

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 102949A

(51) Int.Cl.

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

C07D477/14 C07D519/00

ЗА

C07D487/00 A61K 31/41

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 102949

(22) Заявено на 23.11.1998

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 60/016,184 (32) 24.04.1996 (33) US
9609741 10.05.1996 GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 10 | 29.10.1999

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

MERCK & CO. INC. , , 07065 RAHWAY ,
126 EAST LINCOLN AVENUE NEW JERSEY (US) ;

(72) Изобретател(и):

WILKENING , Robert R . , 07065 Rahway
NEW JERSEY (US) ; RATCLIFFE , Ronald W
. , 07065 Rahway NEW JERSEY (US) ;
BLIZZARD , Timothy A . , 07065 Rahway NEW
JERSEY (US) ;

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова , 1124 София
, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:

PCT/ US1997006626 , 21.04.1997

(87) № и дата на PCT публикация:

WO1997040048 , 30.10.1997

(54) КАРБАПЕНЕМОВИ АНТИБАКТЕРИАЛНИ СЪЕДИНЕНИЯ, СЪСТАВИ,
СЪДЪРЖАЩИ ТАКИВА СЪЕДИНЕНИЯ И МЕТОДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ

(57) Изобретението се отнася до карбапенемови антибактериални съединения с формула в която карбапенемовото ядро е заместено във втора позиция с нафтосултам, свързан чрез СН₂ група и заместен с различни групи, включително най-малко една катионна група. Изобретението се отнася също и до фармацевтични състави, съдържащи съединенията, и до методи за използването им. 27 п ретенции 27 претенции , 0

BG 102949 A

23.11.98

1

1060/98-PC

КАРБАПЕНЕЛОВИ АНТИБАКТЕРИАЛНИ СЪЕДИНЕНИЯ,
СЪСТАВИ, СЪДЪРЖАЩИ ТАКИВА СЪЕДИНЕНИЯ И МЕТОДИ
ЗА ЛЕЧЕНИЕ

Област на техниката

Изобретението се отнася до карбапенемови антибактериални средства в които карбапенемовото ядро е заместено във 2-ра позиция с нафтосултам, свързан чрез CH_2 група. Нафтосултамът е освен това заместен с различни групи, включително най-малко една катионна група.

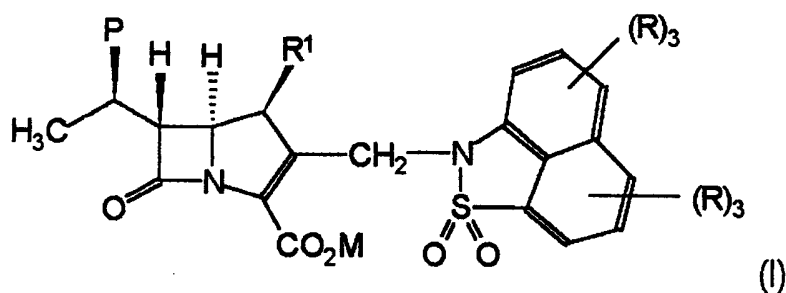
Предшестващо състояние на техниката

Карбапенемите от настоящето изобретение са полезни срещу грам позитивни микроорганизми, по-специално срещу метицилин резистентни *Staphylococcus aureus* (MRSA), метицилин резистентни *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) и метицилин резистентни коагулаза негативни *Staphylococci* (MRCNS). Антибактериалните съединения от изобретението представляват важен принос в медицината за лечение на инфекции предизвикани от тези трудни за контролирани патогени. Има

растяща нужда от ефективни срещу такива патогени (MRSA/MRCNS) средства, които същевременно са сравнително свободни от нежелателни странични ефекти.

Техническа същност на изобретението

Съединенията от изобретението имат следната формула I:



или негова фармацевтично приемлива сол,

в което: R¹ означава водород или метил;

CO₂M представлява карбоксилна киселина, карбоксилан анион, фармацевтично приемлива естерна група или защитена със защитна група карбоксилна киселина;

P означава водород, хидроксил, F или, защитен с хидроксилна защитна група хидроксил;

всеки R е независимо избран между: -R^{*}; -Q; водород, халоген, -CN; -NO₂; -NR^aR^b; -OR^c; -SR^c; -C(O)NR^aR^b; -C(O)OR^h; -S(O)R^c; -SO₂R^c; -SO₂NR^aR^b; -NR^aSO₂R^b; -C(O)R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^b; NR^aC(O)NR^bR^c; -NR^aCO₂R^h; -OCO₂R^h; -NR^aC(O)R^b; C₁₋₆алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^d групи и -C₃₋₇ циклоалкил, незаместен или заместен с една до четири R^d групи;

при условие, че има най-малко един R, който съдържа най-малко един положителен заряд;

всеки от R^a, R^b и R^c независимо означава водород, -R^{*}, C₁₋₆алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до

четири R^d групи и $-C_{3-7}$ циклоалкил, незаместен или заместен с една до четири R^d групи;

или R^a и R^b взети заедно с всички интервениращи атоми представляват 4 - 6 членен наситен пръстен, евентуално прекъснат с един или повече O, S, NR^c , като R^c има значенията посочени по-горе, или $-C(O)-$, като този пръстен може да е незаместен или заместен с една до четири R^i групи;

или R^b и R^c взети заедно с всички интервениращи атоми представляват 4 - 6 членен наситен пръстен, евентуално прекъснат с един или повече O, S, NR^a , като R^a има значенията посочени по-горе, или $-C(O)-$, като този пръстен може да е незаместен или заместен с една до четири R^i групи;

всеки R^d независимо означава халоген, $-CN$; $-NO_2$; $-NR^eR^f$; $-OR^g$; $-SR^g$; $-C(O)NR^eR^f$; $-COOR^g$; $-SOR^g$; $-SO_2R^g$; $-SO_2NR^eR^f$; $-NR^eSO_2R^f$; $-COR^e$; $-NR^eCOR^f$; $OCOR^e$; $-OCONR^eR^f$; $NR^eCONR^fR^g$; $-NR^eCO_2R^h$; $-OCO_2R^h$; $-C(NR^e)NR^fR^g$; $-NR^eC(NH)NR^fR^g$; $-NR^eC(NR^f)R^g$; $-R^*$ или Q;

R^e , R^f и R^g означава водород, $-R^*$; C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^i групи;

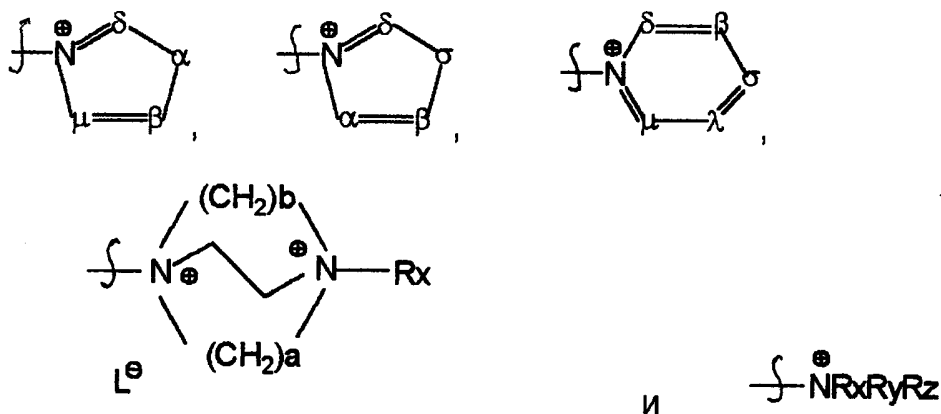
или R^e и R^f взети заедно с всички интервениращи атоми представляват 4 - 6 членен наситен пръстен, евентуално прекъснат с един до три O, S, $-C(O)-$ или NR^g , като R^g има значенията посочени по-горе, като този пръстен може да е незаместен или заместен с една до четири R^i групи;

всеки R^i независимо означава халоген; $-CN$; $-NO_2$; фенил; $-NHSO_2R^h$; OR^h ; SR^h ; $-N(R^h)_2$; $-N^+(R^h)_3$; $-C(O)N(R^h)_2$; $-SO_2N(R^h)_2$; хетероарил; хетероарилий; $-CO_2R^h$; $-C(O)R^h$; $-OCOR^h$; $-NHCOR^h$; гуанидинил, карбамимидоил или уреидо;

всеки R^h независимо означава водород, C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, $-C_{3-6}$ циклоалкил или фенил или когато присъстват две R^h групи, те могат в комбинация да представляват 4 - 6 членен наситен

пръстен, евентуално прекъснат с един или два O, S, SO₂, -C(O)-, NH и NCH₃;

Q е избран от групата състояща се от:



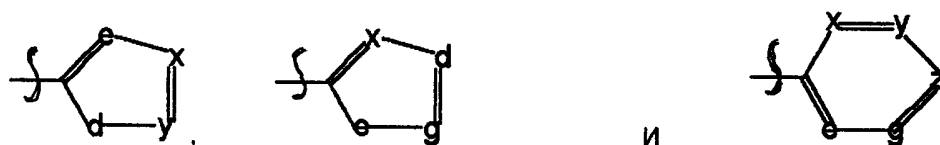
в която a и b означават 1, 2 или 3;

L⁻ е фармацевтично приемлив противойон;

α означава O, S NR^s;

β, δ, λ, μ и σ означават CR^t, N или N⁺R^s; при условие че не повече от един от β, δ, λ, μ и σ означават N⁺R^s;

R* е избрано от групата състояща се от:



в които:

d означава O, S NR^k;

e, g, x, y или z означават CR^m, N или N⁺R^k; при условие че не повече от един от e, g, x, y и z в дадените структури представлява N⁺R^k;

R^k означава водород, C₁₋₆алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири Rⁱ групи; или -(CH₂)_nQ, в която n = 1, 2 или 3 и Q има посочените по-горе значения;

всеки R^m независимо представлява член избран между групата състояща се от водород, халоген, -CN; -NO₂; -NRⁿR^o; -ORⁿ; -SRⁿ; -

CONRⁿR^o; -COOR^h; -SORⁿ; -SO₂Rⁿ; -SO₂NRⁿR^o; -NRⁿSO₂R^o; -CORⁿ; -NRⁿCOR^o; OCORⁿ; -OCONRⁿR^o; -NRⁿCO₂R^h; NRⁿCONR^oR^h; -OCO₂R^h; -CNRⁿNR^oR^h; -NRⁿCNHN^oR^h; -NRⁿC(NR^o)R^h; C₁₋₆алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири Rⁱ групи; -C₃₋₇ циклоалкил, незаместен или заместен с една до четири Rⁱ групи и - (CH₂)_nQ, в която n и Q имат посочените по-горе значения;

Rⁿ и R^o означават водород; фенил; C₁₋₆алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири Rⁱ групи;

всеки R^s независимо означава водород, фенил или C₁₋₆алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири Rⁱ групи;

всеки R^t независимо означава водород; халоген; фенил; -CN; -NO₂; -NR^uR^v; -OR^u; -SR^u; -CONR^uR^v; -COOR^h; -SOR^u; -SO₂R^u; -SO₂NR^uR^v; -NR^uSO₂R^v; -COR^u; -NR^uCOR^v; OCOR^u; -OCONR^uR^v; -NR^uCO₂R^v; NR^uCONR^vR^w; -OCO₂R^v; C₁₋₆алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири Rⁱ групи;

R^u и R^v означават водород или C₁₋₆алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири Rⁱ групи;

или R^u и R^v означават заедно с всички интервениращи атоми 4 - 6 членен наситен пръстен, евентуално прекъснат с един или повече O, S, -NR^w или -C(O)-, като този пръстен може да е незаместен или заместен с една до четири Rⁱ групи;

всеки R^w независимо означава водород, C₁₋₆алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири Rⁱ групи; -C₃₋₆ циклоалкил евентуално заместен с една до четири Rⁱ групи; фенил евентуално заместен с една до четири Rⁱ групи; или хетероарил евентуално заместен с една до четири Rⁱ групи;

или R^h и R^w означават заедно с всички интервениращи атоми 5 - 6 членен наситен пръстен, евентуално прекъснат с един или два O, S, SO₂, NH или NCH₃;

R^x означава водород или C_{1-8} алкил с права или разклонена верига, евентуално прекъсната от един или два O, S, SO, SO_2 , NR^w , $-N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$, като тази верига може да е незаместена или заместена с един до четири халогена, CN; $-NO_2$; $-OR^w$; $-SR^w$; $-SOR^w$; $-SO_2R^w$; $-NR^hR^w$; $N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$; $-C(O)NR^hR^w$; $-SO_2NR^hR^w$; CO_2R^w ; $OC(O)R^w$; $-OC(O)NR^hR^w$; $-NR^hC(O)R^w$; $NR^hC(O)NR^hR^w$ или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири R^i групи или с една до две C_{1-3} алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири R^i групи;

R^y и R^z означават водород; фенил или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^i групи и евентуално прекъсната от O, S, $-NR^w$ или $-N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$;

или R^x и R^y означават заедно с всички интервениращи атоми 4 - 6 членен наситен пръстен, евентуално прекъснат от O, S, SO_2 , $-NR^w$ или $-N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$; незаместен или заместен с една до четири R^i групи,

и когато R^x и R^y означават заедно 4 - 6 членен наситен пръстен, както е определено по-горе, R^z има значенията посочени по-горе или R^z означава допълнителен наситен 4- 6 членен пръстен кондензиран към пръстена представен от R^x и R^y взети заедно, евентуално прекъснат от O, S, $-NR^w$ или $-C(O)-$, като тези пръстени могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири R^i групи.

Фармацевтични състави и методи за лечение са също в обхвата на изобретението.

Използваните термини имат посочените вече значения, освен ако е казано друго.

Карбоксилатен анион се отнася до негативно натоварена група $-COO^-$.

„Алкил“ се отнася до моновалентен алканов (въглеводороден) радикал, съдържащ 1 до 10 въглеродни атома, освен ако е казано друго.

Той може да бъде правовежижен, с разклонена верига или цикличен. Предпочитаните алкилови групи са метилова, етилова, пропилова, изопропилова, бутилова, трет.бутилова, циклопентилова или циклохексилова. Когато са заместени, те могат да съдържат до четири заместващи групи подбрани от R^d и R^i , съгласно определенията, на всяко достъпно място за свързване. Когато алкиловата група е казано че е заместена с алкилова група, то това означава „разклонена алкилова група“.

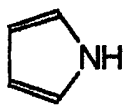
Циклоалкил е алкилова група съдържаща от 3 до 15 въглеродни атома, без двойни връзки между въглеродните атоми. Той може да съдържа от 1 до 4 пръстена, които са кондензирани.

Терминът „алкенил“ се отнася до въглеродородни радикали, които могат да бъдат правовежижни, с разклонена верига или да са циклични и да съдържат от 2 до 10 въглеродни атома и най-малкото една въглерод - въглерод двойна връзка. Предпочитани алкенилови групи са етенил, пропенил, бутенил или циклохексенил.

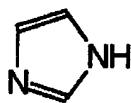
Терминът „алкинил“ се отнася до въглеродородни радикали, правовежижни или с разклонена верига, съдържащи от 2 до 10 въглеродни атома и най-малко една въглерод - въглерод тройна връзка. Предпочитани алкинилови групи са етинилова, пропилилова и бутинилова.

Арил се отнася до ароматни пръстени, например фенил, заместен фенил и подобни, както и до пръстени, които са кондензирани, например нафтил, фенантренил и подобни. Всяка арилова група съдържа най-малко един пръстен съдържащ най-малко 6 атома, с до пет такива пръстени, съдържащи до 22 атома в тях с алтернативни (резониращи) двойни връзки между съседни въглеродни атома или подходящи хетероатоми. Предпочитани арилови групи са фенил, нафтил и фенантренил. Ариловите групи могат също така да са заместени. Предпочитани заместени арили са фенил и нафтил.

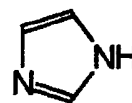
Терминът „хетероарил“ се отнася до моноциклична ароматна въглеродородна група, притежаваща 5 или 6 пръстенни атоми или бициклична ароматна група, притежаваща 8 до 10 атома, съдържаща най-малко един хетероатом, O, S или N, в която свързването е при въглероден или азотен атом и в която един или два допълнителни въглеродни атоми са евентуално заместени с хетероатом подбран между O или S и в която 1 до 3 допълнителни въглеродни атоми са евентуално заместени с азотни хетероатоми, тази хетероарилна група може евентуално да е заместена както е описано тук. Примери на такива групи са пирол, пиридин, оксазол, тиазол и оксазин. Допълнителни азотни атоми могат да присъстват заедно с първия азот и кислород или сяра, при което се получава например тиадиазол. Примерите включват следните съединения:



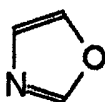
пирол (пиролил)



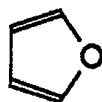
имидазол (имидазолил)



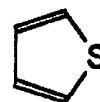
тиазол (тиазолил)



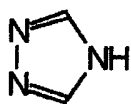
оксазол (оксазолил)



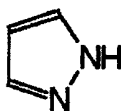
фуран (фуранил)



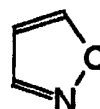
тиофен (тиенил)



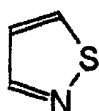
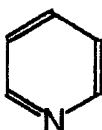
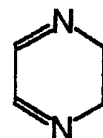
триазол (триазолил)



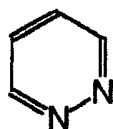
пиразол (пиразолил)



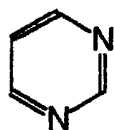
изоксазол (изоксазолил)

изотиазол
(изотиазолил)пиридин
(пиридинил)пиазин
(пиазинил)

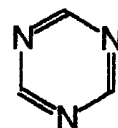
23.11.98



пиридазин
(пиридазинил)

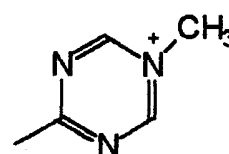
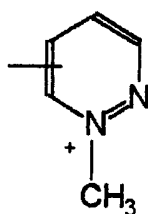
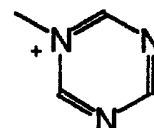
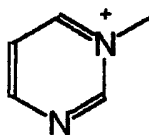
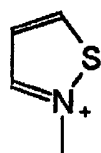
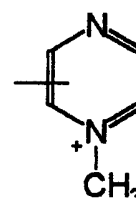
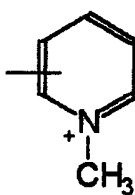
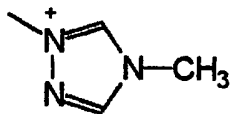
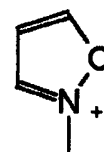
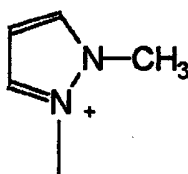
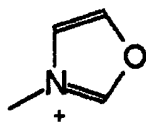
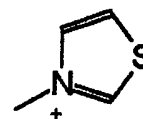
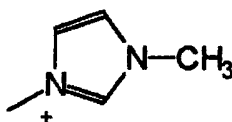
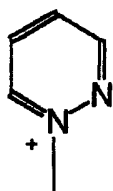


пиримидин
(пиримидинил)

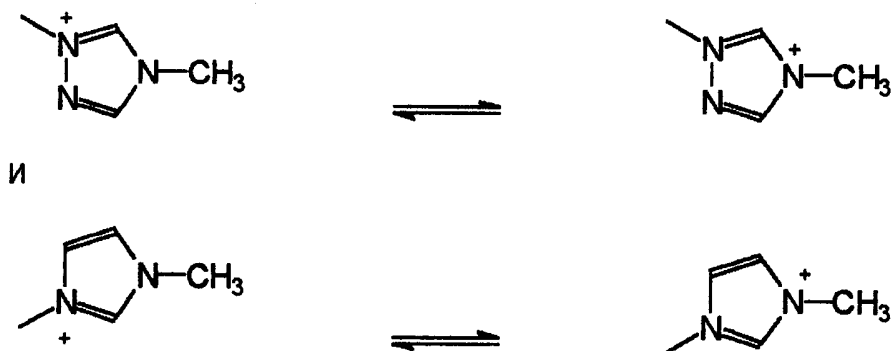


триазин
(триазинил)

Хетероарилий се отнася до хетероарилови групи носещи кватернерен азотен атом и поради това положителен заряд. Примери за това са следните:



Когато е показан заряд на определен азотен атом в пръстен, който съдържа един или повече допълнителни азотни атоми, то се подразбира, че зарядът може да се премести на различен азотен атом в пръстена поради появяващ се заряден резонанс.



Терминът „хетероциклоалкил“ се отнася до циклоалкилова група (неароматна), в която един от въглеродните атоми в пръстена е заместен от хетероатом избран между O, S или N, и в която до три допълнителни въглеродни атома могат да се заместят от хетероатоми.

Терминът „кватернерен азот“ и „положителен заряд“ се отнасят до четиривалентни, положително заредени азотни атоми включително например положително зараден азот в тетраалкиламониева група (например тетраметиламониева), хетероариламониева (например N-метилпиридин), базични азоти, които са протонизирани при физиологично pH и подобни. Така катионните групи обхващат положително заредени, съдържащи азот групи, както и базични азоти, които са протонизирани при физиологично pH.

Терминът „хетероатом“ означава O, S или N, избрани независимо един от друг.

Халоген обхваща бром, хлор, флуор и йод.

Алкокси се отнася до C₁₋₄алкил-O-, като алкиловата група може да е евентуално заместена, както е описано тук.

Когато е казано, че дадена група е „заместена“, освен ако е уточнено друго, това означава, че групата съдържа 1 до 4 заместители.

С оглед на R , R^a , R^b и R^c , заместителите при алкиловите групи са подбрани от значенията за R^d . Много от различните групи могат да са евентуално заместени с до четири R^i групи. Когато R^e , R^f и R^g означават заместен алкил, заместителите към тях се подбират от значенията за R^i .

Когато функционална група се определи като „защитена“, това означава, че групата е в модифицирана форма за да се избегнат нежелателни странични реакции на мястото на защитата. Подходящи защитни групи за съединенията от настоящето изобретение са известни на специалистите от областта и от литературни източници като Green, T. W. et al., *Protective Groups in Organic Synthesis* Wiley, New York (1991). Примери на подходящи защитни групи са дадени в описанието.

В някои от карбапенемовите съединения от изобретението, M представлява лесно отстранима карбоксилна защитна група и/или P означава хидроксил, който е защитен с хидроксил-защитна група. Такива обичайни защитни групи са известни, които се използват за да блокират защитно хидроксилна или карбоксилна група при описаните синтези. Тези обичайни блокиращи групи се отстраняват лесно, т.е. те могат да се отстранят при желание по начини, които няма да причинят разцепване или друго разграждане на останалата част на молекулата. Такива начини са химическа или ензимна хидролиза, въздействие с химически редуциращи или оксидиращи средства при меки условия, третиране с преходен метален катализатор и нуклеофилно и каталитично хидриране.

Примери на карбоксилни защитни групи са алил, бензхидрил, 2-нафтилметил, бензил, силил като трет.-бутилдиметилсилил (TBDMS), фенацил, *p*-метоксибензил, *o*-нитробензил, *p*-метоксифенил, *p*-нитробензил, 4-пиридилметил и трет.-бутил.

Примери на подходящи C-6 хидроксиетил защитни групи са триетилсилил, трет.-бутилдиметилсилил, *o*-нитробензилоксикарбонил, *p*-

нитробензилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, алилоксикарбонил, трет.-бутилоксикарбонил, 2,2,2-трихлороетилоксикарбонил и подобни.

Карбапенемовите съединения от изобретението са приложими по начало в тяхните фармацевтично приемливи соли и естерни форми за лечение на бактериални зарази при животни и хора. Терминът „фармацевтично приемлив естер, сол или хидрат“ се отнася до тези соли, естери и хидрати на съединенията от изобретението, които са очевидни за фармацевта - химик, т.е. такива, които практически не са токсични и които биха повлияли благоприятно на фармакокинетичните свойства на съединенията, като на вкуса, абсорбируемостта, разпределението, метаболизма и екскретирането им. Други фактори, по-практични по същество, които са също важни при подбора са икономическите разходи за суровините, леснината при изкрystalизирането, добива, стабилността, разтворимостта, хигроскопичността и суспендируемостта на получаваното лекарство. Обикновено фармацевтичните състави могат да се приготвят от активните съставки в комбинация с фармацевтично приемливи носители. Така изобретението се отнася също и до фармацевтични състави и метода за лечение на бактериални инфекции като за активно вещество се използват новите карбапенемови съединения.

$-\text{CO}_2\text{M}$, която е прикрепена към карбапенемовото ядро в 3-та позиция, означава карбоксилна киселинна група (М означава Н), карбоксилатен анион (М означава негативен заряд), фармацевтично приемлив естер (М означава образувача естер група) или карбоксилна киселина, защитена с карбоксилна защитна група (М означава карбоксилна защитна група). Фармацевтично приемливите соли, за които се споменава по-горе, могат да имат формата $-\text{COOM}$, където М е негативен заряд, който се балансира от противойон, например алкалнометален катион като натриев или калиев. Други фармацевтично приемливи противойони могат да бъдат калциеви, магнезиеви, цинкови,

амониеви или алкиламониеви катиони като тетраметиламониев, тетрабутиламониев, холин, триетилхидроамониев, меглумин, триетанолхидроамониев и т.н.

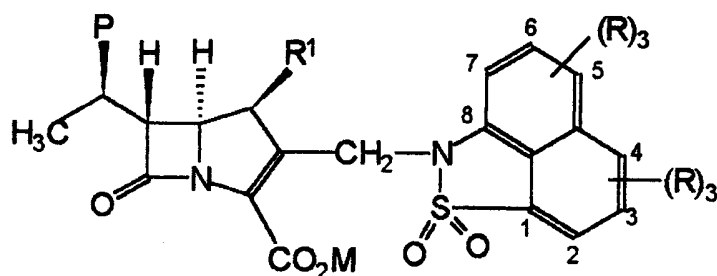
Във фармацевтично приемливи соли се включват и киселинните присъединителни соли. Така съединенията с формула I могат да се използват под формата на соли, получени от неорганични или органични киселини. Такива соли са следните: ацетат, адипат, алгинат, аспартат, бензоат, бензенсулфонат, бисулфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсулфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсулфат, етансулфонат, фумарат, глюкохептанат, глицерофосфат, полусулфат, хептанат, хексанат, хидрохлорид, хидробромид, хидройодид, 2-хидроксиетансулфонат, лактат, малеат, метансулфонат, 2-нафтагенсулфонат, никотинат, оксалат, памат, пектинат, персулфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартарат, тиоцианат, тозилат и ундеканат.

Фармацевтично приемливите естери са тези, които лесно биха се определили от химика-медик и включват например описаните подробно в US патент No 4 309 438. В обхвата на такива фармацевтично приемливи естери са тези, които се хидролизират при физиологични условия като пивалоилоксиметил, ацетоксиметил, фталидил, инданил и метоксиметил и други подробно описани в US патент No 4 479 047. Те също са дадени като „биолабилни естери“.

Биолабилните естери са биологически хидролизуеми и са подходящи за орално приемане благодарение на добрата абсорбция през стомаха и мукозата на червата, резистентност по отношение на стомашното киселинно разграждане и други фактори. Примери на биолабилни естери са съединенията в които М означава алкоксиалкил, алкилкарбонилаксиалкил, алкоксикарбонилоксиалкил, циклоалкоксиалкил, алкенилоксиалкил, арилоксиалкил, алкоксиарил, алкилтиоалкил, циклоалкилтиоалкил, алкенилтиоалкил, арилтиоалкил или

1

Номерирането на нафтосултамовата част е както следва:



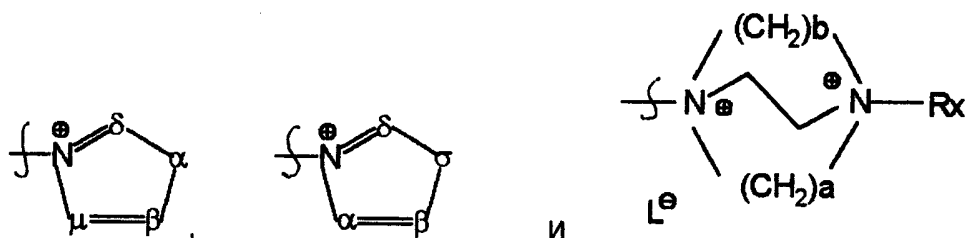
Най-малко една от R групите прикрепена към нафтосултамовата пратформа съдържа положително натоварена част. Така тя може да включва $-R^*$ или Q или радикал, който от своя страна съдържа положително натоварена група. Подгрупа на съединенията с формула I представляващи интерес, са тези, при които CO_2M означава карбоксилатен анион. В този случай M означава отрицателен заряд, който ще се балансира с положително натоварена R група. По подобен начин, ако положително натоварената R група съдържа повече от един положителен заряд, то тогава може да присъства положително натоварен противойон, който в комбинацията с карбоксилатния анион осигурява обща неутралност на зарядите.

Друга представляваща интерес подгрупа съединения с формула I са съединения с формула I, при които един R означава група, съдържаща положително натоварен част, а останалите R групи могат да представляват водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^d групи. По-специално интерес претстваляват съединенията от тази подгрупа с формула I, в които един R означава група съдържаща положително натоварена част, а останалите R групи са водород.

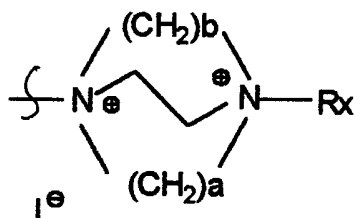
По отношение на положително натоварената част или части, съдържащи се в една или повече R групи, предпочита се да присъстват 1 - 3 положителни заряда и по-добре да има два положителни заряда, балансирани от карбоксилатния анион и един отрицателно натоварен противойон.

Друга представляваща интерес подгрупа на съединенията с формула I е тази, при която R групата представлява C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, заместен с една до четири R^d групи; като една R^d група представлява $-R^*$ или Q. От тук положително натоварена част - R^* или Q е свързана към алкиловата група.

Друга група представляващи интерес съединения са представени с формула I, в която Q е избран от групата състояща се от:



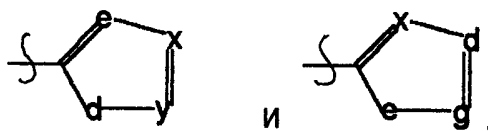
По специално представляващата интерес група от съединения са тези, при които Q, който означава



В тази подгрупа съединения, L^e , a и b имат значенията посочени по-горе и R^x има първоначално посочените значения и представлява водород или C_{1-8} алкил с права или разклонена верига, евентуално прекъсната от един или два O, S, SO, SO_2 , NR^w , $-N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$, като тази верига може да е незаместена или заместена с един до четири халогена, CN; $-NO_2$; $-OR^w$; $-SR^w$; $-SOR^w$; $-SO_2R^w$; $-NR^hR^w$; $N^+(R^h)_2R^w$; $-C(O)-R^w$; $-C(O)NR^hR^w$; $-SO_2NR^hR^w$; CO_2R^w ; $OC(O)R^w$; $-OC(O)NR^hR^w$; $-NR^hC(O)R^w$; $NR^hC(O)NR^hR^w$ или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири R^i групи или с една до две C_{1-3} алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири R^i групи.

Друга представляваща интерес група на съединения с формула I са тази, в която Q представлява $-N^+R^xR^yR^z$, в която R^x , R^y и R^z имат посочените първоначално значения.

Друга представляваща интерес група съединения се представя с формула I, в която присъства една R^* група и тя е подбрана от:



В тази подгрупа d означава NR^k ; R^k означава C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, e, g, x и y означават CR^m или N^+R^k , в която R^k има посочените по-горе значения и R^m означава водород.

Предпочитана подгрупа съединения с формула I е тази, при която:

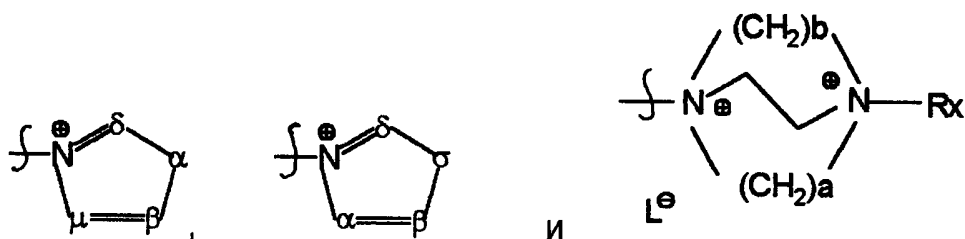
CO_2M означава карбоксилатен анион;

една R група, която е свързана към нафтосултамовата платформа, съдържа най-малко една положително натоварена част и останалите R групи са подбрани между водород и C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^d групи;

R^d има посочените първоначално значения;

R^h означава водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига;

Q е подбран от групата състояща се от:

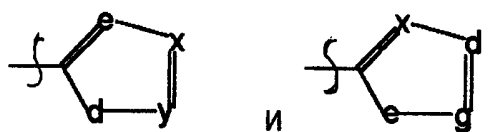


в която

L^- , a и b имат значенията посочени по-горе и R^x е избран от групата състояща се от: водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, евентуално прекъсната от един или два O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$, като тази верига може да е незаместена или заместена с един до четири халогена, CN; $-NO_2$; $-OR^w$; $-SR^w$; $-SOR^w$; $-SO_2R^w$; $-NR^hR^w$; $N^+(R^h)_2R^w$; $-C(O)-R^w$; $-C(O)NR^hR^w$; $-SO_2NR^hR^w$; CO_2R^w ;

OC(O)R^w ; $-\text{OC(O)NR}^h\text{R}^w$; $-\text{NR}^h\text{C(O)R}^w$; $\text{NR}^h\text{C(O)NR}^h\text{R}^w$ или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири R^i групи или с една до две C_{1-3} алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири R^i групи;

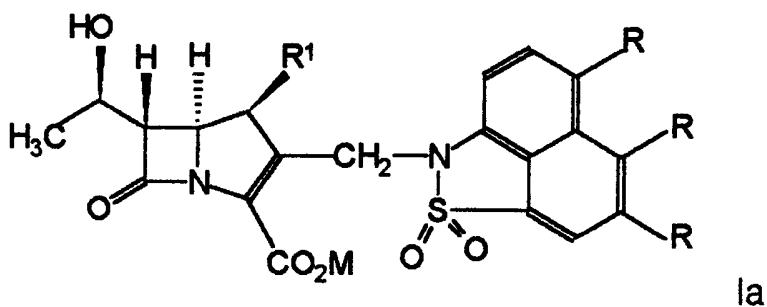
R^* групата е подбрана от:



в която d означава NR^k ; R^k означава C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, e, g, x и y означават CR^m или N^+R^k ; в която R^k има посочените по-горе значения и R^m означава водород.

В тази подгрупа, всички други променливи имат значенията посочени първоначално при формула I.

По-предпочитана подгрупа съединения от изобретението се представя с формула Ia:



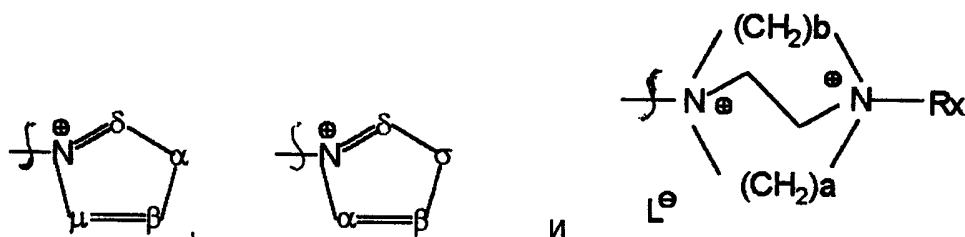
или нейна фармацевтично приемлива сол, в която

CO_2M означава карбоксилатен анион;

една R група е свързана към нафтосултамовата платформа и съдържа най-малко една положително натоварена част и останалите R групи са подбрани между водород и C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^d групи;

R^d има посочените първоначално значения

Q е подбран от групата състояща се от:



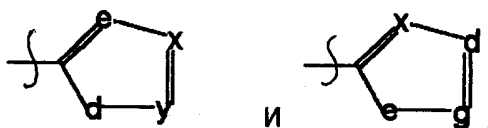
в която

L^- , а и b имат значенията посочени по-горе и R^x е избран от групата състояща се от: водород или C_{1-8} алкил с права или разклонена верига, евентуално прекъсната от един или два O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$, като тази верига може да е незаместена или заместена с един до четири халогена, CN; $-NO_2$; $-OR^w$; $-SR^w$; $-SOR^w$; $-SO_2R^w$; $-NR^hR^w$; $N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$; $-C(O)NR^hR^w$; $-SO_2NR^hR^w$; CO_2R^w ; $OC(O)R^w$; $-OC(O)NR^hR^w$; $-NR^hC(O)R^w$; $NR^hC(O)NR^hR^w$ или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири R^i групи или с една до две C_{1-3} алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири R^i групи.

R^h означава водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига;

R^w има първоначално посочените значения;

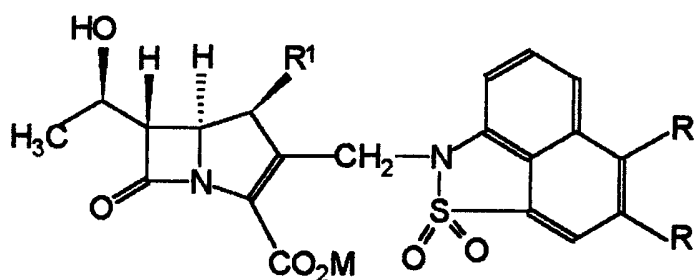
R^* групата е подбрана от:



в която d означава NR^k ; R^k означава C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, e , g , x и y означават CR^m или N^+R^k , в която R^k има посочените по-горе значения и R^m означава водород.

В тази подгрупа, всички други променливи имат значенията посочени първоначално при формула I.

Друга по-предпочитана подгрупа съединения от изобретението се представя с формула Ib:



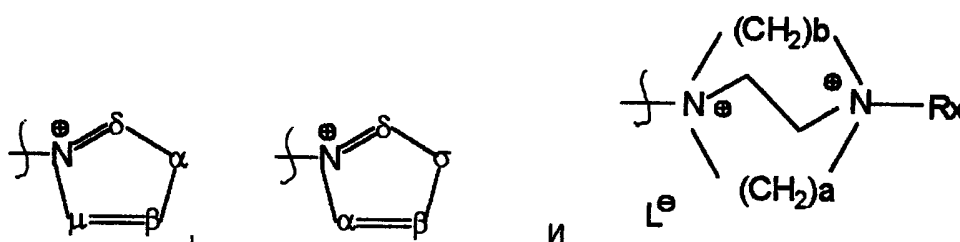
Ib

или нейна фармацевтично приемлива сол, в която CO_2M означава карбоксилатен анион;

една R група е свързана към нафтосултамовата платформа и положително натоварена част и другата R група е подбрана между водород и C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^d групи;

R^d има посочените първоначално значения

Q е подбран от групата състояща се от:



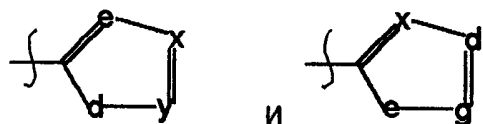
в която

L^e , a и b имат първоначалните значения и R^x е избран от групата състояща се от: водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, евентуално прекъсната от един или два O, S, SO, SO_2 , NR^w , $-\text{N}^+\text{R}^h\text{R}^w$ или $-\text{C}(\text{O})-$, като тази верига може да е незаместена или заместена с един до четири халогена, CN; $-\text{NO}_2$; $-\text{OR}^w$; $-\text{SR}^w$; $-\text{SOR}^w$; $-\text{SO}_2\text{R}^w$; $-\text{NR}^h\text{R}^w$; $\text{N}^+(\text{R}^h)_2\text{R}^w$; $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^w$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$; $-\text{SO}_2\text{NR}^h\text{R}^w$; CO_2R^w ; $\text{OC}(\text{O})\text{R}^w$; $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$; $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^w$; $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$ или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири R^i групи или с една до две C_{1-3} алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири R^i групи.

R^h означава водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига;

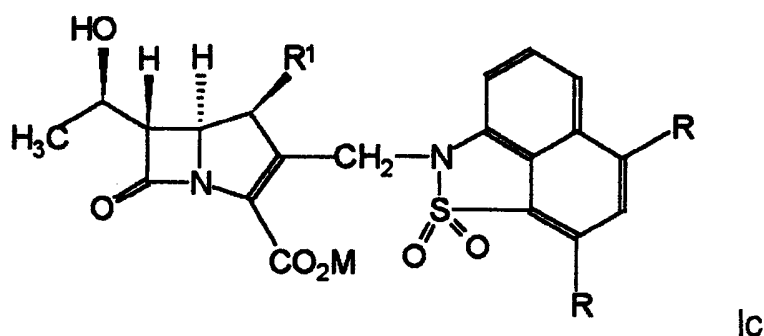
R^w има първоначално посочените значения;

R^* групата е подбрана от:



в която d означава NR^k ; R^k означава C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, e , g , x и y означават CR^m или N^+R^k ; в която R^k има посочените по-горе значения и R^m означава водород. В тази подгрупа, всички други променливи имат значенията посочени първоначално при формула I.

Друга по-предпочитана подгрупа съединения от изобретението е с формула Ic:



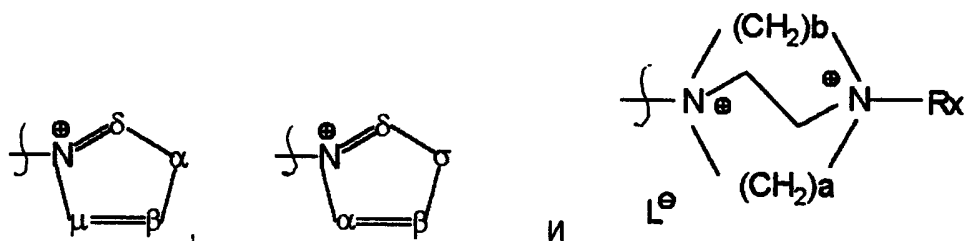
или нейна фармацевтично приемлива сол, в която

CO_2M означава карбоксилатен анион;

една R група е свързана към нафтосултамовата платформа и съдържа най-малко една положително натоварена част и другата R група е подбрана между водород, халоген и C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^d групи;

R^d има посочените първоначално значения

Q е подбран от групата състояща се от:



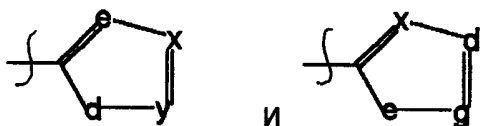
в която

L^- , а и b имат първоначалните значения и R^x е избран от групата състояща се от: водород или C_{1-8} алкил с права или разклонена верига, евентуално прекъсната от един или два O, S, SO, SO_2 , NR^w , $-N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$, като тази верига може да е незаместена или заместена с един до четири халогена, CN; $-NO_2$; $-OR^w$; $-SR^w$; $-SOR^w$; $-SO_2R^w$; $-NR^hR^w$; $N^+(R^h)_2R^w$; $-C(O)-R^w$; $-C(O)NR^hR^w$; $-SO_2NR^hR^w$; CO_2R^w ; $OC(O)R^w$; $-OC(O)NR^hR^w$; $-NR^hC(O)R^w$; $NR^hC(O)NR^hR^w$ или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири R^i групи или с една до две C_{1-3} алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири R^i групи;

R^h означава водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига;

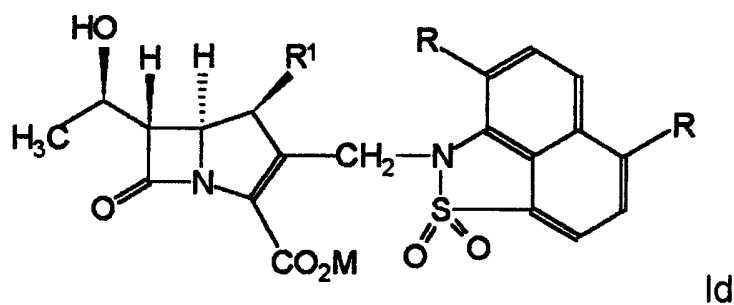
R^w има първоначално посочените значения;

R^* групата е подбрана от:



в която d означава NR^k ; R^k означава C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, e , g , x и y означават CR^m или N^+R^k , в която R^k има посочените по-горе значения и R^m означава водород. В тази подгрупа, всички други променливи имат значенията посочени първоначално при формула I.

