PATENTOVÝ SPIS

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1993 - 2067**

(22) Přihlášeno: **02.02.1993**

(30) Právo přednosti:
04.02.1992 GB 1992/9202298

(40) Zveřejněno: **13.04.1994**
(Věstník č. 4/1994)

(47) Uděleno: **23.05.2000**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **12.07.2000**
(Věstník č. 7/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/GB93/00217**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 93/15078**

(11) Číslo dokumentu:

286 878

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 D 477/00
C 07 D 207/16
C 07 D 403/12
A 61 K 31/40
A 61 P 31/04

(73) Majitel patentu:
ZENECA Limited, London, GB;
ZENECA Pharma S.A., Cergy, FR;

(72) Původce vynálezu:
Betts Michael John, Macclesfield, GB;
Davies Gareth Morse, Macclesfield, GB;
Swain Michael Lingard, Macclesfield, GB;

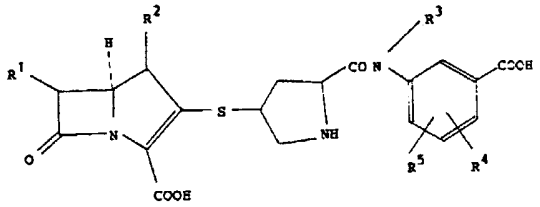
(74) Zástupce:
Traplová Jarmila JUDr. advokátka, U průhonu 36, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

Karbapenemy, způsob jejich přípravy, meziprodukty pro jejich přípravu, tyto karbapenemy pro použití k léčení infekcí a farmaceutická kompozice tyto karbapenemy obsahující

(57) Anotace:

Řešení se týká karbapenemů obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená 1-hydroxyethylovou skupinu, 1-fluorethylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu, R^2 znamená atom vodíku nebo C_1-C_4-alkylovou skupinu, R^3 znamená atom vodíku nebo C_1-C_4-alkylovou skupinu, R^4 a R^5 jsou stejné nebo odlišné a jsou zvoleny z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, kyano-skupinu, C_1-C_4-alkylovou skupinu, nitro-skupinu, hydroxy-skupinu, karboxylovou skupinu, C_1-C_4-alkoxylovou skupinu, C_1-C_4-alkoxykarbonylovou skupinu, aminosulfonylovou skupinu, C_1-C_4-alkylaminosulfonylovou skupinu, di-C_1-C_4-alkylaminosulfonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, C_1-C_4-alkylkarbamoylovou skupinu, di-C_1-C_4-alkylkarbamoylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu sulfonové kyseliny, aminovou skupinu, C_1-C_4-alkylaminovou skupinu, di-C_1-C_4-alkylaminovou skupinu, C_1-C_4-alkanoylaminovou skupinu, C_1-C_4-alkanoyl-(N-C_1-C_4-alkyl)aminovou skupinu, C_1-C_4-alkansulfonamidovou skupinu a C_1-C_4-alkyl-$S(O)_n$- skupinu, ve kterém n znamená 0, 1 nebo 2, s výhradou spočívající v tom, že v poloze ortho k vazbě k -NR^3- se nenachází ani hydroxyskupina ani karboxylová skupina, nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její in vivo hydrolyzovatelný ester. Řešení se rovněž týká způsobu přípravy uvedených sloučenin, meziproduktů použitých při jejich přípravě, jejich použití jako terapeutických činidel a farmaceutických kompozic, které tyto sloučeniny obsahují.



CZ 286878 B6

Karbapenemy, způsob jejich přípravy, meziprodukty pro jejich přípravu, tyto karbapenemy pro použití k léčení infekcí a farmaceutická kompozice tyto karbapenemy obsahující

Oblast techniky

Vynález se týká karbapenemů a zejména takových sloučenin, které obsahují karboxylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu. Vynález se dále týká způsobů jejich přípravy, meziproduktů použitých při jejich přípravě, jejich použití jako terapeutických činidel a farmaceutických kompozic, které tyto sloučeniny obsahují.

Dosavadní stav techniky

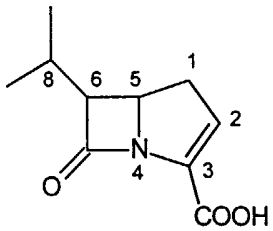
Sloučeniny podle vynálezu jsou antibiotiky a mohou být použity při léčení libovolné nemoci, která se obvykle antibiotiky léčí, například při léčení bakteriálních infekcí u savců, včetně lidí.

Karbapenemy byly poprvé izolovány z fermentačního prostředí v roce 1974 a bylo zjištěno, že mají široké spektrum antibakteriálního účinku. Po tomto objevu byl proveden rozsáhlý výzkum za účelem nalezení a přípravy nových karbapenemových derivátů a v tomto oboru bylo publikováno několik stovek patentů a vědeckých prací.

Prvním a dlouho jediným komerčně dostupným karbapenemovým derivátem byl imipenem (N–formimidoylthienamycin). Tato sloučenina má široké spektrum antibakteriálního účinku.

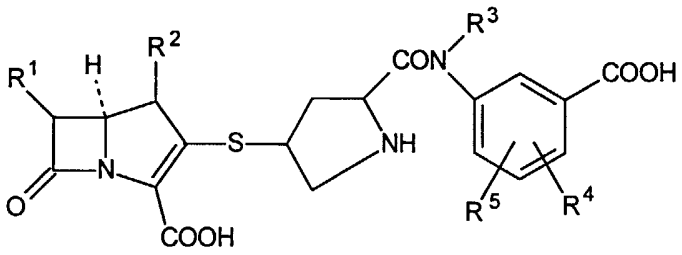
Vynález poskytuje sloučeniny s širokým spektrem antibakteriálního účinku, včetně účinku proti Gram–pozitivním a Gram–negativním, aerobním a anaerobním bakteriím. Tyto sloučeniny mají dobrou tabilitu vůči beta–laktamům. Kromě toho mají reprezentativní sloučeniny podle vynálezu velmi příznivou dobu trvání účinku.

Karbapenemové deriváty jsou zde pojmenovány v souladu s obecně přijatou semi–systematickou nomenklaturou:



Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je sloučenina obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R^1 znamená 1–hydroxyethylovou skupinu, 1–fluorethylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu,

R^2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

R^4 a R^5 jsou stejné nebo odlišné a jsou zvoleny z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, kyano–skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nitro–skupinu, hydroxy–skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, aminosulfonylovou skupinu, alkylaminosulfonylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylaminosulfonylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, trifluormethylovou skupinu, skupinu sulfonové kyseliny, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkanoylaminovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkanoyl–(N–alkyl)aminovou skupinu, ve které alkanoylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkansulfonamidovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a $–S(O)_n–$alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, ve které

n znamená 0, 1 nebo 2,

s výhradou spočívající v tom, že v poloze ortho vzhledem k vazbě k $–NR^3–$ se nenachází ani hydroxy–substituent ani karboxylový substituent,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její in vivo hydrolyzovatelný ester.

Alkylová skupina ve významech obecných substituentů obecného vzorce I zahrnuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu, například methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n–propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n–butylovou skupinu a isobutylovou skupinu.

R^1 výhodně znamená 1–hydroxyethylovou skupinu.

R^2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, například methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n–propylovou skupinu, isopropylovou skupinu nebo n–butylovou skupinu. Výhodně R^2 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, přičemž R^2 zejména znamená methylovou skupinu.

R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, například methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n–propylovou skupinu, isopropylovou skupinu nebo n–butylovou skupinu. Výhodně R^3 znamená atom vodíku.

R^4 a R^5 jsou stejné nebo odlišné a jsou zvoleny z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, například atom fluoru, atom bromu nebo atom chloru, kyano–skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, například methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n–propylovou skupinu, isopropylovou skupinu nebo n–butylovou skupinu, nitro–skupinu, hydroxy–skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, například methoxylovou skupinu nebo ethoxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, například methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu a n–propoxykarbonylovou skupinu, aminosulfonylovou skupinu, alkylaminosulfonylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, například methylaminosulfonylovou skupinu a ethylaminosulfonylovou skupinu, dialkylaminosulfonylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, například dimethylaminosulfonylovou skupinu, methylethylaminosulfonylovou skupinu a diethylaminosulfonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, například methylkarbamoylovou skupinu nebo ethylkarbamoylovou skupinu, dialkylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, například dimethylkarbamoylovou skupinu nebo diethylkarbamoylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu sulfonové kyseliny, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu, například methylaminovou skupinu nebo ethylaminovou skupinu, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, například dimethylaminovou skupinu nebo diethylaminovou skupinu, alkanoylaminovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, například acetamidovou skupinu nebo propionamidovou skupinu, alkanoyl–(N–alkyl)aminovou skupinu, ve které alkanoylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, například N–methylacetamidovou skupinu, alkansulfonamidovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, například methansulfonamidovou skupinu, a alkyl–$S(O)_n$–skupinu, například methylthio–skupinu, methylsulfinylovou skupinu nebo methylsulfonylovou skupinu.

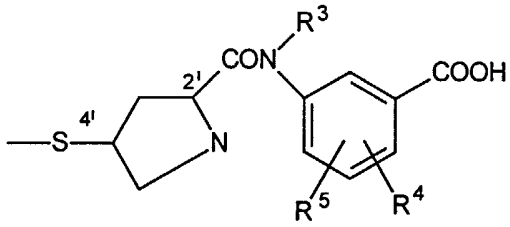
V rámci jednoho provedení vynálezu tvoří vhodnou skupinu sloučenin sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 a R^5 jsou stejné nebo odlišné a jsou zvoleny z množiny zahrnující atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, hydroxy–skupinu, karboxylovou skupinu, kyano–skupinu, nitro–skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, methylkarbamoylovou skupinu, dimethylkarbamoylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu kyseliny sulfonové, methylsulfinylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu, methansulfonamidovou skupinu nebo acetamidovou skupinu.

R^4 a R^5 nemusí oba znamenat atom vodíku, avšak je obecně výhodné, když alespoň jeden z R^4 a R^5 znamená atom vodíku.

Obzvláště výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 znamená atom vodíku, karboxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, kyano–skupinu, skupinu kyseliny sulfonové nebo methoxykarbonylovou skupinu a R^5 znamená atom vodíku.

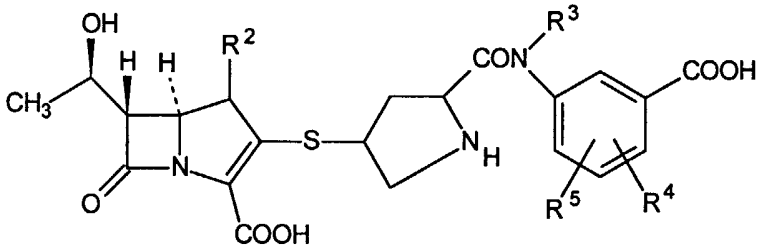
Vynález zahrnuje všechny epimerní, diastereoisomerní a tautomerní formy sloučenin obecného vzorce I, jejichž absolutní stereochemická konfigurace je ilustrována obecným vzorcem I. V případě, že vazba je zobrazena klínem, znamená to, že v trojrozměrném prostoru vazba vystupuje z roviny papíru směrem dopředu, zatímco v případě, kdy je vazba zobrazena přerušovanou čarou, znamená to, že vystupuje z roviny papíru směrem dozadu. Sloučeniny obecného vzorce I mají množinu dalších stereocenter a to ve skupině R^1 (když R^1 znamená 1–

hydroxyethylovou skupinu nebo 1–fluorethylovou skupinu), v poloze 6, v poloze 1 (když R^2 znamená alkylovou skupinu) a v polohách 2′ a 4′ pyrrolidinového kruhu:



(II)

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých protony beta–laktamového kruhu mají vzájemnou konfiguraci trans. V případě, že R^1 znamená 1–hydroxyethylovou skupinu nebo 1–fluorethylovou skupinu, potom je výhodné, když substituent 8 má konfiguraci R. Výhodná skupina sloučenin podle vynálezu takto zahrnuje sloučeniny obecného vzorce III

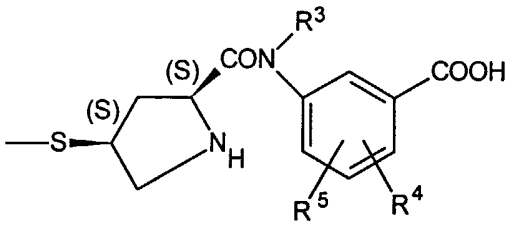


(III)

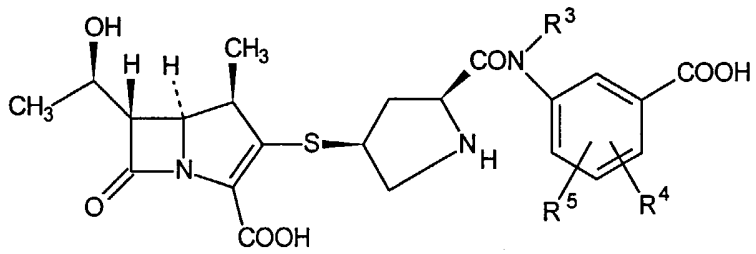
a jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich in vivo hydrolyzovatelné estery, přičemž v uvedeném obecném vzorci III R^2, R^3, R^4 a R^5 mají výše uvedené významy.

V případě, že R^2 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, například methylovou skupinu, potom je výhodné, když je sloučenina ve formě konfigurace 1R.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých má pyrrolidinový kruh následující absolutní stereochemickou konfiguraci v polohách 2′ a 4′:



Výhodná skupina sloučenin podle vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich in vivo hydrolyzovatelné estery, přičemž v uvedeném obecném vzorci IV R^3, R^4 a R^5 mají významy definované pro obecný vzorec I.

Obzvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce IV jsou sloučeniny, ve kterých R^3 znamená atom vodíku a R^4 a R^5 jsou stejné nebo odlišné a jsou zvoleny z množiny zahrnující atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, hydroxy–skupinu, karboxylovou skupinu, kyano–skupinu, nitro–skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, methylkarbamoylovou skupinu, dimethylkarbamoylovou skupinu, methansulfonylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu kyseliny sulfonové, methylsulfinylovou skupinu, methansulfonamidovou skupinu nebo acetamidovou skupinu.

Obzvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce IV jsou sloučeniny, ve kterých R^3 a R^5 oba znamenají atom vodíku a R^4 znamená atom vodíku, karboxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, kyano–skupinu, skupinu kyseliny sulfonové nebo methoxykarbonylovou skupinu.

Vhodné farmaceuticky přijatelné soli zahrnují adiční soli s kyselinami, jakými jsou hydrochlorid, hydrobromid, citrát, maleát, a soli vytvořené s kyselinou fosforečnou a kyselinou sírovou. Jinými vhodnými solemi jsou soli vytvořené s bázemi, jakými jsou soli alkalických kovů, například sodné nebo draselné soli, soli kovů alkalických zemin, například vápenaté a hořečnaté soli, soli odvozené od organických aminů, například od triethylaminu, morfolinu, N–methylpiperidinu, N–ethylpiperidinu, prokainu, dibenzylaminu, N,N–dibenzylethylaminu nebo aminokyselin, například od lysinu. Tyto soli mohou obsahovat jeden, dva nebo tři solitvorné kationty podle počtu karboxylových skupin a mocenství uvedených kationtů.

Výhodnými farmaceuticky přijatelnými solemi jsou sodné a draselné soli. Nicméně za účelem snadnější izolace těchto solí mohou být v průběhu jejich přípravy vhodnější soli, které jsou málo rozpustné v použitém rozpouštědle a to bez ohledu na to, zda jsou či nejsou farmaceuticky přijatelné.

In vivo hydrolyzovatelnými estery jsou takové farmaceuticky přijatelné estery, které se v lidském těle hydrolyzují za vzniku cílové požadované sloučeniny. Takové estery mohou být identifikovány podáním, například intravenózním, zkoumané sloučeniny pokusnému zvířeti a následnou analýzou tělesných tekutin pokusného zvířete. Vhodnými in vivo hydrolyzovatelnými estery karboxylové funkce zahrnují alkoxymethylestery, ve kterých alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, například methoxymethylester, alkanoyloxymethylestery, ve kterých alkanoylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, například pivaloyloxymethylester, ftalidylestery, cykloalkoxykarbonyloxyalkylestery, ve kterých cykloalkylový zbytek obsahuje 3 až 8 uhlíkových atomů a alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, například 1–cyklohexyloxykarbonyloxyethylester, 1,3–dioxolen–2–onylmethylestery, například 5–methyl–1,3–dioxolen–2–onylmethylester, a alkoxykarbonyloxyethylestery, ve kterých alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, například 1–methoxykarbonyloxyethylester, přičemž tyto estery mohou být vytvořeny esterifikací libovolné karboxylové skupiny ve sloučeninách podle

vynálezu. Vhodnými skupinami, tvořícími in vivo hydrolyzovatelné estery na hydroxy–skupině, jsou acetylová skupina, propionylová skupina, pivaloylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, ve které alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, například ethoxykarbonylová skupina a fenylacetylová skupina.

Obecně jsou takové in vivo hydrolyzovatelné estery popsané v kapitole 31 publikace „Prodrug Aproach in Drug Design", A. A. Sinkula, The Upjohn Company, Kalamazoo, MI a na stranách 14 až 21 publikace „Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", E. B. Roche, Pergamon Press:New York (1987).

Odkazy na uvedené hydrolyzovatelné estery karbapenemů lze nalézt v patentovém dokumentu EP 0 113 101 A1, v „Synthesis and Biological Properties of FCE 25199, A New Oral Penem" Jnl of Antibiotics, (1992), 45(5),797–801, v „Studies on Penem and Carbapenem, I. Syntheses and Oral Absortpion of Ester–Type Prodrugs of Sodium (5R,6S)–2–(2–(2–Fluorethylthio)–6–/(1R)–1–hydroxyethyl/penem–3–carboxylate" Chem. Pharm. Bull., (1990), 38(6), 1587–1590, a v „Pharmacokinetic Studies in Animals of A New Parenteral Penem CP–65,207 and its Oral Prodrug Ester" Jnl of Antibiotics, (1990),43(4),422–432.

Specifickými sloučeninami podle vynálezu jsou:

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–5–hydroxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–4–chlorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–6–chlorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–6–methansulfonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–4–fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–6–fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–2,4–difluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3,4–dikarboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–4–hydroxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3,5–dikarboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(2-karbamoyl-3-karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4-karbamoylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-karbamoylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-acetamidofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4-acetamidofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-methylsulfonamidofenylkarbamoyl)-pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-sulfofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-karbamoylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-2-dimethylaminokarbonylfenylkarbamoyl)-pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (5R,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)karbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4-methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-2-methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4-methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4,6-dimethoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-methoxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-kyanofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-trifluormethylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4,6-difluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-methylsulfinylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-methylsulfonylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-kyanofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-N'-methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou:

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-methoxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-kyanofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-chlorfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4-fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselin (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3,4-dikarboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3,5-dikarboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-sulfofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Za účelem použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejich in vivo hydrolyzovatelného esteru pro léčení savců, včetně lidí jsou uvedené sloučeniny normálně formulované standardními farmaceutickými postupy jako farmaceutické kompozice.

Předmětem vynálezu je proto také farmaceutická kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její in vivo hydrolyzovaný ester a farmaceuticky přijatelný nosič.

Farmaceutická kompozice podle vynálezu může být podána způsobem, který je obvyklý pro léčení nemoci, která má být léčena, například perorálně, rektálně nebo parenterálně. Za tímto účelem mohou být sloučeniny podle vynálezu formulovány o sobě známým způsobem do formy například tablet, kapslí, vodných nebo olejových roztoků nebo suspenzí nebo emulzí, dispergovatelných prášků, čípků a sterilních injikovatelných vodných nebo olejových roztoků nebo suspenzí.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být formulovány jako lékovky naplněné suchým práškem, které obsahují buď samotnou sloučeninu podle vynálezu nebo ve formě suché směsné kompozice. Tak například sloučenina podle vynálezu s kyselou funkcí může být takto za sucha smíšena uhličitanem nebo hydrogenuhličitanem alkalického kovu. Rovněž mohou být použity lyofilizované formulace sloučenin podle vynálezu a to buď samotných nebo ve směsi se standardními pomocnými látkami. Standardní pomocné látky zahrnují strukturotvorné látky, kryoprotekční činidla a modifikátory pH, jakými jsou například manit, sorbit, laktóza, glukóza, chlorid sodný, dextran, sacharóza, maltóza, želatina, albumin hovězího séra (BSA – bovine serum albumin), glycin, manóza, ribóza, polyvinylpyrrolidin (PVP), celulózové deriváty, glutamin, inosit, glutamát draselný, erythrit, serin a ostatní aminokyseliny a pufrovací látky, například hydrogenfosforečnan sodný a citran draselný.

