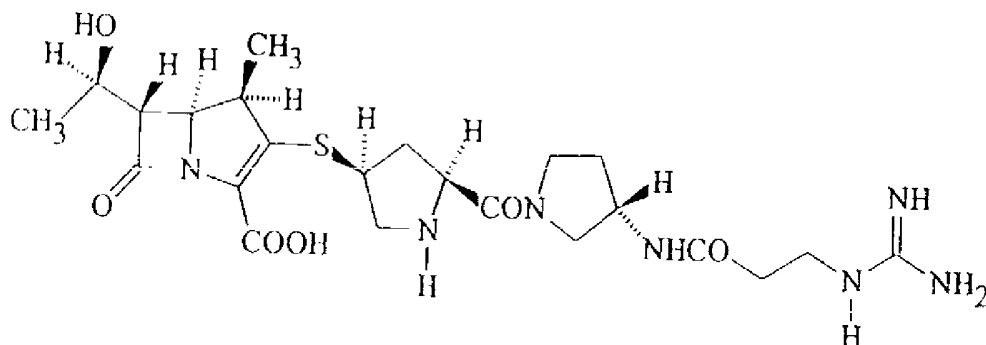
(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-[2-[(3R)-3-aminopyrrolidin-1-ylkarbonyl]-ethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-71)



Cílová sloučenina může být získána podobným způsobem popsaným v příkladu 13-(1) a (2) použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-2-[(difenylfosforyloxy)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu a (2R,4S)-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3R)-3-[(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-karbonyl-(E)-ethenyl]pyrrolidinu.

Příklad 15

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(3S)-3-(3-guanidinopropanoylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-53)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,02 g) a (2S, 4S)-4-merkpto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[3-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-guanidinopropanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu (1,18 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S, 4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[3-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinopropanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,11 g) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3385, 1773, 1709, 1652, 1607, 1522, 1441, 1404, 1382.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,05-1,22 (6H, m), 1,62-2,40 (5H, m), 2,72-2,09 (1H, m), 3,07-4,37 (14H, m), 4,44-4,68 (1H, m), 5,03-5,27 (4H, m), 5,30, 5,46 (jednotlivě 1H, d, $J=14,1$ Hz), 7,47-7,76 (6H, m), 8,13-8,27 (6H, m).

(2) Do roztoku ze sloučeniny (1,09 g), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (25 ml) a vody (15 ml) byl dodán katalyzátor (0,8 g) 7,5 % palladium-uhlík, následovala hydrogenace při teplotě 30 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(2), čímž byla získána (314,3 mg) cílová sloučenina ve formě bezbarvého prášku.

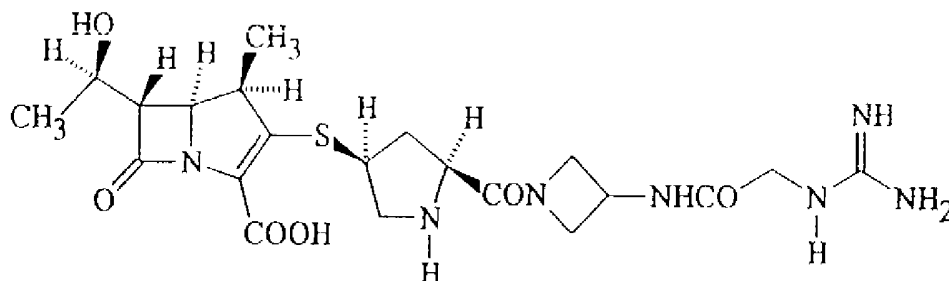
Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3333, 1756,

1645, 1455, 1388, 1286, 1257, 1182.

Nukleární absorpční rezonanční spektrum (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1,22 (3H, dd, $J=7,2, 3,8$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,57-1,70 (1H, m), 1,91-2,09 (1H, m), 2,15-2,35 (1H, m), 2,49-2,62 (2H, m), 2,66-2,79 (1H, m), 3,01-3,11 (1H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 3,35-3,87 (9H, m), 3,91-4,07 (1H, m), 4,18-4,30 (2H, m), 4,35-4,47 (1H, m).

Příklad 16

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[3-(guanidinoacetylamino)azetidin-1-yl]-karbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-62)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (2,14 g) a (2S,4S)-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[3-[[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-guanidino]-acetylamino]-azetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu (1,59 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[3-[[2,3-di-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-acetylamino]azetidin-1-yl-karbonyl]-pyrrolidin-4-ylthiol-1-karbapenem-3-karboxylát (1,80 g) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3335, 1775, 1735, 1709, 1645, 1626, 1608, 1522, 1496, 1439, 1405, 1377, 1347, 1322, 1290, 1269.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,33-1,41 (6H, m), 2,02-2,27 (2H, m), 2,52-2,82 (1H, m), 3,26-4,54 (15H, m), 4,63-4,80 (1H, m), 5,07-5,36 (6H, m), 5,43-5,60 (1H, m), 7,38-7,70 (8H, m), 8,10-8,25 (8H, m), 8,93

(1H, s), 11,65 (1H, s).

FAB-MS m/z : 1182 $[M+H]^+$.

(2) Do roztoku ze sloučeniny (1,78 g), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (50 ml) a vody (30 ml) byl dodán katalyzátor (1,3 g) 7,5 % palladium-uhlík, následovala hydrogenace při teplotě 30 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (450,6 mg) ve formě prášku.

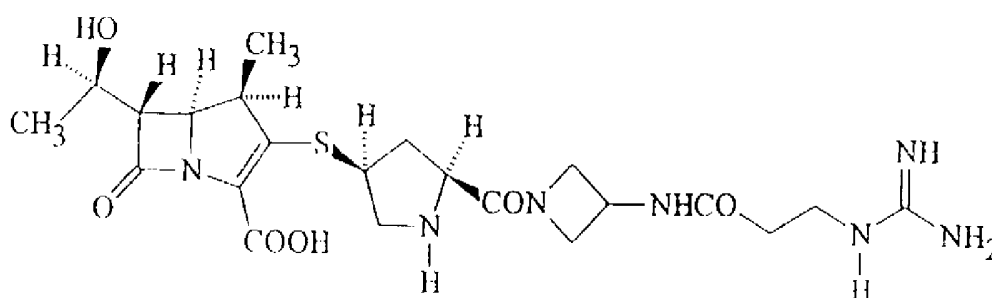
Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3331, 1755, 1652, 1593, 1462, 1388, 1282, 1259, 1182, 1149, 1107, 1074, 1017.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, d, $J=7,1$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,60-1,73 (1H, m), 2,57-2,70 (1H, m), 2,97-3,06 (1H, m), 3,15-3,24 (1H, m), 3,35-3,49 (2H, m), 3,73-3,88 (2H, m), 3,91-4,02 (1H, m), 4,05 (2H, s), 4,14-4,30 (3H, m), 4,33-4,46 (1H, m), 4,57-4,74 (2H, m).

FAB-MS m/z : 510 $[M+H]^+$.

Příklad 17

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[3-(3-(guanidinopropanoylamino)azetidin-1-ylkarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-65)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyl-1-karbapenem-3-karboxylátu (1,08 g) a (2S,4S)-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[3-[3-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]propanoylamino]azetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu (1,48 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[3-[3-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]propanoylamino]azetidin-1-ylkarbonyl]-

05.01.95

pyrrolidin-4-ylthiol]-1-karbapenem-3-karboxylát (0,688 g) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3339, 1775, 1711, 1644, 1608, 1566, 1522, 1440, 1406, 1379, 1347, 1322, 1261, 1208.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,18-1,40 (6H, m), 1,90-2,22 (2H, m), 2,40-2,80 (3H, m), 3,25-3,55 (3H, m), 3,60-4,56 (10H, m), 4,65-4,85 (1H, m), 5,07-5,40 (8H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 7,42-7,70 (8H, m), 8,13-8,30 (8H, m), 8,82-8,98 (1H, m), 11,72 (1H, s).

FAB-MS m/z : 1196 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) Do roztoku ze sloučeniny (1,14 g), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (25 ml) a vody (15 ml) byl dodán katalyzátor (0,8 g) 7,5 % palladium-uhlík, následovala hydrogenace při teplotě 30 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (293,6 mg) ve formě prášku.

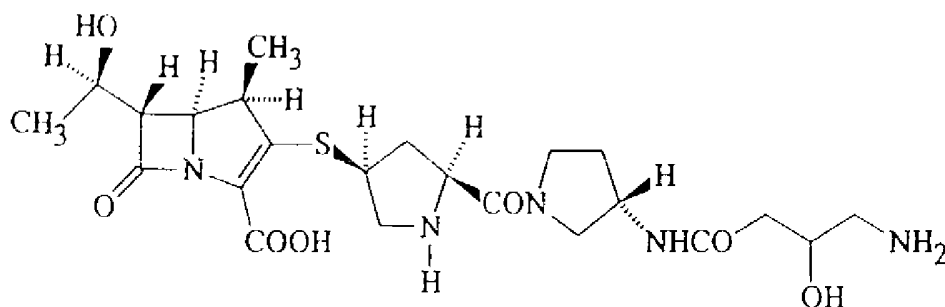
Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3331, 1755, 1649, 1596, 1463, 1387, 1286, 1257, 1225, 1182, 1149, 1108.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,5$ Hz), 1,60-1,72 (1H, m), 2,53-2,71 (3H, m), 2,93-3,07 (1H, m), 3,15-3,24 (1H, m), 3,36-3,46 (2H, m), 3,50 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 3,73-3,88 (2H, m), 3,90-3,98 (1H, m), 4,10-4,30 (3H, m), 4,33-4,45 (1H, m), 4,51-4,69 (2H, m).

FAB-MS m/z : 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Příklad 18

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-(4-amino-3-hydroxybutanoylamino)-pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-140)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenyldifosforyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,78 g) a (2S,4S)-2-[(3S)-3-[3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminobutanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (2,0 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminobutanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthiol-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (2,52 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3353, 1773, 1710, 1648, 1607, 1522, 1443, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,10-1,23 (6H, m), 1,65-1,86 (6H, m), 2,06-2,23 (2H, m), 2,73-3,45 (4H, m), 3,47-3,73 (6H, m), 3,77-4,31 (6H, m), 4,48-4,89 (2H, m), 5,07-5,48 (6H, m), 7,31-7,73 (6H, m), 8,02-8,25 (6H, m).

(2) Do roztoku ze sloučeniny (2,50 g), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (50 ml) a vody (50 ml) byl dodán katalyzátor (2,5 g) 7,5 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledného roztoku po dobu 2 hodin při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (430 mg) ve formě prášku.

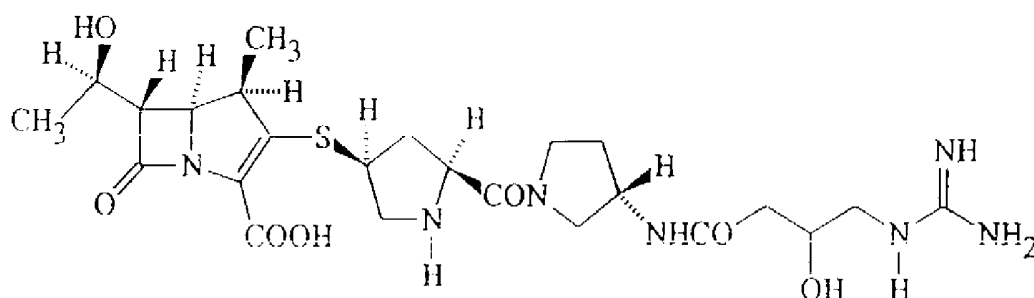
Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3375, 1755, 1641, 1595, 1555, 1454, 1388.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1,22 (3H, dd, $J=7,1, 2,0$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,58-1,71 (1H, m), 1,92-2,09 (1H, m), 2,18-2,34 (1H, m), 2,42-2,56 (2H, m), 2,72-2,79 (1H, m), 2,94-3,01 (1H, m), 3,06-3,27 (3H, m),

3,36-3,87 (7H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 4,21-4,28 (3H, m), 4,39-4,47 (1H, m).

Příklad 19

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(3S)-3-(4-guanidino-3-hydroxybutanoyl-amino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-178)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,55 g) a (2S, 4S)-2-[(3S)-3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-3-hydroxybutanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (2,34 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S, 4S)-2-[(3S)-3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-guanidino]-2-hydroxybutanoylamino]-pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (2,8 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3340, 1774, 1732, 1712, 1645, 1608, 1522, 1440, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,21-1,37 (6H, m), 1,85-2,38 (6H, m), 2,59-2,66 (1H, m), 3,27-3,90 (11H, m), 3,98-4,29 (5H, m), 4,46-4,54 (2H, m), 5,05-5,51 (8H, m), 7,41-7,66 (8H, m), 8,16-8,25 (8H, m), 8,69-8,71 (1H, m), 11,71-11,73 (1H, m).

(2) Do roztoku ze sloučeniny (2,00 g), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (60 ml) a vody (40 ml) byl dodán katalyzátor (2,00 g) 7,5 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledného roztoku po dobu 2 hodin při promíchávání

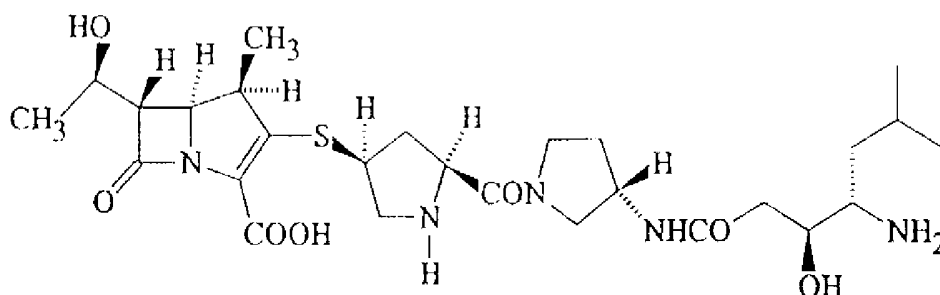
a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(2), čímž bylo získáno 410 mg cílové sloučeniny ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3340, 2968, 1754, 1642, 1453, 1390.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, dd, $J=6,7, 3,7$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,53-1,69 (1H, m), 1,92-2,09 (1H, m), 2,17-2,34 (1H, m), 2,40-2,52 (2H, m), 2,70-2,78 (1H, m), 3,04-3,10 (1H, m), 3,17-3,27 (2H, m), 3,33-3,50 (4H, m), 3,54-3,85 (4H, m), 3,96-4,05 (1H, m), 4,16-4,28 (3H, m), 4,38-4,43 (1H, m).

Příklad 20

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[(3S,4S)-4-amino-3-hydroxy-6-methylheptanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-yl-thiol]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-143)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (2,16 g) a (2S,4S)-2-[(3S)-3-[(3S,4S)-3-hydroxy-6-methyl-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminoheptanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (2,66 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[(3S,4S)-3-hydroxy-6-methyl-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminoheptanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-yl-thiol]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (3,44 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3400, 1773,

1712, 1652, 1607, 1522, 1442, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,89-0,92 (6H, m), 1,30-1,39 (6H, m), 1,59-1,68 (2H, m), 1,98-2,61 (6H, m), 3,21-4,10 (12H, m), 4,26-4,52 (5H, m), 4,87-5,00 (2H, m), 5,09-5,53 (6H, m), 6,89-6,91 (1H, m), 7,41-7,67 (6H, m), 8,10-8,23 (6H, m).

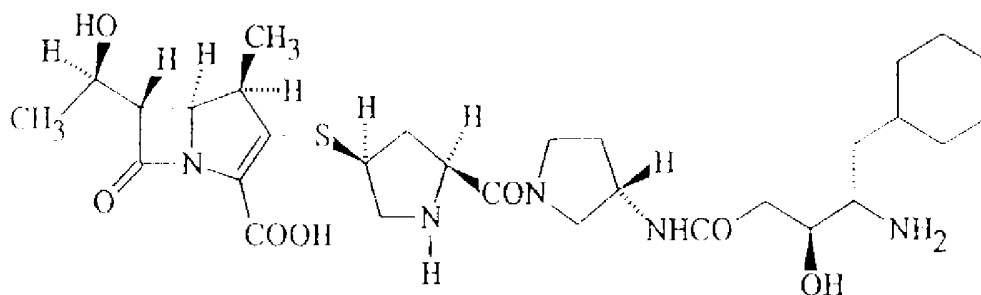
(2) Sloučenina (3,30 g), která byla získána v kroku (1), byla podrobena hydrogenaci podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (580 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3370, 1756, 1641, 1595, 1467, 1388,

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 0,93-0,96 (6H, m), 1,22 (3H, dd, $J=7,2, 1,9 \text{ Hz}$), 1,30 (3H, d, $J=6,4 \text{ Hz}$), 1,50-1,75 (4H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 2,20-2,32 (1H, m), 2,45-2,53 (1H, m), 2,59-2,64 (1H, m), 2,71-2,79 (1H, m), 3,05-3,11 (1H, m), 3,17-3,31 (2H, m), 3,39-3,86 (7H, m), 3,98-4,10 (2H, m), 4,20-4,28 (2H, m), 4,40-4,47 (1H, m).

Příklad 21

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[(3S,4S)-4-amino-5-cyklohexyl-3-hydroxypentanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-141)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyloxy-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,53 g) a (2S,4S)-2-[(3S)-3-[(3S,4S)-5-cyklohexyl-3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminopentanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (2,00 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem

popsaným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-
-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[(3S,4S)-
-5-cyklohexyl-3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminopentano-
ylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyr-
rolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (2,1 g)
ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3390, 1775,
1713, 1654, 1607, 1523, 1448, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:
0,79-0,99 (2H, m), 1,08-1,44 (11H, m), 1,52-1,88 (8H, m),
1,97-2,69 (6H, m), 3,18-4,06 (11H, m), 4,23-4,34 (2H, m),
4,48-4,53 (3H, m), 4,82-5,53 (6H, m), 6,83-6,87 (1H, m),
7,43-7,67 (6H, m), 8,12-8,24 (6H, m).

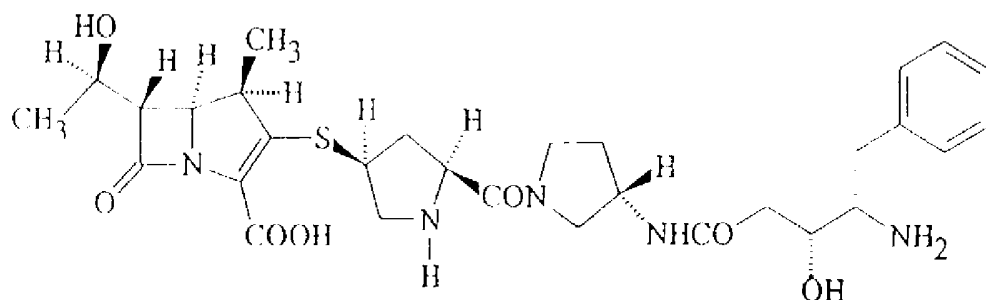
(2) Sloučenina (2,00 g), která byla získána v kroku (1), byla
podrobena hydrogenaci podobným způsobem popsáným v příkladu
1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (227 mg) ve formě
prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3377, 1755,
1638, 1603, 1450, 1387.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm:
0,85-1,08 (2H, m), 1,14-1,92 (12H, m), 1,22 (3H, dd, $J=7,1, 1,1$
Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,95-2,09 (1H, m), 2,18-2,34 (1H,
m), 2,45-2,78 (3H, m), 3,04-3,85 (10H, m), 3,96-4,10 (2H, m),
4,20-4,28 (2H, m), 4,39-4,46 (1H, m).

Příklad 22

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[(3R,4S)-4-amino-3-hydroxy-5-
-fenylpentanoylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-yl-
thio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karbo-
xylová kyselina (vzorová sloučenina 1-142)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyloxy-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,40 g) a (2S,4S)-2-[(3S)-3-[(3R,4S)-3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)amino-5-fenylpentanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (1,80 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[(3R,4S)-3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)amino-5-fenylpentanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (2,13 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3350, 1773, 1710, 1648, 1607, 1522, 1443, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,17-1,19 (6H, m), 1,65-1,99 (3H, m), 2,06-2,56 (4H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 2,99-3,66 (12H, m), 3,76-3,46 (6H, m), 4,48-4,65 (1H, m), 4,96-5,48 (6H, m), 7,16-7,73 (11H, m), 8,07-8,25 (6H, m).

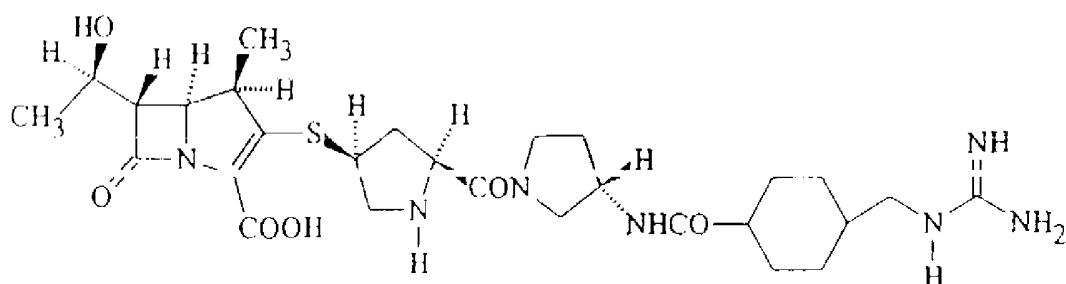
(2) Sloučenina (2,10 g), která byla získána v kroku (1), byla podrobena hydrogenaci podobným způsobem popsáným v příkladu 1-(2), čímž bylo získáno 300 mg cílové sloučeniny ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3281, 1757, 1641, 1595, 1455, 1387.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,21 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 1,30 (3H, dd, $J=6,3$, 2,5 Hz), 1,59-1,72 (1H, m), 1,92-2,08 (1H, m), 2,18-2,34 (1H, m), 2,51-2,63 (2H, m), 2,72-2,85 (2H, m), 3,07-3,16 (2H, m), 3,22-3,28 (1H, m), 3,34-3,50 (3H, m), 3,54-3,74 (4H, m), 3,76-3,87 (1H, m), 4,02-4,11 (1H, m), 4,19-4,46 (4H, m), 7,34-7,46 (5H, m).

Příklad 23

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[(4-guanidinomethylcyklohexyl)-karbonylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-119)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyloxy-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,13 g) a (2S,4S)-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[[4-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-guanidinomethylcyklohexyl]karbonylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu (1,85 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem, který je popsán v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[[4-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinomethylcyklohexyl]karbonylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,89 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3393, 2933, 1773, 1717, 1657, 1608, 1522, 1442, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,84-0,99 (2H, m), 1,24-1,44 (6H, m), 1,64-2,25 (10H, m), 2,58-2,68 (1H, m), 2,88 (1H, s), 2,96 (1H, s), 3,27-4,57 (16H, m), 4,91-5,61 (8H, m), 7,37-7,67 (8H, m), 8,11-8,28 (8H, m), 9,30-9,50 (2H, m).

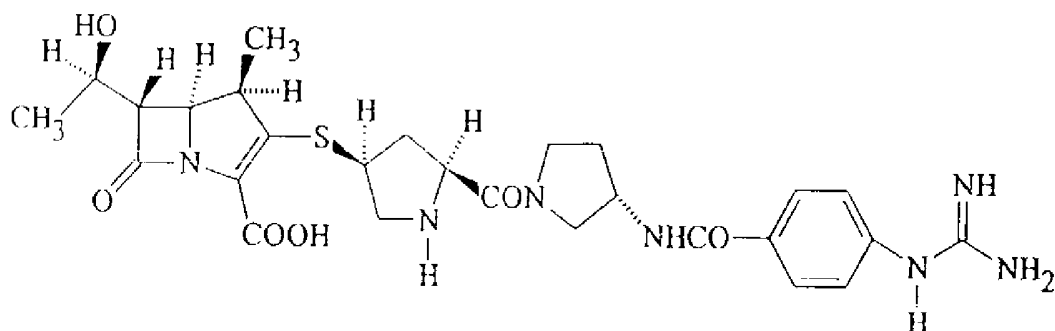
(2) Sloučenina (1,80 g), která byla získána v kroku (1), byla podrobena hydrogenaci podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (354 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3337, 2931, 1755, 1642, 1546, 1451, 1387.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 0,98-1,07 (2H, m), 1,22 (3H, dd, $J=7,1, 4,7$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,36-1,67 (4H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 2,18-2,32 (2H, m), 2,69-2,79 (1H, m), 2,99-3,15 (3H, m), 3,17-3,22 (1H, m), 3,38-3,84 (7H, m), 3,93-4,03 (1H, m), 4,19-4,28 (2H, m), 4,33-4,41 (1H, m).

Příklad 24

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[(4-guanidinobenzoyl)aminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxy]ová kyselina (vzorová sloučenina 1-113)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyloxy-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (0,59 g) a (2S,4S)-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[[4-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinobenzoyl]aminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu (0,91 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[[4-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinobenzoyl]aminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (0,89 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3397, 1773, 1727, 1717, 1655, 1609, 1522, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CD_3CN) δ ppm: 1,12-1,26 (6H, m), 1,67-2,30 (4H, m), 2,69-2,84 (1H, m), 3,18-3,98 (9H, m), 4,05-4,28 (3H, m), 4,39-4,64 (2H, m), 4,93-5,48 (8H, m), 6,97-7,38 (8H, m), 7,46-7,85 (5H, m), 8,05-8,23 (7H, m), 9,10-9,38 (2H, m).

(2) Sloučenina (0,87 g), která byla získána v kroku (1), byla podrobena hydrogenaci podobným způsobem, který je popsán v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (130 mg) ve formě prášku.

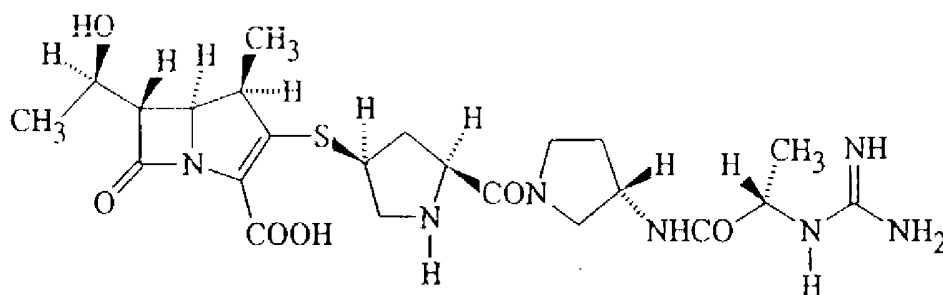
Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3328, 1754, 1638, 1606, 1571, 1507, 1457, 1388.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm:

1,15 (3H, dd, $J=45,3, 7,1$ Hz), 1,28-1,31 (3H, m), 1,49-1,70 (1H, m), 2,09-2,21 (1H, m), 2,28-2,43 (1H, m), 2,69-2,78 (1H, m), 3,02-3,07 (1H, m), 3,18-3,23 (1H, m), 3,32-3,44 (2H, m), 3,54-3,89 (5H, m), 4,00-4,07 (1H, m), 4,15-4,26 (2H, m), 4,57-4,63 (1H, m), 7,42 (2H, dd, $J=6,8, 1,8$ Hz), 7,83 (2H, dd, $J=6,8, 1,8$ Hz).

Příklad 25

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[(2S)-2-guanidino-2-methylacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-59)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyloxy-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,21 g) a (2S,4S)-2-[(3S)-3-[(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-guanidinol-2-methylacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (1,68 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol-2-methylacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin-4-ylthiol-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,92 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3331, 1775, 1734, 1710, 1645, 1623, 1609, 1522.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,23-1,50 (9H, m), 1,65-2,25 (3H, m), 2,50-2,70 (1H, m), 3,23-3,90 (8H, m), 3,94-4,06 (1H, m), 4,22-4,62 (5H, m), 5,04-5,55 (8H, m), 7,00-7,10 (1H, m), 7,38-7,69 (8H, m), 8,09-8,29 (8H, m), 8,94 (1H, d, $J=6,8$ Hz), 11,62 (1H, s).

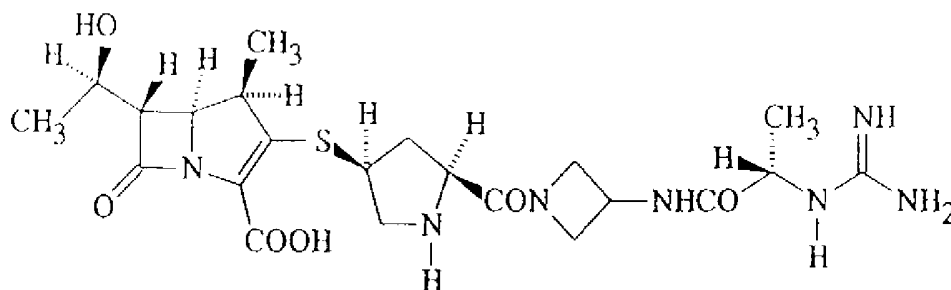
(2) Sloučenina (1,88 g), která byla získána v kroku (1), byla podrobena hydrogenaci a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (361 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3333, 1756, 1633, 1454, 1389, 1344, 1312.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, dd, $J=7,2, 3,0$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,45 (3H, d, $J=7,1$ Hz), 1,50-1,59 (1H, m), 1,60-1,70 (1H, m), 1,95-2,12 (1H, m), 2,19-2,37 (1H, m), 2,67-2,80 (1H, m), 3,02-3,11 (1H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 3,36-3,52 (3H, m), 3,54-3,88 (4H, m), 3,92-4,06 (1H, m), 4,16-4,31 (3H, m), 4,39-4,51 (1H, m).

Příklad 26

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[3-(2S)-2-guanidino-2-methylacetylaminol]-azetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-68)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyloxy-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (969 mg) a (2S,4S)-2-[3-[(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)]guanidinol-2-methylacetylaminolazetidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl]pyrrolidinu (1,32 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem, který je popsán v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[3-[(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)]guanidinol-2-methylacetylaminolazetidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,36 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3328, 1775,

1734, 1710, 1645, 1623, 1609, 1522.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,28-1,50 (9H, m), 1,90-2,28 (1H, m), 2,48-2,80 (1H, m), 3,25-3,57 (3H, m), 3,63-4,80 (11H, m), 4,97-5,60 (8H, m), 7,39 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,43-7,70 (8H, m), 8,10-8,30 (8H, m), 8,78 (1H, d, J=6,7 Hz), 11,64 (1H, m).

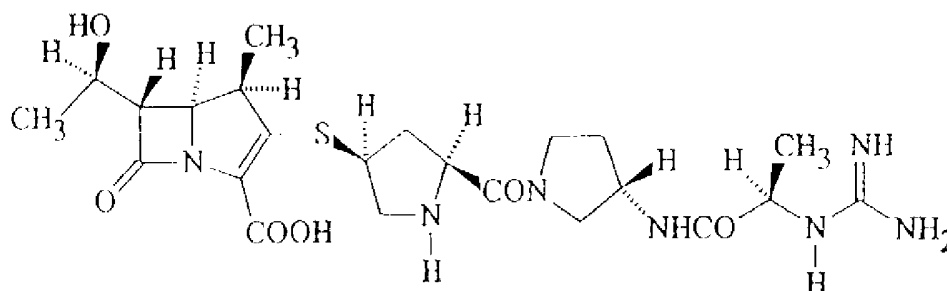
(2) Sloučenina (1,34 g), která byla získána v kroku (1), byla podrobena hydrogenaci a čištění podobným způsobem, který je popsán v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (321 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3335, 1754, 1649, 1594, 1462, 1389, 1312, 1287, 1256.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1,22 (3H, d, J=7,2 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,48 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,62-1,75 (1H, m), 2,58-2,72 (1H, m), 2,98-3,07 (1H, m), 3,16-3,25 (1H, m), 3,33-3,51 (2H, m), 3,75-3,90 (2H, m), 3,94-4,03 (1H, m), 4,14-4,31 (4H, m), 4,34-4,45 (1H, m), 4,58-4,73 (2H, m).

Příklad 27

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[(2R)-2-guanidino-2-methylacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-59)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyloxy-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (826 mg) a (2S,4S)-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[(2R)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-2-methylacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu (1,204 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu

1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[[3S)-3-[(2R)-2-[2, 3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-2-methylacetylaminopyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,653 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3331, 1774, 1733, 1711, 1645, 1623, 1609, 1523.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,20-1,50 (9H, m), 1,70-1,93 (1H, b), 2,10-2,30 (2H, m), 2,50-2,70 (1H, m), 3,24-4,63 (14H, m), 4,97-5,56 (8H, m), 7,40-7,70 (8H, m), 8,10-8,28 (8H, m).

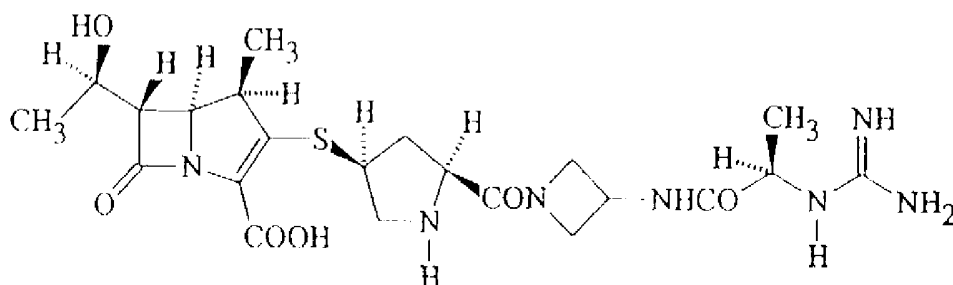
(2) Sloučenina (1,637 g), která byla získána v kroku (1), byla podrobena hydrogenaci a čištění podobným způsobem, který je popsán v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (260 mg) ve formě pudru.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3335, 1755, 1648, 1453, 1389.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, dd, $J=7,2, 4,6$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,46 (3H, d, $J=7,1$ Hz), 1,43-1,72 (1H, m), 1,97-2,11 (1H, m), 2,17-2,37 (1H, m), 2,65-2,78 (1H, m), 3,02-3,11 (1H, m), 3,13-3,28 (1H, m), 3,35-3,87 (7H, m), 3,92-4,06 (1H, m), 4,16-4,30 (3H, m), 4,37-4,47 (1H, m).