Друга по-предпочитана подгрупа съединения от изобретението има формула Id:

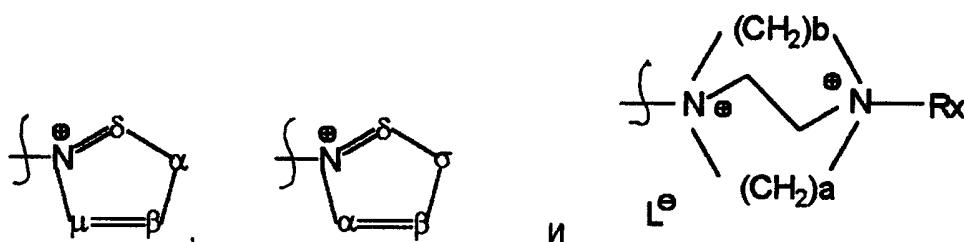


или нейна фармацевтично приемлива сол, в която
CO₂M означава карбоксилатен анион;

една R група е свързана към нафтосултамовата платформа и съдържа най-малко една положително натоварена част и другата R група е подбрана между водород, халоген и C₁₋₆алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^d групи;

R^d има посочените първоначално значения

Q е подбран от групата състояща се от:



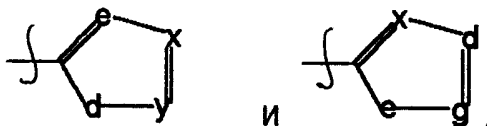
в която

L^e, a и b имат значенията посочени по-горе и R^x е избран от групата състояща се от: водород или C₁₋₆алкил с права или разклонена верига, евентуално прекъсната от един или два O, S, SO, SO₂, NR^w, -N⁺R^hR^w или -C(O)-, като тази верига може да е незаместена или заместена с един до четири халогена, CN; -NO₂; -OR^w; -SR^w; -SOR^w; -SO₂R^w; -NR^hR^w; N⁺(R^h)₂R^w; -C(O)-R^w; -C(O)NR^hR^w; -SO₂NR^hR^w; CO₂R^w; OC(O)R^w; -OC(O)NR^hR^w; -NR^hC(O)R^w; NR^hC(O)NR^hR^w или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири Rⁱ групи или с една до две C₁₋₃алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири Rⁱ групи.

R^h означава водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига;

R^w има първоначално посочените значения;

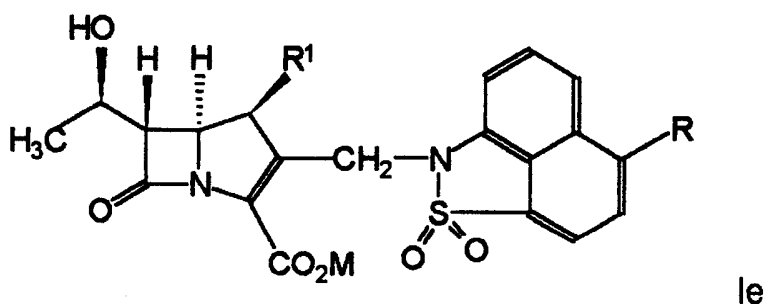
R^* групата е подбрана от:



в която d означава NR^k ; R^k означава C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, e , g , x и y означават CR^m или N^+R^k , в която R^k има посочените по-горе значения и R^m означава водород. В тази подгрупа, всички други променливи имат значенията посочени първоначално при формула I.

Друга още по-предпочитана подгрупа съединения от изобретението се отнася до съединения с формула Ia, в която R групата в позиция 4 е положително натоварена част и R групите в позиции 3 и 5 означават водород.

По-специално тези съединения могат да се представят с формула Ie:



или нейна фармацевтично приемлива сол, в която:

R съдържа положително натоварена част и е подбрана между R^* , Q или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, заместен с една R^d група;

R^d е подбран независимо между R^* или Q ;

Q е подбран от групата състояща се от:

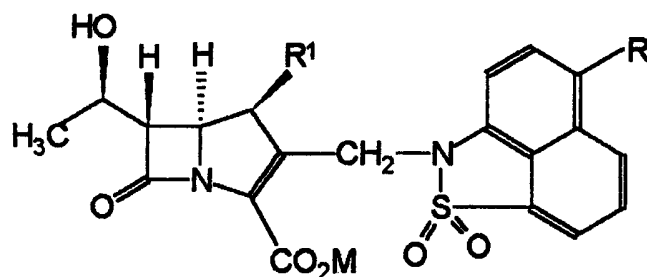


В КОРЯТО

R^* групата е подбрана от:



Аналогично тези съединения могат да бъдат представени с формула If:



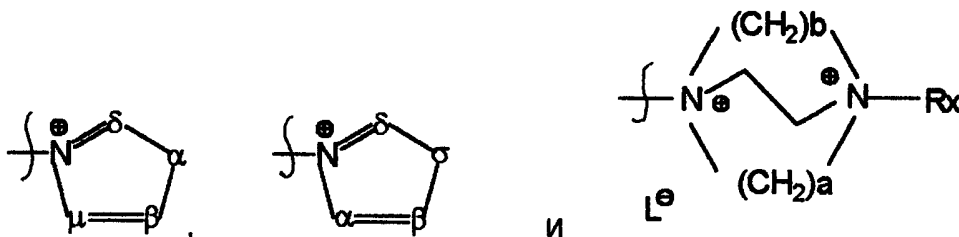
If

или нейна фармацевтично приемлива сол, в която:

R съдържа положително натоварена част и е подбрана между R^* , Q или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, заместен с една R^d група;

R^d е подбран независимо между R^* или Q;

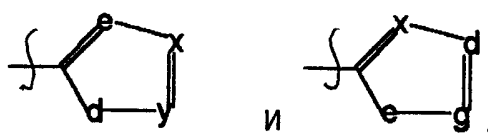
Q е подбран от групата състояща се от:



в която

L^- , a и b имат значенията посочени по-горе и R^x е избран от групата състояща се от: водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, евентуално прекъсната от един или два O, S, SO, SO_2 , NR^w , $-N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$, като тази верига може да е незаместена или заместена с един до четири халогена, CN; $-NO_2$; $-OR^w$; $-SR^w$; $-SOR^w$; $-SO_2R^w$; $-NR^hR^w$; $N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$; $-C(O)NR^hR^w$; $-SO_2NR^hR^w$; CO_2R^w ; $OC(O)R^w$; $-OC(O)NR^hR^w$; $-NR^hC(O)R^w$; $NR^hC(O)NR^hR^w$ или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири R^l групи или с една до две C_{1-3} алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири R^l групи.

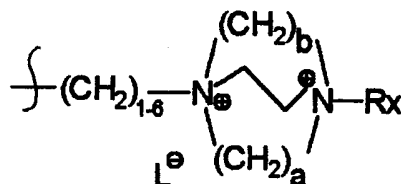
R^* групата е подбрана от:



в която d означава NR^k ; R^k означава C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, e, g, x и y означават CR^m или N^+R^k ; в която R^k има посочените по-горе значения и R^m означава водород.

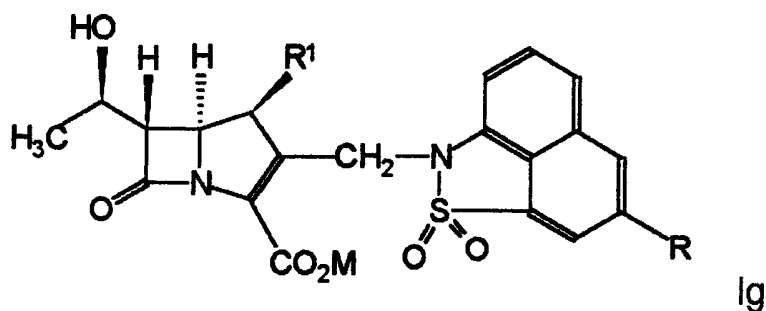
Още по предпочитана подгрупа на съединенията от изобретението е представена с формула 1e в която:

R означава



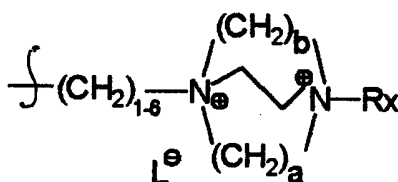
и R^x , a, b и L^- имат първоначално посочените значения.

Друга много предпочитана подгрупа съединения от изобретението е представена с формула 1g:



в която:

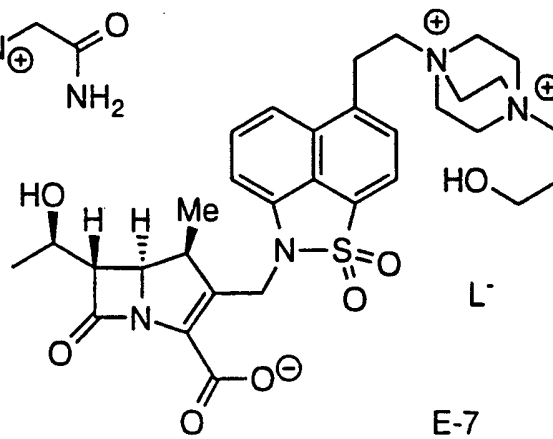
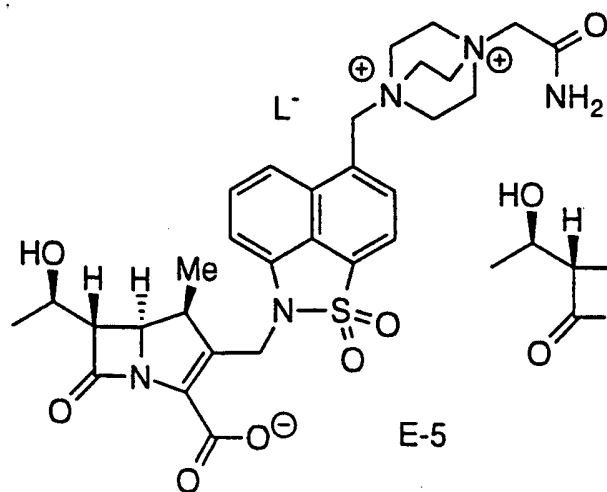
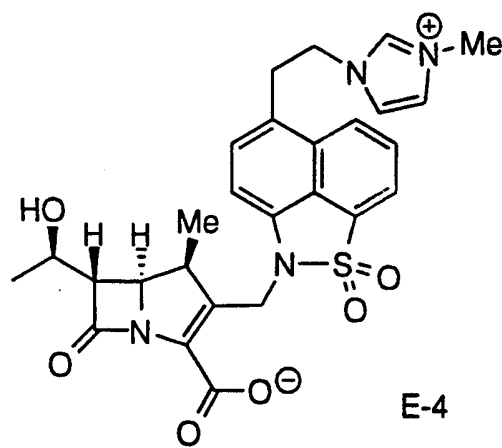
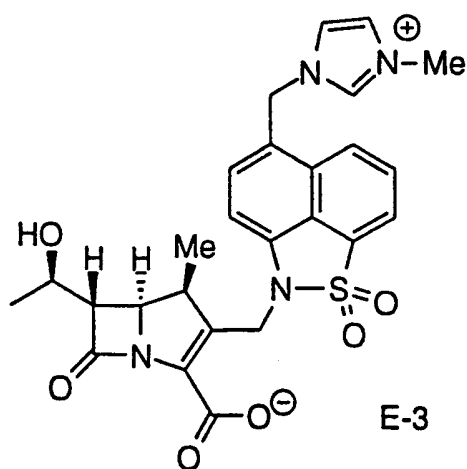
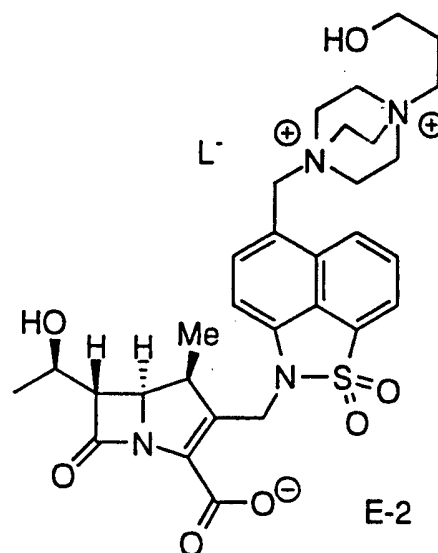
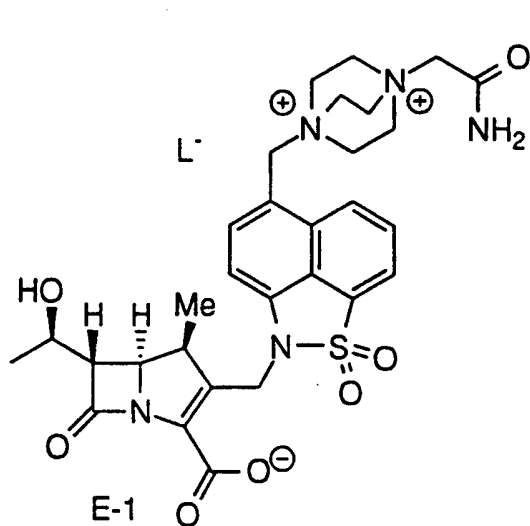
R означава



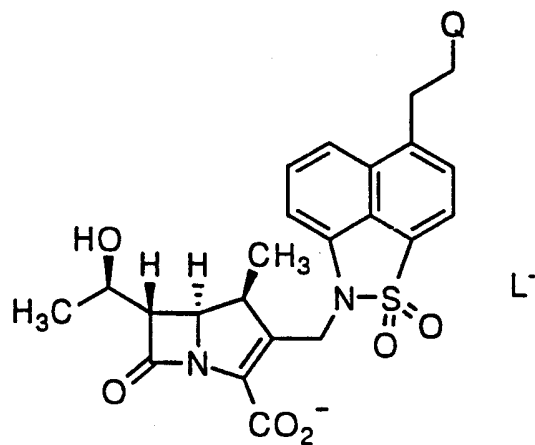
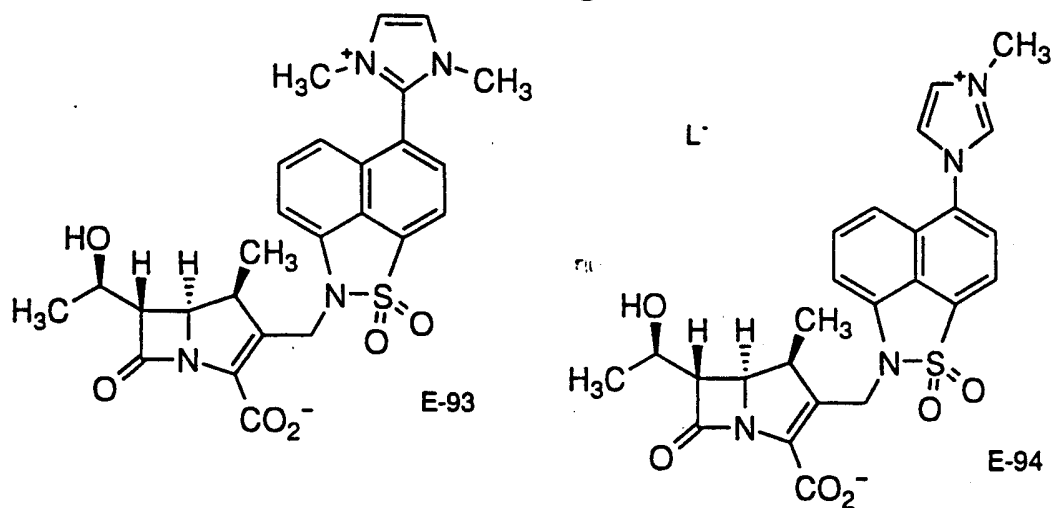
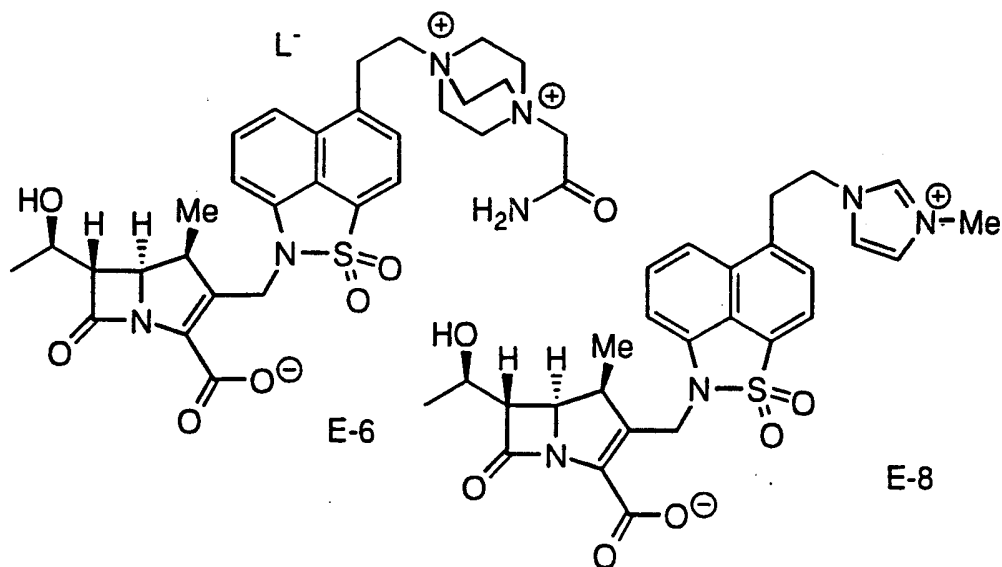
и R^x , a, b и L^- имат първоначално посочените значения.

Представителни съединения на изобретението са следните:

28

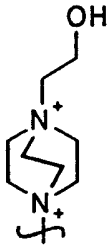
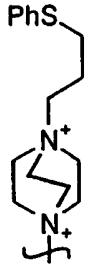
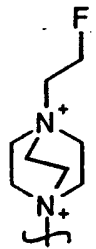
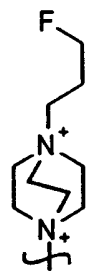
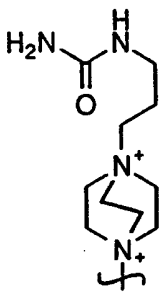
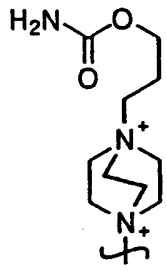
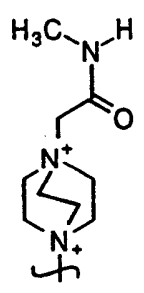
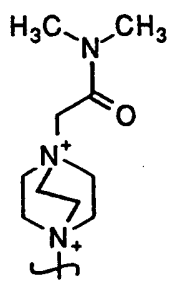


29

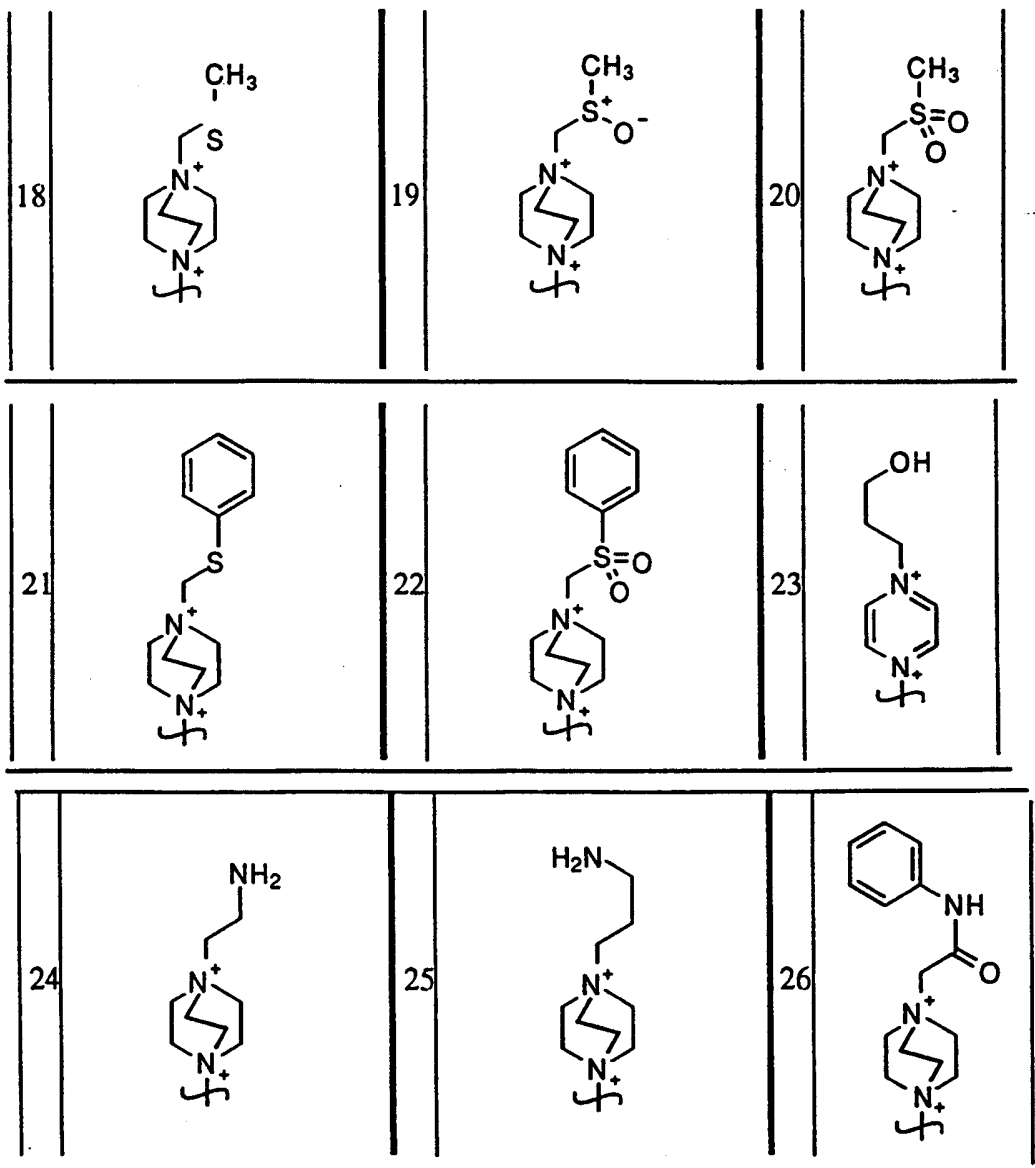


30

таблица

#	Q	#	Q	#	Q
9		10		11	
Ph = phenyl					
12		13		14	
15		16		17	

- 34

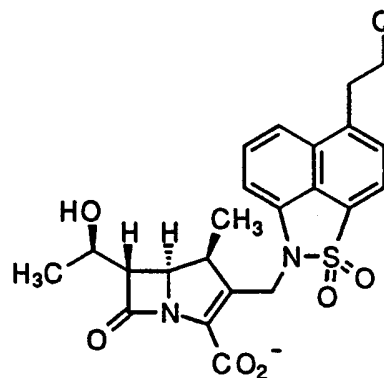


201108

WO 97/40048

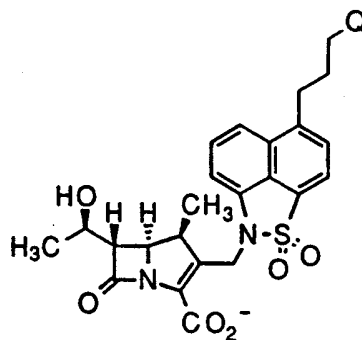
PCT/US97/06626

32

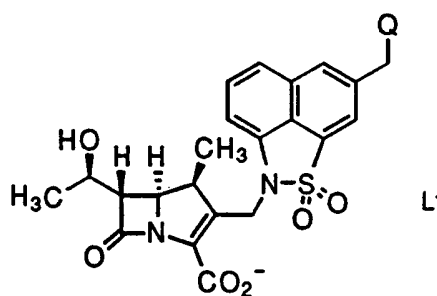


#	Q	#	Q	#	Q
27		28		29	
30		31		32	

33



#	Q	#	Q	#	Q
34		35		36	



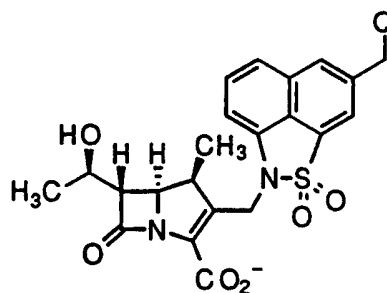
#	Q	#	Q	#	Q
38		39		40	

23.11.98

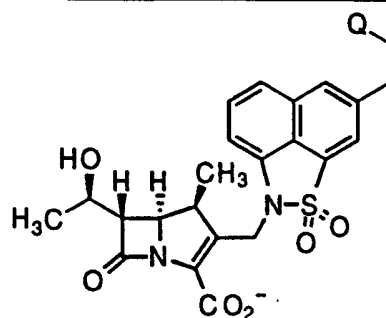
WO 97/40048

PCT/US97/06626

34

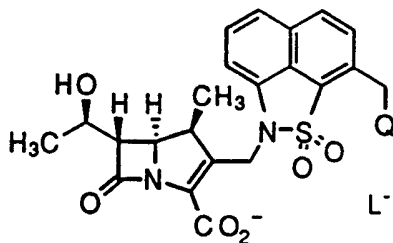


#	Q	#	Q	#	Q
41		42		43	

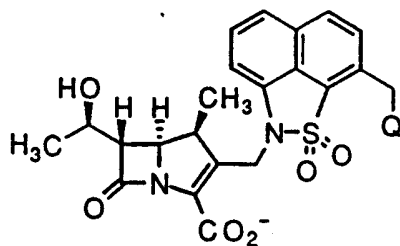


#	Q	#	Q	#	Q
45		46		47	

35

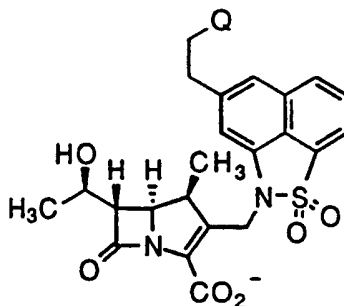


#	Q	#	Q	#	Q
49		50		51	

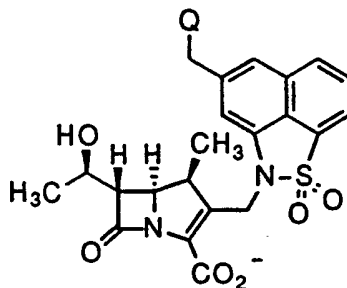


#	Q	#	Q	#	Q
52		53		54	

37



#	Q	#	Q	#	Q
67		68		69	



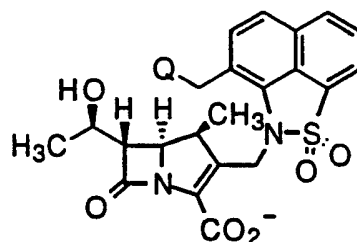
63		64		65	
----	--	----	--	----	--

23.11.98

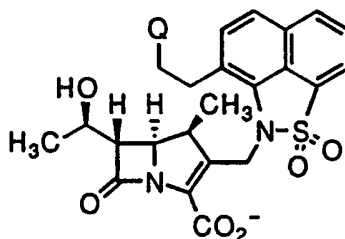
WO 97/40048

PCT/US97/06626

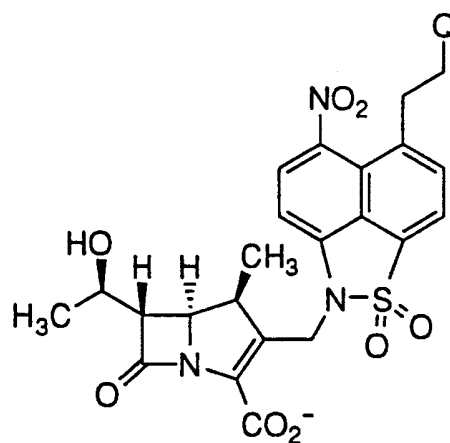
38



#	Q	#	Q	#	Q
74		75		76	



#	Q	#	Q	#	Q
78		79		80	



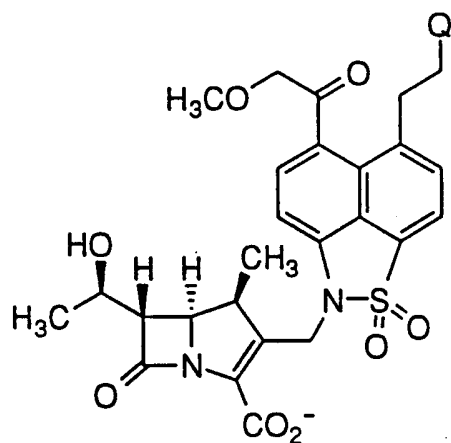
#	Q	#	Q	#	Q
82		83		84	

23.11.98

WO 97/40048

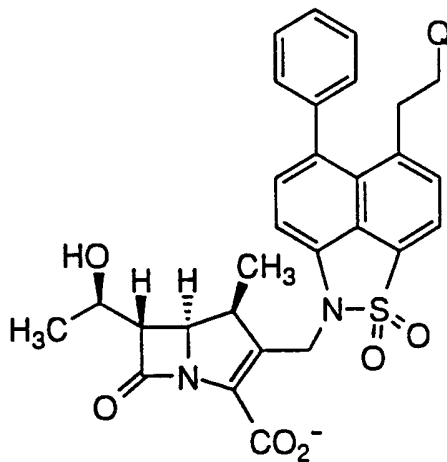
PCT/US97/06626

40



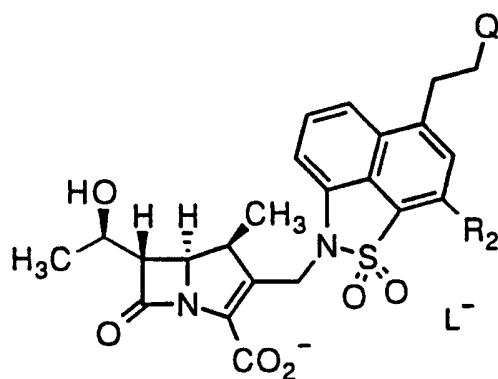
#	Q	#	Q	#	Q
86	 A bicyclic ammonium cation (8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl) with a carboxamide group (-CH ₂ -C(=O)-NH ₂) attached to the nitrogen atom.	87	 A bicyclic ammonium cation (8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl) with a hydroxyethyl group (-CH ₂ -CH ₂ -OH) attached to the nitrogen atom.	88	 A pyridinium cation with a methyl group (-CH ₃) attached to the nitrogen atom.

41

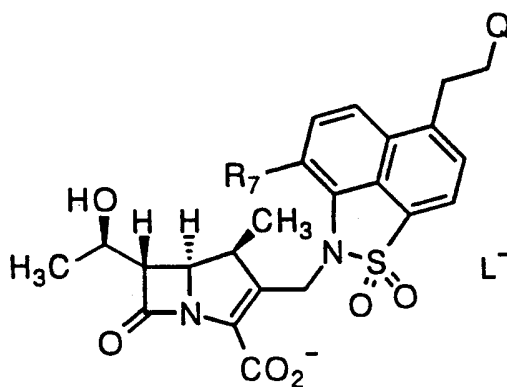


#	Q	#	Q	#	Q
90		91		92	

42



R ₂	Q	R ₂	Q	R ₂	Q	R ₂	Q
Cl		CH ₃		Cl		CH ₃	

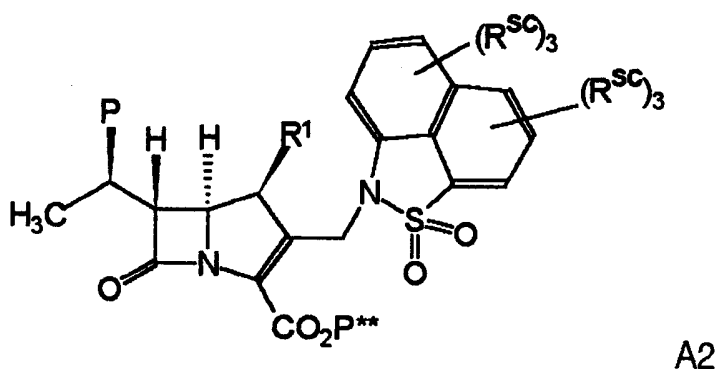
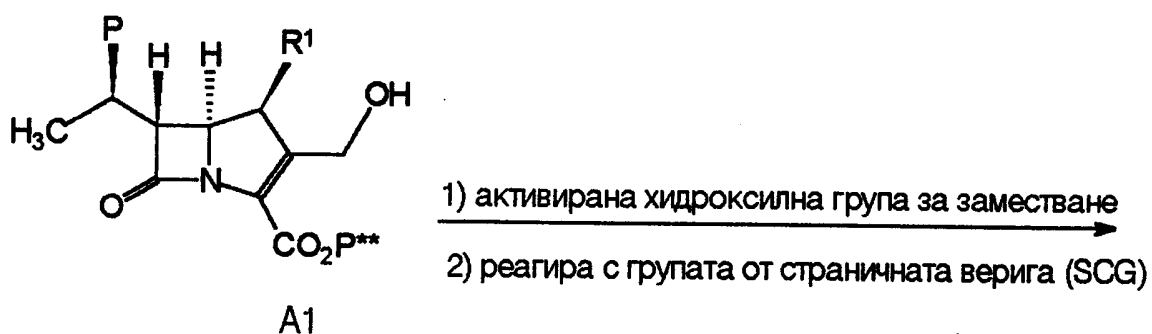


R ₇	Q	R ₇	Q	R ₇	Q	R ₇	Q
Cl		CH ₃		Cl		CH ₃	

в които Q е както е представен в таблиците и L⁻ означава фармацевтично приемлив противойон.

Съединенията от изобретението се получават при взаимодействие на подходящо защитен, активиран 2-хидроксиметил-карбапен-2-ем-3-карбоксилат с нафтосултам, като така по желание се модифицира страничната верига и след това остраняване на присъстващите защитни групи за да се получи желаня краен продукт. Методът се илюстрира със следната обща схема:

СХЕМА А

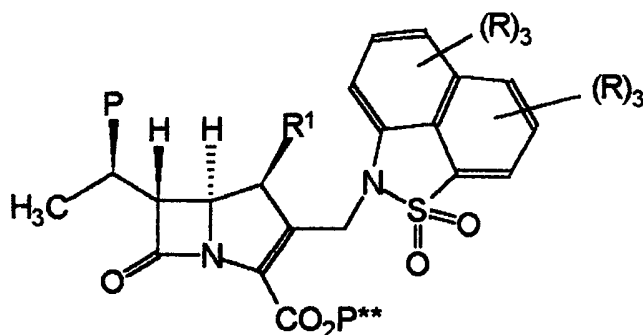


за съединения с хидроксилна група на R^{SC} -

1) активира се хидроксилната група за заместване

2) взаимодейства с Q* или

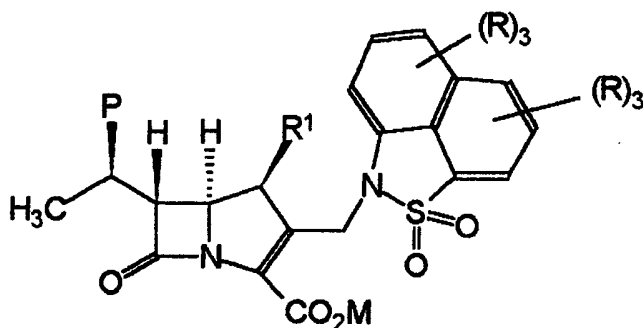
за съединения с реактивоспособен N-атом на R^{SC} - излишък от AR



A3

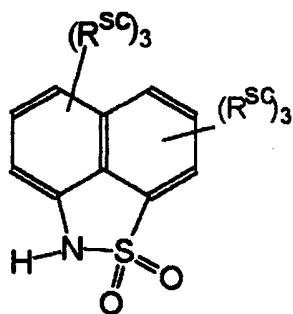
1) премахване на защитата

2) пречистване



A4

SCG =



В схема А заместителите P, R¹, R и M имат значенията посочени при съединенията с формула I.

P** означава карбоксилна защитна група;

R^{SC} означава група, която може или не може да бъде подбрана от групата значения дадени за R по-горе и при необходимост в хода на синтеза е модифицирана в съединение с формула I за да се получи член от тази група, така R^{SC} може да се приеме за източник на R.

Q* означава група, която реагира с междинното съединения -A2 (след активиране на A2) по начин, че да се получи вграждане в крайния продукт на радикал от определената за Q група по-горе, и като така Q* може да се приеме за източник на Q.

AR означава подходящо алкилиращо средство, като метилйодид, метилбромид, бензил трихлороацетимидат, метил трифлуорометансулфонат, триетилоксониев тетрафлуороборат и подобни.

Нафтосултамовата група от страничната верига (SCG), използвана при синтезата на съединенията от изобретението, в някои случаи е описана в химическата литература. В други случаи в литературата са описани изходни съединения, които лесно могат да се превърнат в необходимите нафтосултами. В случаите, когато изискващите се нафтосултами не са известни в литературата, необходимо е да се синтезира нафтосултама по новоразработена синтеза. Специалист от областта би могъл да адаптира известна синтеза на аналогичен нафтосултам за да се получи необходимото съединение по прост начин, без излишно експериментиране. Многобройни примери на нафтосултамови синтези са описани тук (виж по-долу).

Нафтосултамовата група от страничната верига (SCG) първоначално взаимодейства с подходящо защитен карбапен-2-ем-3-карбоксилат, притежаващ активирана хидроксиметилова група във 2-ра позиция.

Карбапенемово ядро, притежаващо $-\text{CH}_2\text{OH}$ заместител във 2-ра позиция, може да се получи в съответствие с Schmitt, S. M. et al., J. Antibiotics 41 (6); 78) - 787 (1988), включен тук за справка. Карбоксилната киселинна група при C-3 на карбапенема е обикновено защитена с карбоксилна защитна група като p-нитробензил (PNB), алил, p-метоксибензил, трихлороетил, 2-триметилсилилетил и подобни. Нещо повече, хидроксилната защитна група на 6-(хидроксиетил) страничната

верига е евентуално защитена с хидроксилна защитна група като триметилсилил (TMS), триетилсилил (TES), трет.-бутилдиметилсилил (TBDMS), трет.-бутилдифенилсилил (TBDPS), ацетил, алилоксикарбонил, 2-триметилсилилетокси карбонил, 2-трихлороетоксикарбонил и подобни.

Прибавянето на нафтосултамовата група в странична верига (SCG) към карбапенема се извършва чрез взаимодействие на разтвор на хидроксиметил-карбопенем и нафтосултамовата странична група в подходящ разтворител като тетраhydroфуран (THF), етер, ацетонитрил, диметилформамид (DMF), бензен, диметилсулфоксид (DMSO) и подобни с (предварително смесено) подходящо активиращо средства като диетил азодикарбоксилат (DEAD) / трифенилфосфин, диизопропил азодикарбоксилат (DIAD) / трибутилфосфин и подобни, при температура между около -20°C и 35°C в продължение на 5 до 90 минути.

Алтернативно нафтосултама и карбопенема могат заедно да се смесят или с азодикарбоксилата или с фосфиновия реактив и другият компонент от активирания реактив (фосфина или съответно азодикарбоксилата) да се прибави към сместа. След като се смесят нафтосултама, карбапенема и активиращото средство/а реакцията се оставя да протече при температура между около -20°C и 35°C в продължение на 5 до 90 минути.

Получената смес след това се подлага на дообработване по стандартните начини, известни на специалистите от областта, за да се получи суровия 2- нафтосултам-метил заместен карбопенем, който се пречиства, при необходимост, чрез прекристализиране или чрез хроматографиране върху силикагел, елуира се с подходящ разтворител или със смес от два или повече разтворители като хексан, етилацетат, етер, бензен, дихлорометан, хлороформ, ацетон, метанол и подобни.

Модифицирането на нафтосултамовата странична верига на съединенията A2, което е необходимо за да се въведе зарядения

заместител на A4, най-добре се осъществява преди отстраняването на защитните групи. За съединенията, съдържащи хидроксилна група в страничната верига, т.е. в R^{CS}, положително зареден заместител може да се въведе в страничната верига чрез първоначално активиране на хидроксилната група чрез превръщането ѝ в отцепваща се група като трифлат, мезилат, тозилат, йодид, хлорид, бромид и подобни и след това заместване на получената отцепваща се група със съединение Q* като N-метил-имидазол, N-(2-хидроксиетил)-имидазол, N-метил-диазабициклооктан, 1-(карбамоилметил)-4-аза-1-азониабцикло-[2.2.2]-октан, 1-(3-хидроксипроп-1-ил)-4-аза-1-азониабцикло-[2.2.2]-октан, пиридин, морфолин и подобни, което съдържа азотен атом, който може да действа като нуклеофил. Алтернативно в някои случаи заредения заместител може да се вгради в нафтосултамовата странична верига преди прибавянето на нафтосултама към карбапенема или може да се въведе след премахване на защитата на A2. Въпреки това, много по-добре е да се въведе заредения заместител чрез модифициране на A2 преди премахването на защитата.

В някои случаи активирането на хидроксилната група и разместването на Q* за да даде A3 може да се осъществи в един етап като се използва базичния характер на съединението Q* и се остави да действа като база в активиращата реакция.

Превръщането на хидроксилната група в подходяща отцепваща се група се извършва чрез третиране на хидроксилзаместеното съединение в подходящ разтворител като дихлорометан, тетраhydroфуран, етер, бензен и подобни с активиращ реактив, като трифлуорометансулфонов анхидрид, метансулфонов анхидрид, толуенсулфонов анхидрид, метансулфонил хлорид, бензенсулфонил хлорид, толуенсулфонил хлорид и подобни в присъствието на подходяща база като триетиламин, трибутиламин, диизопропилетиламин и подобни, при температура между около -100° C и 0° C в продължение на 5 до 120

минути. Така полученото междинно съединение съдържа отцепваща-се група, която може да се превърне в алтернативна отцепваща се група, йодид, чрез взаимодействие на разтвор на междинното съединение в подходящ разтворител, като ацетон, метилетилкетон и подобни, при около -10°C и 50°C с излишък от натриев йодид или калиев йодид в продължение на 0.25 до 24 часа.

В много случаи йодидът се получава в достатъчно чиста форма за да може да се използва без допълнително пречистване. За по-лесно, ако йодидът не е кристален, той може да се лиофилизира от бензен за да се получи аморфна, лесна за работа твърда маса.

Активираната хидроксилна група или йодида се заменя чрез взаимодействие на активираното междинно съединение с реактив Q^* . В много случаи активирането и заменянето на хидроксилната група може да стане в един етап. Активиращото средство се прибавя към разтвора на заместеното с хидроксил съединение в присъствието на подходяща база в подходящ разтворител като дихлорометан, тетраhydroфуран, етер DMF, бензен, ацетонитрил диметилсулфоксид и подобни, както е описано в предишния параграф. Полученото активирано междинно съединение взаимодейства с 1 - 3 молеквивалента от съединение Q^* при температура между -78°C и 50°C в продължение на 15 до 120 минути. В някои случаи е желателно да се образува активираното междинно съединение в един разтворител, то да се изолира и провеждането на реакцията на заменяне да се извърши в различен разтворител. При други случаи заменянето може да се проведе без изолиране на междинното съединение и в случаите когато Q^* се използва и за база то може да е конкурентно с образуването на активирано междинно съединение.

В случаите когато заменянето се извършва при използването на йодид, разтвор на йодида се смесва с приблизително еквивалентно количество (0.9 - 1.05 молеквивалента) от съединението Q^* . Тогава се

прибавя сребърна сол на ненуклеофилна киселина като сребърен трифлуорометансулфонат, сребърен тетрафлуороборат и подобни. Въпреки че реакцията би протекла и в отсъствието на сребърна сол, тя се извършва много по-бързо в присъствието на сребърна сол. В допълнение сребърната сол подпомага за отстраняването на замещения йодид от реакционната смес, което може да подобри ефективността в следващите етапи. След това получената смес се подлага на стандартните начини на доработване, известни на специалистите от областта, за да се получи суровия продукт, който при необходимост се пречиства чрез прекристализиране или хроматографиране.

Алтернативен метод за въвеждане на положителен заряд в страничната верига може да се приложи към странични вериги (т.е. R^{sc} групите), които съдържат азотен атом, който може да се кватернизира чрез взаимодействие с подходящо алкилиращо средство AR като метилйодид, метибромид, бензил трихлороацетамид, метил трифлуорометансулфонат, триетилоксониев тетрафлуороборат и подобни. Кватернизирането на азотния атом в страничната верига се осъществява чрез въздействие на разтвор на съединението със слаб излишък (1.05 до 1.2 молеквивалента) от алкилиращото средство.