Vedle sloučenin podle vynálezu může farmaceutická kompozice podle vynálezu rovněž obsahovat jednu nebo několik známých účinných látek nebo může být podávána současně s podáním jedné nebo několika známých účinných látek, zvolených z množiny zhrnující další klinicky vhodná antibakteriální činidla (například další betalaktamy nebo aminoklykosidy), inhibitory beta-laktamázy (například kyselina klavulanová), blokátory reabsorpčních mechanismů kyseliny močové (například probenecid) a inhibitory metanolizujících enzymů (například inhibitory dehydropeptidáz, například Z-2-acylamino-3-substituované propenoáty, jako například cilastatin) a N-acylované aminokyseliny (například viz EP-A-178911), které snižují nepříznivé účinky účinných látek na ledviny.

Vhodnou farmaceutickou kompozicí podle vynálezu je farmaceutická kompozice, která je vhodná pro perorální podání v jednotkové dávkovací formě, například tableta nebo kapsle, která obsahuje mezi 100 mg až 1 g sloučeniny podle vynálezu.

Výhodnou farmaceutickou kompozicí podle vynálezu je farmaceutická kompozice, která je vhodná pro intravenózní, subkutánní nebo intramuskulární injekci, například sterilní injikovatelná kapalina obsahující mezi 1 a 50 % hmotnosti sloučeniny podle vynálezu.

Specifickými příklady kompozic, které jsou vytvořeny jako lyofilizovaný 1% roztok ve vodě a které mohou být připraveny pro podání přidáním 0,9% vodného roztoku chloridu sodného k dosažení požadované koncentrace účinné látky, výhodně k dosažení koncentrace 1 až 10 mg/ml, jsou následující kompozice:

Kompozice 1

Sloučenina z příkladu 1	50 mg

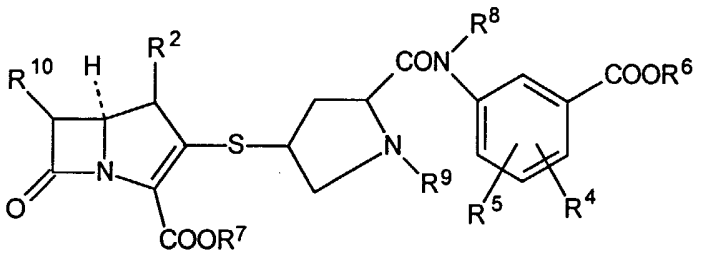
Kompozice 2

Sloučenina z příkladu 1	50 mg
Glycin	31 mg

Dalšími specifickými příklady kompozic podle vynálezu jsou kompozice, které jsou stejné jako výše uvedené kompozice, avšak ve kterých je sloučenina z příkladu 1 nahražena libovolnou jinou sloučeninou podle vynálezu z příkladů 2 až 37.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu budou normálně podávány člověku za účelem potlačení infekcí způsobených bakteriemi obecně stejným způsobem, jaký je používán pro imipenem, neboť lze připustit, že klinické použití sloučenin podle vynálezu bude odpovídat, pokud jde o poteci a dobu trvání účinku těchto sloučenin, klinické aplikaci imipenemu. Každý pacient takto přijme denní intravenózní, subkutánní nebo intramuskulární dávku 0,05 až 5 g, výhodně 0,1 až 2,5 g, sloučeniny podle vynálezu, přičemž kompozice se podává 1 až 4 denně, výhodně 1 nebo 2 denně. Intravenózní, subkutánní a intramuskulární dávka může být podána zavedením bolusu. Alternativně může být intravenózní dávka podána kontinuální infuzí v průběhu určité časové periody. Stejně tak může každý pacient dostat denní perorální dávku, která je přibližně ekvivalentní denní parenterální dávce. Vhodná denní perorální dávka sloučeniny podle vynálezu činí 0,05 až 5 g, přičemž kompozice je podávána 1 až 4 krát denně.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo jejich in vivo hydrolyzovatelných esterů, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce V



(V)

ve které R^2, R^4 a R^5 mají výše uvedené významy (R^4 a R^5 mohou být případně chráněny), $-COOR^6$ a $-COOR^7$ znamenají karboxylovou skupinu nebo chráněnou karboxylovou skupinu, R^8 znamená skupinu R^3 nebo ochrannou skupinu aminové funkce, R^9 znamená atom vodíku nebo ochrannou aminovou skupinu a R^{10} znamená skupinu R^1, chráněnou 1–hydroxyethylovou skupinu nebo chráněnou hydroxymethylovou skupinu, a ve které je přítomna alespoň jedna ochranná skupina, načež se případně ze získané sloučeniny

i) vytvoří farmaceuticky přijatelná sůl nebo se získaná
ii) sloučenina esterifikuje za vzniku in vivo hydrolyzovatelného esteru.

Ochranné skupiny mohou být zvoleny ze skupin, které jsou popsané v literatuře nebo které jsou zkušenému chemikovi známé jako vhodné skupiny pro ochranu dané skupiny, přičemž tyto ochranné skupiny mohou být zavedeny konvenčními postupy.

Uvedené ochranné skupiny mohou být odstraněny postupy, které jsou popsané v literatuře nebo které jsou známé zkušenému chemikovi jako vhodné postupy pro odstranění dané ochranné skupiny, přičemž se volí takový postup, kterým se dosáhne účinného odstranění uvedené ochranné skupiny při minimálním riziku ohrožení ostatních skupin v molekule.

Sloučeniny obecného vzorce V jsou novými sloučeninami a spadají rovněž do rozsahu vynálezu.

V další části popisu jsou uvedeny specifické příklady ochranných skupin, ve kterých specifikace „nižší“ znamená, že takto specifikovaná skupina výhodně obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy. Je samozřejmé, že uvedený výčet ochranných skupin není vyčerpávající. Stejně tak není vyčerpávající ani níže uvedený seznam způsobů použitelných pro odstranění ochranných skupin. Je tedy samozřejmé, že do rozsahu vynálezu patří i ochranné skupiny a způsoby, které zde nejsou specificky zmíněny.

Ochrannou skupinou karboxylové funkce může být zbytek esterotvorného alifatického nebo aralifatického alkoholu nebo esterotvorného silanolu (uvedený alkohol nebo silanol výhodně obsahuje 1 až 20 uhlíkových atomů).

Příklady ochranných skupin karboxylové funkce zahrnují přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny obsahující 1 až 12 uhlíkových atomů (například isopropylovou skupinu a terc.butylovou skupinu), (nižší alkoxy)(nižší alkyl)ové skupiny (například methoxymethylovou skupinu, ethoxymethylovou skupinu a isobutoxymethylovou skupinu), (nižší alifatické acyloxy)(nižší alkyl)ové skupiny (například acetoxymethylovou skupinu, propionyloxymethylovou skupinu, butyryloxymethylovou skupinu a pivaloyloxymethylovou skupinu), (nižší alkoxykarbonyloxy)(nižší alkyl)skupiny (například 1–methoxykarbonyloxyethylovou skupinu, 1–ethoxykarbonyloxyethylovou skupinu), aryl(nižší alkyl)ové skupiny (například p–methoxybenzylová skupina, o–nitrobenzylová skupina, p–nitrobenzylová skupina, benzhydrylová skupina a ftalidylová skupina), tri(nižší alkyl)silylové skupiny (například trimethylsilylová skupina a terc.butyldimethylsilylová skupina), tri(nižší alkyl)silyl(nižší alkyl)ové skupiny (například trimethylsilylethylová skupina) a alkenylové skupiny obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů (například allylová skupina a vinylethylová skupina).

Obzvláště vhodné postupy pro odstranění ochranných skupin karboxylové funkce zahrnují například hydrolýzy katalyzované kyselinou, bází, kovem nebo enzymaticky.

Příklady ochranných skupin hydroxylové funkce zahrnují nižší alkenylové skupiny (například allylová skupina), nižší alkanoylové skupiny (například acetylová skupina), nižší alkoxykarbonylové skupiny (například terc.butoxykarbonylová skupina), (nižší alkenyl)oxykarbonylové skupiny (například allyloxykarbonylová skupina), aryl(nižší alkoxy)karbonylové skupiny (například benzoyloxykarbonylová skupina), p–methoxybenzyloxykarbonylová skupina, o–nitro-

benzyloxykarbonylová skupina, p–nitrobenzyloxykarbonylová skupina), tri(nižší alkyl)sililové skupiny (například trimethylsilylová skupina nebo terc.butyldimethylsilylová skupina) a aryl(nižší alkyl)ové skupiny (například benzylová skupina).

Příklady ochranných skupin aminové funkce zahrnují formylovou skupinu, aralkylové skupiny (například benzylová skupina a substituovaná benzylová skupina, například p–methoxybenzylová skupina, nitrobenzylová skupina a 2,4–dimethoxybenzylová skupina, a trifenylmethylová skupina), di–p–anisylmethylovou skupinu a furylmethylovou skupinu, (nižší alkoxy)karbonylové skupiny (například terc.butoxykarbonylová skupina), nižší alkenyloxykarbonylové skupiny (například allyoxykarbonylová skupina), aryl(nižší alkoxy)karbonylové skupiny (například benzyloxykarbonylová skupina, p–methoxybenzyloxykarbonylová skupina, o–nitrobenzyloxykarbonylová skupina, p–nitrobenzyloxykarbonylová skupina), trialkylsilylové skupiny (například trimethylsilylová skupina a terc.butyldimethylsilylová skupina), alkylidenové skupiny (například methylidenové skupiny), benzylidenovou skupinu a substituované benzylidenové skupiny.

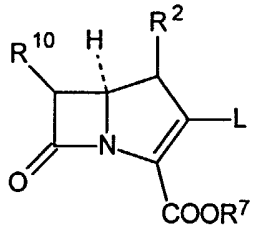
Vhodné postupy pro odstranění ochranných skupin hydroxylové funkce a aminové funkce zahrnují například hydrolýzy katalyzované kyselinou, bází, kovem nebo enzymaticky, přičemž vhodným postupem pro odstranění p–nitrobenzyloxykarbonylové skupiny a obdobných skupin je hydrogenace a vhodným postupem pro odstranění o–nitrobenzyloxykarbonylové skupiny a obdobných skupin je fotolytická eliminace.

Výhodnými ochrannými skupinami karboxylové a hydroxylové funkce ve sloučeninách obecného vzorce I jsou allylová a p–nitrobenzylová skupina. Výhodným způsobem odstranění allylové ochranné skupiny je paladiem katalyzovaná reakce, provedení za použití tetrakis-(trifenylfosfin)paladia a Meldrumovy kyseliny v dipolární aprotické směsi rozpouštědel obsahující tetrahydrofuran, jakou je směs dimethylsulfoxidu a tetrahydrofuranu nebo směs 1,3–dimethyl–2–oxotetrahydropyrimidinu a tetrahydrofuranu nebo směs alkoholu a tetrahydrofuranu, jakou je směs isopropanolu a tetrahydrofuranu nebo směs ethanolu a tetrahydrofuranu, výhodně při okolní teplotě. Namísto Meldruovy kyseliny může být alternativně použit methylanilin v dichlormethanu. Tyto podmínky umožňují izolaci produktu vysrážením sodné soli produktu po přidání sodné soli, jakou je 2–ethylhexanoát sodný.

Výhodným způsobem odstranění p–nitrobenzylové skupiny je hydrogenace za použití paladiového katalyzátoru.

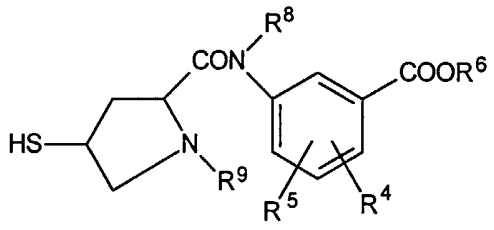
Podle jiného provedení způsobu podle vynálezu mohou být sloučeniny obecného vzorce I připraveny

a) reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



(VI)

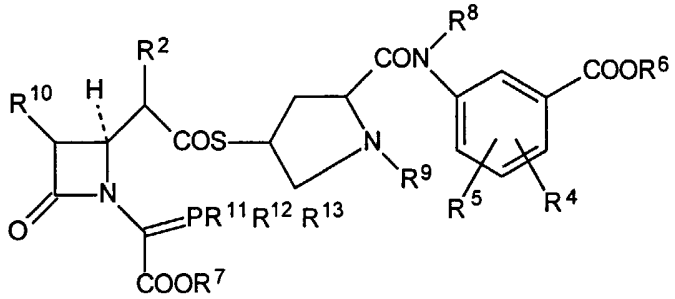
se sloučeninou obecného vzorce VII



(VII)

ve kterých R^2, R^4 a R^{10} mají výše uvedené významy a L znamená odštěpitelnou skupinu, nebo

b) cyklizací sloučeniny obecného vzorce VIII



(VIII)

ve kterém R^2, R^4 až R^{10} mají výše uvedené významy a R^{11} až R^{13} jsou nezávisle zvoleny z množiny zahrnující alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, aryloxy–skupinu, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, a diarylaminovou skupinu nebo libovolné dva z R^{11} až R^{13} znamenají o–fenylendioxy–skupinu nebo jeden z R^{11} až R^{13} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, allylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo fenylovou skupinu a druhé dva z R^{11} až R^{13} jsou nezávisle zvoleny z množiny zahrnující alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, trifluormethylovou skupinu a fenylovou skupinu, přičemž libovolná fenylová skupina je případně substituována alkylovou skupinou obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy nebo alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy, a ve kterém může být libovolná skupina případně chráněna ochrannou skupinou,

a případným následným

i) odstraněním ochranných skupin ze získané sloučeniny nebo
ii) vytvořením farmaceuticky přijatelné soli ze získané sloučeniny nebo
iii) esterifikací získané sloučeniny za vzniku in vivo hydrolyzovatelného esteru.

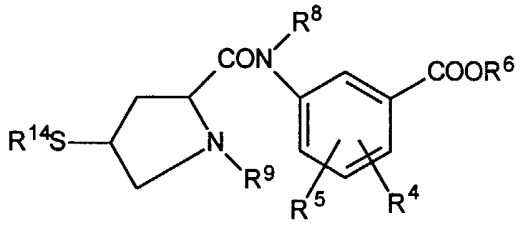
Vhodnou odštěpitelnou skupinou L ve sloučenině obecného vzorce VI je reaktivní esterová skupina hydroxy–skupiny, jakou je sulfonátová skupina (například alkansulfonyloxy–skupina, trifluormethansulfonyloxy–skupina, benzensulfonyloxy–skupina a toluensulfonyloxy–skupina), skupina esteru kyseliny fosforečné (například skupina esteru kyseliny darylfosforečné, jakou je skupina esteru kyseliny difenylfosforečné) nebo L znamená halogenidovou skupinu (například atom chloru). L může alternativně znamenat sulfoxidovou skupinu, například skupinu –SOCH=CH–NHCO–CH_3, která může být snadno odštěpena. Výhodně L znamená skupinu esteru kyseliny difenylfosforečné (–OP(O)$(OPh)_2$).

Sloučeniny obecného vzorce VI a jejich příprava jsou velmi dobře známé z příslušné literatury týkající se karbapenemů, například z patentů EP–A–126587, EP–A–160391, EP–A–243686 a EP–A–343499.

Reakce sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VII se typicky provádí v přítomnosti báze, jakou je organický amin, například di–isopropylethylamin, nebo anorganická báze, jakou je například uhličitan alkalického kovu, například uhličitan draselný. Tato reakce se vhodně provádí při teplotě –25 °C až okolní teplotě, vhodně při teplotě asi –20 °C. Reakce se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, jakým je acetonitril nebo dimethylformamid. Reakce se zpravidla provádí způsobem, který je analogický se způsoby, které jsou popsané v literatuře pro obdobné typy reakcí.

Sloučeniny obecného vzorce VII jsou novými sloučeninami a spadají rovněž do rozsahu vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce VII mohou být připraveny odstraněných ochranných skupin ve sloučeninách obecného vzorce IX

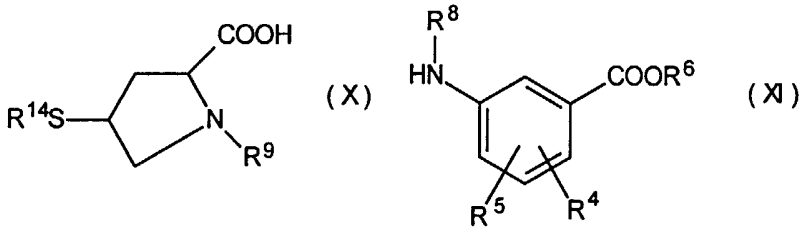


(IX)

ve kterém R^4 až R^6, R^8 a R^9 mají výše uvedené významy a R^{14} znamená ochrannou skupinu, například alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, nebo benzoylovou skupinu. Výhodnými významy obecného substituentu R^{14} jsou acetylová skupina a terc.butoxykarbonylová skupina. Sloučeniny obecného vzorce IX mohou být převedeny na sloučeniny obecného vzorce VII standardními způsoby odstraňování ochranných skupin, přičemž například acetylové skupiny mohou být odstraněny bázickou hydrolýzou ve vodném alkanolu nebo alkenolu, například v allylalkoholu.

Sloučeniny obecného vzorce IX jsou novými sloučeninami a spadají rovněž do rozsahu vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce IX mohou být připraveny reakcí aktivovaného derivátu sloučeniny obecného vzorce X, který může být vytvořen in situ, se sloučeninou obecného vzorce XI



(X) (XI)

ve kterém R^4 až R^6, R^8, R^9 a R^{14} mají výše uvedené významy. Aktivované deriváty sloučeniny obecného vzorce X zahrnují halogenidy, anhydridy a aktivované estery, jakými jsou 1H–benzo/1,2,3/triazol–1–ylester, pentafluorfenylester a 2,4,5–trichlorfenylester nebo benzimidazol–2–ylester kyseliny thiokarboxylové odpovídající obecnému vzorci X. Reakce sloučenin obec-

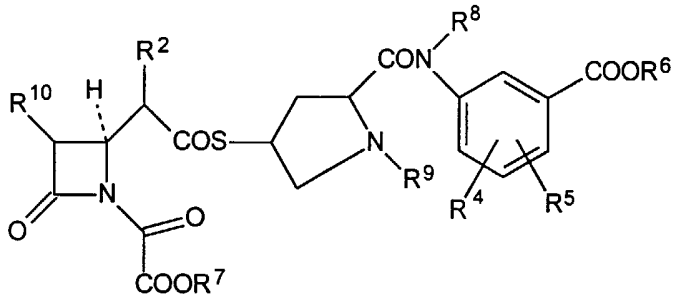
ného vzorce X a obecného vzorce XI se provádí standardními postupy, například v přítomnosti Vilsmeierova činidla (čímž se vytvoří in situ reaktivní derivát sloučeniny obecného vzorce X) při teplotě –30 až 25 °C, výhodně při teplotě –20 až 5 °C.

Sloučeniny obecných vzorců X a XI mohou být připraveny o sobě známými standardními postupy, mezi které patří postupy uvedené v dále zařazených příkladech, postupy popsané v patentu EP–A–126587 nebo postupy, které jsou analogické s těmito postupy.

Obecné substituenty R^{11} až R^{13} ve sloučenině obecného vzorce VIII jsou vhodně nezávisle zvoleny z množiny zahrnující alkoxylovou skupinu, jakou je methoxylová skupina, ethoxylová skupina, isopropoxylová skupina, n–propoxylová skupina nebo n–butoxylová skupina, aryloxy–skupinu, jakou je případně fenoxyskupina, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, jakou je dimethylaminová skupina nebo diethylaminová skupina, diarylaminovou skupinu, jakou je difenylaminová skupina, nebo dva z R^{11} až R^{13} znamenají o–fenylendioxy–skupinu. Výhodně má každý z R^{11} až R^{13} stejný význam a znamená alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, například methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, isopropoxylovou skupinu nebo n–butoxylovou skupinu nebo fenoxyskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce VIII se cyklizují za konvenčních podmínek za vzniku sloučenin obecného vzorce V. Typicky se tato cyklizace provádí zahříváním ve v podstatě inertním organickém rozpouštědle, jakým je toluen, xylen nebo ethylacetát, při teplotě 60 až 150 °C. Typicky se tato reakce provádí pod atmosférou dusíku a v přítomnosti radikálového skevenžru, jakým je například hydrochinon.