Příklad 28

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[3-[(2R)-2-guanidino-2-methylacetylaminol]-azetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-68)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-

-methyl-2-difenylfosforyloxy-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (612 mg) a (2S,4S)-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[3-[(2R)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-2-methylacetylaminolazetid-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu (894 mg) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[3-[(2R)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-2-methylacetylaminolazetid-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthiol]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,08 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3420, 1773, 1736, 1709, 1645, 1623, 1609, 1523.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,29 (3H, d, $J=7,1$ Hz), 1,37 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 1,45 (3H, d, $J=6,9$ Hz), 1,90-2,22 (1H, m), 2,43-2,66 (1H, m), 3,24-4,08 (14H, m), 5,03-5,58 (8H, m), 7,40-7,70 (8H, m), 7,75 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 8,13-8,28 (8H, m), 8,74 (1H, t, $J=7,1$ Hz), 11,65 (1H, s).

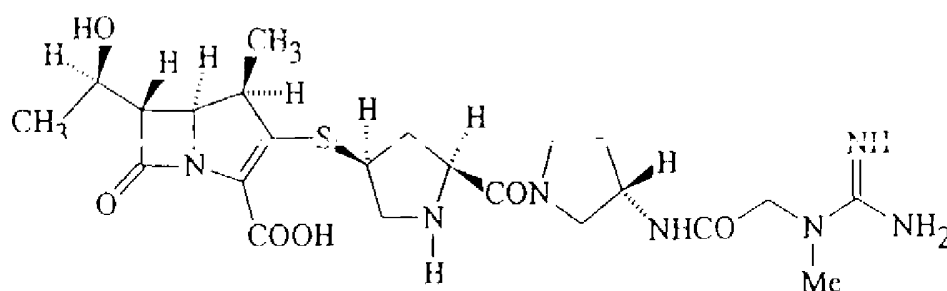
(2) Sloučenina (1,034 g), která byla získána v kroku (1), byla podrobena hydrogenaci a čištění podobným způsobem, který je popsán v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (179 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3333, 1756, 1649, 1462, 1387, 1313, 1286, 1255.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,48 (3H, d, $J=7,0$ Hz), 1,61-1,74 (1H, m), 2,58-2,78 (1H, m), 2,98-3,08 (1H, m), 3,17-3,27 (1H, m), 3,33-3,49 (2H, m), 3,73-3,90 (2H, m), 3,93-4,03 (1H, m), 4,15-4,30 (4H, m), 4,33-4,47 (1H, m), 4,55-4,74 (2H, m).

Příklad 29

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[2-(1-methylguanidino)acetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-56)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyloxy-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (936 mg) a (2S,4S)-2-[(3S)-3-[2-[1-methyl-2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (1,30 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[2-[1-methyl-2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthiol]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (972 mg) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3343, 1768, 1709, 1656, 1608, 1522, 1445, 1404.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,20-1,43 (6H, m), 1,75-2,26 (3H, m), 2,55-2,72 (1H, m), 3,04-3,14 (3H, m), 3,23-4,53 (15H, m), 4,92-5,03 (6H, m), 7,38 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,43-7,68 (8H, m), 8,08-8,32 (8H, m), 10,32 (1H, s).

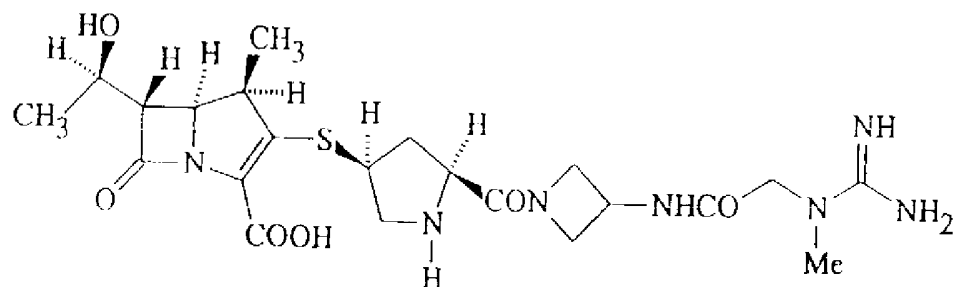
(2) Sloučenina (956 mg), která byla získána v kroku (1), byla podrobena hydrogenaci a čištění podobným způsobem, který je popsán v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (192 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3353, 1753, 1664, 1622, 1452, 1390, 1285, 1262.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, dd, $J=7,2, 2,6$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,54-1,71 (1H, m), 2,18-2,37 (1H, m), 2,67-2,79 (1H, m), 3,00-3,12 (4H, m), 3,15-3,24 (1H, m), 3,35-3,89 (7H, m), 3,93-4,07 (1H, m), 4,10-4,30 (4H, m), 4,41-4,52 (1H, m).

Příklad 30

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-2-[3-[2-[(1-methylguanidino)acetylaminolazetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová kyselina 1-102).



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyloxy-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (926 mg) a (2S,4S)-2-[3-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-1-methylguanidinolacetylaminolazetidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (1,26 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 1-(1), čímž vznikl 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[3-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-1-methylguanidinolacetylaminolazetidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (958 mg) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3392, 1767, 1707, 1671, 1608, 1522, 1451, 1403.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,23-1,42 (6H, m), 1,91-2,15 (1H, m), 2,50-2,75 (1H, m), 3,05-4,50 (17H, m), 4,57-4,78 (1H, m), 5,03-5,55 (8H, m), 7,35-7,69 (8H, m), 8,08-8,32 (8H, m).

(2) Sloučenina (931 mg), která byla získána v kroku (1), byla podrobena hydrogenaci a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (185 mg) ve formě prášku.

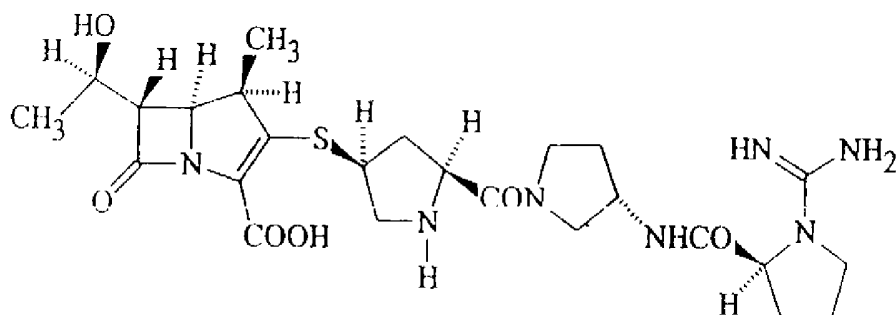
Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3339, 3241, 1754, 1656, 1614, 1462, 1387, 1315, 1280.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,5$ Hz), 1,61-1,74 (1H,

m), 2,58-2,72 (1H, m), 2,98-3,12 (4H, m), 3,15-3,26 (1H, m), 3,31-3,49 (2H, m), 3,74-3,90 (2H, m), 3,96-4,05 (1H, m), 4,13-4,32 (5H, m), 4,34-4,46 (1H, m), 4,52-4,75 (2H, m).

Příklad 31

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[L-(N-amidino)prolyl]aminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-5)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyloxy-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,18 g) a (2S,4S)-2-[(3S)-3-[L-[N-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)]amidinolprolyl]aminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (1,69 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[L-[N-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)]amidinolprolyl]aminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthiol-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,46 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3351, 1768, 1709, 1656, 1608, 1522, 1496, 1442.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,17-1,44 (6H, m), 1,73-2,30 (8H, m), 2,50-2,69 (1H, m), 3,19-3,80 (10H, m), 3,87-5,54 (13H, m), 7,32-7,70 (8H, m), 8,10-8,33 (8H, m).

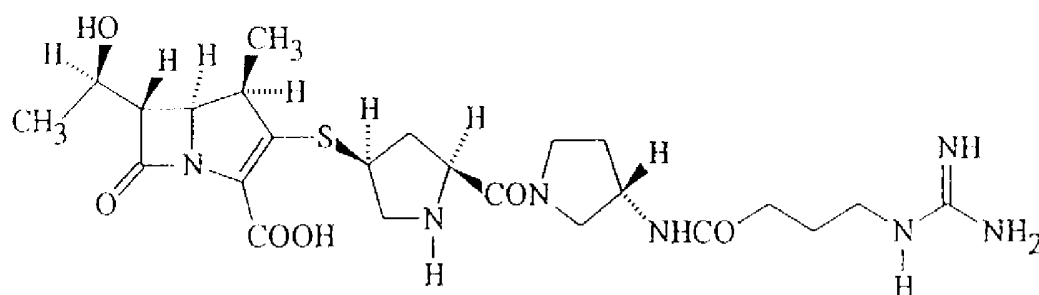
(2) Sloučenina (1,46 g), která byla získána v kroku (1), byla podrobena hydrogenaci a čištění stejným způsobem, který je popsán v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (277 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3339, 1754, 1652, 1609, 1454, 1386, 1286.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, dd, $J=7,2, 1,1$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,5$ Hz), 1,50-1,70 (1H, m), 1,90-2,17 (4H, m), 2,19-2,48 (2H, m), 2,68-2,80 (1H, m), 3,02-3,11 (1H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 3,36-3,88 (9H, m), 3,91-4,07 (1H, m), 4,18-4,29 (2H, m), 4,40-4,55 (2H, m).

Příklad 32

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-(4-guanidinobutanoylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-139)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyloxy-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,48 g) a (2S,4S)-2-[(3S)-3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]butanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (2,20 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem, který je popsán v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolbutanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (2,82 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3341, 1773, 1732, 1712, 1644, 1608, 1522, 1437, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,21-1,32 (3H, m), 1,36 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,79-2,05 (6H, m), 2,09-2,28 (3H, m), 2,60-2,66 (1H, m), 3,27-4,10 (10H, m), 4,22-4,29 (2H, m), 4,45-4,56 (2H, m), 5,05-5,51 (8H, m),

6,44-6,83 (1H, m), 7,421-7,66 (8H, m), 8,15-8,25 (8H, m), 8,42-8,49 (1H, m), 11,79 (1H, d, J=12,3 Hz).

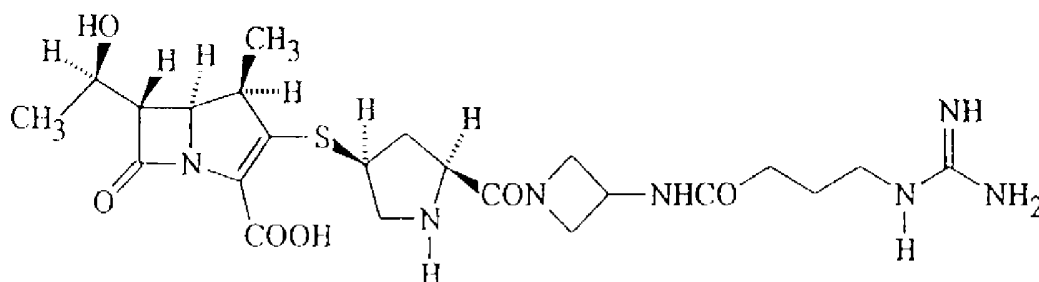
(2) Sloučenina (2,80 g), která byla získána v kroku (1), byla podrobena hydrogenaci a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (540 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3333, 2967, 1754, 1645, 1552, 1453, 1388.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, dd, J=7,1, 4,9 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,49-1,69 (1H, m), 1,84-2,05 (3H, m), 2,19-2,35 (3H, m), 2,69-2,77 (1H, m), 3,03-3,09 (1H, m), 3,16-3,23 (3H, m), 3,38-3,50 (3H, m), 3,57-3,83 (4H, m), 3,94-4,04 (1H, m) 4,20-4,28 (2H, m) 4,37-4,42 (1H, m).

Příklad 33

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[3-(4-guanidinobutanoylamino)azetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-187)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyloxy-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,30 g) a (2S,4S)-2-[3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]butanoylamino]azetidin-1-ylkarbonyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (1,90 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[3 [4 [2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolbutanoylamino]azetidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (2,05 g) ve

formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3340, 1773, 1711, 1645, 1608, 1522, 1438, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,20-1,29 (3H, m), 1,35 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,88-2,28 (6H, m), 2,50-2,62 (1H, m), 3,27-3,52 (5H, m), 3,64-3,76 (1H, m), 3,89-4,44 (8H, m), 4,67-4,79 (1H, m), 5,09-5,52 (8H, m), 7,39-7,67 (9H, m), 8,17-8,25 (8H, m), 8,46-8,53 (1H, m), 11,80 (1H, s).

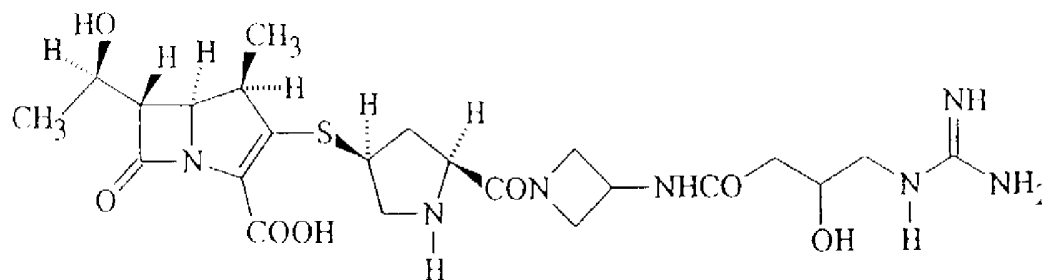
(2) Sloučenina (2,00 g), která byla získána v kroku (1), byla podrobena hydrogenaci a čištěna podobným způsobem popsaným v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (410 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3333, 2967, 1754, 1649, 1551, 1466, 1387.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, d, $J=7,1$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,1$ Hz), 1,62-1,71 (1H, m), 1,86-1,93 (2H, m), 2,35-2,39 (2H, m), 2,60-2,71 (1H, m), 2,99-3,05 (1H, m), 3,17-3,25 (3H, m), 3,36-3,48 (2H, m), 3,76-3,97 (3H, m), 4,12-4,28 (3H, m), 4,34-4,41 (1H, m), 4,57-4,67 (2H, m).

Příklad 34

((1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[3-(4-guanidino-3-hydroxybutanoylamino)-pyrrolidin-1-ylkarbonyl]azetidín-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-188)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-((1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyloxy-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,19 g) a ((2S,4S)-2-[[3-(4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-

guanidinol-3-hydroxybutanoylamino]azetidin-1-yl]karbonyl]-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (1,76 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[[3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol-3-hydroxybutanoylamino]azetidin-1-yl]karbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthiol]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,73 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3343, 1773, 1710, 1645, 1608, 1522, 1442, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,24-1,29 (3H, m), 1,35 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 2,01-2,27 (2H, m), 2,36-2,40 (2H, m), 2,55-2,62 (1H, m), 3,27-3,53 (4H, m), 3,59-3,76 (2H, m), 3,85-4,01 (2H, m), 4,06-4,44 (7H, m), 4,46-4,73 (1H, m), 4,93-5,51 (9H, m), 7,00-7,27 (1H, m), 7,46-7,66 (8H, m), 8,17-8,25 (8H, m), 8,69-8,73 (1H, m), 11,72 (1H, s).

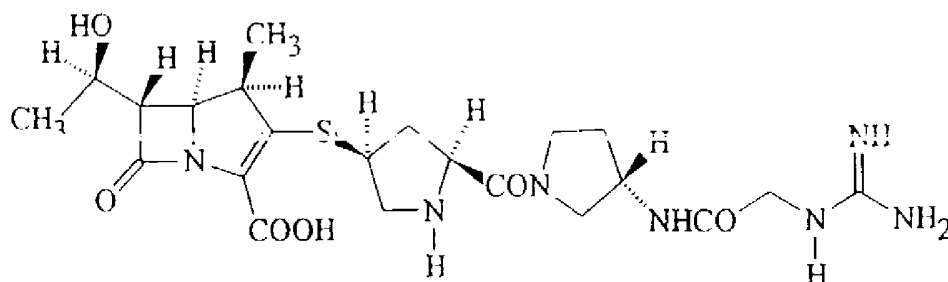
(2) Sloučenina (1,70 g), která byla získána v kroku (1), byla podrobena hydrogenaci a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (210 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3337, 2967, 1755, 1649, 1595, 1462, 1387.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,63-1,71 (1H, m), 2,44-2,56 (2H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 2,99-3,05 (1H, m), 3,17-3,29 (2H, m), 3,35-3,44 (3H, m), 3,75-3,88 (2H, m), 3,94-3,99 (1H, m), 4,15-4,28 (4H, m), 4,34-4,43 (1H, m), 4,57-4,68 (2H, m).

Příklad 35

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-(2-guanidinoacetyl-amino)pyrrolidin-1-yl]karbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-59)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-difenylfosforyloxy-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (6,35 g) a (2S,4S)-2-[(3S)-3-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-guanidinolacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (8,44 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 1-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (9,64 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3334, 1773, 1738, 1709, 1645, 1608, 1549, 1522.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,10-1,25 (6H, m), 1,58-2,20 (3H, m), 2,70-2,90 (1H, m), 3,10-4,70 (15H, m), 3,10-4,70 (15H, m), 4,95-5,50 (8H, m), 7,45-7,78 (8H, m), 8,13-8,41 (8H, m).

(2) Sloučenina (4,00 g), která byla získána v kroku (1), byla podrobena hydrogenaci a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 1-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (663 mg) ve formě prášku.

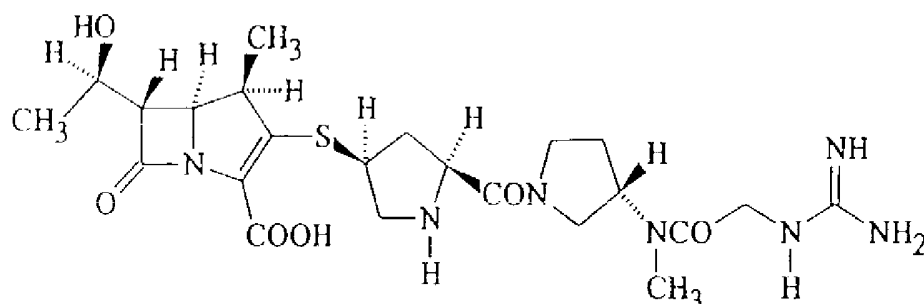
Ultrafialové absorpční spektrum $\lambda_{\max}(\text{H}_2\text{O})$ nm: 299.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3340, 1754, 1665, 1634, 1452, 1390.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,01 (3H, dd, $J=7,3, 3,4$ Hz), 1,10 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,33-1,52 (1H, m), 1,73-1,90 (1H, m), 1,97-2,15 (1H, m), 2,47-2,58 (1H, m), 2,81-2,92 (1H, m), 2,94-3,03 (1H, m), 3,13-3,31 (3H, m), 3,31-3,67 (4H, m), 3,73-3,87 (3H, m), 3,97-4,09 (2H, m), 4,20-4,30 (1H, m).

Příklad 36

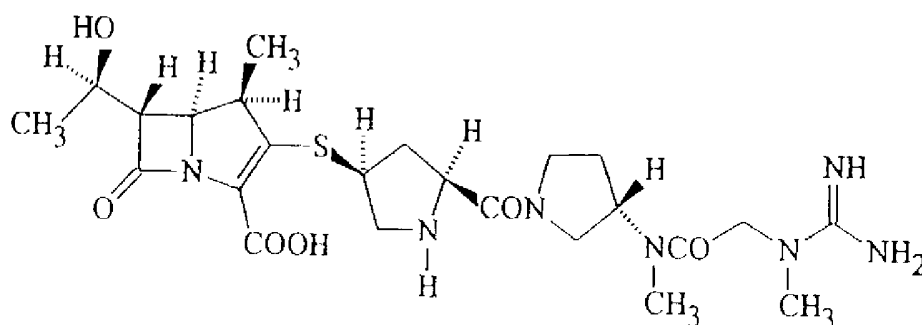
(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(3S)-3-[N-(2-guanidinoacetyl)-N-methylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-100)



Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v příkladu 1-(1) a (2), byla

Příklad 37

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(3S)-3-[N-[2-(1-methylguanidino)acetyl]-N-methylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-170)

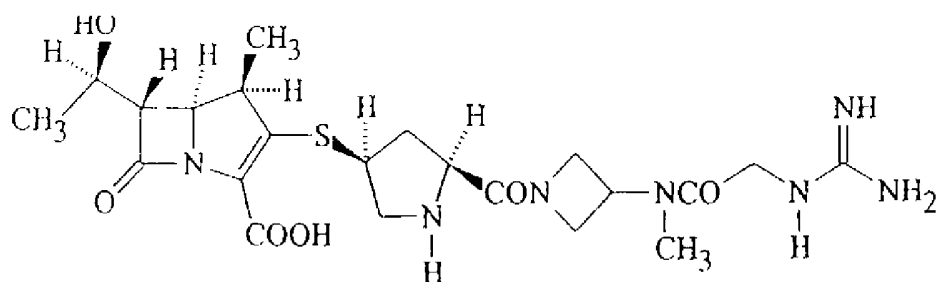


Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v příkladu 1-(1) a (2).

Příklad 38

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[3-[N-(2-guanidinoacetyl)-N-methylamino]-azetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxy-

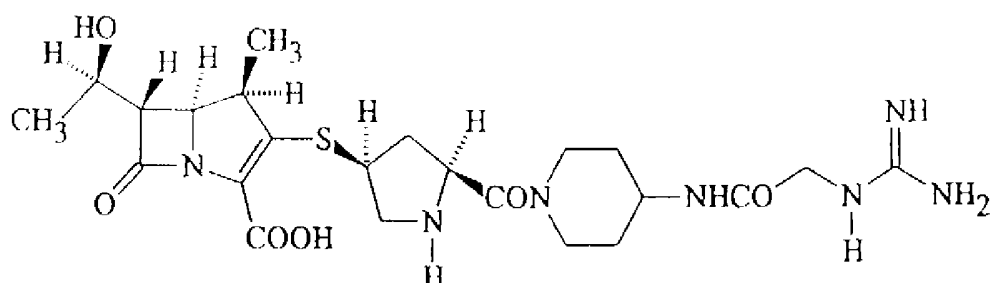
ethyl-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-189)



Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v příkladu 1-(1) a (2).

Příklad 39

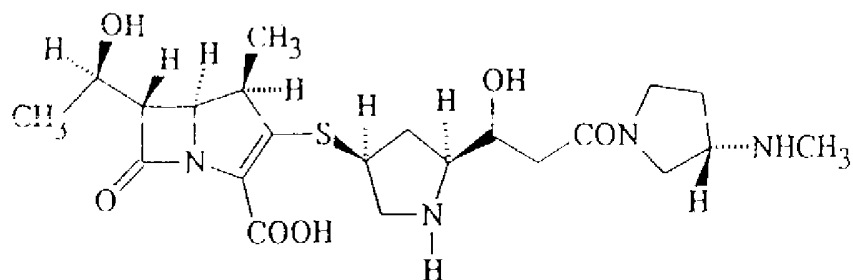
(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[4-(2-guanidinoacetylaminopiperidin-1-yl-karbonyl)]pyrrolidin-4-ylthiol-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-72)



Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v příkladu 1-(1) a (2).

Příklad 40

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-3-methylaminopyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethylpyrrolidin-4-ylthiol-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-7)



(1) Do suspenze z 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (864 mg) v bezvodém acetonitrilu (9 ml) byl dodán N,N-diisopropylethylamin (0,253 ml) a roztok z (2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-3-[N-methyl-N-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (875 mg) v bezvodém acetonitrilu (9 ml) při promíchávání a ochlazování ledem. Výsledná směs byla promíchávána přes noc při teplotě 0 °C. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Do zbytku byl následně dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a následně zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl podroben silikagelové sloupcové chromatografii a eluován postupně ethylacetátem a směsí methanolu a ethylacetátu v poměru (1:15). Požadované frakce byly sloučeniny, následovala destilace při sníženém tlaku, čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-3-[N-methyl-N-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,099 g) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3437, 1774, 1704, 1625, 1608, 1522, 1447, 1406, 1376, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, d, $J=7,0$ Hz), 1,37 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 1,92-2,65 (6H, m), 2,90 (3H, d, $J=9,0$ Hz), 3,12-3,80 (9H, m), 3,99-4,86 (5H, m), 5,13-5,52 (6H, m), 7,52 (4H, d, $J=8,4$ Hz), 7,65 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,20-8,25 (6H, m).

(2) Do roztoku ze sloučeniny (731 mg), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (35 ml) a vody (25 ml) byl dodán

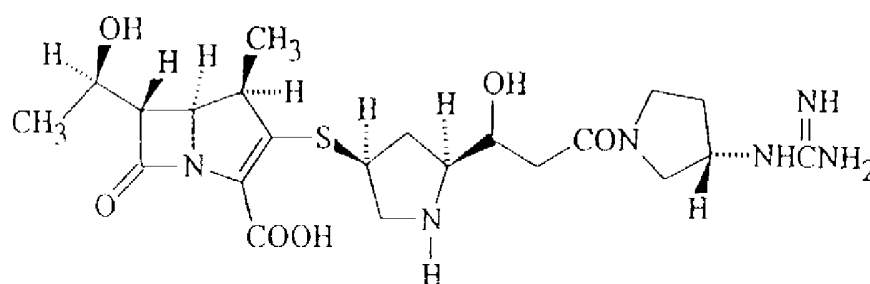
katalyzátor (1,482 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodin při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Katalyzátor byl následně odfiltrován. Filtrát byl promyt diethyletherem a následně zkoncentrován odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl podroben vratné fázové chromatografii ["Cosmosil 75C₁₈PREP" (NACALAI TESQUE, INC.)] a eluován směsí acetonitrilu a vody v poměru (6:94). Požadované frakce byly sloučeniny, následovala destilace při sníženém tlaku a lyofilizace, čímž byla získána cílová sloučenina (152,7 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3391, 1756, 1615, 1453, 1388.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,1$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,52-1,69 (1H, m), 2,00-2,19 (1H, m), 2,28-2,45 (1H, m), 2,45-2,71 (6H, m), 3,03-3,20 (1H, m), 3,31-3,98 (10H, m), 4,19-4,30 (3H, m).

Příklad 41

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[2-[(3S)-3-guanidinopyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthiol-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-3)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (645 mg) a (2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-3-[3-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)]guanidinolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (682 mg) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-3-[3-(4-nitrobenzyloxy-

karbonyl)guanidinolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl-1-(4-nitrobenzyl-oxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthiol-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (664 mg).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3387, 1773, 1703, 1618, 1608, 1521, 1445, 1404, 1377, 1347, 1284.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,12-1,21 (6H, m), 1,64-2,42 (6H, m), 2,88-4,51 (12H, m), 4,95-5,50 (8H, m), 7,51-7,77 (6H, m), 8,14-8,30 (6H, m).

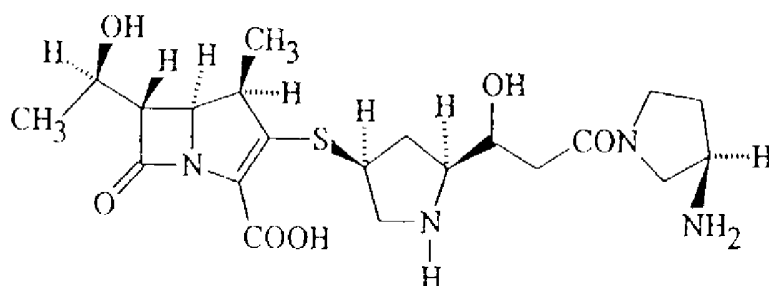
(2) Do roztoku ze sloučeniny (664 mg), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (31,4 ml) a vody (22,4 ml) byl dodán katalyzátor (1,35 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodiny při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (153,7 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3344, 1755, 1675, 1615, 1456, 1389.

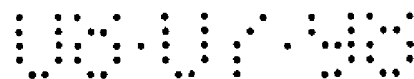
Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,39-1,60 (1H, m), 2,02-2,21 (1H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 2,30-2,52 (1H, m), 2,52-2,76 (2H, m), 2,92-3,06 (1H, m), 3,16-3,97 (9H, m), 4,01-4,39 (4H, m).

Příklad 42

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[2-[(3R)-3-aminopyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthiol]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-1)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu



(1,47 g) a (2S,4S)-2-[(1-hydroxy-2-[(3R)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (1,454 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 40-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(1-hydroxy-2-[(3R)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (2,207 g).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3400, 1773, 1706, 1624, 1608, 1522, 1448, 1404, 1376, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3H, d, $J=7,4$ Hz), 1,35 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 1,84-2,65 (6H, m), 3,14-3,78 (9H, m), 4,06-4,38 (5H, m), 5,11-5,54 (6H, m), 7,44-7,59 (4H, m), 7,60-7,69 (2H, m), 8,20 (6H, d, $J=8,6$ Hz).

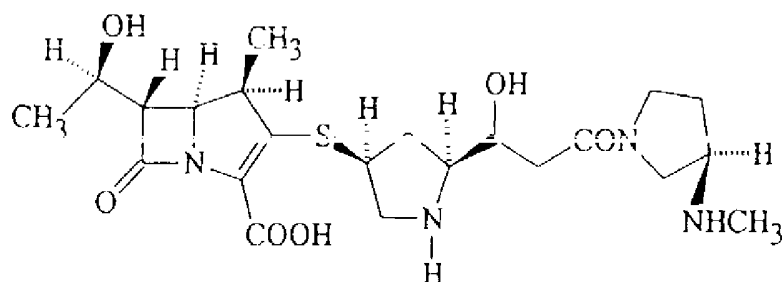
(2) Do roztoku ze sloučeniny (886 mg), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (41,9 ml) a vody (29,9 ml) byl dodán katalyzátor (1,796 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodiny při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsáným v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (189,6 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3406, 1755, 1610, 1453, 1389.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=6,9$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,53-1,80 (1H, m), 1,92-2,17 (1H, m), 2,21-2,74 (4H, m), 3,09-3,25 (1H, m), 3,34-4,01 (10H, m), 4,10-4,38 (3H, m).

Příklad 43

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(1-hydroxy-2-[(3R)-3-methylamino-pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-7)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (819 mg) a (2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3R)-3-(N-methyl-N-4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (830 mg) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 40-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-3-(N-methyl-N-4-nitrobenzyloxykarbonylamino)-pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthiol-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (919 mg).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3439, 1773, 1703, 1625, 1608, 1522, 1447, 1406, 1378.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, d, $J=7,3$ Hz), 1,37 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,91-2,65 (6H, m), 2,90 (3H, d, $J=8,1$ Hz), 3,19-3,80 (9H, m), 3,97-4,55 (5H, m), 5,13-5,56 (6H, m), 7,45-7,60 (4H, m), 7,65 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 8,19-8,28 (6H, m).

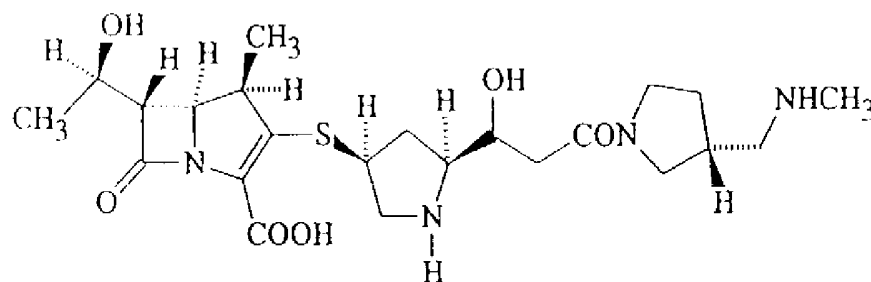
(2) Do roztoku ze sloučeniny (919 mg), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (44 ml) a vody (31,4 ml) byl dodán katalyzátor (1,862 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodin při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsáným v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (195,2 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3365, 1756, 1614, 1453, 1387.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=6,9$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,54-1,71 (1H, m), 2,00-2,21 (1H, m), 2,29-2,75 (7H, m), 3,03-3,21 (1H, m), 3,31-3,99 (10H, m), 4,15-4,30 (3H, m).

Příklad 44

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3R)-3-methylaminomethylpyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-9)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,144 g) a (2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3R)-3-(N-methyl-N-4-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (1,184 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 40-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3R)-3-(N-methyl-N-4-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,476 g).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3419, 1773, 1705, 1621, 1608, 1522, 1449, 1404, 1375, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,28 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,37 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 1,92-2,64 (6H, m), 3,00 (3H, d, $J=8,2$ Hz), 3,05-3,68 (11H, m), 3,93-4,50 (5H, m), 5,17-5,53 (6H, m), 7,52 (4H, d, $J=6,8$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 8,22 (6H, d, $J=8,7$ Hz).

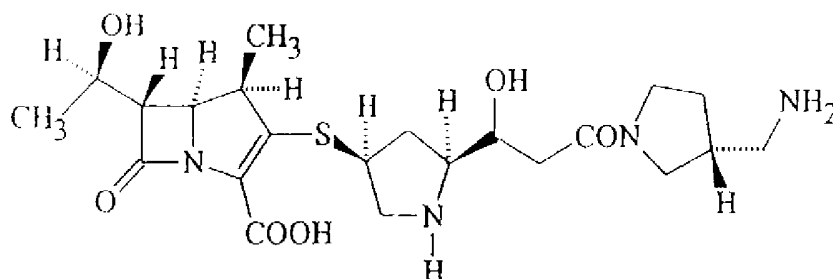
(2) Do roztoku ze sloučeniny (1,476 g), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (69,8 ml) a vody (49,8 ml) byl dodán katalyzátor (2,99 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodin při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsáným v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (235,3 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3365, 1756, 1614, 1455, 1387.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,1$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,43-1,61 (1H, m), 1,67-1,87 (1H, m), 2,39-2,78 (7H, m), 2,92-3,07 (1H, m), 3,09-3,47 (8H, m), 3,55-3,95 (4H, m), 4,10-4,31 (3H, m).