Синтезата на целевите съединения се приключва чрез отстраняване на наличните в междинното съединение защитни групи по стандартни начини, известни на специалистите от областта. След премахването на защитата в крайния продукт той при необходимост се пречиства по стандартните начини като йонообменна хроматография, BETX на обратнофазов силикагел, MPLC върху обратнофазов полистирен гел и подобни или чрез прекристализация.

Крайният продукт може да се охарактеризира структурно чрез обичайните техники като ЯМР, ИЧ, масспектър и УВ. За по-лесна работа, ако крайния продукт не е кристален, той може да се

лиофилизира от вода за да се получи аморфно, лесно за работа твърдо вещество.

Съединенията от изобретението са ценни антибактериални средства, активни срещу различни Грам-положителни и в по-малка степен срещу Грам-отрицателни бактерии и поради това намират приложение в хуманната и ветеринарна медицина.

Много от съединенията от изобретението са биологически активни срещу MRSA/MRCNS. Антибактериалната активност *in vitro* дава указания за активността *in vivo* при прилагането на съединенията към бозайник, заразен с чувствителни бактерии.

Като се използват чувствителни тестове, съединенията от изобретението се определят като активни срещу MRSA.

Съединенията от изобретението могат да се формулират във фармацевтични състави чрез смесването на съединенията с фармацевтично приемлив носител. Примери на такива носители са дадени по-долу.

Съединенията могат да се прилага под формата на пудри или в кристална форма, в течни разтвори или като суспензии. Те могат да се прилагат по различни начини като външно, през устата или парентерално чрез инжектиране (венозно или мускулно).

Предпочитан начин на приложение са съставите за инжектиране, които могат да се приготвят в единични дозиращи форми в ампули или в контейнери, съдържащи многократни дози. Инжекционните състави могат да бъдат суспензии, разтвори или емулсии в маслен или воден носител и да съдържат различни средства за формулиране. Алтернативно активното средство може да е под формата на пудра (биофилизирана или нелиофилизирана) за приготвяне в момента на прилагане с подходящ носител, като стерилна вода. При инжекционните състави носителя е обикновено стерилна вода, солев разтвор или друга възможна за инжектиране течност, например фъстъчено масло за

мускулни инжекции. Също могат да се включат различни буферирани средства, консерванти и подобни.

Формулировките за външно приложение могат да се приготвят в носители като хидрофобни или хидрофилни бази и да представляват мехлеми, кремове, лосиони, в маслени, водни или алкохолни течности или в сухи разредители, за да образуват пудри.

Съставите за приемане през устата могат да бъдат под формата на таблетки, капсули, суспензии или разтвори. При тях могат да се използват носители като обичайните формулиращи средства и могат да бъдат със забавено освобождаване на активното вещество или обратното с ускорено освобождаване.

Прилаганите дози зависят в голяма степен от състоянието и размера на лекувания обект, начина на приложение и честотата на приемите, от чувствителността на патогена по отношение на избраното съединение, вирулентността на инфекцията и други фактори. Тези фактори трябва да се съобразят от лекуващия лекар. Друг фактор, влияещ върху дозиращия режим, независимо от природата на заразата и конкретния лекуван пациент, е молекулното тегло на съединението.

Съставите за лекуване на хора за единична доза, било течна или твърда, могат да съдържат от около 0.01 % до около 99 % от активното вещество, като се предпочита да е около 10 - 60 %. Съставът най-общо ще съдържа от около 15 мг до около 2.5 г от активното вещество като се предпочитат да се използват дози в границите от около 250 мг до 1000 мг. При парентерално приложение единичната доза ще включва чистото съединение в стерилен воден разтвор или под формата на разтворим прах, предназначен за разтваряне, който е нагласен на неутрално рН и е изотоничен.

Изобретението също се отнася до метод за лечение на бактериални инфекции при бозайници, нуждаещи се от такова лечение,

състоящ се в прилагане към бозайника на съединение с формула I в достатъчно количество за лечение на инфекцията.

Предпочитаните начини на приложение на антибактериалните съединения с формула I са орално и парентерално, например венозна инфузия, като болус или мускулна инжекция.

За възрастни се предпочита доза от 5 - 50 мг - от антибактериалното съединение с формула I за килограм телесно тегло, дадено веднаж до четири пъти дневно. Предпочитаната доза е 250 мг до 1000 мг антибактериално съединение дадено веднаж до четири пъти дневно. При леки инфекции се препоръчва доза от около 250 мг два до три пъти дневно. За средни инфекции срещу много чувствителни Грам-положителни организми препоръчаната доза е от около 500 мг три до четири пъти дневно. За тежки, застрашаващи живота инфекции срещу организми в най-горната граница на чувствителност по отношение на антибиотика, се препоръчва доза от около 1000 - 2000 мг три до четири пъти дневно.

За деца обикновено се предпочита доза от около 5 - 25 мг/кг телесно тегло дадена 2, 3 или 4 пъти дневно; обикновено препоръчаната е 10 мг/кг.

Съединенията с формула I са от голямия клас известни като карбапенеми. Много карбапенеми са чувствителни като се атакуват от бъбречен ензим известен като дехидропептидаза (DHP). Това атакуване или разграждане може да намали ефективността на карбапенемовото антибактериално средство. Много от съединенията от изобретението се атакуват много по-малко и поради това може да не е необходимо използването на DHP инхибитор. Въпреки това, може евентуално да се приложи такъв инхибитор и това е също част от изобретението. Инхибитори на DHP и използването им с карбапенеми е описано например в European Patent Applications Nos 7910 2616.4, подаден 24 юли

1979 (патент No 0 007 614) и 82107174.3, подаден 9 август 1982, (публикуван под No 0 072 014).

Съединенията от изобретението, независимо дали е желателен или необходим DHP инхибитор, могат да се комбинират или използват с подходящ DHP инхибитор, както е описано в горесцитираните патенти. В цитирания Европейски патент е описан начина за определяне на DHP чувствителността на настоящите карбапенеми и са дадени подходящи инхибитори, комбинирани състави и методи за лечение. Предпочитано тегловно съотношение на съединение с формула I : DHP инхибитора в комбинацията е около 1:1.

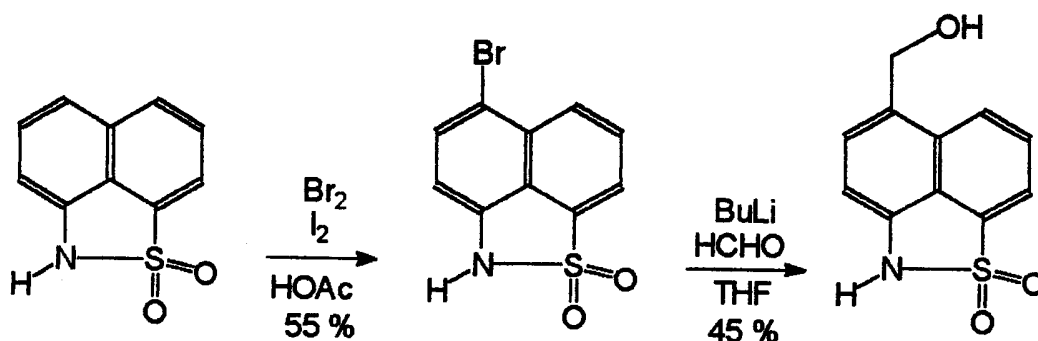
Предпочитан DHP инхибитор е 7-(L-2-амино-2-карбоксиетилтио)-2-(2,2-диметилциклопропанкарбоксаимид)-2-хептенова киселина или негова приложима сол.

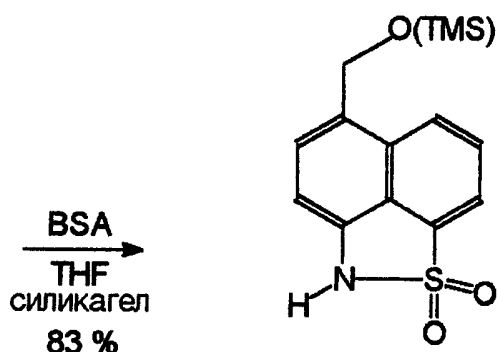
Изобретението се описва по-нататък чрез следващите примери, които не го ограничават.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1 за получаване на междинно съединение

Синтез на 5-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосултам





Етап 1: 5-бромо-1,8-нафтосултам

Суспензия от 1,8-нафтосултам (5 г, 24.4 ммолa) в оцетна киселина (20 мл) взаимодейства с тъмен разтвор на йод (6.5 г, 25.6 ммолa) и бром (1.3 мл, 25.2 ммолa) в оцетна киселина (20 мл) в продължение на 10 минути. Суспензията се бърка допълнително още 95 минути и след това се поставя в маслена баня при 60° C за 30 мин. След охлаждане до стайна температура сместа се прибавя към 1 % воден разтвор на NaHSO₃ (300 мл). Тъмната утайка се отфилтрува и се суши през нощта в поток от азот. Полученото твърдо вещество (6 г) се разтваря в етилацетат, прибавя се силикагел (около 6 г) и сместа се изпарява под вакуум. Адсорбираната върху силикагел смес се зарежда в колона 4.5 x 30 см (силикагел 60) и се елуира с 5 % етилацетат / метиленхлорид като се събират фракции от по 25 мл. Фракциите 24 - 60 се обединяват и изпаряват за да се получи зелено твърдо вещество, което се прекристализира от толуен за да даде съединението от заглавието като бледозелено вещество (3.8 г).

¹H ЯМР(CDCl₃, 500 MHz) δ 6.82 (d, ArH), 6.83 (br.s, NH), 7.80 (d, ArH), 7.93 (t, ArH), 8.05 (d, ArH), 8.38 (d, ArH).

Етап 2: 5-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам

Разтвор на 5-бромо-1,8-нафтосултам (0.5 г, 1.76 ммолa) в безводен тетраhydroфуран (10 мл) в тригърлена колба и атмосфера на азот се охлажда в баня от сух лед/ацетон. В продължение на 2 мин. се прибавя N-бутиллитий (2.75 мл от 1.6 М разтвор в хексан, 4.4 ммолa) и суспензията се бърка допълнително още 7 мин. Параформалдехид (0.317

г, 10.6 ммол), поставен в разширената част на сушия епруветка прикрепена към колбата, се нагрява с нагряващ пистолет като при това над твърдото вещество се пропуска бавен поток азот. Полученият формалдехид се отнася в колбата и газа носител се отнася през линия свързана с Firestone клапа в продължение на 13 мин. След нови 5 мин банята се отстранява и сместа се бърка 10 мин. Прибавя се воден 2 N разтвор на хлороводородна киселина (3 мл) и бистрата суспензия се бърка допълнително още 10 мин. Сместа се разделя между етилацетат (50 мл) и вода (50 мл). Етилацетатният слой се промива с наситен воден разтвор на натриев хлорид (20 мл), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява. Твърдият остатък (0.5 г) се разтваря в 5 % метанол/метиленхлорид и се зарежда в 24 x 4.5 см колона със силикагел (силикагел 60, елуиране с 5 % метанол/метиленхлорид) като се събират фракции от по 8 мл. Фракциите 12-42 се обединяват и изпаряват за да се получи съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.185 г).

^1H ЯМР(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 4.85 (d, CH_2OH), 5.22 (t, CH_2OH), 6.82 (d, ArH), 7.52 (d, ArH), 7.83 (t, ArH), 8.13 (d, ArH), 8.38 (d, ArH).

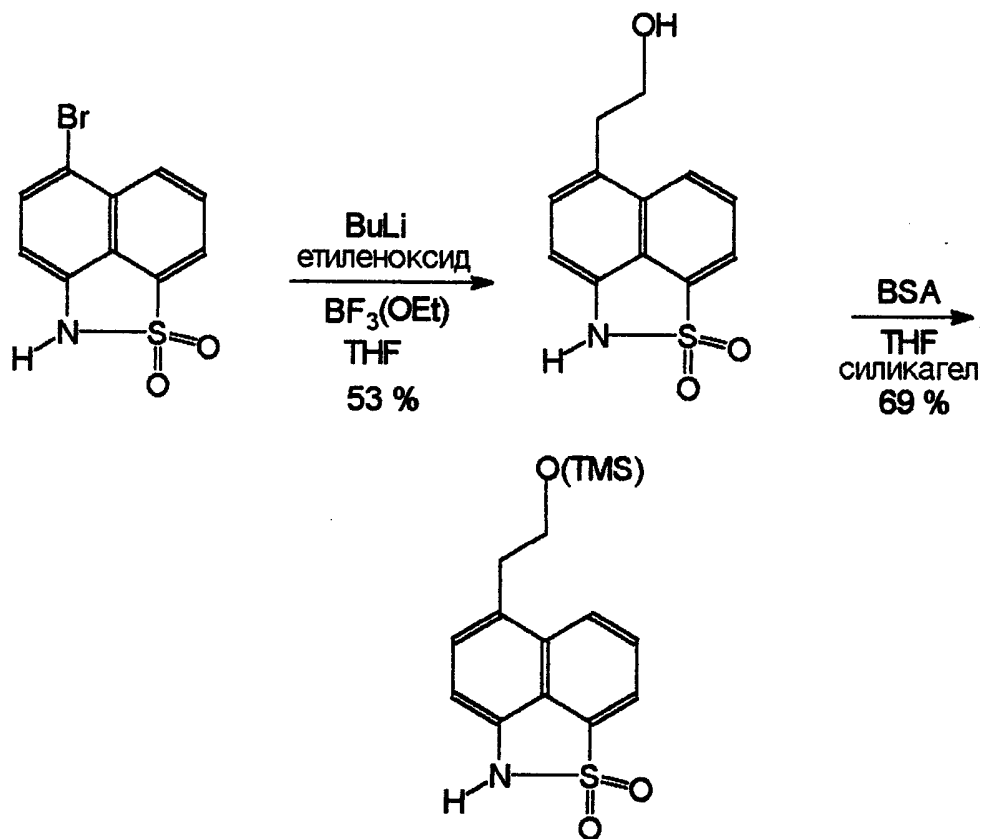
Етап 3: 5-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосултам

Към разтвор на 5-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам (0.185 г, 0.79 ммол) в тетраhydroфуран (1 мл) се прибавя N,O-бис(триметилсилил)ацетамид ((BSA), 0.49 мл, 1.98 ммол). Сместа се бърка при стайна температура 1 ч и след това се изпарява. Остатъчното масло се разтваря в метиленхлорид (1 мл) и се филтрува през силикагел 60 (2.5 г) като се елуира с допълнителни 50 мл метиленхлорид. Разтворителят се изпарява под вакуум и остатъка се лиофилизира от бензен (3 мл) за да даде съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.20 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.19 (s, SiMe_3), 5.07 (s, CH_2), 6.83 (d, ArH), 6.87 (br.s, NH), 7.50 (d, ArH), 7.78 (t, ArH), 7.95 (d, ArH), 8.26 (d, ArH).

Пример 2 за получаване на междинно съединение

Синтез на 5-(2-триметилсилилокси)-етил)-1,8-нафтосултам



Етап 1: 5-(2-(хидрокси)-етил)-1,8- нафтосултам

Разтвор на 5-бромо-1,8-нафтосултам (0.6 г, 2.11 ммол) в безводен тетраhydroфуран (10 мл) в атмосфера на азот се охлажда в баня от сух лед/ацетон. В продължение на 7 мин. се прибавя N-бутиллитий (3.3 мл от 1.6 М разтвор в хексан, 5.28 ммол) и суспензията се бърка допълнително още 8 мин. Излишък от етиленоксид бавно се барботира в сместа в продължение на 5 мин. След това се прибавя боронтрифлуорид етерат (0.26 мл, 2.11 ммол) за 5 мин. След нови 20 мин към реакционната смес се прибавя оцетна киселина (0.35 мл, 6 ммол). Сместа се разделя между етилацетат (100 мл) и вода (100 мл). Етилацетатният слой се промива с наситен воден разтвор на натриев хлорид (50 мл), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява. Остатъчното масло (0.7 г) се разтваря в 5 % метанол/метилехлорид и се зарежда върху колона 24 x 2.75 см със

силикагел (силикагел 60, елуиране с 5 % метанол/метиленхлорид) като се събират фракции от по 8 мл. Фракциите 26 - 39 се обединяват и изпаряват при което се получава съединението от заглавието като масло (0.28 г).

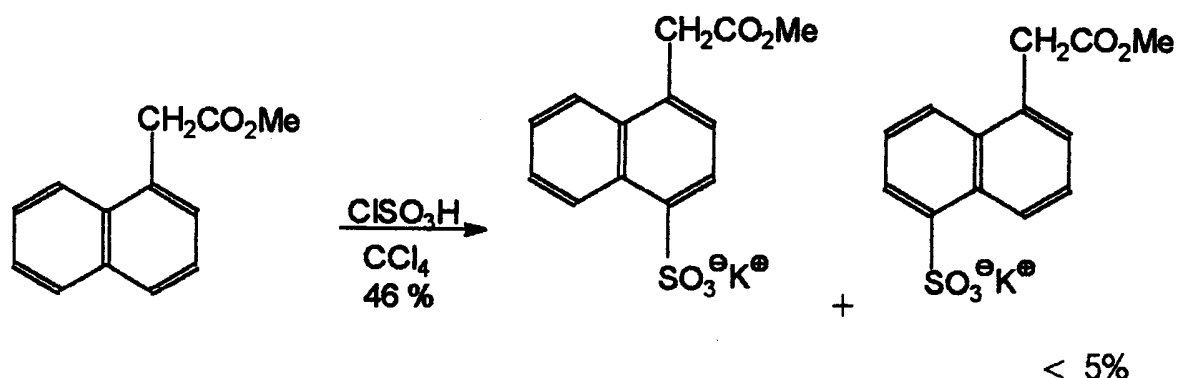
^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ 3.22 (t, CH_2Ar), 3.87 (t, CH_2OH), 6.79 (d, ArH), 7.35 (d, ArH), 7.74 (t, ArH), 7.91 (d, ArH), 8.21 (d, ArH).

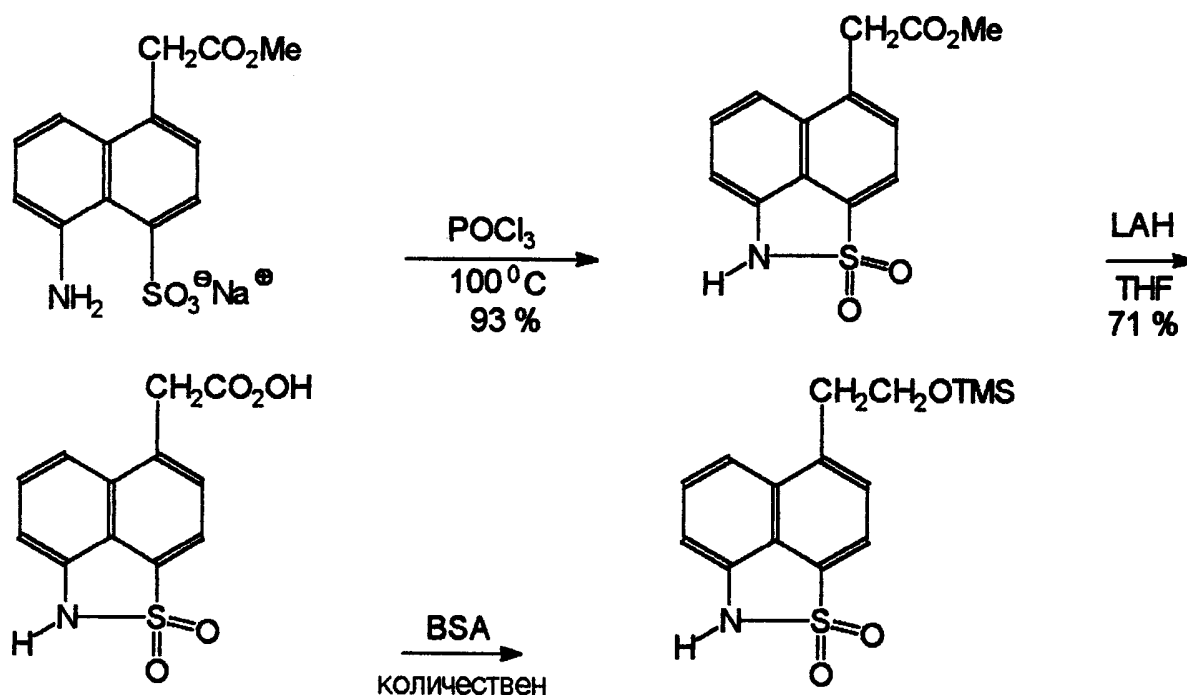
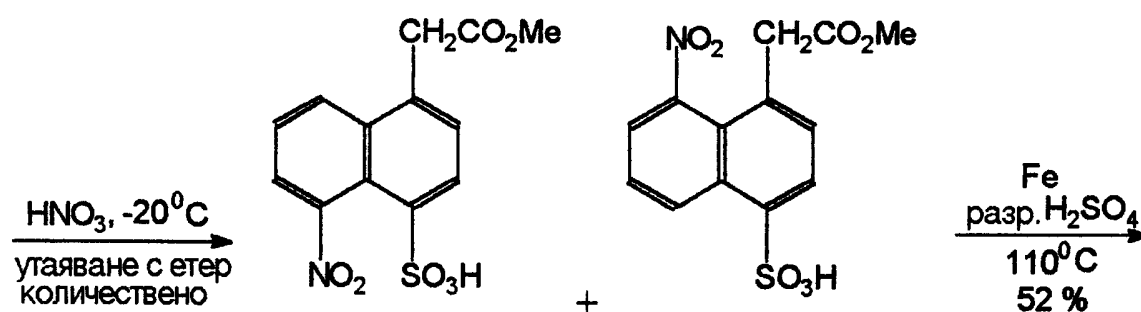
Етап 2: 5-(2-(триметилсилилокси)-етил)-1,8-нафтосултам

Към разтвор на 5-(2-(хидрокси)-етил)-1,8- нафтосултам (0.09 г, 0.36 ммол) в тетраhydroфуран (1 мл) се прибавя N,O-бис(триметилсилил)ацетамид (0.223 мл, 0.90 ммол). Сместа се бърка при стайна температура 20 мин и след това се изпарява. Остатъчното масло се разтваря в метиленхлорид (3 мл) и се филтрува през силикагел 60 (2.7 г) като се елуира с допълнителни 50 мл метиленхлорид. Разтворителят се изпарява под вакуум и остатъка се лиофилизира от бензен (3 мл) за да даде съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.08 г).

Пример 3 за получаване на междинно съединение

Синтез на 4-(2-(триметилсилилокси)-етил)-1,8-нафтосултам





Етап 1: Калиев 1-(метоксикарбонилметил)-4-нафтален сулфонат

Разтвор на метил 1-нафталенацетат (1 мл, 5.77 ммол) в тетрахлоометан (1 мл) се охлажда под азот в ледена баня. На капки се прибавя хлоросулфонова киселина (0.38 мл, 5.7 ммол) в продължение на 8 мин. След нови 30 мин вискозната смес се отстранява от банята и се бърка при стайна температура 17 ч за да се получи бяло твърдо вещество. Твърдото вещество се разделя между метиленхлорид (5 мл) и вода (5 мл). След филтруване през solka-floc метиленхлоридния слой се екстрахира с още вода (2 x 5 мл) и събраните водни екстракти се алкализират с калиев карбонат за да дадат утайка. Суспензията се

концентрира до приблизително 5 мл и се охлажда в ледена баня. След това суспензията се филтрува и събраната утайка се промива със студена вода (2 мл). Утайката се суши в поток от азот за да се получи съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.84 г).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ 3.73 (s, OMe), 4.27 (s, CH_2Ar), 7.53 (d, ArH), 7.71 (t, ArH), 7.76 (t, ArH), 8.06 (d, ArH), 8.10 (d, ArH), 8.73 (d, ArH).

Етап 2: 1-(метоксикарбонилметил)-5-нитро-4-нафтален сулфонова киселина

Калиев 1-(метоксикарбонилметил)-4-нафтален сулфонат (10 г, 31.4 ммол) се прибавя на капки в продължение на 30 мин към 90 % азотна киселина, която е охладена в баня с метанол и лед до приблизително -15°C . След 2 часа температурата в банята достига -10°C и към сместа се прибавя диетилов етер (200 мл). Утайката се филтрува, промива се с етер (100 мл) и изопропанол (20 мл) и се суши в поток от азот за да даде съединението от заглавието като приблизителна 70 : 30 смес на 5- и 8-нитро изомерите (приблизително 12 г).

^1H ЯМР (D_2O , 500 MHz) δ 3.69 (s, OMe), 4.30 (s, CH_2Ar), 7.67 (t, ArH), 7.71 (d, ArH), 8.18 (d, ArH), 8.29 (d, ArH), 8.33 (d, ArH).

Етап 3: натриев 1-(метоксикарбонилметил)-5-амино-4-нафтален сулфонат

1-(метоксикарбонилметил)-5-нитро-4-нафтален сулфонова киселина (2 г, 6.15 ммол) се разтваря във вода (20 мл), съдържаща 0.5 мл концентрирана сярна киселина и се прибавя на капки за 5 мин към кипяща суспензия от желязо (4 г, 71.6 ммол) във вода (100 мл). След като се кипи един час тъмната смес се охлажда до стайна температура, алкализират се с натриев карбонат и се концентрира до приблизително 30 мл. Останалата смес се поставя в CG-161 amberchrom resin колона (2.5 x 30 cm). Колоната се промива с вода (200 мл), 10 % MeCN/ H_2O (200 мл) и с 25 % MeCN/ H_2O (400 мл) като се събират фракции от по 25 мл.

Фракциите 21 - 28 се обединяват и изпаряват за да се получи съединението от заглавието като тъмно твърдо вещество (0.675 г).

^1H ЯМР(D_2O , 500 MHz) δ 3.64 (s, OMe), 4.18 (s, CH_2Ar), 7.04 (d, ArH), 7.38 (d, ArH), 7.41 (d, ArH), 7.41 (d, ArH), 7.45 (t, ArH), 8.223 (d, ArH).

Етап 4: 4-(метоксикарбонилметил)-1,8-нафтосултам

Натриев 1-(метоксикарбонилметил)-5-амино-4-нафтаден сулфонат (0.675 г, 2.13 ммол) се суспендира в фосфорен оксихлорид (10 г, 65.2 ммол) и се кипи 1 час за да се получи редка суспензия. Сместа се охлажда до стайна температура и се разделя между етилацетат (100 мл) и вода (100 мл). Водният слой се екстрахира с етилацетат (50 мл) и събраните етилацетатни слоеве се промиват с наситен воден разтвор на натриев хлорид (100 мл), сушат се над магнезиев сулфат, филтруват се и се изпаряват за да дадат съединението от заглавието като твърдо вещество (0.55 г).

^1H ЯМР (D_2O , 500 MHz) δ 3.72 (s, OMe), 4.15 (s, CH_2Ar), 6.86 (br s, NH), 6.97 (d, ArH), 7.60 (t, ArH), 7.67 (d, ArH), 7.71 (d, ArH), 7.95 (d, ArH).

Етап 5: 4-(2-(хидрокси)-етил)-1,8-нафтосултам

Разтвор на 4-(метоксикарбонилметил)-1,8-нафтосултам (0.2 г, 0.72 ммол) в тетраhydroфуран (2 мл) се охлажда под азот на ледена баня. В продължение на 1 мин се прибавя литиево алуминиев хидрид (1.44 мл от 1.0 М разтвор в тетраhydroфуран, 1.44 ммол) за да се получи бледожълта суспензия. След 30 минути се прибавя внимателно вода и сместа се разделя между етилацетат (30 мл) и 1 N хлороводородна киселина (10 мл). Водният слой се екстрахира с етилацетат (50 мл) и обединените етилацетатни слоеве се промиват с наситен воден разтвор на натриев хлорид (10 мл), сушат се над магнезиев сулфат, филтруват се и се изпаряват. Остатъкът представлява твърдо вещество (0.16 г), което се пречиства чрез препаративна тънкослойна хроматография (2 x 1000 микрона силикагелни плаки,

проявени/елуирани с 5 % метанол/метиленхлорид) за да се получи съединението от заглавието като твърдо вещество (0.127 г).

^1H ЯМР (0.14 мл CDCl_3 и 0.01 мл CD_3OD , 500 MHz) δ 3.33 (t, CH_2Ar), 3.91 (t, CH_2OH), 6.84 (d, ArH), 7.49 (dd, ArH), 7.59 (d, ArH), 7.59 (d, ArH), 7.83 (d, ArH).

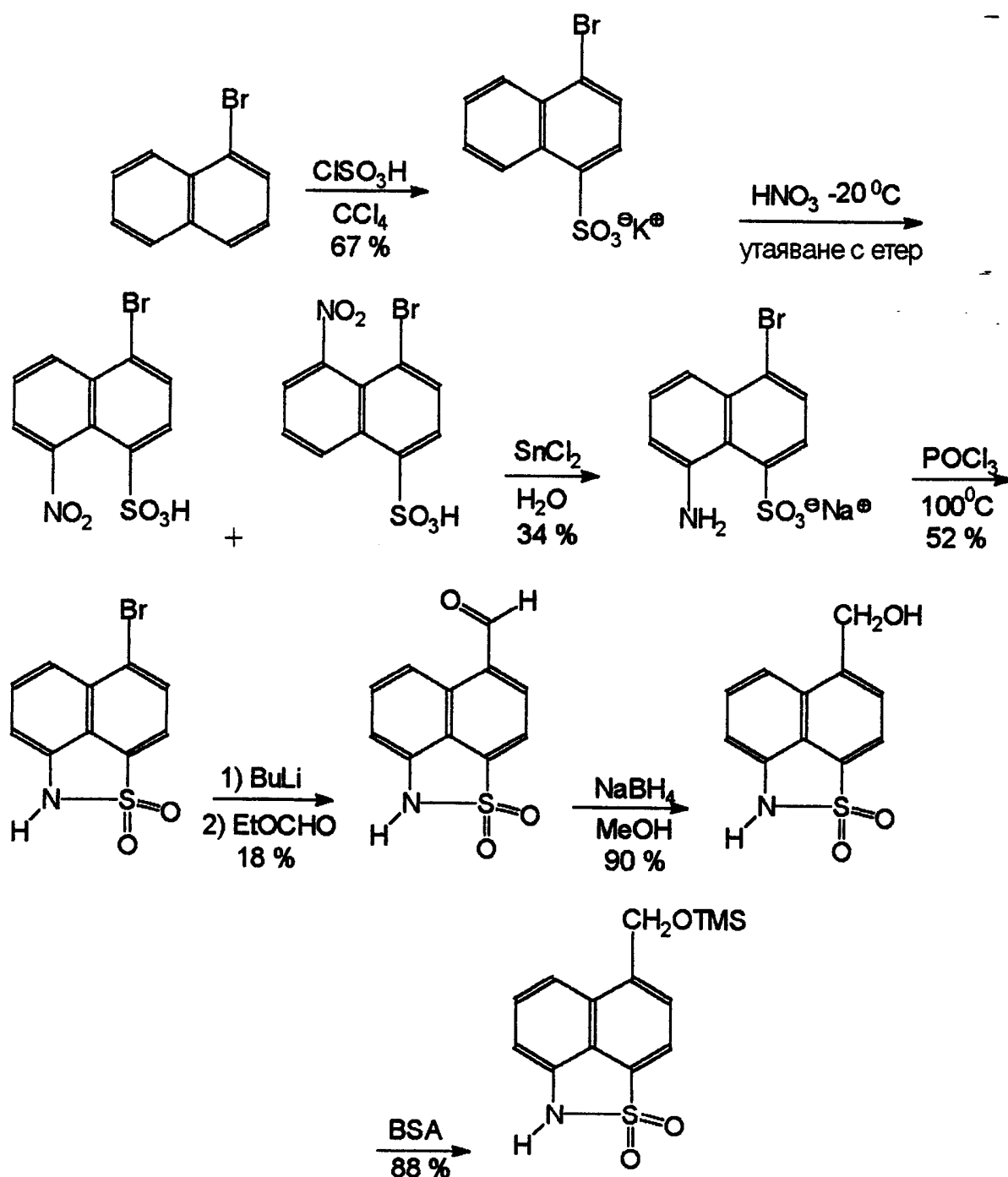
Етап 6: 4-(2-триметилсилилокси)-етил)-1,8-нафтосултам

N,O-бис(триметилсилил)ацетамид (0.31 мл, 1.25 ммол) се прибавя към разтвор на 4-(2-(хидрокси)-етил)-1,8-нафтосултам (0.125 г, 0.50 ммол) в тетраhydroфуран (1 мл). След 1 ч сместа се изпарява и остатъка се разтваря в метиленхлорид (2 мл) и се филтрува през силикагел (2.5 г). Силикагелът се елуира с метиленхлорид (50 мл), разтворителя се изпарява и остатъка се лиофилизира от бензен (3 мл) за да даде съединението от заглавието като масло (0.16 г, количествен добив).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.035 (s, TMS), 3.37 (t, CH_2Ar), 3.94 (t, $\text{CH}_2\text{O}(\text{TMS})$), 6.95 (d, ArH), 7.56 (dd, ArH), 7.64 (d, ArH), 7.71 (d, ArH), 7.92 (d, ArH).

Пример 4 за получаване на междинно съединение

Синтез на 4-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосултам



Етап 1: Калиев 1-бромо-4-нафтален сулфонат

Разтвор на метил 1-бромонафтален (19 мл, 137 ммолa) в тетрачлорометан (24 мл) се охлажда под азот в ледена баня. На капки в продължение на 20 мин се прибавя хлоросулфенова киселина (9.1 мл, 137 ммолa). След нови 5 мин вискозната смес се отстранява от банята и се бърка при стайна температура 16 ч за да се получи сиво

пастообразно вещество. Сместа се разделя между метиленхлорид (100 мл) и вода (300 мл). Водни екстракти се алкализират с калиев карбонат и получената суспензия се филтрува. Събраната утайка се промива с метиленхлорид (50 мл) и вода (50 мл), суши се под вакуум за да даде съединението от заглавието като твърдо вещество (30 г, 67 %).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ 7.61 (m, ArH), 7.65 (m, ArH), 7.82 (m, 2ArH), 8.14 (dd, ArH), 8.90 (dd, ArH).

Етап 2: 1-бромо-5-нитро-4-нафталенсулфонова киселина

Калиев 1-(метоксикарбонилметил)-4-нафтален сулфонат (1.38 г, 4.24 ммол) се прибавя на части в продължение на 20 минути към 90 % азотна киселина (2 мл), която е охладена в баня от метанол/лед до приблизително -15°C . След 1.5 часа сместа се поставя в хладилник 20 часа. Прибавя се диетилов етер (20 мл) и получената утайка се отфилтрува, промива се с етер (100 мл) и изопропанол (20 мл), суши се в поток от азот за да се получи съединението от заглавието като приблизителна 4 : 1 смес от 5- и 8-нитро изомери (1.25 г).

^1H ЯМР (D_2O , 500 MHz) δ 7.70 (dd, ArH), 8.09 (d, ArH), 8.20 (d, ArH), 8.21 (dd, ArH), 8.63 (d, ArH).

Етап 3: Натриев 1-бромо-5-амино-4-нафталенсулфонат

1-бромо-5-нитро-4-нафталенсулфонат (1г, 3.01 ммол) и калаен хлорид дихидрат (1.83 г, 8.1 ммол) се суспендират в смес от вода (10 мл) и етанол (10 мл). Получената смес се нагрива 3 ч при 100°C на маслена баня. Сместа се охлажда до стайна температура и се филтрува. Събраната утайка се суспендира във вода (20 мл) и сместа се алкализира с натриев карбонат и се поставя в CG-161 amberchrom resin колона (3 x 9 см). Колоната се промива с вода (300 мл) и се елуира с 25 % MeCN/ H_2O , като се събират фракции от по 12 мл. Фракциите 17 - 19 се обединяват и изпаряват за да се получи съединението от заглавието като твърдо вещество (0.33 г).

^1H ЯМР (D_2O , 500 MHz) δ 7.07 (dd, ArH), 7.49 (t, ArH), 7.83 (d, ArH), 7.85 (dd, ArH), 8.08 (d, ArH).

Етап 4: 4-бромо-1,8-нафтосултам

Натриев 1-бромо-5-амино-4-нафталенсулфонат (1.2 г, 3.70 ммол) се суспендира във фосфорен оксихлорид (10 мл, 107 ммол) и сместа се кипи 1 час за да се получи редка суспензия. Сместа се охлажда до стайна температура и се излива върху лед (100 мл). Утайката се отделя и промива с вода (20 мл), след това се суши под вакуум (0.675 г). Второ количество утайка се получава от филтрата (0.186 г). Събраните утайки се разтварят в 5 % метанол в метиленхлорид и се поставят върху силикагелне колона (29 x 3.5 см, елуиране с 5 % метанол в метиленхлорид) като се събират фракции от по 8 мл. Фракциите 27 - 39 се обединяват и изпаряват за да дадат съединението от заглавието като твърдо вещество (0.55 г).

^1H ЯМР (0.14 мл CDCl_3 и 0.01 мл CD_3OD , 500 MHz) δ 6.89 (d, ArH), 7.58 (dd, ArH), 7.68 (d, ArH), 7.73 (d, ArH), 7.95 (d, ArH).

Етап 5: 4-формил-1,8-нафтосултам

Разтвор на 4-бромо-1,8-нафтосултам (0.24 г, 0.845 ммол) в безводен тетраhydroфуран (5 мл) се охлажда в баня от сух лед/ацетон в атмосфера на азот. Прибавя се н-бутиллитий (1.32 мл, 1.6 М разтвор в хексан, 2.11 ммол) и сместа се бърка 5 минути. След това се прибавя етилформиат (1 мл, 12.4 ммол) и след 5 минути 2 N водна хлороводородна киселина (3 мл). Банята се отстранява и жълтия разтвор се разделя между етилацетат (30 мл) и вода (30 мл). Етилацетатният слой се промива с наситен воден разтвор на натриев хлорид (20 мл), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява. Остатъчното масло се пречиства чрез препаративни силикагелни плаки (3 x 1000 микрона) проявени и елуирани с 5 % метанол в метиленхлорид, за да се получи съединението от заглавието като червено твърдо вещество (0.035 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.09 (d, ArH), 7.78 (dd, ArH), 8.12 (d, ArH), 8.30 (d, ArH), 8.70 (d, ArH), 10.5 (s, CHO).

Етап 6: 4-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам

Разтвор на 4-формил-1,8-нафтосултам (0.035 г, 0.15 ммол) в безводен метанол (1 мл) се охлажда на ледена баня в атмосфера на азот. Прибавя се натриев борохидрид (0.011 г, 0.3 ммол) и разтвора се бърка 30 мин. Сместа се разделя между метиленхлорид (10 мл) и 0.2 N водна хлороводородна киселина. Водният слой се екстрахира с 5 % метанол в метиленхлорид (2 x 10 мл) и обединените органични слоеве се изпаряват за да се получи съединението от заглавието като жълто твърдо вещество (0.032 г).

^1H ЯМР (0.14 мл CDCl_3 и 0.01 мл CD_3OD , 500 MHz) δ 5.13 (s, CH_2OH), 6.85 (d, ArH), 7.50 (dd, ArH), 7.57 (d, ArH), 7.82 (d, ArH), 7.88 (d, ArH).

Етап 7: 4-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосултам

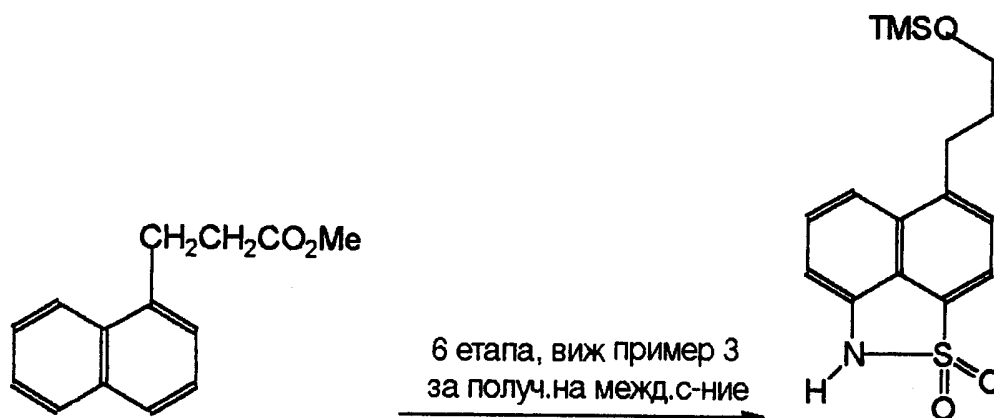
Разтвор на 4-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам (0.032 г, 0.136 ммол) в тетраhydroфуран (0.5 мл) се третира с N,O-бис(триметилсилил)ацетамид (0.084 мл, 0.34 ммол). Сместа се бърка при стайна температура 45 минути и се изпарява. Остатъчното масло се разтваря в метиленхлорид (1 мл) и се филтрува през силикагел 60 (1 г) като силикагела се елуира с допълнително количество метиленхлорид (50 мл). Разтворителят се изпарява под вакуум и остатъка се лиофилизира от бензен (3 мл) за да даде съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.037 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.23 (s, SiMe_3), 6.78 (brs, NH), 5.23 (s, CH_2), 6.97 (d, ArH), 7.64 (d, ArH), 7.90 (d, ArH), 7.97 (d, ArH).

Пример 5 за получаване на междинно съединение

Синтез на 4-(3-триметилсилилоксипроп-1-ил)-1,8-нафтосултам

20.11.98

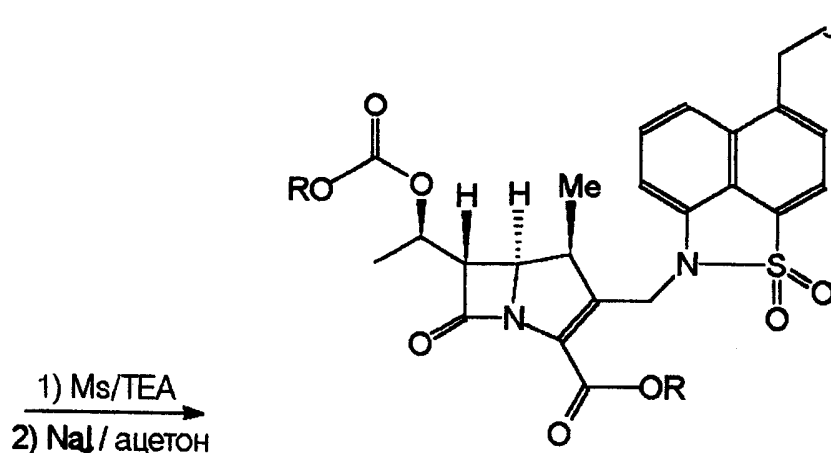


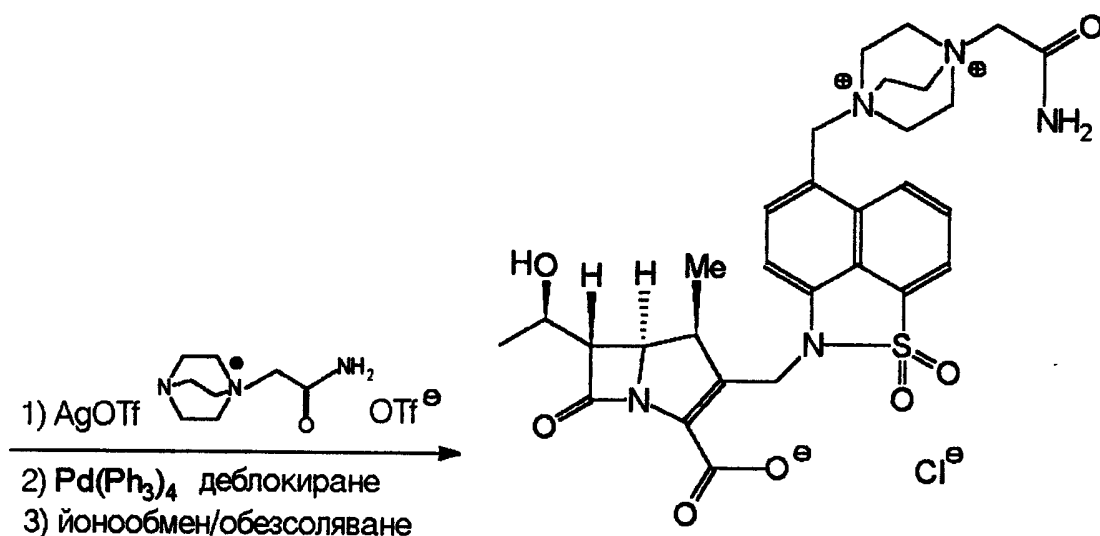
Етапи 1 - 6: Синтез на 4-(3- триметилсилилоксипроп-1-ил)-1,8-нафтосултам

Като се замени метил 1-нафталенацетат с метил 1нафталенпропионат в метода от пример 3 за получаване на междинно съединение се получава съединението 4-(3-триметилсилилоксипроп-1-ил)-1,8-нафтосултам.