Sloučeniny obecného vzorce VIII mohou být připraveny a cyklizovány in situ. Sloučeniny obecného vzorce VIII mohou být vhodně připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce XII



(XII)

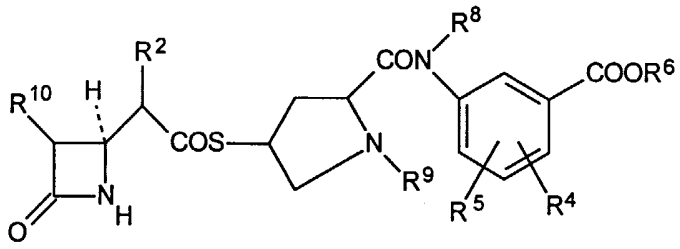
se sloučeninou obecného vzorce XIII

$$PR^{11}R^{12}R^{13} \qquad \text{(XIII)}$$

přičemž v uvedených obecných vzorcích R^2 a R^4 až R^{13} mají výše uvedené významy. Sloučeninou obecného vzorce XIII je vhodně fosfit nebo funkční ekvivalent takové sloučeniny.

Reakce sloučeniny obecného vzorce XII se sloučeninou obecného vzorce XIII se vhodně provádí v organickém rozpouštědle, jakým je toluen, xylen, ethylacetát, chloroform, dichlormethan, acetonitril nebo dimethylformamid. Typicky se reakce provádí za zvýšené teploty, například za teploty 60 až 150 °C.

Sloučeniny obecného vzorce XII mohou být připraveny několik známými způsoby. Sloučeniny obecného vzorce XII mohou být například připraveny acylací sloučenin obecného vzorce XIV



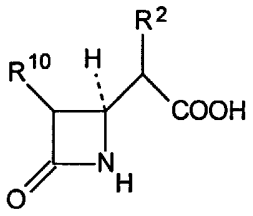
(XIV)

ve kterém R^2, R^4 až R^6 a R^8 až R^{10} mají výše uvedené významy, sloučeninou obecného vzorce XV

$$Cl–CO–COOR^7$$

ve kterém R^7 má výše uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce XIV mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce XVI



(XVI)

ve kterém R^2 až R^{10} mají výše uvedené významy, se sloučeninou obecného vzorce VII. Sloučeniny obecného vzorce XVI jsou známými sloučeninami a mohou být uvedeny v reakci se sloučeninou obecného vzorce VII za podmínek konvenčních acylačních postupů.

Sloučeniny obecných vzorců VII, XII a XIV jsou novými sloučeninami a spadají rovněž do rozsahu vynálezu.

Dále uvedený test prokazuje biologickou účinnost sloučenin podle vynálezu.

Antibakteriální účinnost sloučenin podle vynálezu

Farmaceuticky přijatelné karbapenemové sloučeniny podle vynálezu jsou užitečnými antibakteriálními činidly, která mají široké spektrum účinku proti standardním laboratorním mikroorganismům, a to jak Gram–negativním, tak i Gram–pozitivním, které jsou používány pro testování účinnosti proti patogenním bakteriím. Spektrum antibakteriálního účinku a potence každé dané sloučeniny mohou být stanoveny standardním modelovým testem. Karbapenemy podle vynálezu vykazují dobrou stabilitu vůči beta–laktamázám a mají mimořádně příznivý eliminační poločas v organismu savců. Obecně tyto sloučeniny představují výrazné zlepšení ve srovnání s imipenemem.

Antibakteriální vlastnosti sloučenin podle vynálezu mohou být rovněž demonstrovány in vivo konvenčními testy.

Již dříve bylo obecně zjištěno, že karbapenemové sloučeniny jsou pro teplokrevné živočichy relativně netoxické a toto zjištění platí i v případě sloučenin podle vynálezu. Reprezentativní

sloučeniny byly podávány myším v dávkách, které převyšují dávky těchto sloučenin nezbytné k poskytnutí ochrany proti bakteriálním infekcím, přičemž nebyly pozorovány žádné zjevné toxické příznaky ani vedlejší účinky, které by bylo možné přičíst podávaným sloučeninám podle vynálezu.

Následující výsledky byly získány pro sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I připravené v dále zařazených příkladech provedení při standardním testu in vitro za použití diagnostické citlivostní analýzy. Antibakteriální účinnost je vyjádřena jako minimální inhibiční koncentrace (MIC), stanovená agarovou zřeďovací technickou při míře inokulace 10^4 CFU/jamka.

Příklad	MIC (μg/ml)			
	Mikroorganismus			
	E cloacae 029	E cloacae 108	E coli TEM1	S aureus 147N
1	0,06	1,00	0,03	0,25
2	0,03	1,00	0,02	0,50
3	0,50	8	0,125	0,50
4	0,03	0,50	0,02	0,25
5	1	16	0,25	1
6	0,008	0,25	0,008	0,25
7	0,125	2	0,06	0,5
8	0,03	1	0,008	0,5
9	0,015	0,5	0,008	0,5
10	0,01	0,25	0,01	0,13
11	0,5	4	0,06	0,5
13	0,125	1	0,03	0,25
14	0,5	4	0,125	0,25
15	0,5	8	0,125	2
16	0,25	1	0,03	0,25
17	0,125	1	0,03	0,25
18	0,06	2	0,03	0,25
19	0,5	8	0,06	0,5
20	0,125	1	0,03	0,125
21	0,06	2	0,03	0,25
22	0,125	1	0,03	0,25
23	1	8	0,125	1
24	0,125	4	0,03	0,25
25	0,5	8	0,06	0,5
26	0,25	2	0,03	0,25
	0,5	4	0,06	0,5
27	0,06	1	0,03	0,5
28	0,125	2	0,03	0,5
29	0,125	2	0,03	0,5
30	0,03	1	0,015	0,25
31	0,03	0,5	0,015	0,125
	0,06	0,5	0,015	0,125
32	4	16	0,25	0,5
33	0,125	2	0,03	0,5
34	0,5	4	0,06	0,5
35	0,5	8	0,125	0,25
36	0,03	1	0,015	0,25
37	0,03	0,5	0,015	0,125
	0,03	0,5	0,015	0,125

Pro srovnávací činidlo ceftriaxone byly při výše uvedeném testu získány následující hodnoty minimální inhibiční koncentrace v μg/ml: 0,06 pro Enterobacter cloacae 029, 32 pro Enterobacter cloacae 108, 0,03 po Escherichia coli TEM a 2,0 pro S.aureus 147N.

V následujících příkladech provedení vynálezu:

a) nukleární magnetickorezonanční spektra byla stanovena při 200 MHz nebo 400 MHz,
b) allyloxy–skupina znamená propen–1–yloxy–skupinu $-OCH_2CH=CH_2$,
c) THF znamená tetrahydrofuran,
d) DMF znamená dimethylformamid,
e) Meldrumova kyselina znamená 2,2–dimethyl–1,3–dioxan–4,6–dion,
f) odpaření rozpouštědel se provádí za sníženého tlaku,
g) EtOAc znamená ethylacetát,
h) EEDQ znamená N–ethoxykarbonyl–2–ethoxy–1,2–dihydrochinolin,
i) DMSO znamená dimethylsulfoxid,
j) DCCI znamená dicyklohexylkarbodiimid a
k) polohy píků v nukleárních magnetickorezonančních spektrech stanovených v DMSO–d_6 a d_4–kyselině octové se mění v závislosti na poměru DMSO/kyselina octová.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–5–hydroxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová, dvojsodná sůl

K roztoku allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxy–5–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylátu (500 g, 072 mM) a 2,2–dimethyl–1,3–dioxan–4,6–dionu (Meldrumova kyselina, 829 mg, 5,75 mM) ve směsi DMF (8 ml) a THF (4 ml) se pod atmosférou argonu přidá tetrakis-(trifenylfosfin)paladium (83 mg, 0,072 mM). Tento roztok se potom míchá pod argonovou atmosférou za nepřístupu světla po dobu dvou hodin. Roztok se zředí diethyletherem (40 ml) a rezultující sraženina se odstředí, načež se supernatant odstraní. Získaný produkt se promyje resuspendováním v etheru a následným odstředěním a nakonec se vysuší za vysokého vakua. Surový produkt se rozpustí ve vodě (10 ml) a pH získaného roztoku se nastaví na 6,8 hydrogenuhličitanem sodným. Po zfiltrování se filtrát chromatografuje na pryskyřici Diaion CHP20P, načež se z odpovídajících sloučených frakcí izoluje požadovaný produkt.

Výtěžek: 66 %.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_6) hodnoty delta 1,18 (d, 6H), 1,82 (m, temná část, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,38 (kvintet, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,82 (kvintet, 1H), 3,99 (kvintet, 1H), 4,19 (dd + m, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,65 (t, 1H).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem

Allyl–3–allyloxy–5–aminobenzoát

Kyselina 3–hydroxy–5–nitrobenzoová (3,9 g, 21,3 mM) se rozpustí v DMF (55 ml), načež se k získanému roztoku za míchání přidá bezvodý uhličitan draselný (11,78 g, 76,6 mM). Ke směsi

se přilije allylbromid (5,4 ml, 62,4 mM) a získaná směs se míchá při okolní teplotě po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo se odstraní odpařením, zbytek se vyjme vodou, pH se nastaví na hodnotu 5,5 a produkt se extrahuje ethylacetátem. Sloučené extrakty se promyjí vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného, vodou a solankou a vysuší nad síranem hořečnatým. Zbytek po odpaření se chromatografuje na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí benzínu a ethylacetátu v objemovém poměru 10:1, načež se z odpovídajících frakcí izoluje allyl–3–allyloxy–5–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,66 (dt, 2H), 4,87 (dt, 2H), 5,31–5,52 (m, 4H), 5,94–6,14 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,46 (t, 1H),

výtěžek: 5,94 g (90 %),
hmotové spektrum (chemická ionizace): 264 $(MH)^+$.

Výše uvedený ester (2 g, 7,6 mM) se rozpustí v ethylacetátu (15 ml) a tento roztok se pod argonovou atmosférou přidá k suspenzi dihydrátu chloridu cínatého (13,7 g, 61 mM) v ethylacetátu zahřívané na teplotu varu pod zpětným chladičem. Získaná směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin, načež se ochladí a nalije do směsi amoniaku (0,88,20 ml) a vody (20 ml). Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se ještě třikrát extrahuje ethylacetátem. Sloučené extrakty se promyjí zředěným roztokem amoniaku, vodou a solankou a vysuší nad síranem hořečnatým, načež se odpaří, přičemž se jako zbytek získá allyl–3–allyloxy–5–aminobenzoát ve formě žlutého oleje.

Výtěžek: 1,53 g (86 %)

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,60 (šir., 2H), 4,53 (dt, 2H), 4,78 (dt, 2H), 5,25–5,44 (m, 4H), 5,96–6,12 (m, 2H), 6,43 (dt, 1H), 7,00 (m, 2H),

hmotové spektrum (chemické ionizace): 233 $(MH)^+$.

Příprava pyrrolidin–4–ylthioacetátu s bočním řetězcem

Cyklohexylaminová sůl 4–acetylthio–1–allyloxykarbonyl–2–karboxypyrrolidinu (5,6 g, 15 mM) se suspenduje v ethylacetátu a získaná suspenze se postupně protřepe s 2M kyselinou chlorovodíkovou (20 ml a 10 ml), vody a solanky, načež se ethylacetátová vrstva vysuší nad síranem hořečnatým. Po odpaření se získá volná kyselina. Vilsmeierovo činidlo se připraví reakcí dimethylformamidu (0,51 ml, 6,6 mM) v dichlormethanu (20 ml) pod argonovou atmosférou s oxalylchloridem (0,52 ml, 6 mM) v dichlormethanu (5 ml) po dobu 30 minut. K reakční směsi se v jediné porci přidá 4–acetylthio–1–allyloxykarbonyl–2–karboxypyrrolidin (1,64 g, 6 mM) v dichlormethanu (7 ml) a potom ještě N–methylmorfolinu (0,79 ml, 7,2 mM) v dichlormethanu (3 ml) a v míchání se pokračuje po dobu 30 minut při teplotě –10 °C. Po ochlazení na teplotu –20 °C se po kapkách přidá allyl–3–allyloxy–5–aminobenzoát (1,39 g, 5,9 mM) a N–methylmorfolin (0,79 ml, 7,2 mM), které jsou rozpuštěny v dichlormethanu (15 ml). Teplota se ponechá stoupnout na 0 °C a reakční směs se ponechá stát po dobu 18 hodin. Po zředění dichlormethanem (100 ml) se směs promyje 2M HCl, vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vysuší nad síranem hořečnatým. Surový produkt získaný po odpaření se chromatografuje na silikagelu za použití koncentračního gradientu benzínu v dichlormethanu (3:1 až 2:1), načež se z odpovídajících frakcí eluátu získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxy–5–karbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát ve formě gumovitého produktu.

Výtěžek: 2,37 g (81 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,32 (s, 3H), 2,58 (šir., 2H), 3,39 (dd, 1H), 4,03 (kvintet, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,55 (t, temná část, 1H), 4,58 (dt, 2H), 4,68 (dt, 2H), 4,81 (dt, 2H), 5,23–5,49 (m, 6H), 5,84–6,15 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,66 (t, 1H), 9,10 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy, +ve): 511 $(M + Na)^+$.

Konverze na pyrrolidin–4–ylthioly

(2S,4S)–4–acetylthio–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxy–5–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)-pyrrolidin (1,89 g, 3,9 mM) se rozpustí v allylalkoholu (25 ml) a získaný roztok se propláchne argonem. Přidá se 1M roztok hydroxidu sodného (4 ml, 4 mM) a směs se míchá při okolní teplotě po dobu 2 hodin, načež se odpaří k suchu. Zbytek se vyjme ethylacetátem (100 ml), promyje 2M HCl, vodou, hydrogenuhličitanem sodným a solankou, načež se vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž se získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxy–5–allyloxy-karbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthiol ve formě gumovitého produktu.

Výtěžek: 1,57 g, 76 %.

Tento surový produkt byl použit v následujícím reakčním stupni.

Příprava chráněných karbapenemů

Roztok allyl–(1R,5R,6S,8R)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methyl–2–difenylfosforyloxykarbapenem–3–karboxylátu (1,5 g, 3 mM) se rozpustí v bezvodém acetonitrilu (18 ml) pod argonovou atmosférou, přičemž acetonitril je ochlazen na teplotu –20 °C. Přidá se diisopropylethylamin (0,63 ml, 3,6 mM), načež se po kapkách přidá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxy–5–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–yl–thiol (1,57 g, 3,5 mM) v acetonitrilu (12 ml). Reakční směs se potom přechovává při teplotě –20 °C po dobu 3 dnů. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se přečistí středotlakou chromatografií na silikagelu za použití koncentračního elučního gradientu eluční soustavy dichlormethan/ethylacetát 40:60 až 70:30, načež se z odpovídajících frakcí eluátu izoluje allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxy–5–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát ve formě gumovitého produktu.

Výtěžek: 1,25 (60 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,23 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 2,65 (šir., 2H), 3,26, 3,31 (dd superponující m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,79 (kvintet, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,19–4,29 (m, 2H), 4,50–4,78 (m, 9H), 5,19–5,46 (m, 8H), 5,83–6,12 (m, 4H), 7,36 (šir. s, 1H), 7,64 (m, 2H), 9,00 (šir., 1H).

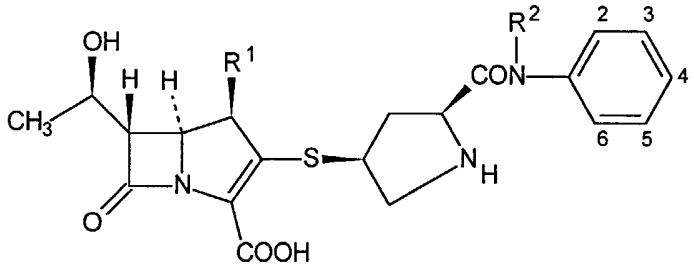
Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 696 $(MH)^+$, 718 $(M+ Na)^+$.

Allyl–(1R,5R,6S,8R)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methyl–2–difenylfosforyloxykarbapenem–3–karboxylát se připraví následujícím způsobem.

K roztoku allyl–(1R,5S,6S,8R)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methyl–2–oxokarbapenem–3–karboxylátu (2,66 mmolu) /připraveného in situ z allyl–2–diazo–3–oxo–4–methyl–4–(3–(1–hydroxyethyl)–2–oxoazetidin–4–yl)butanoátu a oktanoátu rhodia: viz například EP–A–208889/ a diisopropylethylaminu (1,1 ekvivalentu) v acetonitrilu se při teplotě 0 °C a pod atmosférou argonu po kapkách přidá difenylchlorfosfát (1,1 ekvivalentu). Roztok se míchá při okolní teplotě po dobu 30 minut za vzniku odpovídajícího 2–difenylfosforyloxykarbapenemu.

V následujících příkladech provedení se připraví sloučeniny, jejichž chemická struktura je patrná z následující tabulky.

Tabulka



Příklad	Poloha fenylového substituentu					R^1	R^2
	2	3	4	5	6		
2	H	COOH	Cl	H	H	Me	H
3	H	COOH	H	H	Cl	Me	H
4	H	COOH	H	H	H	Me	H
5	H	COOH	H	H	SO_2CH_3	Me	H
6	H	COOH	F	H	H	Me	H
7	H	COOH	H	H	F	Me	H
8	F	COOH	F	H	H	Me	H
9	H	COOH	COOH	H	H	Me	H
10	H	COOH	OH	H	H	Me	H
11	H	COOH	H	COOH	H	Me	H
12	H	COOH	H	H	H	Me	H
13	H	COOH	H	$CONH_2$	H	Me	H
14	H	COOH	H	H	$CONH_2$	Me	H
15	$CONMe_2$	COOH	H	H	H	Me	H
16	H	COOH	H	$NHCOCH_3$	H	Me	H
17	H	COOH	$NHCOCH_3$	H	H	Me	H
18	H	COOH	H	$NHSO_2Me$	H	Me	H
19	H	COOH	H	SO_3H	H	Me	H
20	H	COOH	H	H	H	H	H
21	H	COOH	H	CN	H	Me	H
22	H	COOH	H	OMe	H	Me	H
23	H	COOH	H	H	SOMe	Me	H
24	H	COOH	H	SO_2Me	H	Me	H
25	H	COOH	H	CF_3	H	Me	H
26	H	COOH	H	H	OMe	Me	H
27	H	COOH	OMe	H	H	Me	H
28	OMe	COOH	H	H	H	Me	H
29	H	COOH	H	H	Me	Me	H
30	H	COOH	Me	H	H	Me	H
31	H	COOH	H	Me	H	Me	H
32	H	COOH	H	–COOMe	H	Me	H
33	H	COOH	F	H	F	Me	H
34	H	COOH	OMe	H	OMe	Me	H
35	H	COOH	H	H	CN	Me	H
36	H	COOH	H	F	H	Me	H
37	H	COOH	H	H	H	Me	Me

Příklad 2

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4-chlorfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová ve formě dvojsodné soli se připraví za použití obecného postupu popsaného v příkladu 1 s výjimkou spočívající v tom, že po přidání paladiového katalyzátoru se roztok mírně zahřívá až k rozpuštění katalyzátoru, načež se míchá pod argonovou atmosférou za nepřístupu světla po dobu jedné hodiny. Přidá se roztok 2-ethylhexanoátu sodného v THF a sloučené roztoky se nalijí za intenzivního míchání do THF. Rezultující sraženina se odstředí a supernatant se odstraní. Produkt se dvakrát promyje resuspendováním v THF a následným odstředěním a nakonec se vysuší za vysokého vakua, přičemž se získá požadovaný produkt.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO-d_6 + kyselina octová-d_6) hodnoty delta 1,17 (d, 6H), 1,85 (m, temná část, 1H), 2,73 (m, temná část, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,78 (kvintet, 1H), 3,99 (t, 1H), 4,11 (t, 1H), 4,18 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 532/534 $(MH)^+$, (Na-sůl)$^+$, 554/556 (Na_2-sůl)$^+$.