Příklad 45

(1R,5S,6S)-2-[[(2S,4S)-2-[2-[(3R)-3-aminomethylpyrrolidin-1-yl]-karbonyl]-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-2)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (199,5 mg) a (2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3R)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkaptopyrrolidinu (202,3 mg) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3R)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (237,1 mg).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3409, 1773, 1706, 1608, 1522, 1449, 1404, 1375, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,38 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 1,58-1,80 (1H, m), 1,93-2,62 (6H, m), 3,12-3,66 (10H, m), 4,04-4,51 (5H, m), 5,10-5,56 (6H, m), 7,46-7,70 (6H, m), 8,22 (6H, d, $J=8,5$ Hz).

(2) Do roztoku ze sloučeniny (237,1 mg), která byla získána

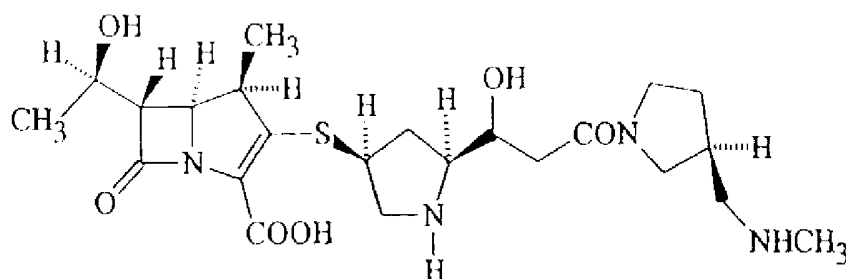
v kroku (1), v tetrahydrofuranu (11,2 ml) a vody (8,0 ml) byl dodán katalyzátor (0,48 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodin při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsáním v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (24,1 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3404, 1755, 1610, 1456, 1392.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,02 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,10 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,26-1,68 (2H, m), 1,94-2,08 (1H, m), 2,21-2,52 (4H, m), 2,76-3,26 (9H, m), 3,35-3,73 (3H, m), 3,91-4,09 (3H, m).

Příklad 46

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-3-methylaminomethylpyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]pyrrolidin-4-ylthiol]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-9)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (660,8 mg) a (2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-3-(N-methyl-N-4-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkaptó-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (683,5 mg) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsáním v příkladu 40-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-3-(N-methyl-N-4-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthiol]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (841,4 mg).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3429, 1772,

1704, 1621, 1608, 1522, 1449, 1404, 1375, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 (3H, d, J=7,3 Hz), 1,37 (3H, d, J=6,2 Hz), 1,94-2,07 (1H, m), 2,13-2,64 (5H, m), 2,95-3,04 (3H, m), 3,06-3,069 (11H, m), 3,96-4,50 (6H, m), 5,16-5,54 (6H, m), 7,48-7,69 (6H, m), 8,23 (6H, d, J=8,7 Hz).

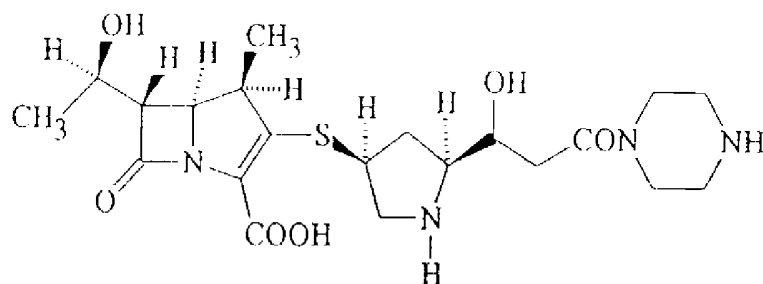
(2) Do roztoku ze sloučeniny (841,4 mg), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (39,8 ml) a vody (28,4 ml) byl dodán katalyzátor (1,704 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodin při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (96,7 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3374, 1756, 1614, 1455, 1388.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1,23 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,44-1,61 (1H, m), 1,68-1,87 (1H, m), 2,16-2,30 (1H, m), 2,41-2,77 (7H, m), 2,95-3,07 (1H, m), 3,09-3,48 (7H, m), 3,55-3,95 (4H, m), 4,11-4,30 (3H, m).

Příklad 47

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[hydroxy-2-(piperazin-1-ylkarbonyl)ethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 3-4)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylofosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,458 g) a (2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-piperazin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkpto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (1,443 g) byla provedena reakce a čištění

podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)piperazin-1-ylkarbonyl]ethyl-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,558 g).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3438, 1773, 1705, 1635, 1608, 1522, 1434, 1407, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,28 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,38 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,93-2,66 (5H, m), 3,24-3,76 (12H, m), 4,01-4,31 (4H, m), 5,18-5,04 (6H, m), 7,53 (4H, d, $J=6,5$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,23 (6H, d, $J=8,3$ Hz).

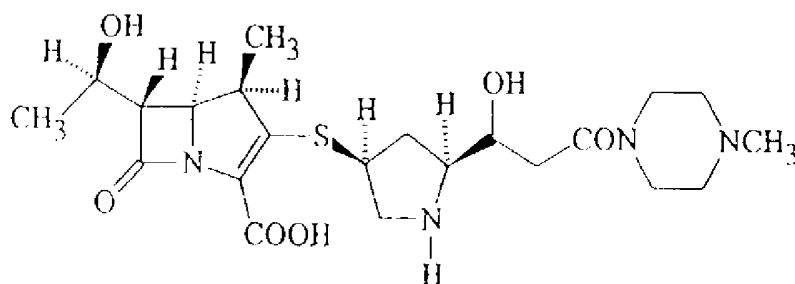
(2) Do roztoku ze sloučeniny (1,558 g), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (73,7 ml) a vody (52,6 ml) byl dodán katalyzátor (3,16 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodin při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (231,6 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3390, 1755, 1606, 1449, 1389, 1283.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,57-1,74 (1H, m), 2,46-2,81 (4H, m), 3,04-3,25 (5H, m), 3,34-3,99 (8H, m), 4,18-4,30 (3H, m).

Příklad 48

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-(4-methylpiperazin-1-ylkarbonyl)ethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 3-5)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (3,078 g) a (2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[4-methylpiperazin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (2,234 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[4-methylpiperazin-1-ylkarbonyl]ethyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (3,007 g).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3410, 1772, 1704, 1632, 1608, 1522, 1489, 1448, 1404, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, d, $J=7,3$ Hz), 1,37 (3H, d, $J=6,7$ Hz), 1,91-2,63 (10H, m), 2,93-3,01 (1H, m), 3,06-3,78 (8H, m), 3,97-4,60 (5H, m), 5,16-5,54 (4H, m), 7,52 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,67 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,22 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,24 (2H, d, $J=8,3$ Hz).

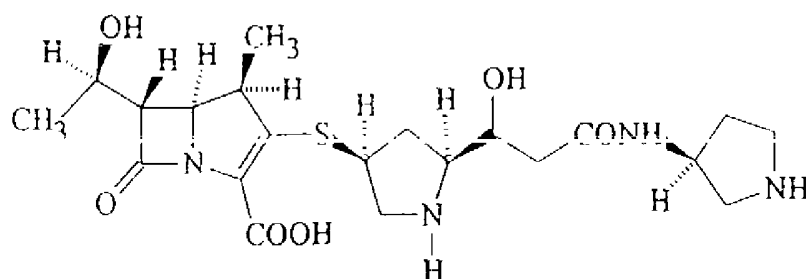
(2) Do roztoku ze sloučeniny (1,127 g), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (53,3 ml) a vody (38,1 ml) byl dodán katalyzátor (2,28 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodin při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (365,4 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3355, 1758, 1595, 1488, 1454, 1388, 1251.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,71-1,94 (1H, m), 2,54-3,06 (16H, m), 3,29-3,51 (4H, m), 3,62-3,94 (9H, m), 3,95-4,08 (1H, m), 4,21-4,49 (3H, m).

Příklad 49

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl]ethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 4-1).



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (367,2 mg) a (2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (363,3 mg) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl]ethyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthiol]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (412,8 mg).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3401, 1773, 1705, 1607, 1523, 1496, 1406, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, d, $J=7,1$ Hz), 1,38 (3H, d, $J=6,1$ Hz), 1,72-1,96 (2H, m), 2,12-2,65 (4H, m), 3,21-3,38 (4H, m), 3,49-3,78 (4H, m), 3,96-4,30 (5H, m), 4,44-4,53 (1H, m), 5,16-5,53 (6H, m), 6,56-6,75 (1H, m), 7,51 (4H, d, $J=8,1$ Hz), 7,65 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 8,19-8,27 (6H, m).

(2) Do roztoku ze sloučeniny (412,8 mg), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (19,5 ml) a vody (13,9 ml) byl dodán katalyzátor (0,836 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodin při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (83,5 mg) ve formě prášku.

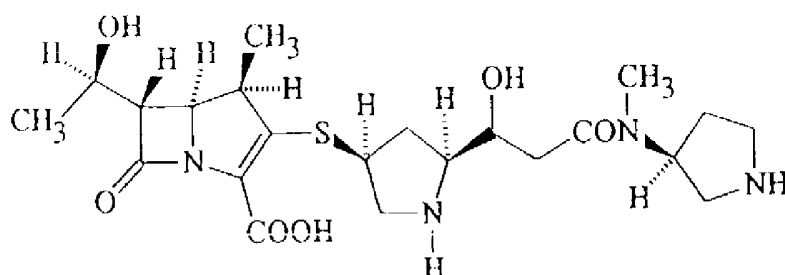
Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3352, 1756, 1649, 1592, 1449, 1390.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,48-1,64 (1H, m), 2,01-2,11 (1H, m), 2,31-2,61 (4H, m), 2,99-3,14 (1H, m),

3,20-3,64 (8H, m), 3,80-3,91 (1H, m), 4,09-4,30 (3H, m), 4,44-4,53 (1H, m).

Příklad 50

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S, 4S)-2-[1-hydroxy-2-[N-methyl-N-(3S)-pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl]ethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 4-5).



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (339,1 mg) a (2S, 4S)-2-[1-hydroxy-2-[N-methyl-N-(3S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (343,1 mg) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 40-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S, 4S)-2-[1-hydroxy-2-[N-methyl-N-(3S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl]ethyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (421,1 mg).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3438, 1774, 1705, 1632, 1608, 1522, 1495, 1429, 1405, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,28 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,38 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,66-2,65 (7H, m), 2,76-2,91 (3H, m), 3,20-3,76 (8H, m), 3,99-4,47 (5H, m), 5,15-5,54 (6H, m), 7,50 (4H, d, $J=8,5$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 8,23 (6H, d, $J=8,5$ Hz).

(2) Do roztoku ze sloučeniny (421,1 mg), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (19,9 ml) a vody (14,2 ml) byl dodán katalyzátor (0,853 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodin při

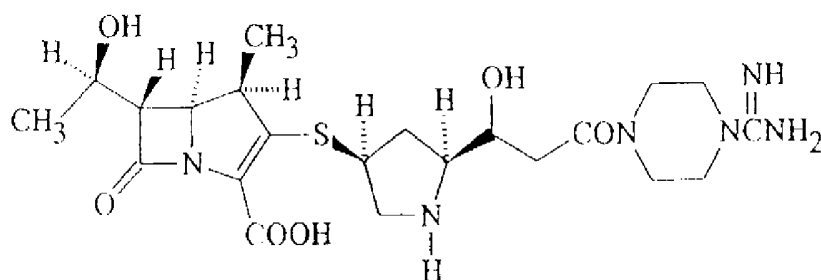
promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (73,2 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3394, 1755, 1606, 1489, 1450, 1389.

Nukleární absorpční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=6,9$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,5$ Hz), 1,45-1,64 (1H, m), 2,11-2,21 (1H, m), 2,27-2,92 (4H, m), 2,95-3,11 (4H, m), 3,21-3,67 (9H, m), 3,78-3,90 (1H, m), 4,08-4,30 (3H, m).

Příklad 51

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[2-(4-guanylpiperazin-1-ylkarbonyl)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthiol]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 3-1)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,106 g) a (2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl-guanylpiperazin-1-ylkarbonyl)ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (1,169 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanylpiperazin-1-ylkarbonyl)ethyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthiol]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,016 g).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3415, 1772, 1704, 1643, 1607, 1545, 1522, 1443, 1404, 1375, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, d, $J=7,3$ Hz), 1,37 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,84-2,67 (5H, m), 3,16-3,84 (10H, m), 4,01-4,57 (6H, m), 5,16-5,54 (6H, m).

6,96-7,24 (2H, m), 7,49-7,68 (6H, m), 8,16-8,27 (6H, m).

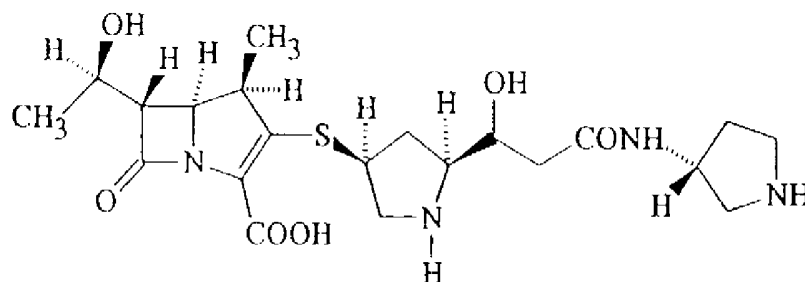
(2) Do roztoku ze sloučeniny (1,016 g), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (48,0 ml) a vody (34,3 ml) byl dodán katalyzátor (2,057 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodin při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (195,1 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3348, 1754, 1608, 1447, 1390.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,42-1,60 (1H, m), 2,40-2,51 (1H, m), 2,59-2,81 (2H, m), 2,94-3,05 (1H, m), 3,17-3,33 (2H, m), 3,36-3,48 (2H, m), 3,53-3,89 (9H, m), 4,10-4,31 (3H, m).

Příklad 52

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3R)-pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl]ethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 4-1)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (433,5 mg) a (2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3R)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (428,9 mg) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3R)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl]ethyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-

pyrrolidin-4-ylthiol-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát
(464,8 mg).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3393, 1773, 1705, 1607, 1522, 1496, 1431, 1405, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, d, $J=7,4$ Hz), 1,37 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,57-2,66 (6H, m), 3,19-3,38 (4H, m), 3,49-3,77 (4H, m), 3,98-4,53 (6H, m), 5,16-5,53 (6H, m), 6,54-6,77 (1H, m), 7,52 (4H, d, $J=8,4$ Hz), 7,65 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 8,23 (6H, d, $J=8,5$ Hz).

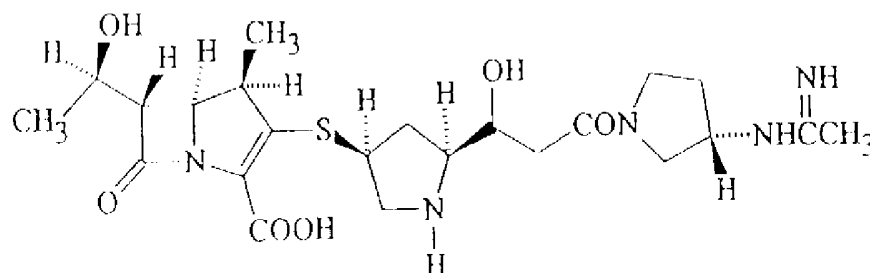
(2) Do roztoku ze sloučeniny (460,0 mg), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (21,8 ml) a vody (15,5 ml) byl dodán katalyzátor (0,932 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodin při promíchávání a teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (84,7 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3277, 1755, 1652, 1599, 1554, 1448, 1390.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,45-1,61 (1H, m), 2,01-2,10 (1H, m), 2,31-2,63 (4H, m), 2,94-3,09 (1H, m), 3,18-3,60 (7H, m), 3,77-3,89 (1H, m), 4,07-4,31 (4H, m), 4,44-4,52 (1H, m).

Příklad 53

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[2-[(3S)-3-acetimidoylamino-pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthiol]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-5)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-

-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (563,2 mg) a (2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxy-karbonylacetimidoylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (594,3 mg)

byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxy-karbonylacetimidoylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthiol-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (653,2 mg) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3371, 1773, 1703, 1608, 1551, 1522, 1496, 1446, 1404, 1375, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,38 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 1,71-1,81 (1H, m), 1,86-2,66 (9H, m), 3,24-3,87 (8H, m), 3,98-4,68 (6H, m), 5,12-5,55 (6H, m), 7,47-7,70 (6H, m), 8,17-8,29 (6H, m).

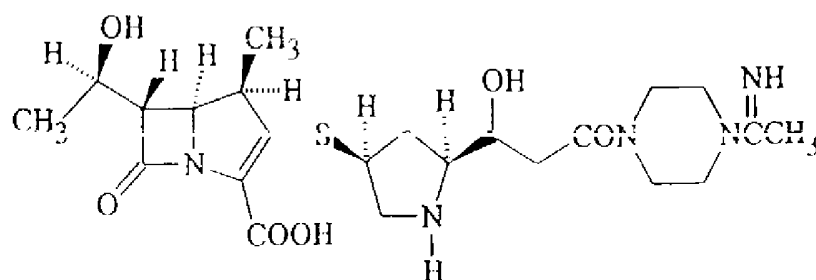
(2) Do roztoku ze sloučeniny (653,2 mg), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (30,9 ml) a vody (22,1 ml) byl dodán katalyzátor (1,323 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodin při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (139,2 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3278, 1755, 1683, 1618, 1453, 1387.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,5$ Hz), 1,42-1,59 (1H, m), 2,06-2,74 (8H, m), 2,93-3,04 (1H, m), 3,16-3,31 (2H, m), 3,35-3,46 (2H, m), 3,49-3,98 (5H, m), 4,10-4,38 (4H, m).

Příklad 54

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[2-(4-acetimidoylpiperazin-1-ylkarbonyl)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthiol]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 3-3)

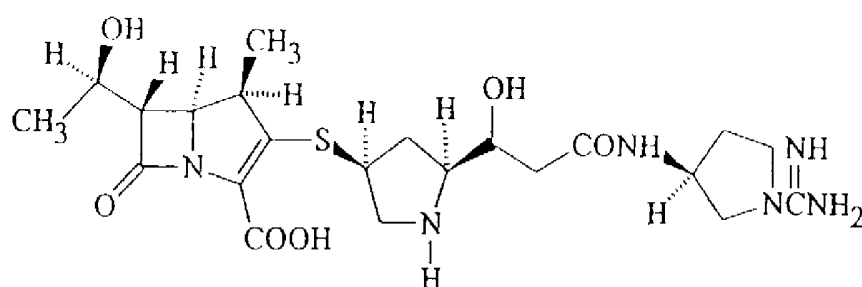


Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v příkladu 51-(1) a (2).

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, D₂O) δ ppm: 1,23 (3H, d, J=7,6 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,40-1,60 (1H, m), 2,10-4,31 (20H, m), 2,35 (3H, s).

Příklad 55

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-1-guanidinopyrrolidin-3-ylaminokarbonyl]ethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 4-4)



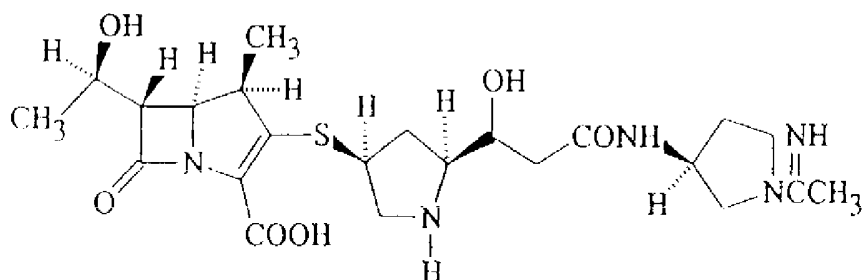
Cílová sloučenina byla získána podobným postupem, který je popsán v příkladu 40-(1) a (2).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3351, 1752, 1674, 1616, 1457, 1390, 1344.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1,23 (3H, d, J=7,2 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,44-1,51 (1H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 2,26-2,71 (4H, m), 2,96-3,00 (1H, m), 3,19-3,83 (8H, m), 4,13-4,28 (8H, m).

Příklad 56

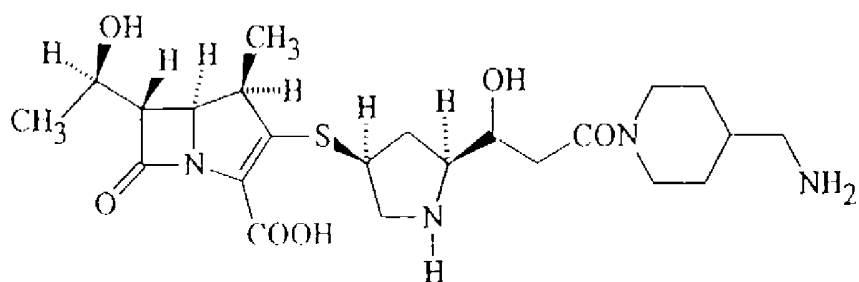
(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-1-acetimidoylpyrrolidin-3-ylaminokarbonyl]ethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 4-3)



Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v příkladu 40-(1) a (2).

Příklad 57

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[2-(4-aminomethylpiperidin-1-ylkarbonyl)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-47)

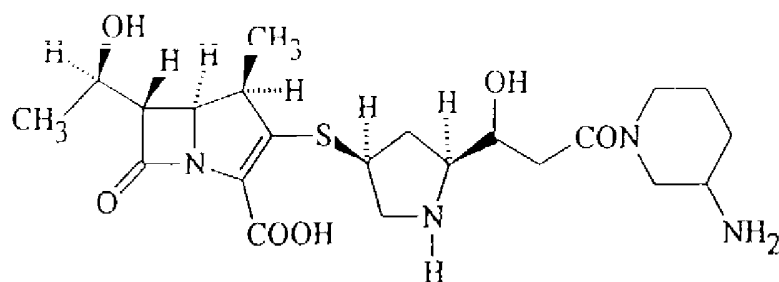


Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v příkladu 40-(1) a (2).

Příklad 58

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[2-(3-aminopiperidin-1-ylkarbonyl)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-

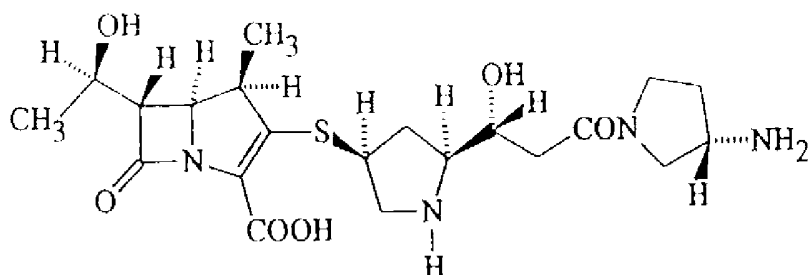
-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-37)



Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v příkladu 40-(1) a (2).

Příklad 59

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[2-[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-ylkarbonyl]- (1R)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-1)



(1) Použitím 4-nitrobenzyloxy-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,180 g) a (2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxy-2-[(3S)-3-[3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (1,168 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxyethyl-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,012 g).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3391, 1772, 1707, 1625, 1608, 1522, 1448, 1404, 1375, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, d, $J=7,0$ Hz), 1,37 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,81-2,55 (6H, m), 3,18-3,76 (9H, m), 3,95-4,57 (5H, m), 5,06-5,31 (5H, m), 5,50 (1H, d, $J=13,7$ Hz), 7,39-7,68 (6H, m), 8,22 (6H, d, $J=9,5$ Hz).

(2) Do roztoku ze sloučeniny (1,012 g), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (47,8 ml) a vody (34,2 ml) byl dodán katalyzátor (2,05 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodin při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (207,2 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3405, 1755, 1610, 1456, 1391.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 1,66-1,78 (1H, m), 1,96-2,17 (1H, m), 2,26-2,46 (1H, m), 2,48-2,72 (2H, m), 3,11-3,19 (1H, m), 3,35-3,68 (9H, m), 3,71-3,80 (1H, m), 3,86-3,99 (2H, m), 4,18-4,36 (3H, m).

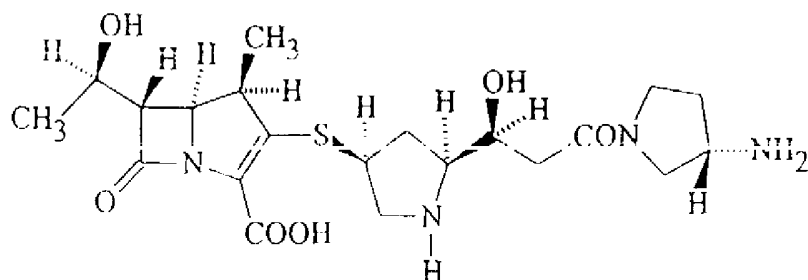
(3) Sloučenina (197,3 mg), která byla získána v kroku (2), byla rozpuštěna ve vodě (1 ml). Do výsledného roztoku byla dodána kyselina 1 N chlorovodíková (0,421 ml), následovala lyofilizace, čímž byl získán hydrochlorid cílové sloučeniny (217,6 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3365, 1759, 1622, 1455, 1393.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,28 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,87-1,98 (1H, m), 2,07-2,24 (1H, m), 2,33-2,76 (4H, m), 3,34-3,49 (3H, m), 3,56-4,12 (8H, m), 4,20-4,29 (2H, m), 4,45-4,54 (1H, m).

Příklad 60

((1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[2-((3S)-3-aminopyrrolidin-1-ylkarbonyl)-((1S)-1-hydroxyethyl)pyrrolidin-4-ylthio]-6-((1R)-1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-1)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (2,111 g) a (2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxy-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (2,089 g) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 40-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxyethyl-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (2,388 g).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3374, 1773, 1705, 1623, 1608, 1522, 1448, 1404, 1375, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, d, $J=7,3$ Hz), 1,37 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,80-2,67 (7H, m), 3,11-3,71 (8H, m), 4,09-4,34 (5H, m), 5,12-5,30 (5H, m), 5,50 (1H, d, $J=13,7$ Hz), 7,51 (4H, d, $J=8,4$ Hz), 7,65 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,18-8,50 (6H, m).

(2) Do roztoku ze sloučeniny (1,684 g), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (70,0 ml) a vody (50,0 ml) byl dodán katalyzátor (3,413 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodin při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsáným v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (405,4 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3403, 1755, 1610, 1456, 1390.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,56-1,66 (1H, m), 1,92-2,11 (1H, m), 2,21-2,42 (1H, m), 2,50-2,74 (3H, m), 3,18 (1H, dd, $J=12,2, 4,1$ Hz), 3,35-3,98 (10H, m), 4,19-4,31 (3H,

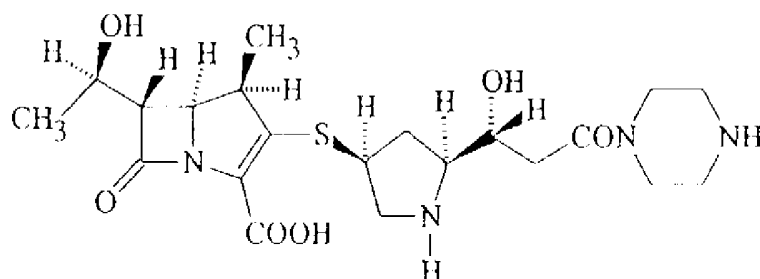
m).

(3) Sloučenina (391,1 mg), která byla získána v kroku (2), byla rozpuštěna ve vodě (1 ml). Do výsledného roztoku byla dodána 1 N kyselina chlorovodíková, následovala lyofilizace, čímž byl získán hydrochlorid cílové sloučeniny (427,2 mg) ve formě prášku. Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3379, 1758, 1621, 1454, 1391.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,28 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,73-1,83 (1H, m), 2,07-2,25 (1H, m), 2,34-2,52 (3H, m), 3,32-3,50 (3H, m), 3,59-3,88 (6H, m), 3,96-4,13 (3H, m), 4,20-4,37 (3H, m).

Příklad 61

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxy-2-(piperazin-1-ylkarbonyl)ethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 3-4)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (434,5 mg) a (2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxy-2-[4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)piperazin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (429,9 mg) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsáným v příkladu 40 (1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxy-2-[4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)piperazin-1-ylkarbonyl]ethyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (511,4 mg).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3453, 1773, 1705, 1636, 1608, 1522, 1496, 1434, 1407, 1374, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,38 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 1,66-1,78 (1H,

m), 2,16-2,54 (4H, m), 3,18-3,76 (12H, m), 4,00-4,52 (6H, m), 5,16-5,54 (6H, m), 7,53 (4H, d, $J=8,7$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8,7$ Hz).

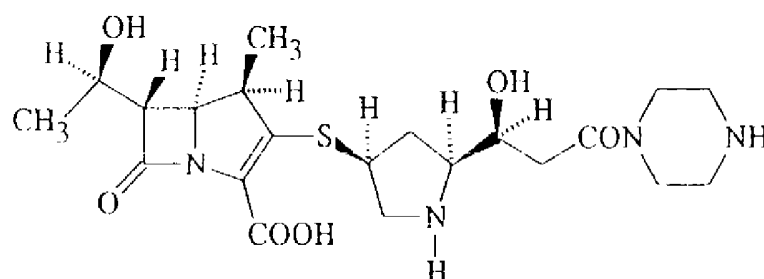
(2) Do roztoku ze sloučeniny (511,4 mg), který byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (24,2 ml) a vody (17,3 ml) byl dodán katalyzátor (1,036 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodin při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (123,7 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3386, 1755, 1606, 1448, 1388.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,3$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 1,64-1,74 (1H, m), 2,47-2,56 (1H, m), 2,64-2,79 (2H, m), 3,04-3,19 (5H, m), 3,35-3,50 (4H, m), 3,66-3,93 (5H, m), 4,20-4,30 (3H, m).

Příklad 62

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxy-2-(piperazin-1-ylkarbonyl)ethyl]pyrrolidin-4-ylthiol-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 3-4)



(1) Použitím 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-(difenylfosforyloxy)-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (461,1 mg) a (2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxy-2-[4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)piperazin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (456,2 mg) byla provedena reakce a čištění podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(1), čímž byl získán 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxy-2-[4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)piperazin-1-ylkarbonyl]ethyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-

-4-ylthiol-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (536,7 mg).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3437, 1773, 1705, 1633, 1608, 1522, 1433, 1407, 1375, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,28 (3H, d, $J=7,3$ Hz), 1,38 (3H, d, $J=6,1$ Hz), 1,71-1,77 (1H, m), 1,92-2,08 (1H, m), 2,30-2,67 (3H, m), 3,16-3,75 (12H, m), 4,09-4,31 (5H, m), 4,40-4,54 (1H, m), 5,17-5,54 (6H, m), 7,53 (4H, d, $J=8,6$ Hz), 7,66 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 8,20-8,27 (6H, m).

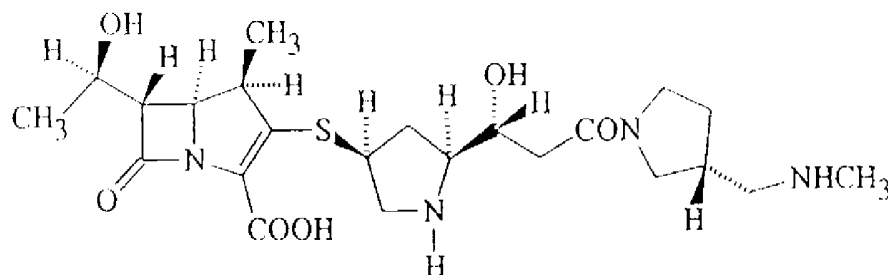
(2) Do roztoku ze sloučeniny (536,7 mg), která byla získána v kroku (1), v tetrahydrofuranu (25,4 ml) a vody (18,1 ml) byl dodán katalyzátor (1,086 g) 10 % palladium-uhlík. Vodík byl ponechán absorbovat do výsledné směsi po dobu 2 hodin při promíchávání a vnější teplotě 30 °C. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v příkladu 40-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (132,2 mg) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3397, 1755, 1607, 1448, 1388, 1281.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,5$ Hz), 1,55-1,66 (1H, m), 2,52-2,83 (3H, m), 2,99-3,21 (5H, m), 3,34-3,54 (4H, m), 3,62-3,81 (4H, m), 3,89-3,96 (1H, m), 4,16-4,30 (3H, m).

Příklad 63

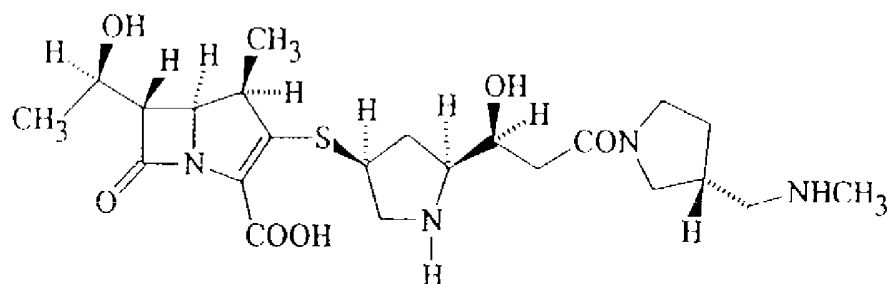
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxy-2-[(3R)-3-methylaminomethylpyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-pyrrolidin-4-ylthiol-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-9)



Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v příkladu 59-(1) a (2).

Příklad 64

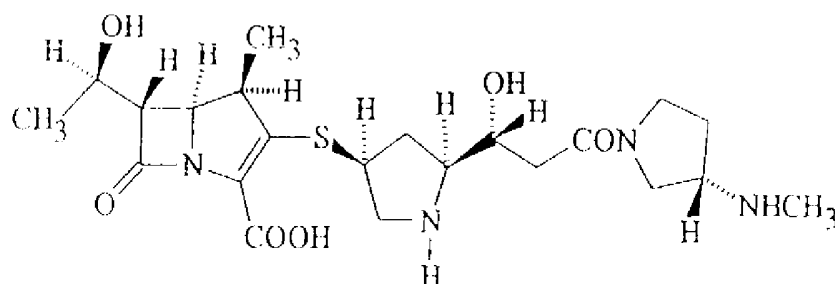
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxy-2-[(3R)-3-methylaminomethylpyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-pyrrolidin-4-ylthiol-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-9)



Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v příkladu 60-(1) a (2).