Пример 1

Синтез на (1S,5R,6S)-2-(5-(((карбамоилметил)-1,4-дiazониабцикло[2,2,2]окт-1-ил)метил)(1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат хлорид





Етап 1: алил (1S,5R,6S)-2-(5-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосулам)метил)-6-[1(R)-(алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

Към разтвор на алил (1S,5R,6S)-2-(хидроксиметил)-6-[1(R)-(алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0.09 г, 0.246 ммол), 5-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосулам (0.076 г, 0.246 ммол) и трифенилфосфин (0.097 г, 0.369 ммол) в тетраhydroфуран (1.5 мл), охладен в ледена баня, се прибавя диетилазодикарбоксилат (DEAD) (0.058 мл, 0.369 ммол). След 25 минути сместа се разделя между етилацетат (20 мл) и вода (20 мл). Водният слой се екстрахира с етилацетат (10 мл) и събраните етилацетатни слоеве се промиват с наситен воден разтвор на натриев хлорид (20 мл), сушат се над магнезиев сулфат, филтруват се и се изпаряват. Остатъчното масло се пречиства чрез препаративна тънкослойна хроматография (силикагелни плаки 3 x 1000 микрона проявени и елуирани с 5 % етилацетат / метиленхлорид) за да се получи съединението от заглавието като масло (0.134 г).

¹H ЯМР (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.18 (s, TMS), 1.31 (d, 1-CH₃), 1.46 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3.38 (dq, H-1), 3.45 (dd, H-6), 4.17 (dd, H-5), 4.60 и 4.89

(2m's, 2CH₂винил), 5.07 (s, CH₂O), 5.13 (dq, H-8), 5.26, 5.34, 5.36 и 5.53 (4m's, 4 винил H's), 4.68 и 5.39 (2d's, CH₂N), 5.91 и 6.05 (2m's, 2CH₂винил), 6.67 (d, ArH), 7.49 (d, ArH), 7.83 (dd, ArH), 8.02 (d, ArH), 8.33 (d, ArH).

Етап 2: алил (1S,5R,6S)-2-(5-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-(алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

Към разтвор на алил (1S,5R,6S)-2-(5-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-(алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0.068 г, 0.104 ммол) в смес от тетраhydroфуран (1 мл) и вода (0.5 мл) се прибавя 1 N воден разтвор на трифлуорометансулфонова киселина (0.02 мл, 0.02 ммол). След 5 минути сместа се разделя между метиленхлорид (5 мл) и 5 % воден бикарбонат (5 мл). Водният слой се екстрахира с метиленхлорид (5 мл) и обединените слоеве метиленхлорид се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се изпаряват за дадат съединението от заглавието като масло (0.06 г, количествен добив).

¹H ЯМР (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.31 (d, 1-CH₃), 1.45 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3.38 (dq, H-1), 3.45 (dd, H-6), 4.16 (dd, H-5), 4.59 и 4.89 (2m's, 2CH₂винил), 5.08 (m, CH₂O), 5.13 (dq, H-8), 5.26, 5.34, 5.36 и 5.53 (4m's, 4 винил H's), 4.68 и 5.41 (2d's, CH₂N), 5.91 и 6.05 (2m's, 2CH₂винил), 6.67 (d, ArH), 7.50 (d, ArH), 7.85 (dd, ArH), 8.03 (d, ArH), 8.41 (d, ArH).

Етап 3: алил (1S,5R,6S)-2-(5-(йодометил)-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-(алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

Към разтвор на алил (1S,5R,6S)-2-(5-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-(алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0.12 г, 0.206 ммол) в дихлорометан (4 мл), охладен в ледена баня и под азот, се прибавя триетиламин (0.05

мл, 0.31 ммолa) последвано от метансулфонил хлорид (0.024 мл, 0.31 ммолa). След 20 мин се прибавя допълнително количество триетиламин (0.025 мл, 0.18 ммолa) и метансулфонил хлорид (0.012 мл, 0.16 ммолa). След 50 минути се прибавя трето допълнително количество триетиламин (0.05 мл, 0.36 ммолa) и метансулфонил хлорид (0.024 мл, 0.31 ммолa). След общо 90 минути сместа се разделя между метиленхлорид (30 мл) и 0.1 N водна хлороводородна киселина (20 мл). Метиленхлоридният слой се промива с вода (80 мл), суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. При проверяване на остатъчното масло чрез ^1H ЯМР се указва, че по-голямата част е хлорометилово производно и има само следи от очаквания мезилат (ТСХ, 5 % етилацетат/метиленхлорид на мезилата и изходния алкохол са почти идентични, приблизително $R_f=0.2$, докато на хлорометиловото производно е приблизително 0.5). Добавянето на излишък от реактивите е поради това безпредметно. Маслото се разтваря в ацетон (3 мл), след това се прибавя натриев йодид (0.93 г, 0.618 ммолa) и сместа се бърка при стайна температура 3 часа. Реакционната смес се разделя между метиленхлорид (20 мл) и вода (20 мл), метиленхлоридния слой се промива с 5 % воден разтвор на NaHSO_3 , суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява. Остатъчното масло се лиофилизира от бензен (3 мл) за да даде съединението от заглавието като шуплесто вещество (0.132 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.30 (d, 1- CH_3), 1.42 (d, $\text{CH}_3\text{CHO}(\text{ALLOC})$), 3.40 (dq, H-1), 3.43 (dd, H-6), 4.18 (dd, H-5), 4.59 и 4.89 (2m's, 2 CH_2 винил), 4.88 (m, CH_2O), 5.15 (dq, H-8), 5.26, 5.34, 5.36 и 5.53 (4m's, 4 винил H's), 4.65 и 5.55 (2d's, CH_2N), 5.91 и 6.05 (2m's, 2 CH_2 винил), 6.60 (d, ArH), 7.60 (d, ArH), 7.95 (dd, ArH), 8.03 (d, ArH), 8.37 (d, ArH).

Етап 4: (1S,5R,6S)-2-(5-(((карбамоилметил)-1,4-дiazониабцикло[2,2,2]окт-1-ил)метил)(1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

хлорид

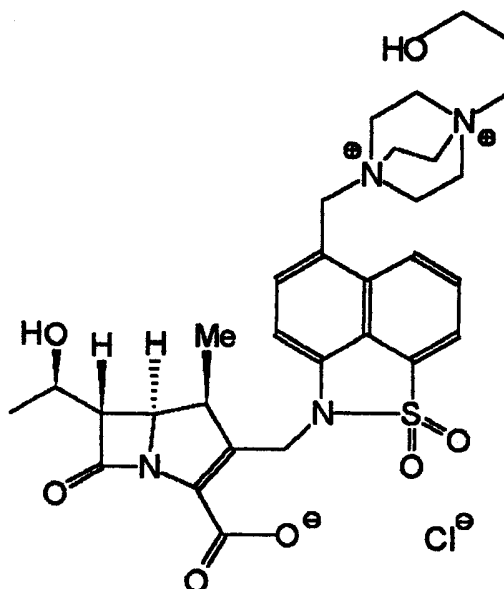
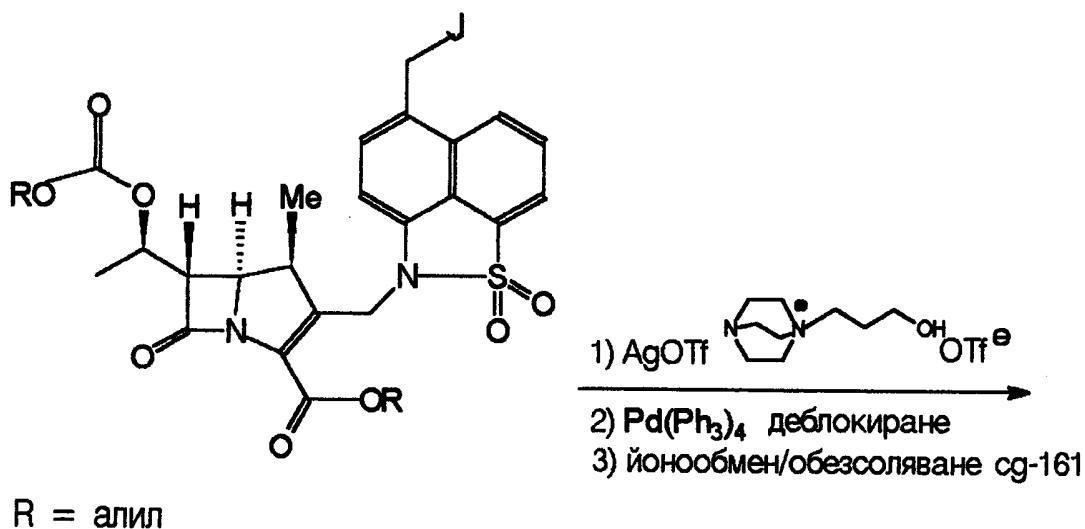
Към разтвор на алил (1S,5R,6S)-2-(5-(йодометил)-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-(алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0.025 г, 0.036 ммол) в ацетонитрил (0.3 мл) се прибавя 1-карбамоилметил-4-аза-1-азониабцикло[2,2,2]-октан трифлуорометан сулфонат (0.012 г, 0.036 ммол) и сребърен трифлуорометан сулфонат (0.036 мл от 1.0 М разтвор в ацетонитрил; 0.036 ммол). Суспензията се бърка 40 мин при стайна температура, филтрува се и се изпарява. Остатъчното масло се разтваря в диметилформамид (0.5 мл). Разтворът се охлажда на ледена баня и се прибавят 0.5 М натриев етилхексанат в етилацетат (0.08 мл, 0.04 ммол) и етилхексанова киселина (0.006 мл, 0.04 ммол). Разтворът се обвива в азот като се използва Firestone винтил и се прибавят трифенилфосфин (0.003 г, 0.012 ммол) и тетраakis(трифенилфосфин)паладий (0.014 г, 0.012 ммол). След един час се прибавя диетилов етер (5 мл) и горната течност се отдекантирва от утайката. Утайката се промива с допълнително количество диетилов етер (5 мл) и се суши под вакуум. Твърдото вещество се разтваря в 1 : 1 ацетонитрил/ вода (3 мл) и се зарежда върху Bio-Rad слаба катионообменна смола (3 мл, macroper cm ion exchange resin, sodium cycle). Колоната се промива с 1 : 1 ацетонитрил/вода (2 мл) и вода (12 мл). След това колоната се елуира с 5 % воден натриев хлорид като се събират фракции от по 3 мл. Фракциите 1 - 5 се охлаждат в ледена баня и се зареждат върху амберхром CG-161 смола (3 мл). Колоната се промива със студена дейонизирана вода (20 мл) и се елуира с 20 % изопропанол във вода като се събират фракции от по 4 мл. Фракциите 1-4 се обединяват и се концентрират до приблизително 1 мл, който се лиофилизира за да даде съединението от заглавието (0.005 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.16 (d, 1- CH_3), 1.21 (d, CH_3CHON), 3.10 (dq, H-1), 3.42 (dd, H-6), 4.03 (dd, H-5), 4.18 (dq, H-8), 4.05 и 4.20 (2m,

$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.36 (s, CH_2CONH_2), 4.63 и 5.25 (2d's, CH_2N), 5.20 (s, ArCH_2), 6.89 (d, ArH), 7.78 (d, ArH), 7.99 (dd, ArH), 8.13 (d, ArH), 8.40 (d, ArH).

Пример 2

Синтез на (1S,5R,6S)-2-(5-(((3-хидроксипроп-1-ил)-1,4-дiazониабцикло[2,2,2]окт-1-ил)метил)(1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат хлорид



Към разтвор на алил (1S,5R,6S)-2-(5-йодометил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-(алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0.035 г, 0.051 ммол) в ацетонитрил

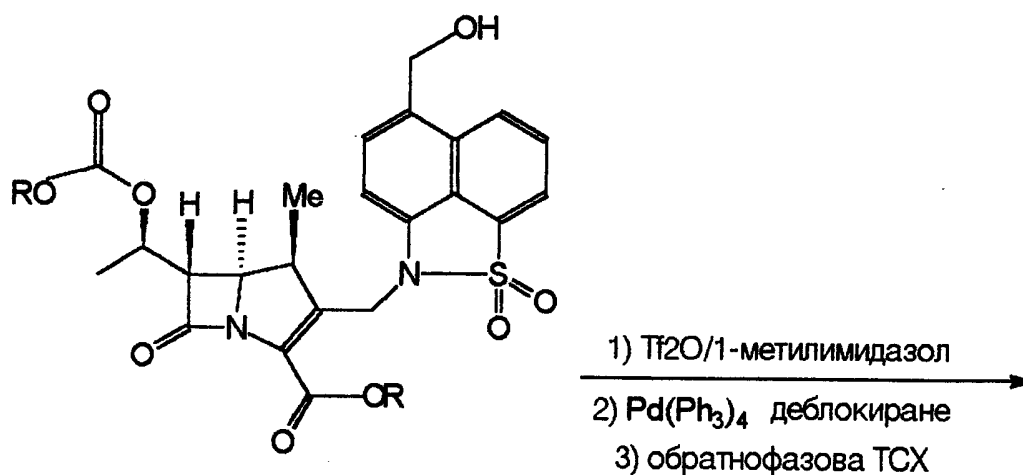
(0.3 мл) се прибавя се прибавя 1-(3-хидроксипропил)-4-аза-1-азониабцикло[2,2,2]-октан трифлуорометан сулфонат (0.018 г, 0.056 ммол) и сребърен трифлуорометан сулфонат (0.05 мл от 1.0 М разтвор в ацтонитрил 0.05 ммол) Суспензията се бърка 45 мин при стайна температура, филтрува се и се изпарява. Остатъчното масло се разтваря в диметилформамид (0.5 мл). Полученият разтвор се охлажда в ледена баня и се прибавят 0.5 М натриев етилхексанат в етилацетат (0.08 мл, 0.04 ммол) и етилхексанова киселина (0.006 мл, 0.04 ммол). Разтворът се обвива в азот като се използва Firestone винтил и се прибавят трифенилфосфин (0.003 г, 0.012 ммол) и тетракис(трифенилфосфин)паладий (0.014 г, 0.012 ммол). След един час се прибавя диетилов етер (4 мл) и горната течност се отдекантирва от утайката. Утайката се промива с допълнително количество диетилов етер (4 мл) и се суши под вакуум. Твърдото вещество се разтваря в 1 : 1 ацетонитрил/вода (3 мл) и се зарежда върху Bio-Rad слаба катионообменна смола (3 мл, macroprep cm ion exchange resin, sodium cycle). Колоната се промива с 1 : 1 ацетонитрил/вода (2 мл) и вода (18 мл). След това колоната се елуира с 5 % воден натриев хлорид като се събират фракции от по 3 мл. Фракциите 1 - 4 се охлаждат в ледена баня и се зареждат върху амберхром CG-161 смола (3 мл). Колоната се промива със студена дейонизирана вода (20 мл) и се елуира с 20 % изопропанол във вода като се събират фракции от по 5 мл. Фракциите 1-4 се обединяват и се концентрират до приблизително 1 мл, който се лиофилизира за да даде съединението от заглавието (0.006 г).

^1H ЯМР (D_2O , 500 MHz) δ 1.16 (d, 1- CH_3), 1.21 (d, CH_3CHOH), 2.00 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.11 (dq, H-1), 3.42 (dd, H-6), 3.61 и 3.65 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.93 и 4.05 (2m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.05 (dd, H-5), 4.17 (dq, H-8), 4.36 (s, CH_2CONH_2), 4.63 и 5.26 (2d's, CH_2N), 5.20 (s, ArCH_2), 6.89 (d, ArH), 7.78 (d, ArH), 7.99 (dd, ArH), 8.15 (d, ArH), 8.40 (d, ArH).

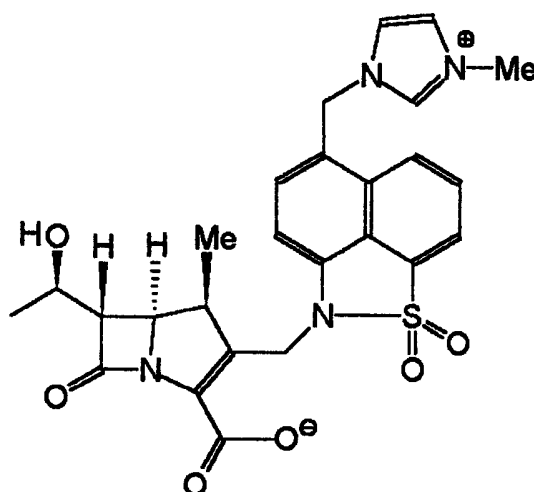
Пример 3

23.11.98

Синтез на (1S,5R,6S)-2-(5-((1-метилимидазол-3-ум)метил)(1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат



R = алил



Към разтвор на алил (1S,5R,6S)-2-(5-(хидроксиметил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-(алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0.065 г, 0.11 ммол) в дихлорометан (2 мл), охладен в баня от сух лед/ацетон и под азот, се прибавя 1-метилимидазол (0.035 мл, 0.44 ммол) последвано от трифлуорометансулфов анхидрид (0.038 мл, 0.22 ммол). След 5 мин банята се отстранява и сместа се бърка при стайна температура 45 мин. След това сместа се разделя между метиленхлорид (10 мл) и вода (10 мл). Метиленхлоридният слой се промива с вода (10 мл), суши се над

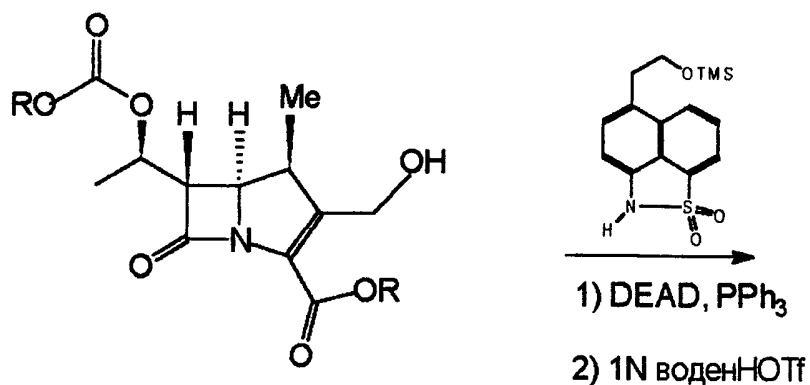
магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява. Остатъчното масло (0.08 г) се разтваря в метиленхлорид (2 мл) и към него се прибавят 0.5 М натриев етилхексанат в етилацетат (0.22 мл, 0.11 ммол) и етилхексанова киселина (0.017 мл, 0.11 ммол). Разтворът се обвива в азот като се използва Firestone винтил и се прибавят трифенилфосфин (0.008 г, 0.03 ммол) и тетраakis(трифенилфосфин)паладий (0.035 г, 0.03 ммол). След 40 минути метиленхлоридът се изпарява в поток от азот и се прибавя диметилформаид (1.5 мл). След нови 15 мин. се прибавя диетилов етер (6 мл) и горната течност се отдекантира от утайката. Утайката се промива с допълнително количество диетилов етер (6 мл) и се суши под вакуум. Твърдото вещество се пречиства върху 1000 микронова обратнофазова TCX плака, проявява се с 30 % ацетонитрил/вода и се елуира с 80 % ацетонитрил/вода (25 мл). Елуентът се разрежда с вода (15 мл), промива се с хексан (25 мл), концентрира се до приблизително 1 мл и се лиофилизира за да даде съединението от заглавието (0.024 г).

^1H ЯМР (D_2O , 500 MHz) δ 1.13 (d, 1- CH_3), 1.21 (d, CH_3CHOH), 3.06 (dq, H-1), 3.40 (dd, H-6), 3.78 (s, ImMe), 4.02 (dd, H-5), 4.17 (dq, H-8), 4.57 и 5.22 (2d's, CH_2N), 5.70 (s, ArCH_2), 6.78 (d, ArH), 7.37 и 7.41 (2m, ImH), 7.59 (d, ArH), 7.83 (t, ArH), 8.05 (d, ArH), 8.14 (d, ArH), 8.63 (s, ImH).

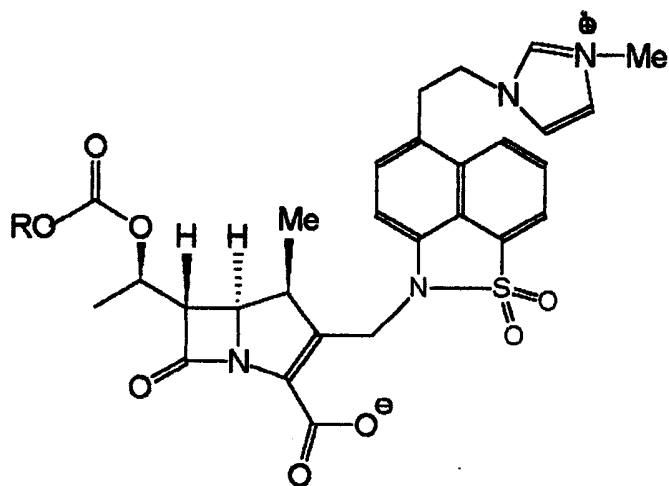
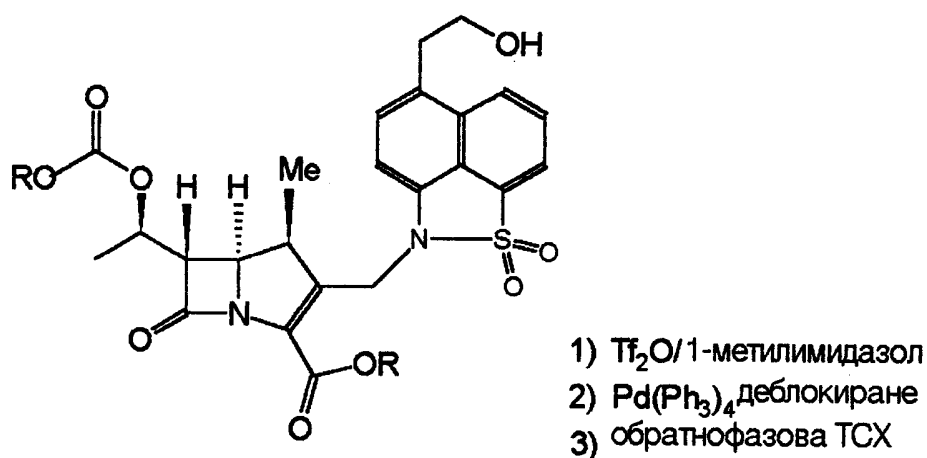
Пример 4

Синтез на (1S,5R,6S)-2-(5-((2-(1-метилимидазол-3-ум)-етил)(1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

20.11.98



R = алил



Етап 1: Синтез на алил (1S,5R,6S)-2-(5-((2-хидрокси)-етил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

Към разтвор на алил (1S,5R,6S)-2-(5-((2-хидроксиметил)-6-[1(R)-(алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0.086 г, 0.235 ммол), 4-((2-триметилсилилокси)-етил-1,8- нафтосултам (0.08 г, 0.247 ммол) и трифенилфосфин (0.093 г, 0.353 ммол) в тетраhydroфуран (1 мл), охладен в ледена баня, се прибавя диетилазодикарбоксилат (0.056 мл, 0.353 ммол). След 30 мин сместа се разделя между етилацетат (20 мл) и вода (20 мл). Водният слой се екстрахира с етилацетат (10 мл) и обединените етилацетатни слоеве се промиват с наситен воден разтвор на натриев хлорид (20 мл), сушат се над магнезиев сулфат, филтруват се и се изпаряват. Остатъчното масло се пречиства чрез препаративна тънкослойна хроматография (силикагелни плаки 2 x 1000 микрона проявени и елуирани с 5 % етилацетат / метиленхлорид) за да се получи масло (0.074 г, 47 %). Това масло се разтваря в смес от тетраhydroфуран (2 мл) и вода (0.5 мл) и след това се прибавя 1 N воден разтвор на трифлуорометансулфонова киселина (0.02 мл, 0.02 ммол). След 5 мин сместа се разделя между метиленхлорид (20 мл) и 1 % воден бикарбонат (20 мл). Водният слой се екстрахира с метиленхлорид (5 мл) и събраните метиленхлоридни слоеве се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се изпаряват. Остатъкът се лиофилизира от бензен (3 мл) за да се получи съединението от заглавието като масло (0.062 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.32 (d, 1- CH_3), 1.46 (d, $\text{CH}_3\text{CHO}(\text{ALLO})$), 3.29 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.40 (dq, H-1), 3.45 (dd, H-6), 3.97 (dt, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.17 (dd, H-5), 4.59 и 4.88 (2m's, 2 CH_2 винил), 5.14 (dq, H-8), 5.26, 5.33, 5.35 и 5.53 (4m's, 4 винил H's), 4.67 и 5.40 (2d's, CH_2N), 5.91 и 6.05 (2m's, 2 CH_2 винил), 6.69 (d, ArH), 7.40 (d, ArH), 7.83 (dd, ArH), 8.02 (d, ArH).

Етап 2: (1S,5R,6S)-2-(5-((2-(1-метилимидазол-3-ум)-етил)(1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

Към разтвор на алил (1S,5R,6S)-2-(5-((2-хидрокси)етил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0.03 г, 0.05 ммол) в дихлорометан (0.5 мл), охладен в баня от сух лед/ацетон и в среда на азот, се прибавя 1-метилимидазол (0.032 мл, 0.10 ммол). След 5 мин колбата се отстранява от банята и се бърка при стайна температура 20 мин. Смеета се разделя между метиленхлорид (20 мл) и вода (20 мл). Метиленхлоридният слой се промива с вода (100 мл), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява. Остатъчното масло (0.053 г) се разтваря в диметилформамид (0.7 мл) и се охлажда в ледена баня. Прибавят се разтвор на 0.5 М натриев етилхексанат в етилацетат (0.11 мл, 0.055 ммол) и етилхексанова киселина (0.018 мл, 0.11 ммол). Разтворът се обвива в азот като се използва Firestone винтил и се прибавят трифенилфосфин (0.004 г, 0.0165 ммол) и тетракис-(трифенилфосфин)паладий (0.019 г, 0.0165 ммол). След 70 мин се прибавя диетилов етер (5 мл) и горната течност се отдекантирва от утайката. Утайката се промива с допълнително количество диетилов етер (5 мл) и се суши под вакуум. Твърдото вещество се пречиства върху 1000 микронова обратнофазова плака проявена в ледена баня с 30 % ацетонитрил/вода и елуирана с 80 % ацетонитрил/вода (15 мл). Елуентът се разрежда с дейонизирана вода (10 мл), промива се с хексан (40 мл), изпарява се до приблизително 2 мл и се лиофилизира за да даде съединението от заглавието (0.020 г).

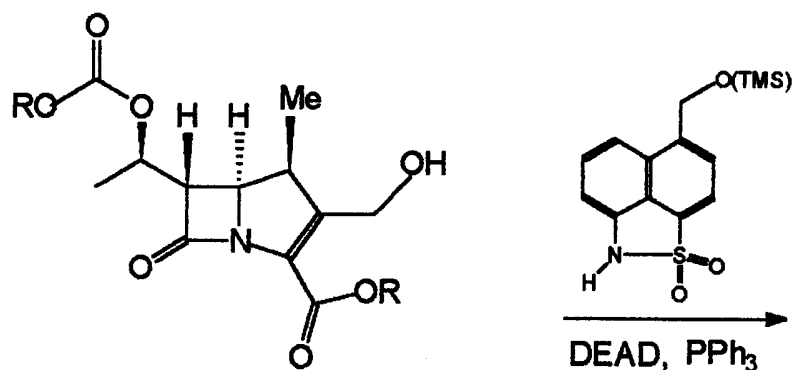
^1H ЯМР (D_2O , 500 MHz) δ 1.11 (d, 1- CH_3), 1.20 (d, CH_3CHOH), 3.06 (dq, H-1), 3.29 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 3.38 (dd, H-6), 3.60 (s, ImMe), 4.04 (dd, H-5), 4.17 (dq, H-8), 4.38 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 4.50 и 5.14 (2d's, CH_2N), 6.56 (d, ArH), 6.96 (d, ArH), 7.15 и 7.20 (2m, ImH), 7.69 (dd, ArH), 7.91 (d, ArH), 7.95 (d, ArH), 8.15 (s, ImMe).

Пример 5

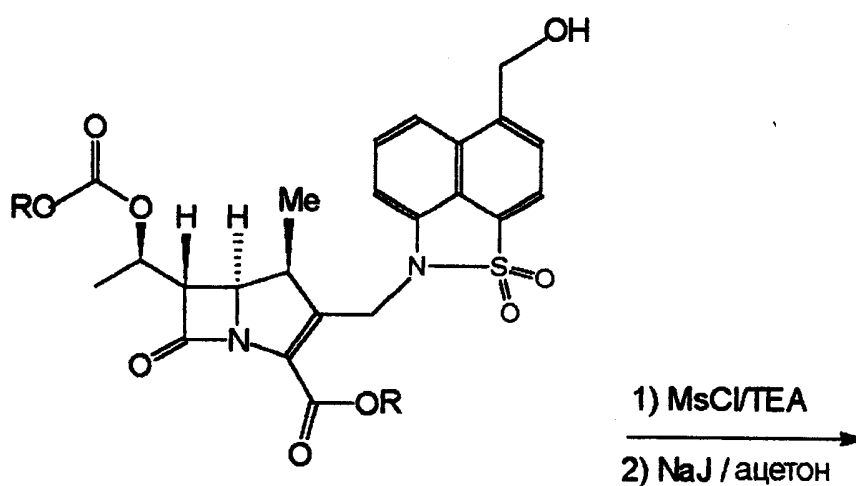
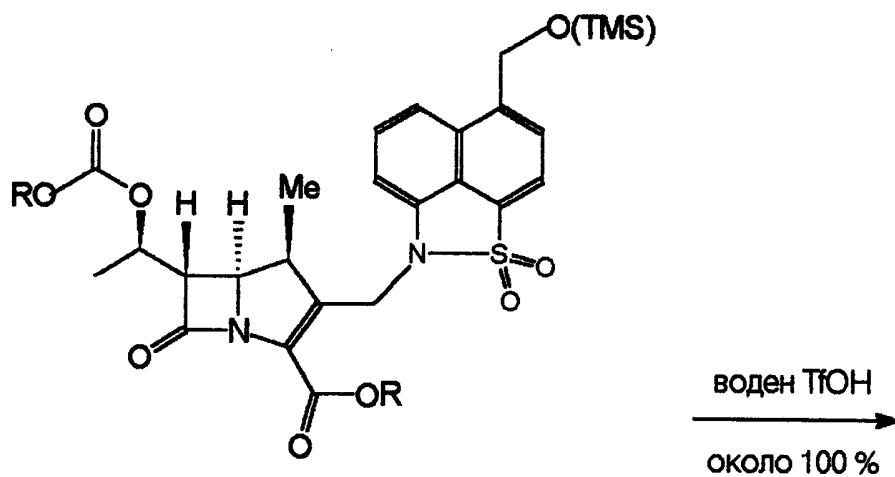
Синтез на (1S,5R,6S)-2-(4-(((карбамоилметил)-1,4-

20.11.98

дизониабикло [2.2.2]окт-1-ил)метил)(1,8-нафтосултам)метил)-6-
[1(R)-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат хлорид

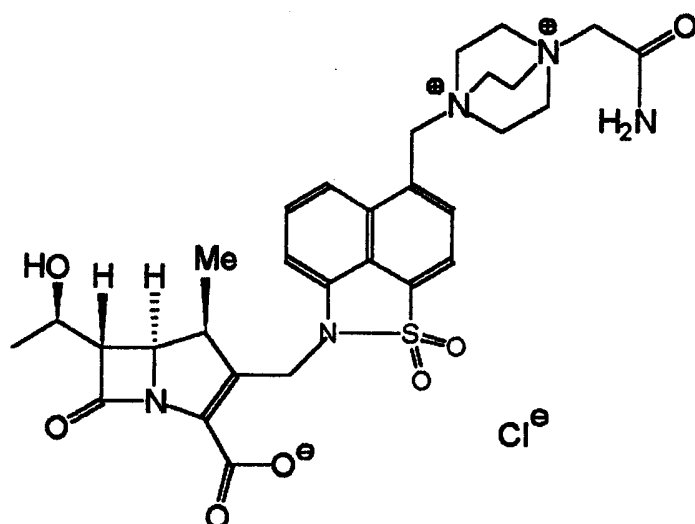
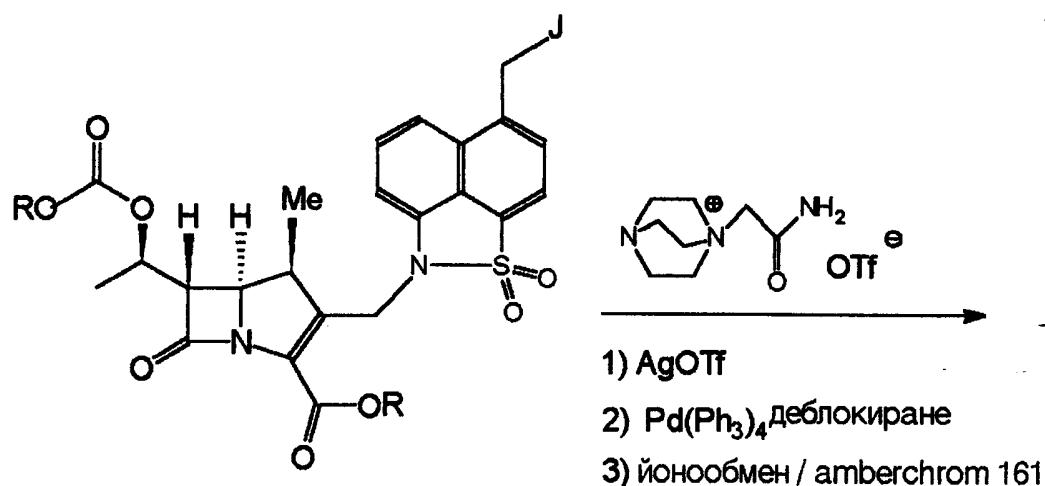


R = алил



23.11.98

79



Етап 1: алил (1S,5R,6S)-2-(4-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

Към разтвор на алил (1S,5R,6S)-2-(хидроксиметил)-6-[1(R)-(алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0.037 г, 0.12 ммол), 4-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосултам (0.049 г, 0.12 ммол) и трифенилфосфин (0.047 г, 0.18 ммол) в тетраhydroфуран (0.7 мл), охладен в ледена баня, се прибавя диетилазодикарбоксилат (0.028 мл, 0.18 ммол). След 30 мин сместа се разделя между етилацетат (20 мл) и вода (20 мл). Водният слой се екстрахира с етилацетат (10 мл) и обединените етилацетатни слоеве се

промиват с наситен воден разтвор на натриев хлорид (20 мл), сушат-се над магнезиев сулфат, филтруват се и се изпаряват. Остатъчното масло се пречиства чрез препаративна тънкослойна хроматография (силикагелна плака от 1000 микрона проявена и елуирана с 5 % етилацетат / метиленхлорид) за да се получи масло (0.045 г) от съединението от заглавието.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.23 (s, TMS), 1.31 (d, 1- CH_3), 1.45 (d, $\text{CH}_3\text{CHO}(\text{ALLOC})$), 3.40 (dq, H-1), 3.45 (dd, H-6), 4.16 (dd, H-5), 4.59 и 4.88 (2m's, 2 CH_2 винил), 5.13 (dq, H-8), 5.22 (s, CH_2O), 5.26, 5.34, 5.35 и 5.53 (4m's, 4 винил H's), 4.68 и 5.40 (2d's, CH_2N), 5.91 и 6.05 (2m's, 2 CH_2 винил), 6.72 (d, ArH), 7.53 (m, ArH), 7.53 (m, 2ArH), 7.90 (m, ArH), 7.98 (d, ArH).

Етап 2: алил (1S,5R,6S)-2-(4-(хидроксиметил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

Към разтвор на алил (1S,5R,6S)-2-(4-(триметилсилилоксиметил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0.045 г, 0.069 ммол) в смес от тетраhydroфуран (1 мл) и вода (0.5 мл) се прибавя 1 N воден разтвор на трифлуорометансулфонова киселина (0.01 мл, 0.01 ммол). След 5 минути сместа се разделя между метиленхлорид (20 мл) и 5 % воден бикарбонат (5 мл). Водният слой се екстрахира с метиленхлорид (5 мл) и събраните метиленхлоридни слоеве се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се изпаряват за да дадат съединението от заглавието като масло (0.04 г, количествен добив).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.30 (d, 1- CH_3), 1.44 (d, $\text{CH}_3\text{CHO}(\text{ALLOC})$), 3.39 (dq, H-1), 3.44 (dd, H-6), 4.15 (dd, H-5), 4.58 и 4.88 (2m's, 2 CH_2 винил), 5.13 (dq, H-8), 5.22 (s, CH_2O), 5.25, 5.33, 5.34 и 5.52 (4m's, 4 винил H's), 4.67 и 5.40 (2d's, CH_2N), 5.90 и 6.04 (2m's, 2 CH_2 винил), 6.73 (d, ArH), 7.59 (dd, ArH), 7.88 (d, ArH), 7.97 (d, ArH).

Етап 3: алил (1S,5R,6S)-2-(4-(йодометил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

Към разтвор на алил (1S,5R,6S)-2-(4-(хидроксиметил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0.043 г, 0.074 ммол) - в дихлорометан (1.5 мл), охладен на ледена баня в азот, се прибавя триетиламин (0.018 мл, 0.13 ммол) последвано от метансулфонилхлорид (0.009 мл, 0.111 ммол). След общо 30 мин сместа се разделя между метиленхлорид (20мл) и 0.1 N водна хлороводородна киселина (20 мл). Метиленхлоридният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява. При изследване на остатъчното масло чрез ^1H ЯМР се показва цялостно превръщане в мезилат. Маслото се разтворя в ацетон (2 мл), прибавя се натриев йодид (0.067 г, 0.444 ммол) и сместа се бърка при стайна температура 75 минути. Реакционната смес се разделя между метиленхлорид (20 мл) и вода (20 мл). Метиленхлоридният слой се промива с 5 % воден NaHSO_3 (20 мл), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява. Остатъчното масло се лиофилизира от бензен (3 мл) за да се получи съединението от заглавието като шуплесто вещество (0.039 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.31 (d, 1- CH_3), 1.46 (d, $\text{CH}_3\text{CHO}(\text{ALLOC})$), 3.40 (dq, H-1), 3.46 (dd, H-6), 4.17 (dd, H-5), 4.59 и 4.89 (2m's, 2 CH_2 винил), 4.90 (m, CH_2J), 5.14 (dq, H-8), 5.265, 5.343, 5.364 и 5.532 (4m's, 4 винил H's), 4.67 и 5.420 (2d's, CH_2N), 5.91 и 6.05 (2m's, 2 CH_2 винил), 6.74 (m, ArH), 7.65 (m, 2ArH), 7.81 (d, ArH), 7.87 (d, ArH).

Етап 4: (1S,5R,6S)-2-(4-(((карбамоилметил)-1,4-дiazониabiцикло [2.2.2]окт-1-ил)метил)(1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат хлорид

Към разтвор на алил (1S,5R,6S)-2-(4-(йодометил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-

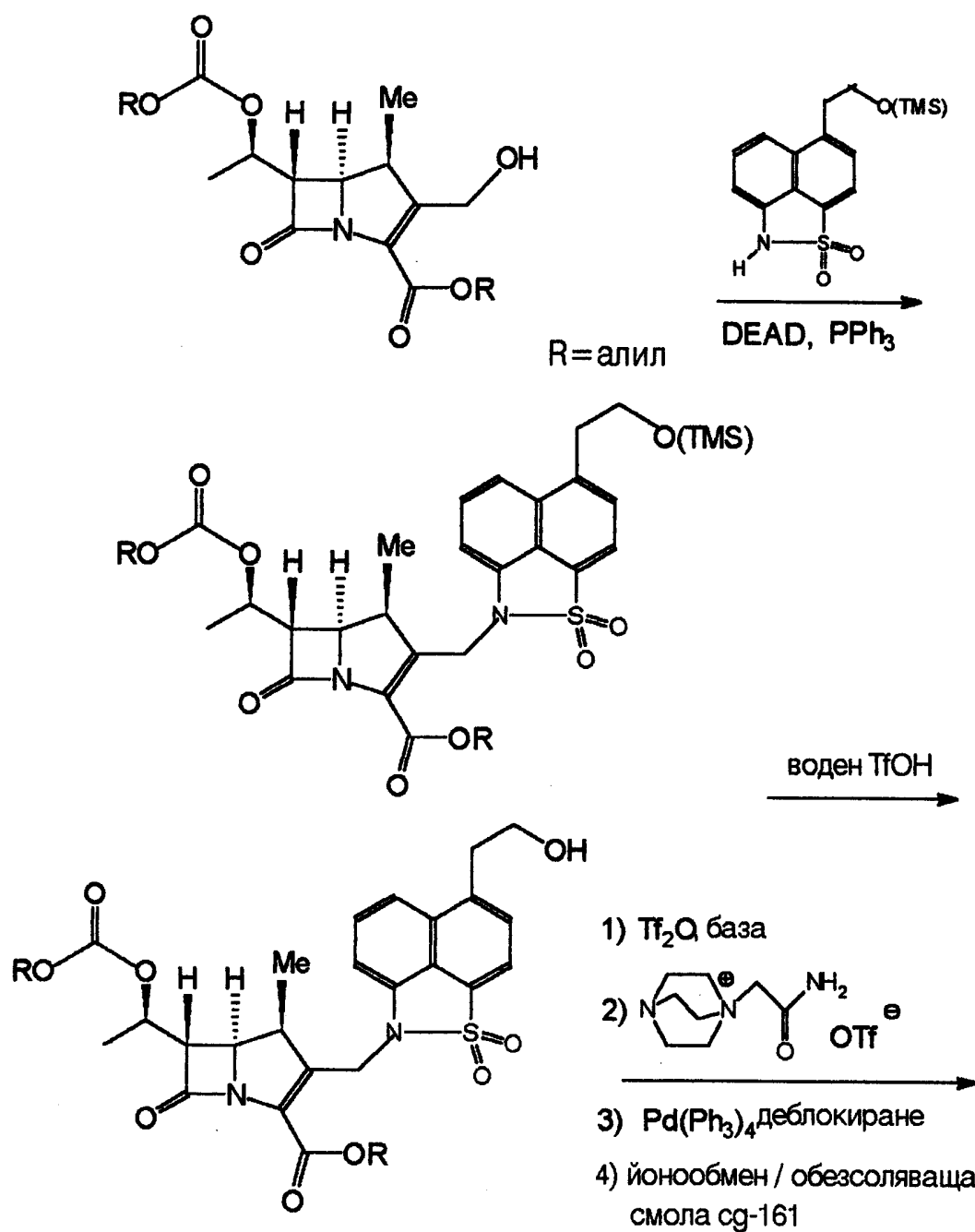
метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0.039 г, 0.056 ммолa) в ацетонитрил (0.5 мл) се прибавя 1-карбамоилметил-4-аза-1-азониабицикло-[2.2.2]октан трифлуорометан сулфонат (0.022 г, 0.0676 ммолa) и сребърен трифлуорометансулфонат (0.056 мл от 1.0 М разтвор в ацетонитрил, 0.056 ммолa). Суспензията се бърка 1 ч при стайна температура, филтрува се и разтворителя се изпарява под вакуум. Остатъчното масло се разтваря в диметилформамид (0.9 мл) и разтворът се охлажда в ледена баня при което се прибавят 0.5 М натриев етилхексанат в етилацетат (0.12 мл, 0.062 ммолa) и етилхексанова киселина (0.01 мл, 0.062 ммолa). Разтворът се обвива в азот като се използва Firestone винтил и се прибавят трифенилфосфин (0.0044 г, 0.017 ммолa) и тетракис(трифенилфосфин)паладий (0.02 г, 0.017 ммолa). След 1 час се прибавя диетилов етер (25 мл) и горната течност се отдекантирва от утайката. Утайката се промива с допълнително количество диетилов етер (25 мл) и се суши под вакуум. Събраните етерни екстракти се екстрахират с вода (10 мл) и водния слой се зарежда върху Bio-Rad слаба катионообменна смола (2.5 мл, масгорпер CM слаба катионообменна смола, натриев цикъл). Твърдото вещество се разтваря в 1:1 ацетонитрил/вода (2 мл) и също се зарежда върху йонообменна смола. Колоната се промива с 1:1 ацетонитрил/вода (10 мл) и вода (50 мл). След това колоната се елуира с 5 % воден натриев хлорид като се събират фракции от по 8 мл. Фракциите 1 - 6 се обединяват в ледена баня и се зареждат върху amberchrom CG-161 смола (3 мл). Колоната се промива със студена дейонизирана вода (50 мл) и се елуира с 20 % изопропанол във вода като се събират фракции от по 3 мл. Фракциите 1 + 2 се обединяват и концентрират до приблизително 1 мл, лиофилизират се за да се получи съединението от заглавието (0.01 г).