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 2-chlor-5-nitrobenzoová se allyluje za použití postupu, který je v podstatě shodný s postupem podle příkladu 1, s výjimkou spočívající v tom, že finálním extrakčním rozpouštědlem je toluen, přičemž se získá allyl-2-chlor-5-nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,89 (dt, 2H), 5,33-5,51 (m, 2H), 5,96-6,15 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,72 (d, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 241/243 M^+, 259/261 $(M+ NH_4)^+$.

Dihydrát chloridu cínatého se zahřívá v ethanolu na teplotu varu pod zpětným chladičem a pod argonovou atmosférou až do okamžiku, kdy se všechen rozpustí. Topná lázeň se odstaví a přilije se výše uvedená nitro-sloučenina v ethanolu. V zahřívání na teplotu varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě po dobu 3 hodin, směs se ochladí a rozpouštědla se odstraní. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a k získanému roztoku se přidá amoniak (0,88) až do alkalické reakce. Organická fáze se dekantuje a tím oddělí od vysrážených solí cínu a zbylá kaše se obdobně reextrahuje větším množstvím rozpouštědla. Sloučené organické fáze se potom promyjí zředěným amoniakem, vodou a solankou, načež se vysuší nad síranem hořečnatým. Po odpaření se získá allyl-5-amino-2-chlorbenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,74 (šir., 2H), 4,81 (dt, 2H), 5,27-5,47 (m, 2H), 5,93-6,13 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,24 (d, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 212/214 M^+, 229/231 $(M + NH_4)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem postupem podle příkladu 1, přičemž po přečištění chromatografií za použití koncentračního elučního gradientu dichlormethan/diethylether 100:0 až 95:5 se získá (2S,4S)-1-allyloxykarbonyl-2-(3-allyloxykarbonyl-4-chlorfenylkarbamoyl)-pyrrolidin-4-ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,33 (s, 3H), 2,57 (šir., 2H), 3,39 (dd, 1H), 4,03 (kvintet, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,55 (t, 1H), 4,66 (dt, 2H), 4,83 (dt, 2H), 5,24–5,47 (m, 4H), 5,85–6,02 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 9,32 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 467/469 $(MH)^+$, 489/491 $(M + Na)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje na thiol a kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 1, přičemž po přečištění chromatografií za použití elučního gradientu od dichlormethanu do ethylacetátu se získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–4–chlorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,24 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 2,65 (šir., 2H), 3,25 (dd superponující m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,80 (kvintet, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,20–4,31 (dd superponující kvintet, 2H), 4,52 (t, 1H), 4,51–4,76 (m, 4H), 4,83 (dt, 2H), 5,20–5,47 (m, 6H), 5,85–6,11 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 674/676 $(MH)^+$, 696/698 $(M + Na)^+$.

Příklad 3

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(5–karboxy–2–chlorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvojsodné soli se připraví za použití postupu popsaného v příkladu 2.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_6) hodnoty delta 1,16 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,82 (m, temná část, 1H), 2,70 (dd superponující m, 2H), 3,22 (dd, 1H), 3,35–3,60 (superponující m, 3H), 3,95–4,08 (superponující m, 2H), 4,16 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 532/534 $(MN)^+$, $(Na–sůl)^+$, 554/556 $(Na_2–sůl)^+$.

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 4–chlor–3–nitrobenzoová se allyluje postupem, který je v podstatě shodný s postupem podle příkladu 1, za vzniku allyl–4–chlor–3–nitrobenzoátu.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,86 (d, 2H), 5,31–5,48 (m, 2H), 5,94–6,13 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 241/243 M^+, 259/261 $(M + NH_4)^+$.

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 2 se získá allyl–3–amino–4–chlorbenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,08 (šir., 2H), 4,79 (dt, 2H), 5,25–5,44 (m, 2H), 5,92–6,11 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 212/214 M^+, 229/231 $(M + NH_4)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem podle příkladu 1, přičemž se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu dichlormethan/diethylether 100:0 až 95:5) získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(5–allyloxykarbonyl–2–chlorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,32 (s, 3H), 2,56 (šir., 1H), 2,66 (šir., 1H), 3,43 (dd, 1H), 4,04 (kvintet, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,41 (t, 1H), 4,66 (dt, 2H), 4,82 (dt, 2H), 5,21–5,45 (m, 4H), 5,84–6,11 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 9,00 (d, 1H), 9,08 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 467/469 $(MH)^+$, 489/491 $(M + Na)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje na thiol a kondenzuje s karbapenemfosfitem podle příkladu 1, přičemž se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu do ethylacetátu se získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(5–allyloxykarbonyl–2–chlorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methyl–karbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,23 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 2,65 (šir., 2H), 3,24 (dd superponující m, 2H), 3,88 (kvintet, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,19–4,30 (dd superponující kvintet), 4,60 (t, 1H), 4,67 (m, 4H), 4,82 (dt, 2H), 5,18–5,45 (m, 6H), 5,82–6,01 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,98 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 674/676 $(MH)^+$, 696/698 $M + Na)^+$.

Příklad 4

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvojsodné soli se připraví za použití postupu podle příkladu 2 s výjimkou spočívající v tom, že se použije směs DMSO a THF.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,18 (d, 6H), 1,94 (m, temná část, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,40 (kvintet, 1H), 3,66 (dd, 1H), 3,89 (kvintet, 1H), 3,99 (t, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,27 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,27 (s, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 489 $(MH)^+$, (Na–sůl)$^+$, 520 (Na_2–sůl)$^+$.

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 3–nitrobenzoová se allyluje postupem, který je v podstatě shodný s postupem podle příkladu 1, s výjimkou spočívající v tom, že finálním extrakčním rozpouštědlem je diethylether, přičemž se získá allyl–3–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,88 (d, 2H), 5,33–5,49 (m, 2H), 5,96–6,17 (m, 1H), 7,66 (t, 1H), 8,41 (td, 2H), 8,88 (t, 1H).

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 2 s výjimkou spočívající v tom, že rozpouštědlem je methanol, se získá allyl–3–aminobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,38 (šir., 2H), 4,79 (dt, 2H), 5,24–5,44 (m, 2H), 5,93–6,09 (m, 1H), 6,86 (dm, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,45 (dt, 1H).

Příprava pyrrolidin–4–ylthioacetátu s bočním řetězcem

(2S,4S)–4–Acetylthio–1–allyloxykarbonyl–2–karboxypyrrolidin (2,54 g, 9,3 mM), allyl–3–aminobenzoát (1,5 g, 8,5 mM) a 2–ethoxy–1–ethoxykarbonyl–1,2–dihydrochinolin (2,72 g, 11 mM) se rozpustí v toluenu (50 ml) a míchá po dobu 18 hodin při okolní teplotě. Reakční směs se potom zředí ethylacetátem (150 ml) a promyje 2M kyselinou chlorovodíkovou (3 krát 30 ml), vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou. Po vysušení nad síranem hořečnatým a odpaření se získá (2S,4S)–4–acetylthio–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin ve formě gumovitého produktu, který je dostatečně čistý pro další reakční stupeň.

Výtěžek: 3,7 g (100 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,32 (s, 3H), 2,60 (šir., 2H), 3,40 (dd, 1H), 4,03 (kvintet, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,66 (dm, 2H), 4,82 (dt, 2H), 5,23–5,46 (m, 4H), 5,86–6,12 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,07 (t, 1H), 9,18 (šir., 1H).

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje na thiol a kondenzuje s karbapenemfosfátem podle příkladu 1, přičemž se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu do ethylacetát/dichlormethan 1:1 získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allylkarbonyl–2–(3–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methyl-karbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,24 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 2,64 (šir., 2H), 3,26, 3,28 (dd superponující m, 2H), 3,48 (šir., 2H), 3,81 (kvintet, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,22–4,32 (m, 2H), 4,54 (t, 1H), 4,62–4,75 (m, 4H), 4,82 (m, 2H), 5,19–5,45 (m, 8H), 5,82–6,10 (m, 4H), 7,41 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,92 (dm, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,98 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 640 $(MH)^+$, 662 $(M + Na)^+$.

Příklad 5

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–6–methansulfonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvojsodné soli se připraví z vhodně chráněného karbapenemu postupem popsaným v příkladu 1.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DSMO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,20 (d, 6H), 1,99 (kvintet, 1H), 2,75 (m, temná část, 1H), 2,87 (dd, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,25 (dd, temná část, 1H), 3,44 (kvintet, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,75 (kvintet, 1H), 4,03 (kvintet, 1H), 4,16–4,23 (m, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 9,00 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 554 $(MH)^+$, $(Na–sůl)^+$, 598 $(Na_2–sůl)^+$.

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 4–methansulfonyl–3–nitrobenzoová se allyluje postupem, který je v podstatě shodný s postupem podle příkladu 1 s výjimkou spočívající v tom, že se surový produkt přečistí chromatograficky na silikagelu za použití elučního gradientu od dichlormethanu do dichlormethan/diethylether 9:1, přičemž se získá allyl–4–methansulfonyl–3–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,45 (s, 3H), 4,90 (dt, 2H), 5,30–5,49 (m, 2H), 5,96–6,12 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,40–8,46 (m, 2H).

Redukcí podle příkladu 1 s výjimkou spočívající v tom, že rozpouštědlem je methanol, se získá allyl–3–amino–4–methansulfonylbenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,07 (s, 3H), 4,82 (dt, 2H), 5,05 (šir., 2H), 5,29–5,44 (m, 2H), 5,95–6,11 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,81 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 256 $(MH)^+$, 273 $(M + NH_4)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem podle příkladu 1, přičemž se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu dichlormethan/diethylether od 100:0 do 90:10 získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(5–allyloxykarbonyl–2–methansulfonylfenylkarbamoyl)-pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,31 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,51 (dd, 1H), 4,00–4,18 (m, 2H), 4,53 (dd, 1H), 4,65 (2m, 2H), 4,87 (dt, 2H), 5,23–5,47 (m, 4H), 5,83–6,13 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 9,09 (šir.s, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 511 $(MH)^+$, 533 $(M + Na)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje na thiol a kondenzuje s karbapenemfosfátem podle příkladu 1, přičemž se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu do ethylacetátu získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(5–allyloxykarbonyl–2–methansulfonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methyl-karbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,21 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,75 (šir., 1H), 3,08 (s, 3H), 3,23 (dd superponující m, 2H), 3,55 (dd, 1H), 3,85–4,08 (m, 2H), 4,19–4,28 (m, 2H), 4,53–4,68 (m, 5H), 4,86 (dt, 2H), 5,17–5,47 (m, 6H), 5,79–6,12 (m, 3H), 7,92 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 9,16 (šir. s, 1H), 10,41 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 718 $(MH)^+$, 740 $(M + Na)^+$.

Příklad 6

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–4–fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová.

K roztoku allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1'–allylkarbonyl–2'–(3–allylkarbonyl–4–fluorfenyl-karbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylátu (199 mg, 0,3 mM) a 2,2–dimethyl–1,3–dioxan–4,6–dionu (Meldrumova kyselina, 259 mg, 1,8 mM) v DMF (1,5 ml) se pod atmosférou argonu přidá tetrakis(trifenylfosfin)paladium (10 mg, 0,990 mM) v THF (0,1 ml). Získaný roztok se míchá pod atmosférou argonu po dobu 2 hodin, načež se přidá tetrakis(trifenylfosfin)paladium (5 mg, 0,0045 mM) v THF (0,1 ml). Po 30 minutovém míchání se přidá THF (3 ml) a ether (9 ml), načež se vyloučený pevný produkt odfiltruje, promyje etherem (9 ml) a vysuší za vysokého vakua, přičemž se získá požadovaný produkt.

Výtěžek: 72 mg (49 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,30 (d, 6H), 2,00 (m, temná část, 1H), 2,91 (m, temná část, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 3,55 (dq, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,32 (dd, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 494 $(MH)^+$, 516 $(M + Na)^+$.

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Allyl–5–amino–2–fluorbenzoát

Kyselina 2–fluor–5–nitrobenzoová (4,16 g, 22,5 mM) se rozpustí v DMF (45 ml) a k získanému roztoku se za míchání přidá bezvodý uhličitan draselný (4,65 g, 33,7 mM). Přilije se allylbromid (2,38 ml, 28,1 mM) a směs se míchá po dobu 18 hodin při okolní teplotě, načež se nalije do vody (450 ml) a extrahuje diethyletherem (3 x 100 ml). Sloučené extrakty se vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž se získá žlutý olej (5,4 g). Tento olej se chromatograficky přečistí na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 12,5:87,5), načež se z odpovídajících frakcí eluátu izoluje allyl–2–fluor–5–nitrobenzoát.

Výtěžek: 4,64 g (92 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,89 (d, 2H), 5,30–5,50 (m, 2H), 5,90–6,10 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 8,38–8,46 (m, 1H), 8,86 (dd, 1H).

Hmotové spektrum (EI): 226 $(MH)^+$; (chemická ionizace): 225 M^+, 243 $(M + NH_4)^+$.

Výše uvedený ester (2,47 g, 10,97 mM) se rozpustí v methanolu (40 ml) a k získanému roztoku se přidá dihydrát chloridu cínatého (9,89 g, 43,76 mM) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (9 ml), přičemž se tento přídavek provádí za míchání a za udržování teploty v rozmezí 5 až 15 °C. Směs se potom míchá přes noc při okolní teplotě, načež se nalije do vody (200 ml) a neutralizuje pevným hydrogenuhličitanem sodným (17,6 g) na hodnotu pH 6. Směs se potom extrahuje chloroformem (3 x 200 ml), sloučené extrakty se vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž se získá allyl–5–amino–2–fluorbenzoát ve formě žlutého oleje.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,60 (šir. s, 2H), 4,82 (dt, 2H), 5,25–5,48 (m, 2H), 5,93–6,12 (m, 1H), 6,78 (ddd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H).

Hmotové spektrum (EI): 195 M^+, (chemická ionizace): 196 $(MH)^+$, 213 $(M + NH_4)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem podle příkladu 1. Produkt se přečistí chromatograficky na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 42,5:57,5, přičemž se získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–4–fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,32 (s, 3H), 2,50–2,70 (šir. s, 2H), 3,40 (d, 1H), 3,98–4,20 (m, 2H), 4,56 (t, 1H), 4,67 (dt, 2H), 4,86 (dt, 2H), 5,20–5,50 (m, 4H), 5,83–6,12 (m, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,80–7,89 (m, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,90–9,40 (šir., s. 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 451 $(MH)^+$, 473 $(M + Na)^+$.

Konverze na pyrrolidin–4–ylthiol

(2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–4–fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–thioacetát (1,33 g, 2,96 mM) se rozpustí v allylalkoholu (30 ml) a roztok se propláchne argonem.

Přidá se 1M hydroxid sodný (3,1 ml, 3,1 mM) a směs se míchá při okolní teplotě po dobu 30 minut, načež se přidá kyselina octová (0,3 ml) a směs se míchá po dobu dalších 5 minut, načež se odpaří k suchu. Zbytek se vyjme ethylacetátem (60 ml), promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (60 ml) a solankou, vysuší se nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž se (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–4–fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthiol získá ve formě gumovitého produktu.

Výtěžek: 1,07 g (89 %).

Tento surový produkt se použije jako takový v následujícím reakčním stupni.

Uvedený thiol se kondenzuje s karbapenemfosfátem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a dichlormethanu v poměru 75:25 získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4S')–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(3–karboxy–4–fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,24 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 2,40–2,80 (šir., 2H), 3,24–3,28 (m, 2H), 3,40–3,58 (šir., 1H), 3,80 (dq, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,19–4,33 (m, 2H), 4,53 (t, 1H), 4,59–4,77 (m, 4H), 4,77–4,88 (m, 2H), 5,17–5,50 (m, 6H), 5,80–6,13 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H), 7,82–7,95 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,70–9,20 (šir. s, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 658 $(MH)^+$.

Příklad 7

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(5–karboxy–2–fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová se připraví z vhodně chráněného karbapenemu postupem podle příkladu 6.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,30 (d, 6H), 1,84 (m, 1H), 2,80–2,93 (m, 2H), 3,36 (dd, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,66 (dd, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,09 (dq, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,31 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,90 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 494 $(MH)^+$, 516 $(M + Na)^+$.

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Allyl–3–amino–4–fluorbenzoát

Kyselina 4–fluor–3–nitrobenzoová se allyluje postupem podle příkladu 6, přičemž se získá allyl–4–fluor–3–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,87 (dt, 2H), 5,48–5,32 (m, 2H), 5,95–6,14 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 8,30–8,38 (m, 1H), 8,76 (dd, 1H).

Hmotové spektrum (EI): 225 M^+, (chemická ionizace): 225 M^+, 243 $(M + NH_4)^+$.

Výše uvedený produkt se redukuje postupem, který je v podstatě shodný s postupem podle příkladu 2, s výjimkou spočívající v tom, že se jako rozpouštědlo použije methanol. Získá se allyl–3–amino–4–fluorbenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,70 (šir., 2H), 4,79 (dt, 2H), 5,25–5,44 (m, 2H), 5,96–6,09 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,41–7,54 (m, 2H).

Hmotové spektrum (EI): 195 M^+, (chemická ionizace): 196 $(MH)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění produktu na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 50:50 získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(5–allyloxykarbonyl–2–fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,33 (s, 3H), 2,62 (šir., 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,98–4,20 (m, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,67 (dt, 2H), 4,82 (dt, 2H), 5,2–5,5 (m, 4H), 5,08–6,15 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,83 (ddd, 1H), 8,97 (dd, 1H), 9,27 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (EI): 451 $(MH)^+$, (chemická ionizace): 451 $(MH)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje na thiol, kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 6 a produkt se chromatograficky přečistí za použití elučního činidla tvořeného acetátem, přičemž se z odpovídajících frakcí eluátu izoluje allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(5–allyloxykarbonyl–2–fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,90 (m, temná část, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,83–4,03 (m, 2H), 4,09 (dd, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,53–4,65 (m, 4H), 4,80 (dt, 2H), 5,05–5,43 (m, 6H), 5,73–5,98 (m, 2H), 5,98–6,09 (m, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,78 (šir. s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,62 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 658 $(MH)^+$, 68 $(M + Na)^+$.

Příklad 8

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–2,4–difluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová se připraví s vhodně chráněného karbapenemu postupem podle příkladu 7.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,29 (d, 6H), 1,94–1,99 (m, temná část, 1H), 2,81–3,07 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,92 (q, 1H), 4,10 (dq, 1H), 4,29–4,38 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 8,07 (m, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 512 $(MH)^+$, 534 $(M + Na)^+$.

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Allyl–3–amino–2,6–difluorbenzoát

Kyselina 2,6–difluor–3–nitrobenzoová se allyluje postupem podle příkladu 6, přičemž se získá allyl–2,6–difluor–3–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,90 (dt, 2H), 5,35–5,50 (m, 2H), 5,95–6,03 (m, 1H), 7,09–7,27 (ddd, 1H), 8,22–8,27 (ddd, 1H).

Hmotové spektrum (EI): 244 $(MH)^+$, (chemická ionizace): 261 $(M + NH_4)^+$.

Výše uvedený ester se redukuje postupem podle příkladu 2 s výjimkou spočívající v tom, že se jako rozpouštědlo použije methanol. Získá se allyl–3–amino–2,6–difluorbenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,86 (dt, 2H), 5,27–5,49 (m, 2H), 5,95–6,09 (m, 1H), 6,77–6,86 (m, 2H).

Hmotové spektrum (EI): 213 M^+, (chemická ionizace): 214 $(MH)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém čištění za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a hexanu v poměru 40:60 získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–2,4–difluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,32 (s, 3H), 2,60 (šir., 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,95–4,19 (m, 2H), 4,57 (t, 1H), 4,67 (dt, 2H), 4,86 (dt, 2H), 5,20–5,50 (m, 4H), 5,81–6,13 (m, 2H), 6,95 (ddd, 1H), 8,4 (ddd, 1H), 9,2 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 469 $(MH)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje na thiol a kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 6. Produkt se přečistí chromatograficky na silikagelu za použití elučního činidla tvořeného ethylacetátem, přičemž se získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(3–karboxy–2,4–difluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,26 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,80 (d, 1H), 2,62 (šir., 2H), 3,19–3,36 (m, 2H), 3,44 (dd, 1H), 3,08 (q, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,19–4,33 (m, 2H), 4,50–4,80 (m, 5H), 4,86 (dt, 2H), 5,17–5,50 (m, 6H), 5,82–6,10 (m, 3H), 6,95 (dt, 1H), 8,38 (dt, 1H), 9,00 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 676 $(MH)^+$, 698 $(M + Na)^+$.