Příklad 65

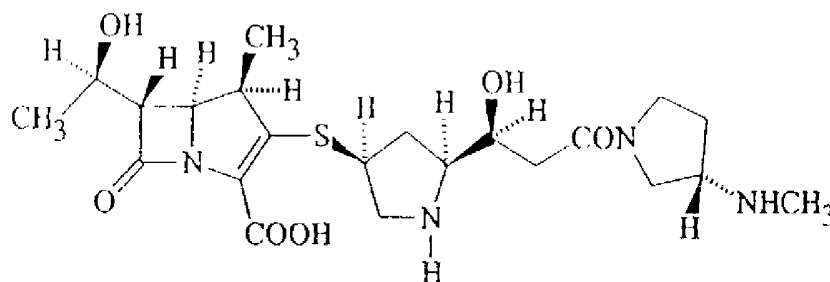
(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxy-2-[(3S)-3-methylamino-pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]pyrrolidin-4-ylthiol-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-7)



Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v příkladu 59-(1) a (2).

Příklad 66

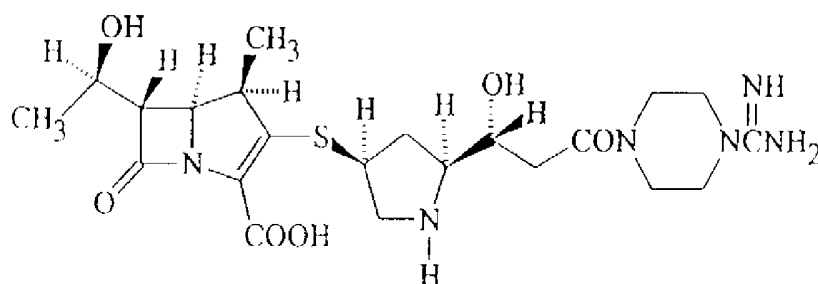
(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [(1S) - 1 - hydroxy - 2 - [(3S) - 3 - methylamino - pyrrolidin - 1 - ylkarbonyl] ethyl] pyrrolidin - 4 - ylthio] - 6 - [(1R) - 1 - hydroxyethyl] - 1 - methyl - 1 - karbapen - 2 - em - 3 - karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-7)



Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v příkladu 60 - (1) a (2).

Příklad 67

(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [(1R) - 2 - (4 - guanylpiperazin - 1 - ylkarbonyl) - 1 - hydroxyethyl] pyrrolidin - 4 - ylthio] - 6 - [(1R) - 1 - hydroxyethyl] - 1 - methyl - 1 - karbapen - 2 - em - 3 - karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 3-1)



Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v příkladu 59 - (1) a (2).

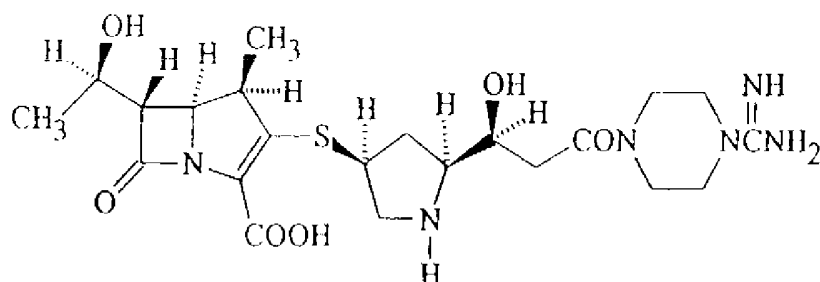
Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3351, 1754, 1608, 1447, 1388.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,3$ Hz), 1,31 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,53-1,60 (1H, m), 2,41-2,49 (1H, m), 2,69-2,71 (2H, m), 2,97 (1H, dd, $J=12,0$,

3,6 Hz), 3,20-3,26 (2H, m), 3,38-3,45 (2H, m), 3,56-3,83 (9H, m), 4,12-4,27 (3H, m).

Příklad 68

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(1S)-2-(4-guanylpiperazin-1-ylkarbonyl)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 3-1)



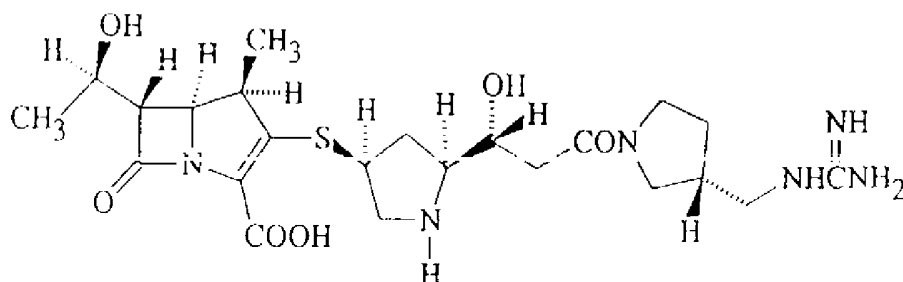
Cílová sloučenina byla získána podobným postupem, který je popsán v příkladu 60-(1) a(2).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3351, 1754, 1609, 1447, 1389.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,2$ Hz), 1,31 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 1,44-1,51 (1H, m), 2,42-2,50 (1H, m), 2,63 (1H, dd, $J=15,3$ 3,1 Hz), 2,77 (1H, dd, $J=15,3$, 9,5 Hz), 3,01 (1H, dd, $J=12,0$, 3,7 Hz), 3,24-3,31 (2H, m), 3,36-3,45 (2H, m), 3,57-3,86 (9H, m), 4,10-4,29 (3H, m).

Příklad 69

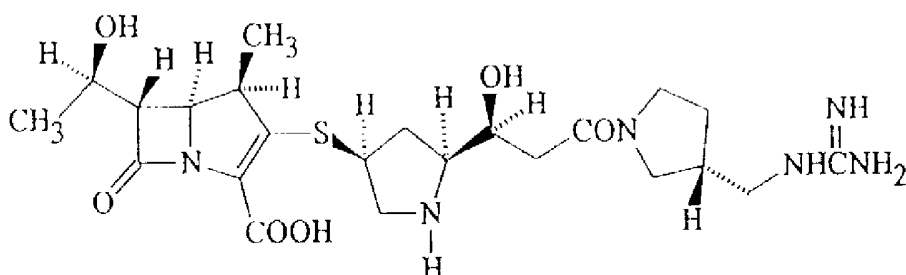
(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-[(1R)-2-[(3R)-3-guanidinomethylpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-11)



Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v příkladu 59-(1) a (2).

Příklad 70

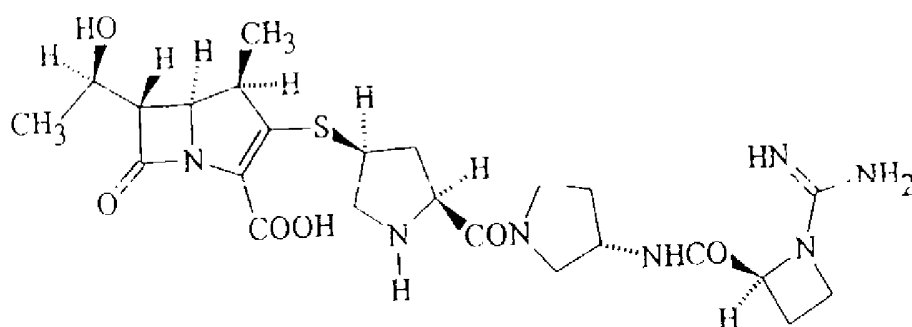
(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S, 4S)-2-[(1S)-2-[(3R)-3-guanidinomethylpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-hydroxyethyl]-pyrrolidin-4-ylthiol-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 2-11)



Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v příkladu 60-(1) a (2).

Příklad 71

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(3S)-3-[(2S)-1-amidinoazetidin-2-yl]-karbonylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthiol-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina (vzorová sloučenina 1-129)



Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v příkladu 40-(1) a(2).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3325, 1754, 1648, 1602, 1452, 1388, 1284, 1259.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,22 (3H, dd, $J=7,2, 3,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J=6,3$ Hz), 1,52-1,72 (1H, m), 1,98-2,15 (1H, m), 2,21-2,42 (2H, m), 2,68-2,88 (2H, m), 3,02-3,11 (1H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 3,36-3,90 (7H, m), 3,93-4,05 (1H, m), 4,08-4,30 (4H, m), 4,43-4,55 (1H, m), 4,95-5,05 (1H, m).

Odkaz 1

(2S,4S)-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[(1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-propylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-pyrrolidin

(1) Do roztoku z 1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (3,67 g) v bezvodém acetonitrilu (50 ml) by dodán N,N-karbonyldiimidazol (1,86 g) při pokojové teplotě. Reakční směs byla promíchávána 1 hodinu, následovalo dodání roztoku z (3S)-3-amino-1-(t-butoxykarbonyl)pyrrolidinu (1,86 g) v bezvodém acetonitrilu (20 ml) při ochlazování ledem a reakční směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Reakční směs byla následně zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Do zbytku byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a následně zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (ethylacetát:dichloromethan = 1:1), čímž se získalo 3,31 g (3S)-1-(t-butoxykarbonyl)-3-[(1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-propylaminolpyrrolidin] ve formě bezbarvé amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3315, 1698, 1608, 1524, 1479, 1405, 1366, 1346, 1244.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,64-2,45 (6H, m), 2,90-3,69 (6H, m), 4,27 (1H, bs), 4,40 (1H, bs), 5,22, 5,27 (každé 1H, d, $J=14,0$ Hz), 7,52 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 8,23 (2H, d, $J=8,3$ Hz).

(2) Do sloučeniny (763 mg), která byla získána v kroku (1), byla dodána kyselina trifluorooctová (3 ml) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla promíchávána 10 minut, následovalo dodání 1,2-dichloroethanu a hexanu, čímž vznikla sraženina. Sraženina byla oddělena usazováním, promyta etherem, následně bylo oddestilováno rozpouštědlo, čímž byl získán (3S)-3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-propylaminolpyrrolidin-trifluoroacetát. Získaná látka byla uschována pro následné kroky zpracování bez čištění.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1782, 1676, 1551, 1526, 1437, 1408, 1347, 1209, 1171.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,84-2,50 (6H, m), 3,20-3,75 (6H, m), 4,27 (1H, b), 4,55 (1H, bs), 5,17, 2,26 (každé 1H, d, $J=13,5$ Hz), 7,51 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 8,22 (2H, d, $J=8,3$ Hz).

(3) Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (772 mg) v bezvodém acetonitrilu (12 ml) byl dodán N,N-karbonyldiimidazol (293 mg), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (301 μl) a roztok ze sloučeniny, která byla získána v kroku (2), v bezvodém acetonitrilu (10 ml), směs byla promíchávána při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Do zbytku byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodou a nasyceným solným roztokem, následně byla tato zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (ethylacetát:dichloromethan = 1:1, methanol:ethylacetát:dichloromethan = 5:47,5:47,5), čímž bylo získáno 1,17 g (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-propylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3319, 1709, 1657, 1608, 1521, 1439, 1404, 1346, 1300, 1248.



Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,60-2,60 (8H, m), 2,98-4,60 (17H, m), 5,00-5,40 (4H, m), 6,75-6,95 (2H, m), 7,18-7,33 (2H, m), 7,38-7,60 (4H, m), 8,13-8,30 (4H, m).

(4) Do směsi ze sloučeniny (1,16 g), která byla získána v kroku (3), a anisolu (1,6 ml) byla dodána kyselina trifluorooctová (5,6 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (260 μl) při ochlazování ledem, následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu. Výsledný roztok byl promyt nasyceným vodným roztokem bikarbonátu sodného, vodou a nasyceným solným roztokem, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a následně zkoncentrován odpařováním při sníženém tlaku, čímž bylo získáno 958 mg cílové sloučeniny.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3320, 1709, 1656, 1607, 1522, 1438, 1404, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,55-2,80 (8H, m), 3,15-4,58 (12H, m), 5,03-5,43 (4H, m), 7,40-7,60 (4H, m), 8,10-8,30 (4H, m).

Odkaz 2

(2S,4S)-4-merkapt-2-[(3S)-3-[(2S,4R)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyloxy)-L-propylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

(1) Do roztoku z 4-hydroxy-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (1,79 g) v bezvodém acetonitrilu (30 ml) byl dodán N,N-karbonyldiimidazol (981 mg) při pokojové teplotě, následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 1 hodinu. Do reakční směsi byl dodán roztok z (3S)-3-amino-1-(t-butoxykarbonyl)pyrrolidinu (1,02 g) v bezvodém acetonitrilu (20 ml) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 6 hodin. Reakční směs byla čištěna podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(1), čímž bylo získáno 1,22 g (3S)-1-(t-butoxykarbonyl)-3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-4-hydroxy-L-propylaminolpyrrolidinu ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3401, 3311, 1695, 1674, 1608, 1525, 1407, 1367, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,46 (9H, s), 1,55-3,70 (10H, m), 4,30-4,65 (3H, m), 5,24 (2H, s), 7,50 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 8,22 (2H, d, $J=8,5$ Hz).

(2) Do roztoku ze sloučeniny (1,21 g), která byla získána v kroku (1), a 4-dimethylaminopyridinu (403 mg) v dichloromethanu (20 ml) byl po kapkách dodán roztok z p-nitrobenzylchloroformiátu (708 mg) v dichloromethanu (10 ml) při promíchávání a ochlazování ledem. Reakční směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny, následovalo dodání ethylacetátu. Výsledná směs byla promyta vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a následně zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (ethylacetát:hexan = 8:2), čímž bylo získáno 1,29 g (3S)-1-(t-butoxykarbonyl)-3-[(2S,4R)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyloxy)-L-prolylamino]pyrrolidinu ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1752, 1694, 1608, 1524, 1407, 1347, 1264.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,70-4,05 (11H, m), 4,38 (2H, bs), 5,13-5,35 (4H, m), 7,48 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,54 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,15-8,30 (4H, m).

(3) Sloučenina (1,15 g), která byla získána v kroku (2), byla ponechána reagovat s kyselinou trifluoroctovou (4,5 ml) podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(2), čímž byl získán (3S)-3-[(2S,4R)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyloxy)-L-prolylamino]pyrrolidin-trifluoroacetát.

Infračervené absorpční spektrum (CHCl_3 roztok) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1752, 1678, 1609, 1524, 1433, 1407, 1348, 1321, 1267, 1206, 1175.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1,60-1,90 (1H, m), 1,96-2,23 (2H, m), 2,30-2,48 (1H, m), 2,85-3,03 (1H, m), 3,11-3,42 (3H, m), 3,62-3,83 (2H, m), 4,18-4,37 (2H, m), 5,10-5,38 (4H, m), 7,50-7,75 (4H, m), 8,18-8,33 (4H, m).

(4) Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (817 mg) v bezvodém acetonitrilu (13 ml) byl dodán N,N'-karbonyldimidazol (313 mg), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (305 μl) a roztok ze sloučeniny, která byla získána v kroku (3), v bezvodém acetonitrilu (15 ml). směs byla promíchávána přes noc při pokojové teplotě.

Reakční směs byla čištěna podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(3), čímž byl získán (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-2-[(3S)-3-[(2S,4R)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyloxy)-L-protylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin ve formě amorfní látky.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,65-2,78 (6H, m), 3,00-3,55 (4H, m), 3,63-4,55 (14H, m), 5,00-5,40 (8H, m), 6,80-6,92 (2H, m), 7,20-7,32 (2H, m), 7,35-7,60 (6H, m), 8,08-8,30 (6H, m).

(5) Do směsi ze sloučeniny (1,50 g), která byla získána v kroku (4), a anisolu (1,7 ml) byla dodána kyselina trifluorooctová (5,9 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (270 µl) při ochlazení ledem. Výsledná směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Reakční směs byla čištěna podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(4), čímž bylo získáno 1,30 g cílové sloučeniny.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,87-2,78 (6H, m), 3,17-4,55 (13H, m), 5,00-5,35 (6H, m), 7,37-7,60 (6H, m), 8,08-8,30 (6H, m).

Odkaz 3

(2S,4S)-4-merkaptó-2-[(3S)-3-(1-methyl-L-protylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-(-4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) Do suspenze z 1-methyl-L-prolinu (600 mg) a (3S)-3-amino-1-[(t-butoxykarbonyl)pyrrolidinu (758 mg) v bezvodém DMF (10 ml) byl dodán 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid (856 mg) a 1-hydroxybenzotriazol (550 mg). Směs byla promíchávána přes noc při pokojové teplotě. Do reakční směsi byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodným roztokem uhlíčitanu sodného, 15 % solným roztokem a nasycena solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a následně zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (ethylacetát, 5% methanol:ethylacetát, 10 % methanol:ethylacetát), čímž bylo získáno 1,11 g (3S)-1-(t-butoxykarbonyl)-3-(1-methyl-L-protylamino)pyrrolidinu

Infračervené absorpční spektrum (CHCl₃ roztok) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3337, 1672, 1514, 1478, 1455, 1412, 1368.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,60-1,90 (4H, m), 2,06-2,40 (3H, m), 2,33 (3H, s), 2,80-2,90 (1H, m), 3,00-3,27 (2H, m), 3,32-3,50 (2H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,35-4,52 (1H, m).

(2) Do roztoku ze sloučeniny (980 mg), která byla získána v kroku (1), v bezvodém dichloromethanu (8 ml), byla dodána kyselina trifluorooctová (4 ml) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla promíchávána 10 minut, následně byla zkoncentrována při sníženém tlaku. Zbytek byl promyt hexanem a etherem, čímž bylo získáno 1,84 g (3S)-3-(1-methyl-L-protylamino)pyrrolidinu.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 1674, 1570, 1461, 1429, 1398, 1327, 1203, 1142.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 2,00-2,30 (4H, m), 2,32-2,50 (1H, m), 2,52-2,66 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,17-3,33 (2H, m), 3,37-3,68 (3H, m), 3,72-3,84 (3H, m), 4,11-4,21 (1H, m), 4,48-4,60 (1H, m).

(3) Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (1,47 g) v bezvodém acetonitrilu (15 ml) byl dodán N,N-karbonyldiimidazol (562 mg), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (1,2 ml) a roztok ze sloučeniny (1,84 g), která byla získána v kroku (2), v bezvodém acetonitrilu (10 ml), směs byla promíchávána přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs byla čištěna podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(3), čímž bylo získáno 1,23 g (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-2-[(3S)-3-(1-methyl-L-protylamino)pyrrolidin-1-yl-karbonyl]pyrrolidinu.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3320, 1710, 1656, 1609, 1584, 1512, 1439, 1404, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,56-2,55 (10H, m), 2,31 (3H, s), 2,80-2,90 (1H, m), 2,95-3,20 (2H, m), 3,27-4,10 (7H, m), 3,79 (3H, s), 4,30-4,55 (2H, m), 4,98-5,37 (2H, m), 6,85 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,18-7,30 (2H, m), 7,37-7,50 (2H, m), 8,18-8,28 (2H, m).

(4) Do roztoku ze sloučeniny (1,21 g), která byla získána v kroku (3), s anisolem (2,1 ml) byla dodána kyselina trifluorooctová (7,4 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (340 μl), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Reakční směs byla čištěna podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(4), čímž bylo získáno 1,03 g cílové sloučeniny.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3306, 1709, 1655, 1607, 1522, 1441, 1405, 1346, 1283, 1261.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,55-4,70 (23H, m), 5,03-5,30 (2H, m), 7,50-7,68 (2H, m), 8,18-8,28 (2H, m).

Odkaz 4

(2S,4S)-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)piperidin-2-ylkarbonylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

(1) Do roztoku z kyseliny 1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-piperidinkarboxylové (1,54 g) v bezvodém acetonitrilu (30 ml) byl dodán N,N-karbonyldiimidazol (851 mg) při pokojové teplotě, následovalo promíchávání po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ponechána reagovat s roztokem z (3S)-3-amino-1-(t-butoxykarbonyl)pyrrolidinu (931 mg) v bezvodém acetonitrilu (15 ml) při ochlazování ledem podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(1), čímž bylo získáno 1,81 g (3S)-1-(t-butoxykarbonyl)-3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)piperidin-2-ylkarbonylamino]pyrrolidinu ve formě bezbarvé amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3326, 1699, 1608, 1525, 1408, 1366, 1346, 1255, 1169, 1128.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,32-1,85 (6H, m), 1,46 (9H, s), 2,07-2,35 (2H, m), 2,78-3,05 (1H, b), 3,07-3,20 (1H, b), 3,28-3,50 (2H, b), 3,57-3,68 (1H, m), 4,00-4,20 (1H, m), 4,37-4,51 (1H, m), 4,75 (1H, bs), 5,17-5,37 (2H, m), 5,93-6,18 (1H, b), 7,52 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,24 (2H, d, $J=8,6$ Hz).

(2) Do roztoku ze sloučeniny (858 mg), která byla získána v kroku (1), v bezvodém dichloromethanu (8 ml) byla dodána kyselina trifluorooctová (4 ml) při ochlazování ledem. Směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 3-(2), čímž byl získán (3S)-3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)piperidin-2-ylkarbonylamino]pyrrolidin-trifluoroacetát.

Infračervené absorpční spektrum (kapalinná vrstva) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1782, 1675, 1609, 1525, 1434, 1348, 1262, 1172.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,18-1,80 (5H, m), 1,98-2,25 (2H, m), 2,30-2,50 (1H, m), 2,87-3,68

(6H, m), 3,95-4,18 (1H, m), 4,60 (1H, bs), 4,73 (1H, bs), 5,10-5,50 (2H, m), 7,50 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,21 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,90-9,13 (1H, b), 9,13-9,47 (1H, b).

(3) Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (843 mg) v bezvodém acetonitrilu (13 ml) byl dodán N,N-karbonyldiimidazol (321 mg), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (314 μ l) a roztok ze sloučeniny, která byla získána v kroku (2), v bezvodém acetonitrilu (12 ml), směs byla promíchávána při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs byla čištěna podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(3), čímž bylo získáno 1,23 g (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)piperidin-2-ylkarbonylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu ve formě bezbarvé amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3327, 1706, 1656, 1608, 1522, 1437, 1405, 1346, 1251, 1170.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,30-1,80 (8H, m), 1,90-2,30 (2H, m), 2,32-2,50 (1H, m), 2,80-3,85 (9H, m), 3,79 (3H, s), 3,90-4,20 (1H, bm), 4,28-4,42 (1H, m), 4,44-4,62 (1H, b), 4,71 (1H, bs), 5,00-5,37 (4H, m), 6,80-6,90 (2H, m), 7,18-7,30 (2H, m), 7,38-7,58 (4H, m), 8,15-8,30 (4H, m).

(4) Do roztoku ze sloučeniny (1,20 g), která byla získána v kroku (3), a anisolu (1,6 ml) byla dodána kyselina trifluorooctová (5,7 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (262 μ l) při ochlazení ledem, následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Reakční směs byla čištěna podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(4), čímž bylo získáno 1,03 g cílové sloučeniny ve formě bezbarvé amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3326, 1706, 1656, 1607, 1522, 1437, 1405, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,30-1,78 (8H, m), 1,86-2,33 (4H, m), 2,58-2,72 (1H, m), 3,13-3,90 (5H, m), 3,95-4,18 (2H, m), 4,30-4,60 (2H, m), 4,67-4,78 (1H, m), 5,00-5,36 (4H, m), 7,40-7,57 (4H, m), 8,13-8,28 (4H, m).

Odkaz 5

(2S,4S)-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[(2S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)azetidín-2-ylkarbonylamínolpyrrolidín-1-ylkarbonyl]pyrrolidín

(1) Do roztoku z kyseliny (2S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-azetidínkarboxylové (981 mg) v bezvodém acetonitrilu (15 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazol (597 mg) při pokojové teplotě, následovalo promíchávání po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ponechána reagovat s roztokem z (3S)-3-amino-1-(t-butoxykarbonyl)pyrrolidinu (652 mg) v bezvodém acetonitrilu (10 ml) při ochlazování ledem podobným způsobem popsáným v odkazu 1-(1), čímž bylo získáno 1,33 g (3S)-1-(t-butoxykarbonyl)-3-[(2S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)azetidín-2-ylkarbonylamínolpyrrolidinu ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3308, 1695, 1608, 1524, 1478, 1405, 1366, 1345.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,72-1,88 (1H, m), 2,07-2,22 (1H, m), 2,35-2,70 (2H, b), 3,08-3,25 (1H, b), 3,32-3,50 (2H, b), 3,60-3,70 (1H, m), 3,90-4,10 (2H, m), 4,38-4,51 (1H, m), 4,72 (1H, t, $J=7,9$ Hz), 5,18, 5,26 (každé 1H, d, $J=13,2$ Hz), 7,51 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,24 (2H, d, $J=8,6$ Hz).

(2) Do roztoku ze sloučeniny (852 mg), která byla získána v kroku (1), v bezvodém dichloromethanu (8 ml) byla dodána kyselina trifluorooctová (4 ml) při ochlazování ledem, směs byla upravena podobným způsobem popsáným v odkazu 3-(2), čímž byl získán (3S)-3-[(2S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)azetidín-2-ylkarbonylamínolpyrrolidín-trifluoroacetát.

Infračervené absorpční spektrum (kapalinná vrstva) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1781, 1674, 1610, 1525, 1432, 1406, 1346, 1306, 1299, 1171.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,00-2,20 (1H, b), 2,30-2,60 (3H, b), 3,25-3,68 (4H, bm), 3,90-4,12 (2H, m), 4,43-4,60 (1H, m), 4,73 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 5,15, 5,24 (každé 1H, d, $J=13,4$ Hz), 7,50 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,04 (1H, d, $J=6,4$ Hz), 8,22 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 9,00-9,40 (1H, b).

(3) Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (890 mg) v bezvodém acetonitrilu (13 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazol (339 mg), následovalo

promíchávání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (348 μ l) a roztok ze sloučeniny, která byla získána v kroku (2), v bezvodém acetonitrilu (10 ml), směs byla promíchávána přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs byla čištěna podobným způsobem popsáným v odkazu 1-(3), čímž bylo získáno 1,29 g (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-2-[(3S)-3-[(2S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)azetidin-2-ylkarbonylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1712, 1658, 1607, 1521, 1438, 1403, 1345, 1299, 1248.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,48-2,68 (3H, m), 2,94-3,20 (1H, m), 3,25-4,16 (13H, m), 4,26-4,80 (3H, m), 4,97-5,35 (4H, m), 6,80-6,90 (2H, m), 7,15-7,30 (2H, m), 7,37-7,57 (4H, m), 8,15-8,28 (H, m).

(4) Do roztoku ze sloučeniny (1,26 g), která byla získána v kroku (3), a anisolu (1,8 ml) byla dodána kyselina trifluorooctová (6,2 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (284 μ l), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Reakční směs byla čištěna podobným způsobem popsáným v odkazu 1-(4), čímž bylo získáno 1,07 g cílové sloučeniny.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1711, 1655, 1607, 1522, 1438, 1404, 1345, 1295, 1247, 1209, 1168.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,75-2,80 (6H, m), 3,17-4,30 (9H, m), 4,35-4,80 (3H, m), 5,00-5,40 (4H, m), 7,40-7,65 (4H, m), 8,15-8,30 (4H, m).

Odkaz 6

(2S,4S)-4-merkpto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-protylamino]azetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

(1) Do roztoku z 1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (2,81 g) v bezvodém acetonitrilu (40 ml) byl dodán N,N-karbonyldiimidazol (1,42 g) při pokojové teplotě, následovalo promíchávání po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ponechána reagovat při ochlazování ledem s roztokem z 3-amino-1-(t-butoxykarbonyl)azetidinu (1,31 g) v bezvodém acetonitrilu (10 ml) podobným způsobem popsáným v odkazu 1-(1), čímž bylo získáno 2,74 g 1-(t-butoxykarbonyl)-3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-protylamino]azetidinu.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3312, 1705,

1608, 1524, 1479, 1405, 1367, 1346, 1298, 1247.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,85-2,45 (4H, m), 3,40-3,80 (4H, m), 4,10-4,40 (3H, m), 4,52-4,65 (1H, m), 5,23, 5,30 (každé 1H, d, $J=13,5$ Hz), 7,45 (2H, d, $J=8,1$ Hz), 8,24 (2H, d, $J=8,1$ Hz).

(2) Sloučenina (762 mg), která byla získána v kroku (1), a kyselina trifluorooctová (3 ml) byly zpracovány podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(2), čímž byl získán 3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolylamino]azetidín-trifluoroacetát.

Infračervené absorpční spektrum (kapalinná vrstva) ν_{max} cm^{-1} : 1782, 1678, 1526, 1437, 1408, 1347, 1171.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,90-2,70 (4H, m), 3,45-3,70 (2H, m), 3,90-4,90 (6H, m), 5,20, 5,28 (každé 1H, d, $J=13,5$ Hz), 7,53 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,22 (2H, d, $J=8,4$ Hz).

(3) Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (797 mg) v bezvodém acetonitrilu (15 ml) byl dodán N,N-karbonyldiimidazol (303 mg), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (311 μl) a roztok ze sloučeniny, která byla získána v kroku (2), v bezvodém acetonitrilu (10 ml), směs byla promíchávána při pokojové teplotě. Reakční směs byla čištěna podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(3), čímž bylo získáno 1,06 g (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolylamino]azetidín-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 1709, 1668, 1608, 1522, 1440, 1429, 1404, 1346, 1300, 1248.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1,50-1,70 (1H, b), 1,70-1,95 (3H, b), 2,00-2,30 (1H, b), 2,40-2,70 (1H, b), 2,90-4,55 (17H, m), 5,00-5,30 (4H, m), 6,88 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,27 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,40-7,70 (4H, m), 8,10-8,30 (4H, m), 8,50-8,75 (1H, b).

(4) Do směsi ze sloučeniny (1,03 g), která byla získána v kroku (3), a anisolu (1,4 ml) byla dodána kyselina trifluorooctová (5,1 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (232 μl) při ochlazení ledem, následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Reakční směs byla čištěna podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(4), čímž bylo získáno 774 mg cílové sloučeniny.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3314, 1706,

1658, 1609, 1523, 1460, 1430, 1407, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,60-1,93 (4H, m), 2,00-2,30 (1H, m), 2,40-2,80 (1H, m), 3,00-4,57 (12H, m), 5,03-5,30 (4H, m), 7,40-7,70 (4H, m), 8,10-8,30 (4H, m), 8,55-8,78 (1H, b).

Odkaz 7

(2S,4S)-4-merkaptó-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-D-prolylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-pyrrolidin

Cílová sloučenina může být získána podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(1), (2), (3) a (4) použitím 1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-D-prolinu.

Odkaz 8

(2S,4S)-4-merkaptó-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinoacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

(1) Do roztoku z (3S)-1-(t-butoxykarbonyl)-3-(aminoacetylaminolpyrrolidinu (2,50 g) ve vodě (35 ml) byl dodán uhlíčitán sodný (1,31 g) a kyselina formamidinsulfonová (1,53 g) při ochlazování ledem, směs byla promíchávána při pokojové teplotě přes noc. Do reakční směsi byl dodán tetrahydrofuran (30 ml). Do výsledné směsi byl dodán po kapkách roztok z p-nitrobenzylchloroformiátu (4,43 g) v tetrahydrofuranu (20 ml) a současně 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (21 ml), následovalo promíchávání při stejné teplotě po dobu 1 hodiny. Do reakční směsi byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a následně zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku, čímž byl získán (3S)-1-(t-butoxykarbonyl)-3-[di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinoacetylaminolpyrrolidin. Získaná látka byla ponechána pro následující kroky zpracování bez čištění.

(2) Do roztoku ze sloučeniny, která byla získána v kroku (1), v methanolu (50 ml) byl dodán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (3 ml), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 1

hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Do zbytku byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodou a nasyceným solným roztokem a následně zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (ethylacetát, 5 % methanol:ethylacetát), čímž bylo získáno 991 mg (3S)-1-(*t*-butoxykarbonyl)-3-[(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinoacetylaminolpyrrolidinu ve formě světlé žluté amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1664, 1608, 1524, 1479, 1414, 1368, 1347, 1291.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,57-1,93 (1H, m), 2,05-2,20 (1H, m), 3,10-3,28 (1H, b), 3,32-3,50 (2H, b), 3,58 (1H, dd, $J=11,4, 6,1$ Hz), 3,92 (2H, bs), 4,28-4,48 (1H, b), 5,19 (2H, s), 7,54 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,20 (2H, d, $J=8,6$ Hz).

(3) Do roztoku ze sloučeniny (951 mg), která byla získána v kroku (2), v bezvodém dichloromethanu (10 ml) byla dodána kyselina trifluorooctová (4 ml) při ochlazování ledem. Směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 3-(2), čímž byl získán (3S)-3-[(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinoacetylaminolpyrrolidin-2-trifluoroacetát.

Infračervené absorpční spektrum (kapalinná vrstva) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1752, 1674, 1525, 1436, 1351, 1319, 1246, 1202, 1139.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ - D_2O) δ ppm: 1,75-2,25 (2H, m), 2,92-3,08 (1H, m), 3,15-3,47 (3H, m), 4,00 (2H, s), 4,25-4,40 (1H, m), 5,42 (2H, s), 7,71 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,28 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,57 (1H, d, $J=6,3$ Hz).

(4) Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (960 mg) v bezvodém acetonitrilu (15 ml) byl dodán N,N-karbonyldiimidazol (365 mg), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (535 μl) a roztok ze sloučeniny, která byla získána v kroku (3), v bezvodém acetonitrilu (15 ml), směs byla promíchávána přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs byla čištěna podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(3), čímž bylo získáno 986 mg (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinoacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu ve formě bezbarvé amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1705, 1655,

1609, 1521, 1441, 1405, 1346, 1290.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3 - D_2O) δ ppm: 1,70-2,20 (3H, m), 2,36-2,53 (1H, m), 2,95-3,45 (4H, m), 3,65-3,90 (7H, m), 3,79 (3H, s), 4,25-4,47 (2H, m), 5,05-5,20 (4H, m), 6,86 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,25 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,40-7,58 (4H, m), 8,10-8,27 (4H, m).