^1H ЯМР (D_2O , 500 MHz) δ 1.07 (d, 1- CH_3), 1.22 (d, CH_3CHOH), 2.98 (dq, H-1), 3.37 (dd, H-6), 3.95 (dd, H-5), 4.15 (dq, H-8), 4.15 и 4.22 (2m,

NCH₂CH₂N), 4.36 (s, CH₂CONH₂), 4.57 и 5.17 (2d's, CH₂N), 5.34 (s, ArCH₂), 6.89 (d, ArH), 7.72 (m, 2ArH), 8.10 (dd, ArH), 8.16 (d, ArH).

Пример 6

Синтез на (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(((карбамоилметил)-1,4-
дiazониабцикло [2.2.2]окт-1-ил)етил)(1,8-нафтосултам)метил)-6-
[1(R)-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат хлорид



84



¹H ЯМР (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.04 (s, TMS), 1.31 (d, 1-CH₃), 1.45 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3.36 (t, ArCH₂CH₂O(TMS)), 3.40 (dq, H-1), 3.45 (dd, H-5), 4.60 и 4.89 (2m's, 2CH₂винил), 5.14 (dq, H-8), 5.26, 5.34, 5.36 и 5.53 (4m's, 4 винил H's), 4.69 и 5.40 (2d's, CH₂N), 5.91 и 6.05 (2m's,

2CH₂винил), 6.72 (d, ArH), 7.52 (t, ArH), 7.63 (d, ArH), 7.64 (d, ArH), 7.93 (d, ArH).

Етап 2: алил (1S,5R,6S)-2-(4-(хидрокси)-етил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

Към разтвор на алил (1S,5R,6S)-2-(4-(2-триметилсилилокси)-етил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0.105 г, 0.157 ммол) в смес от тетраhydroфуран (2 мл) и вода (0.5 мл) се прибавя 1N водна трифлуорометансулфонова киселина (0.02 мл, 0.02 ммол). След 5 минути сместа се разделя между метиленхлорид (20 мл) и 5 % воден бикарбонат (20 мл). Водният слой се екстрахира с метиленхлорид (5 мл) и събраните метиленхлоридни слоеве се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се изпаряват за да дадат съединението от заглавието като масло (0.096 г, количествен добив).

¹H ЯМР (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.31 (d, 1-CH₃), 1.45 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3.41 (t, ArCH₂CH₂OH), 3.41 (dq, H-1), 3.45 (dd, H-6), 4.04 (dt, ArCH₂CH₂O(TMS)), 4.16 (dd, H-5), 4.59 и 4.89 (2m's, 2CH₂винил), 5.14 (dq, H-8), 5.26, 5.33, 5.35 и 5.53 (4m's, 4 винил H's), 4.69 и 5.41 (2d's, CH₂N), 5.91 и 6.05 (2m's, 2CH₂винил), 6.73 (d, ArH), 7.54 (dd, ArH), 7.63 (d, ArH), 7.68 (d, ArH), 7.95 (d, ArH).

Етап 3: (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(((карбамоилметил)-1,4-

дiazониabiцикло[2.2.2]окт-1-ил)-етил)(1,8-нафтосултам)метил)-6-

[1(R)-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат хлорид

Към разтвор на алил (1S,5R,6S)-2-(4-(2-хидрокси)-етил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0.25 г, 0.419 ммол) в дихлорометан (8 мл), охладен в баня от метанол и лед (-15° C) в атмосфера на азот, се прибавя 2,6-лутидин (0.147 мл, 1.26 ммол) последвано от трифлуорометансулфов анхидрид (Tf₂O) (0.106 мл, 0.629 ммол). След

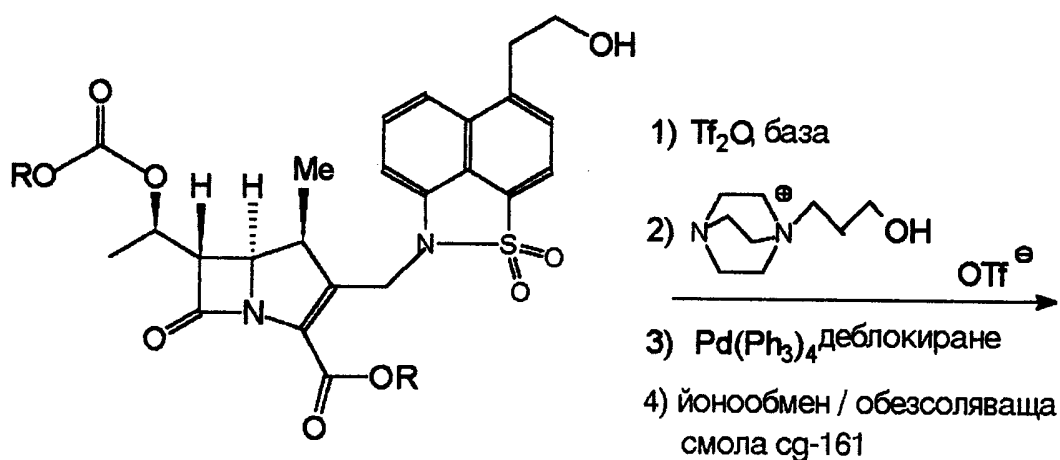
30 мин сместа се разделя между метиленхлорид (80мл) и 0.05 N водна хлороводородна киселина (80 мл). Метиленхлоридният слой се промива с вода (80 мл), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се в колба съдържаща разтвор на 1-карбамоилметил-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октан трифлуорометансулфонат (0.147 г, 0.461 ммол) и ацетонитрил (4 мл). Сместа се изпарява под вакуум за да се получи вискозно масло (около 1 мл). След 30 мин се прибавя допълнително количество 1-карбамоилметил-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октан трифлуорометансулфонат (0.015 г, 0.047 ммол) и сместа се разрежда с диметилформамид (5 мл). Разтворът се охлажда в ледена баня и се прибавят 0.5 M натриев етилхексаноат в етилацетат (0.84 мл, 0.419 ммол) и етилхексанова киселина (0.067 мл, 0.419 ммол). Разтворът се обвива в азот като се използва Firestone винтил и се прибавят трифенилфосфин (0.033 г, 0.126 ммол) и тетраakis(трифенилфосфин)паладий (0.146 г, 0.126 ммол). След 1 час се прибавя диетилов етер (50 мл) и горната течност се отдекантирва от утайката. Утайката се промива с допълнително количество диетилов етер (50 мл) и се суши под вакуум. Твърдото вещество се разтваря в 1:1 ацетонитрил/вода (5 мл) и се зарежда върху Bio-Rad (21 мл, 2.75 x 4 см, масгоргер CM слаба катионообменна смола, натриев цикъл). Колоната се промива с 1:1 ацетонитрил/вода (20 мл) и вода (100 мл). След това колоната се елуира с 5 % воден натриев хлорид като се събират фракции от по 8 мл. Фракциите 4 - 36 се обединяват в ледена баня и се зареждат върху amberchrom CG-161 смола (30 мл, 8 x 2.5 см). Колоната се промива със студена дейонизирана вода (200 мл) и се елуира с 20 % изопропанол във вода като се събират фракции от по 8 мл. Фракциите 5 - 10 се обединяват и концентрират до приблизително 15 мл и се лиофилизират за да се получи съединението от заглавието (0.01 г).

^1H ЯМР (D_2O , 500 MHz) δ 1.08 (d, 1- CH_3), 1.18 (d, CH_3CHOH), 3.01 (dq, H-1), 3.36 (dd, H-6), 3.67 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 3.93 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 3.93

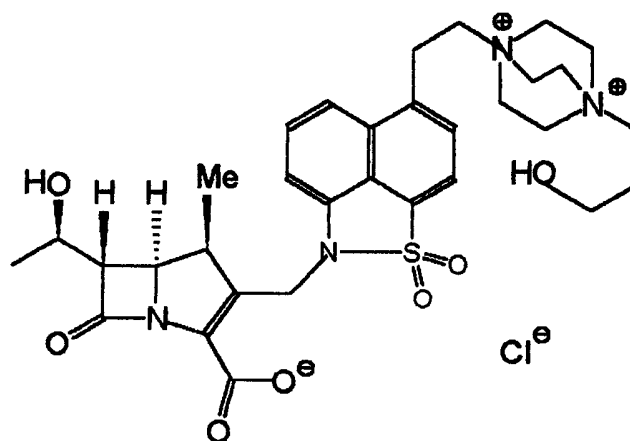
(dd, H-5), 4.10 (dq, H-8), 4.25 и 4.37 (2m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.46 (s, CH_2CONH_2), 4.51 и 5.12 (2d's, CH_2N), 6.63 (d, ArH), 7.37 (t, ArH), 7.42 (d, ArH), 7.73 (d, ArH), 8.00 (d, ArH).

Пример 7

Синтез на (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(((3-хидроксипроп-1-ил)-1,4-дiazониабцикло [2.2.2]окт-1-ил)етил)(1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат хлорид



R=алил



Към разтвор на алил (1S,5R,6S)-2-(4-(2-хидрокси)-етил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0.29 г, 0.486 ммол) в дихлорометан (9 мл), охладен в баня от метанол и лед (-15°C) в атмосфера на азот, се прибавя 2,6-лутидин (0.17 мл, 1.46 ммол) последвано от

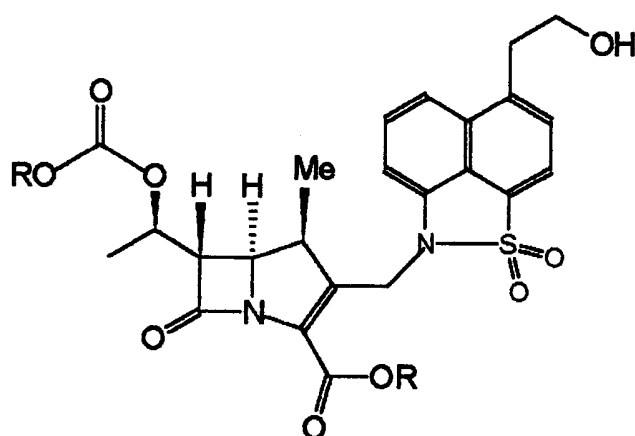
трифлуорометансулфонов анхидрид (Ti_2O) (0.123 мл, 0.729 ммолa). След 30 мин сместа се разделя между метиленхлорид (100мл) и 0.05 N водна хлороводородна киселина (100 мл). Метиленхлоридният слой се промива с вода (100 мл), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се в колба съдържаща разтвор на 1-карбамоилметил-4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]октан трифлуорометансулфонат (0.187 г, 0.461 ммолa) и ацетонитрил (4 мл). Сместа се изпарява под вакуум за да се получи вискозно масло (около 1 мл). След 30 мин сместа се разрежда с диметилформамид (5 мл) и се охлажда на ледена баня. Прибавя се 0.5 M разтвор на натриев етилхексаноат в етилацетат (0.84 мл, 0.419 ммолa) и етилхексанова киселина (0.067 мл, 0.419 ммолa). Разтворът се обвива в азот като се използва Firestone винтил и се прибавят трифенилфосфин (0.033 г, 0.126 ммолa) и тетракис(трифенилфосфин)паладий (0.146 г, 0.126 ммолa). След 1 час се прибавя диетилов етер (50 мл) и горната течност се отдекантирва от утайката. Утайката се промива с допълнително количество диетилов етер (50 мл) и се суши под вакуум. Твърдото вещество се разтваря в 1:1 ацетонитрил/вода (5 мл) и се зарежда върху Bio-Rad (21 мл, 2.75 x 4 см, macroprep CM слаба катионообменна смола, натриев цикъл). Колоната се промива с 1:1 ацетонитрил/вода (22 мл) и вода (100 мл). След това колоната се елуира с 5 % воден натриев хлорид като се събират фракции от по 8 мл. Фракциите 5 - 30 се обединяват в ледена баня и се зареждат върху amberchrom CG-161 смола (30 мл, 8 x 2.5 см). Колоната се промива със студена дейонизирана вода (200 мл) и се елуира с 20 % изопропанол във вода като се събират фракции от по 8 мл. Фракциите 5 - 9 се обединяват и концентрират до приблизително 15 мл, лиофилизират се за да се получи съединението от заглавието (0.18 г).

^1H ЯМР (D_2O , 500 MHz) δ 0.97 (d, 1- CH_3), 1.14 (d, CH_3CHOH), 2.05 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.89 (dq, H-1), 3.29 (dd, H-6), 3.61 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 3.74 (2m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.83 (dd, H-5), 3.91 (m,

ArCH₂CH₂Q), 4.05 (dq, H-8), 4.13 и 4.24 (2m, NCH₂CH₂N), 4.37 и 5.03 (2d's, CH₂N), 6.47 (d, ArH), 7.19 (t, ArH), 7.29 (d, ArH), 7.67 (d, ArH), 7.91 (d, ArH).

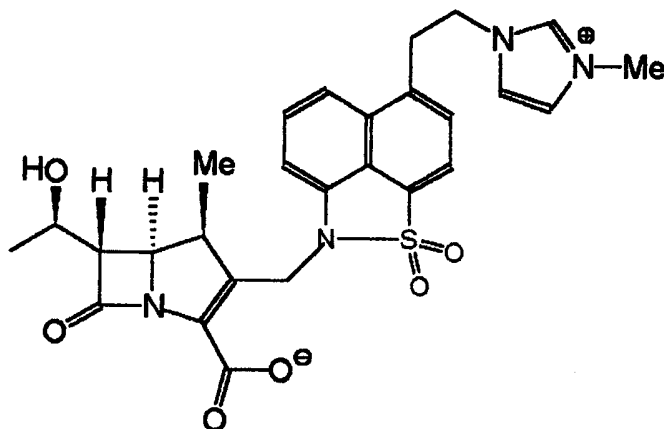
Пример 8

Синтез на (1S,5R,6S)-2-(4-(2-((1-метилимидазол-3-ум))-етил)(1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат



- 1) Tf₂O/1-метилимидазол
- 2) Pd(PPh₃)₄ деблокиране
- 3) обратнофазова ТСХ

R = алил

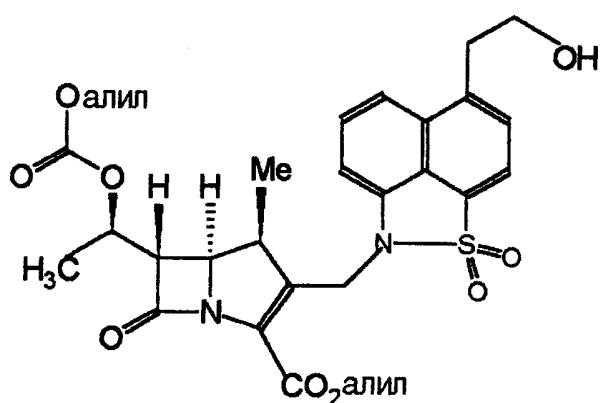


Към разтвор на алил (1S,5R,6S)-2-(4-(2-хидрокси)-етил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (0.03 г, 0.05 ммол) в дихлорометан (0.5 мл), охладен в баня от лед и ацетон, в атмосфера на азот, се прибавя 1-метилимидазол (0.016 мл, 0.20 ммол) последвано от трифлуорометансулфонов анхидрид (Tf₂O) (0.017 мл, 0.10 ммол). След 5 мин колбата се отстранява от банята и се бърка при стайна

температура 50 минути. Прибавя се допълнително количество –1-метилимидазол (0.016 мл, 0.20 ммол) и след 20 мин сместа се разделя между метиленхлорид (20мл) и вода (20 мл). Метиленхлоридният слой се промива с вода (100 мл), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява до масло (0.0436 г). Маслото се разтваря в диметилформаид (0.7 мл) и се охлажда на ледена баня. Прибавя се 0.5 М разтвор на натриев етилхексаноат в етилацетат (0.11 мл, 0.055 ммол) и етилхексанова киселина (0.018 мл, 0.11 ммол). Разтворът се обвива в азот като се използва Firestone винтил и се прибавят трифенилфосфин (0.004 г, 0.0165 ммол) и тетракис(трифенилфосфин)паладий (0.019 г, 0.0165 ммол). След 70 минути се прибавя диетилов етер (6 мл) и горната течност се отдекантирва от утайката. Утайката се промива с допълнително количество диетилов етер (6 мл) и се суши под вакуум. Твърдото вещество се пречиства върху 1000 микронова обратнофазова плака, проявена с 30 % ацетонитрил/вода и елуирана с 80 % ацетонитрил/вода (15 мл). Елуентът се разрежда с вода (15 мл), промива се с хексан (40 мл), изпарява се до приблизително 2 мл и се лиофилизира за да даде съединението от заглавието (0.017 г).

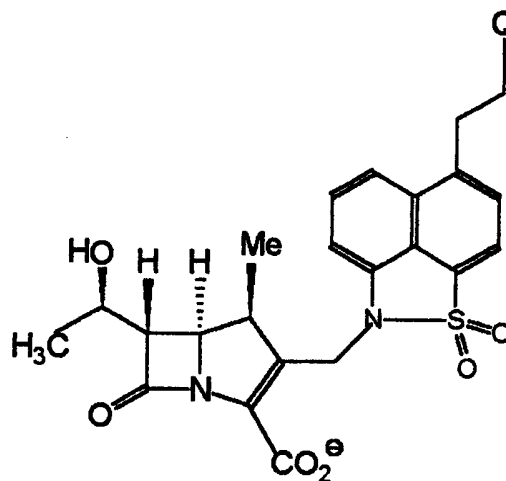
^1H ЯМР (D_2O , 500 MHz) δ 1.14 (d, 1- CH_3), 1.22 (d, CH_3CHOH), 3.08 (dq, H-1), 3.40 (dd, H-6), 3.55 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 3.60 (s, 1mMe), 4.04 (dd, H-5), 4.18 (dq, H-8), 4.52 (m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Q}$), 4.57 и 5.19 (2d's, CH_2N), 6.75 (d, ArH), 7.20 и 7.22 (2m, 1mH), 7.24 (d, ArH), 7.39 (t, ArH), 7.47 (d, ArH), 7.93 (d, ArH) 8.20 (s, 1mH).

Примери 9 - 23



- 1) TiF_2Q база
- 2) Q^*
- 3) премахване на защитата
- 4) пречистване

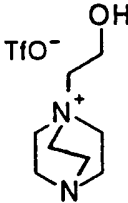
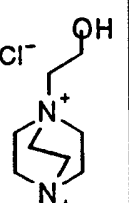
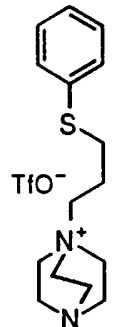
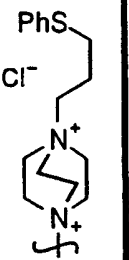
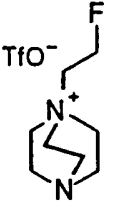
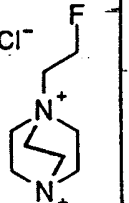
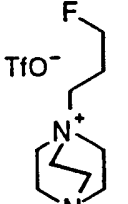
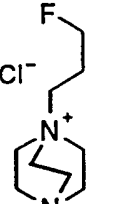
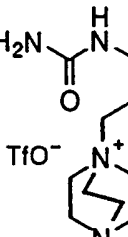
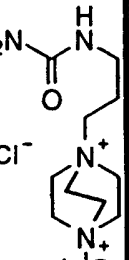
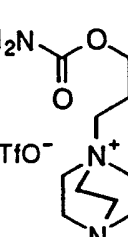
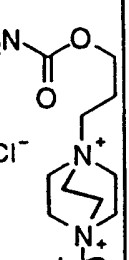
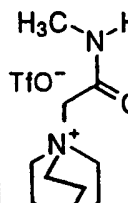
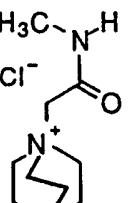
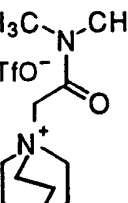
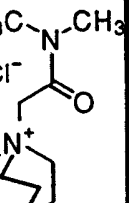
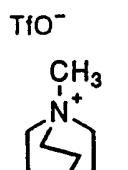
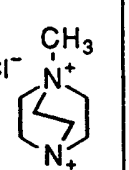
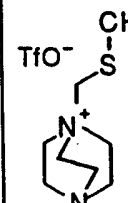
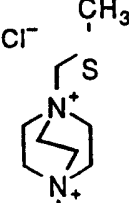
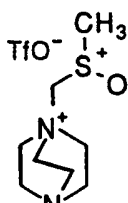
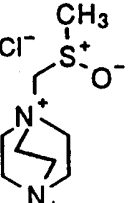
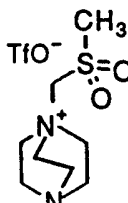
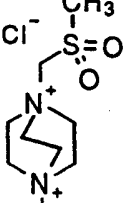
A

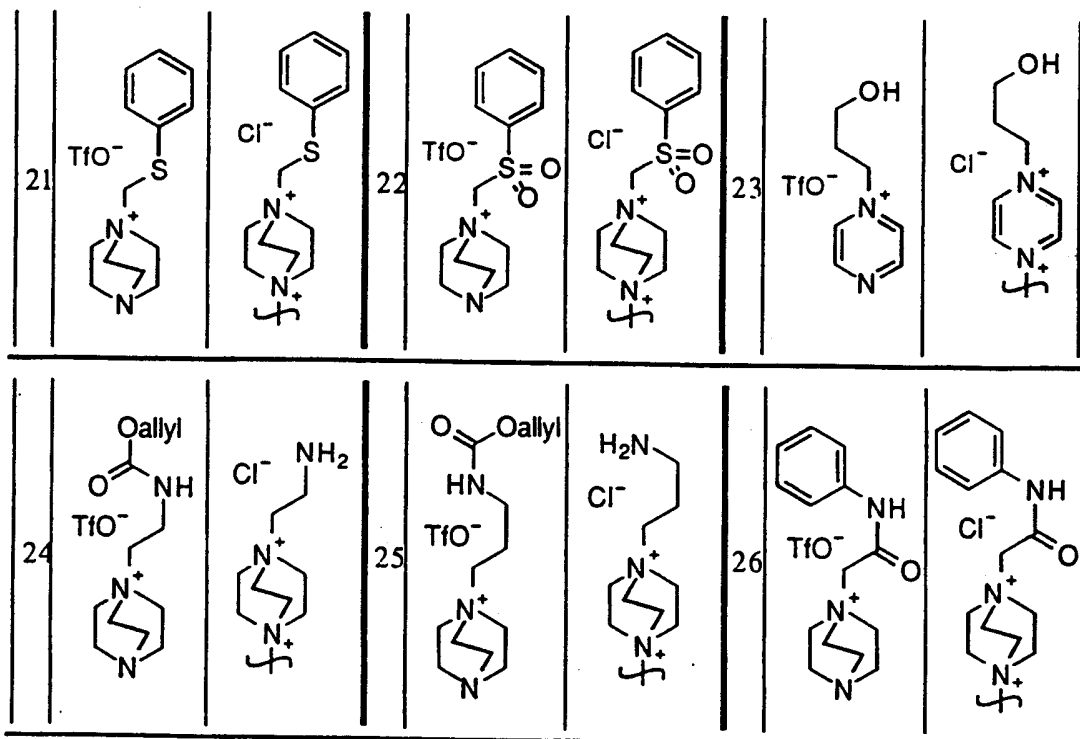


B

Чрез подходящо модифициране на метода от пример 7 алил (1S,5R,6S)-2-(4-(2-хидрокси)-етил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение A) взаимодейства със съединение Q^* , както е дадено в следващата таблица за да се получат съединенията с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

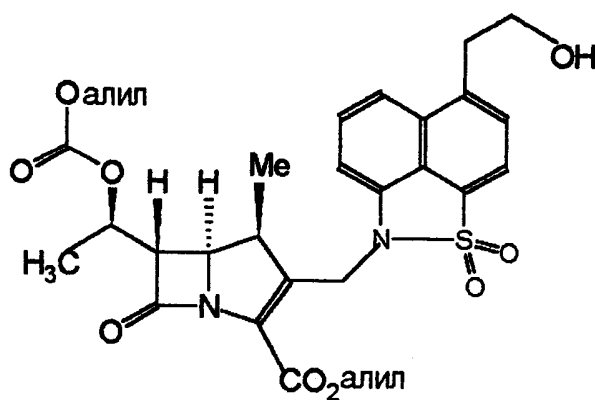
таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
9			10			11		
12			13			14		
15			16			17		
18			19			20		



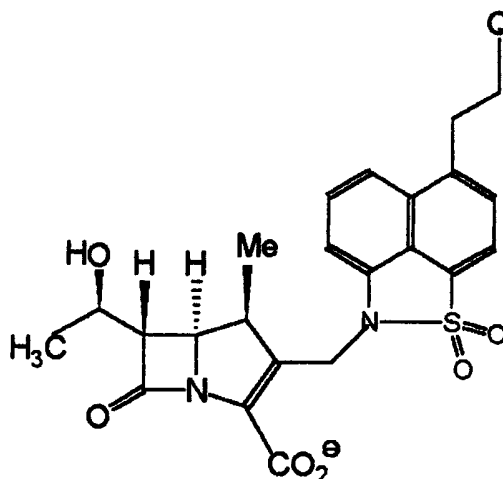
TfO⁻ означава трифлатен анион.

Примери 27 - 32



A

- 1) Tf₂O база
- 2) Q⁺
- 3) премахване на защитата
- 4) пречистване



B

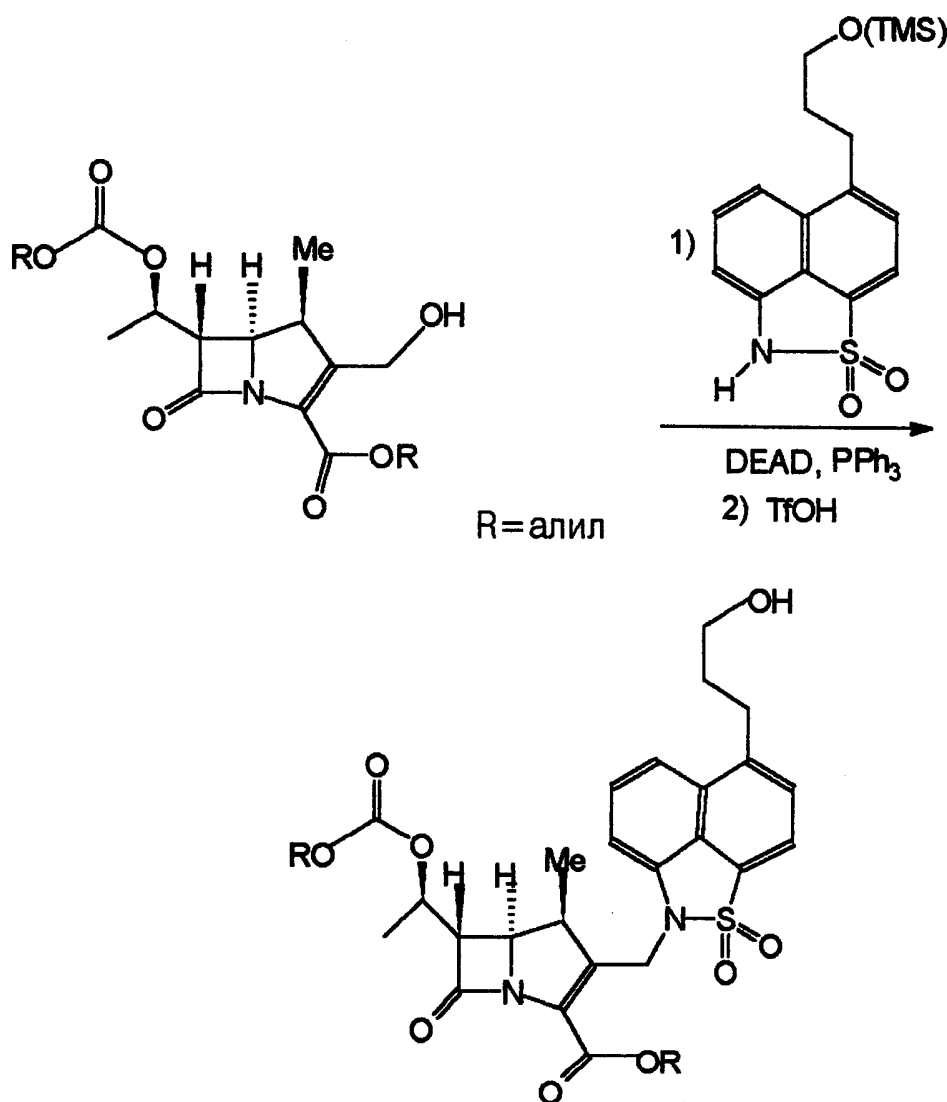
Чрез подходящо модифициране на метода от пример 8 алил (1S,5R,6S)-2-(4-(2-хидрокси)-етил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение A) взаимодейства със съединение Q*, както е дадено в следващата таблица за да се получат съединенията с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
27			28			29		
30			31			32		

Пример 33

Синтез на алил (1S,5R,6S)-2-(4-(3-хидрокси)-пропил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

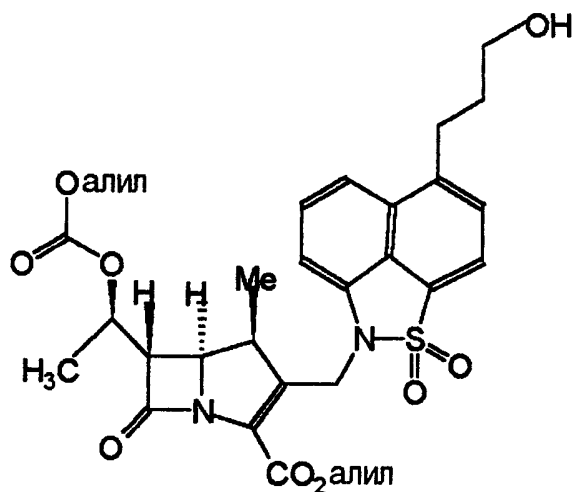


Етапи 1 и 2: алил (1S,5R,6S)-2-(4-(3-хидрокси)-пропил-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

Чрез подходящо изменение на методите от етапите 1 и 2 на пример 6, алил (1S,5R,6S)-2-(хидроксиметил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)-оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат взаимодейства с 4-(3-триметилсилилоксипроп-1-ил)-1,8-нафтосултам за да даде алил

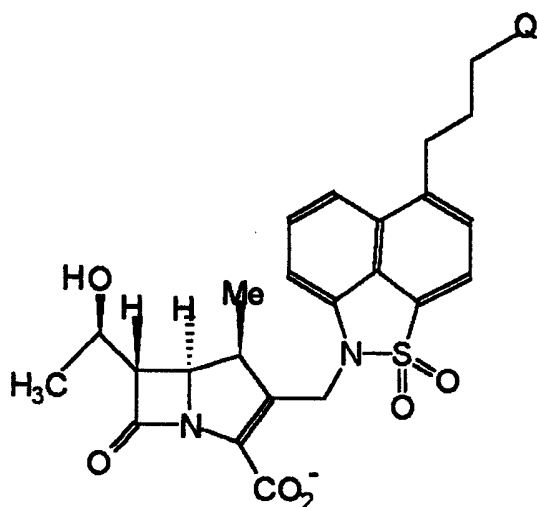
(1S,5R,6S)-2-[N-(4-(3-хидрокси)-пропил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примери 34 - 36



A

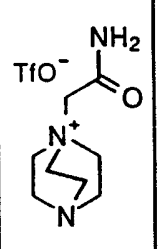
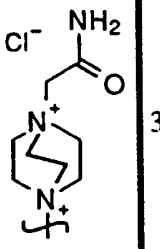
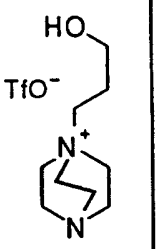
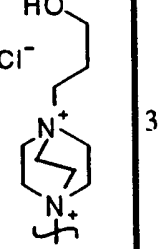
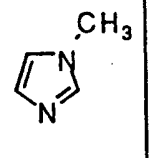
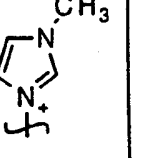
- 1) Tf_2 / база
- 2) Q^*
- 3) премахване на защитата
- 4) пречистване



B

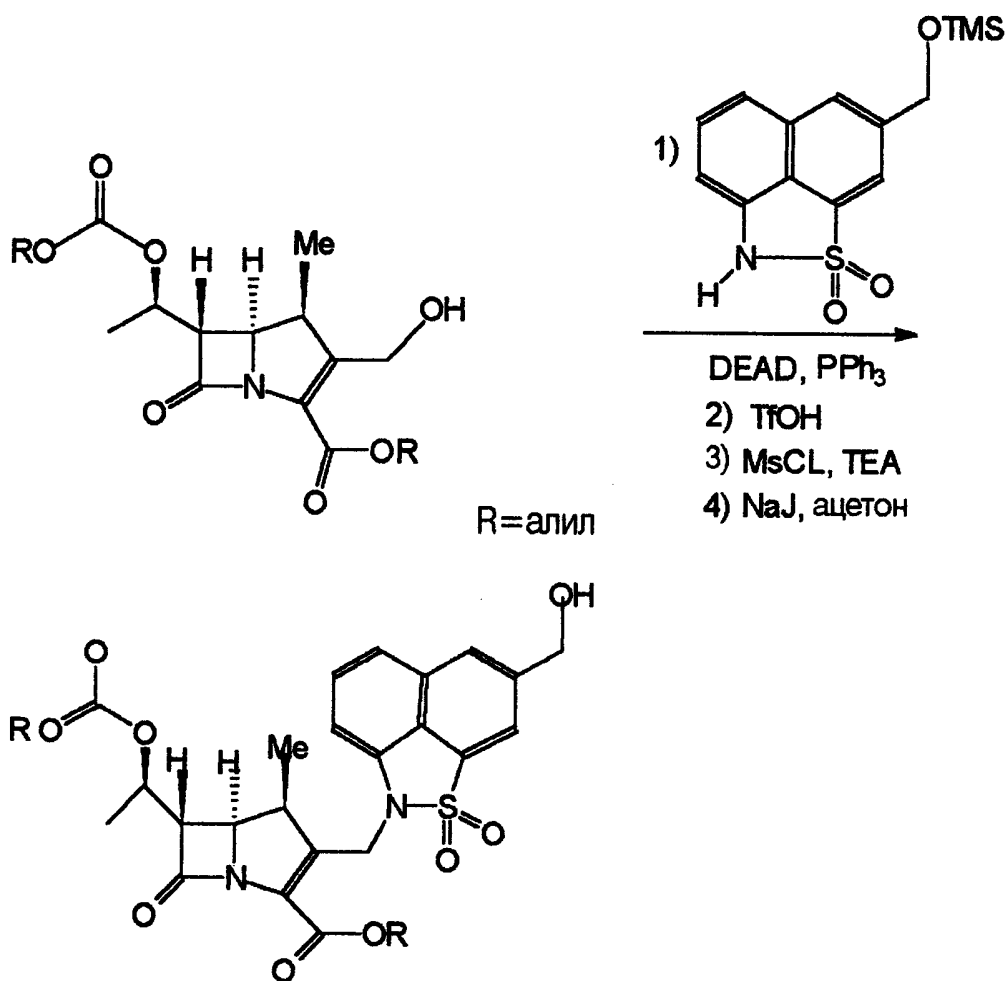
Чрез подходящо модифициране на методите от пример 7 и 8, алил (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(3-хидрокси)-пропил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение A) взаимодейства със съединение Q^* , както е показано на таблицата, за да се получат съединения с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
34			35			36		

Пример 37

Синтез на алил (1S,5R,6S)-2-(3-(хидроксиметил-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

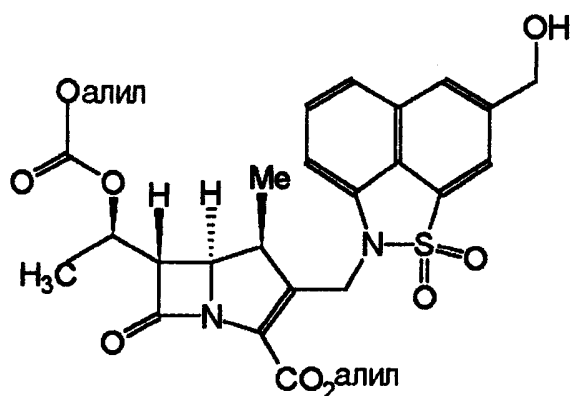


Етапи 1 и 2: алил (1S,5R,6S)-2-(3-(хидроксиметил-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-

метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

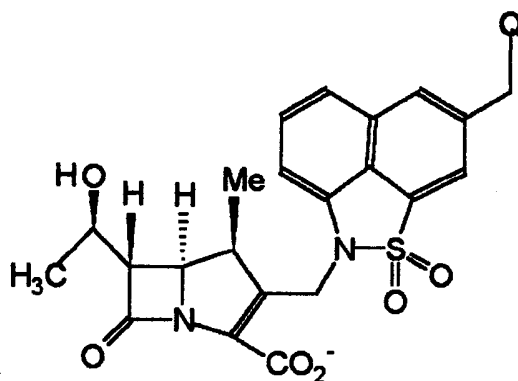
Чрез подходящо модифициране на методите от етапите 1 и 2 на пример 1, алил (1S,5R,6S)-2-(хидроксиметил)-6-[1(R)-алилокси-карбонил)-оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат взаимодейства с 3-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосултам за да даде алил (1S,5R,6S)-2-[N-(3-хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примери 38 - 40



- 1) MsCL, TEA
- 2) NaJ, ацетон
- 3) AgOTf, Q*
- 4) премахване на защитата
- 5) пречистване

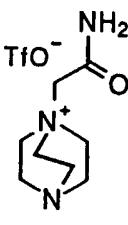
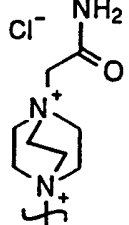
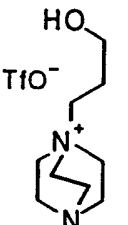
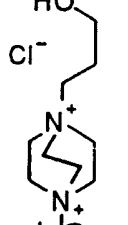
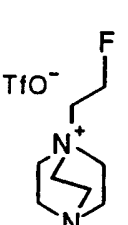
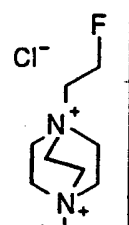
A



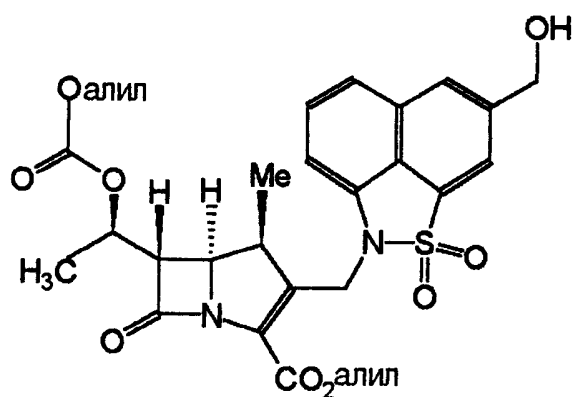
B

Чрез подходящо модифициране на методите от етапи 3 и 4 на пример 1, алил (1S,5R,6S)-2-[N-(3-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)-метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение A) взаимодейства със съединение Q*, както е показано на таблицата, за да се получат съединенията с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

Таблица

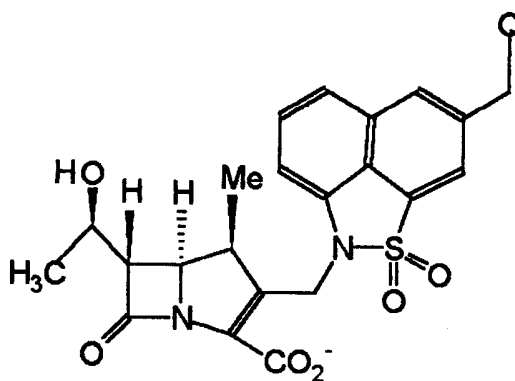
#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
38			39			40		

Примери 41 - 43



A

- 1) TiF_2O , Q^*
- 2) премахване на защитата
- 3) пречистване

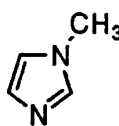
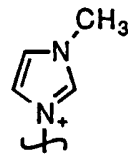
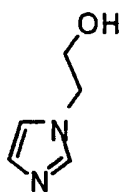
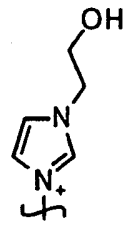
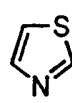
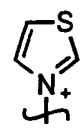


B

Чрез подходящо модифициране на метода от пример 3, алил (1S,5R,6S)-2-[N-(3-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

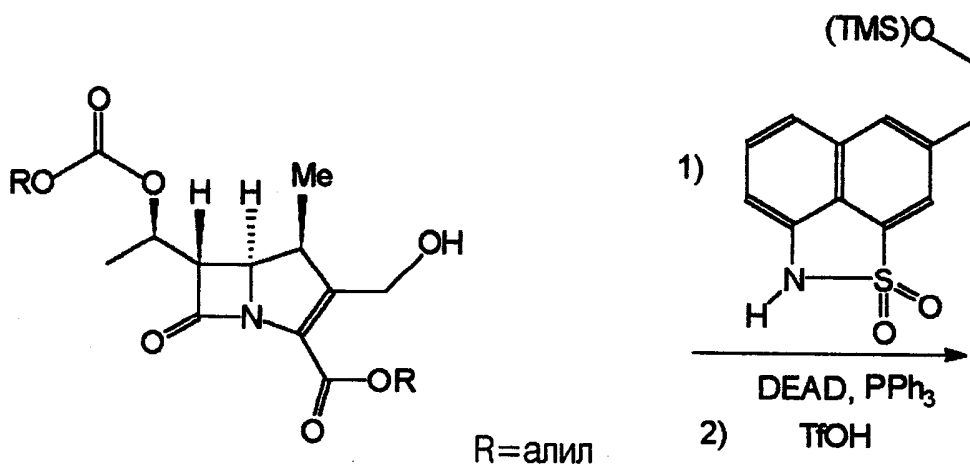
(съединение A) взаимодейства със съединение Q*, както е показано на таблицата, за да се получат съединения с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

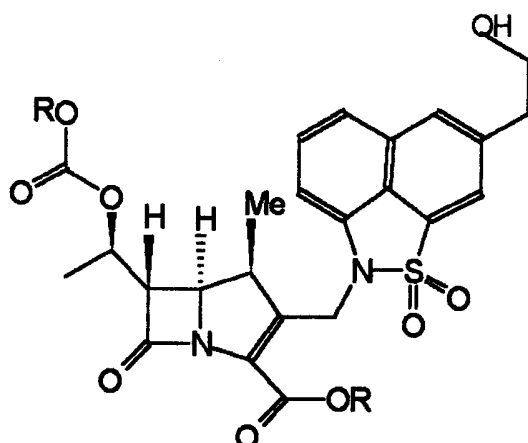
Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
41			42			43		

Пример 44

Синтез на алил (1S,5R,6S)-2-(3-(2-(хидрокси)-етил-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