Příklad 9

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3,4–dikarboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě trojsodné soli se připraví postupem podle příkladu 2 s výjimkou spočívající v tom, že se použije směs DMSO a THF.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,18 (d, 6H), 1,84 (m, temná část, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,02 (dd, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,40 (kvintet, 1H), 3,58 (dd, 1H), 3,83 (kvintet, 1H), 4,00 (kvintet, 1H), 4,20 (dd superponující m, 2H), 7,92 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,33 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 542 $(MH)^+$, (Na–sůl)$^+$, 564 (Na_2–sůl)$^+$.

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 2–karboxy–4–nitrobenzoová se allyluje postupem podle příkladu 1, přičemž se získá allyl–2–allyloxykarbonyl–4–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,85 (dt, 4H), 5,29–5,47 (m, 5H), 5,91–6,12 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,63 (d, 1H).

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 2 a přečištěním produktu středotlakou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu dichlormethan/diethylether od poměru 100:0 do poměru 90:10 se získá alkyl–2–allyloxykarbonyl–4–aminobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,94 (šir., 2H), 4,71–4,80 (m, 4H), 5,22–5,42 (m, 4H), 5,88–6,10 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,73 (d, 1H).

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem a po přečištění produktu středotlakou chromatografií na silikagelu za použití elučního gradientu od dichlormethanu do 20% diethyletheru v dichlormethanu se získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3,4–diallyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,32 (s, 3H), 2,59 (šir., 2H), 3,37 (dd, 1H), 4,03 (kvintet, 1H), 4,12 (dd, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,77 (t, 4H), 5,25–5,42 (m, 6H), 5,84–6,11 (m, 3H), 7,79 (m, 3H), 9,52 (šir. 1H).

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje na thiol, který se kondenzuje bez dalšího čištění s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 1, načež se po přečištění produktu středotlakou chromatografií na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 3:2 získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(3,4–diallyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,24 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 2,62 (šir., 2H), 3,26 (dd superponující m, 2H), 3,47 (šir. 1H), 3,81 (kvintet, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,19–4,29 (superponující m, 2H), 4,53 (t, 1H), 4,62–4,82 (m, 8H), 5,19–5,44 (m, 8H), 5,84–6,07 (m, 4H), 7,82 (s, 3H), 9,30 (šir., 1H).

Příklad 10

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–4–hydroxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová se připraví postupem podle příkladu 1 s výjimkou spočívající v tom, že surová kyselina má postačující čistotu a není tedy zapotřebí jí chromatograficky čistit.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,17 (d, 6H), 1,95 (m, temná část, 1H), 2,87 (m, temná část, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,42 (dt, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,99–4,05 (m, 2H), 4,22 (dd, 1H), 4,33 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 492 $(MH)^+$, 514 $(M + Na)^+$.

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 2–hydroxy–5–nitrobenzoová se allyluje postupem, který je v podstatě shodný s postupem podle příkladu 1, s výjimkou spočívající v tom, že finálním extrakčním rozpouštědlem je diethylether. Získá se allyl–2–allyloxy–5–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,82 (m, 4H), 5,26–5,55 (m, 4H), 5,97–6,13 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H).

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 2 s výjimkou spočívající v tom, že rozpouštědlem je methanol a že se zalkalizování použije roztok hydrogenuhličitanu sodného, se získá allyl–2–allyloxy–5–aminobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,23 (šir., 2H), 4,53 (dt, 2H), 4,79 (d, 2H), 5,21–5,49 (m, 4H), 5,93–6,14 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,16 (d, 1H).

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití gradientu dichlormethan/diethylether od poměru 100:0 do poměru 85:15 získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(4–allyloxy–3–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,33 (s, 3H), 2,56 (šir. 2H), 3,39 (dd, 1H), 4,01 (kvintet, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,52 (t, 1H), 4,60 (dt, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,81 (dt, 2H), 5,23–5,51 (m, 6H), 5,85–6,13 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,97 (šir., 1H).

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje na thiol a kondenzuje s karbapenemfosfátem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu do ethylacetátu získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(4–allyloxy–3–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,24 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 2,57 (šir., 2H), 3,25, 3,28 (dd superponující kvintet, 2H), 3,47 (šir., 1H), 3,78 (kvintet, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,18–4,27 (dd superponující m, 2H), 4,51 (t, 1H), 4,58–4,79 (m, 6H), 4,79 (dt, 2H), 5,19–5,51 (m, 8H), 5,83–6,12 (m, 4H), 6,93 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,88 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 696 $(MH)^+$, 718 $(M + Na)^+$.

Příklad 11

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3,5–dikarboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová se připraví za použití postupu podle příkladu 1 s výjimkou spočívající v tom, že získaná surová kyselina má postačující čistotu a není jí tedy zapotřebí chromatograficky čistit.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,15 (d, 6H), 1,77 (m, temná část, 1H), 2,69 (m, temná část, 1H), 2,85 (m, temná část, 1H), 3,19 (dd, 1H), 3,33–3,51 (m, 2H), 3,71 (kvintet, 1H), 3,94 (kvintet, 1H), 4,03 (t, 1H), 4,14 (dd, 1H), 8,18 (t, 1H), 8,45 (d, 2H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 520 $(MH)^+$, 542 $(M + Na)^+$.

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 3–karboxy–5–nitrobenzoová se allyluje postupem, který je v podstatě shodný s postupem podle příkladu 1, přičemž se získá allyl–3–allyloxykarbonyl–5–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,89–4,93 (m, 4H), 5,33–5,50 (m, 4H), 5,97–6,17 (m, 2H), 9,00 (t, 1H), 9,04 (d, 2H).

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 2 se získá allyl–3–allyloxykarbonyl–5–aminobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,91 (šir., 2H), 4,80–4,84 (m, 4H), 5,26–5,35 (m, 4H), 5,96–6,11 (m, 2H), 7,53 (d, 2H), 8,09 (t, 1H).

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem postupem podle příkladu 1, přičemž se získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3,5–diallyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,33 (s, 3H), 2,60 (šir., 2H), 3,40 (d, 1H), 4,03 (kvintet, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,58 (t, 1H), 4,65–4,70 (m, 2H), 4,83–4,87 (m, 4H), 5,24–5,47 (m, 6H), 5,84–6,16 (m, 3H), 8,39 (d, 2H), 8,45 (t, 1H), 9,36 (šir., 1H).

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje na thiol a kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 1, přičemž se získá (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(3,5–diallyloxykarbonylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,23 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 2,63 (šir., 2H), 3,25, 3,29 (dd superponující m, 2H), 3,49 (šir., 1H), 3,84 (kvintet, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,19–4,30 (m, 2H), 4,55 (t, 1H), 4,63–4,78 (m, 4H), 4,84 (d, 4H), 5,19–5,45 (m, 8H), 5,84–6,12 (m, 4H), 8,46 (s, 3H), 9,18 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 724 $(MH)^+$, 746 $(M + Na)^+$.

Příklad 12

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová

K roztoku 4–nitrobenzyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)–1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylátu (10 g, 12 mM) a Meldrumovy kyseliny (5,2 g, 36 mM) v THF (70 ml) se pod argonovou atmosférou a za nepřístupu světla přidá tetrakis(trifenylfosfin)paladium (1,4 g, 1,2 mM). Směs se míchá při okolní teplotě po dobu 30 minut. Reakční směs se potom zředí ethylacetátem (230 ml), načež se přidá k roztoku hydrogenuhličitanu sodného (1,5 g) v destilované vodě (200 ml). Přidá se 10% paladium na uhlí (4 g) a směs se hydrogenuje pod atmosférou vodíku po dobu 3 hodin. Hydrogenační katalyzátor se odfiltruje, filtrát se extrahuje ethylacetátem (2 x 100 ml) a etherem (2 x 100 ml), načež se vodná fáze zahustí za sníženého tlaku na objem asi 250 ml. Tento roztok se rozdělí na dvě části a každá část se přečistí průchodem skrze 1 litrový sloupec pryskyřice HP20SS, přičemž se jako eluční činidlo použije voda. Čisté frakce se sloučí a lyofilizují, přičemž se získá požadovaná sloučenina ve formě bledě žlutého pevného produktu.

Výtěžek: 3,5 g.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta (polohy píků jsou závislé na přesném poměru obou rozpouštědel) 1,19 (d, 6H), 1,94 (dt, 1H),

2,97 (dt, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,42 (dt, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,94 (kvintet, 1H), 4,02 (kvintet, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,32 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,73 (dt, 1H), 7,88 (dm, 1H), 8,27 (t, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 498 (Na–sůl), 520 (di–Na–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 3–nitrobenzoová (50 g, 0,3 M) se allyluje postupem, který je obdobný s postupem popsaným v příkladu 1. Ke kyselině v bezvodém DMF (700 ml) se za míchání přidá pevný uhličitan draselný (82,7 g, 0,6 M). Proběhne mírná etotermní reakce a směs zhoustne. V průběhu 30 minut se přidá allylbromid (38,8 ml, 0,45 M) a směs se míchá přes noc. Po filtraci přes rozsivkovou zeminu se filtrát odpaří k suchu za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ether a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Etherová vrstva se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, solankou a vodou, vysuší a odpaří, přičemž se získá produkt ve formě žlutého oleje.

Výtěžek: 62 g.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) 4,85–4,92 (m, 2H), 5,27–5,5 (m, 2H), 5,97–6,2 (m, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,37–8,42 (dt, 1H), 8,48–8,54 (dq, 1H), 8,64 (t, 1H).

Tento olej se bez dalšího čištění redukuje na allyl–3–aminobenzoát (53 g) za použití chloridu cínatého a postupu popsaného v příkladu 6.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,6 (šir., 2H), 4,77–4,82 (dt, 2H), 5,24–5,44 (m, 2H), 5,96–6,1 (m, 1H), 6,83–6,88 (m, 1H), 7,17–7,25 (m, 1H), 7,35–7,47 (m, 2H).

Výše uvedený allyl–3–aminobenzoát (26,6 g, 0,15 M) se kondenzuje s 4–acetyl–1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)–2–karboxypyrrolidinem (55,2 g, 0,15 M) suspendováním v toluenu (750 ml) a přidáním EEDQ (44,5 g, 0,18 M). Směs se míchá přes noc, zředí se EtOAc (2 l) a promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou a solankou. Ethylacetátová fáze se vysuší a odpaří a zbytek se rekrystalizuje z ethanolu, přičemž se získá (2S,4S)–4–acetylthio–1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)–2–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidon.

Výtěžek: 67,7 g.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) 1,93 (kvintet, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,91–4,14 (m, 2H), 4,49 (kvintet, 1H), 4,81 (dd, 2H), 5,22 (dd, 2H), 5,2–5,44 (m, 2H), 5,95–6,10 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,66 (t, 2H), 7,8–7,93 (m, 2H), 8,18–8,3 (m, 2H), 10,31 (s, 1H).

Výše uvedený thioacetát (52,7 g, 0,1 M) se převede na thiol rozpuštěním v odplyněném allylalkoholu (1 l) a přidáním vodného roztoku hydroxidu sodného (2M, 50 ml) při teplotě 0 °C. Po třech hodinách se přidá vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (2M, 52,5 ml), rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a solanku. Ethylacetátová fáze se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Získaný thiol se použije v následujícím reakčním stupni bez dalšího čištění.

Roztok 4–nitrobenzyl–(1R,5R,6S,8R)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methyl–2–difenylfosforyloxykarbapenem–3–karboxylátu (59,68 g, 0,1 M) v acetonitrilu (500 ml) a methylenchloridu (120 ml) se ochladí na teplotu –15 °C a k takto ochlazenému roztoku se zvolna přidá ethyldiisopropylamin (52,5 ml). Přidá se (2S,4S)–1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)–2–(3–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthiol (0,1 M) v acetonitrilu (400 ml) přičemž tento přídavek se provádí pod atmosférou argonu, načež se ponechá stát přes noc. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se

chromatografuje na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí methylenchloridu, ethylacetátu a acetonitrilu, načež se z odpovídajících frakcí izoluje 4–nitrobenzyl–(1R,5R,8R,2'S,4'S)–2–(1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)–2–(3–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)-pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát ve formě žlutého pevného produktu.

Výtěžek: 52,6 g.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6+CD_3OD) hodnoty delta 1,26 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 2,2–2,4 (m, 1H), 2,7–2,95 (m, 1H), 3,28–3,40 (m, 2H), 3,54–3,63 (m, 1H), 3,8 (t, 1H), 4,01–4,1 (q, 1H), 4,21–4,33 (m, 2H), 4,61 (dd, 1H), 4,73 (d, 2H), 5,17–5,45 (m, 6H), 5,93–6,11 (m, 1H), 7,37–8,22 (komplexní struktura dubletů a dublovaných dubletů, 12H).

Příklad 13

Odstranění ochranných skupin a hydrogenace se provádí postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 12, s výjimkou spočívající v tom, že se použije 4–nitrobenzyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–allyloxykarbonyl–5–karbamoylfenylkarbamoyl)–1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát (0,44 g). Po hydrogenaci se vodná vrstva lyofilizuje, přičemž se bez použití chromatografického přečištění na pryskyřici HP20SS získá kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–5–karbamoylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě pevného žlutého produktu.

Výtěžek: 125 mg.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,9 (d, 6H), 1,98–2,06 (m, 1H), 2,85–2,98 (m, 1H), 3,16–3,21 (m, 1H), 3,26 (dd, 1H), 3,43 (kvintet, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,91–3,97 (m, 1H), 4,0 (t, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,39 (t, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,33 (t, 1H), 8,44 (t, 1H).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 5–nitroisoftalová (5 g) se převede na mono–allylester za použití jednoho ekvivalentu allylbromidu (2 ml) a postupu popsaného v příkladu 1. Požadovaná kyselina (2,7 g) se z organické fáze extrahuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva obsahuje di–allylester (2,7 g). Mono–kyselina, tj. kyselina 3–allyloxykarbonyl–5–nitrobenzoová, se získá ve formě bílého pevného produktu.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,87 (d, 2H), 5,3–5,5 (q, 2H), 5,97–6,15 (m, 1H), 9,01 (t, 3H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 252 $(MH)^+$.

K roztoku výše uvedené kyseliny (1,5 g) se přidá DCCI 1,3 g) a N–hydroxysukcinimid (0,76 g) v methylenchloridu (50 ml) a směs se míchá při okolní teplotě po dobu 2 hodin. Bílý pevný produkt se odfiltruje a filtrát se odpaří k suchu. Aktivní ester se přečistí na silikagelu za použití elučního činidla tvořeného methylenchloridem, načež se rozpustí v methylenchloridu a k získanému roztoku se zavede plynný amoniak při teplotě 5 °C. Vyloučeným bílým produktem je 3–allyloxykarbonyl–5–nitrobenzenamid.

Výtěžek: 1,1 g.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 4,9 (dt, 2H), 4,88–4,93 (m, 2H), 6,03–6,11 (m, 1H), 7,83 (šir. s, 1H), 8,55 (šir. s, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,94 (t, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 268 $(M + NH_4)^+$.

3–Allyloxykarbonyl–5–nitrobenzamid (1 g) se redukuje chloridem cínatým postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 12, přičemž se získá 3–allyloxykarbonyl–5–aminobenzamid.

Výtěžek: 0,5 g.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 4,78 (dt, 2H), 5,2–5,8 (šir., 2H), 5,26–5,45 (m, 2H), 5,91–6,13 (m, 1H), 7,22 (šir. s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,59 (s, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 221 $(MH)^+$.

(2S,4S)–4–Acetylthio–1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)–2–karboxypyrrolidon (0,75 g) se převede na chlorid kyseliny a uvede v reakci s 3–allyloxykarbonyl–5–aminobenzamidem (0,45 g) postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 12. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití elučního činidla tvořeného ethylacetátem, přičemž se získá 4–acetylthio–1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)–2–(3–allyloxykarbonyl–5–karbamoylfenylkarbamoyl)pyrrolidin.

Výtěžek: 0,58 g.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 1,92–2,06 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,79–2,83 (m, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,97–4,12 (m, 2H), 4,49 (dd, 1H), 4,83 (dt, 2H), 5,19 (dd, 2H), 5,25–5,43 (m, 2H), 5,97–6,11 (m, 1H), 7,31 (šir. s, 2H), 7,54 (d, 2H), 8,04 (d, 2H), 8,12 (t, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,31 (t, 1H), 10,0 (s, 1H).

Thiol se získá z výše uvedeného thioacetátu postupem popsaným v příkladu 12.

Roztok 4–nitrobenzyl–(1R,5R,6S,8R)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methyl–2–difenylfosforyloxykarbapenem–3–karboxylátu (0,6 g) a (2S,4S)–1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)–2–(3–allylkarbonyl–5–aminokarbamoylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthiolu (0,48 g) v acetonitrilu (20 ml) se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 12. Po přečištění mžikovou chromatografií za použití eluční soustavy tvořené nejdříve samotným ethylacetátem a potom 5% roztokem methanolu v ethylacetátu se získá 4–nitrobenzyl–(1R,5R,6S,2'S,4'S)–2–(1–nitrobenzyloxykarbonyl)–2–(3–allyloxykarbonyl–5–karbamoylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát ve formě pevného žlutého produktu.

Výtěžek: 0,44 g.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 1,19–1,22 (d, 6H), 2,0–2,11 (m, 1H), 2,0–2,11 (m, 1H), 2,8–2,92 (m, 1H), 3,32 (dd, 1H), 3,42–3,62 (m, 62 (m, 2H), 3,92–4,2 (m, 2H), 4,31 (šir. d, 1H), 4,53 (q, 1H), 4,84 (d, 2H), 4,98–5–46 (m, 6H), 5,98–6,14 (m, 1H), 7,42–8,52 (komplexní struktura dubletů a dublovaných dubletů, 11H).

Příklad 14

Odstranění ochranných skupin a hydrogenace se provedou postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 12, s výjimkou spočívající v tom, že se použije p–nitrobenzyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–allyloxykarbonyl–6–karbamoylfenylkarbamoyl)–1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát. Po hydrogenaci se vodná vrstva podrobí lyofilizace, přičemž se získá kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–6–karbamoylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,3–1,38 (2xd, 6H), 2,0–2,11 (m, 1H), 2,85–2,96 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,53 (kvintet, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,94 (t, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,43 (t, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 9,12 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 541 (Na–sůl), 563 (di–Na–sůl).

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem.

Kyselina nitrotereftalová (6,33 g) v methylenchloridu (75 ml) a THF (15 ml se převede na chlorid mono–kyseliny za použití oxalylchloridu (2,63 ml), DMF (2,55 ml) a N–methylmorfolinu (7,95 ml) při teplotě –10 °C. Po jedné hodině se rozpouštědla odeženou a produkt se bez dalšího čištění rozpustí v allylalkoholu (20 ml) a THF (10 ml) a získaný roztok se míchá přes noc při okolní teplotě. Rozpouštědla se odeženou a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitan sodného. Po okyselení hydrogenuhličitanového roztoku a extrakci ethylacetátem se získá produkt, tvořený kyselinou 4–allyloxykarbonyl–2–nitrobenzoovou.

Výtěžek: 6,8 g.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,89 (d, 2H), 5,31–5,49 (m, 2H), 5,95–6,15 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H).

Tato kyselina se bez dalšího čištění převede výše uvedeným postupem na chlorid kyseliny, který se rozpustí v THF (100 ml) při teplotě 0 °C. Roztokem se potom probublává amoniak až do úplného průběhu reakce. Roztok se rozdělí mezi ethylacetát a vodu a produkt z organické frakce se přečistí chromatografií na silikagelu za použití elučního činidla tvořeného nejdříve methylenchloridem a potom ethylacetátem. Tento produkt (4 g) obsahující malé množství nečistoty se redukuje chloridem cínatým postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 12. Získá se 4–allyloxykarbonyl–2–aminobenzamid.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 4,79 (d, 2H), 5,22–5,46 (m, 2H), 5,91–6,13 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,61 (d, 1H).