(5) Do směsi ze sloučeniny (961 mg), která byla získána v kroku (4), a anisolu (1,3 ml) byla dodána kyselina trifluorooctová (4,6 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (213 μl) při ochlazení ledem, následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Reakční směs byla čištěna podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(4), čímž bylo získáno 773 mg cílové sloučeniny. Infračervené absorpční spektrum (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3323, 1703, 1652, 1608, 1521, 1441, 1405, 1379, 1346, 1290.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3 - D_2O) δ ppm: 1,80-2,25 (3H, m), 2,59-2,78 (1H, m), 3,17-3,68 (3H, m), 3,72-3,99 (4H, m), 4,01-4,15 (1H, m), 4,35-4,50 (2H, m), 5,10-5,25 (4H, m), 7,38-7,58 (4H, m), 8,10-8,27 (4H, m).

Odkaz 9

(2S,4S)-4-merkaptó-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3- α,ω -di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-arginylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

(1) Do suspenze z α,ω -di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-argininu (4,68 g) a (3S)-3-amino-1-(t-butoxykarbonyl)pyrrolidinu (1,49 g) v bezvodém DMF (50 ml) byl dodán 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid-hydrochlorid (1,68 g) a 4-dimethylaminopyrrolidin (15 mg), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 2,5 hodiny. Do reakční směsi byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodným roztokem uhličitanu sodného, 15 % solným roztokem a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a následně zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (ethylacetát:dichloromethan = 1:1, methanol:ethylacetát:dichloromethan = 5:47,5:47,5, methanol:ethylacetát:dichloromethan = 8:46:46), čímž se získalo 1,47 g (3S)-1-(t-butoxykarbonyl)-3- α,ω -di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-arginylpyrrolidinu ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3311, 1723, 1660, 1607, 1523, 1479, 1410, 1367, 1347, 1282.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,44 (9H, s), 1,52-2,20 (6H, m), 3,10-3,32 (3H, b), 3,32-3,47 (2H, b), 3,50-3,62 (1H, m), 4,13-4,25 (1H, m), 4,30-4,43 (1H, m), 5,16 (4H, s), 7,47 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,53 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,11-8,25 (4H, m).

(2) Sloučenina (1,42 g) získaná v kroku (1) a kyselina trifluorooctová (5 ml) byly zpracovány podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(2), čímž byl získán (3S)-3-[α,ω -di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-arginyl]pyrrolidin-2-trifluoroacetát.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1749, 1675, 1609, 1524, 1454, 1439, 1350, 1251, 1204.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,60-1,95 (4H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,29-2,42 (1H, m), 3,17-3,65 (6H, m), 4,02-4,18 (1H, m), 4,41-4,53 (1H, m), 5,14, 5,22 (každé 1H, d, $J=14,1$ Hz), 5,36 (2H, s), 7,50 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,58 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,15 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,19 (2H, d, $J=8,6$ Hz).

(3) Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (991 mg) v bezvodém acetonitrilu (15 ml) byl dodán N,N-karbonyldiimidazol (376 mg), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (703 μl) a roztok ze sloučeniny, která byla získána v kroku (2), v bezvodém acetonitrilu (15 ml), směs byla promíchávána přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs byla čištěna podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(3), čímž bylo získáno 1,19 g (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyloxykarbonyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[α,ω -di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-arginylaminol]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidinu ve formě bezbarvé amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1709, 1652, 1608, 1521, 1440, 1404, 1346, 1284, 1249.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,45-2,30 (8H, m), 2,37-2,50 (1H, m), 3,00-3,37 (5H, m), 3,45-3,58 (1H, m), 3,70-3,87 (1H, m), 3,74 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,95-4,09 (2H, m), 4,20-4,31 (1H, m), 4,39 (1H, dd, $J=9,1, 7,1$ Hz), 4,50-4,70 (1H, b), 5,00-5,29 (6H, m), 5,87 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 6,86 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,24 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,43 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,49 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,55 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,18

(2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,21 (4H, d, $J=8,6$ Hz).

(4) Do směsi ze sloučeniny (1,16 g), která byla získána v kroku (3), a anisolu (1,2 ml) byla dodána kyselina trifluorooctová (4,3 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (197 μ l) při ochlazení ledem, následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 2 hodiny. Reakční směs byla čištěna podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(4), čímž bylo získáno 965 mg cílové sloučeniny.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3392, 3319, 1708, 1647, 1608, 1520, 1440, 1405, 1347, 1320, 1284.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,20-2,30 (8H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 3,00-3,60 (6H, m), 3,90-4,33 (4H, m), 4,49 (1H, dd, $J=8,7, 7,3$ Hz), 4,53-4,70 (1H, b), 5,05-5,35 (6H, m), 5,88 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,39-7,60 (6H, m), 8,10-8,30 (6H, m).

Odkaz 10

(2S,4S)-4-merkaptó-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3R)-3-[1-nitrobenzyloxykarbonyl]-L-prolylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsaným v odkazu 1-(1), (2), (3) a (4) použitím (3R)-3-amino-1-(t-butoxykarbonyl)pyrrolidinu.

Odkaz 11

(2R,4S)-4-merkaptó-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonylmethyl]-pyrrolidin

(1) (2S,4S)-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-pyrrolidinkarboxylová kyselina (10 g) a triethylamin (3,59 ml) byly rozpuštěny v tetrahydrofuranu (25 ml), následovalo promíchávání při teplotě -15 $^{\circ}\text{C}$ až -10 $^{\circ}\text{C}$. Do směsi byl dodán ethylchlorouhličitan (2,46 ml) při stejné teplotě, následovalo promíchávání při stejné teplotě po dobu 15 minut a následně při teplotě 0 $^{\circ}\text{C}$ až 5 $^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla filtrována přes Celit a zbytek byl promyt tetrahydrofuranem (15 ml).

Tetrahydrofuranový roztok byl ochlazen na teplotu 0 °C až 5 °C, následovalo dodání roztoku, který byl získán rozpuštěním boro-
hydridu sodného (1,9 g) ve vodě (20 ml) ve třech dílech při
teplotě pod 25 °C. Výsledná směs byla promíchávána při pokojové
teplotě po dobu 1 hodiny. Do reakční směsi byl dodán ethylacetát
(100 ml). Výsledná směs byla promyta postupně vodou, kyselinou
1 N chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem bikarbonátu sodné-
ho a solným roztokem, následně byla vysušena bezvodným síranem
sodným. Roztok byl oddestilován a zbytek byl podroben silikagelo-
vé sloupcové chromatografii. Z frakcí eluovaných směsí ethyl-
acetátu a cyklohexanu v poměru 1:1 byl získán
(2S, 4S)-2-hydroxymethyl-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyl-
oxykarbonyl)pyrrolidin (4,3 g).

Infračervené absorpční spektrum (kapalinná vrstva) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :
3431, 1701, 1608, 1584, 1521, 1513, 1463, 1430, 1405, 1346, 1321,
1301.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:
 1,23-1,61 (1H, m), 2,28-2,40 (1H, m), 2,98-3,20 (2H, m),
 3,68-3,83 (3H, m), 3,73 (2H, m), 3,79 (3H, m), 3,92-4,14 (1H, m),
 4,26 (1H, t, J=5,6 Hz), 5,21 (2H, s,), 6,85 (2H, d, J=8,6 Hz),
 7,23 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,6 Hz), 8,24 (2H, d,
 J=8,6 Hz).

(2) Sloučenina (4,8 g), která byla získána v kroku (1), byla rozpuštěna bezvodém pyridinu (34 ml). Do výsledného roztoku byl dodán methansulfonyl-chlorid (1,29 ml) při teplotě 0 °C až 5 °C. Výsledná směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Reakční směs byla vlita do vody, následovala extrakce s ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla promyta postupně kyselinou 1 N chlorovodíkovou, vodou, vodným roztokem bikarbonátu sodného a solným roztokem, následně byla vysušena bezvodým síranem sodným. Roztok byl oddestilován a zbytek byl podroben sílika-gelové sloupcové chromatografii. Z frakcí eluovaných směsí ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 2:3 byl získán (2S,4S)-2-methansulfonyloxymethyl)-4-(4-methoxybenzylthio) 1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (5,8 g).

Infračervené absorpční spektrum (kapalinná vrstva) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:
1705, 1608, 1584, 1520, 1513, 1463, 1427, 1404, 1347, 1302.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:
1,91-2,02 (1H, m), 2,34-2,44 (1H, m), 3,00 (3H, s), 3,07-3,23 (2H, m), 3,74 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,82-4,20 (2H, m).

4,36-4,60 (2H, m), 5,20, 5,23 (2H, sx2), 6,85 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,48, 7,54 (2H, dx2, J=8,5 Hz), 8,24 (2H, d, J=8,5 Hz).

(3) Sloučenina (5,37 g), která byla získána v kroku (2), byla rozpuštěna v bezvodém dimethylformamidu (34 ml). Do výsledného roztoku byl dodán 18-korunka-6 (0,28 g) a kyanid draselný (4,1 g), následovalo promíchávání při teplotě 50 °C po dobu 24 hodin. Po uplynutí této doby bylo rozpouštědlo oddestilováno a zbytek byl podroben silikagelové sloupcové chromatografii. Z frakcí eluovaných směsí cyklohexanu a ethylacetátu v poměru 2:1 byl získán (2R,4S)-2-kyanomethyl-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (3,3 g).

Infračervené absorpční spektrum (kapalinná vrstva) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 2249, 1705, 1608, 1584, 1521, 1513, 1463, 1425, 1402, 1346, 1302. Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,88-2,05 (1H, m), 2,43-2,55 (1H, m), 2,77-2,88 (1H, m), 3,01-3,16 (2H, m), 3,21-3,38 (1H, m), 3,75 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,89-4,14 (2H, m), 5,19, 5,24 (2H, sx2), 6,86 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,24 (2H, d, J=8,5 Hz).

(4) Sloučenina (1,55 g), která byla získána v kroku (3), byla rozpuštěna v ethanolu (15 ml). Do výsledného roztoku byl dodán 2 N hydroxid sodný (15 ml), následovalo zahřívání pod zpětným tepelným tokem po dobu 6 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována. Koncentrát byl neutralizován kyselinou 2 N chlorovodíkovou. Nerozpustné částice byly odfiltrovány, filtrát byl následně zkoncentrován do suchosti. Zbytek byl rozpuštěn ve směsi acetonitrilu a vody (5:1, 40 ml), následovalo dodání triethylaminu (0,49 ml). Výsledná směs byla ochlazená na teplotu 0 °C až 5 °C, následovalo dodání 4,6-dimethyl-2-(4-nitrobenzyloxykarbonylthio)pyrimidinu (1,12 g) a triethylaminu (0,71 ml). Výsledná směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Po ukončení reakce bylo rozpouštědlo oddestilováno. Do zbytku byla dodána kyselina 1 N chlorovodíková, čímž vznikl kyselý výsledný roztok, následovala extrakce s ethylacetátem. Extrakt byl promyt postupně vodou a solným roztokem a vysušen síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno a zbytek byl podroben silikagelové sloupcové chromatografii. Z frakcí eluovaných směsí ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 5:1, ethylacetátem a směsí ethylacetátu a methanolu v poměru 20:1 byl získán

(2R,4S)-2-karboxymethyl-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (0,52 g).

Infračervené absorpční spektrum (kapalinná vrstva) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1732, 1705, 1608, 1584, 1522, 1513, 1436, 1430, 1404, 1346, 1320, 1301.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,72-1,82 (1H, m), 2,51-2,58 (1H, m), 2,94-3,31 (3H, m), 3,73 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,81-3,97 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 5,19, 5,22 (2H, sx2), 6,85 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,22 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,47 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,23 (2H, d, $J=8,4$ Hz).

(5) Sloučenina (0,52 g), která byla získána v kroku (4), byla rozpuštěna v bezvodém tetrahydrofuranu (10,5 ml). Do výsledného roztoku byl dodán triethylamin (0,17 ml) a pivaloylchlorid (0,14 ml) při ochlazování ledem, následovalo promíchávání při teplotě 0 °C až 5 °C po dobu 5 minut. Do reakční směsi byl dodán roztok z (3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-hydrochloridu (343 mg) v acetonitrolu (2,5 ml) při stejné teplotě, následovalo dodání diisopropylethylaminu (0,40 ml). Směs byla promíchávána po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo bylo oddestilováno. Do zbytku byla dodána voda a výsledná směs byla podrobena extrakci s ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla promyta vodou a solným roztokem a následně vysušena bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno a zbytek byl podroben silikagelové sloupcové chromatografii. Z frakcí eluovaných směsí ethylacetátu a cyklohexanu v poměrech 3:2 a 5:1 byl získán (2R,4S)-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonylmethyl]pyrrolidin (555 mg).

Infračervené absorpční spektrum (kapalinná vrstva) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1703, 1636, 1609, 1585, 1521, 1441, 1428, 1402, 1347, 1301.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,75-2,23 (3H, m), 2,44-2,68 (2H, m), 3,09-3,90 (9H, m), 3,73 (2H, s), 4,22-4,35 (2H, m), 5,16, 5,19 (4H, sx2), 6,85 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,22 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,42-7,51 (4H, m), 8,21 (4H, d, $J=8,4$ Hz).

(6) Sloučenina (542 mg), která byla získána v kroku (5), byla rozpuštěna ve směsi z kyseliny trifluorooctové (2,71 ml) a anisolu (0,54 ml). Do výsledného roztoku byla dodána kyselina trifluoromethansulfonová (0,17 ml) při teplotě od 0 °C do 5 °C při ochlazování ledem, následovalo promíchávání při pokojové teplotě

po dobu 40 minut. Rozpouštědlo bylo oddestilováno a zbytek byl promyt dvakrát hexanem, následovalo odpařování rozpouštědla. Do zbytku byl dodán vodný roztok bikarbonátu sodného, čímž vznikla alkalická výsledná směs, následovala extrakce s ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla promyta solným roztokem a následně vysušena bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno, čímž byla získána cílová sloučenina (450 mg).

Infračervené absorpční spektrum (kapalinná vrstva) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1704, 1632, 1608, 1586, 1522, 1441, 1403, 1347, 1301.

Odkaz 12

(2S,4S)-2-[(1-hydroxy-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) Kyselina (2S,4S)-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-pyrrolidinkarboxylová (10 g) byla rozpuštěna v bezvodém acetonitrilu. Do výsledného roztoku byl dodán N,N' karbonyldiimidazol (4,0 g), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 1,5 hodiny. Do výsledného roztoku byl dodán t-butylmalonát hořečnatý (19,2 g) a směs byla promíchávána při teplotě 25 °C po dobu 3 dnů. Reakční směs byla následně filtrována a filtrát byl zkoncentrován odpařováním při sníženém tlaku. Do zbytku byla dodána voda, následovala extrakce s ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodou a solným roztokem a vysušen bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno a zbytek byl podroben silikagelové sloupcové chromatografii. Z frakcí eluovaných směsí ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 1:2 byl získán (2S,4S)-2-(t-butylmalonyl)-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (7,56 g) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1741, 1717, 1689, 1611, 1585, 1526, 1515, 1476, 1457, 1426, 1402.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) $\delta \text{ ppm}$: 1,44, 1,46 (9H, s, 2), 1,92-2,10 (1H, m), 2,44-2,57 (1H, m), 3,05-3,20 (1H, m), 3,21-3,53 (3H, m), 3,70 (2H, s,), 3,80 (3H, s), 3,72-4,00 (1H, m), 4,38-4,97 (1H, m), 5,11-5,24 (2H, m), 6,85 (2H, d, $J=8,6 \text{ Hz}$), 7,22 (2H, d, $J=8,6 \text{ Hz}$), 7,46, 7,48 (2H, dx2, $J=8,6 \text{ Hz}$), 8,21, 8,24 (2H, dx2, $J=8,6 \text{ Hz}$).

(2) Sloučenina (0,91 g), která byla získána v kroku (1), byla

rozpuštěna v tetrahydrofuranu (10 ml). Do výsledného roztoku byl dodán borohydrid sodný (0,126 g) při teplotě od 0 °C do 5°C, následovalo promíchávání při stejné teplotě po dobu 1 hodiny. Do reakční směsi byla dodána kyselina 1 N chlorovodíková a výsledná směs byla podrobena extrakci s ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla promyta postupně vodou, vodným roztokem bikarbonátu sodného a solným roztokem a vysušena bezvodým hydroxidem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno a zbytek byl podroben silikagelové sloupcové chromatografii. Z frakcí eluovaných směsí ethylacetátu a methylenchloridu v poměru 1:10 byl získán (2S,4S)-2-(2-t-butoxykarbonyl-1-hydroxyethyl)-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (0,862 g).

Infračervené absorpční spektrum (kapalinná vrstva) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3447, 1704, 1609, 1585, 1522, 1513, 1428, 1404, 1368, 1346, 1320, 1301.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9H, s), 1,78-2,03 (1H, m), 2,17-2,45 (3H, m), 2,90-3,13 (2H, m), 3,73 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,81-3,96 (1H, m), 4,00-4,16 (1H, m), 4,30-4,39 (1H, m), 5,19 (2H, s), 6,84 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,22, 7,23 (2H, dx2, $J=8,5$ Hz), 7,48 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 8,24 (2H, d, $J=8,4$ Hz).

(3) Sloučenina (0,862 g), která byla získána v kroku (2), byla rozpuštěna v methylenchloridu (17 ml). Do výsledného roztoku byla dodána kyselina trifluorooctová (8,6 ml) při teplotě od 0 °C do 5 °C, následovalo promíchávání při stejné teplotě po dobu 1 hodiny a při pokojové teplotě po dobu 10 minut. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku, následovalo dodání methylenchloridu a reakční směs byla následně opět zkoncentrována odpařováním při snížení tlaku. Tato procedura byla opakována třikrát. Rozpouštědlo bylo ze zbytku oddestilováno, čímž byl získán (2S,4S)-2-(2-karboxy-1-hydroxyethyl)-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (0,773 g).

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,53-1,78 (1H, m), 2,28-2,66 (3H, m), 2,96-3,16 (2H, m), 3,74 (2H, m), 3,80 (3H, m), 3,83-4,40 (3H, m), 5,21 (2H, s), 6,85 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,22 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,48 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 8,25 (2H, d, $J=8,5$ Hz).

(4) Sloučenina (0,773 g), která byla získána v kroku (3), byla rozpuštěna v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml). Výsledný roztok byl ochlazen na teplotu od -10 °C do -15 °C, následovalo dodání

triethylaminu (0,242 ml) a pivaloylchloridu (0,194 ml). Výsledná směs byla promíchávána při stejné teplotě po dobu 5 minut. Do reakční směsi byl dodán roztok z (3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin hydrochloridu (0,476 g) v bezvodém acetonitrilu (3,9 ml) a diisopropylethylamin (0,687 ml), směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny 40 minut. Rozpouštědlo bylo oddestilováno a do zbytku byla dodána voda. Výsledná směs byla podrobena extrakci s ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla promyta vodným roztokem bikarbonátu sodného a solným roztokem a následně vysušena bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo následně oddestilováno. Zbytek byl podroben sílikagelové sloupcové chromatografii. Z frakcí eluovaných směsí ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 10:1 byl získán (2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-4-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)-pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (0,665 g) ve formě prášku.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,71-2,53 (6H, m), 2,92-3,15 (2H, m), 3,30-4,51 (9H, m), 3,73 (2H, s), 3,79 (3H, s), 4,95-5,43 (4H, m), 6,84 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,23 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,36-7,52 (2H, m), 8,16-8,28 (2H, m).

(5) Sloučenina (0,664 g), která byla získána v kroku (4), byla rozpuštěna ve směsi 2 anisolu (0,664 ml) a kyseliny trifluorooctové (3,32 ml). Do výsledného roztoku byla dodána kyselina trifluoromethansulfonová (0,20 ml) při teplotě od 0 °C do 5 °C při ochlazování ledem, následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 40 minut. Roztok byl následně oddestilován. Do zbytku byl dodán bikarbonát sodný, čímž vznikla alkalická výsledná směs, následovala extrakce s ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla promyta solným roztokem a následně vysušena bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno, čímž byla získána cílová sloučenina (556 mg).

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,71-2,71 (6H, m), 3,02-3,31 (2H, m), 3,34-4,51 (9H, m), 5,18 (4H, s), 7,47-7,50 (2H, m), 8,15-8,34 (2H, m).

Odkaz 13

(2S,4S)-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl-(E)-ethenyl]-pyrrolidin

(1) Oxalylchlorid (0,40 ml) byl rozpuštěn v methylenchloridu (24 ml). Do výsledného roztoku byl dodán roztok z dimethylsulfoxidu (0,44 ml) v methylenchloridu (1,6 ml) při teplotě -78°C , následovalo promíchávání po dobu 10 minut. Do výsledného roztoku byl po kapkách dodán roztok z (2S,4S)-2-hydroxymethyl-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (1 g) v methylenchloridu (8 ml) při stejné teplotě, následovalo promíchávání při teplotě -78°C po dobu 15 minut a při teplotě od -50°C do -60°C po dobu 1 hodiny. Do reakční směsi byl dodán triethylamin (2,4 ml), následovalo promíchávání při teplotě od -15°C do -14°C po dobu 20 minut. Do reakční směsi byla dodána kyselina 1 N chlorovodíková, čímž vznikl výsledný kyselý roztok, následovala extrakce s methylenchloridem. Methylenchloridová vrstva byla promyta vodou a solným roztokem a následně vysušena bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno, čímž byl získán (2S,4S)-2-formyl-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (1 g).

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz , CDCl_3) δ ppm: 2,16-2,29 (1H, m), 2,31-2,50 (1H, m), 3,18-3,29 (1H, m), 3,37-3,56 (1H, m), 3,61 (2H, s), 3,67-3,77 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,15-4,26 (1H, m), 5,23, 5,25 (2H, sx2), 6,85 (2H, d, $J=8,6\text{ Hz}$), 7,20 (2H, d, $J=8,6\text{ Hz}$), 7,47, 7,51 (2H, dx2, $J=8,7\text{ Hz}$), 8,22, 8,24 (2H, dx2, $JH=8,7\text{ Hz}$), 9,67 (1H, d, $J=8,7\text{ Hz}$).

(2) t-butyldiethylfosfonoacetát (0,65 ml) byl rozpuštěn v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml). Do výsledného roztoku byl dodán 60 % hydrid sodný (0,11 g) při ochlazování ledem, následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do výsledného roztoku byla dodána sloučenina (1 g), která byla získána v kroku (1), směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán vodný acetát amonný, následovala extrakce ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla promyta vodou a solným roztokem a následně vysušena bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno a zbytek byl podroben silikagelové sloupcové chromatografii. Z frakcí eluovaných směsí

ethylacetátu a cyklohexanu v poměrech 9:1 a 3:1 byl získán (2S, 4S)-2-t-butoxykarbonyl-(E)-ethenyl-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (0,688 g).

Infračervené absorpční spektrum (kapalinná vrstva) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1709, 1655, 1609, 1585, 1522, 1512, 1456, 1425, 1401, 1367, 1345, 1302.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,48 (9H, s), 1,68-1,79 (1H, m), 2,41-2,51 (1H, m), 3,03-3,14 (1H, m), 3,16-3,31 (1H, m), 3,72 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,88-4,01 (1H, m), 4,34-4,42 (1H, m), 5,04-5,31 (2H, m), 5,75, 5,81 (1H, dx2, $J=15,9$ Hz), 6,74-6,82 (1H, m), 6,85 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,22 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,43-7,49 (2H, m), 8,17-8,29 (2H, m).

(3) Sloučenina (1,24 g), která byla získána v kroku (2), byla rozpuštěna v methylenchloridu (25 ml). Do výsledného roztoku byla dodána kyselina trifluorooctová (12,4 ml) při teplotě od 0 °C do 5 °C, směs byla promíchávána při teplotě od 0 °C do 5 °C po dobu 1 hodiny a při pokojové teplotě po dobu 10 minut. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku; do zbytku byl dodán methylenchlorid; výsledná směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Tato procedura byla opakována třikrát. Rozpouštědlo zbytku bylo oddestilováno, čímž byl získán (2S, 4S)-2-karboxy-(E)-ethenyl-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (1,1 g) ve formě amorfni látky.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ ppm: 1,71-1,81 (1H, m), 2,45-2,52 (1H, m), 3,09-3,17 (1H, m), 3,23-3,35 (1H, m), 3,24 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,90-3,98 (1H, m), 4,40-4,48 (1H, m), 5,06-5,30 (2H, m), 5,82, 5,91 (1H, dx2, $J=15,6$ Hz), 6,85 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 6,99 (1H, dd, $J=15,6$, 6,9 Hz), 7,44, 7,48 (2H, dx2, $J=8,3$ Hz), 8,17, 8,24 (2H, dx2, $J=8,3$ Hz).

(4) Sloučenina (1 g), která byla získána v kroku (3), byla rozpuštěna v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml). Do výsledného roztoku byl dodán triethylamin (0,32 ml) a pivaloylchlorid (0,26 ml) při teplotě od 0 °C do 5 °C, následovalo promíchávání po dobu 5 minut při stejné teplotě. Do reakční směsi byl dodán roztok z (3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-hydrochloridu (637 mg) v bezvodém acetonitrilu (4,8 ml) a diisopropylethylamin (0,74 ml), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo bylo z reakční směsi následně

oddestilováno. Do zbytku byla dodána voda a výsledná směs byla podrobena extrakci s ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla promyta vodným roztokem bikarbonátu sodného a solným roztokem a následně vysušena bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno a zbytek byl podroben silikagelové sloupcové chromatografii. Z frakcí eluovaných směsí ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 3:1, dále ethylacetátem a směsí ethylacetátu a methanolu v poměru 10:1 byl získán (2S,4S)-4-(methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl-(E)-ethenylpyrrolidin (1,04 g) ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1708, 1665, 1609, 1521, 1437, 1402, 1346, 1300.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,63-2,03 (2H, m), 2,08-2,25 (1H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 3,07-4,02 (7H, m), 3,72 (2H, s), 3,80 (3H, s), 4,20-4,34 (1H, m), 4,37-4,45 (1H, m), 4,98-5,30 (4H, m), 5,92-6,23 (1H, m), 6,85 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,22 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,46 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,51 (2H, d, $J=7,9$ Hz), 8,13-8,24 (2H, m).

(5) Sloučenina (1,0 g), která byla získána v kroku (4), byla rozpuštěna ve směsi z kyseliny trifluorooctové (5,21 ml) a anisolu (1,0 ml). Do výsledného roztoku byla dodána kyselina trifluoromethansulfonová (0,32 ml) při teplotě od 0 °C do 5 °C při ochlazování ledem, následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 40 minut. Rozpouštědlo bylo z reakční směsi následně oddestilováno. Zbytek byl promyt dvakrát hexanem, rozpouštědlo bylo následně oddestilováno. Do zbytku byl dodán vodný roztok bikarbonátu sodného, čímž vznikl alkalický výsledný roztok, následovala extrakce ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla promyta solným roztokem a vysušena bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno, čímž byla získána cílová sloučenina (868 mg).

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,73-2,08 (3H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 2,62-2,68 (1H, m), 3,23-3,86 (6H, m), 4,04-4,16 (1H, m), 4,21-4,32 (1H, m), 4,46-4,50 (1H, m), 4,96-5,26 (4H, m), 5,93-6,30 (1H, m), 6,78-6,98 (1H, m), 7,46-7,53 (4H, m), 8,18-8,24 (4H, m).

Odkaz 14

(2S, 4S)-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3R)-3-[1-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl-(E)-ethenyl]pyrrolidin

Cílová sloučenina může být získána podobným způsobem, který je popsán v odkazu 13-(4) a (5), použitím sloučeniny, která byla získána v odkazu 13-(3) a (3R)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)-pyrrolidin-hydrochloridu.

Odkaz 15

(2S, 4S)-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[3-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinopropanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

(1) t-butyl-(3S)-3-[3-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinopropanoylamino]-1-pyrrolidinkarboxylát

N,N-diisopropylethylamin (916 μ l) a 3,5-dimethylpyrazol-1-karboxamidin-nitrát (1,11 g) byl dodán do roztoku z t-butyl-(3S)-3-(3-aminopropanoylamino)-1-pyrrolidinkarboxylátu (1,42 g) v bezvodém N,N'-dimethylformamidu (10 ml) při ochlazování ledem, směs byla promíchávána při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs byla vlita do etheru (150 ml), čímž vznikla olejová sraženina. Sraženina byla rozpuštěna ve směsi bezvodého dichlormethanu a bezvodého tetrahydrofuranu v poměru 5:2 (70 ml). Do výsledného roztoku byl po kapkách dodán roztok z N-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)oxy-5-norbornen-2,3-dikarboxyimidu (4,35 g) v bezvodém dichlormethanu (35 ml) při ochlazování ledem, následovalo dodání N,N-diisopropylaminu (1,90 ml). Výsledná směs byla promíchávána přes noc. Do reakční směsi byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl suspenzován v methanolu (50 ml). Do suspenze byl dodán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (6 ml) při ochlazování ledem, následovalo promíchávání přes noc. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku a zbytek byl rozpuštěn

v ethylacetátu. Výsledný roztok byl promyt vodou a nasyceným solným roztokem, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrován odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl podroben silikagelové sloupcové chromatografii (ethylacetát, ethylacetát - methanol), čímž bylo získáno 955 mg cílové sloučeniny.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3315, 1737, 1658, 1606, 1543, 1523, 1494, 1479, 1415.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,66-1,90 (1H, m), 2,00-2,20 (1H, b), 3,32-2,50 (2H, b), 3,08-3,25 (1H, b), 3,30-3,45 (2H, b), 3,50-3,63 (3H, m), 4,30-4,46 (1H, m), 5,16 (2H, s), 7,54 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,20 (2H, d, $J=8,6$ Hz).

(2) (3S)-3-[3-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinopropanoylamino]-pyrrolidin-ditrifluoroacetát

Do roztoku ze sloučeniny (1,34 g), která byla získána v kroku (1), v bezvodém dichloromethanu (10 ml) byla dodána kyselina trifluorooctová (4 ml) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla promíchávána po dobu 1 hodiny a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl promyt směsí hexanu a etheru, čímž byla získána cílová sloučenina. Získaná látka byla uchována pro následné kroky zpracování bez čištění.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3305, 1754, 1673, 1612, 1555, 1527, 1435, 1351, 1319.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1,72-1,90 (1H, m), 2,02-2,20 (1H, m), 2,40-2,57 (2H, m), 2,90-3,07 (1H, m), 3,13-3,44 (3H, m), 3,44-3,60 (2H, m), 4,20-4,37 (1H, m), 5,39 (2H, s), 7,69 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,27 (2H, d, $J=8,7$ Hz).

(3) (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[3-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinopropanoylamino]-pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L prolinu (1,31 g) v bezvodém acetonitrilu (20 ml) byl dodán N,N-karbonyldiimidazol (499 mg). Výsledná směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 30 minut, následovalo dodání N,N-diisopropylethylaminu (975 μl) a roztoku ze

sloučeniny, která byla získána v kroku (2), v bezvodém acetonitrilu (25 ml). Směs byla promíchávána přes noc při pokojové teplotě. Do reakční směsi byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (ethylacetát:methanol), čímž bylo získáno 1,41 g cílové sloučeniny ve formě bezbarvé amorfnní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3316, 1707, 1651, 1608, 1521, 1440, 1405, 1346, 1319, 1286.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,68-2,52 (5H, m), 3,00-4,18 (13H, m), 3,79 (3H, s), 4,28-4,52 (2H, m), 4,96-5,24 (4H, m), 6,70-6,80 (1H, b), 6,86 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 6,92-7,17 (1H, b), 7,24 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,41 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,52 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,17 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,22 (2H, d, $J=8,7$ Hz).

(4) (2S,4S)-4-merkaptó-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[3-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinopropanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (1,39 g), která byla získána v kroku (3), a anisolu (1,87 ml) byla dodána kyselina trifluorooctová (6,63 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (302 μl) při ochlazování ledem, následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl promyt směsí etheru a hexanu, následně byl rozpuštěn v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok byl promyt nasyceným vodným roztokem bikarbonátu sodného, vodou a nasyceným solným roztokem, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrován při sníženém tlaku, čímž bylo získáno 1,21 g cílové sloučeniny ve formě bezbarvé amorfnní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3316, 1708, 1649, 1607, 1521, 1439, 1405, 1373, 1346, 1285.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,60-2,40 (4H, m), 2,60-2,80 (1H, m), 3,05-4,62 (12H, m), 5,02-5,28 (4H, m), 7,47-7,68 (4H, m), 8,15-8,28 (4H, m).

Odkaz 16

(2S, 4S)-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[3-[[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetylaminolazetidín-1-ylkarboxyl]pyrrolidin

(1) t-butyl-3-[[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetylaminol-1-azetidínkarboxylát

Do roztoku z t-butyl-3-(aminoacetylaminol)-1-azetidínkarboxylátu (785 mg) v tetrahydrofuranu (13 ml) byl dodán roztok z 4-nitrobenzyl-[(4-nitrobenzyloxy)karboxyliminopyrazol-1-yl-methyl]karbamátu (1,42 g) v tetrahydrofuranu (12 ml) při ochlazování ledem, směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Do reakční směsi byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodou, vodným roztokem hydrogensíranu draselného a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl překrystalizován z diisopropyletheru, následovalo promytí, čímž bylo získáno 1,94 g cílové sloučeniny ve formě bezbarvých krystalů.

Bod tání: 99 °C až 101 °C.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3316, 1744, 1683, 1643, 1626, 1610, 1549, 1524, 1496.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 3,73 (2H, dd, $J=9,5, 5,1$ Hz), 4,09 (2H, d, $J=5,2$ Hz), 4,23 (2H, dd, $J=9,5, 7,8$ Hz), 4,53-4,67 (1H, m), 5,22 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,69 (1H, d, $J=6,9$ Hz), 7,54 (4H, d, $J=8,2$ Hz), 8,22 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 8,25 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 8,90 (1H, t, $J=5,2$ Hz), 11,65 (1H, s).