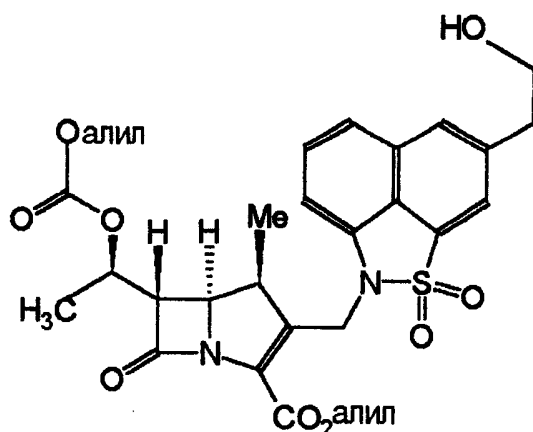




Етапи 1 и 2: алил (1S,5R,6S)-2-(3-(2-(хидрокси)-етил-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

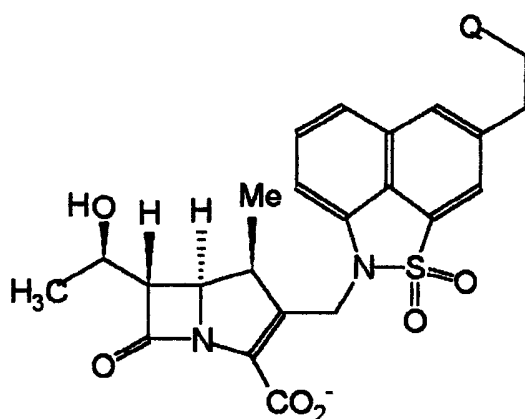
Чрез подходящо модифициране на методите от етапите 1 и 2 на пример 6, алил (1S,5R,6S)-2-(хидроксиметил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)-оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат взаимодейства с 3-(2-триметилсилилоксиет-1-ил)-1,8-нафтосултам за да даде алил (1S,5R,6S)-2-[N-(3-(2-хидрокси)-етил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примери 45 - 47



A

- 1) TiF_2O , база
- 2) Q^*
- 3) премахване на защитата
- 4) пречистване



B

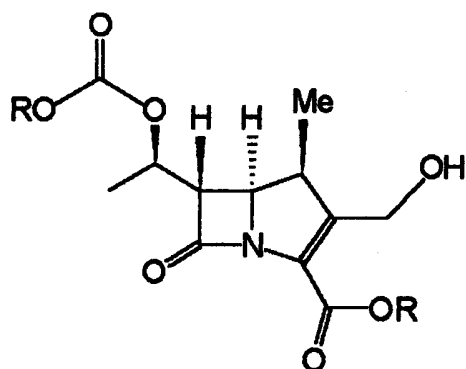
Чрез подходящо модифициране на методите от пример 7 и 8, алил (1S,5R,6S)-2-[N-(3-(2-хидрокси)-етил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение A) взаимодейства със съединение Q*, както е показано на таблицата, за да се получат съединения с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

Таблица

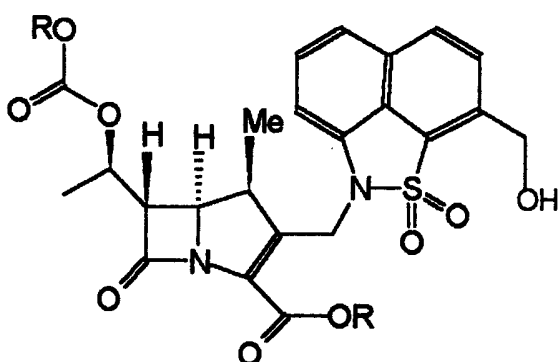
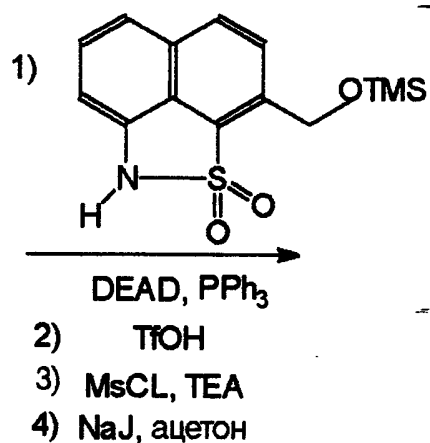
#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
45			46			47		

Пример 48

Синтез на алил (1S,5R,6S)-2-(2-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат



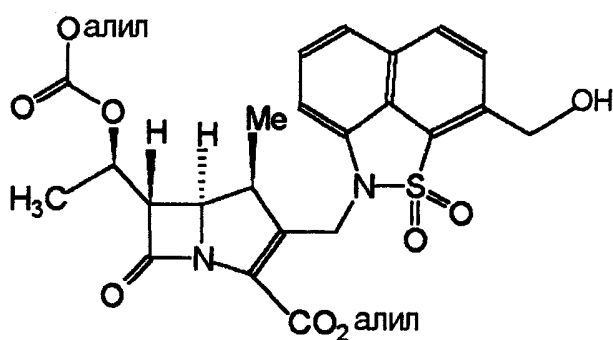
R=алил



Етапи 1 и 2: алил (1S,5R,6S)-2-(2-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

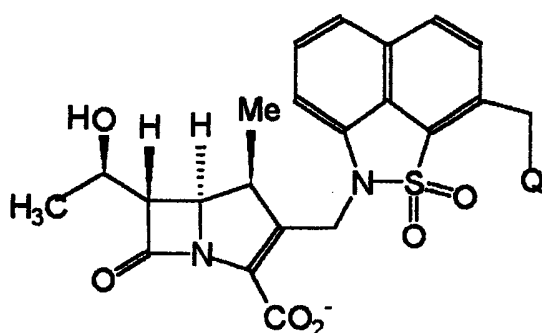
Чрез подходящо модифициране на методите от етапите 1 и 2 на пример 1, алил (1S,5R,6S)-2-(хидроксиметил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)-оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат взаимодейства с 2-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосултам за да даде алил (1S,5R,6S)-2-[N-(2-хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примери 49 - 51



- 1) MsCl, TEA
- 2) NaJ, ацетон
- 3) AgOTf, Q*
- 4) премахване на защитата
- 5) пречистване

A



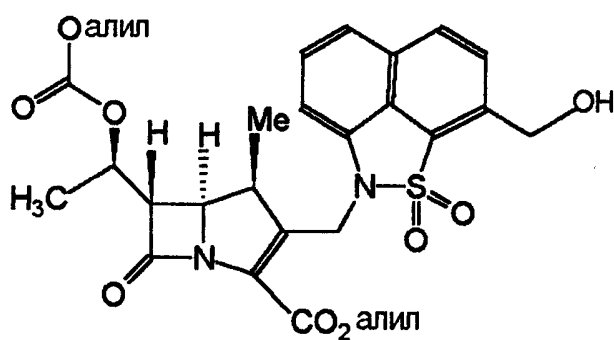
B

Чрез подходящо модифициране на методите от етапи 3 и 4 на пример 1, алил (1S,5R,6S)-2-[N-(2-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)-метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение A) взаимодейства със съединение Q*, както е показано на таблицата, за да се получат съединенията с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

Таблица

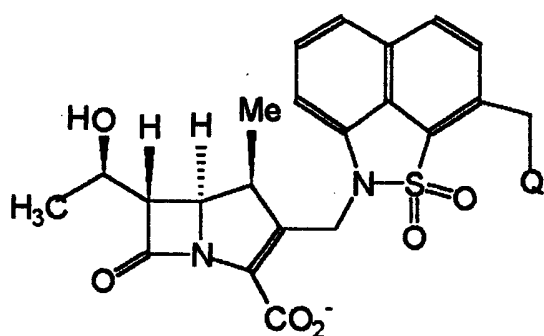
#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
49			50			51		

Примери 52 - 54



A

- 1) $\text{TiF}_2\text{O}, \text{Q}^*$
- 2) премахване на защитата
- 3) пречистване



B

Чрез подходящо модифициране на метода от пример 3, алил (1S,5R,6S)-2-[N-(2-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение A) взаимодейства със съединение Q^* , както е показано на таблицата, за да се получат съединения с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

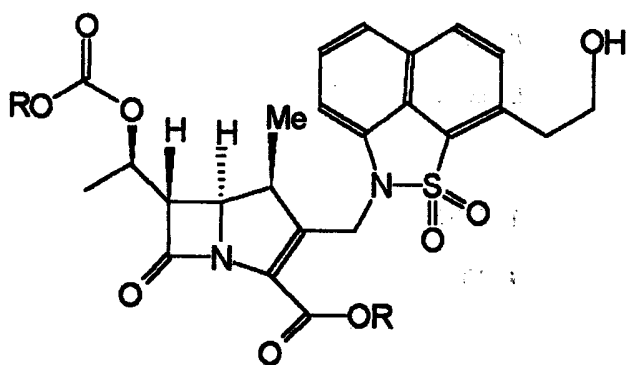
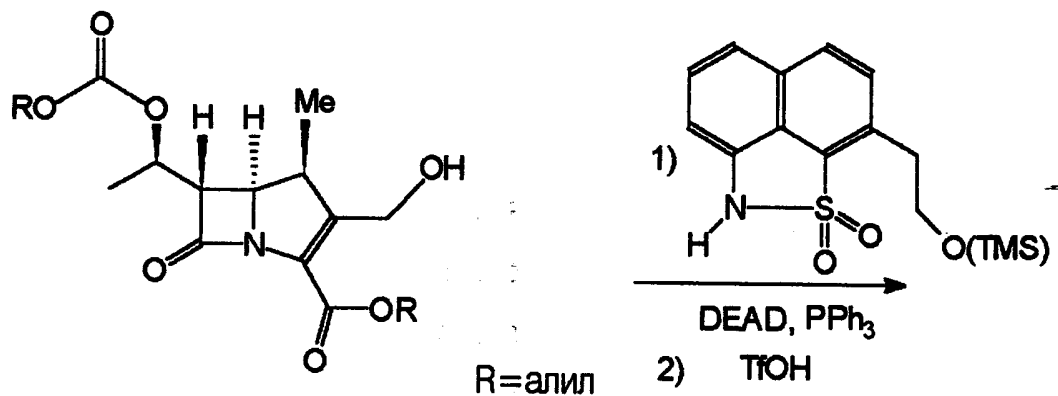
Таблица

#	Q^*	Q	#	Q^*	Q	#	Q^*	Q
52			53			54		

Пример 55

Синтез на алил (1S,5R,6S)-2-(2-(2-(хидрокси)-етил)-1,8-

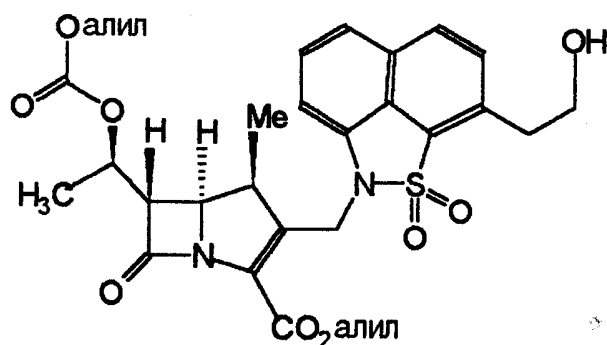
нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат



Етапи 1 и 2: алил (1S,5R,6S)-2-(2-(2-(хидрокси)-етил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

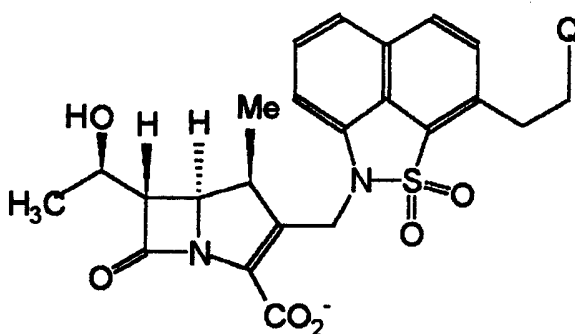
Чрез подходящо модифициране на методите от етапите 1 и 2 на пример 6, алил (1S,5R,6S)-2-(хидроксиметил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат взаимодейства с 2-(2-триметилсилилоксиет-1-ил)-1,8-нафтосултам за да даде алил (1S,5R,6S)-2-[N-(2-(2-хидрокси)-етил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примери 56 - 58



A

- 1) Tf_2O , база
- 2) Q^*
- 3) премахване на защитата
- 4) пречистване



B

Чрез подходящо модифициране на методите от пример 7 и 8, алил (1S,5R,6S)-2-[N-(2-(2-хидрокси)-етил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение A) взаимодейства със съединение Q^* , както е показано на таблицата, за да се получат съединения с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

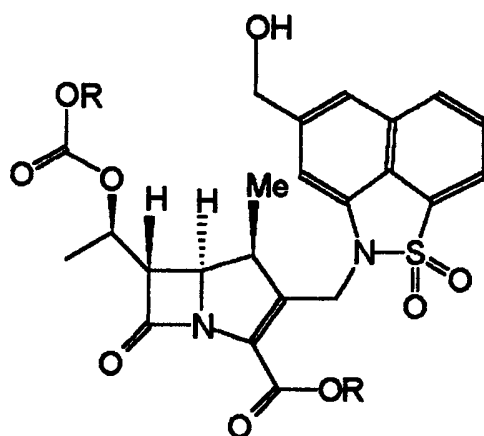
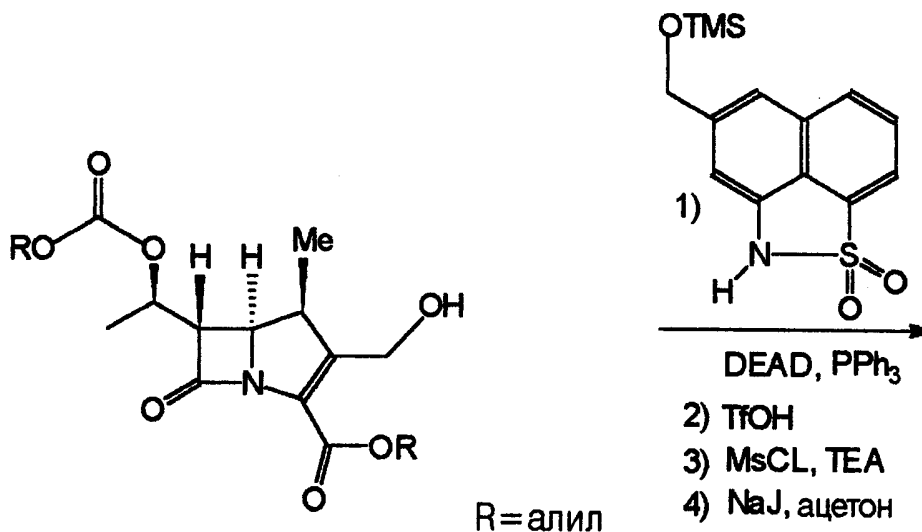
Таблица

#	Q^*	Q	#	Q^*	Q	#	Q^*	Q
56			57			58		

Пример 59

Синтез на алил (1S,5R,6S)-2-(6-(хидроксиметил-1,8-

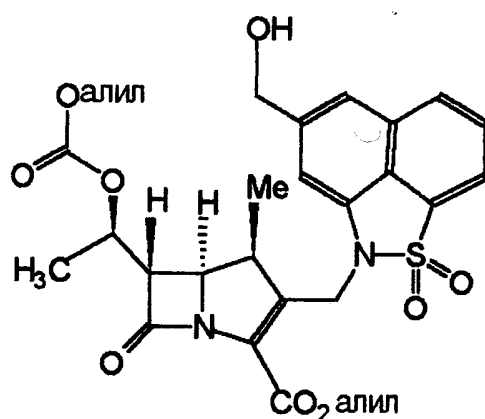
нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат



Етапи 1 и 2: алил (1S,5R,6S)-2-(6-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

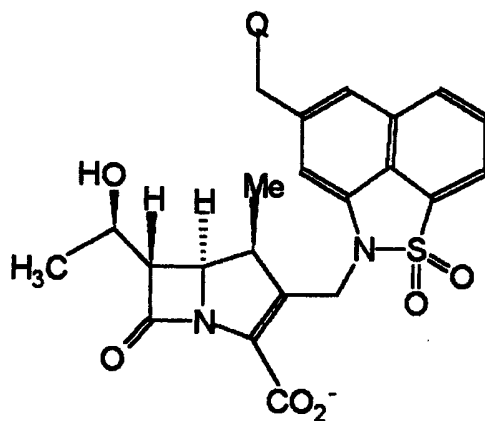
Чрез подходящо модифициране на методите от етапите 1 и 2 на пример 1, алил (1S,5R,6S)-2-(хидроксиметил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)-оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат взаимодейства с 6-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосултам за да даде алил (1S,5R,6S)-2-[N-(6-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

– Примери 60 - 62



- 1) MsCl , TEA
- 2) NaJ , ацетон
- 3) AgOTf , Q^*
- 4) премахване на защитата
- 5) пречистване

A



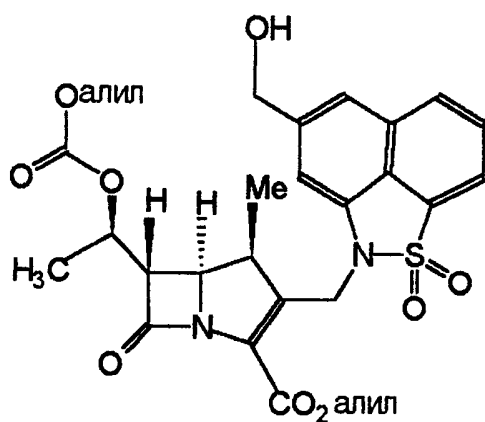
B

Чрез подходящо модифициране на методите от етапи 3 и 4 на пример 1, алил (1S,5R,6S)-2-[N-(2-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)-метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение A) взаимодейства със съединение Q^* , както е показано на таблицата, за да се получат съединенията с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

Таблица

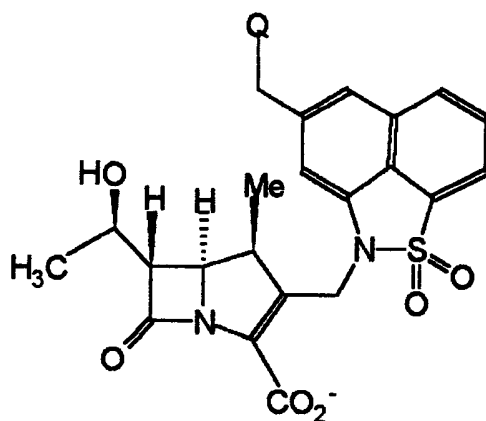
#	Q^*	Q	#	Q^*	Q	#	Q^*	Q
60			61			62		

Примери 63 - 65



- 1) Tf_2O , Q^*
- 2) премахване на защитата
- 3) пречистване

A



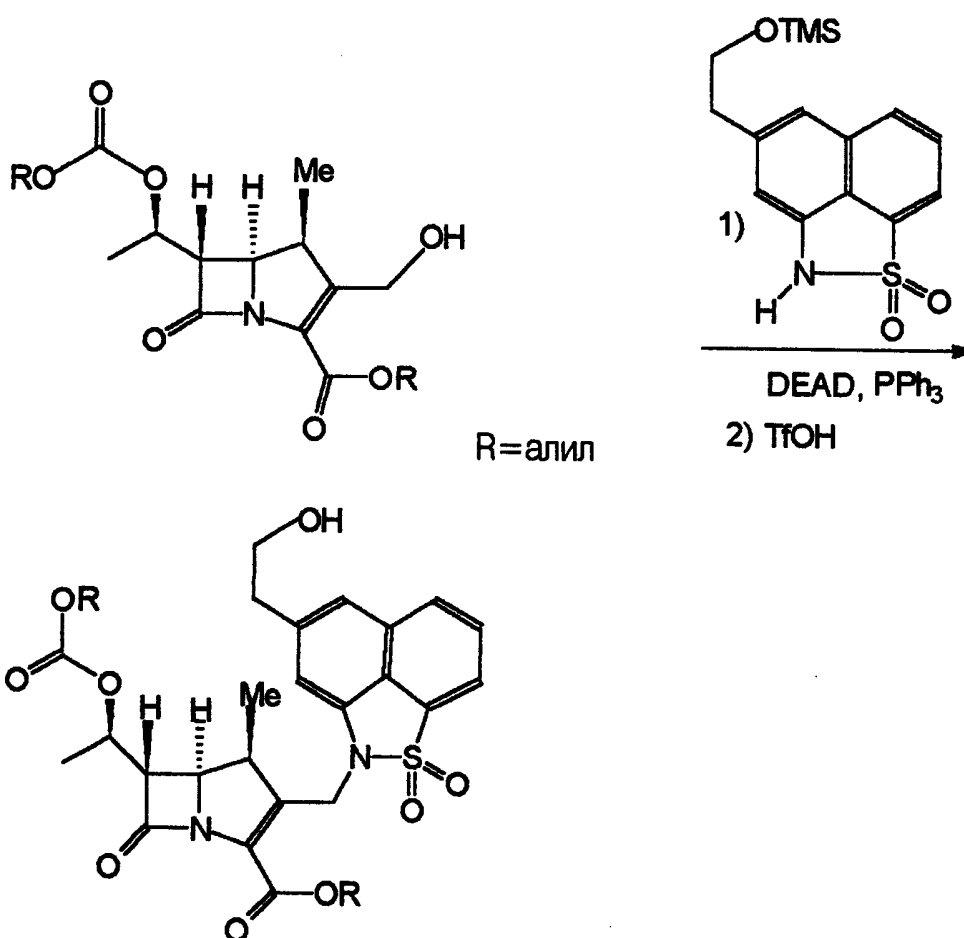
B

Чрез подходящо модифициране на метода от пример 3, алил (1S,5R,6S)-2-[N-(2-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение A) взаимодейства със съединение Q^* , както е показано на таблицата, за да се получат съединения с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

Таблица

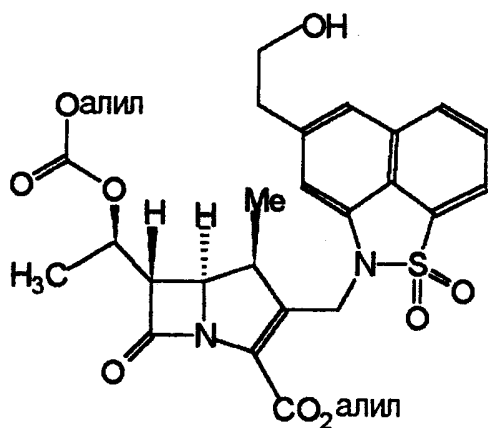
#	Q^*	Q	#	Q^*	Q	#	Q^*	Q
63			64			65		

Синтез на алил (1S,5R,6S)-2-(6-(2-(хидрокси)-етил-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат



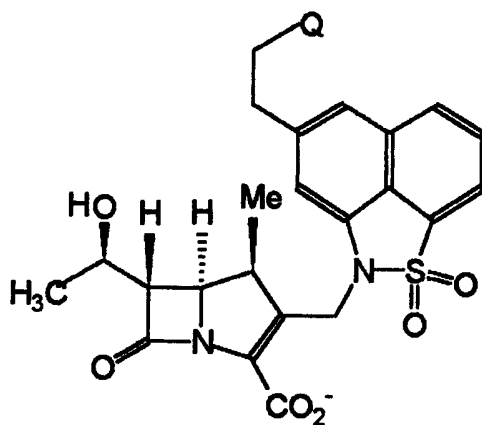
Чрез подходящо модифициране на методите от етапите 1 и 2 на пример 6, алил (1S,5R,6S)-2-(хидроксиметил)-6-[1(R)-алилокси-карбонил)-оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат взаимодейства с 6-(2-триметилсилилоксиет-1-ил)-1,8-нафтосултам за да даде алил (1S,5R,6S)-2-[N-(2-(2-хидрокси)-етил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примери 67 - 69



A

- 1) Ti_2O , база
- 2) Q^*
- 3) премахване на защитата
- 4) пречистване



B

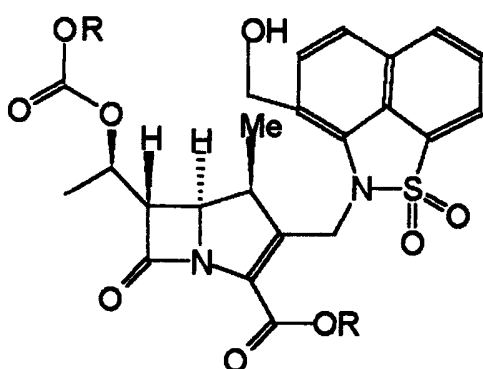
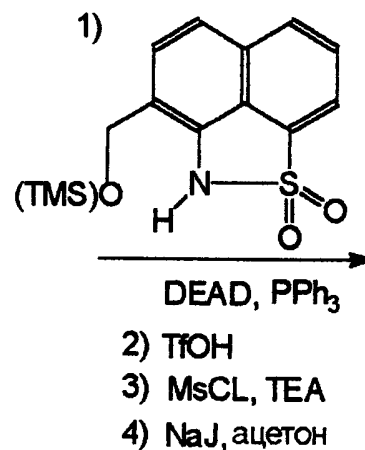
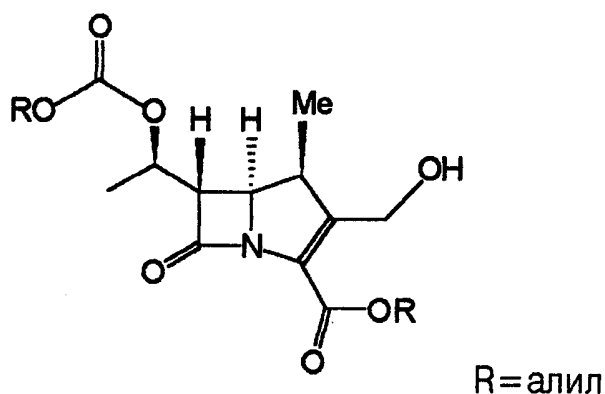
Чрез подходящо модифициране на методите от пример 7 и 8, алил (1S,5R,6S)-2-[N-(6-(2-хидрокси)-етил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение A) взаимодейства със съединение Q^* , както е показано на таблицата, за да се получат съединения с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

Таблица

#	Q^*	Q	#	Q^*	Q	#	Q^*	Q
67			68			69		

Пример 70

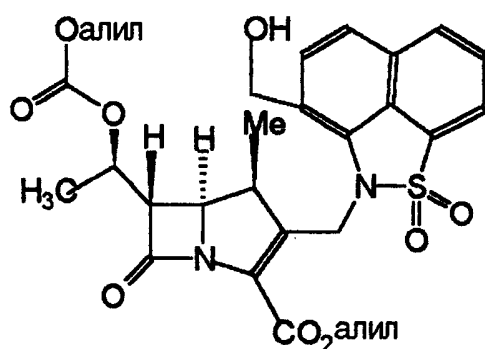
Синтез на алил (1S,5R,6S)-2-(7-(хидроксиметил-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат



Етапи 1 и 2: алил (1S,5R,6S)-2-(7-(хидроксиметил-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

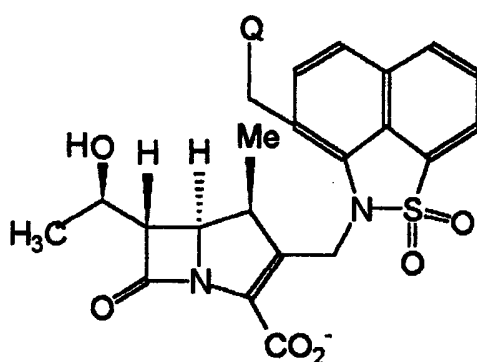
Чрез подходящо модифициране на методите от етапите 1 и 2 на пример 1, алил (1S,5R,6S)-2-(хидроксиметил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)-оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат взаимодейства с 7-(триметилсилилоксиметил)-1,8-нафтосултам за да даде алил (1S,5R,6S)-2-[N-(7-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примери 71 - 73



A

- 1) MsCl, TEA
- 2) NaJ, ацетон
- 3) AgOTf, Q*
- 4) премахване на защитата
- 5) пречистване



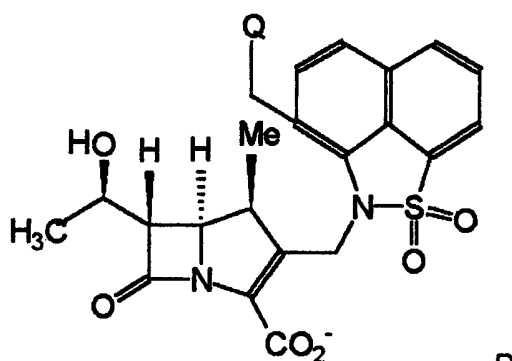
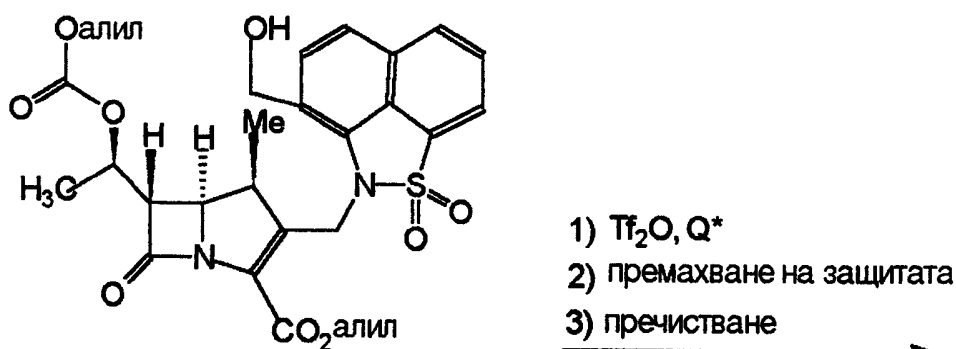
B

Чрез подходящо модифициране на методите от етапи 3 и 4 на пример 1, алил (1S,5R,6S)-2-[N-(2-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)-метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение A) взаимодейства със съединение Q*, както е показано на таблицата, за да се получат съединенията с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
71			72			73		

Примери 74 - 76



Чрез подходящо модифициране на метода от пример 3, алил (1S,5R,6S)-2-[N-(7-(хидроксиметил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение A) взаимодейства със съединение Q^* , както е показано на таблицата, за да се получат съединения с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

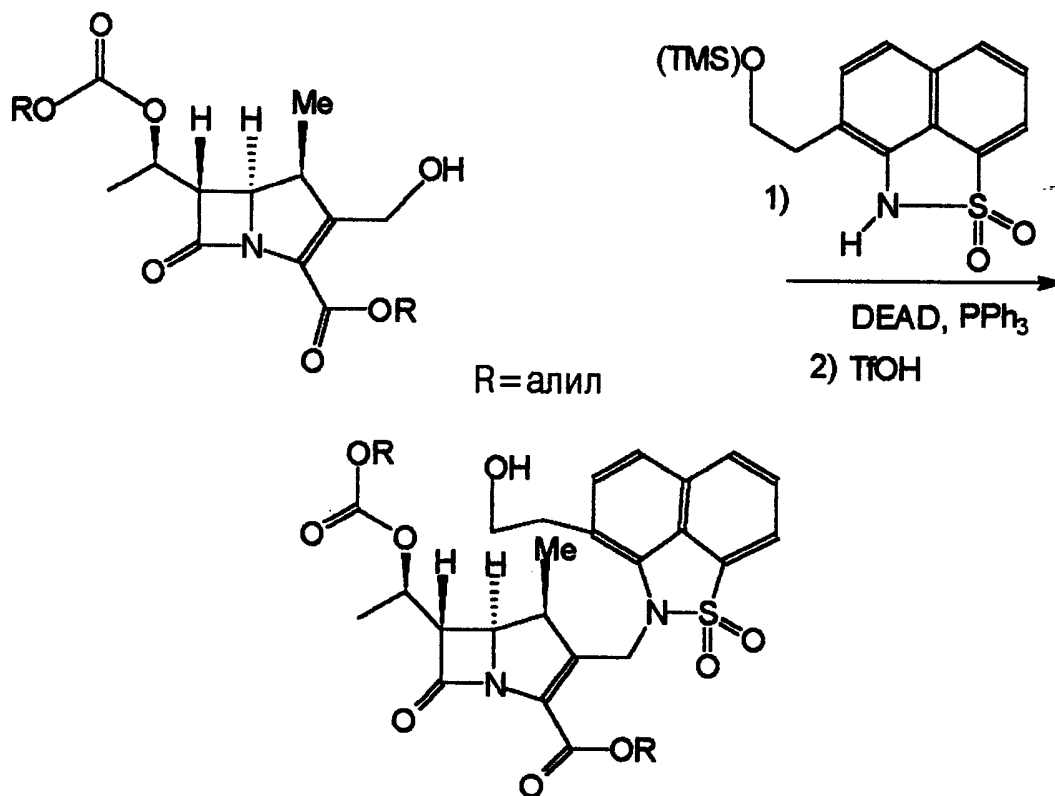
Таблица

#	Q^*	Q	#	Q^*	Q	#	Q^*	Q
74			75			76		

Пример 77

Синтез на алил (1S,5R,6S)-2-(7-(2-(хидрокси)-етил)-1,8-

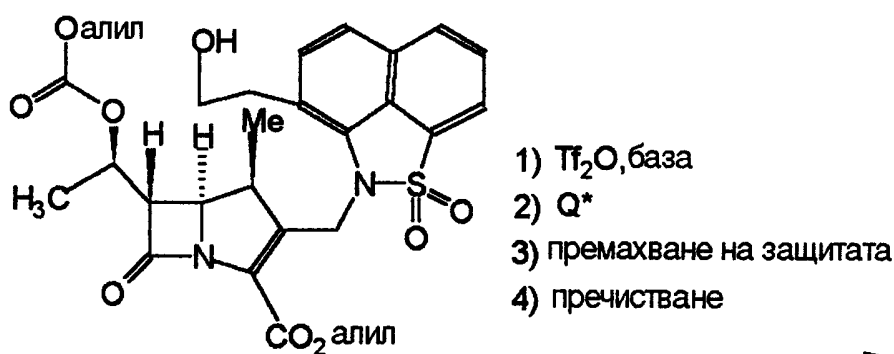
нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат



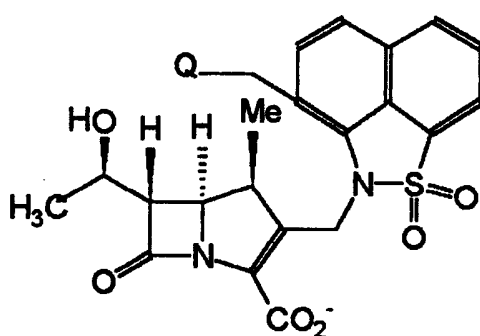
Етапи 1 и 2: алил (1S,5R,6S)-2-(7-(2-(хидрокси)-етил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

Чрез подходящо модифициране на методите от етапите 1 и 2 на пример 6, алил (1S,5R,6S)-2-(хидроксиметил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)-оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат взаимодейства с 7-(2-триметилсилилоксиет-1-ил)-1,8-нафтосултам за да даде алил (1S,5R,6S)-2-[N-(7-(2-хидрокси)-етил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примери 78 - 80



A



B

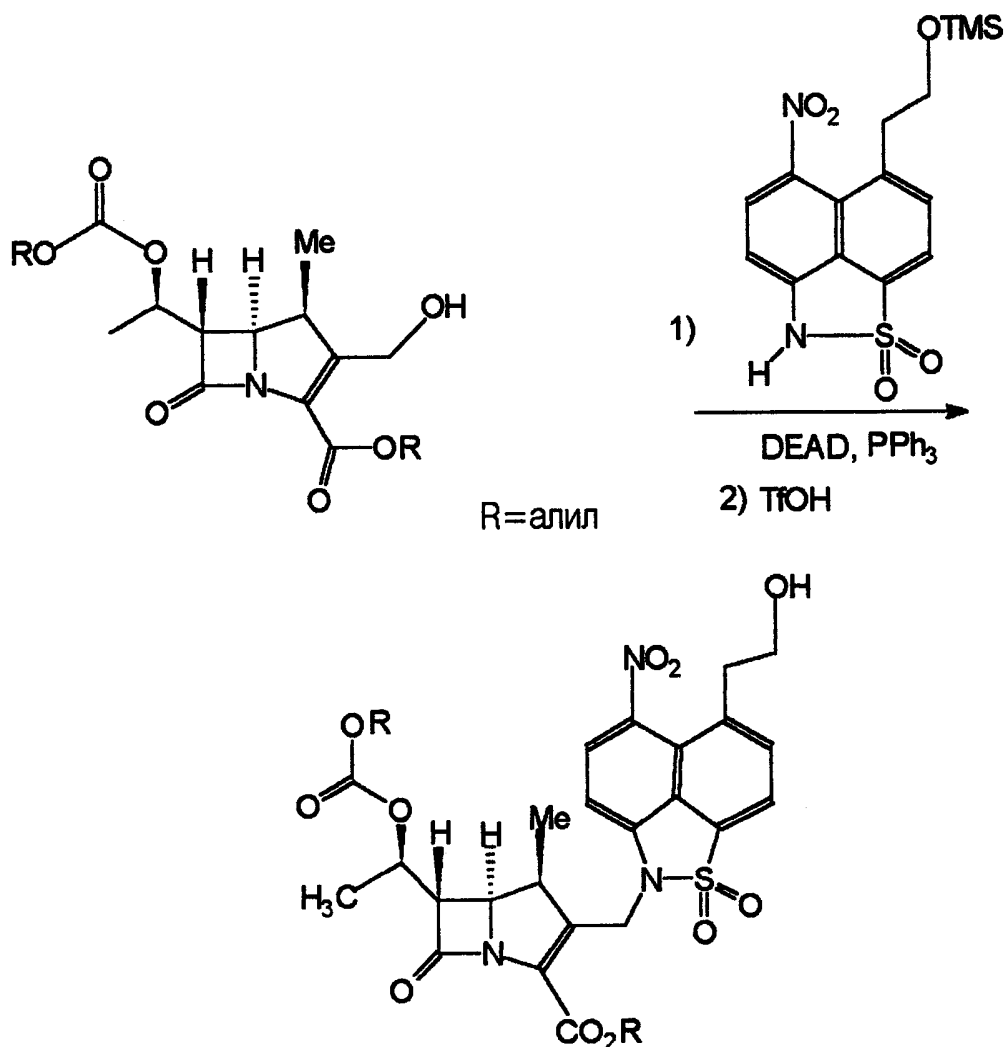
Чрез подходящо модифициране на методите от пример 7 и 8, алил (1S,5R,6S)-2-[N-(7-(2-хидрокси)-етил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение A) взаимодейства със съединение Q^* , както е показано на таблицата, за да се получат съединения с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

Таблица

#	Q^*	Q	#	Q^*	Q	#	Q^*	Q
78			79			80		

Пример 81

Синтез на алил (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(хидрокси)-етил-5-нитро-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

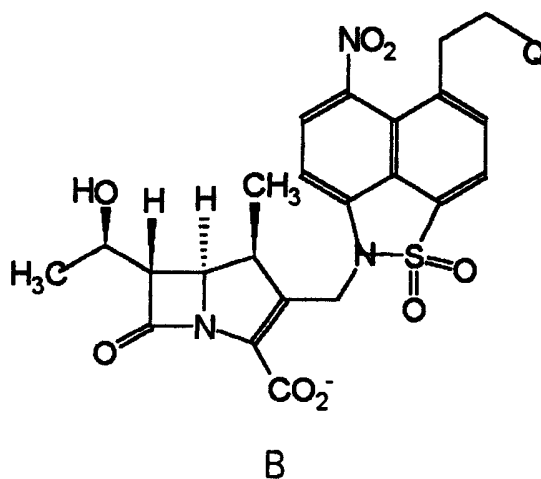
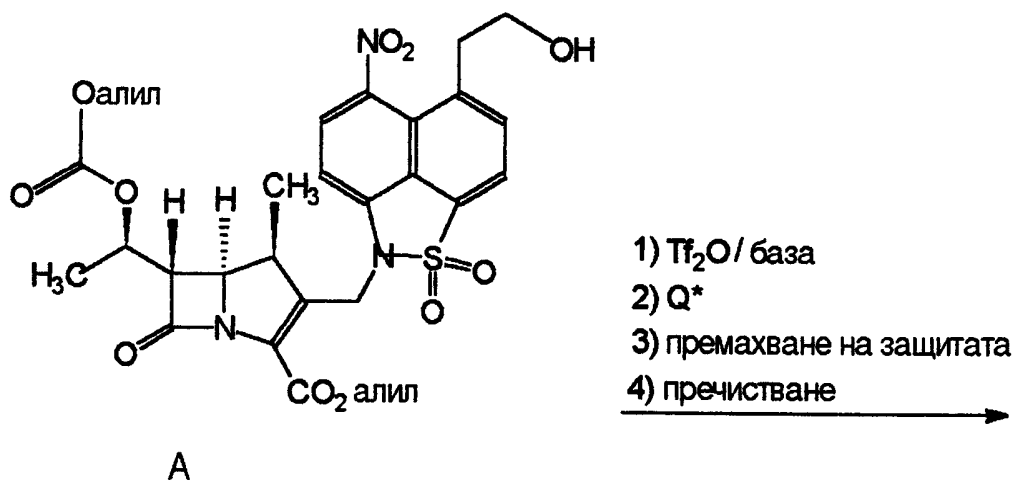


Етапи 1 и 2: алил (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(хидрокси)-етил-5-нитро-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

Чрез подходящо модифициране на методите от етапите 1 и 2 на пример 6, алил (1S,5R,6S)-2-(хидроксиметил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)-оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат взаимодейства с 4-(2-триметилсилилоксиет-1-ил)-5-нитро-1,8-нафтосултам за да даде алил (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-хидрокси)-етил)-5-

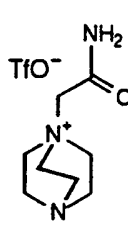
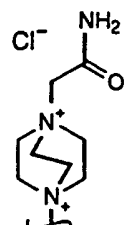
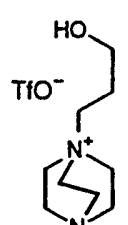
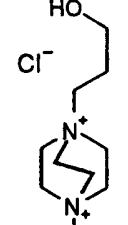
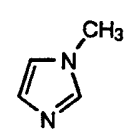
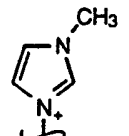
нитро-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примери 82 - 84



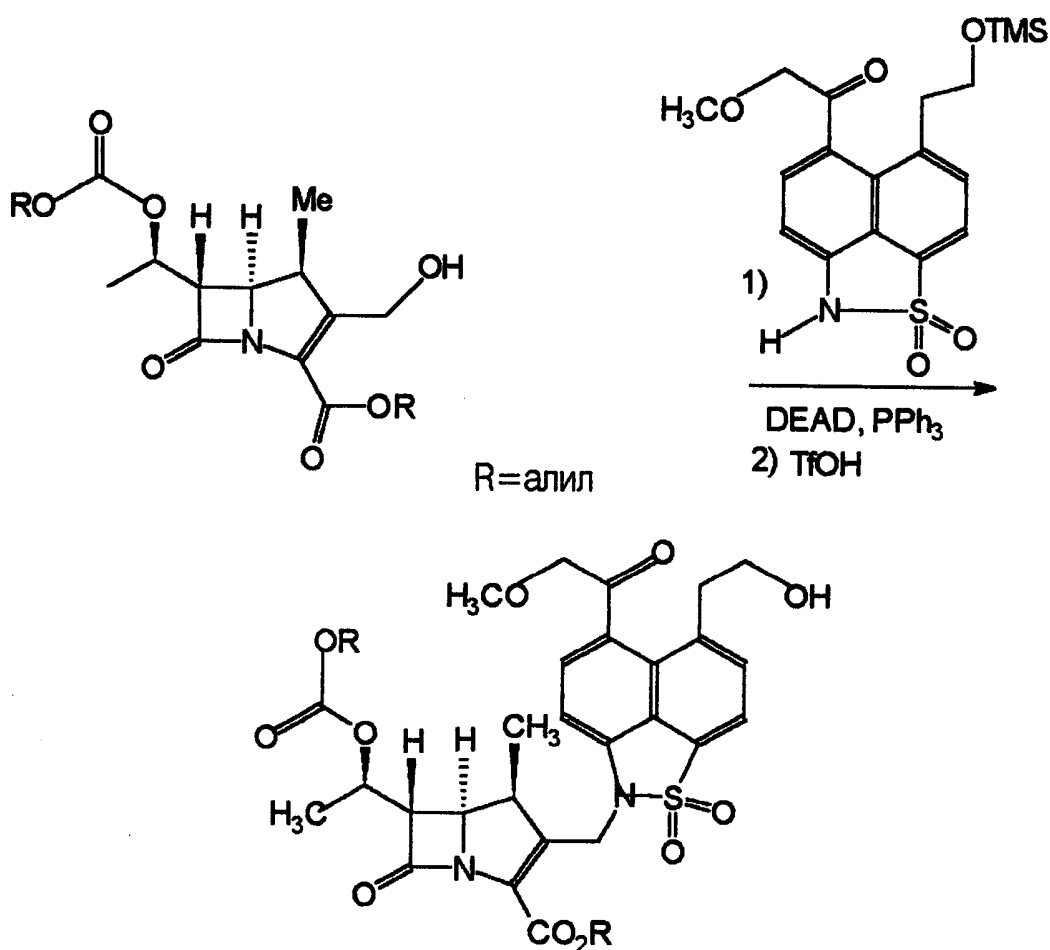
Чрез подходящо модифициране на методите от пример 7 и 8, алил (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-хидрокси)-етил)-5-нитро-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение A) взаимодейства със съединение Q^* , както е показано на таблицата, за да се получат съединения с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
82			83			84		