(2S,4S)–4–acetylthio–1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)–2–karboxypyrrolidin (1,58 g) se převede na chlorid kyseliny suspendováním v methylenchloridu (25 ml) a přidáním oxalylchloridu (1,52 ml). Přidá se několik kapek DMF. Po dvou hodinách se rozpouštědla odpaří a chlorid kyseliny, rozpuštěný v methylenchloridu (10 ml), se přidá pod atmosférou argonu k roztoku 4–allyloxykarbonyl–2–aminobenzamidu (0,52 g) v THF (10 ml) a methylenchloridu (5 ml), obsahujícímu N–methylmorfolin (0,38 ml) a ochlazenému na teplotu 0 °C. Reakční směs se ponechá stát přes noc, načež se rozdělí mezi methylenchlorid a zředěný vodný roztok kyseliny chlorovodíkové. Methylenchloridová frakce se promyje vodou, solankou a vysuší. Po chromatografickém přečištění na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu

a methylenchloridu s postupně rostoucí koncentrací ethylacetátu se získá (2S,4S)–4–acetylthio–1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)–2–(3–allyloxykarbonyl–6–karbamoylfenylkarbamoyl)pyrrolidin.

Výtěžek: 0,84 g.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,25 (kvintet, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,53 (dd, 1H), 4,02 (kvintet, 1H), 4,2 (dd, 1H), 4,49 (dd, 1H), 4,85 (d, 2H), 5,23–5,46 (m, 2H), 5,97–6,13 (m, 1H), 7,31–7,5 (šir., 2H), 7,57 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,81–7,95 (šir. 2H), 9,27 (d, 1H).

Thiol se připraví z výše uvedeného thioacetátu postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 12.

Roztok 4–nitrobenzyl–(1R,5R,6S,8R)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methyl–2–difenylfosforyloxy-karbapenem–3–karboxylát a (2S,4S)–1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)–2–(2–karbamoyl)–2–(2–karbamoyl–5–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthiolu (20 ml) se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 12, přičemž se získá 4–nitrobenzyl–(1R,5R,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)–2–(3–allyloxy–3–karbonyl–6–karbamoylfenylkarbamoyl)pyrrolidon–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát ve formě žluté pěny.

Výtěžek: 1,24 g.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: hodnoty delta 1,23–1,35 (m, 6H), 2,2–2,38 (m, 1H), 2,77–2,93 (m, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,28–3,42 (m, 1H), 3,65–3,92 (m, 2H), 4,17–4,35 (m, 3H), 4,53 (t, 1H), 4,83 (d, 2H), 4,92–5,44 (m, 6H), 5,93–6,11 (m, 1H), 6,22–6,58 (šir., 2H), 7,35–8,23 (komplexní struktura dubletů a dublovaných dubletů, 10H), 9,20 (d, 1H).

Příklad 15

Odstranění ochranných skupin a přečištění se provedou postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 2 (chromatografie finálního produktu se provádí na sloupci HP20SS), s výjimkou spočívající v tom, že se použije allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(2–dimethylaminokarbonyl–3–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát. Odpovídající vodné frakce eluátu se podrobí lyofilizaci, přičemž se získá kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(2–dimethylaminokarbonyl–3–karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4, směs rotamerů) hodnoty delta 1,17 (d, 6H), 1,75 (m, 2H), 2,65, 2,72 (2 x s, superponující m, 4H), 3,00, 3,01 (2 x s, superponující m, 4H), 3,17 (dd, 1H), 3,41 (kvintet, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,68 (m, 1H), 8,20–8,40 (2 x d, 1H).

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 2–dimethylaminokarbonyl–3–nitrobenzoová (1 g) se převede na allylester postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1 pro získání allyl–3–allyloxy–5–aminobenzoátu, přičemž se v tomto případě získá allyl–2–dimethylaminokarbonyl–3–nitrobenzoát.

Výtěžek: 0,88 g.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 2,45 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 4,79 (dd, 2H), 5,28–5,47 (m, 2H), 5,9–6,1 (m, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,28–8,4 (dq, 2H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 279 $(MH)^+$.

Allylester (0,44 se redukuje chloridem cínatým redukčním postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1, přičemž se získá allyl–2–dimethylaminokarbonyl–3–aminobenzoát ve formě čirého červeného oleje.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,24 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,64 (šir., 2H), 4,68 (dd, 2H), 5,17–5,37 (m, 2H), 5,82–6,02 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,09–6,85 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 249 $(MH)^+$.

Allyl–2–dimethylaminokarbonyl–3–aminobenzoát (0,39 g, 1,4 mM) se kondenzuje s (2S,4S–4–acetylthio–1–alloxykarbonyl–2–karboxypyrrolidinem (0,42 g, 1,54 mM) za použití postupu, který je analogický s postupem EEDQ popsaným v příkladu 12, přičemž se získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(2–dimethylaminokarbonyl–3–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Výtěžek: 0,84 g.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$, směs rotamerů) hodnoty delta 2,32 (s, 3H), 2,38 (šir. m, temná část, 1H), 2,38 (šir. m, temná část, 1H), 2,74, 2,76 (2 x s superponující šir. m, 4H), 3,11, 3,14 (2 x s, 3H), 3,36–3,45 (m, 1H), 3,98–4,14 (m, 2H), 4,50 (dd, 1H), 4,56–4,79 (m, 4H), 5,16–5,44 (m, 4H), 5,93–6,06 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,81–7,86 (m, 1H), 8,33–8,41 (2 x d, 1H), 8,60 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 504 $(MH)^+$.

Thiol se připraví z výše uvedeného thioacetátu postupem, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 12.

Roztok allyl–(1R,5R,6S,8R)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methyl–2–difenylfosforyloxykarbapenem–3–karboxylátu (0,73 g, 1,47 mM) a (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl)–2–(2–dimethylaminokarbonyl–3–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthiol v acetonitrilu (12 ml) se zpracuje postupem, který je analogický s postupem popsaným ve stupni „příprava chráněného karbapenemu“ příkladu 1, přičemž se získá allyl–(1R,5R,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(2–dimethylaminokarbonyl–3–allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát ve formě bílého pevného produktu.

Výtěžek: 0,63 g.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$, směs rotamerů) hodnoty delta 1,24 (d, 3H), 1,35 (2 x d, 3H), 1,98 (šir., 1H), 2,34 (šir., 1H), 2,73 (s, 3H), 3,11, 3,13 (2 x s, 3H), 3,22–3,46 (m, 3H), 3,66–3,85 (m, 1H), 4,00–4,26 (m, 3H), 4,50 (t, 1H), 4,62–4,80 (m, 6H), 5,08–5,46 (m, 6H), 5,83–6,06 (m, 3H), 7,46 (td, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,55 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 711 $(MH)^+$.

Příklad 16

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-acetamidofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová, dvojsodná sůl

K roztoku 4-allyl-(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(3-karboxy-5-acetamidofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylátu (0,4 g, 0,53 mmolů) v DMF (20 ml) se přidá Meldrumova kyselina (0,2 g, 1,39 mmolu) a tetrakistrifenylfosfinpaladium (40 mg, 0,035 mmolu). Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při okolní teplotě. Přidá se 1M roztok fosforečnanového pufru (fosforečnan draselný, 20 ml) a zinkový prášek (0,5 g) a po jedné hodině při okolní teplotě se reakční směs zfiltruje přes rozsivkovou zeminu a pH filtrátu se nastaví na hodnotu 7,5 pevným uhličitanem draselným. Roztok se zfiltruje, zahustí za sníženého tlaku a zbytek se přečistí chromatografií s reverzní fází (Nucleosil C18) za použití elučního činidla tvořeného vodou, přičemž se po lyofilizaci získá požadovaná sloučenina.

Výtěžek: 78 mg (28 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO-d_6 + kyselina octová-d_4) hodnoty delta 1,15 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,74 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 4,16 (dd, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem.

Roztok (2S,4S)-4-acetylthio-2-karboxy-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)pyrrolidinu (1 g, 1,8 mmolu) a EEDQ (0,53 g, 3 mmoly) v chloroformu (70 ml) se míchá při okolní teplotě po dobu jedné hodiny. Potom se přidá kyselina 3-acetamido-5-aminobenzoová (0,53 g, 2,7 mmolu) a diisopropylethylamin (0,7 ml, 4 mmoly) a reakční směs se zahřívá po dobu 2 hodin při okolní teplotě. Po odpaření rozpouštědla se surová sloučenina chromatograficky přečistí na HP20SS za použití eluční soustavy tvořené směsí methanolu a vody v poměru 80:20. Po částečném odpaření rozpouštědel a lyofilizaci se získá (2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(3-karboxy-5-acetamidofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthioacetát.

Výtěžek 1g (67 %).

(2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(3-karboxy-5-acetamidofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthioacetát se rozpustí ve směsi methanolu (60 ml) a vody (20 ml) a pH roztoku se nastaví na hodnotu 11 1M vodným roztokem hydroxidu draselného. Po 30 minutách při okolní teplotě se reakční směs neutralizuje methanolem, odpaří a chromatograficky přečistí na HP20SS za použití eluční soustavy tvořené směsí methanolu a vody v poměru 80:20. Po odpaření a lyofilizaci se získá (2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(3-karboxy-5-acetamidofenylkarbamoyl)-pyrrolidin-4-ylthiol.

Výtěžek: 0,68 g (74 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO-d_6 + kyselina octová-d_4) hodnoty delta 2,05 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,20-3,80 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,40 (šir. s, 2H), 7,45-8,30 (m, 7H).

K roztoku 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-2-difenylfosforyloxy-karbapenem-3-karboxylátu (0,6 g, 1,2 mmolu) v DMF (12 ml) se postupně přidá diisopropylethylamin (0,6 ml, 3,4 mmolu), (2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(3-karboxy-5-acetamidofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthiol (0,6 g, 1,2 mmolu), tri-n-butylfosfin (0,6 ml,

2,4 mmolu) a voda (0,1 ml, 5,5 mmolu). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě 4 °C, načež se odpaří k suchu a zbytek se chromatograficky přečistí na pryskyřici HP20SS za použití eluční soustavy tvořené směsí acetonitrilu a vody v poměru 40:60. Po odpaření a lyofilizaci se získá allyl-(1R,5R,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(3-karboxy-5-acetamidofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthiol)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylát.

Výtěžek: 0,8 g.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO-d_6 + kyselina octová-d_4) hodnoty delta 1,15 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,26 (dd, 1H), 3,36 (td, 1H), 4,56-4,74 (m, 2H), 5,02-5,73 (m, 4H), 5,91 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,85-7,99 (m, 3H), 8,20-8,29 (m, 2H).

Příklad 17

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(4-acetamido-3-karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová, dvojdraselná sůl

Požadovaná sloučenina se připraví z 4-allyl-(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(4-acetamido-3-karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylátu (diisopropylethylaminová sůl) za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 16.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO-d_6 + kyselina octová-d_4) hodnoty delta 1,14 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,75 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,08 (t, 1H), 4,18 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 571 $(MH)^+$, (K-sůl).

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem.

(2S,4S)-1-(4-Nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(4-acetamido-3-karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthioacetát se připraví z 2-acetamido-5-aminobenzoové kyseliny za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 16.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO-d_6 + kyselina octová-d_4) hodnoty delta 1,95 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,93-4,50 (m, 3H), 5,04-5,32 (m, 2H), 7,47-8,42 (m, 7H).

(2S,4S)-1-(4-Nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(4-acetamido-3-karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthiol se připraví z (2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(4-acetamido-3-karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthioacetátu za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 16.

Allyl-(1R,5R,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(4-acetamido-3-karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylát (diisopropylethaminová sůl) se připraví z (2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(4-acetamido-3-karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthiolu a allyl-(1R,5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-2-difenylfosforyloxykarbapenem-3-karboxylátu za použití potupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 16.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,14–1,80 (m, 23H), 2,17 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,00–3,30 (m, 3H), 3,35–3,90 (m, 4H), 3,90–4,40 (m, 3H), 4,40–4,75 (m, 3H), 5,00–5,75 (m, 4H), 5,70–6,10 (m, 1H), 7,38–8,65 (m, 7H).

Příklad 18

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–5–methylsulfonamidofenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová, dvoudraselná sůl

Požadovaná sloučenina se připraví z allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)–2–(3–karboxy–5–methylsulfonamidofenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylátu za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 16.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,16 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,74 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,81 (dd, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 4,17 (dd, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,00 (s, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 607 $(MH)^+$ pro monodraselnou sůl, 645 $(M+H)^+$ pro dvoudraselnou sůl.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem.

(2S,4S)–1–(4–Nitrobenzyloxykarbonyl)–2–(3–karboxy–5–methylsulfonamidofenylkarbamoyl)-pyrrolidin–4–ylthioacetát se připraví z 3–amino–5–methylsulfonamidobenzoové kyseliny za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 16.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 2,00 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,20–3,51 (m, 1H), 3,83–4,20 (m, 2H), 4,30–4,58 (m, 1H), 5,20 (m, 2H), 7,48–8,22 (m, 7H).

(2S,4S)–1–(4–Nitrobenzyloxykarbonyl)–2–(3–karboxy–5–methylsulfonamidofenylkarbamoyl)-pyrrolidin–4–ylthiol se připraví z (2S,4S)–1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)–2–(3–karboxy–5–methylsulfonamidofenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetátu za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 16.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 2,10 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 5,13–5,32 (m, 3H), 7,50–8,82 (m, 7H).

Allyl–(1R,5R,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)–2–(3–karboxy–5–methylsulfonamidofenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát se připraví z (2S,4S)–1–(4–nitrobenzyloxykarbonyl)–2–(3–karboxy–5–methylsulfonamidofenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthiolu a allyl–(1R,5R,6S,8R)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methyl–2–difenylfosforyloxykarbapenem–3–karboxylátu za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 16.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,20 (d, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,26–3,57 (m, 3H), 3,84–4,28 (m, 4H), 4,42–4,76 (m, 3H), 5,08–5,42 (m, 4H), 5,92 (m, 1H), 7,22–8,22 (m, 7H).

Příklad 19

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-sulfofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová, dvojsodná sůl

K míchanému roztoku 4-nitrobenzyl-(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(3-karboxy-5-sulfofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylátu (0,5 g, 0,56 mmolu) v DMF (5 ml) a vodě (5 ml) se přidá 1M roztok fosfátového pufru (fosforečnan sodný, 5 ml) a potom zinkový prach (1 g). Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny a pH roztoku se nastaví na hodnotu 8 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po filtraci přes rozsivkovou zeminu se filtrát zahustí a přečistí preparativní chromatografií (Nucleosil C-18) za použití elučního činidla tvořeného vodou. Po zahuštění alyofilizací odpovídajících frakcí eluátu se získá požadovaná sloučenina.

Výtěžek: 44 mg (12 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO-d_6 + kyselina-d_4) hodnoty delta 1,15 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,21 (dd, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,-ve): 576 $(M-H)^-$ pro monosodnou sůl, 598 $(M-H)^-$ pro dvousodnou sůl.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem.

(2S,4S)-1-(4-Nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(3-karboxy-5-sulfofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthioacetát se připraví z kyseliny 3-amino-5-sulfobenzoové za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 16.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO-d_6 + kyselina octová-d_4) hodnoty delta 1,97 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,86-4,15 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 5,05-5,28 (m, 2H), 7,46-9,25 (m, 7H).

(2S,4S)-1-(4-Nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(3-karboxy-5-sulfofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthiol se připraví z (2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(3-karboxy-5-sulfofenylkarbamoyl)-pyrrolidin-4-ylthioacetát za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 16.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO-d_6 + kyselina octová-d_4) hodnoty delta 1,25 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 5,07-5,30 (m, 2H), 7,47-8,40 (m, 7H).

4-Nitrobenzyl-(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(3-karboxy-5-sulfofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylát se připraví z (2S,4S)-1-(4-nitrobenzyloxykarbonyl)-2-(3-karboxy-5-sulfofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthiolu a 4-nitrobenzyl-(1R,5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methyl-2-difenylfosforyloxykarbapenem-3-karboxylátu za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO-d_6 + kyselina octová-d_4) hodnoty delta 1,20 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,18-3,47 (m, 2H), 3,66-4,90 (m, 6H), 5,04-5,50 (m, 4H), 7,30-8,35 (m, 11H).

Příklad 20

Kyselina (5R,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)karbapenem-3-karboxylová, dvojsodná sůl

K míchanému roztoku allyl-(5R,6S,8R,4'S)-2-(1-allyloxykarbonyl)-2-(3-allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)karbapenem-3-karboxylátu (0,185 g, 0,296 mmolu) v methylenchloridu (4 ml) se při okolní teplotě postupně přidá N-methylanilin (0,190 g, 1,776 mmolu), voda (4 ml), hydrogenuhličitan sodný (100 mg) a tetrakis-(trifenylfosfin)paladium (34 mg, 0,029 mmolu). Po 10 minutách se vodná fáze oddělí a nastříkne na preparativní vysokotlakou kolonu (C18), načež se z příslušných frakcí eluátu izoluje požadovaná sloučenina.

Výtěžek: 43 mg (27 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO-d_6 + kyselina octová-d_4) hodnoty delta 1,16 (d, 3H), 1,81 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,26 (m, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,27 (s, 1H).

Výchozí allyl (5R,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-allyloxykarbonyl-2-(3-allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)karbapenem-3-karboxylát se připraví v 67% výtěžku za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1, reakcí (2S,4S-1-allyloxykarbonyl-2-(3-allyloxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-thiolu, popsaného v příkladu 4, s allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-difenylfosforyloxykarbapenem-3-karboxylátem (EP-A-126780 a EP-A-208889).

Příklad 21

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-kyanofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová, dvojsodná sůl

K roztoku allyl-(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-allyloxykarbonyl-2-(3-allyloxykarbonyl-5-kyanofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylátu (358 mg, 0,54 mM) a 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu (388 mg, 2,7 mM) ve směsi DMF (8 ml) a THF (4 ml) se pod argonovou atmosférou přidá tetrakis(trifenylfosfin)paladium (62 mg, 0,054 mM). Roztok se míchá pod argonovou atmosférou za nepřístupu světla po dobu 1,75 hodiny, načež se rozpouštědlo odežene odpařením. Zbytek se rozpustí ve směsi THD (6 ml) a DMF (2 ml) a k tomuto roztoku se přidá roztok 2-ethylhexanoátu sodného (295 mg, 1,77 mM) v THF a potom diethylether (20 ml). Vyloučená sraženina se odstředí a supernatant se odstraní. Produkt se dvakrát promyje resuspendováním ve směsi THF (4 ml) a diethyletheru (10 ml) a potom v diethyletheru a následným odstředěním. Surový produkt se rozpustí ve vodě (20 ml) a pH získaného roztoku se nastaví na hodnotu 7,4 hydrogenuhličitanem sodným. Po filtraci se filtrát chromatografuje na pryskyřici HP20SS, načež se z odpovídajících sloučenin frakcí eluátu izoluje požadovaný produkt.

Výtěžek: 206 mg (70 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO-d_6 + kyselina octová-d_4) hodnoty delta 1,17 (d, 6H), 1,95 (m, temná část, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,41 (kvintet,

1H), 3,64 (dd, 1H), 3,88 (kvintet, 1H), 4,02 (kvintet, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,31 (t, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,46 (t, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 523 $(MH)^+$, (Na–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 3–kyano–5–nitrobenzoová

Kyselina 3–amino–5–nitrobenzoová (3,64 g, 20 mM) se rozpustí v koncentrované kyselině chlorovodíkové (20 ml), získaný roztok se zředí vodou (75 ml), ochladí na teplotu 0 °C a přidá v průběhu 30 minut k roztoku dusitanu sodného (1,38 g, 20 mM) ve vodě (10 ml) pH roztoku se nastaví na hodnotu 6,2 nasyceným roztokem uhličitanu sodného. Směs pentahydrátu síranu mědnatého (10 g, 42 mM) ve vodě (40 ml) a kyanidu draselného (10 g, 154 mM) ve vodě (20 ml) se zahřeje na teplotu 65 °C, načež se v průběhu 15 minut přidá roztok diazoniové soli a směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení a okyselení 2M kyselinou chlorovodíkovou se organické podíly extrahují do ethylacetátu (2 x 200 ml). Sloučené extrakty se promyjí vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného, vodou a solankou a vysuší nad síranem hořečnatým. Po odpaření se získá kyselina 3–kyano–5–nitrobenzoová.

Výtěžek: 3,6 g (94 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 8,69 (t, 1H), 8,80 (t, 1H), 8,97 (t, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,–ve): 191 $(M - H)^-$.

Infračervené spektrum (nujol): 2220 cm^{-1}

Kyselina 3–kyano–5–nitrobenzoová se allyluje postupem, který je v podstatě analogický s postupem popsaným v příkladu 1, s výjimkou spočívající v tom, že se jako eluční soustava při chromatografickém čištění použije směs benzínu a ethylacetátu v poměru 5:1. Získá se allyl–3–kyano–5–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 4,91 (dt, 2H), 5,39–5,53 (m, 2H), 5,99–6,19 (m, 1H), 8,78 (t, 1H), 8,81 (t, 1H), 9,04 (t, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 202 M^+, 232 $(M+NH_4)^+$.