(2) 3-[[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetylaminolazetidíntrifluoroacetát

Do roztoku ze sloučeniny (1,92 g), která byla získána v kroku (1), v bezvodém dichloromethanu (10 ml) byla dodána kyselina trifluorooctová (5 ml) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla promíchávána po dobu 1 hodiny, následovala koncentrace při sníženém tlaku. Zbytek byl promyt směsí hexanu a etheru, následovalo odpařování rozpouštědla, čímž bylo získáno 2,78 g cílové

sloučeniny. Získaná látka byla uschována pro následné kroky zpracování bez čištění.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3316, 1756, 1679, 1609, 1599, 1526, 1441, 1393, 1350.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz DMSO- d_6) δ ppm: 3,82-4,20 (6H, m), 4,50-4,70 (1H, m), 5,20 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,61 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,71 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,24 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 8,27 (2H, d, $J=8,3$ Hz).

(3) (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[3-[[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetylaminolazetidín-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (1,43 g) v bezvodém acetonitrilu (22 ml) byl dodán N,N-karbonyldimidazol (545 mg). Výsledná směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (581 μ l) a roztok ze sloučeniny (2,78 g), která byla získána v kroku (2), v bezvodém acetonitrilu (23 ml), směs byla promíchávána při pokojové teplotě přes noc. Do reakční směsi byl dodán dichloromethan. Výsledná směs byla promyta vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a následně zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku, čímž bylo získáno 2,57 g cílové sloučeniny ve formě bezbarvé amorfnní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3313, 1738, 1706, 1645, 1626, 1609, 1555, 1522, 1438, 1405, 1378, 1347, 1320, 1291, 1250.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,89-2,07 (1H, m), 2,29-2,42 (1H, m), 3,00-3,17 (1H, m), 3,23-3,38 (1H, m), 3,68-4,47 (13H, m), 4,47-4,80 (1H, m), 5,04-5,33 (6H, m), 6,85 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,18-7,30 (2H, m), 7,39-7,58 (6H, m), 8,14-8,28 (6H, m), 8,91 (1H, t, $J=5,0$ Hz), 11,66 (1H, s).

(4) (2S,4S)-4-merkaptó-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[3-[[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetylaminolazetidín-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (2,53 g), která byla získána v kroku (3),

a anisolu (2,87 ml) byla dodána kyselina trifluorooctová (10,17 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (463 μ l) při ochlazování ledem, následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl promyt směsí etheru a hexanu a následně rozpuštěn v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok byl promyt nasyceným vodným roztokem bikarbonátu sodného, vodou a nasyceným solným roztokem, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrován odpařováním při sníženém tlaku, čímž bylo získáno 2,16 g cílové sloučeniny ve formě bezbarvé látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3315, 1737, 1707, 1645, 1626, 1609, 1554, 1522, 1496, 1434, 1405, 1377, 1347, 1321, 1291.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,90-2,08 (2H, m), 2,53-2,65 (1H, m), 3,20-3,48 (2H, m), 3,75-4,82 (9H, m), 5,03-5,37 (6H, m), 7,43-7,58 (6H, m), 8,15-8,29 (6H, m), 8,91 (1H, t, $J=5,0$ Hz), 11,66 (1H, s).

Odkaz 17

(2S,4S)-4-merkaptó-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[3-[3-[2,3-di-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]propanoylamino]azetidín-1-ylkarbonyl]pyrrolidín

(1) t-butyl-3-[[3-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]propanoylamino]-1-azetidínkarboxylát

Do roztoku z t-butyl-3-(3-aminopropionylamino)-1-azetidínkarboxylátu (545 mg) v tetrahydrofuranu (15 ml) byl dodán roztok z 4-nitrobenzyl-[(4-nitrobenzyloxy)karbonyl]iminopyrazol-1-yl-methylkarbamátu v tetrahydrofuranu (15 ml) při ochlazování ledem, následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Do reakční směsi byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodou, vodným roztokem hydrogensíranu draselného a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (ethylacetát), čímž se získalo 1,28 g cílové sloučeniny ve formě bezbarvé amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3333, 1739,

1701, 1645, 1609, 1567, 1523, 1496, 1478, 1414, 1379, 1368, 1347.
Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:
1,42 (9H, s), 2,52 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,68-3,81 (4H, m), 4,23
(2H, dd, J=9,3, 7,8 Hz), 4,57-4,73 (1H, m), 5,22 (2H, s), 5,29
(2H, s), 6,58 (1H, d, J=6,6 Hz), 7,48-7,58 (4H, m), 8,17-8,27
(4H, m), 8,92 (1H, t, J=5,9 Hz), 11,72 (1H, s).

(2) 3-[3-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]propanoylamino]-
azetidin-trifluoroacetát

Do roztoku ze sloučeniny (1,25 g), která byla získána v kroku (1), v bezvodém dichloromethanu (6 ml) byla dodána kyselina tri-fluorooctová (3 ml) při ochlazování ledem, následovalo promíchá-vání po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla následně zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl promyt směsí hexanu a etheru a rozpouštědlo bylo následně oddestilováno, čímž se získalo 1,86 g cílové sloučeniny. Získaná sloučenina byla uscho-vána pro následné kroky zpracování bez čištění.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3216, 1755, 1678, 1609, 1525, 1456, 1412, 1381, 1350, 1322, 1205, 1145.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, DMSO- d_6 + D $_2$ O) δ ppm: 2,42 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 3,56 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 3,93 (2H, dd, $J=11,2, 7,8$ Hz), 4,08 (2H, dd, $J=11,2, 8,3$ Hz), 4,50-4,67 (1H, m), 5,20 (2H, s), 5,35 (2H, s), 7,63 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,68 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 8,24 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 8,27 (2H, d, $J=6,8$ Hz).

(3) (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-
-2-[[3-[3-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]propanoyl-
aminolazetidin-1-yl]karbonyl]pyrrolidin

Do roztoku z (2S, 4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (909 mg) v bezvodém acetonitrilu (13 ml) byl dodán N,N-karbonyldimidazol (346 mg), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (338 µl) a roztok ze sloučeniny (1,68 g), která byla získána v kroku (2), v bezvodém acetonitrilu (15 ml), směs byla promíchávána při pokojové teplotě přes noc. Do reakční směsi byl dodán dichloromethan. Výsledná směs byla promyta vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena

bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (ethylacetát - methanol), čímž bylo získáno 1,88 g cílové sloučeniny ve formě bezbarvé amorfnní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3330, 1737, 1709, 1644, 1609, 1567, 1522, 1432, 1406, 1379, 1346, 1320, 1252.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,85-2,08 (1H, m), 2,28-2,58 (3H, m), 3,00-3,17 (1H, m), 3,23-3,37 (1H, m), 3,62-4,01 (10H, m), 4,07-4,28 (2H, m), 4,32-4,46 (1H, m), 4,60-4,83 (1H, m), 5,06-5,32 (6H, m), 6,85 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,18-7,32 (2H, m), 7,38-7,60 (6H, m), 8,16-8,28 (6H, m), 8,80-8,92 (1H, m), 11,72 (1H, s).

(4) (2S,4S)-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[[[3-[3-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]propanoylamino]azetidín-1-yl]karbonyl]pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (1,88 g), který byla získána v kroku (3), a anisolu (2,1 ml) byla dodána kyselina trifluorooctová (7,45 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (339 μl) při ochlazování le-dem, následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl promyt směsí etheru a hexanu a následně rozpuštěn v ethylacetátu. Ethylacetátové roztok byl promyt nasyceným vodným roztokem bikarbonátu sodného, vodou a nasyceným solným roztokem, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrován odpařováním při sníženém tlaku, čímž bylo získáno 1,50 g cílové sloučeniny ve formě bezbarvé amorfnní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3331, 1736, 1709, 1644, 1608, 1567, 1522, 1496, 1432, 1406, 1378, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,90-2,10 (2H, m), 2,45-2,74 (3H, m), 3,20-3,47 (2H, m), 3,67-4,85 (9H, m), 5,05-5,42 (6H, m), 7,43-7,62 (6H, m), 8,15-8,30 (6H, m), 8,80-9,00 (1H, m).

Odkaz 18

(2S,4S)-2-[[[3S]-3-[3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)amino]butanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminobutanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (2,87 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazol (1,25 g), následovalo promíchávání při teplotě 30 °C po dobu 1 hodiny. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (1,68 ml) a roztok z (3S)-3-[3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminobutanoylamino]pyrrolidin-trifluoroacetátu (3,19 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml). Výsledná směs byla ponechána odstát při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku a do zbytku byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta postupně vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (dichloromethan:ethylacetát:methanol), čímž bylo získáno 3,81 g titulní sloučeniny ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3316, 1709, 1647, 1609, 1520, 1440, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,47-2,72 (8H, m), 2,95-3,58 (6H, m), 3,60-4,18 (4H, m), 3,76 (2H, s), 3,80 (3H, s), 4,20-4,62 (2H, m), 4,97-5,28 (4H, m), 5,35-5,60 (1H, m), 6,80-7,02 (2H, m), 7,17-7,35 (2H, m), 7,41-7,60 (4H, m), 8,13-8,33 (4H, m).

(2) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminobutanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (2,38 g), která byla získána v kroku (1), a anisolu (3,30 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (11,60 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (0,53 ml) při ochlazování ledem, následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zředěna 1,2-dichloroethanem a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl promyt postupně hexanem a diethyletherem čeřením. Do zbytku byl dodán ethylacetát a nasycený vodný roztok bikarbonátu sodného, následovalo promíchávání. Jakmile se

oddělila organická vrstva, tato byla promyta postupně vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku, čímž bylo získáno 2,01 g cílové sloučeniny ve formě amorfni látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3319, 1710, 1647, 1608, 1521, 1440, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,84-2,36 (7H, m), 2,54-2,77 (1H, m), 3,12-3,59 (6H, m), 3,62-4,15 (4H, m), 4,24-4,50 (3H, m), 5,00-5,38 (4H, m), 5,46-5,60 (1H, m), 7,45-7,52 (4H, m), 8,16-8,23 (4H, m).

Odkaz 19

(2S,4S)-2-[(3S)-3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol]-3-hydroxybutanoylamino]pyrrolidin-1-karbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-guanidinol]-2-hydroxybutanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (1,62 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) byl dodán N,N'-karbonyldimidazol (0,71 g), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (0,95 ml) a roztok z (3S)-3-[[3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino-2-hydroxypropyl]-karbonylamino]pyrrolidin-trifluoroacetátu (1,62 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml). Výsledná směs byla ponechána odstát při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku, do zbytku byl následně dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta postupně vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (ethylacetát:methanol), čímž bylo získáno 2,70 g cílové sloučeniny ve formě amorfni látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3338, 1709, 1645, 1609, 1570, 1522, 1440, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.52-2.55 (8H, m), 2.98-3.21 (1H, m), 3.23-4.05 (9H, m), 3.76 (2H, s), 4.19-4.62 (2H, m), 4.98-5.36 (6H, m), 6.80-6.97 (2H, m), 7.17-7.38 (2H, m), 7.40-7.59 (6H, m), 8.13-8.28 (6H, m), 8.66-8.78 (1H, m), 11.72 (1H, s).

(2) (2S, 4S)-2-[(3S)-3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol]-2-hydroxybutanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (2,65 g), která byla získána v kroku (1), a anisolu (2,83 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (10 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (0,46 ml) při ochlazování ledem, následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zředěna 1,2-dichloroethanem a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl promyt postupně hexanem a diethyletherem čeřením. Do zbytku byl dodán ethylacetát a nasycený vodný roztok bikarbonátu sodného, následovalo promíchávání. Jakmile byla organická vrstva oddělena, byla tato postupně promyta vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku, čímž bylo získáno 2,34 g cílové sloučeniny ve formě amorfni látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3337, 1735, 1709, 1645, 1609, 1522, 1440, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1,63-2,22 (7H, m), 2,32-2,39 (2H, m), 2,63-2,70 (1H, m),
3,19-3,71 (7H, m), 3,73-4,15 (2H, m), 4,38-4,51 (2H, m),
4,98-5,35 (6H, m), 7,43-7,55 (6H, m), 8,17-8,26 (6H, m),
8,70-8,72 (1H, m), 11,73 (1H, s).

Odkaz 20

(2S, 4S) - 2 - [(3S) - 3 - [(3S, 4S) - 3 - hydroxy - 6 - methyl - 4 - (4 - nitrobenzyloxy -
karbonyl) aminoheptanoylamino] pyrrolidin - 1 - yl] karbonyl] - 4 - merkapt -
- 1 - (4 - nitrobenzyloxykarbonyl) pyrrolidin

(1) (2S, 4S)-2-[(3S)-3-[(3S, 4S)-3-hydroxy-6-methyl-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminoheptanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (2,82 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazol (1,23 g), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán roztok z (3S)-3-[(3S,4S)-3-hydroxy-6-methyl-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminoheptanoylamino]pyrrolidinu (2,67 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml). Reakční směs byla upravena podobným způsobem, který je popsán v odkazu 18-(1), čímž bylo získáno 3,12 g cílové sloučeniny ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3317, 1710, 1645, 1609, 1522, 1440, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,81-1,08 (6H, m), 1,18-1,50 (1H, m), 1,51-2,60 (10H, m), 2,98-4,10 (10H, m), 3,78 (2H, s), 3,81 (3H, s), 4,27-4,62 (2H, m), 4,80-5,36 (4H, m), 6,77-7,03 (2H, m), 7,11-7,33 (2H, m), 7,36-7,57 (4H, m), 8,08-8,30 (4H, m).

(2) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[(3S,4S)-3-hydroxy-6-methyl-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminoheptanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (3,10 g), která byla získána v kroku (1), a anisolu (3,90 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (13,90 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (0,64 ml) při ochlazování ledem. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 18-(2), čímž bylo získáno 2,66 g cílové sloučeniny ve formě amorfni látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3311, 1710, 1645, 1607, 1522, 1440, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,84-0,95 (6H, m), 1,24-1,38 (1H, m), 1,57-1,68 (2H, m), 1,83-2,72 (8H, m), 3,21-3,72 (5H, m), 3,78-4,15 (6H, m), 4,41-4,52 (2H, m), 4,88-5,30 (4H, m), 7,41-7,52 (4H, m), 8,14-8,23 (4H, m).

Odkaz 21

(2S,4S)-2-[(3S)-3-[(3S,4S)-5-cyklohexyl-3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminopentanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin



(1) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[(3S,4S)-5-cyklohexyl-3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminopentanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (1,47 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazol (0,59 g), následovalo promíchávání při teplotě 30 °C po dobu 1 hodiny. Do reakční směsi byl dodán roztok z (3S)-3-[(3S,4S)-5-cyklohexyl-3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminopentanoylamino]pyrrolidinu (1,38 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml). Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 18-(1), čímž bylo získáno 2,43 g cílové sloučeniny ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3310, 1710, 1644, 1609, 1522, 1444, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,77-0,99 (2H, m), 1,07-1,43 (6H, m), 1,50-1,90 (7H, m), 2,04-2,50 (6H, m), 3,02-4,02 (8H, m), 3,77 (2H, s), 3,79 (3H, s), 4,32-4,51 (2H, m), 4,85-5,36 (5H, m), 6,85-7,30 (5H, m), 7,40-7,52 (4H, m), 8,13-8,24 (4H, m).

(2) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[(3S,4S)-5-cyklohexyl-3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminopentanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (2,30 g), která byla získána v kroku (1), a anisolu (2,80 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (9,90 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (0,47 ml) při ochlazování ledem. Reakční směs byla následně upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 18-(2), čímž bylo získáno 2,02 g cílové sloučeniny ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3312, 1710, 1644, 1608, 1522, 1445, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,77-1,00 (2H, m), 1,07-1,43 (6H, m), 1,51-1,97 (8H, m), 2,11-2,72 (5H, m), 3,20-4,23 (10H, m), 4,39-4,52 (2H, m), 4,87-5,39 (5H, m), 7,42-7,52 (4H, m), 8,14-8,24 (4H, m).

Odkaz 22

(1) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[(3R,4S)-3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)amino-5-fenylpentanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (2,23 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazolu (0,97 g), následovalo promíchávání při teplotě 30 °C po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán roztok z (3S)-3-[(3R,4S)-3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)amino-5-fenylpentanoylamino]pyrrolidinu (2,28 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml). Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 18-(1), čímž bylo získáno 2,14 g cílové sloučeniny ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3314, 1700, 1645, 1609, 1522, 1441, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,55-2,58 (7H, m), 2,79-3,57 (7H, m), 3,60-4,10 (4H, m), 3,75 (2H, s), 3,79 (3H, s), 4,22-4,63 (3H, m), 4,88-5,37 (5H, m), 6,80-6,95 (2H, m), 7,08-7,65 (11H, m), 8,10-8,36 (4H, m).

(2) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[(3R,4S)-3-hydroxy-4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)amino-5-fenylpentanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (2,10 g), která byla získána v kroku (1), a anisolu (2,57 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (9,10 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (0,42 ml) při ochlazování ledem. Reakční směs byla následně upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 18-(2), čímž bylo získáno 1,95 g cílové sloučeniny ve formě prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3312, 1699, 1655, 1644, 1607, 1522, 1441, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,62-1,86 (2H, m), 1,90-2,38 (3H, m), 2,45-2,86 (2H, m), 2,98-3,98 (14H, m), 4,16-4,60 (2H, m), 4,87-5,25 (4H, m), 7,09-7,65 (9H, m), 8,07-8,25 (4H, m).

Odkaz 23

(2S,4S)-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[[4-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinomethylcyklohexyl]karbonylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

(1) (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[[4-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinomethylcyklohexyl]karbonylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (0,98 g) v bezvodém acetonitrilu (10 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazol (0,39 g), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (0,96 ml) a roztok z (3S)-3-[[4-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinomethylcyklohexyl]karbonylaminolpyrrolidin-2-trifluoroacetátu (1,90 g) v bezvodém acetonitrilu (15 ml). Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 18-(1), čímž bylo získáno 2,10 g cílové sloučeniny ve formě amorfni látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3389, 2933, 1717, 1656, 1608, 1522, 1440, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,70-1,06 (2H, m), 1,08-2,25 (12H, m), 2,36-2,57 (1H, m), 3,82-4,07 (9H, m), 3,77 (2H, s), 3,80 (3H, s), 4,30-4,58 (2H, m), 4,88-5,43 (6H, m), 6,81-6,95 (2H, m), 7,20-7,32 (2H, m), 7,38-7,66 (6H, m), 8,12-8,39 (6H, m), 9,22-9,60 (2H, m).

(2) (2S,4S)-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[[4-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinomethylcyklohexyl]karbonylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (2,09 g), která byla získána v kroku (1), a anisolu (2,07 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluoroctová (7,34 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (0,34 ml) při ochlazování ledem. Reakční směs byla následně upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 18-(2), čímž bylo získáno 1,78 g cílové sloučeniny ve formě amorfni látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3392, 2933, 1717, 1647, 1608, 1522, 1441, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:
 0,87-0,99 (2H, m), 1,34-1,44 (2H, m), 1,62-2,23 (9H, m),
 2,63-2,73 (1H, m), 3,15-3,64 (4H, m), 3,68-4,20 (7H, m),
 4,41-4,55 (2H, m), 4,95-5,51 (6H, m), 7,43-7,57 (6H, m),
 8,15-8,29 (6H, m), 9,29-9,50 (2H, m).

Odkaz 24

(2S,4S)-4-merkaptó-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[[4-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinobenzoyl]aminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

(1) (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[[4-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinobenzoyl]aminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (0,62 g), 4-dimethylaminopyridinu (0,42 g) a (3S)-3-[[4-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinobenzoyl]aminolpyrrolidin-hydrochloridu (0,75 g) v bezvodém N,N-dimethylformamidu (35 ml) byl dodán 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimid-hydrochlorid (0,32 g) a 1-hydroxybenzotriazol (0,22 g) a výsledná směs byla ponechána odstát přes noc při teplotě 0 °C. Do reakční směsi byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta postupně vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a následně zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (ethylacetát:methanol), čímž bylo získáno 0,77 g cílové sloučeniny ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3396, 1729, 1713, 1655, 1609, 1522, 1439, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:
 1,53-2,62 (7H, m), 3,00-4,25 (11H, m), 4,36-4,52 (1H, m),
 4,62-5,43 (6H, m), 6,75-7,00 (2H, m), 7,08-7,60 (10H, m),
 7,62-8,36 (8H, m), 9,12-9,70 (2H, m).

(2) (2S,4S)-4-merkaptó-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[[4-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinobenzoyl]aminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (1,05 g), která byla získána v kroku (1), a anisolu (1,11 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluoroctová (3,90 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (0,18 ml) při ochlazování ledem. Reakční směs byla následně upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 18-(2), čímž bylo získáno 0,91 g cílové sloučeniny ve formě žlutého prášku.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3330, 1762, 1703, 1667, 1609, 1586, 1524.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,89-2,81 (4H, m), 3,27-4,11 (7H, m), 4,40-4,70 (2H, m), 5,05-5,40 (6H, m), 7,27-7,66 (10H, m), 7,92-8,29 (8H, m), 9,65-10,00 (2H, m).

Odkaz 25

(2S,4S)-2-[(3S)-3-[(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-2-methylacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) (3S)-3-[(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-2-methylacetylaminol]-1-pyrrolidinkarboxylát

Do roztoku z t-butyl-(3S)-3-[(2S)-2-amino-2-methylacetylaminol]-1-pyrrolidinkarboxylátu (713 mg) v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml) byl dodán roztok z 4-nitrobenzyl-[(4-nitrobenzyloxy)-karbonylimino-pyrazol-1-ylmethyl]karbamátu (1,18 g) v tetrahydrofuranu (15 ml). Výsledná směs byla následně upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(1), čímž bylo získáno 1,62 g cílové sloučeniny ve formě amorfní látky.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,38-1,50 (12H, m), 1,60-1,87 (1H, m), 2,02-2,20 (1H, m), 3,12-3,30 (1H, b), 3,30-3,50 (2H, b), 3,53-3,65 (1H, m), 4,33-4,46 (1H, m), 4,48-4,63 (1H, m), 5,21 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,50-6,75 (1H, b), 7,48-7,61 (4H, m), 8,18-8,29 (4H, m), 8,73 (1H, d, $J=6,6$ Hz), 11,67 (1H, s).

(2) (3S)-3-[(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-2-methylacetylaminolpyrrolidin-trifluoroacetát

Do roztoku ze sloučeniny (1,59 g), která byla získána v kroku

(1), v bezvodém dichloromethanu (6 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (3 ml) při ochlazování ledem. Reakční směs byla následně upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(2), čímž byla získána cílová sloučenina. Získaná látka byla uchována pro použití v následných reakcích bez oddělení.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1750, 1673, 1623, 1611, 1557, 1525, 1433, 1416, 1381.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,47 (3H, d, $J=6,9$ Hz), 2,03-2,43 (2H, m), 3,18-3,60 (4H, m), 4,52-4,72 (2H, m), 5,25 (2H, s), 5,33 (2H, s), 7,53 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 7,56 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 8,16-8,34 (5H, m), 8,93-9,10 (1H, b), 9,40-9,58 (1H, b).

(3) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-guanidinol-2-methylacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (1,13 g) v bezvodém acetonitrilu (10 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazol (430 mg), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (0,42 ml) a roztok ze sloučeniny (2,26 g), která byla získána v kroku (2), v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml). Reakční směs byla následně upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(3), čímž byla získána cílová sloučenina (2,06 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3324, 1737, 1709, 1645, 1623, 1610, 1547, 1522, 1436.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,36 (3H, d, $J=7,0$ Hz), 1,65-2,18 (2H, m), 2,32-2,50 (1H, m), 3,00-3,21 (1H, m), 3,26-3,55 (3H, m), 3,65-4,04 (3H, m), 4,04-4,25 (3H, m), 4,98-5,34 (8H, m), 6,82-6,90 (2H, m), 7,00-7,10 (1H, m), 7,17-7,30 (2H, m), 7,37-7,58 (6H, m), 8,08-8,28 (6H, m), 9,00 (1H, d, $J=6,8$ Hz), 11,64 (1H, s).

(4) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-guanidinol-2-methylacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (2,01 g), která byla získána v kroku (3),

a anisolu (2,21 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (7,85 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (358 µl) při ochlazování ledem. Reakční směs byla následně upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(4), čímž bylo získáno 1,71 g cílové sloučeniny ve formě amorfni látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3320, 1737, 1710, 1644, 1624, 1609, 1547, 1522.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,37 (3H, d, $J=6,8$ Hz), 1,65-1,98 (2H, m), 2,00-2,20 (2H, m), 2,56-2,75 (2H, m), 3,17-3,59 (4H, m), 3,65-4,20 (3H, m), 4,35-4,65 (3H, m), 5,00-5,37 (6H, m), 7,00-7,13 (1H, m), 7,37-7,60 (6H, m), 8,10-8,30 (6H, m), 8,99 (1H, d, $J=6,7$ Hz), 11,64 (1H, s).

Odkaz 26

(2S,4S)-2-[3-[(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-2-methylacetylaminolazetidín-1-ylkarbonyl]-4-merkaptó-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) t-butyl-3-[(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-2-methylacetylaminol-1 azetidinkarboxylát

Do roztoku z t-butyl-3-[(2S)-2-amino-2-methylacetylaminol-1-azetidinkarboxylátu (557 mg) v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml) byl dodán roztok z 4-nitrobenzyl-[(4-nitrobenzyloxy)karbonylimino-pyrazol-1-ylmethyl]karbamátu (974 mg) v tetrahydrofuranu (20 ml). Reakční směs byla následně upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(1), čímž bylo získáno 1,32 g cílové sloučeniny ve formě amorfni látky.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 1,45 (3H, d, $J=7,0$ Hz), 3,65-3,78 (2H, m), 4,12-4,30 (2H, m), 4,50-4,66 (2H, m), 5,19, 5,24 (každé 1H, d, $J=13,5$ Hz), 5,29 (2H, s), 7,10 (1H, d, $J=7,1$ Hz), 7,54 (4H, d, $J=8,4$ Hz), 8,19-8,28 (4H, m), 8,69 (1H, d, $J=6,6$ Hz), 11,64 (1H, s).

(2) 3-[(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-2-methylacetylaminolazetidín-trifluoroacetát

Do roztoku ze sloučeniny (1,27 g), která byla získána v kroku (1), v bezvodém dichloromethanu (6 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluoroctová (3 ml) při ochlazování ledem. Reakční směs byla následně upravena podobným způsobem popsáním v odkazu 16-(2), čímž byla získána cílová sloučenina. Získaná látka byla uchována pro použití v následných reakcích bez oddělení.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3212, 1752, 1674, 1622, 1611, 1559, 1525, 1434.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,34 (3H, d, $J=6,9$ Hz), 3,84-4,22 (4H, m), 4,48-4,68 (2H, m), 5,18, 5,24 (každé 1H, d, $J=13,9$ Hz), 5,38 (2H, s), 7,62 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,70 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,24 (2H, d, $J=5,5$ Hz), 8,27 (2H, d, $J=5,5$ Hz), 8,65-8,87 (2H, b.), 8,93 (1H, d, $J=6,7$ Hz).

(3) (2S,4S)-2-[3-(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol-2-methylacetylaminolazetidin-1-ylkarbonyl]-4-(4-methoxybenzyl)-thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (924 mg) v bezvodém acetonitrilu (15 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazol (352 mg), směs byla promíchávána při pokojové teplotě 1 hodinu. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (343 μl) a roztok ze sloučeniny (1,76 g), která byla získána v kroku (2), v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml). Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsáním v odkazu 16-(3), čímž byla získána cílová sloučenina (1,64 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3319, 1737, 1708, 1644, 1623, 1610, 1522, 1434.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,44 (3H, d, $J=6,9$ Hz), 1,85-2,03 (1H, m), 2,30-2,50 (1H, m), 3,00-3,15 (1H, m), 3,23-3,37 (1H, m), 3,66-4,75 (13H, m), 4,98-5,36 (6H, m), 6,85 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,28-7,58 (9H, m), 8,63-8,80 (6H, m), 8,77 (1H, d, $J=6,7$ Hz), 11,66 (1H, s).

(4) (2S,4S)-2-[3-[(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol-2-methylacetylaminolazetidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (1,62 g), která byla získána v kroku (3), a anisolu (1,81 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (6,42 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (292 µl) při ochlazování ledem. Reakční směs byla následně upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(4), čímž bylo získáno 1,35 g cílové sloučeniny ve formě amorfni látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3321, 1737, 1708, 1645, 1623, 1548, 1522.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,45 (3H, d, $J=7,0$ Hz), 1,88-2,10 (2H, m), 2,46-2,73 (1H, m), 3,18-3,50 (2H, m), 3,75-4,81 (8H, m), 5,02-5,40 (6H, m), 7,39 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,43-7,60 (6H, m), 8,10-8,30 (6H, m), 8,77 (1H, d, $J=6,8$ Hz), 11,66 (1H, s).

Odkaz 27

(2S,4S)-2-[(3S)-3-[(2R)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol-2-methylacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) t-butyl-(3S)-3-[(2R)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol-2-methylacetylaminol-1-pyrrolidinkarboxylát

Do roztoku z t-butyl-(3S)-3-[(2R)-2-amino-2-methylacetylaminol-1-pyrrolidinkarboxylátu (448 mg) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) byl dodán 4-nitrobenzyl-[(4-nitrobenzyloxy)karbonylimino-pyrazol-1-ylmethyl]-karbamát (776 mg) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(1), čímž byla získána cílová sloučenina (1,096 g) ve formě amorfni látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3316, 1739, 1693, 1645, 1623, 1548, 1524.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,45 (12H, s), 1,73-1,88 (1H, m), 2,07-2,21 (1H, m), 3,05-3,25 (1H, b), 3,32-3,50 (2H, b), 3,55-3,66 (1H, m), 4,36-4,47 (1H, m), 4,52-4,64 (1H, m), 6,70 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 7,55 (4H, d, $J=8,8$ Hz), 8,22 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 8,25 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 8,72 (1H, d, $J=5,6$ Hz), 11,65 (1H, s).

(2) (3S)-3-[(2R)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-2-methylacetylaminolpyrrolidin-trifluoroacetát

Do roztoku ze sloučeniny (1,087 g), která byla získána v kroku (1), v bezvodém dichloromethanu (5 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluoroctová (2 ml) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsáním v odkazu 16-(2), čímž byla získána cílová sloučenina. Získaná látka byla uchována pro použití v následných reakcích bez oddělení.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3290, 1739, 1674, 1645, 1625, 1555, 1524.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ ppm: 1,44 (3H, d, $J=6,8$ Hz), 1,88-2,39 (2H, m), 3,20-3,55 (4H, m), 4,47-4,68 (2H, m), 5,13-5,33 (4H, m), 7,25 (2H, d, $J=5,2$ Hz), 7,55 (2H, d, $J=5,2$ Hz), 8,18 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 8,23 (2H, d, $J=8,8$ Hz).

(3) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[(2R)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-2-methylacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (737 mg) v bezvodém acetonitrilu (20 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazol (281 mg), následovalo promíchávání při pokojové teplotě 1 hodinu. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (0,75 ml) a roztok ze sloučeniny (1,157 g), která byla získána v kroku (2), v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml). Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsáním v odkazu 16-(3), čímž byla získána cílová sloučenina (1,394 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3326, 1737, 1709, 1645, 1623, 1610, 1522.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,40 (3H, d, $J=6,9$ Hz), 1,93-2,20 (2H, m), 2,30-2,46 (1H, m), 2,94-3,55 (5H, m), 3,60-3,90 (8H, m), 4,20-4,60 (3H, m), 4,92-5,33 (6H, m), 6,77-6,90 (2H, m), 7,15-7,60 (8H, m), 8,07-8,28 (6H, m).

(4) (2S,4S)-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[(3S)-3-[(2R)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-2-methylacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (1,381 g), která byla získána v kroku (3), a anisolu (1,5 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (4,9 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (0,27 ml) při ochlazování ledem. Reakční směs byla následně upravena podobným způsobem popsáním v odkazu 16-(4), čímž byla získána cílová sloučenina (1,216 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3321, 1736, 1710, 1645, 1624, 1609, 1547, 1522.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,36-1,48 (3H, m), 1,83-2,27 (2H, m), 2,57-2,72 (1H, m), 3,10-3,57 (5H, m), 3,77-3,96 (2H, m), 4,00-4,17 (1H, m), 4,30-4,62 (3H, m), 4,98-5,33 (6H, m), 7,38-7,60 (6H, m), 8,10-8,28 (6H, m).

Odkaz 28

(2S,4S)-2-[3-[(2R)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-2-methylacetylaminolazetidín-1-ylkarbonyl]-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) t-butyl-3-[(2R)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-2-methylacetylaminolazetidín-1-ylkarbonyl]-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku z t-butyl-3-[(2R)-2-amino-2-methylacetylaminol-1-azetidínkarboxylátu (443 mg) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) byl dodán 4-nitrobenzyl-[(4-nitrobenzyloxy)karbonylimino-pyrazol-1-ylmethyl]karbamát (829 mg) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla následně upravena podobným způsobem popsáním v odkazu 16-(1), čímž byla získána cílová sloučenina (0,860 g) ve formě amorfní substance.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,30-1,50 (12H, m), 3,67-3,78 (2H, m), 4,18-4,30 (2H, m), 4,50-4,67 (2H, m), 5,19, 5,25 (každé 1H, d, $J=13,5$ Hz), 5,29 (2H, s), 7,08 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 7,54 (4H, d, $J=8,6$ Hz), 8,23 (2H, d, $J=5,4$ Hz), 8,26 (2H, d, $J=5,4$ Hz), 8,69 (1H, d, $J=7,1$

H₂), 11,64 (1H, s).