Пример 85

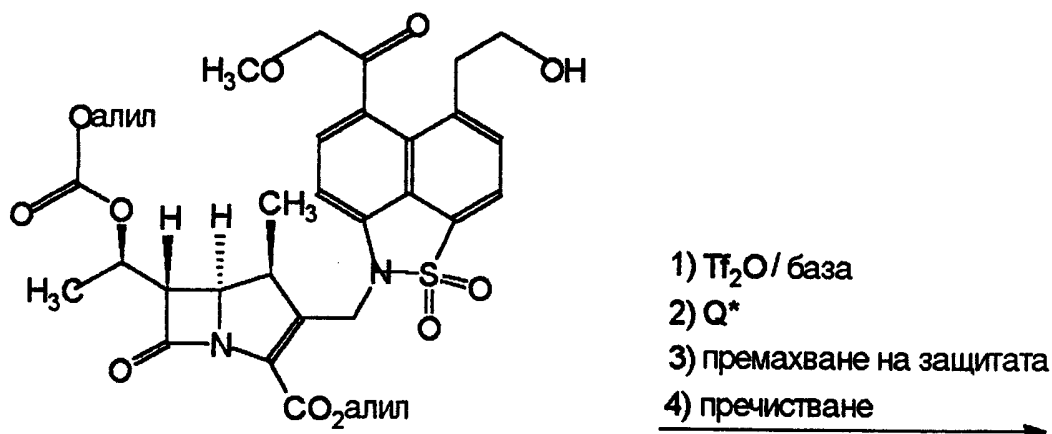
Синтез на алил (1S,5R,6S)-2-(4-(2-хидрокси)-етил)-5-метоксиацетил-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилокси карбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат



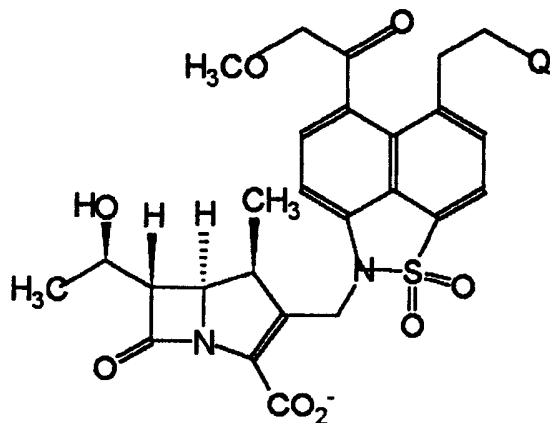
Чрез подходящо модифициране на методите от етапите 1 и 2 на пример 6, алил (1S,5R,6S)-2-(хидроксиметил)-6-[1(R)-алилокси-

карбонил)-оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат
взаимодейства с 4-(2-триметилсилилоксиет-1-ил)-5-метоксиацетил-1,8-
нафтосултам за да даде алил (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-хидрокси)-етил)-5-
метоксиацетил-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)-
етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примери 86 - 88



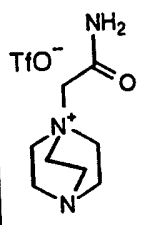
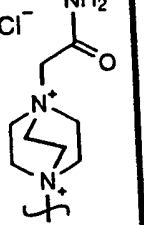
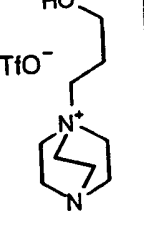
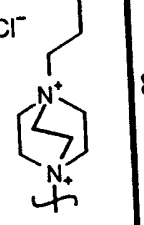
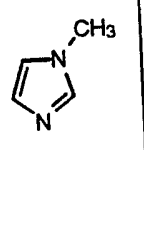
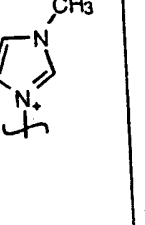
A



B

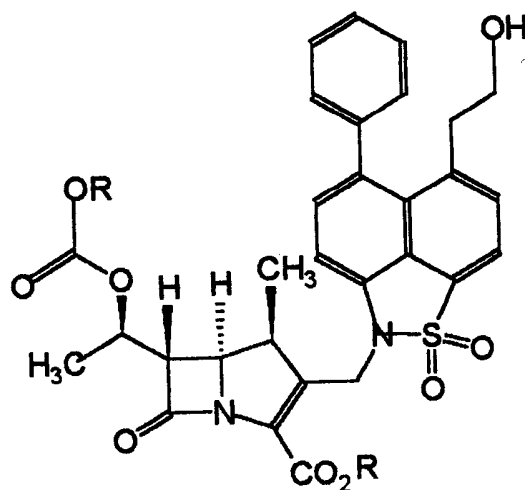
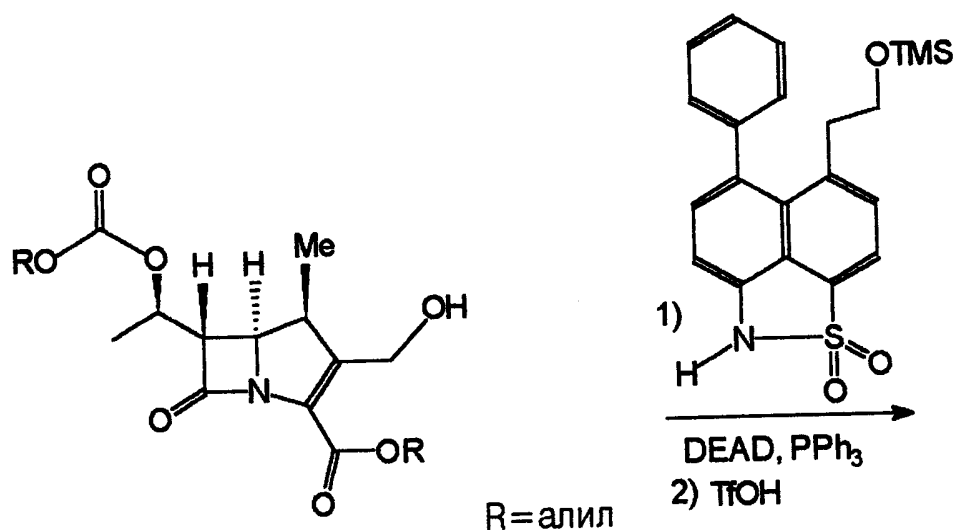
Чрез подходящо модифициране на методите от пример 7 и 8, алил (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-хидрокси)-етил)-5-метоксиацетил-1,8-нафтосултам)-метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение A) взаимодейства със съединение Q^* , както е показано на таблицата, за да се получат съединения с формула B, в които Q има значенията посочени в таблицата.

Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
86			87			88		

Пример 89

Синтез на алил (1S,5R,6S)-2-(4-(2-гидрокси)-етил)-5-фенил-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилокси карбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

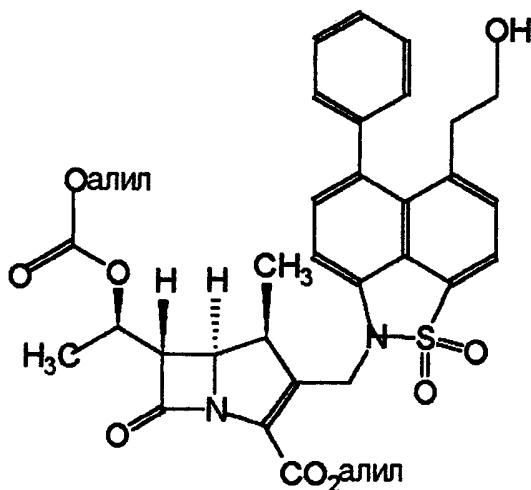


Етапи 1 и 2: алил (1S,5R,6S)-2-(4-(2-гидрокси)-етил)-5-фенил-1,8-

нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

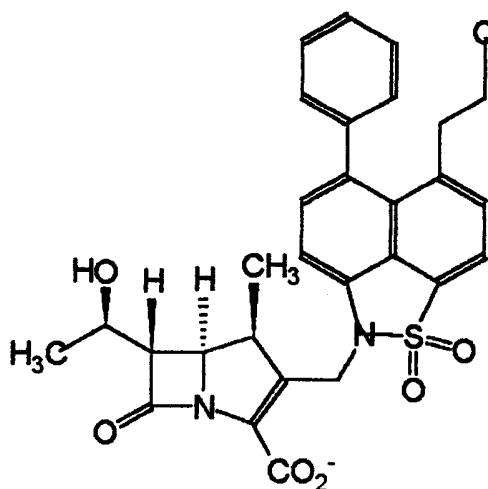
Чрез подходящо модифициране на методите от етапите 1 и 2 на пример 6, алил (1S,5R,6S)-2-(хидроксиметил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)-оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат взаимодейства с 4-(2-триметилсилилоксиет-1-ил)-5-фенил-1,8-нафтосултам за да даде алил (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-хидрокси)-етил)-5-фенил-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Примери 90 - 92



A

- 1) Ti_2O / база
- 2) Q^*
- 3) премахване на защитата
- 4) пречистване



B

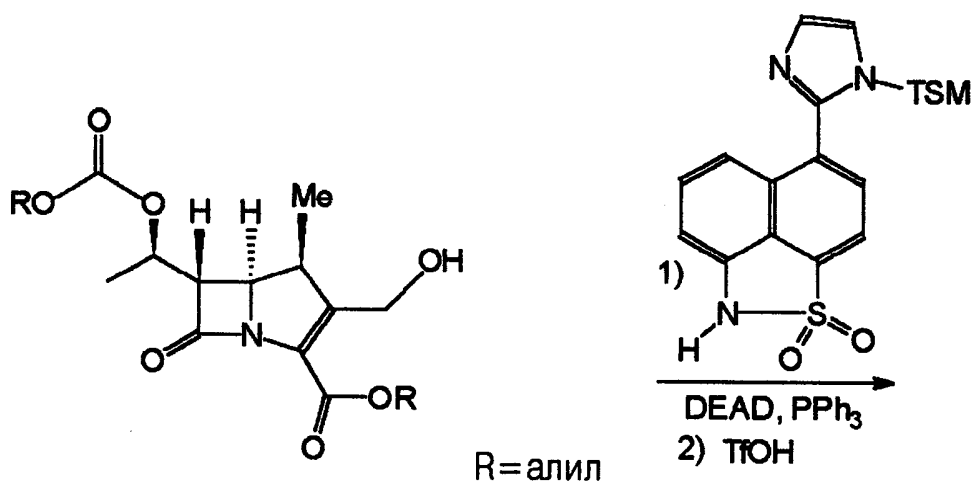
Чрез подходящо модифициране на методите от пример 7 и 8, алил (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-хидрокси)-етил)-5-меток시아цетил-1,8-нафтосултам)-метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (съединение А) взаимодейства със съединение Q*, както е показано на таблицата, за да се получат съединения с формула В, в които Q има значенията посочени в таблицата.

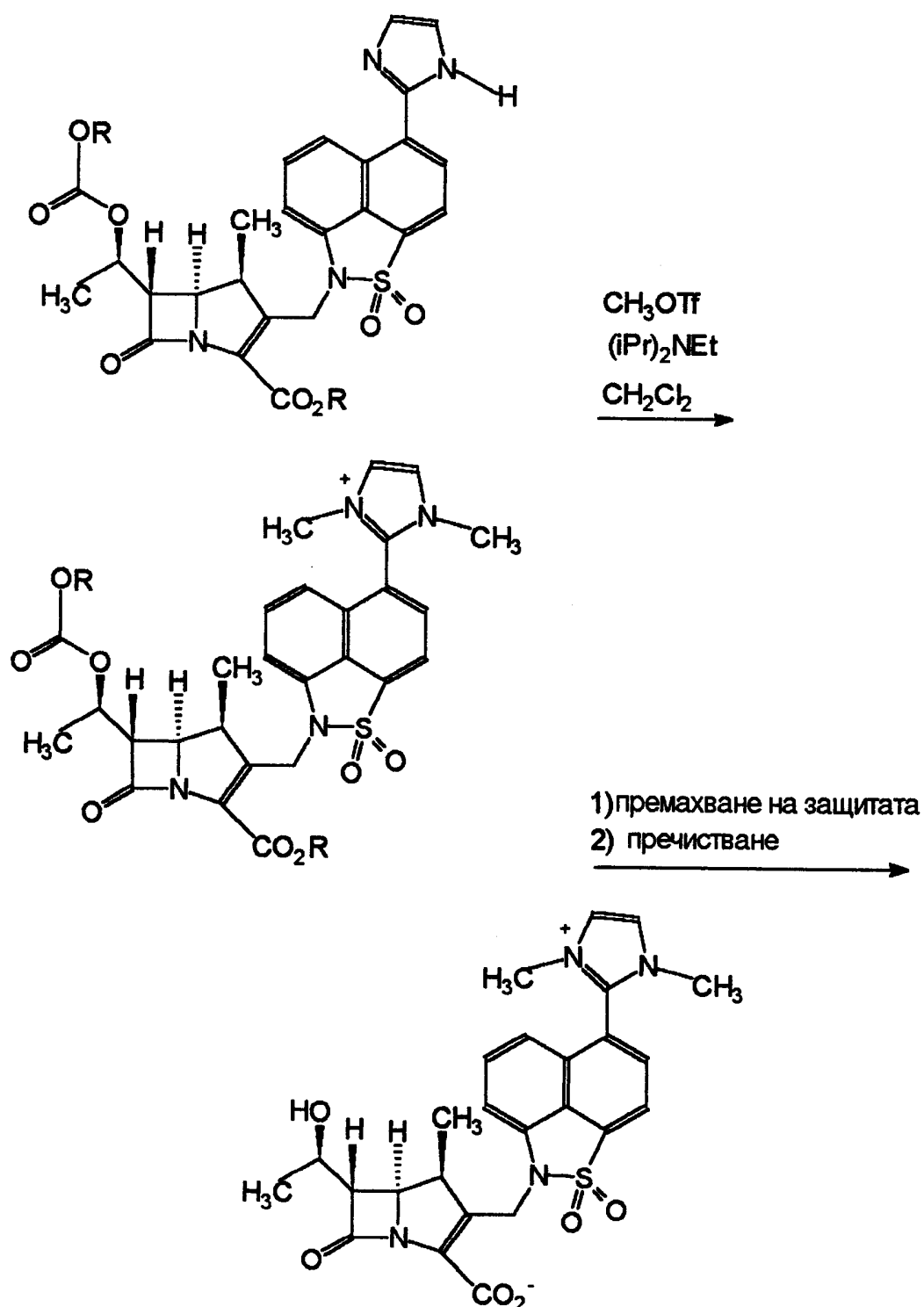
Таблица

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
90			91			92		

Пример 93

Синтез на (1S,5R,6S)-2-(4-((1,3-диметилимидазол-2-ум)-1,8-нафтосултам)-метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат





Етапи 1 и 2: алил (1S,5R,6S)-2-(4-(имидазол-2-ил)-1,8-нафтосултам)-метил-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

Чрез подходящо модифициране на методите от етапите 1 и 2 на пример 6, алил (1S,5R,6S)-2-(хидроксиметил)-6-[1(R)-алилокси-

карбонил)-оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат
взаимодейства с 4-(имидазол-2-ил)-1,8-нафтосултам за да даде алил
(1S,5R,6S)-2-[N-(4-(имидазол-2-ил)-1,8-нафтосултам)-метил]-6-[1(R)-
алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Етап 3: алил (1S,5R,6S)-2-(4-(1,3-диметил-имидазол-2-ум)-1,8-
нафтосултам)-метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-
метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат трифлуорометансулфонат

Алил (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(имидазол-2-ил)-1,8-нафтосултам)-метил]-
6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-
карбоксилат (0.10 ммол) и диизопропилетиламин (0.11 ммол) се
разтварят в метиленхлорид (5 мл) в атмосфера на азот. Сместа се
охлажда в ледена баня и се прибавя метил трифлуорометансулфонат
(0.21 ммол). След 30 минути сместа се отстранява от охлаждащата
баня и се оставя да се затопли до стайна температура. Сместа се
разделя между метиленхлорид (10 мл) и 0.1 N pH 7 калиев фосфатен
буфер (20 мл). Метиленхлоридният слой се промива отново с 0.1 N pH 7
калиев фосфатен буфер (20 мл), суши се над магнезиев сулфат,
филтрува се и се изпарява за да даде съединението от заглавието.

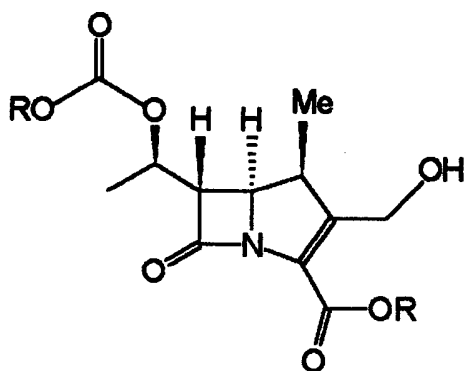
Етап 4: (1S,5R,6S)-2-(4-((1,3-диметилимидазол-2-ум)-1,8-
нафтосултам)метил)-6-[1(R)-хидроксиетил]-1-
метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

Суровият алил (1S,5R,6S)-2-(4-(1,3-диметил-имидазол-2-ум)-1,8-
нафтосултам)-метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-
метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат трифлуорометансулфонат от
предишния етап се разтваря в диметилформаид (1.5 мл) и се охлажда в
ледена баня. Прибавя се разтвор на 0.5 M натриев етилхексанат в
етилацетат (0.22 мл, 0.11 ммол) и етилхексанова киселина (0.036 мл,
0.22 ммол). Разтворът се обвива в азот като се използва Firestone
винтил и се прибавят трифенилфосфин (0.033 ммол) и
тетракис(трифенилфосфин)паладий (0.33 ммол). След 70 минути се

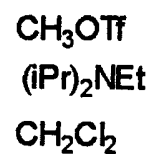
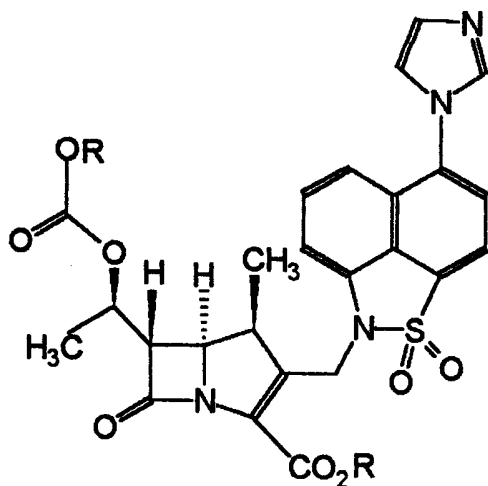
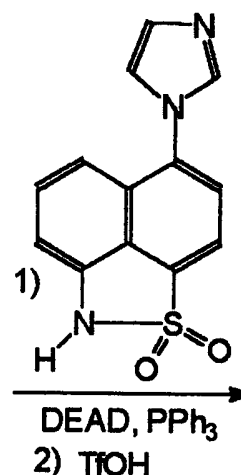
прибавя диетилов етер (10 мл) и горната течност се отдекантирва от утайката. Утайката се промива с допълнително количество диетилов етер (10 мл) и се суши под вакуум. Твърдото вещество се пречиства върху 1000 микронова обратнофазова плака, проявена с 30 % ацетонитрил/вода в ледена баня и елуирана с 80 % ацетонитрил/вода (15 мл). Елуентът се разрежда с дейонизирана вода (10 мл), промива се с хексан (40 мл), изпарява се до приблизително 2 мл и се лиофилизира за да даде съединението от заглавието.

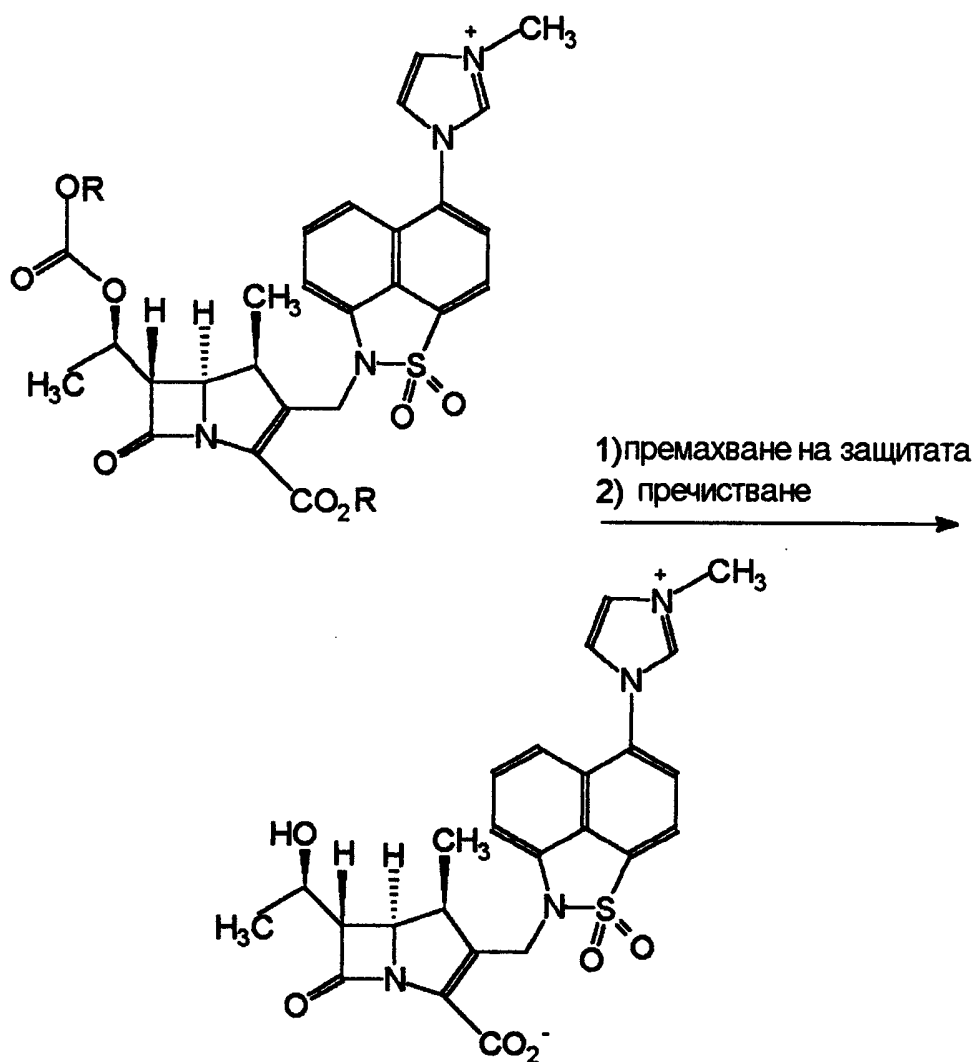
Пример 94

Синтез на (1S,5R,6S)-2-(4-((3-метилимидазол-1-ум)-1,8-нафтосултам)-метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат



R=алил





Чрез подходящо модифициране на методите от етапите 1 и 2 на пример 6, алил (1S,5R,6S)-2-(хидроксиметил)-6-[1(R)-алилокси-карбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат взаимодейства с 4-(имидазол-1-ил)-1,8-нафтосултам за да даде алил (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(имидазол-1-ил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

Етап 3: алил(1S,5R,6S)-2-(4-((3-метилимидазол-1-ум)-1,8-нафтосултам)-метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонил)оксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат трифлуорометансулфонат

При подходящо модифициране на метода от етап 3 на пример 93 алил (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(имидазол-1-ил)-1,8-нафтосултам)метил]-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

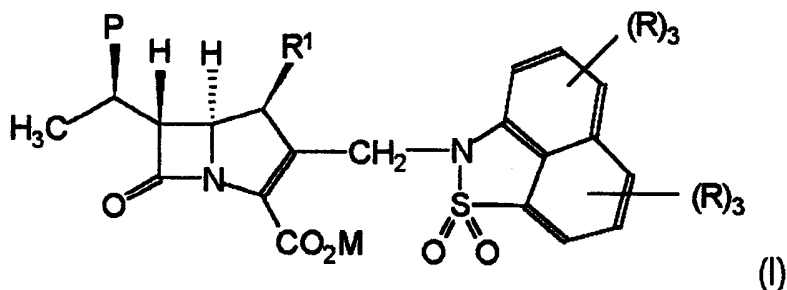
взаимодействия с метил трифлуорометансулфонат за да даде съединението от заглавието.

Етап 4: (1S,5R,6S)-2-(4-((3-метилимидазол-1-ум)-1,8-нафтосултам)метил)-6-[1(R)-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

При подходящо модифициране на метода от етап 4 на пример 93, на алил(1S,5R,6S)-2-[N-(4-(3-метилимидазол-1-ум)-1,8-нафтосултам)-метил)-6-[1(R)-алилоксикарбонилокси)етил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат се премахва защитата и се получава съединението от заглавието.

Патентни претенции

1. Съединение с формула I



или негова фармацевтично приемлива сол,

в което: R¹ означава водород или метил;

CO₂M представлява карбоксилна киселина, карбоксилиран анион, фармацевтично приемлива естерна група или защитена със защитна група карбоксилна киселина;

P означава водород, хидроксил, F или защитен с хидроксилна защитна група хидроксил;

всеки R е независимо избран между: -R^{*}; -Q; водород, халоген, -CN; -NO₂; -NR^aR^b; -OR^c; -SR^c; -C(O)NR^aR^b; -C(O)OR^h; -S(O)R^c; -SO₂R^c; -SO₂NR^aR^b; -NR^aSO₂R^b; -C(O)R^a; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^b; NR^aC(O)NR^bR^c; -NR^aCO₂R^h; -OCO₂R^h; -NR^aC(O)R^b; C₁₋₆алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^d групи и -C₃₋₇ циклоалкил, незаместен или заместен с една до четири R^d групи;

при условие, че има най-малко един R, който съдържа най-малко един положителен заряд;

всеки от R^a, R^b и R^c независимо означава водород, -R^{*}, C₁₋₆алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^d групи и -C₃₋₇ циклоалкил, незаместен или заместен с една до четири R^d групи;

или R^a и R^b взети заедно с всички интервениращи атоми представляват 4 - 6 членен наситен пръстен, евентуално прекъснат с

един или повече O, S, NR^c , като R^c има значенията посочени по-горе, или $-\text{C}(\text{O})-$, като този пръстен може да е незаместен или заместен с една до четири R^i групи;

или R^b и R^c взети заедно с всички интервениращи атоми представляват 4 - 6 членен наситен пръстен, евентуално прекъснат с един или повече O, S, NR^a , като R^a има значенията посочени по-горе, или $-\text{C}(\text{O})-$, като този пръстен може да е незаместен или заместен с една до четири R^i групи;

всеки R^d независимо означава халоген, $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{NR}^e\text{R}^f$; $-\text{OR}^g$; $-\text{SR}^g$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$; $-\text{COOR}^g$; $-\text{SOR}^g$; $-\text{SO}_2\text{R}^g$; $-\text{SO}_2\text{NR}^e\text{R}^f$; $-\text{NR}^e\text{SO}_2\text{R}^f$; $-\text{COR}^e$; $-\text{NR}^e\text{COR}^f$; OCOR^e ; $-\text{OCONR}^e\text{R}^f$; $\text{NR}^e\text{CONR}^f\text{R}^g$; $-\text{NR}^e\text{CO}_2\text{R}^h$; $-\text{OCO}_2\text{R}^h$; $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$; $-\text{NR}^e\text{C}(\text{NH})\text{NR}^f\text{R}^g$; $-\text{NR}^e\text{C}(\text{NR}^f)\text{R}^g$; $-\text{R}^*$ или Q;

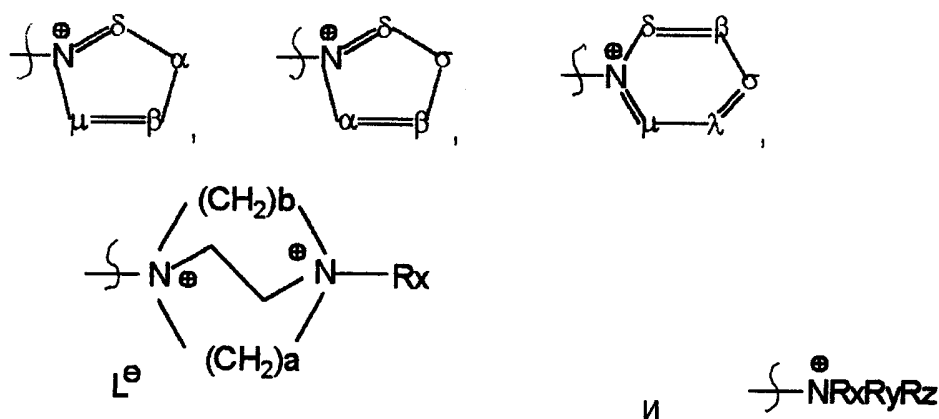
R^e , R^f и R^g означава водород, $-\text{R}^*$; C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^i групи;

или R^e и R^f взети заедно с всички интервениращи атоми представляват 4 - 6 членен наситен пръстен, евентуално прекъснат с един до три O, S, $-\text{C}(\text{O})-$ или NR^g , като R^g има значенията посочени по-горе, като този пръстен може да е незаместен или заместен с една до четири R^i групи;

всеки R^i независимо означава халоген; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; фенил; $-\text{NHSO}_2\text{R}^h$; OR^h ; SR^h ; $-\text{N}(\text{R}^h)_2$; $-\text{N}^+(\text{R}^h)_3$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^h)_2$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^h)_2$; хетероарил; хетероарилий; $-\text{CO}_2\text{R}^h$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^h$; $-\text{OCOR}^h$; $-\text{NHCOR}^h$; гуанидинил, карбамимидоил или уреидо;

всеки R^h независимо означава водород, C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, $-\text{C}_{3-6}$ циклоалки или фенил или когато присъстват две R^h групи, те могат в комбинация да представляват 4 - 6 членен наситен пръстен, евентуално прекъснат с един или два O, S, SO_2 , $-\text{C}(\text{O})-$, NH и NCH_3 ;

Q е избран от групата състояща се от:



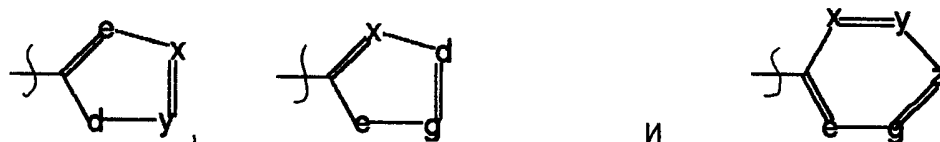
в която а и b означават 1, 2 или 3;

L^e е фармацевтично приемлив противойон;

α означава O, S NR^s;

β, δ, λ, μ и σ означават CR^t, N или N⁺R^s; при условие че не повече от един от β, δ, λ, μ и σ означават N⁺R^s;

R* е избрано от групата състояща се от:



в които:

d означава O, S NR^k;

e, g, x, y или z означават CR^m, N или N⁺R^k; при условие че не повече от един от e, g, x, y и z в дадените структури представлява N⁺R^k;

R^k означава водород, C₁₋₆алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири Rⁱ групи; или -(CH₂)_nQ, в която n = 1, 2 или 3 и Q има посочените по-горе значения;

всеки R^m независимо представлява член избран от групата състояща се от водород, халоген, -CN; -NO₂; -NRⁿR^o; -ORⁿ; -SRⁿ; -CONRⁿR^o; -COORⁿ; -SORⁿ; -SO₂Rⁿ; -SO₂NRⁿR^o; -NRⁿSO₂R^o; -CORⁿ; -NRⁿCOR^o; OCORⁿ; -OCONRⁿR^o; -NRⁿCO₂Rⁿ; NRⁿCONR^oRⁿ; -OCO₂Rⁿ; -CNRⁿNR^oRⁿ; -NRⁿCNHN^oRⁿ; -NRⁿC(NR^o)Rⁿ; C₁₋₆алкил с права или

разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^i групи; $-C_{3-7}$ циклоалкил, незаместен или заместен с една до четири R^i групи и $-(CH_2)_nQ$, в която n и Q имат посочените по-горе значения;

R^n и R^o означават водород; фенил; C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^i групи;

всеки R^s независимо означава водород, фенил или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^i групи;

всеки R^t независимо означава водород; халоген; фенил; $-CN$; $-NO_2$; $-NR^uR^v$; $-OR^u$; $-SR^u$; $-CONR^uR^v$; $-COOR^h$; $-SOR^u$; $-SO_2R^u$; $-SO_2NR^uR^v$; $-NR^uSO_2R^v$; $-COR^u$; $-NR^uCOR^v$; $OCOR^u$; $-OCONR^uR^v$; $-NR^uCO_2R^v$; $NR^uCONR^vR^w$; $-OCO_2R^v$; C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^i групи;

R^u и R^v означават водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^i групи;

или R^u и R^v означават заедно с всички интервениращи атоми 4 - 6 членен наситен пръстен, евентуално прекъснат с един или повече O , S , $-NR^w$ или $-C(O)-$, като този пръстен може да е незаместен или заместен с една до четири R^i групи;

всеки R^w независимо означава водород, C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^i групи; C_{3-6} циклоалкил евентуално заместен с една до четири R^i групи; фенил евентуално заместен с една до четири R^i групи; или хетероарил евентуално заместен с една до четири R^i групи;

или R^h и R^w означават заедно с всички интервениращи атоми 5 - 6 членен наситен пръстен, евентуално прекъснат с един или два O , S , SO_2 , NH или NCH_3 ;

R^x означава водород или C_{1-8} алкил с права или разклонена верига, евентуално прекъсната от един или два O , S , SO , SO_2 , NR^w , $-N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$, като тази верига може да е незаместена или

заместена с един до четири халогена, CN ; $-NO_2$; $-OR^w$; $-SR^w$; $-SOR^w$; $-SO_2R^w$; $-NR^hR^w$; $N^+(R^h)_2R^w$; $-C(O)-R^w$; $-C(O)NR^hR^w$; $-SO_2NR^hR^w$; CO_2R^w ; $OC(O)R^w$; $-OC(O)NR^hR^w$; $-NR^hC(O)R^w$; $NR^hC(O)NR^hR^w$ или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири R^i групи или с една до две C_{1-3} алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири R^i групи;

R^y и R^z означават водород; фенил или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^i групи и евентуално прекъсната от O , S , $-NR^w$ или $-N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$;

или R^x и R^y означават заедно с всички интервениращи атоми 4 - 6 членен наситен пръстен, евентуално прекъснат от O , S , SO_2 , $-NR^w$ или $-N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$; незаместен или заместен с една до четири R^i групи,

и когато R^x и R^y означават заедно 4 - 6 членен наситен пръстен, както е определено по-горе, R^z има значенията посочени по-горе или R^z означава допълнителен наситен 4- 6 членен пръстен кондензиран към пръстена представен от R^x и R^y взети заедно, евентуално прекъснат от O , S , $-NR^w$ или $-C(O)-$, като тези пръстени могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири R^i групи.

2. Съединение съгласно претенция 1, в което COM_2 представлява карбоксилатен анион.

3. Съединение съгласно претенция 1, в което R представлява група, която съдържа положително натоварена част и останалите R групи означават водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместена или заместена с една до четири R^d групи.

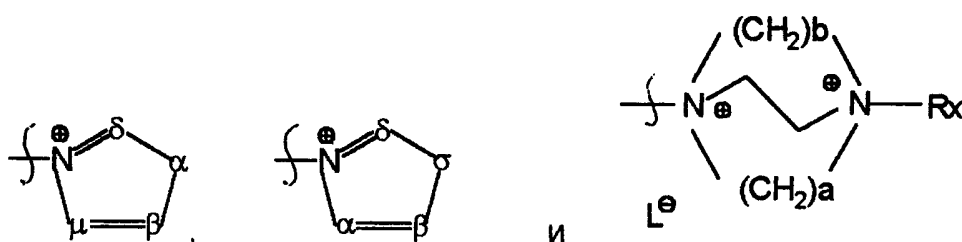
4. Съединение съгласно претенция 3, в което R представлява група, която съдържа положително натоварена част и останалите R групи означават водород.

5. Съединение съгласно претенция 1, в което R групите съдържат от 1 - 3 положителни товара.

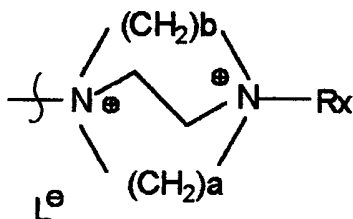
6. Съединение съгласно претенция 5, в което R групите съдържат два положителни товара, балансирани с карбоксилатен анион и отрицателно натоварен противойон.

7. Съединение съгласно претенция 1, в което R групата представлява C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместена или заместена с една до четири R^d групи при което една R^d група означава $-R^*$ или Q.

8. Съединение съгласно претенция 1, в което Q е избран между:



9. Съединение съгласно претенция 1, в което Q означава

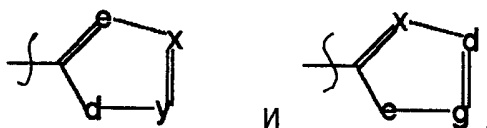


L^- , a и b имат значенията посочени по-горе и R^x представлява водород или C_{1-8} алкил с права или разклонена верига, евентуално прекъсната от един или два O, S, SO, SO_2 , NR^w , $-N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$, като тази верига може да е незаместена или заместена с един до четири халогена, CN; $-NO_2$; $-OR^w$; $-SR^w$; $-SOR^w$; $-SO_2R^w$; $-NR^hR^w$; $N^+(R^h)_2R^w$; $-C(O)-R^w$; $-C(O)NR^hR^w$; $-SO_2NR^hR^w$; CO_2R^w ; $OC(O)R^w$; $-OC(O)NR^hR^w$; $-NR^hC(O)R^w$; $NR^hC(O)NR^hR^w$ или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири R^i групи или с една до две C_{1-3} алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири R^i групи и

R^h , R^i и R^w имат първоначално дадените значения.

10. Съединение съгласно претенция 1, в което Q означава $-N^+R^xR^yR^z$, в която R^x , R^y и R^z имат посочените първоначално значения.

11. Съединение съгласно претенция 1, в което присъства една R^* група и тя е подбрана от:



d означава NR^k ; R^k означава C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, e, g, x и y означават CR^m или N^+R^k , в която R^k има посочените по-горе значения и R^m означава водород.

12. Съединение съгласно претенция 1, в което:

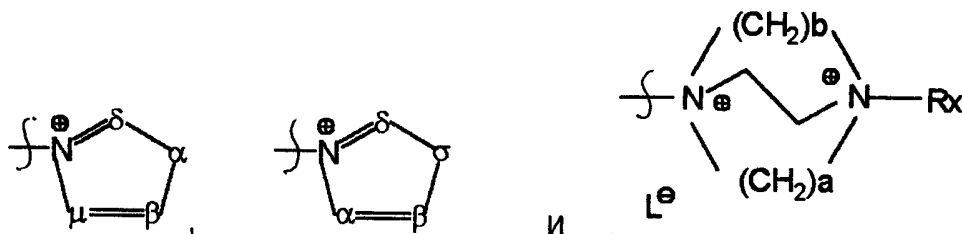
CO_2M означава карбоксилатен анион;

една R група, която е свързана към нафтосултамовата платформа, съдържа най-малко една положително натоварена част и останалите R групи са подбрани между водород и C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^d групи;

R^d има посочените първоначално значения;

R^h означава водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига;

Q е подбран от групата състояща се от:

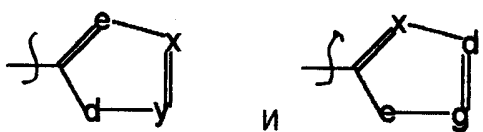


в която

L^e има първоначално посочените значения, a и b означават 2, R^x е избран от групата състояща се от: водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, евентуално прекъсната от един или два O, S, SO, SO₂, NR^w , $-N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$, като тази верига може да е незаместена

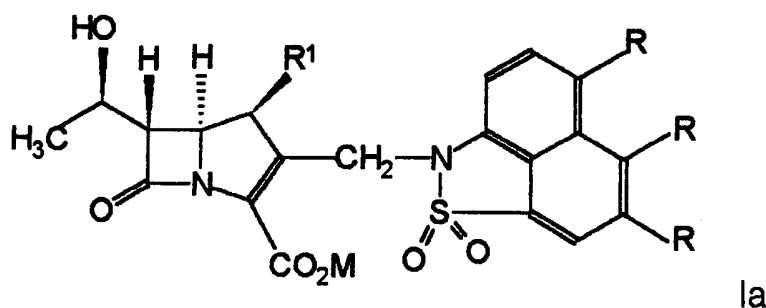
или заместена с един до четири халогена, CN; $-\text{NO}_2$; $-\text{OR}^w$; $-\text{SR}^w$; $-\text{SOR}^w$; $-\text{SO}_2\text{R}^w$; $-\text{NR}^h\text{R}^w$; $\text{N}^+(\text{R}^h)_2\text{R}^w$; $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^w$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$; $-\text{SO}_2\text{NR}^h\text{R}^w$; CO_2R^w ; $\text{OC}(\text{O})\text{R}^w$; $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$; $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^w$; $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$ или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири R^i групи или с една до две C_{1-3} алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири R^i групи;

R^* групата е подбрана от:



в която d означава NR^k ; R^k означава C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, e, g, x и y означават CR^m или N^+R^k , в която R^k има посочените по-горе значения и R^m означава водород.

13. Съединение съгласно претенция 1, представено с формула Ia:



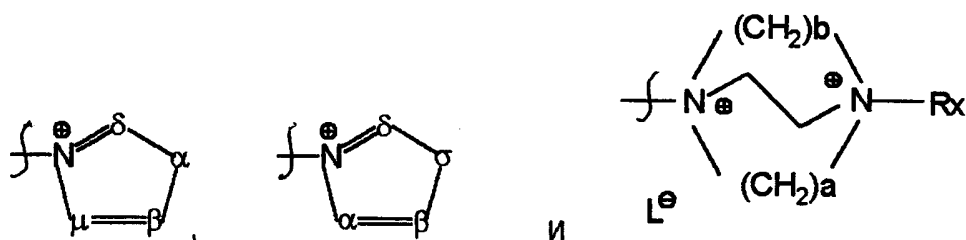
или нейна фармацевтично приемлива сол, в която

CO_2M означава карбоксилатен анион;

една R група съдържа положително натоварена част и останалите R групи са подбрани между водород и C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^d групи;

R^d има посочените първоначално значения

Q е подбран от групата състояща се от:



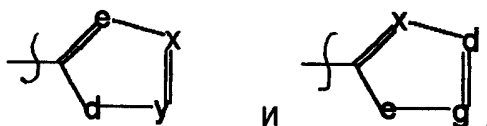
в която

L^e , a и b имат първоначалните значения и R^x е избран от групата състояща се от: водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, евентуално прекъсната от един или два O, S, SO, SO₂, NR^w, -N⁺R^hR^w или -C(O)-, като тази верига може да е незаместена или заместена с един до четири халогена, CN; -NO₂; -OR^w; -SR^w; -SOR^w; -SO₂R^w; -NR^hR^w; N⁺(R^h)₂R^w; -C(O)-R^w; -C(O)NR^hR^w; -SO₂NR^hR^w; CO₂R^w; OC(O)R^w; -OC(O)NR^hR^w; -NR^hC(O)R^w; NR^hC(O)NR^hR^w или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири Rⁱ групи или с една до две C_{1-3} алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири Rⁱ групи.