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 1 se získá allyl–3–amino–5–kyanobenzoát.

Teplota tání: 112 až 113 °C.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 4,79 (dt, 2H), 5,25–5,45 (m, 2H), 5,94–6,13 (m superponující šir., 1H), 7,10 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,48 (t, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 202 M^+, 232 $(M + NH_4)^+$,

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu dichlormethan/ethylacetát od poměru 19:1 do poměru 9:1, přičemž se získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–kyanofenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,33 (s, 3H), 2,59 (šir. 2H), 3,38 (dd, 1H), 3,97–4,17 (m, 2H), 4,56 (t, 1H), 4,69 (d, 2H), 4,84 (d, 2H), 5,26–5,48 (m, 4H), 5,85–6,14 (m, 2H), 8,03 (šir. s, 1H), 8,18 (t, 1H), 8,29 (šir. s, 1H), 9,69 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 458 $(MH)^+$, 480 $(M + Na)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje postupem podle příkladu 1, přičemž se získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–kyanofenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthiol.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,90 (d, 1H), 2,52 (šir., 1H), 2,65 (šir., 1H), 3,34–3,52 (m, 2H), 4,07 (dd, 1H), 4,54 (t, 1H), 4,69 (d, 2H), 4,84 (d, 2H), 5,27–5,47 (m, 4H), 5,87–6,11 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,28 (s, 1H), 9,56 (šir., 1H).

Výše uvedený thiol se kondenzuje s karbapenemfosfátem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu dichlormethan/ethylacetát od poměru 3:2 do poměru 2:3, přičemž se získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allylkarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–kyanofenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,27 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 2,67 (v šir., 2H), 3,21–3,33 (superponující m, 2H), 3,53 (šir., 1H), 3,83 (kvintet, 1H), 3,93 (dd, 1H), 4,20–4,31 (superponující m, 2H), 4,54 (t, 1H), 4,63–4,86 (m, 6H), 5,21–5,47 (m, 6H), 5,82–6,11 (m, superponující šir., 3H), 8,05 (t, 1H), 8,33 (šir. s, 1H), 8,37 (šir. s, 1H), 9,35 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 665 $(MH)^+$, 687 $(M + Na)^+$.

Příklad 22

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S)–2–(2–(3–karboxy–5–methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvousodné soli se připraví za použití postupu podle příkladu 21.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,17 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,83 (m, temná část, 1H), 2,76 (kvintet, 1H), 2,98 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,39 (kvintet, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,81 (s superponující m, 4H), 4,00 (kvintet, 1H), 4,15, 4,18 (t superponující dd, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,84 (t, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,–ve): 505 $(M - H)^-$, (Na–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 3–hydroxy–5–nitrobenzoová se methyluje postupem, který je v podstatě shodný s allylačním postupem podle příkladu 1, s výjimkou spočívající v tom, že se allylbromid nahradí dimethylsulfátem a že není nezbytné chromatografické čištění. Získá se methyl–3–methoxy–5–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,94 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,87 (t, 1H), 7,90 (t, 1H), 8,44 (t, 1H).

Výše uvedený ester (3,45 g, 16 mM) se rozpustí v THF (100 ml), k roztoku se přidá 1M hydroxid sodný (25 ml) a směs se míchá při okolní teplotě po dobu 5 hodin. Po odstranění rozpouštědla se ke zbytku přidá voda (50 ml), směs se okyselí 2M kyselinou sírovou a extrahuje ethylacetátem

(3 x 60 ml). Sloučené organické extrakty se promyjí vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného a solankou a vysuší nad síranem hořečnatým. Po odpaření se získá kyselina 3–methoxy–5–nitrobenzoová, která se allyluje postupem, který je v podstatě shodný s postupem popsaným v příkladu 1, s výjimkou spočívající v tom, že se k chromatografickému přečištění použije jako eluční soustava směs benzínu a ethylacetátu v poměru 6:1, přičemž se získá allyl–3–methoxy–5–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,95 (s, 3H), 4,87 (dt, 2H), 4,87 (dt, 2H), 5,31–5,48 (m, 2H), 5,95–6,15 (m, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,92 (t, 1H), 8,46 (t, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 237 M^+, 255 $(M + NH_4)^+$.

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 1 se získá allyl–3–amino–5–methoxybenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 3,72 (s, 3H), 4,50 (v šir., 2H), 4,75 (dt, 2H), 5,25–5,43 (m, 2H), 5,95–6,11 (m, 1H), 6,47 (t, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,93 (t, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 208 $(MH)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu benzín/ethylacetát od poměru 5:2 do 2:1, přičemž se získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,32 (s, 3H), 2,59 (šir., 2H), 3,38 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,02 (kvintet, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,55 (t, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,81 (d, 2H), 5,22–5,46 (m, 4H), 5,83–6,13 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,58 (šir. s, 1H), 7,64 (t, 1H), 9,12 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 463 $(MH)^+$, 485 $(M + Na)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje a kondenzuje s karbapenemfosfátem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu dichlormethan/ethylacetát od poměru 60:40 do poměru 45:55, přičemž se získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–methoxyfenylkarbonyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,25 (d, 3H), 1,37 (d, 3H), 2,64 (v šir., 2H), 3,21–3,33 (superponující m, 2H), 3,48 (šir., 1H), 3,80 (kvintet, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,01 (dd, 1H), 4,19–4,29 (superponující m, 2H), 4,53 (t, 1H), 4,62–4,83 (m, 6H), 5,20–5,45 (m, 6H), 5,84–6,11 (m superponující šir., 3H), 7,25 (t, 1H), 7,63 (m, 2H), 8,90 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 670 $(MH)^+$, 692 $(M + Na)^+$.

Příklad 23

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(5–karboxy–2–methansulfinylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvojsodné soli se připraví jako směs diastereoisomerů v sulfoxidovém centru za použití postupu popsaného v příkladu 21.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,18 (d, 6H), 1,87 (m, temná část, 1H), 2,64–2,91, 2,82, 2,84 (m superponující 2 x s, 5H), 3,21 (dd, 1H), 3,40 (kvintet, 1H), 3,52 (dd, 1H), 3,71 (kvintet, 1H), 4,01 (kvintet, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,18 (dd, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,94 (td, 1H), 8,45 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 560 $(MH)^+$, (Na–sůl), 582 $(MH)^+$, (Na_2–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 4–methansulfinyl–3–nitrobenzoová

Kyselina 4–methylthio–3–nitrobenzoová (4,36 g, 20 mM) se rozpustí v kyselině octové (200 ml), načež se k ní přidá při okolní teplotě peroxid vodíku (2,5 ml, 30%, 22 mM). Po 4 denním míchání při okolní teplotě se přebytek peroxidu vodíku rozloží pyrosiřičitanem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se chromatograficky přečistí na silikagelu za použití elučního činidla tvořeného methanolem, přičemž se získá kyselina 4–methansulfinyl–3–nitrobenzoová.

Výtěžek: 4,1 g (89 %).

Teplota tání: 238 až 239 °C.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 2,90 (s, 3H), 8,29 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,–ve): 229 $(m - H)^-$.

Výše uvedená kyselina se allyluje postupem, který je v podstatě shodný s postupem podle příkladu 1, s výjimkou spočívající v tom, že není potřeba provést chromatografické čištění. Získá se allyl–4–methansulfinyl–3–nitrobenzoát.

Teplota tání: 119 až 121 °C.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 2,91 (s, 3H), 4,91 (dt, 2H), 5,29–5,50 (m, 2H), 5,99–6,18 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H).

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny za použití postupu podle příkladu 1 se získá allyl–3–amino–4–methansulfinylbenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,92 (s, 3H), 4,82 (dt, 2H), 5,17 (šir., 2H), 5,28–5,46 (m, 2H), 5,96–6,11 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,41 (m, 2H).

Hmotové spektrum (EI): 223 $(M - O)^+$, 239 M^+.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem podle příkladu 1, načež se chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu hexan/ethylacetát od poměru 3:2 do poměru 1:1, přičemž se získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(5–allyloxykarbonyl–2–methansulfinylfenylkarbamoyl)-pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 při 100 °C) hodnoty delta 1,98 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,86 (m, temná část, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,91–4,10 (superponující m, 2H), 4,48 (dd, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,86 (d, 2H), 5,11–5,49 (m, 4H), 5,80–5,97 (m, 1H), 6,01–6,15 (m, 1H), 8,09 (s, 2H), 8,35 (s, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 495 $(MH)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje a kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od ethylacetátu do ethylacetát/isopropanol v poměru 98:2, přičemž se získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(5–allyloxykarbonyl–2–methansulfinylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6, směs rotamerů) 1,18 (d, 6H), 1,99 (šir., 1H), 2,80 (s superponující m, 5H), 3,25 (rozpouštědlo superponující m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,90–4,18 (m, 3H), 4,15 (dd, 1H), 4,55 (m, 4H), 4,85 (d, 2H), 5,06 (d, 1H), 5,14–5,46 (m, 6H), 5,79–6,13 (m, 3H), 7,80–8,05 (m, 2H), 8,12 (m, 1H), 10,10 (m, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 702 $(MH)^+$.

Příklad 24

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–5–methansulfonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvojsodné soli se připraví za použití postupu podle příkladu 21.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,16 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,75 (kvintet, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 3,20 (s superponující m, 4H), 3,38 (m, 2H), 3,64 (kvintet, 1H), 3,95 (m, 2H), 4,14 (dd, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,44 (m, 2H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,–ve): 574 $(M - H)^-$, (Na–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 3–methylthio–5–nitrobenzoová

Kyselina 3–amino–5–nitrobenzoová (1,82 g, 10 mM) se rozpustí v koncentrované kyselině sírové (1,9 ml), roztok se zředí vodou (10 ml) a ochladí na teplotu 5 °C. Přidá se roztok dusitanu sodného (0,7 g, 10 mM) ve vodě (3 ml) a směs se míchá po dobu 30 minut. Chladný roztok diazoniové soli se přidá při teplotě 3 °C k suspenzi thiomethylmědi(I) a směs se míchá po dobu 45 minut. Organické podíly se extrahují etherem (5 x 60 ml) a sloučené organické vrstvy se promyjí vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného, vodou a solankou, načež se vysuší nad síranem sodným. Po odpaření se získá kyselina 3–methylthio–5–nitrobenzoová.

Výtěžek: 1,77 g (83 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 2,63 (s, 3H), 8,10 (t, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,32 (t, 1H), 13,68 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,–ve): 213 $(M - H)^-$.

Výše uvedená kyselina se allyluje postupem, který je v podstatě shodný s postupem podle příkladu 1, s výjimkou spočívající v tom, že se jako chromatografická eluční soustava použije směs benzínu a ethylacetátu v poměru 6:1. Získá se allyl–3–methylthio–5–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,60 (s, 3H), 4,87 (dt, 2H), 5,32–5,49 (m, 2H), 5,93–6,07 (m, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,57 (t, 1H).

Hmotové spektrum (EI): 253 M^+.

Allyl–3–methylsulfonyl–5–nitrobenzoát

Allyl–3–methylthio–5–nitrobenzoát (1,12 g, 4,4 mM) se rozpustí v methanolu (30 ml) a roztok se ochladí na teplotu 2 °C. Pomalu se přidá roztok „peroxymonopersulfátu draselného" ($2KHSO_5.KHSO_4.K_2SO_4$, 8,13 g, 13,2 mM) ve vodě a v míchání se pokračuje po dobu 4 hodin. Směs se potom zředí vodou (60 ml) a extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Sloučené organické extrakty se promyjí vodou a solankou a vysuší nad síranem sodným. Surový produkt se přečistí chromatograficky na silikagelu za použití gradientu benzín/ethylacetát od poměru 3:1 do poměru 2:1, přičemž se získá allyl–3–methylsulfonyl–5–nitrobenzoát.

Výtěžek: 0,74 g (59 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 3,44 (s, 3H), 4,94 (dt, 2H), 5,32–5,53 (m, 2H), 6,01–6,25 (m, 1H), 8,78 (t, 1H), 8,89 (t, 1H), 8,91 (t, 1H).

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 1 se získá allyl–3–amino–5–methansulfonylbenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 3,15 (s, 3H), 4,80 (dt, 2H), 5,26–5,47 (m, 2H), 5,95–6,15 (m, superponující šir., 3H), 7,29 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,51 (t, 1H).

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití gradientu hexan/ethylacetát od poměru 2:1 do poměru 1:1 získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–methansulfonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,34 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,41 (dd, 1H), 4,03 (kvintet, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,71 (d, 2H), 4,84 (dt, 2H), 5,27–5,47 (m, 4H), 5,88–6,14 (m, 2H), 8,23 (šir. s, 2H), 8,37 (t, 1H), 9,69 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 511 $(MH)^+$, 533 $(M + Na)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje a kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu dichlormethan/ethylacetát od poměru 55:45 do poměru 20:80, přičemž se získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–methansulfonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,24 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 2,54 (šir., 1H), 2,66 (šir., 1H), 3,12 (s, 3H), 3,19–3,22 (superponující m, 2H), 3,54 (šir., 1H), 3,87 (kvintet, 1H), 3,94 (dd, 1H), 4,25, 4,29 (kvintet superponující dd, 2H), 4,55 (t, 1H), 4,65–4,80 (m, 4H), 4,85 (d, 2H), 5,20–5,46 (m, 6H), 5,86–6,12 (m superponující šir., 3H), 8,31 (šir., 1H), 8,43 (šir., 1H), 8,52 (šir., 1H), 9,40 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 718 $(MH)^+$, 740 $(M + Na)^+$.

Příklad 25

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–5–trifluormethylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvousodné soli se připraví za použití postupu podle příkladu 2.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,16 (d, 6H), 1,92 (m, temná část, 1H), 2,77 (m, temná část, 1H), 3,00 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 3,37 (kvintet, 1H), 3,59 (kvintet, 1H), 3,80 (kvintet, 1H), 3,97 (kvintet, 1H), 4,20 (m, 2H), 7,91 (šir. s, 1H), 8,27 (šir. s, 1H), 8,44 (šir. s, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,–ve): 542 $(M - H)^-$, (kyselina), 564 $(M - H)^-$, (Na–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 3–nitro–5–trifluormethylbenzoová se allyluje postupem, který je v podstatě shodný s postupem podle příkladu 1, s výjimkou spočívající v tom, že získaný produkt je i bez chromatického přečištění dostatečně čistý. Získá se allyl–3–nitro–5–trifluormethylbenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 4,91 (dt, 2H), 5,30–5,51 (m, 2H), 5,99–6,20 (m, 1H), 8,58 (šir. s, 1H), 8,77 (šir. s, 1H), 8,84 (t, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 275 M^+, 293 $(M + NH_4)^+$.

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 2 se získá allyl–3–amino–5–trifluormethylbenzoát, který je dostatečně čistý i bez chromatografického čištění.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: 4,78 (dt, 2H), 5,24–5,43 (m, 2H), 5,93–6,13 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,27 (šir. s, 1H), 7,44 (t, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 245 M^+, 263 $(M + NH_4)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití gradientu od dichlormethanu do směsi dichlormethanu a diethyletheru v objemovém poměru 9:1 získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–trifluormethylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,33 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 3,39 (dd, 1H), 4,04 (kvintet, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,58 (t, 1H), 4,62 (dt, 2H), 4,85 (dt, 2H), 5,23–5,48 (m, 4H), 5,84–6,15 (m, 2H), 8,03 (šir. s, 1H), 8,23 (šir. s, 2H), 9,60 (šir. 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 501 $(MH)^+$, 523 $(M + Na)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje a kondenzuje s karbapenemfosfátem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu do ethylacetát/dichlormethan v poměru 9:1 získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allylkarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–trifluormethylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,21 (d, 6H), 2,05 (šir. 1H), 2,85 (šir. 1H), 3,29 (dd, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,51 (kvintet, 1H), 3,93

(šir., 1H), 4,05–4,18 (m, 2H), 4,27 (dd, 1H), 4,43–4,71 (superponující m, 5H), 4,85 (d, 2H), 5,16–5,46 (m, 6H), 5,70–6,16 (m, 3H), 7,94 (šir. s, 1H), 8,37 (šir. s, 1H), 8,53 (šir. s, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 708 $(MH)^+$, 730 $(M + Na)^+$.

Příklad 26

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(5–karboxy–2–methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvousodné soli se připraví postupem podle příkladu 1.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,20 (d, 6H), 1,93 (m, temná část, 1H), 2,86 (kvintet, 1H), 3,02 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 3,44 (kvintet, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,84 (kvintet, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,03 (kvintet, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,34 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 528 $(MH)^+$, (Na–sůl), 550 $(MH)^+$, (Na_2–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 4–methoxy–3–nitrobenzoová se allyluje postupem, který je v podstatě shodný s postupem podle příkladu 1, s výjimkou spočívající v tom, že získaný produkt je dostatečně čistý i bez chromatografického přečištění. Získá se allyl–3–nitro–4–methoxybenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,03 (s, 3H), 4,83 (dt, 2H), 5,29–5,46 (m, 2H), 5,93–6,14 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 237 M^+, 255 $(M + NH_4)^+$.

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 2 se získá allyl–3–amino–4–methoxybenzoát, který je dostatečně čistý i bez chromatografického přečištění.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,72 (šir., 2H), 3,90 (s, 3H), 4,77 (dt, 2H), 5,24–5,43 (m, 2H), 5,96–6,10 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 208 $(MH)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem podle příkladu 4 s výjimkou spočívající v tom, že se produkt chromatografuje na silikagelu za použití gradientu od dichlormethanu do dichlormethan/diethylether v poměru 4:1. Získá se (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(5–allyloxykarbonyl–2–methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,33 (s, 3H), 2,51 (šir., 1H), 2,66 (šir., 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,01 (kvintet, 1H), 4,17 (dd, 1H), 4,55 (t, 1H), 4,64 (d, 2H), 4,80 (dt, 2H), 5,18–5,44 (m, 4H), 5,81–6,14 (m superponující šir., 2H), 6,91 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,90 (šir., 1H), 9,01 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 463 $(MH)^+$, 485 $(M + Na)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje a kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu do ethylacetátu získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(5–

allyloxykarbonyl–2–methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,23 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 2,52 (šir., 1H), 2,66 (šir., 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,28 (kvintet, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,83 (kvintet, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,09 (m, 1H), 4,19–4,31 (superponující m, 2H), 4,53 (t, 1H), 4,65 (m, 4H), 4,81 (d, 2H), 5,19–5,45 (m, 6H). 5,83–6,11 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,79 (šir., 1H), 9,04 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 670 $(MH)^+$, 692 $(M + Na)^+$.

Příklad 27

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–4–methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvousodné soli se připraví za použití postupu podle příkladu 2 s výjimkou spočívající v tom, že se DMF nahradí DMSO.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,17 (d, 6H), 1,83 (m, temná část, 1H), 2,75 (kvintet, 1H), 2,97 (dd, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,40 (kvintet, 1H, 3,56 (dd, 1H), 3,82 (s+m, 4H), 3,99 (kvintet, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,19 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 528 $(MH)^+$, (Na–sůl), 550 $(MH)^+$, (Na_2–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 2–methoxy–5–nitrobenzoová se allyluje za použití postupu, který je v podstatě shodný s postupem popsaným v příkladu 1, s výjimkou spočívající v tom, že získaný produkt je dostatečně čistý i bez přečištění chromatografií. Získá se allyl–2–methoxy–5–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,03 (s, 3H), 4,85 (dt, 2H), 5,30–5,49 (m, 2H), 5,95–6,14 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,72 (d, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 238 $(MH)^+$, 255 $(M + NH_4)^+$.