(2) 3-[(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino] 2 methylacetylaminolazetidín-trifluoroacetát

Do roztoku ze sloučeniny (846 mg), která byla získána v kroku (1), v bezvodém dichloromethanu (10 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (3 ml) při ochlazování ledem. Reakční směs byla následně upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(2), čímž byla získána cílová sloučenina. Získaná látka byla uchována pro použití v následných reakcích bez oddělení.

Infračervené absorpční spektrum (kapalinná vrstva) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3213, 1758, 1677, 1610, 1600, 1560, 1526.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (3H, d, J=6,9 Hz), 3,70-4,80 (6H, m), 5,20 (2H, s), 5,38 (2H, s), 7,62 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,70 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,20-8,31 (4H, m), 8,60-8,85 (2H, b), 8,92 (1H, d, J=6,6 Hz).

(3) (2S,4S)-2-[3-[(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-2-methylacetylaminolazetidín-1-ylkarbonyl]-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (585 mg) v bezvodém acetonitrilu (10 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazol (223 mg), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (0,57 ml) a roztok ze sloučeniny (1,26 g), která byla získána v kroku (2), v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml). Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(3), čímž byla získána cílová sloučenina (1,047 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3322, 1736, 1708, 1645, 1623, 1610, 1522, 1436, 1406.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,44 (3H, d, J=6,9 Hz), 1,90-2,10 (1H, m), 2,26-2,42 (1H, m), 2,95-3,17 (1H, m), 3,22-3,40 (1H, m), 3,63-4,80 (11H, m), 4,95-5,38 (8H, m), 6,86 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,15-7,63 (8H, m), 7,55 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,10-8,35 (6H, m), 8,72 (1H, d, J=6,8 Hz), 11,65 (1H, s).

(4) (2S,4S)-2-[3-[(2S)-2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol-2-methyl-acetylaminolazetid-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (1,032 g), která byla získána v kroku (3), a anisolu (1,2 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (3,7 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (0,2 ml) při ochlazování ledem. Reakční směs byla následně upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(4), čímž byla získána cílová sloučenina (902 mg) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3323, 1736, 1709, 1645, 1623, 1522, 1496, 1434.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,45 (3H, d, $J=7,1$ Hz), 1,88-2,17 (1H, m), 2,46-2,68 (1H, m), 3,10-3,60 (2H, m), 3,70-4,85 (8H, m), 5,00-5,47 (6H, m), 7,34-7,63 (6H, m), 7,76 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 8,10-8,40 (6H, m), 8,72 (1H, d, $J=6,4$ Hz), 11,65 (1H, s).

Odkaz 29

(2S,4S)-2-[(3S)-3-[2-[1-methyl-2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-guanidinolacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) t-butyl-(3S)-3-[2-[1-methyl-2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-guanidinolacetylaminol-1-pyrrolidinkarboxylát

Do roztoku z t-butyl-(3S)-3-[2-methylaminoacetylaminol-1-pyrrolidinkarboxylátu (669 mg) v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml) byl dodán 4-nitrobenzyl-[(4-nitrobenzyloxy)karbonyl-iminoimidazol-1-ylmethyl]karbamát (1,11 g) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(1), čímž byla získána cílová sloučenina (1,50 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3305, 1759, 1691, 1609, 1523, 1453, 1406, 1367.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9H, s), 1,70-1,88 (1H, m), 2,02-2,33 (1H, m), 3,09 (3H, s), 3,15-3,28 (1H, m), 3,32-3,50 (2H, m), 3,53-3,70 (1H, m), 4,28 (2H, s), 4,37-4,50 (1H, m), 5,27 (4H, s), 7,30-7,47 (1H, b),

7,56 (4H, d, $J=8,6$ Hz), 8,24 (4H, d, $J=8,6$ Hz).

(2) (3S)-3-[2-[1-methyl-2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetylaminol]pyrrolidin-trifluoroacetát

Do roztoku ze sloučeniny (1,48 g), která byla získána v kroku (1), v bezvodém dichloromethanu (8 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (4 ml) při ochlazování ledem. Reakční směs byla následně upravena podobným způsobem popsáním v odkazu 16-(2), čímž byla získána cílová sloučenina. Získaná látka byla uchována pro použití v následných reakcích bez oddělení.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3212, 1777, 1672, 1609, 1524, 1454, 1436.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,77-1,95 (1H, m), 2,05-2,23 (1H, m), 2,93-3,50 (7H, m), 4,05, 4,12 (každé 1H, d, $J=16,5$ Hz), 4,23-4,40 (1H, m), 5,16 (4H, s), 7,59 (4H, d, $J=9,2$ Hz), 8,17 (4H, d, $J=9,2$ Hz), 8,38 (1H, d, $J=6,6$ Hz), 8,70-9,00 (2H, b).

(3) (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-2-[(3S)-3-[2-[1-methyl-2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetylaminol]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (1,05 g) v bezvodém acetonitrilu (10 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazol (401 mg), následovalo promíchávání při pokojové teplotě. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (392 μ l) a roztok ze sloučeniny (2,02 g), která byla získána v kroku (2) v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml). Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsáním v odkazu 16-(3), čímž byla získána cílová sloučenina (1,69 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3393, 3339, 1756, 1705, 1687, 1656, 1609, 1521, 1441.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,60-2,00 (2H, m), 2,03-2,25 (1H, m), 2,40-2,52 (1H, m), 2,97-4,08 (15H, m), 4,23-4,57 (4H, m), 4,90-5,38 (6H, m), 6,80-6,92 (2H, m), 7,10-7,70 (9H, m), 8,08-8,31 (6H, m), 10,85 (1H, b).

(4) (2S,4S)-4-merkapt-2-[(3S)-3-[2-[1-methyl-2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetylaminol]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-1-(4-nitrobenzyloxy)pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (1,66 g), která byla získána v kroku (3), a anisolu (1,83 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (6,49 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (290 µl) při ochlazování ledem. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(4), čímž byla získána cílová sloučenina (1,34 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3327, 1756, 1705, 1687, 1653, 1608, 1521, 1441.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,75-2,27 (3H, m), 2,58-2,75 (1H, m), 3,05-4,55 (15H, m), 4,94-5,38 (6H, m), 7,37-7,62 (7H, m), 8,10-8,33 (6H, m), 10,34 (1H, d, $J=17,8$ Hz).

Odkaz 30

(2S,4S)-2-[3-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-1-methylguanidinolacetylaminolazetidín-1-ylkarbonyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) t-butyl-3-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-1-methylguanidinolacetylaminol]-1-azetidinkarboxylát

Do roztoku z t-butyl-3-[2-methylaminoacetylaminol]-1-azetidínkarboxylátu (670 mg) v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml) byl dodán 4-nitrobenzyl-[(4-nitrobenzyloxy)karbonylimino-pyrazol-1-ylmethyl]karbamát (1,07 g) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(1), čímž byla získána cílová sloučenina (1,22 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3212, 1758, 1702, 1661, 1609, 1563, 1524.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,44 (9H, s), 3,11 (3H, s), 3,70-3,80 (2H, m), 4,20-4,34 (4H, m), 4,50-4,66 (1H, m), 5,27 (2H, s), 7,56 (4H, d, $J=8,6$ Hz), 7,77 (1H, d, $J=6,5$ Hz), 8,25 (4H, d, $J=8,6$ Hz), 10,32-10,47 (1H, b).

(2) 3-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-1-methylguanidinol]-acetylaminolazetidin-trifluoroacetát

Do roztoku ze sloučeniny (1,22 g), která byla získána v kroku (1), v bezvodém dichloromethanu (12 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (6 ml) při ochlazování ledem. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(2), čímž byla získána cílová sloučenina. Získaná látka byla uchována pro použití v následných reakcích bez oddělení.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3215, 1777, 1676, 1609, 1524, 1454, 1435, 1377, 1351.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,03 (3H, s), 3,83-4,01 (2H, m), 4,03-4,18 (4H, m), 4,52-4,70 (1H, m), 5,14 (4H, s), 7,56 (4H, d, $J=8,7$ Hz), 8,15 (4H, d, $J=8,7$ Hz), 8,56-8,82 (3H, m).

(3) (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[3-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-1-methylguanidinol]-acetylaminolazetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (888 mg) v bezvodém acetonitrilu (15 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazol (337 mg), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (330 μl) a roztok ze sloučeniny (1,69 g), která byla získána v kroku (2), v bezvodém tetrahydrofuranu (16 ml). Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(3), čímž byla získána cílová sloučenina (1,59 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3306, 1758, 1705, 1667, 1609, 1521, 1443, 1404.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,86-2,03 (1H, m), 2,32-2,53 (1H, m), 3,00-3,17 (4H, m), 3,22-3,37 (1H, m), 3,67-4,47 (13H, m), 4,55-4,76 (1H, m), 4,95-5,38 (6H, m), 6,80-6,90 (2H, m), 7,10-7,60 (8H, m), 8,12-8,31 (6H, m).

(4) (2S,4S)-2-[3-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-1-methylguanidinolacetylaminolazetidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (1,58 g), která byla získána v kroku (3), a anisolu (1,77 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluoroctová (6,26 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (285 µl) při ochlazování ledem. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(4), čímž byla získána cílová sloučenina (1,30 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3309, 1757, 1705, 1665, 1608, 1522, 1445, 1404.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,87-2,08 (2H, m), 2,53-2,70 (1H, m), 3,05-3,15 (3H, m), 3,21-3,50 (2H, m), 3,75-4,82 (9H, m), 5,00-5,40 (6H, m), 7,38-7,60 (6H, m), 8,12-8,33 (6H, m).

Odkaz 31

(2S,4S)-2-[(3S)-3-[L-[N-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)amidino]prolyl]amino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkapto-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) t-butyl-(3S)-3-[L-[N-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)amidino]prolyl]amino]-1-pyrrolidinkarboxylát

Do roztoku z t-butyl-(3S)-3-(L-prolylamino)-1-pyrrolidinkarboxylátu (963 mg) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) byl dodán roztok 4-nitrobenzyl-[(4-nitrobenzyloxy)karbonylimino-pyrazol-1-ylmethylkarbamátu (1,44 g) v tetrahydrofuranu (15 ml) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(1), čímž byla získána cílová sloučenina (1,88 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3306, 3208, 1754, 1692, 1658, 1606, 1524.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,43 (9H, s), 1,72-2,34 (6H, m), 3,04-3,80 (6H, m), 4,31-4,50 (1H, b), 4,72-4,90 (1H, b), 5,10-5,42 (4H, b), 6,98-7,22 (1H, b), 7,55 (4H, d, $J=8,6$ Hz), 8,24 (4H, d, $J=8,6$ Hz), 10,28-10,60 (1H, b).

(2) (3S)-3-[L-[N-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)amidino]prolyl]amino]pyrrolidin-trifluoroacetát

Do roztoku ze sloučeniny (1,87 g), která byla získána v kroku (1), v bezvodém dichloromethanu (10 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (5 ml) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(2), čímž byla získána cílová sloučenina. Získaná látka byla uchována pro použití v následných reakcích bez oddělení.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3185, 1777, 1671, 1610, 1525, 1455, 1434, 1478.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3 + DMSO-d_6) δ ppm: 1,80 (6H, m), 3,03-3,48 (4H, m), 3,56-3,71 (1H, m), 3,77-3,96 (1H, m), 4,56-4,70 (2H, m), 5,00-5,36 (4H, b), 7,53 (4H, d, $J=8,7$ Hz), 8,17 (4H, d, $J=8,7$ Hz), 8,41 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 9,06-9,30 (1H, b), 10,30-10,56 (1H, b).

(3) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[L-[N-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)amidinolprolyllaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (1,28 g) v bezvodém acetonitrilu (19 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazol (489 mg), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (478 μl) a roztok ze sloučeniny (2,60 g), která byla získána v kroku (1), v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml). Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(3), čímž byla získána cílová sloučenina (2,09 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3339, 1756, 1706, 1687, 1657, 1608, 1522, 1440.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,60-2,32 (7H, m), 2,34-2,50 (1H, m), 2,93-5,40 (23H, m), 6,78-6,90 (2H, m), 7,14-7,61 (9H, m), 8,10-8,32 (6H, m).

(4) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[L-[N-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)amidinolprolyllaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (2,03 g), která byla získána v kroku (3), a anisolu (2,17 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (7,70 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (351 μl) při

ochlazování ledem. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(4), čímž byla získána cílová sloučenina (1,71 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3410, 1755, 1705, 1687, 1655, 1607, 1522, 1496, 1442.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,74-2,32 (8H, m), 2,52-2,73 (1H, m), 3,08-4,54 (11H, m), 4,65-5,40 (7H, m), 7,13-7,28 (1H, m), 7,40-7,60 (6H, m), 8,12-8,33 (6H, m).

Odkaz 32

(2S,4S)-2-[(3S)-3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol]butanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) t-butyl-(3S)-3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol]butanoylamino]-1-pyrrolidinkarboxylát

Do roztoku z t-butyl-(3S)-3-(4-aminobutanoylamino)-1-pyrrolidin-karboxylátu (1,36 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) byl dodán 4-nitrobenzyl-[(4-nitrobenzyloxy)karbonylimino-pyrazol-1-ylmethyl]karbamát (1,60 g) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla následně upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(1), čímž byla získána cílová sloučenina (2,50 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3335, 1737, 1693, 1645, 1609, 1573, 1524, 1412, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9H, s), 1,70-2,21 (4H, m), 2,25 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 3,15-3,53 (5H, m), 3,62 (1H, dd, $J=11,3, 6,5$ Hz), 4,34-4,51 (1H, m), 5,19-5,29 (4H, m), 6,32-6,35 (1H, m), 7,54 (4H, d, $J=8,6$ Hz), 8,20-8,27 (4H, m), 8,47 (1H, t, $J=5,7$ Hz), 11,80 (1H, s).

(2) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol]butanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-(4-methoxybenzyl)-thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku ze sloučeniny (2,50 g), která byla získána v kroku (1), v bezvodém dichloromethanu (25 ml) byla po kapkách dodána

kyselina trifluorooctová (15 ml) při ochlazování ledem, následovalo promíchávání při stejné teplotě po dobu 15 minut a při pokojové teplotě po dobu dalších 15 minut. Reakční směs byla zředěna 1,2-dichloroethanem a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl promyt postupně hexanem a diethyletherem čerpením, rozpouštědlo bylo následně oddestilováno, čímž byl získán surový (3S)-3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol]butanoylamino]pyrrolidin-trifluoroacetát (2,55 g). Získaná látka byla uchována pro použití v následných reakcích bez oddělení.

Na druhé straně, do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (1,66 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazol (0,72 g), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (1,30 mg) a roztok z (3S)-3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol]butanoylamino]pyrrolidin-trifluoroacetátu (2,55 g), který byl získán v předešlém kroku, v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) a směs byla ponechána odstát při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku, do zbytku byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta postupně vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (ethylacetát:methanol), čímž byla získána cílová sloučenina (2,56 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3335, 1709, 1644, 1609, 1572, 1522, 1437, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,73-2,27 (7H, m), 2,39-2,52 (1H, m), 2,98-3,18 (1H, m), 3,28-4,10 (11H, m), 3,35 (2H, s), 4,20-4,56 (2H, m), 4,95-5,36 (6H, m), 6,31-6,87 (3H, m), 7,21-7,68 (8H, m), 8,14-8,25 (6H, m), 8,41-8,50 (1H, m), 11,79 (1H, d, $J=14,8$ Hz).

(3) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol]butanoylamino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (2,50 g), která byla získána v kroku (2), a anisolu byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (9,60

m) a kyselina trifluoromethansulfonová (0,66 ml) při ochlazování ledem. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(4). čímž byla získána cílová sloučenina (2,15 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3337, 1734, 1709, 1645, 1608, 1522, 1440, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,75-2,28 (7H, m), 2,62-2,70 (1H, m), 3,21-3,91 (9H, m), 3,98-4,15 (1H, m), 4,38-4,56 (2H, m), 5,03-5,35 (6H, m), 6,34-7,10 (1H, m), 7,27-7,56 (6H, m), 8,16-8,26 (6H, m), 8,42-8,48 (1H, m), 11,80 (1H, d, $J=12,2$ Hz).

Odkaz 33

(2S,4S)-2-[3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]butanoylamino]azetidin-1-ylkarbonyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) t-butyl-[3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]butanoylamino]-1-azetidinkarboxylát

Do roztoku z t-butyl-3-(4-aminobutanoylamino)-1-azetidinkarboxylátu (0,89 g) z bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) byl dodán 4-nitrobenzyl-[(4-nitrobenzyloxy)karbonylimino-pyrazol-1-ylmethyl]-karbamát (1,45 g) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(1), čímž byla získána cílová sloučenina (1,95 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3336, 1737, 1699, 1645, 1609, 1572, 1524, 1414, 1380, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,39 (9H, s), 1,88-1,95 (2H, m), 2,25-2,29 (2H, m), 3,53 (2H, dd, $J=12,5$, 6,1 Hz), 3,81 (2H, dd, $J=9,2$, 5,3 Hz), 4,20-4,24 (2H, m), 4,66-4,75 (1H, m), 5,23-5,30 (4H, m), 7,40 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,53-7,57 (4H, m), 8,20-8,27 (4H, m), 8,51 (1H, t, $J=6,1$ Hz), 11,81 (1H, s).

(2) (2S,4S)-2-[3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]butanoylamino]azetidin-1-ylkarbonyl]-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku ze sloučeniny (1,90 g), která byla získána v kroku (1), v bezvodém dichloromethanu (20 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (10 ml) při ochlazení ledem, následovalo promíchávání při stejné teplotě po dobu 10 minut a následně při pokojové teplotě po dobu dalších 10 minut. Reakční směs byla zředěna 1,2-dichloroethanem a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl promyt postupně hexanem a diethyletherem čerpením, rozpouštědlo bylo oddestilováno, čímž byl získán surový 3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol]butanoylamino]azetidín-trifluoroacetát (1,93 g). Získaná látka byla uchována pro použití v následné reakci bez oddělení.

Na druhé straně, do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (1,30 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (25 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazolu (0,56 g), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (1,01 ml) a roztok z 3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol]butanoylamino]azetidín-trifluoroacetátu (1,93 g), který byl získán v předchozím kroku, v bezvodém tetrahydrofuranu (25 ml). Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 32 (2), čímž byla získána cílová sloučenina (2,20 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3338, 1709, 1644, 1609, 1574, 1522, 1433, 1346.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,70-2,00 (3H, m), 2,18-2,42 (3H, m), 3,04-3,13 (1H, m), 3,24-3,33 (1H, m), 3,44-3,52 (2H, m), 3,71-4,00 (3H, m), 3,72 (2H, s), 3,79 (3H, m), 4,10-4,41 (3H, m), 4,65-4,78 (1H, m), 5,04-5,34 (6H, m), 6,80 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,10-7,27 (3H, m), 7,35-7,55 (6H, m), 8,17-8,26 (6H, m), 8,45-8,53 (1H, m), 11,81 (1H, s).

(3) (2S,4S)-2-[3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol]butanoylamino]azetidín-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (2,10 g), která byla získána v kroku (2), a anisolu (2,38 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (8,50 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (0,58 ml)

při ochlazování ledem. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(4), čímž byla získána cílová sloučenina (1,90 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3337, 1733, 1709, 1645, 1608, 1522, 1433, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,87-2,07 (5H, m), 2,17-2,34 (2H, m), 2,50-2,72 (1H, m), 3,20-3,55 (4H, m), 3,91-4,27 (4H, m), 4,29-4,53 (1H, m), 4,63-4,83 (1H, m), 5,05-5,36 (6H, m), 7,27-7,56 (7H, m), 8,18-8,26 (6H, m), 8,46-8,54 (1H, m), 11,81 (1H, s).

Odkaz 34

(2S,4S)-2-[3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-3-hydroxybutanoylamino]azetidín-1-ylkarbonyl]-4-merkaptó-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidín

(1) t-butyl-3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-3-hydroxybutanoylamino]-1-azetidínkarboxylát

Do roztoku z t-butyl-3-(4-aminohydroxybutanoylamino)-1-azetidínkarboxylátu (1,01 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) byl dodán 4-nitrobenzyl-[(4-nitrobenzyloxy)karbonylimino-pyrazol-1-ylmethyl]karbamát (1,55 g) při ochlazování ledem. Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(1), čímž byla získána cílová sloučenina (2,10 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3336, 1737, 1699, 1647, 1609, 1570, 1524, 1414, 1380, 1367, 1348.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,42 (9H, s), 2,40 (2H, d, $J=6,0$ Hz), 3,45-3,52 (1H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,73-3,77 (2H, m), 4,10-4,25 (3H, m), 4,58-4,66 (1H, m), 4,94 (1H, d, $J=3,1$ Hz), 5,22 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,94 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,54-7,56 (4H, m), 8,20-8,26 (4H, m), 8,73 (1H, t, $J=5,5$ Hz), 11,74 (1H, s).

(2) (2S,4S)-2-[3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-3-hydroxybutanoylamino]azetidín-1-ylkarbonyl]-4-(4-methoxybenzyl)-thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidín

Do roztoku ze sloučeniny (2,00 g), která byla získána v kroku

(1), v bezvodém dichloromethanu (20 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (10 ml) při ochlazování ledem, následovalo promíchávání při stejné teplotě po dobu 10 minut a při pokojové teplotě po dobu dalších 20 minut. Reakční směs byla zředěna 1,2-dichloroethanem a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl promyt postupně hexanem a diethyletherem čerpením, následovalo odpařování rozpouštědla, čímž byl získán surový [3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-guanidino]-3-hydroxybutanoylamino]azetidin-trifluoroacetát (2,04 g). Získaná látka byla uchována pro použití v následném kroku bez oddělení.

Na druhé straně, do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (1,30 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) byl dodán N,N'-karbonyldiimidazol (0,60 g), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (0,78 ml) a roztok z [3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-3-hydroxybutanoylamino]azetidin-trifluoroacetátu (2,04 g), který byl získán v předchozím kroku, v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml). Výsledná směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 32-(2), čímž byla získána cílová sloučenina (2,02 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3335, 1708, 1644, 1609, 1570, 1522, 1440, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,86-2,05 (1H, m), 2,32-2,49 (4H, m), 3,04-3,13 (1H, m), 3,25-3,32 (1H, m), 3,40-3,51 (1H, m), 3,59-3,98 (4H, m), 3,72 (2H, s), 3,79 (3H, s), 4,09-4,25 (3H, m), 4,34-4,51 (1H, m), 4,61-4,75 (1H, m), 5,03-5,34 (6H, m), 6,85 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,00-7,28 (3H, m), 7,42-7,55 (6H, m), 8,17-8,25 (6H, m), 8,71-8,72 (1H, m), 11,73 (1H, s).

(3) (2S,4S)-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-[[3-[4-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-3-hydroxybutanoylamino]-azetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (2,00 g), která byla získána v kroku (2), a anisolu (2,20 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (7,70 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (0,35 ml)

při ochlazování ledem. Reakční směs byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 16 (4), čímž byla získána cílová sloučenina (1,75 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3339, 1735, 1709, 1645, 1609, 1522, 1440, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,93-2,05 (2H, m), 2,34-2,42 (2H, m), 2,58-2,64 (1H, m), 3,24-3,50 (3H, m), 3,63-3,68 (1H, m), 3,81-4,47 (7H, m), 4,65-4,91 (2H, m), 5,05-5,30 (6H, m), 7,00-7,31 (1H, m), 7,47-7,55 (6H, m), 8,18-8,26 (6H, m), 8,71-8,73 (1H, m), 11,73 (1H, s).

Odkaz 35

(2S,4S)-2-[(3S)-3-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-acetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) t-butyl-(3S)-3-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]-acetylaminol-1-pyrrolidinkarboxylát

Do roztoku z t-butyl-(3S)-3-(2-aminoacetylaminol-1-pyrrolidin-karboxylátu (3,07 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (45 ml) byl přidán roztok z 4-nitrobenzyl-[(4-nitrobenzyloxy)karbonyliminopyrazol-1-ylmethyl]karbamátu (5,38 g) v tetrahydrofuranu (35 ml) při ochlazování ledem, následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Do reakční směsi byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodou, vodným roztokem hydrogensíranu draselného a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a následně zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (ethylacetát:dichloromethan), čímž byla získána cílová sloučenina (7,82 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3308, 1740, 1691, 1646, 1626, 1554, 1524.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9H, s), 1,68-1,92 (1H, m), 2,03-2,22 (1H, m), 3,10-3,30 (1H, b), 3,30-3,50 (2H, b), 3,56-3,67 (1H, m), 4,08 (2H, d, $J=5,1$ Hz), 4,37-4,51 (1H, m), 5,22 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,30-6,40 (1H, m), 7,48-7,60 (4H, m), 8,17-8,30 (4H, m),

8,88-8,98 (1H, m), 11,65 (1H, s).

(2) (3S)-3-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetylaminolpyrrolidin-trifluoroacetát

Do roztoku ze sloučeniny (7,82 g), která byla získána v kroku (1), v bezvodém dichloromethanu (10 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (5 ml) při ochlazování ledem, následovalo promíchávání po dobu 4 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl promyt směsí hexanu a etheru, rozpouštědlo bylo oddestilováno, čímž bylo získáno 1,00 g cílové sloučeniny. Získaná sloučenina byla uschována pro použití v následné reakci bez čištění.

Infračervené absorpční spektrum (kapalinná vrstva) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 1757, 1676, 1610, 1598, 1526, 1440.

Nukleární magnetická rezonanční spektrum (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,72-1,90 (1H, m), 2,03-2,21 (1H, m), 2,90-3,07 (1H, m), 3,12-3,46 (3H, m), 3,99 (2H, s), 4,20-4,38 (1H, m), 5,20 (2H, s), 5,39 (2H, s), 7,61 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,71 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,24 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 8,27 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 8,40 (1H, d, $J=6,3$ Hz).

(3) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do roztoku z (2S,4S)-4-(4-methoxybenzyl)thio-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-L-prolinu (5,38 g) v bezvodém acetonitrilu (70 ml) byl dodán N,N-karbonyldiimidazol (2,04 g), následovalo promíchávání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Do reakční směsi byl dodán N,N-diisopropylethylamin (2,0 ml) a roztok ze sloučeniny (11,00 g), která byla získána v kroku (2), v bezvodém acetonitrilu (35 ml), směs reagovala přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Do zbytku byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a následně zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (ethylacetát:methanol), čímž byla získána cílová sloučenina (10,09 g) ve formě amorfní látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3319, 1737, 1708, 1645, 1609, 1552, 1522.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,60-1,88 (1H, m), 1,98-2,20 (1H, m), 2,30-2,50 (1H, m), 2,94-3,56 (5H, m), 3,66-4,60 (12H, m), 5,00-5,36 (6H, m), 6,80-7,60 (10H, m), 8,06-8,28 (6H, m).

(4) (2S,4S)-2-[(3S)-3-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Do směsi ze sloučeniny (9,90 g), která byla získána v kroku (3), a anisolu (11,1 ml) byla po kapkách dodána kyselina trifluorooctová (39,2 ml) a kyselina trifluoromethansulfonová (1,79 μl) při ochlazování ledem, směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Do reakční směsi byl dodán 1,2-dichloroethan, následovala koncentrace odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok byl promyt nasyceným vodným roztokem bikarbonátu sodného, vodou a nasyceným solným roztokem, vysušen bezvodým síranem hořečnatým, rozpouštědlo bylo následně oddestilováno při sníženém tlaku, čímž byla získána cílová sloučenina (8,75 g) ve formě amorfni látky.

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3326, 1737, 1708, 1645, 1609, 1552, 1522.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,78-2,22 (3H, m), 2,57-2,68 (1H, m), 3,17-4,60 (12H, m), 5,03-5,38 (6H, m), 7,40-7,60 (6H, m), 8,10-8,28 (6H, m).

Odkaz 36

(2S,4S)-2-[(3S)-3-[N-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetyl]-N-methylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina může být získána podobným způsobem popsáním v odkazu 16-(1), (2), (3) a (4).

Odkaz 37

(2S, 4S)-2-[(3S)-3-[N-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-1-methyl-guanidinolacetyl]-N-methylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina může být získána podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(1), (2), (3) a (4).

Odkaz 38

(2S, 4S)-2-[3-[N-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetyl]-N-methylaminolazetidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina může být získána podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(1), (2), (3) a (4).

Odkaz 39

(2S, 4S)-2-[4-[2-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolacetylaminolpiperidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina může být získána podobným způsobem popsaným v odkazu 16-(1), (2), (3) a (4).

Odkaz 40

(2S, 4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-3-[N-methyl-N-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) (3S)-3-[N-methyl-N-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)aminolpyrrolidin-trifluoroacetát (400,9 mg) byl rozpuštěn v dimethylformamidu (5 ml). Do roztoku byl dodán N,N-diisopropylethylamin (0,444 ml) a roztok z (2S, 4S)-2-(2-karboxy-1-hydroxyethyl)-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (0,5 g) v dimethylformamidu (5 ml) při pokojové teplotě. Do výsledné směsi byl postupně dodán 1-hydroxybenzotriazol (151,5 mg).

1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid-hydrochlorid (273,5 mg) a voda (1 ml). směs byla promíchávána přes noc při stejné teplotě. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Do zbytku byl dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (ethylacetát:methanol = 50:1), čímž byl získán (2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-3-[N-methyl-N-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)amino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (523,5 mg).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3400, 2947, 1702, 1634, 1609, 1522, 1494, 1442, 1405, 1345, 1318, 1248.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,49-2,50 (8H, m), 2,86-3,15 (5H, m), 3,29-4,54 (11H, m), 5,18, 5,21 (4H, s), 6,84 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 7,23 (2H, d, $J=6,8$ Hz), 7,42-7,61 (4H, m), 8,24 (4H, d, $J=8,5$ Hz).

(2) Sloučenina (523,5 mg), která byla získána v kroku (1), byla rozpuštěna v anisolu (0,524 ml) a kyselině trifluorooctové (2,678 ml), následovalo dodání kyseliny trifluoromethansulfonové (0,154 ml) při teplotě od 0 °C do 5 °C při ochlazování ledem. Výsledná směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 40 minut. Rozpouštědlo bylo následně oddestilováno. Do zbytku byl dodán bikarbonát sodný, čímž vznikla alkalická látka, následovala extrakce s ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla promyta solným roztokem a vysušena bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo bylo oddestilováno, čímž byla získána cílová sloučenina (440,0 mg).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3401, 2952, 1702, 1628, 1609, 1522, 1495, 1443, 1406, 1346, 1319, 1301, 1246.

Odkaz 41

(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-3-[3-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinol]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsaným v odkazu 40 (1) a (2).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3392, 3326, 1701, 1610, 1584, 1520, 1440, 1404, 1376, 1347, 1321, 1285, 1246.
Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,48-2,70 (8H, m), 3,01-3,28 (2H, m), 3,39-3,69 (4H, m), 4,00-4,58 (2H, m), 5,11-5,30 (4H, m), 7,45-7,51 (4H, m), 8,12-8,28 (4H, m).

Odkaz 42

(2S, 4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3R)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)-pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsaným v odkazu 40-(1) a (2).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3322, 1704, 1625, 1609, 1522, 1444, 1405, 1347, 1321, 1301, 1283, 1247.
Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,74-2,69 (7H, m), 3,06-3,26 (2H, m), 3,34-3,74 (4H, m), 3,98-4,34 (4H, m), 5,11-5,30 (4H, m), 7,42-7,58 (4H, m), 8,15-8,27 (4H, m).

Odkaz 43

(2S, 4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3R)-3-(N-methyl-N-4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsaným v odkazu 40-(1) a (2).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3402, 1702, 1633, 1608, 1522, 1494, 1444, 1405, 1346, 1320.
Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,73-2,70 (9H, m), 2,86-2,94 (3H, m), 3,08-4,29 (8H, m), 5,15-5,30 (4H, m), 7,47-7,59 (4H, m), 8,18-8,30 (4H, m).

Odkaz 44

(2S, 4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3R)-3-(N-methyl-N-4-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsaným v odkazu 40-(1) a (2).

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,57-2,65 (10H, m), 2,91-3,71 (11H, m), 4,05-4,27 (1H, m), 5,14-5,30 (4H, m), 7,52 (4H, d, J=8,5 Hz), 8,19-8,28 (4H, m).

Odkaz 45

(2S, 4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3R)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsaným v odkazu 40-(1) a (2).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3336, 1704, 1622, 1609, 1521, 1448, 1404, 1347, 1322, 1297, 1246.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,73-1,81 (2H, m), 1,97-2,64 (7H, m), 3,08-3,69 (9H, m), 4,06-4,25 (2H, m), 5,20 (4H, m), 7,52 (4H, d, J=8,1 Hz), 8,23 (4H, d, J=8,4 Hz).

Odkaz 46

(2S, 4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-3-(N-methyl-N-4-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsaným v odkazu 40-(1) a (2).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3402, 1791, 1704, 1623, 1609, 1521, 1494, 1446, 1404, 1347, 1297, 1247.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,56-2,65 (9H, m), 2,94-3,69 (11H, m), 4,05-4,25 (2H, m), 5,22 (4H, s), 7,52 (4H, d, J=8,1 Hz), 8,19-8,27 (4H, m).

Odkaz 47

(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)piperazin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkaptó-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsaným v odkazu 15-(1) a (2).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3436, 1787, 1702, 1633, 1608, 1521, 1496, 1466, 1435, 1407, 1347, 1321, 1287, 1247.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,74-1,82 (1H, m), 2,31-2,68 (4H, m), 3,10-3,74 (11H, m), 4,05-4,28 (2H, m), 5,21, 5,25 (4H, s), 7,52 (4H, d, $J=8,3$ Hz), 8,28 (4H, d, $J=8,3$ Hz).

Odkaz 48

(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[4-methylpiperazin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkaptó-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsaným v odkazu 40-(1) a (2).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3401, 1699, 1630, 1610, 1522, 1511, 1463, 1440, 1405, 1347, 1320, 1296, 1247.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,72-1,82 (1H, m), 2,26-2,71 (11H, m), 3,09-3,85 (7H, m), 4,05-4,26 (2H, m), 5,21 (2H, s), 7,52 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 8,23 (2H, d, $J=8,3$ Hz).