R^h означава водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига;

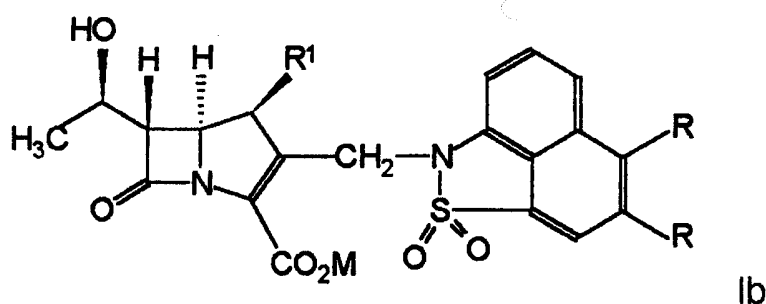
R^w има първоначално посочените значения;

R^{*} групата е подбрана от:



в която d означава NR^k; R^k означава C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, e , g , x и y означават CR^m или N⁺R^k, в която R^k има посочените вече значения и R^m означава водород.

14. Съединение съгласно претенция 1, представено с формула Ib:



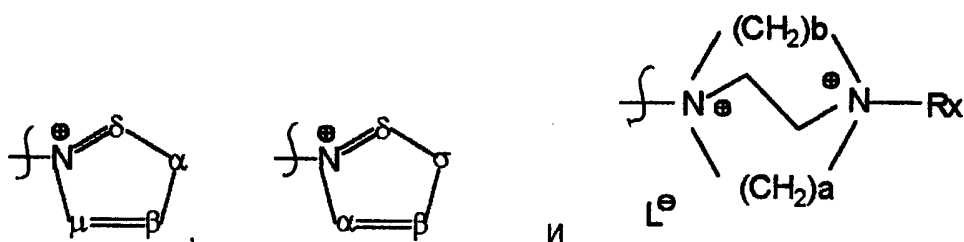
или нейна фармацевтично приемлива сол, в която

CO_2M означава карбоксилатен анион;

една R група е свързана към нафтосултамовата платформа и съдържа една положително натоварена част и другата R група е подбрана между водород и C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^d групи;

R^d има посочените първоначално значения

Q е подбран от групата състояща се от:



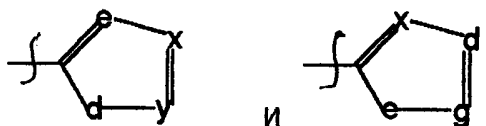
в която

L^- , a и b имат значенията посочени по-горе и R^x е избран от групата състояща се от: водород или C_{1-8} алкил с права или разклонена верига, евентуално прекъсната от един или два O, S, SO, SO_2 , NR^w , $-\text{N}^+\text{R}^h\text{R}^w$ или $-\text{C}(\text{O})-$, като тази верига може да е незаместена или заместена с един до четири халогена, CN; $-\text{NO}_2$; $-\text{OR}^w$; $-\text{SR}^w$; $-\text{SOR}^w$; $-\text{SO}_2\text{R}^w$; $-\text{NR}^h\text{R}^w$; $\text{N}^+(\text{R}^h)_2\text{R}^w$; $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^w$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$; $-\text{SO}_2\text{NR}^h\text{R}^w$; CO_2R^w ; $\text{OC}(\text{O})\text{R}^w$; $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$; $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^w$; $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$ или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири R^i групи или с една до две C_{1-3} алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири R^i групи.

R^h означава водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига;

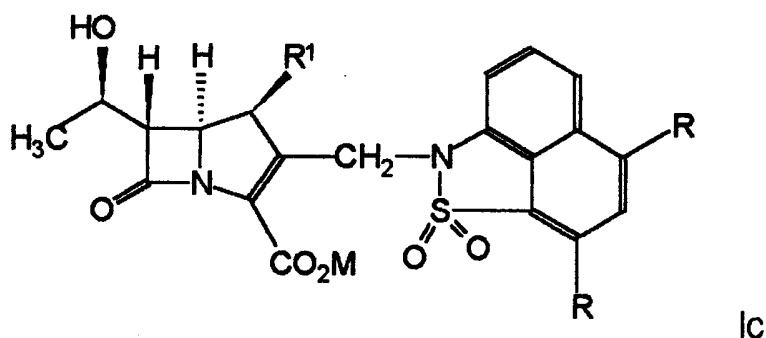
R^w има първоначално посочените значения;

R^* групата е подбрана от:



в която d означава NR^k ; R^k означава C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, e , g , x и y означават CR^m или N^+R^k , в която R^k има посочените по-горе значения и R^m означава водород. В тази подгрупа, всички други променливи имат значенията посочени първоначално при формула I.

15. Съединение съгласно претенция 1, представено с формула Ic:



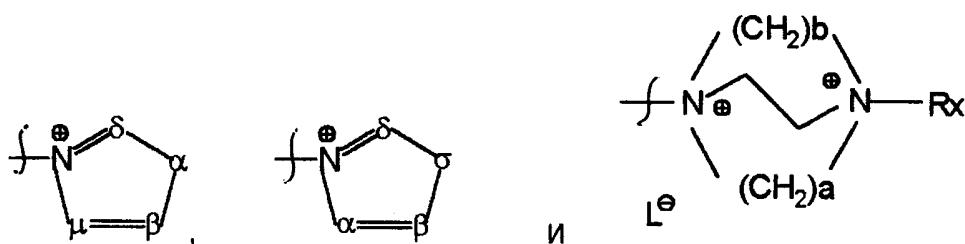
или нейна фармацевтично приемлива сол, в която

CO_2M означава карбоксилатен анион;

една R група е свързана към нафтосултамовата платформа и съдържа една положително натоварена част и другата R група е подбрана между водород, халоген и C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^d групи;

R^d има посочените първоначално значения

Q е подбран от групата състояща се от:



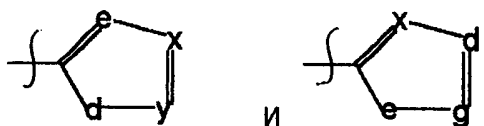
В КОЯТО

L^e , а и b имат значенията посочени по-горе и R^x е избран от групата състояща се от: водород или C_{1-8} алкил с права или разклонена верига, евентуално прекъсната от един или два O, S, SO, SO_2 , NR^w , $-N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$, като тази верига може да е незаместена или заместена с един до четири халогена, CN; $-NO_2$; $-OR^w$; $-SR^w$; $-SOR^w$; $-SO_2R^w$; $-NR^hR^w$; $N^+(R^h)_2R^w$; $-C(O)-R^w$; $-C(O)NR^hR^w$; $-SO_2NR^hR^w$; CO_2R^w ; $OC(O)R^w$; $-OC(O)NR^hR^w$; $-NR^hC(O)R^w$; $NR^hC(O)NR^hR^w$ или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири R^l групи или с една до две C_{1-3} алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири R^l групи.

R^h означава водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига;

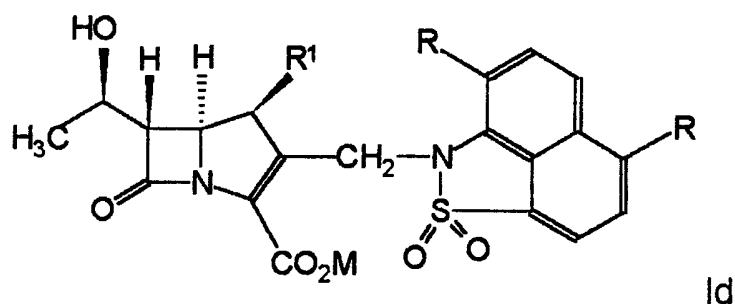
R^w има първоначално посочените значения;

R^* групата е подбрана от:



в която d означава NR^k ; R^k означава C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, e , g , x и y означават CR^m или N^+R^k , в която R^k има посочените по-горе значения и R^m означава водород.

16. Съединение съгласно претенция 1, представено с формула Id:



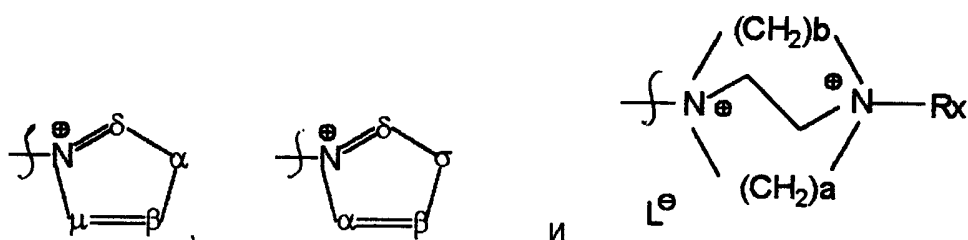
или нейна фармацевтично приемлива сол, в която

CO_2M означава карбоксилатен анион;

една R група е свързана към нафтосултамовата платформа и съдържа една положително натоварена част и другата R група е подбрана между водород, халоген и C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, незаместен или заместен с една до четири R^d групи;

R^d има посочените първоначално значения

Q е подбран от групата състояща се от:



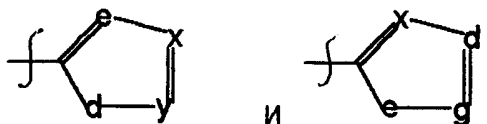
в която

L^- , a и b имат значенията посочени първоначално и R^x е избран от групата състояща се от: водород или C_{1-8} алкил с права или разклонена верига, евентуално прекъсната от един или два O, S, SO, SO_2 , NR^w , $-\text{N}^+\text{R}^h\text{R}^w$ или $-\text{C}(\text{O})-$, като тази верига може да е незаместена или заместена с един до четири халогена, CN; $-\text{NO}_2$; $-\text{OR}^w$; $-\text{SR}^w$; $-\text{SOR}^w$; $-\text{SO}_2\text{R}^w$; $-\text{NR}^h\text{R}^w$; $\text{N}^+(\text{R}^h)_2\text{R}^w$; $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^w$; $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$; $-\text{SO}_2\text{NR}^h\text{R}^w$; CO_2R^w ; $\text{OC}(\text{O})\text{R}^w$; $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$; $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^w$; $\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$ или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири R^i групи или с една до две C_{1-3} алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири R^i групи.

R^h означава водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига;

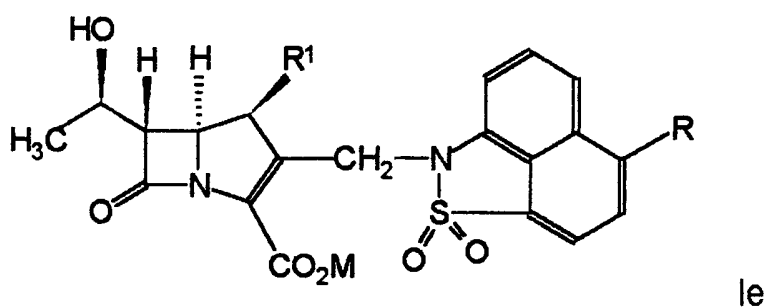
R^w има първоначално посочените значения;

R^* групата е подбрана от:



в която d означава NR^k ; R^k означава C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, e, g, x и y означават CR^m или N^+R^k ; в която R^k има посочените по-горе значения и R^m означава водород.

17. Съединение съгласно претенция 1, представено с формула 1e:

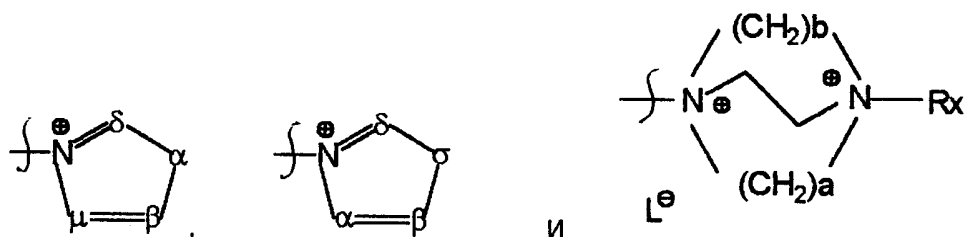


или нейна фармацевтично приемлива сол, в която:

R съдържа положително натоварена част и е подбрана между R^* , Q или C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, заместен с една R^d група;

R^d е подбран независимо между R^* или Q;

Q е подбран от групата състояща се от:

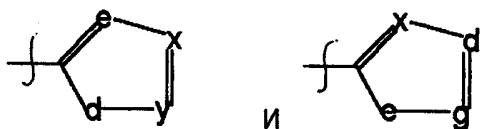


в която

L^e , a и b имат значенията посочени първоначално и R^x е избран от групата състояща се от: водород или C_{1-6} алкил с права или разклонена

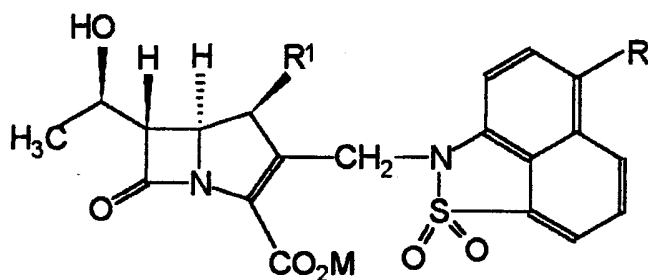
верига, евентуално прекъсната от един или два O, S, SO, SO₂, NR^w, -N⁺R^hR^w или -C(O)-, като тази верига може да е незаместена или заместена с един до четири халогена, CN; -NO₂; -OR^w; -SR^w; -SOR^w; -SO₂R^w; -NR^hR^w; N⁺(R^h)₂R^w, -C(O)-R^w; -C(O)NR^hR^w; -SO₂NR^hR^w; CO₂R^w; OC(O)R^w; -OC(O)NR^hR^w; -NR^hC(O)R^w; NR^hC(O)NR^hR^w или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири Rⁱ групи или с една до две C₁₋₃алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири Rⁱ групи.

R* групата е подбрана от:



в която d означава NR^k; R^k означава C₁₋₆алкил с права или разклонена верига, e, g, x и y означават CR^m или N⁺R^k, в която R^k има посочените по-горе значения и R^m означава водород.

18. Съединение съгласно претенция 1, представено с формула If :



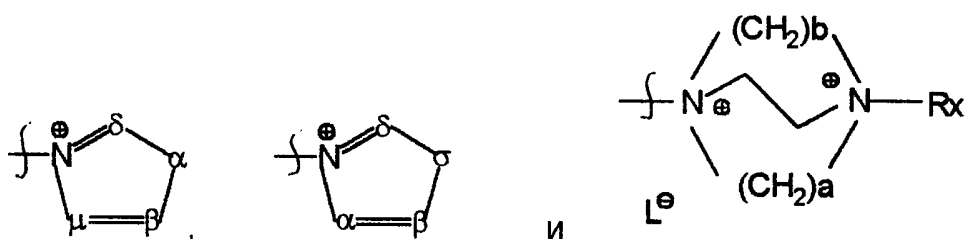
If

или нейна фармацевтично приемлива сол, в която:

R съдържа положително натоварена част и е подбрана между -R*, Q или C₁₋₆алкил с права или разклонена верига, заместен с една R^d група;

R^d е подбран независимо между R* или Q;

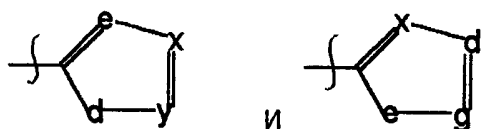
Q е подбран от групата състояща се от:



В КОЯТО

L^- , a и b имат значенията посочени по-горе и R^x е избран от групата състояща се от: водород или C_{1-8} алкил с права или разклонена верига, евентуално прекъсната от един или два O, S, SO, SO_2 , NR^w , $-N^+R^hR^w$ или $-C(O)-$, като тази верига може да е незаместена или заместена с един до четири халогена, CN; $-NO_2$; $-OR^w$; $-SR^w$; $-SOR^w$; $-SO_2R^w$; $-NR^hR^w$; $N^+(R^h)_2R^w$; $-C(O)-R^w$; $-C(O)NR^hR^w$; $-SO_2NR^hR^w$; CO_2R^w ; $OC(O)R^w$; $-OC(O)NR^hR^w$; $-NR^hC(O)R^w$; $NR^hC(O)NR^hR^w$ или фенилова или хетероарилова група, която от своя страна може евентуално да е заместена с една до четири R^i групи или с една до две C_{1-3} алкилови групи с права или разклонена верига като тези алкилови групи могат да бъдат незаместени или заместени с една до четири R^i групи.

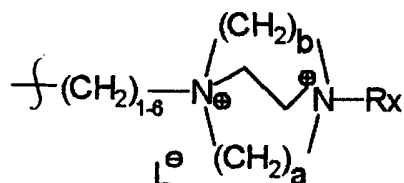
R^* групата е подбрана от:



в която d означава NR^k ; R^k означава C_{1-6} алкил с права или разклонена верига, e , g , x и y означават CR^m или N^+R^k ; в която R^k има посочените по-горе значения и R^m означава водород.

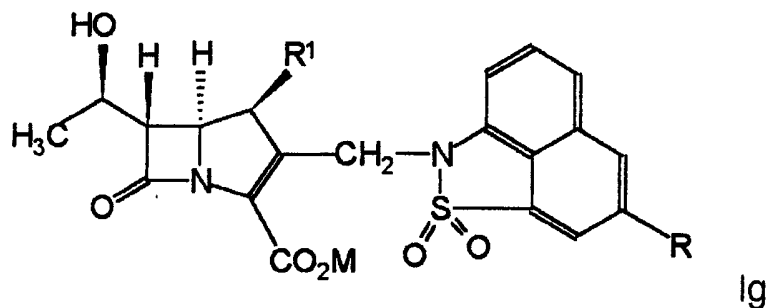
19. Съединение съгласно претенция 17, в което:

R означава



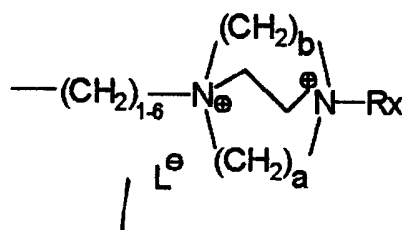
и R^x , a , b и L^- имат първоначално посочените значения.

20. Съединение съгласно претенция 1, представено с формула Ig:



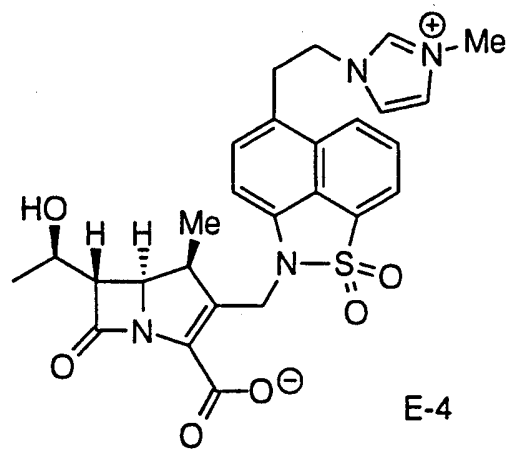
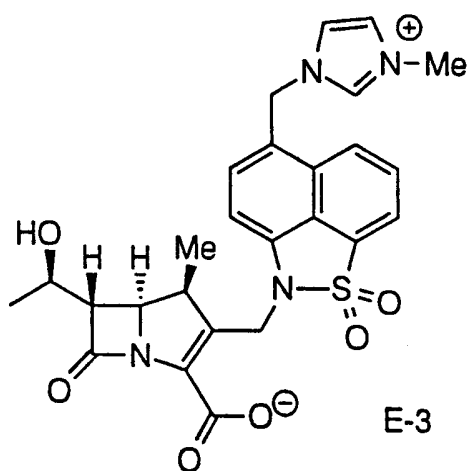
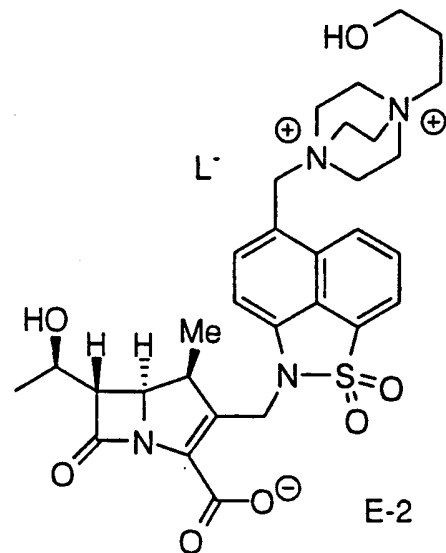
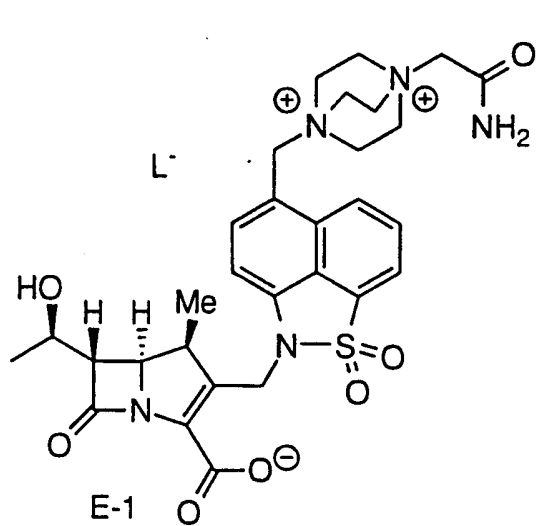
в която:

R означава

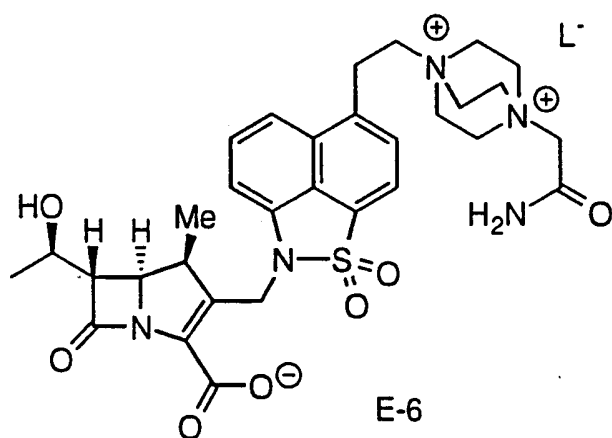
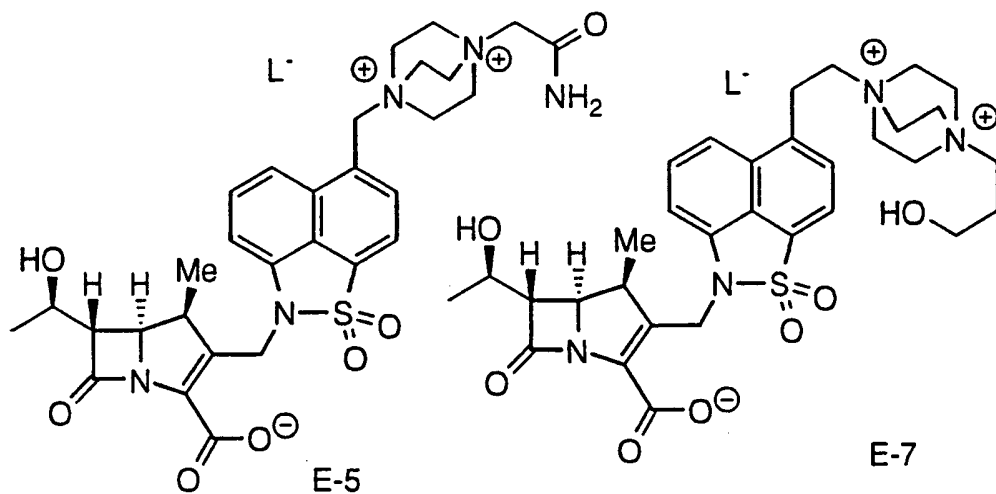


и R^x, a, b и L^e имат първоначално посочените значения.

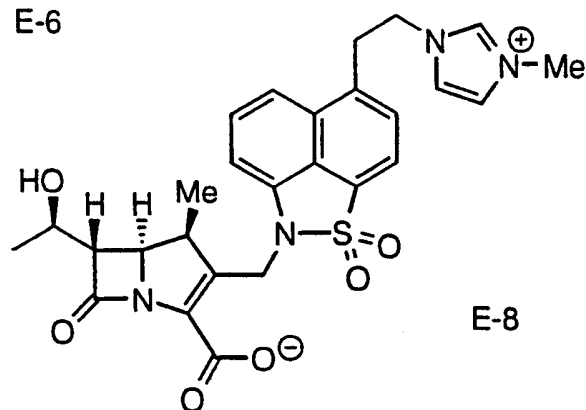
21. Съединение съгласно претенция 1, представено със структурната формула:



148



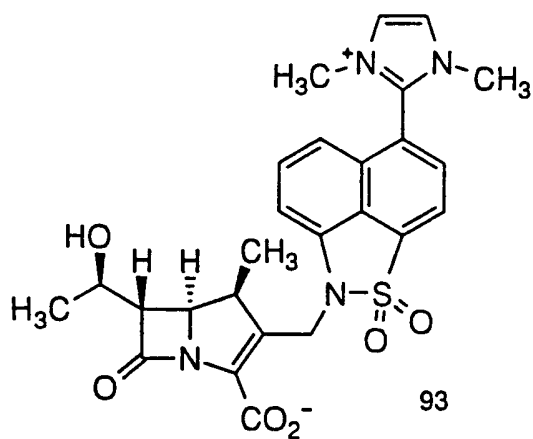
or



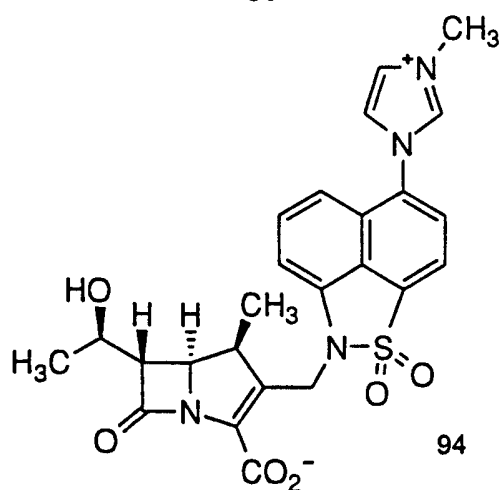
в които L^- означава фармацевтично приемлив противойон.

22. Съединение съгласно претенция 1, представено със структурната формула:

149

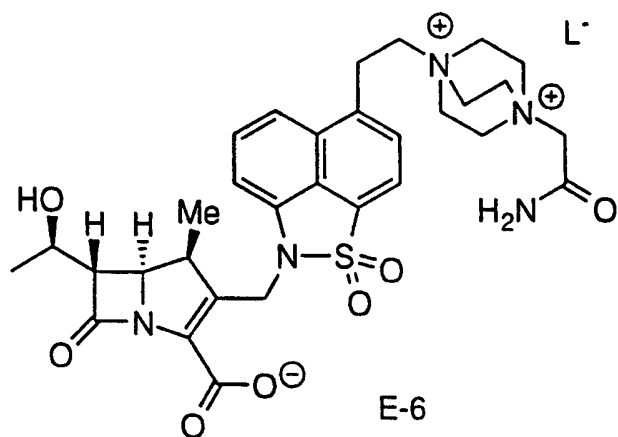


or



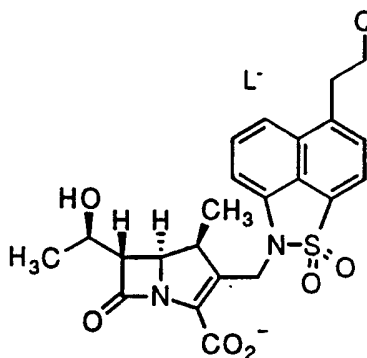
5

23. Съединение, представено със структурата:



в които L⁻ означава фармацевтично приемлив противойон.

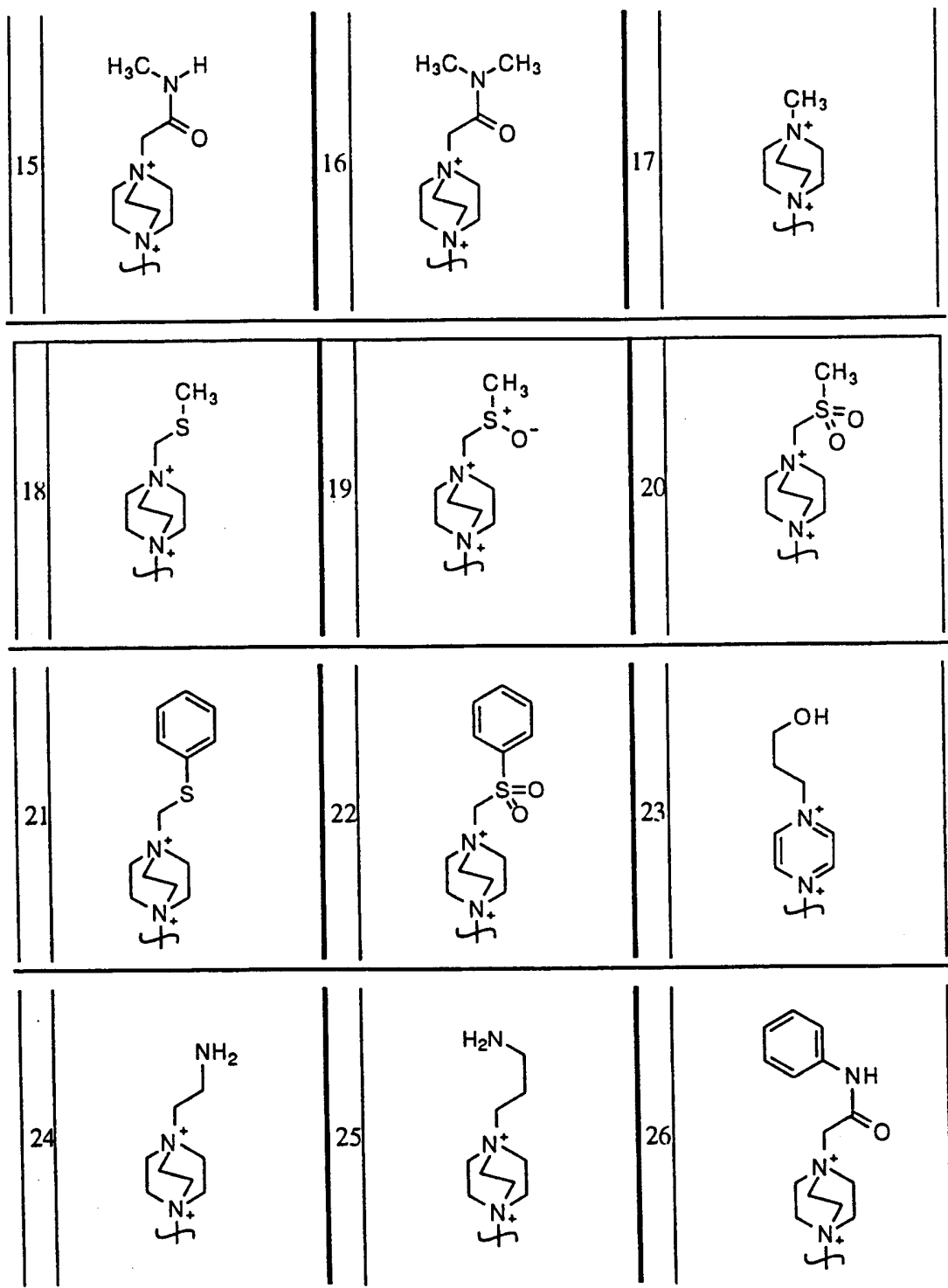
24. Съединение съгласно претенция 1, попадащо в една от следващите таблици:



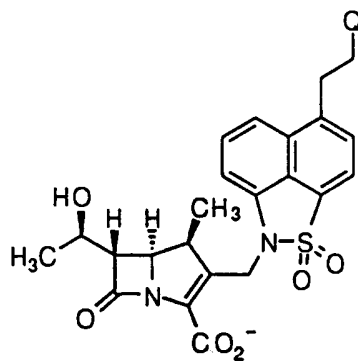
таблица

#	Q	#	Q	#	Q
9		10		11	
12		13		14	

151



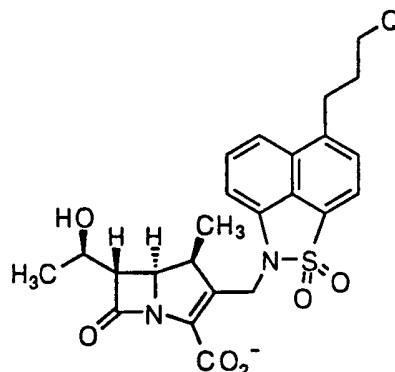
152



таблица

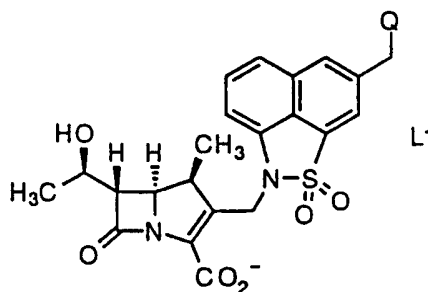
#	Q	#	Q	#	Q
27		28		29	
30		31		32	

153



таблица

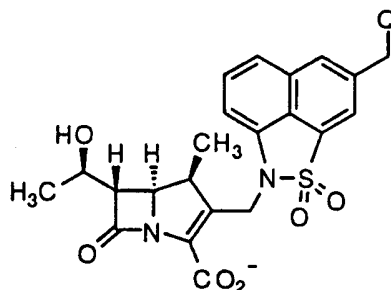
#	Q	#	Q	#	Q
34		35		36	



таблица

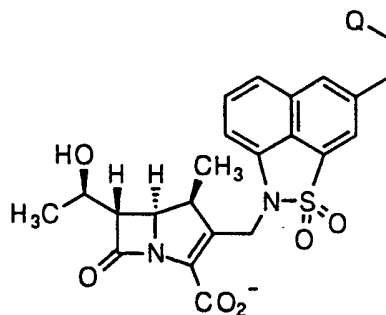
#	Q	#	Q	#	Q
38		39		40	

154



таблица

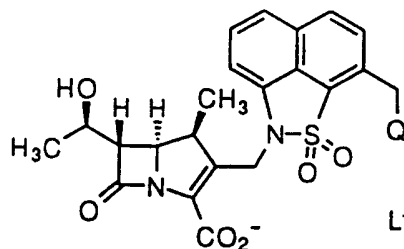
#	Q	#	Q	#	Q
41		42		43	



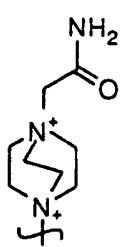
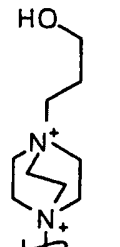
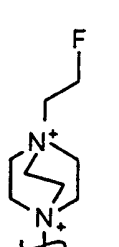
таблица

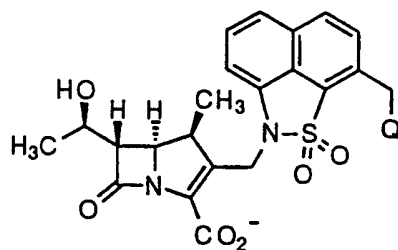
#	Q	#	Q	#	Q
45		46		47	

155

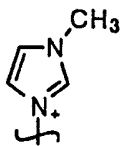
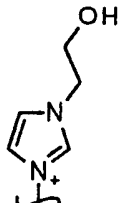
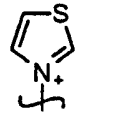


таблица

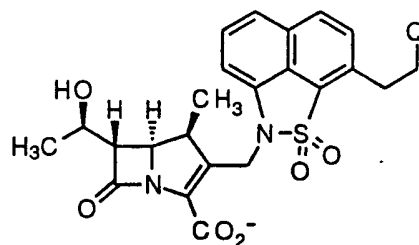
#	Q	#	Q	#	Q
49		50		51	



таблица

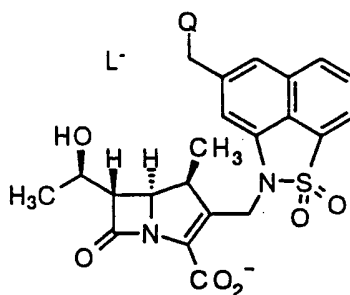
#	Q	#	Q	#	Q
52		53		54	

156



таблица

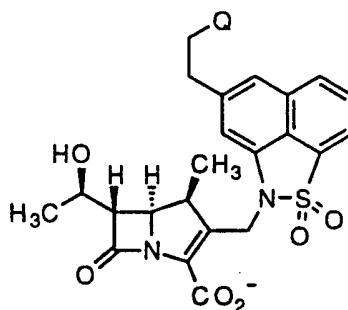
#	Q	#	Q	#	Q
56		57		58	



таблица

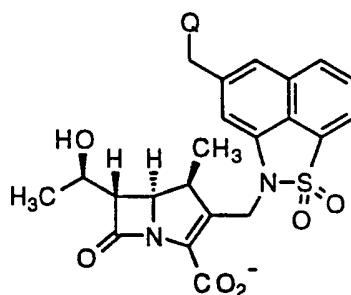
#	Q	#	Q	#	Q
60		61		62	

157



таблица

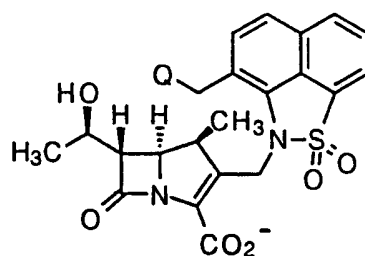
#	Q	#	Q	#	Q
67		68		69	



таблица

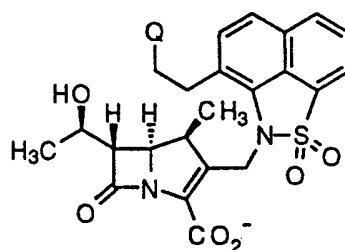
#	Q	#	Q	#	Q
63		64		65	

158



таблица

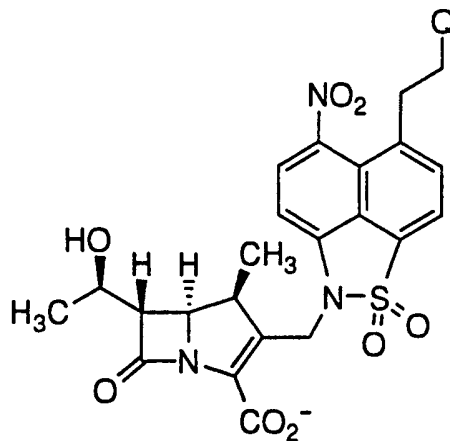
#	Q	#	Q	#	Q
74		75		76	



таблица

#	Q	#	Q	#	Q
78		79		80	

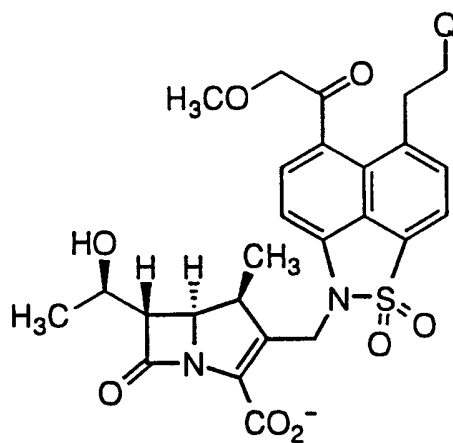
159



таблица

#	Q	#	Q	#	Q
82		83		84	

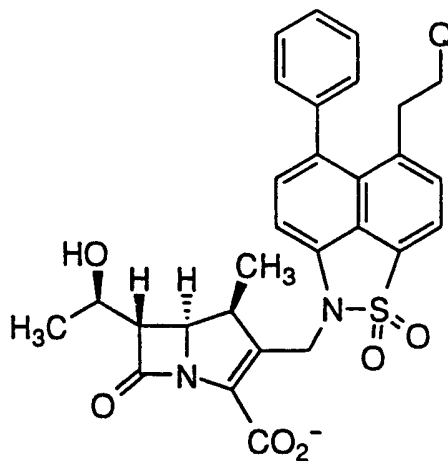
160



таблица

#	Q	#	Q	#	Q
86		87		88	

161

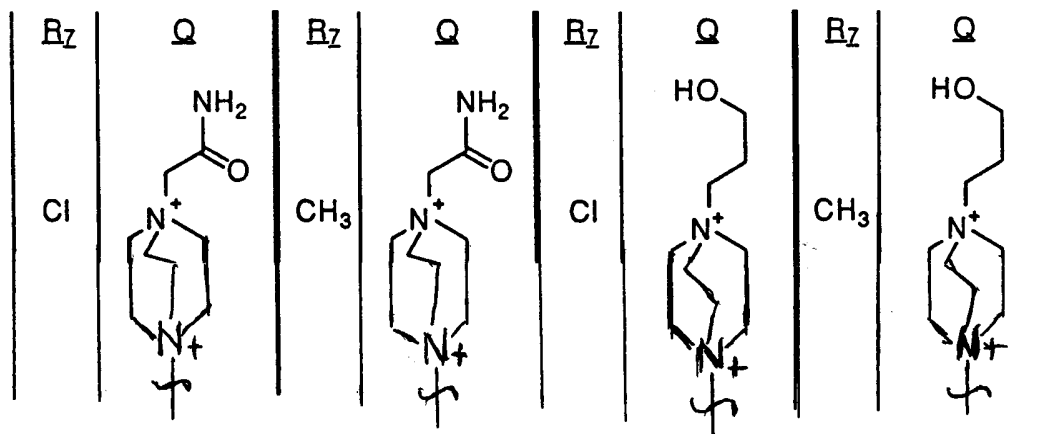
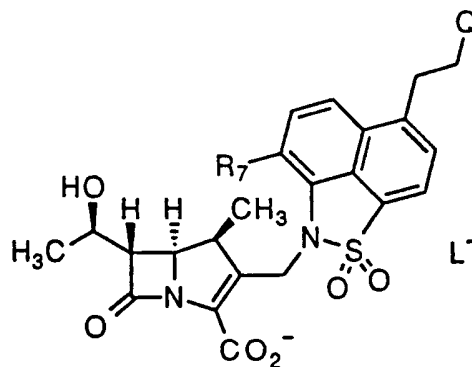
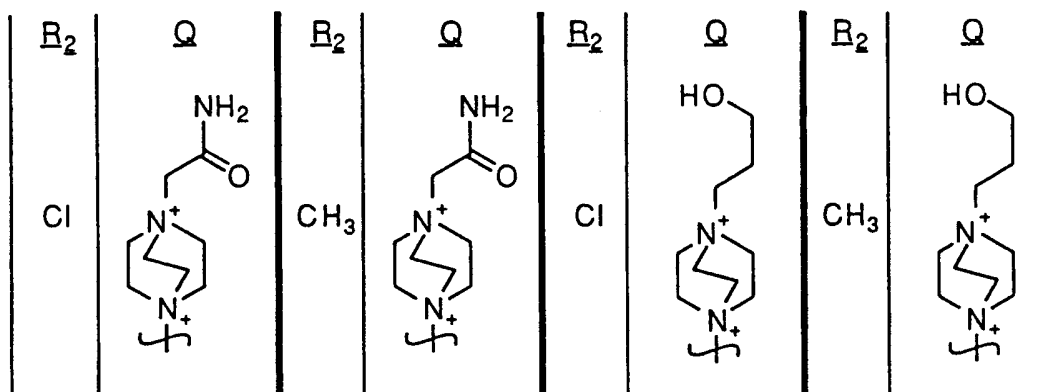
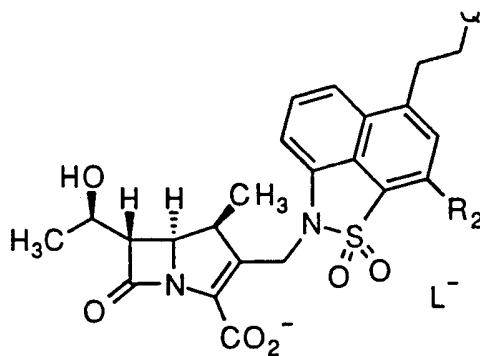


таблица

#	L ⁻ Q	#	Q	#	Q
90		91		92	

23.11.98

162



в които L⁻ означава фармацевтично приемлив противойон.

25. Фармацевтичен състав, съдържащ съединение съгласно претенция 1 в комбинация с фармацевтично приемлив носител.

26. Фармацевтичен състав, получен при комбиниране на съединение съгласно претенция 1 заедно с фармацевтично приемлив носител.

27. Метод за лечение и предпазване от бактериална инфекция при бозайници, нуждаещи се от такова лечение, състоящ се в прилагане към пациента на ефективно количество от съединение съгласно претенция 1.