Odkaz 49

(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl]ethyl]-4-merkaptó-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsaným v odkazu 40-(1) a (2).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3325, 1701, 1608, 1522, 1497, 1433, 1406, 1347, 1298, 1246.

Odkaz 50

Odkaz 51

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,69-1,80 (1H, m), 2,17-2,64 (3H, m), 2,81-3,06 (2H, m), 3,13-3,64 (8H, m), 3,96-4,13 (2H, m), 4,24-4,53 (1H, m), 4,96-5,28 (5H, m), 7,60-7,70 (4H, m), 8,18-8,27 (4H, m).

Odkaz 52

(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3R)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsaným v odkazu 40-(1) a (2).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3393, 3339, 1702, 1608, 1522, 1496, 1433, 1406, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,56-1,96 (3H, m), 2,14-2,67 (4H, m), 3,07-3,36 (3H, m), 3,51-3,58 (2H, m), 3,65-4,20 (4H, m), 4,45-4,52 (1H, m), 5,18-5,29 (4H, m), 7,52 (4H, d, $J=8,3$ Hz), 8,23 (4H, d, $J=8,3$ Hz).

Odkaz 53

(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylacetimidoylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsaným v odkazu 40 (1) a (2).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3306, 1698, 1608, 1553, 1521, 1443, 1404, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,71-2,67 (10H, m), 3,09-4,68 (10H, m), 5,16-5,26 (4H, m), 7,49-7,60 (4H, m), 8,19-8,27 (4H, m).

Odkaz 54

(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[4-(4-nitrobenzyloxykarbonylacetimidoyl)-piperazin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsaným v odkazu 40-(1) a (2).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3416, 1781, 1699, 1633, 1608, 1566, 1522, 1496, 1433, 1406, 1347, 1320.

Odkaz 55

(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-1-[(N,N'-bis(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-guanyl]pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsáním v odkazu 40-(1) a (2).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3408, 3331, 1734, 1702, 1622, 1575, 1522, 1496, 1434, 1379, 1347.

Odkaz 56

(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[(3S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonylacetimido-yl)pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsáním v odkazu 40-(1) a (2).

Odkaz 57

(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[4-(4-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)-piperidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsáním v odkazu 40-(1) a (2).

Odkaz 58

(2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)piperidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem popsáním v odkazu 40-(1) a (2).

Odkaz 59

(2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxy-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) (2S,4S)-2-[1-hydroxy-2-[t-butoxykarbonyl]ethyl]-4-(methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (5,05 g) byl rozpuštěn v bezvodém dimethylformamidu (50 ml). Do roztoku byl dodán imidazol (2,525 g) a t-butyldimethylsilyl-chlorid (2,162 g) při ochlazování ledem a směs byla promíchávána při teplotě 60 °C po dobu 2 dnů. Do reakční směsi byla dodán vodný roztok bikarbonátu sodného. Výsledná směs byla několikrát podrobena extrakci ethylacetátem. Extrakt byl vysušen bezvodým síranem sodným. Zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (hexan:ethylacetát = 6:1, 3:1), čímž se získal (S)-isomer s nižší polaritou, kterým je (2S,4S)-2-[(1S)-1-[t-butoxykarbonyl]ethyl]-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (1,337 g) a polární (R)-isomer, kterým je (2S,4S)-2-[(1R)-1-[t-butoxykarbonyl]ethyl]-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (1,147 g).

(S)-isomer

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 2955, 2931, 1709, 1610, 1585, 1525, 1512, 1472, 1463, 1425, 1402, 1367, 1346. Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: -0,15-0,28 (6H, m), 0,76-0,89 (9H, m), 1,43 (9H, d, $J=4,4$ Hz), 1,68-1,79 (1H, m), 2,19-2,40 (3H, m), 2,87-3,00 (2H, m), 3,72 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,84-4,15 (2H, m), 4,64-4,74 (1H, m), 5,11-5,28 (2H, m), 6,85 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,23 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,45 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,58 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,22 (2H, d, $J=8,3$ Hz).

(R)-isomer

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 2954, 2931, 1728, 1706, 1610, 1585, 1524, 1512, 1472, 1463, 1426, 1405, 1368, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

(3) (3R)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-hydrochlorid (775 mg) byl rozpuštěn v dimethylformamidu (8 ml), následovalo dodání N,N-diisopropylethylaminu (1,119 ml) a roztoku ze sloučeniny (1,0167 g), která byla získána v kroku (2), v dimethylformamidu (10 ml) během promíchávání při pokojové teplotě. Do směsi byl postupně dodán 1-hydroxybenzotriazol (381,7 mg), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid hydrochlorid (689,3 mg) a voda (1 ml), směs byla promíchávána přes noc při stejné teplotě. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Do zbytku byl následně dodán ethylacetát. Výsledná směs byla promyta vodou a nasyceným solným roztokem, vysušena bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo oddestilováno a zbytek byl čištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (hexan:ethylacetát = 1:10), čímž se získal (2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxy-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-(4-methoxybenzyl)-1-(4-nitro-

benzyloxykarbonyl)pyrrolidin (1,088 g).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3306, 2950, 1703, 1672, 1625, 1609, 1586, 1521, 1441, 1406, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,94-2,47 (7H, m), 3,34-4,31 (14H, m), 5,09 (4H, m), 6,86 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,23 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,36-7,56 (4H, m), 8,15-8,28 (4H, m).

(4) Do sloučeniny (1,088 g), která byla získána v kroku (3), byl dodán anisol (1,1 ml) při ochlazování ledem. Do výsledné směsi byla dodána kyselina trifluorooctová (5,44 ml). Do výsledného roztoku byla dodána kyselina trifluoromethansulfonová (0,326 ml), směs byla promíchávána při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Reakční směs byla zkoncentrována odpařováním při sníženém tlaku. Zbytek byl promyt třikrát hexanem, následovalo dodání vodného roztoku bikarbonátu sodného. Výsledná směs byla podrobena extrakci s ethylacetátem. Extrakt byl následně vysušen bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo následně oddestilováno, čímž byla získána cílová sloučenina (911 mg).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3321, 1792, 1704, 1626, 1609, 1521, 1442, 1405, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,76 (1H, d, $J=7,0$ Hz), 1,96-2,55 (6H, m), 3,07-3,26 (2H, m), 3,44-3,74 (4H, m), 3,90-4,33 (4H, m), 5,13-5,40 (4H, m), 7,41-7,56 (4H, m), 8,15-8,26 (4H, m).

Odkaz 60

(2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxy-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

(1) (S)-isomer (914,1 mg), který byl získán v odkazu 59-(1), byl upraven podobným způsobem popsaným v odkazu 59-(2), čímž byl získán (2S,4S)-2-[(1S)-2-karboxyl-1-hydroxyethyl]-4-(4-methoxybenzylthio)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (678,4 mg).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3392, 2955, 1787, 1709, 1680, 1610, 1585, 1523, 1512, 1433, 1406, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,54-1,65 (1H, m), 2,36-2,65 (3H, m), 2,96-3,15 (2H, m), 3,73 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,82-4,20 (3H, m), 5,21 (2H, s), 6,85

(2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,13-7,30 (2H, m), 7,47 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 8,25 (2H, d, $J=8,3$ Hz).

(2) Sloučenina (501 mg), která byla získána v kroku (1), byla upravena podobným způsobem popsaným v kroku 59-(3), čímž byl získán (2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxy-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-(4-methoxybenzyl)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (714,6 mg).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3307, 2952, 1702, 1673, 1626, 1609, 1585, 1522, 1442, 1405, 1390, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,74-2,54 (7H, m), 3,48-4,33 (14H, m), 5,12-5,25 (4H, m), 6,84 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,23 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,41-7,57 (4H, m), 8,16-8,27 (4H, m).

(3) Sloučenina (714 mg), která byla získána v kroku (2), byla upravena podobným způsobem popsaným v odkazu 59-(4), čímž byl získán (2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxy-2-[(3S)-3-(4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin (598 mg).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3320, 1703, 1624, 1609, 1521, 1444, 1404, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,75-2,70 (7H, m), 3,09-3,22 (2H, m), 3,36-3,74 (4H, m), 4,05-4,44 (4H, m), 5,19 (4H, s), 7,44-7,57 (4H, m), 8,19-8,26 (4H, m).

Odkaz 61

(2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxy-2-[4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)piperazin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v odkazu 59-(2), (3) a (4).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3448, 1702, 1636, 1624, 1608, 1520, 1495, 1467, 1433, 1407, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,78 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 2,00-2,11 (1H, m), 2,31-2,51 (3H, m), 3,09-3,75 (10H, m), 3,44-4,50 (3H, m), 5,16-5,30 (4H, m), 7,52 (4H, d, $J=8,3$ Hz), 8,20-8,27 (4H, m).

Odkaz 62

(2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxy-2-[4-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pi-perazin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který byl popsán v odkazu 60-(1), (2) a (3).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3448, 1702, 1632, 1608, 1521, 1495, 1465, 1435, 1407, 1347.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,74-1,94 (2H, m), 2,43-2,69 (3H, m), 3,10-3,21 (2H, m), 3,48-3,72 (8H, m), 4,05-4,29 (3H, m), 5,21, 5,25 (4H, s), 7,52 (4H, d, $J=8,3$ Hz), 8,24 (4H, d, $J=8,3$ Hz).

Odkaz 63

(2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxy-2-[(3R)-3-(N-methyl-N-4-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který byl popsán v odkazu 59-(2), (3) a (4).

Odkaz 64

(2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxy-2-[(3R)-3-(N-methyl-N-4-nitrobenzyloxykarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který je popsán v odkazu 60-(1), (2) a (3).

Odkaz 65

(2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxy-2-[(3S)-3-(N-methyl-N-4-nitrobenzyloxykarbonyl-amino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který byl popsán v odkazu 59-(2), (3) a (4).

Odkaz 66

(2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxy-2-[(3S)-3-(N-methyl-N-4-nitrobenzyloxykarbonylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který byl popsán v odkazu 60-(1), (2) a (3).

Odkaz 67

(2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxy-2-[4-[N,N'-bis(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanyl]piperazin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který byl popsán v odkazu 59-(2), (3) a (4).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3401, 1759, 1705, 1637, 1609, 1522, 1495, 1433, 1348, 1319.

Odkaz 68

(2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxy-2-[4-[N,N'-bis(4-nitrobenzyloxykarboxyl)guanyl]piperazin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který byl popsán v odkazu 60-(1), (2) a (3).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3393, 1759, 1702, 1609, 1522, 1494, 1431, 1347, 1319.

Odkaz 69

(2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxy-2-[(3S)-3-[2,3-bis(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidino]pyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkapt-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který byl popsán v odkazu 59-(2), (3) a (4).

Odkaz 70

(2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxy-2-[(3S)-3-[2,3-bis(4-nitrobenzyloxykarbonyl)guanidinolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]ethyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který byl popsán v odkazu 60-(1), (2) a (3).

Odkaz 71

(2S,4S)-2-[(3S)-3-[(2S)-1-[2,3-di(4-nitrobenzyloxykarbonyl)amido]noazetidín-2-yl]karbonylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]-4-merkaptol-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin

Cílová sloučenina byla získána podobným způsobem, který byl popsán v odkazu 31-(1), (2), (3) a (4).

Infračervené absorpční spektrum (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3234, 1799, 1763, 1732, 1712, 1651, 1608, 1521.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm: 1,54-2,83 (6H, m), 3,04-4,57 (13H, m), 4,94-5,38 (6H, m), 7,42-7,72 (6H, m), 8,08-8,30 (6H, m), 8,33-8,50 (1H, b), 10,42-10,60 (1H, b).

Test

Antibakteriální účinky byly měřeny zředovací metodou na agarové plotně, pomocí které byla určena minimální tlumicí koncentrace ($\mu\text{g/ml}$) oproti různým choroboplodným bakteriím. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5. Bakterie A, B a C použité za účelem testu, které jsou uvedeny v tabulce 5, jsou následující:

A: *Staphylococcus aureus* 209P

B: *Escherichia coli* NIHJ

C: *Pseudomonas aeruginosa* 1001

Tabulka 5

Minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{l/ml}$)			
Sloučenina	Mikroorganismus		
	A	B	C
Sloučen. př. 1	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	0,1
Sloučen. př. 8	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	0,05
Sloučen. př. 12	$\leq 0,01$	0,02	0,2
Sloučen. př. 17	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	0,05
Sloučen. př. 27	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	0,05
Sloučen. př. 49	$\leq 0,01$	0,02	0,4
Sloučen. př. 51	$\leq 0,01$	0,02	0,2
Sloučen. př. 59	$\leq 0,01$	0,02	0,2
Sloučen. př. 60	$\leq 0,01$	0,02	0,4
Imipenem	$\leq 0,01$	0,05	3,1

Podle výše uvedených výsledků je možné říci, že sloučeniny uvedené v předloženém vynálezu mají silné protibakteriální účinky. V dodatku, sloučeniny předloženého vynálezu jsou stále proti působení dehydropeptidázy I a β -laktamázy a projevují vysokou schopnost obnovy moče. Dále, projevují nízkou nefrotoxicitu.

Formulace 1

Kapsle

Sloučenina příkladu 1	50 mg
Laktóza	128 mg
Kukuřičný škrob	70 mg
Stearát hořečnatý	2 mg

250 mg

Výše uvedené složky jsou všechny ve formě prášku, tyto jsou

smíchány a prosety přes síť s 60 očky, směs je následně plněna do želatinových kapslí č. 3 majících obsah 25 mg, takto jsou připraveny kapsle.

Formulace 2

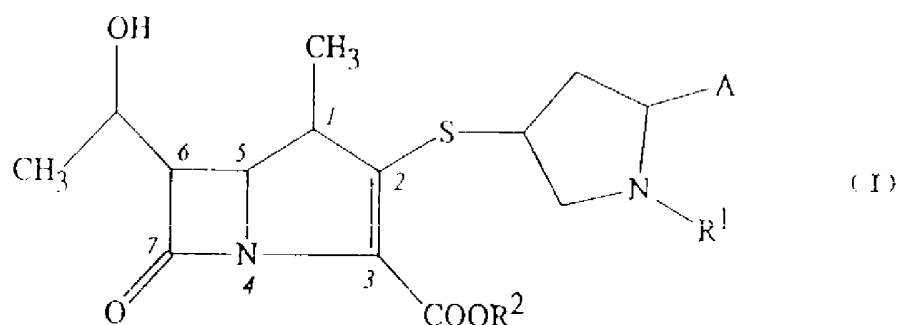
Tablety

Sloučenina příkladu 1	50 mg
Laktóza	126 mg
Kukuřičný škrob	23 mg
Stearát hořečnatý	1 mg
	200 mg

Výše uvedené složky jsou ve formě prášku, jsou smíchány, zpracovány granulací za mokra s kukuřičným škrobem, vysušeny a směs je následně zpracována do formy tablet strojem na výrobu tablet, čímž jsou připraveny tablety o hmotnosti 200 mg. Tablety mohou být, pokud je nezbytné, opatřeny povlakem cukru.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty 1-methylkarbapenemu vzorce (I):

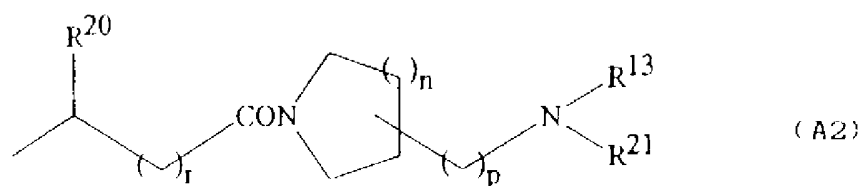
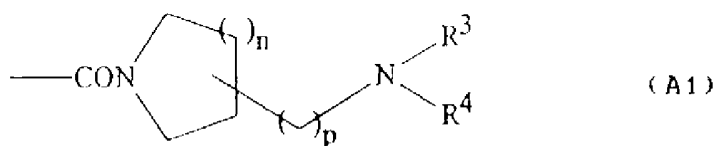


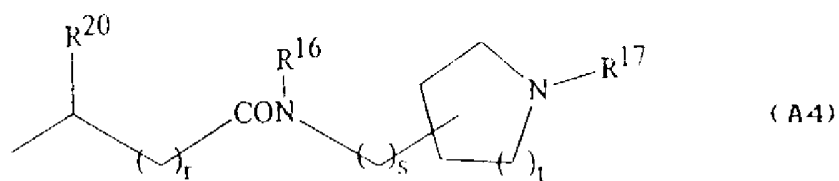
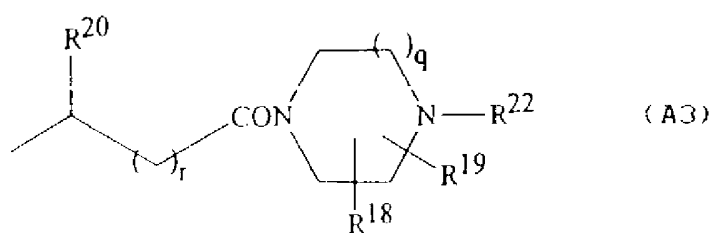
vyznačující se tím, že

R¹ představuje atom vodíku nebo C₁₋₄ alkylovou skupinu,

R² představuje atom vodíku nebo esterový zbytek, který může být hydrolyzován *in vivo*,

A představuje skupinu vzorce (A1), (A2), (A3) nebo (A4):





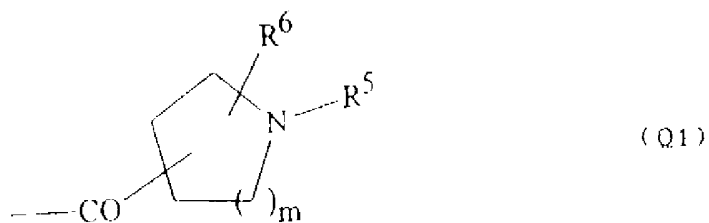
kde ve vzorci (A1):

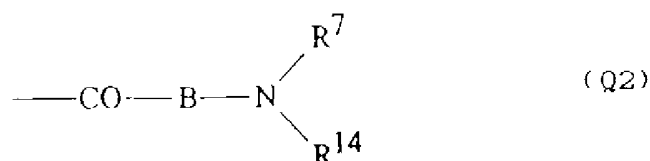
n nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

p nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

R³ představuje atom vodíku nebo C₁₋₄ alkylovou skupinu,

R⁴ představuje skupinu vzorce (Q1) nebo (Q2):





kde ve vzorci (Q1):

m nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

R⁵ představuje atom vodíku, C₁₋₄ alkylovou skupinu, která může mít jeden substituent (uvedený substituent je amino, hydroxylová, karbamoylová, karbamoyloxy, kyano, sulfamoylová nebo karboxy skupina), nebo skupinu vzorce -C(=NH)R⁸ [ve kterém R⁸ představuje atom vodíku, C₁₋₄ alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce -NR⁹R¹⁰ (ve které R⁹ a R¹⁰ jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo C₁₋₄ alkylovou skupinu)],

R⁶ představuje atom vodíku, hydroxylovou skupinu, halogenovou skupinu nebo skupinu vzorce NR¹¹R¹² (ve kterém R¹¹ a R¹² jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo C₁₋₄ alkylovou skupinu),

ve vzorci (Q2):

B představuje fenylenovou, fenylenalkylovou (uvedená alkylová část je C₁₋₃ alkyl), cyklohexenovou, cyklohexenalkylovou (uvedená alkylová část je C₁₋₃ alkyl) nebo C₁₋₅ alkylenovou skupinu, která může mít jeden až tři substituenty (uvedené substituenty jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují amino, hydroxylovou, cykloalkylovou (uvedená alkylová část je C₁₋₃ alkyl), C₁₋₄ alkylovou, fenyllovou nebo benzylovou skupinu),

R⁷ představuje atom vodíku nebo C₁₋₄ alkylovou skupinu,

R¹⁴ představuje atom vodíku, C₁₋₄ alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce C(=NH)R⁸ [ve kterém R⁸ představuje atom vodíku, C₁₋₄ alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce -NR⁹R¹⁰ (ve kterém R⁹ a R¹⁰ jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo C₁₋₄ alkylovou skupinu)];

ve vzorci (A2):

r nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

n nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

p nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

R^{20} představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

R^{13} představuje atom vodíku nebo C_{1-4} alkylovou skupinu, která může mít jeden substituent (uvedený substituent je amino, hydroxylová, karbamoylová, karbamoyloxy, kyano, sulfamoylová nebo karboxy skupina),

R^{21} představuje atom vodíku, C_{1-4} alkylovou skupinu, která může mít jeden substituent (uvedený substituent je amino, hydroxylová, karbamoylová, karbamoyloxy, kyano, sulfamoylová nebo karboxy skupina) nebo skupinu vzorce $-C(=NH)R^8$ [ve kterém R^8 představuje atom vodíku, C_{1-4} alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-NR^9R^{10}$ (ve kterém R^9 a R^{10} jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo C_{1-4} alkylovou skupinu)];

ve vzorci (A3):

r nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

q nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

R^{18} a R^{19} jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo C_{1-4} alkylovou skupinu,

R^{20} představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

R^{22} představuje atom vodíku, C_{1-4} alkylovou skupinu, která může mít jeden substituent (uvedený substituent je amino, hydroxylová, karbamoylová, karbamoyloxy, kyano, sulfamoylová nebo karboxy skupina) nebo skupinu vzorce $-C(=NH)R^8$ [ve kterém R^8 představuje atom vodíku, C_{1-4} alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-NR^9R^{10}$ (ve kterém R^9 a R^{10} jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo C_{1-4} alkylovou skupinu)];

ve vzorci (A4):

r nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

s nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

t nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

R^{16} představuje atom vodíku nebo C_{1-4} alkylovou skupinu,

R^{17} představuje atom vodíku, C_{1-4} alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $C(=NH)R^8$ [ve kterém R^8 představuje atom vodíku, C_{1-4} alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-NR^9R^{10}$ (ve kterém R^9 a R^{10} jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo C_{1-4} alkylovou skupinu)],

R^{20} představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu; nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl.

2 Derivát 1 metylkarbapenemu podle nároku 1 vyznačující se tím,

že R^1 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu a R^2 představuje atom vodíku; nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl.

3. Derivát 1-methylkarbapenemu podle nároku 1 vyznačující se tím, že R^1 a R^2 jednotlivě představují atom vodíku; nebo jeho farmakologicky akceptovatelnou sůl.

4. Derivát 1-methylkarbapenemu podle nároku 1 vyznačující se tím, že

R^1 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R^2 představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A1), R^4 je skupina vzorce (Q1),

n nabývá hodnoty 0 nebo 1,

p nabývá hodnoty 0 nebo 1,

R^3 představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

m nabývá hodnoty 0, 1 nebo 2,

R^5 představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, 2-aminoethylovou, 2-hydroxyethylovou, karbamoylmethylovou, kyano-methylovou, karboxymethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu,

R^6 představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu; nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl.

5. Derivát 1-methylkarbapenemu podle nároku 1 vyznačující se tím, že

R^1 představuje atom vodíku,

R^2 představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A1), R^4 je skupina vzorce (Q1),

n nabývá hodnoty 0 nebo 1,

p nabývá hodnoty 0,

R^3 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

m nabývá hodnoty 1,

R^5 představuje atom vodíku nebo methylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu,

R^6 představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu; nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl.

6. Derivát 1-methylkarbapenemu podle nároku 1 vyznačující se tím, že

R^1 představuje atom vodíku,

R^2 představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A1), R^4 je skupina vzorce (Q1),

n nabývá hodnoty 0 nebo 1,

p nabývá hodnoty 0,

R³ představuje atom vodíku,

m nabývá hodnoty 1,

R⁵ představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo amidino skupinu,

R⁶ představuje atom vodíku; nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl.

7. Derivát 1-methylkarbapenemu podle nároku 1 vyznačující se tím, že

R¹ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A1), R⁴ je skupina vzorce (Q2),

n nabývá hodnoty 0 nebo 1,

p nabývá hodnoty 0 nebo 1,

R³ představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R⁷ představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu,

B představuje 1,4-fenylem, 1,4-cyklohexenmethylovou, methylenovou, methylmethylenovou (-CH(CH₃)-), ethylenovou, trimethylenovou nebo 2-hydroxypropylenovou skupinu, nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl.

8. Derivát 1-methylkarbapenemu podle nároku 1 vyznačující se tím, že

R¹ představuje atom vodíku,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A1), R⁴ je skupina vzorce (Q2),

n nabývá hodnoty 0 nebo 1,

p nabývá hodnoty 0,

R³ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R⁷ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R¹⁴ představuje atom vodíku, methylovou nebo amidino skupinu,

B představuje methylenovou, methylmethylenovou (-CH(CH₃)-), ethylenovou, trimethylenovou nebo 2-hydroxypropylenovou skupinu; nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl.

9. Derivát 1-methylkarbapenemu podle nároku 1 vyznačující se tím, že:

R¹ představuje atom vodíku,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A1), R⁴ je skupina vzorce (Q2).

n nabývá hodnoty 0 nebo 1,

p nabývá hodnoty 0,

R³ představuje atom vodíku,

R⁷ představuje atom vodíku,

R¹⁴ představuje atom vodíku nebo amidino skupinu,

B představuje methylenovou, methylmethylenovou (-CH(CH₃)-) nebo ethylenovou skupinu; nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl.

10. Derivát 1-methylkarbapenemu podle nároku 1 vyznačující se tím, že

R¹ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A2),

r nabývá hodnoty 0 nebo 1,

n nabývá hodnoty 0 nebo 1,

p nabývá hodnoty 0 nebo 1,

R¹³ představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, 2-hydroxyethylovou, 2-aminoethylovou, karbamoylmethylovou, kyano-methylovou nebo karboxymethylovou skupinu,

R²⁰ představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

R²¹ představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, 2-aminoethylovou, 2-hydroxyethylovou, karbamoylmethylovou, kyano-methylovou, karboxymethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu; nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl.

11. Derivát 1-methylkarbapenemu podle nároku 1 vyznačující se tím, že

R¹ představuje atom vodíku,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A2),

r nabývá hodnoty 1,

n nabývá hodnoty 1,

p nabývá hodnoty 0 nebo 1,

R¹³ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R²⁰ představuje hydroxylovou skupinu,

R²¹ představuje atom vodíku nebo methylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu; nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl.

12. Derivát 1-methylkarbapenemu podle nároku 1 vyznačující se tím, že

R¹ představuje atom vodíku.

R² představuje atom vodíku.

A je skupina vzorce (A2),

r nabývá hodnoty 1,

n nabývá hodnoty 1,

p nabývá hodnoty 0 nebo 1,

R¹³ představuje atom vodíku,

R²⁰ představuje hydroxylovou skupinu,

R²¹ představuje atom vodíku, methylovou nebo amidino skupinu; nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl.

13. Derivát 1-methylkarbapenemu podle nároku 1 vyznačující se tím, že

R¹ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A3),

r nabývá hodnoty 0 nebo 1,

q nabývá hodnoty 1 nebo 2,

R¹⁸ a R¹⁹ jsou stejné nebo rozdílné a jednotlivě představují atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R²⁰ představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu,

R²² představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, 2-aminoethylovou, 2-hydroxyethylovou, karbamoylmethylovou, kyano-methylovou, karboxymethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu; nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl.

14. Derivát 1-methylkarbapenemu podle nároku 1 vyznačující se tím, že

R¹ představuje atom vodíku,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A3),

r nabývá hodnoty 1,

q nabývá hodnoty 1,

R¹⁸ a R¹⁹ jednotlivě představují atom vodíku,

R²⁰ představuje hydroxylovou skupinu,

R²² představuje atom vodíku nebo methylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu; nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl.

15. Derivát 1-methylkarbapenemu podle nároku 1 vyznačující se tím, že

R¹ představuje atom vodíku,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A3),

r nabývá hodnoty 1,

q nabývá hodnoty 1,

R¹⁸ a R¹⁹ jednotlivě představují atom vodíku,

R²⁰ představuje hydroxylovou skupinu,

R²² představuje atom vodíku nebo amidino skupinu; nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl.

16. Derivát 1-methylkarbapenemu podle nároku 1 vyznačující se tím, že

R¹ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A4),

r nabývá hodnoty 0 nebo 1,

s nabývá hodnoty 0,

t nabývá hodnoty 1,

R¹⁶ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R¹⁷ představuje atom vodíku nebo methylovou, ethylovou, formimidoylovou, acetimidoylovou nebo amidino skupinu,

R²⁰ představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu; nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl.

17. Derivát 1-methylkarbapenemu podle nároku 1 vyznačující se tím, že

R¹ představuje atom vodíku,

R² představuje atom vodíku,

A je skupina vzorce (A4),

r nabývá hodnoty 1,

s nabývá hodnoty 0,

t nabývá hodnoty 1,

R¹⁶ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R¹⁷ představuje atom vodíku nebo acetimidoylovou nebo amidino skupinu,

R²⁰ představuje hydroxylovou skupinu; nebo jejich farmakologicky akceptovatelnou sůl.

18. Kyselina 2-(2-[3-(propylamino)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina 2-(2-[3-(2-guanidinoacetylamo)pyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina 2-(2-(3-[2-(1-methylguanidino)acetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina 2-(2-(3-[2-guanidino-2-methylacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina 2-(2-[3-(3-guanidinopropanoylamino)azetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina 2-(2-[3-(2-guanidino-2-methylacetylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina 2-(2-(3-[N-(2-guanidinoacetyl)-N-methylaminolpyrrolidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina 2-(2-[3-(4-guanidino-3-hydroxybutanoylamino)azetidin-1-ylkarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina 2-(2-[2-(3-aminopyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina 2-(2-[2-(3-aminomethylpyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina 2-(2-[2-(3-guanidinopyrrolidin-1-ylkarbonyl)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina 2-(2-[2-(3-acetimidoylaminopyrrolidin-1-ylaminokarbonyl)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina 2-(2-[1-hydroxy-2-(3-methylaminopyrrolidin-1-ylkarbonyl)ethyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina 2-(2-[1-hydroxy-2-(3-methylaminomethylpyrrolidin-1-ylkarbonyl)ethyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová,

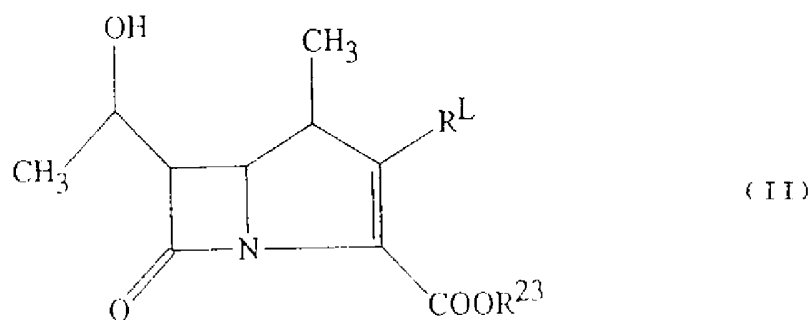
kyselina 2-(2-[2-(4-guanylpiperazin-1-ylkarbonyl)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina 2-(2-[1-hydroxy-2-(piperazin-1-ylkarbonyl)ethyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová,

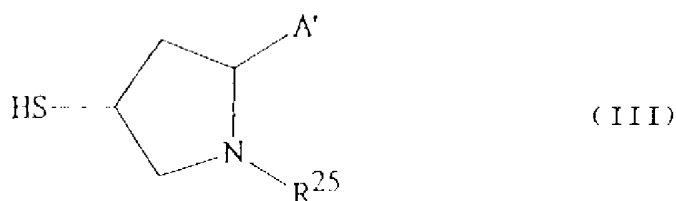
kyselina 2-(2-[1-hydroxy-2-(pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl)ethyl]-pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová nebo

kyselina 2-(2-[1-hydroxy-2-(N-methyl-N-pyrrolidin-3-ylaminokarbonyl)ethyl]pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová, nebo jejich farmakologicky akceptovatelná sůl.

19. Způsob přípravy derivátu 1-methylkarbapenemu nebo jeho farmakologicky akceptovatelné soli kteréhokoliv z nároků 1 až 18 vyznačující se tím, že zahrnuje reakci derivátu karbapenemu vzorce (II):



kde R^L představuje odstupující skupinu a R^{23} představuje chránící skupinu karboxylové skupiny, s derivátem merkaptopyrrolidinu vzorce (III):



kde R^{25} představuje chránicí skupinu amino skupiny nebo C_{1-4} alkylovou skupinu a A' má stejný obsah jako A definované výše v textu s podmínkou ochrany kterékoliv amino, hydroxylové, imino nebo karboxylové skupiny zahrnuté ve skupině A ; odstranění chránicí skupiny, pokud je nezbytné; a dále přeměnu získané látky na farmakologicky akceptovatelnou sůl nebo ester, který může, pokud je nezbytné, být hydrolyzován *in vivo*.

20. Antibakteriální činidlo vyznačující se tím, že obsahuje efektivní příměs derivátu 1-methylkarbapenemu nebo jeho farmakologicky akceptovatelné soli kteréhokoliv z nároků 1 až 18.

21. Použití derivátu 1-methylkarbapenemu nebo jeho farmakologicky akceptovatelné soli kteréhokoliv z nároků 1 až 18 vyznačující se tím, že tento je použit pro přípravu léků používaných při prevenci nebo léčbě infekčních chorob.

22. Způsob prevence nebo léčby infekčních onemocnění vyznačující se tím, že zahrnuje podávání farmakologicky efektivního množství derivátu 1-methylkarbapenemu nebo jeho farmakologicky akceptovatelné soli kteréhokoliv z nároků 1 až 18 teplokrevným zvířatům.

23. Farmakologický prostředek určený pro prevenci nebo léčbu infekčních chorob vyznačující se tím, že obsahuje efektivní příměs derivátu 1-methylkarbapenemu nebo jeho farmakologicky akceptovatelné soli kteréhokoliv z nároků 1 až 18.