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 2 se získá allyl–5–amino–2–methoxybenzoát, který je dostatečně čistý i bez chromatografického přečištění.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,39 (šir., 2H), 3,83 (s, 3H), 4,80 (dt, 2H), 5,23–5,47 (m, 2H), 5,94–6,13 (m, 1H), 6,83 (d, 2H), 7,18 (t, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 208 $(MH)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem za použití postupu podle příkladu 4 s výjimkou spočívající v tom, že se produkt chromatografuje na silikagelu za použití elučního gradientu od dichlormethanu do dichlormethan/diethylether v poměru 4:1, přičemž se získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–4–methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,32 (s, 3H), 2,58 (šir., 2H), 3,39 (dd, 1H) 3,89 (s, 3H), 4,02 (kvintet, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,66 (dt, 2H), 4,80 (dt, 2H), 5,23–5,48 (m, 4H), 5,84–6,13 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,94 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 463 $(MH)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje a kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití gradientu od dichlormethanu do ethylacetátu, přičemž se získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyl-xykarbonyl–4–methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methyl-karbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,25 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 2,65 (šir., 2H), 3,25 (dd, 1H), 3,28 (kvintet, 1H), 3,47 (šir., 1H), 3,79 (kvintet, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,01 (dd, 1H), 4,18–4,29 (superponující m, 2H), 4,51 (t, 1H), 4,66 (m, 4H), 4,79 (dt, 2H), 5,19–5,46 (m, 6H), 5,84–6,11 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,79–7,87 (m, 2H), 8,70 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 670 $(MH)^+$, 692 $(M + Na)^+$.

Příklad 28

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–2–methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–yl-thio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvousodné soli se připraví za použití postupu podle příkladu 2, s výjimkou spočívající v tom, že se DMF nahradí DMSO.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 2,66–2,86 (superponující m, 2H), 3,21 (dd, 1H), 3,41 (kvintet, 1H), 3,52–3,72 (superponující m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,99 (kvintet, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,41 (dd, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 528 $(MH)^+$, (Na–sůl), 550 $(MH)^+$, (Na_2–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 2–hydroxy–3–nitrobenzoová se methyluje postupem, který je v podstatě shodný s alkylačním stupněm podle příkladu 1, s výjimkou spočívající v tom, že se allylbromid nahradí methyljodidem a že není nutné chromatografické přečištění. Získá se methyl–2–methoxy–3–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 3,88 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,44 (t, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,12 (dd, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 212 $(MH)^+$, 229 $(M + NH_4)^+$.

Výše uvedený ester (3,45 g, 16 mM) se hydrolyzuje postupem, který je v podstatě shodný s postupem podle příkladu 22, s výjimkou spočívající v tom, že se jako rozpouštědlo použije DMSO namísto THF. Získá se kyselina 2–methoxy–3–nitrobenzoová.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 3,89 (s, 3H), 7,40 (t, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,06 (dd, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 215 $(M + NH_4)^+$.

Výše uvedená nitro–kyselina se allyluje postupem, který je v podstatě shodný s postupem podle příkladu 1, s výjimkou spočívající v tom, že je produkt dostatečně čistý i bez chromatografie. Získá se allyl–2–methoxy–3–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,00 (s, 3H), 4,86 (dt, 2H), 5,31–5,50 (m, 2H), 5,96–6,16 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,06 (dd, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 238 $(MH)^+$, 255 $(M + NH_4)^+$.

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 1 se získá allyl–3–amino–2–methoxybenzoát, který je dostatečně čistý i bez chromatografického přečištění.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,86 (s, 3H), 3,92 (šir., 2H), 4,82 (dt, 2H), 5,26–5,49 (m, 2H), 5,96–6,16 (m, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,23 (dd, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 208 $(MH)^+$, 225 $(M + NH_4)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem postupem podle příkladu 4, přičemž se získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–2–methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,30 (s, 3H), 2,53 (šir., 1H), 2,65 (šir., 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,04 (kvintet, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,58 (t, 1H), 4,66 (d, 2H), 4,83 (dt, 2H), 5,20–5,47 (m, 4H), 5,83–6,13 (m superponující šir., 2H), 7,16 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 8,57 (dd, 1H), 9,15 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 463 $(MH)^+$, 485 $(M + Na)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje a kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 1, načež se chromatografickým přečištěním za použití elučního gradientu od dichlormethanu do ethylacetátu získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2′S,4′S)–2–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–2–methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,24 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 2,53 (šir., 1H), 2,68 (šir., 1H), 3,24 (dd, 1H), 3,28 (kvintet, 1H), 3,43 (šir., 1H), 3,80 (kvintet, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,12 (m, 1H), 4,19–4,29 (superponující m, 2H), 4,57 (t, 1H), 4,64 (m, 4H), 4,83 (d, 2H), 5,18–5,48 (m, 6H), 5,81–6,14 (m, 3H), 7,17 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 9,02 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 670 $(MH)^+$, 692 $(M + Na)^+$.

Příklad 29

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2′S,4′S)–2–(2–(5–karboxy–2–methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvousodné soli se připraví za použití postupu podle příkladu 2 s výjimkou spočívající v tom, že se DMF nahradí DMSO.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 2,31 (s, 3H), 2,77 (dt, 1H), 2,93 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,42 (kvintet, 1H), 4,01 (kvintet, 1H),

3,57 (dd, 1H), 3,77 (kvintet, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,19 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 512 $(MH)^+$, (Na–salt), 534 $(MH)^+$, (Na_2–sůl), 556 $(M + Na)^+$, (Na_2–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 4–methyl–3–nitrobenzoová se allyluje postupem podle příkladu 1 a výjimkou spočívající v tom, že není zapotřebí provést chromatografické přečištění produktu. Získá se allyl–4–methyl–3–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 2,59 (s, 3H), 4,84 (dt, 2H), 5,27–5,47 (m, 2H), 5,96–6,16 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H).

Hmotové spektrum (EI): 222 $(MH)^+$.

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 2 s výjimkou spočívající v tom, že se jako rozpouštědlo použije methanol, se získá allyl–3–amino–4–methylbenzoát, který je dostatečně čistý i bez chromatografického přečištění.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 2,10 (s, 3H), 4,74 (dt, 2H), 5,15 (šir., 2H), 5,22–5,43 (m, 2H), 5,93–6,12 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 192 $(MH)^+$, 209 $(M+NH_4)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem postupem podle příkladu 4, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu do směsi dichlormethanu a diethyletheru v poměru 9:1 získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(5–allyl-karbonyl–2–methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6, směs rotamerů) hodnoty delta 1,97 (kvintet, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,80 (šir., 1H), 3,30 (šir., 1H), 3,93–4,08 (šir. m, 2H), 4,53 (šir., 3H), 4,80 (dt, 2H), 5,10–5,44 (m superponující šir., 4H), 5,78–6,13 (m superponující šir., 2H), 7,38 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,94 (šir., 0,5H), 8,01 (šir., 0,5H), 9,61 (šir., 0,5H), 9,67 (šir., 0,5H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 447 $(MH)^+$, 464 $(M+NH_4)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje a kondenzuje s karbapenfosfátem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu do směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 1:1 získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(5–allyloxykarbonyl–2–methylfenylkarba-moyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,16 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,98 (kvintet, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,86 (šir., 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,33 (t, 1H), 3,56 (kvintet, 1H), 3,95 (kvintet, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,15 (kvintet, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,48–4,70 (superponující m, 5H), 4,80 (d, 2H), 5,10–5,45 (m superponující šir., 6H), 5,81–6,14 (m superponující šir., 3H), 7,38 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,01 (šir., 0,5H), 8,07 (šir., 0,5H), 9,60 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 654 $(MH)^+$, 676 $(M + Na)^+$.

Příklad 30

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–4–methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvousodné soli se připraví za použití postupu podle příkladu 2 s výjimkou spočívající v tom, že se DMF nahradí DMSO.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,15 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,78 (dt, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,60 (dt, 1H), 2,90 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 3,39 (kvintet, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,73 (kvintet, 1H), 3,99 (kvintet, 1H), 4,03 (t, 1H), 4,17 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 512 $(MH)^+$, (Na–sůl), 534 $(MH)^+$, (Na_2–sůl), 556 $(M + Na)^+$, (Na_2–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 2–methyl–5–nitrobenzoová se allyluje postupem podle příkladu 1 s výjimkou spočívající v tom, že v tomto případě není nezbytné chromatografické přečištění, přičemž se získá allyl–2–methyl–5–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 2,65 (s, 3H), 4,84 (dt, 2H), 5,28–5,47 (m, 2H), 5,99–6,18 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 222 $(MH)^+$, 099 $(M+NH_4)^+$.

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 2 s výjimkou spočívající v tom, že se jako rozpouštědlo použije methanol, se získá allyl–5–amino–2–methylbenzoát, který je dostatečně čistý i bez chromatografického přečištění.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 2,33 (s, 3H), 4,73 (dt, 2H), 5,18 (šir., 2H), 5,23–5,44 (m, 2H), 5,93–6,12 (m, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,12 (d, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 192 $(MH)^+$, 209 $(M+NH_4)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem postupem podle příkladu 4, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu do směsi dichlormethanu a diethyletheru v poměru 9:1 získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allylkarbonyl–4–methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6, směs rotamerů) hodnoty delta 1,91 (šir. m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,76 (šir. m, 1H), 3,28 (s superponující m, 4H), 4,00 (šir. m, 1H), 4,38 (t, 1H), 4,51 (šir., 2H), 4,78 (dt, 2H), 5,01–5,46 (m superponující šir., 4H), 5,68–6,16 (m superponující šir., 2H), 7,27 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,11 (šir., 0,5H), 8,05 (šir., 0,5H), 10,17 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 447 $(MH)^+$, 469 $(M + Na)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje a kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu ke směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 1:1 získá allyl–1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–4–methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,19 (d, 6H), 1,92 (šir., temná část, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,79 (šir., 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,32 (t, 1H), 3,54 (kvintet, 1H), 3,91 (šir. m, 1H), 4,01 (kvintet, 1H), 4,12 (dd, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,50–4,68 (m, 4H), 4,78 (dt, 2H), 5,18–5,45 (m, 6H), 5,70–6,13 (m superponující šir., 3H), 7,25 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,12 (šir. m, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 654 $(MH)^+$, 676 $(M + Na)^+$.

Příklad 31

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–5–methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová, dvousodná sůl

Allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát (3 g, 4,59 mM) a 2,2–dimethyl–1,3–dioxan–4,6–dion (3,97 g, 27,6 mM) se rozpustí ve směsi DMSO (15 ml) a THF (5 ml) pod argonovou atmosférou, načež se k získanému roztoku přidá tetrakis(trifenylfosfin)paladium (531 mg, 0,46 mM). Roztok se míchá pod atmosférou argonu za nepřístupu světla po dobu jedné hodiny. K roztoku se potom přidá roztok 2–ethylhexanoátu sodného (1,53 g, 9,22 mM) v THF (5 ml) a potom THF (250 ml). Vyloučená sraženina se odfiltruje pod atmosférou argonu za účelem vyloučení vlhkosti a promyje postupně malými porcemi THF (dvakrát) a diethyletherem. Surový produkt a $NaHCO_3$ (1,5 g) se rozpustí ve vodě (100 ml) a roztok se chromatografuje na pryskyřici HP20SS za použití elučního gradientu od vody do směsi vody a acetonitrilu v poměru 9:1. Příslušné frakce se sloučí a podrobí lyofilizaci, přičemž se získá kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–5–methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvousodné soli.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,13 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,76 (dt, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,68 (dt, 1H), 2,87 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,36 (kvintet, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,71 (kvintet, 1H), 3,95 (kvintet, 1H), 4,02 (t, 1H), 4,14 (dd, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 512 $(MH)^+$, (Na–sůl), 534 $(MH)^+$, (Na_2–sůl), 556 $(M + Na)^+$, (Na_2–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 3–methyl–5–nitrobenzoová

3,5–Dimethylnitrobenzen (30 g, 0,198 M) se zahřívá za míchání na teplotu 80 °C ve směsi pyridinu (400 ml) a vody (250 ml). V průběhu 0,75 hodiny se po částech přidá $KMnO_4$ (62,7 g, 0,396 M) a v zahřívání se pokračuje při teplotě 85 až 90 °C po dobu 1,75 hodiny. Horký roztok se zfiltruje přes celit a promyje horkou vodou (150 ml). Růžově zbarvený filtrát se odbarví několika kapkami pyrofosforečnanu sodného a odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí ve vodě (250 ml) a extrahuje diethyletherem (2 x 90 ml). Vodná vrstva se okyselí koncentrovanou

kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem (3 x 120 ml). Sloučené organické extrakty se promyjí roztokem dihydrogenfosforečnanu sodného a potom solankou, načež se vysuší nad síranem hořečnatým. Surový roztok se potom eluuje skrze vrstvu silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu, dichlormethanu a kyseliny octové v poměru 25:25:1, načež se z příslušných frakcí eluátu izoluje 3–methyl–5–nitrobenzoová kyselina.

Výtěžek: 14,5 g (40 %).

Teplota tání: 171 až 172 °C.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 2,51 (s, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 8,42 (t, 1H), 13,58 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 181 $(MH)^+$.

Kyselina 3–methyl–5–nitrobenzoová se allyluje postupem podle příkladu 1 s výjimkou spočívající v tom, že není zapotřebí provést chromatografické přečištění. Získá se allyl–3–methyl–5–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,53 (s, 3H), 4,87 (dt, 2H), 5,31–5,48 (m, 2H), 5,99–6,13 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,68 (s, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 222 $(MH)^+$.

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 1 se získá allyl–5–amino–3–methylbenzoát, který je dostatečně čistý i bez chromatografického přečištění.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,30 (s, 3H), 3,64 (šir., 2H), 4,78 (dt, 2H), 5,23–5,45 (m, 2H), 5,93–6,12 (m, 1H), 6,68 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,27 (t, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 192 $(MH)^+$, 220 $(M+C_2H_5)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem postupem podle příkladu 4, načež se po chromatografickém přečištění za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 3:1 získá (2S,4S)–1–allylkarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–methylfenylkarbamoyl)-pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,33 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,58 (šir., 2H), 3,29 (dd, 1H), 4,02 (kvintet, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,68 (dm, 2H), 4,82 (dt, 2H), 5,23–5,44 (m, 4H), 5,86–6,12 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 9,09 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 447 $(MH)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje a kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu směsi dichlormethanu a ethylacetátu od poměru 3:2 do poměru 2:3 získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2′S,4′S)–2–(1–allylkarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,23 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,63 (šir., 2H), 3,23 (dd, 1H), 3,27 (kvintet, 1H), 3,46 (šir., 1H), 3,78 (kvintet, 1H),

4,00 (dd, 1H), 4,24 (superponující m, 2H), 4,51 (t, 1H), 4,59–4,63 (m, 4H), 4,79 (d, 2H), 5,17–5,42 (m, 6H), 5,82–6,09 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,87 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 654 $(MH)^+$.

Příklad 32

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–5–methoxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvousodné soli se připraví za použití postupu podle příkladu 2 s výjimkou spočívající v tom, že se DMF nahradí DMSO.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,18 (d, 6H), 1,92 (šir., temná část, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,41 (kvintet, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,90 (s superponující m, 4H), 4,00 (kvintet, 1H), 4,21 (superponující m, 2H), 8,25 (t, 1H), 8,50 (m, 2H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 556 $(MH)^+$, (Na–sůl), 578 $(MH)^+$, (Na_2–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 3–methoxykarbonyl–5–nitrobenzoová se allyluje postupem podle příkladu 1 s výjimkou spočívající v tom, že není zapotřebí produkt chromatograficky čistit. Získá se allyl–3–methoxykarbonyl–5–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 3,97 (s, 3H), 4,91 (dt, 2H), 5,31–5,51 (m, 2H), 6,00–6,19 (m, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,81 (d, 2H).

Hmotové spektrum (EI): 265 M^+.

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 2 s výjimkou spočívající v tom, že se jako rozpouštědlo použije methanol, se získá allyl–3–amino–5–methoxykarbonylbenzoát, který je dostatečně čistý i bez chromatografického přečištění.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 3,79 (šir., 2H), 3,92 (s, 3H), 4,82 (dt, 2H), 5,26–5,46 (m, 2H), 5,94–6,14 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 8,07 (t, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 236 $(MH)^+$, 253 $(M+NH_4)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem postupem podle příkladu 1, načež se chromatografickým přečištěním za použití elučního gradientu od dichlormethanu do směsi dichlormethanu a diethyletheru v poměru 9:1 získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–methoxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,33 (s, 3H), 2,60 (šir., 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,04 (kvintet, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,58 (t, 1H), 4,68 (dm, 2H), 4,85 (t, 1H), 5,25–5,47 (m, 4H), 5,85–6,16 (m, 2H), 8,36 (t, 1H), 8,43 (m, 2H), 9,40 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 491 $(MH)^+$, 513 $(M+Na)^+$.

(2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–methoxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát (1,2 g, 2,4 mM) se rozpustí v THF (50 ml) pod atmosférou argonu

a k získanému roztoku se přidá vodný roztok methylaminu (33% hmot./obj., 0,51 g, 5,4 mM). V míchání se pokračuje po dobu 3 hodin, načež se rozpouštědlo odežene. Ke zbytku se přidá 2M kyselina chlorovodíková a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická roztok se promyje vodou, solankou a vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vysuší nad síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědel se získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–methoxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthiol (1,02 g, 93 %). Tento thiol se bez dalšího čištění kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití gradientu od dichlormethanu do směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 1:1 získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allylkarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–methoxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,24 (d, 3H), 1,37 (d, 3H), 2,64 (šir., 2H), 3,26 (d superponující kvintet, 2H), 4,25 (kvintet, 1H), 4,29 (dd, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,69 (m, 4H), 4,86 (dm, 2H), 5,19–5,46 (m, 6H), 5,85–6,13 (m, 3H), 8,46 (m, 3H), 9,18 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 698 $(MH)^+$, 720 $(M+Na)^+$.

Příklad 33

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(5–karboxy–2,4–difluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvousodné soli se připraví za použití postupu podle příkladu 2.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,20 (d, 6H), 1,96 (m, temná část, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,43 (kvintet, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,91 (kvintet, 1H), 4,04 (kvintet, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,43 (t, 2H), 7,29 (t, 1H), 8,54 (t, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 534 $(MH)^+$, (Na–sůl). 556 $(MH)^+$, (Na_2–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 2,4–difluor–5–nitrobenzoová

Kyselina 2,4–difluorbenzoová (5 g, 0,031 M) se rozpustí v koncentrované kyselině sírové (30 ml) a získaný roztok se ochladí na teplotu 0 °C. Směs se míchá, načež se k ní přidá po kapkách dýmavá kyselina dusičná (d=1,567 g/ml, 1,91 ml, 0,047 M) a v průběhu tohoto přídavku se udržuje teplota nižší než 5 °C. Po 3 hodinovém míchání se směs nalije na led, organické podíly se extrahují do dichlormethanu (2 x 75 ml). Sloučené organické vrstvy se promyjí vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž se získá kyselina 2,4–difluor–5–nitrobenzoová.

Výtěžek: 3,9 g, (61 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 7,18 (t, 1H), 8,88 (t, 1H), 9,93 (šir, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,–ve): 202 $(M–H)^-$.

Kyselina 2,4–difluor–5–nitrobenzoová se allyluje postupem podle příkladu 1 s výjimkou spočívající v tom, že reakce se provádí pouze po dobu 1,5 hodiny, DMF se před použitím míchá

nad iontoměničovou pryskyřicí IR–120–H a není zapotřebí provádět chromatografické přečištění produktu. Získá se allyl–2,4–difluor–5–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,88 (dt, 2H), 5,31–5,50 (m, 2H), 5,93–6,13 (m, 1H), 7,13 (t, 1H), 8,80 (dd, 1H).

Hmotové spektrum (EI): 265 M^+.

Redukce výše uvedené nitro–sloučeniny se provádí postupem podle příkladu 2 s výjimkou spočívající v tom, že se jako rozpouštědlo použije methanol, přičemž se získá allyl–5–amino–2,4–difluorbenzoát, který je dostatečně čistý i bez chromatografického čištění.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,61 (šir., 2H), 4,81 (dt, 2H), 5,26–5,48 (m, 2H), 5,92–6,12 (m, 1H), 6,83 (t, 1H), 7,38 (dd, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 214 $(MH)^+$, 231 $(M+NH_4)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s propinem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu do směsi dichlormethanu a diethyletheru v poměru 9:1, přičemž se získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(5–allyloxykarbonyl–2,4–difluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,33 (s, 3H), 2,63 (šir., 2H), 3,39 (dd, 1H), 4,04 (kvintet, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,59 (t, 1H), 4,66 (dt, 2H), 4,83 (dt, 2H), 5,22–5,49 (m, 4H), 5,84–6,13 (m, 2H), 6,94 (t, 1H), 8,82 (t, 1H), 9,22 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 469 $(MH)^+$, 491 $(M+Na)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje a kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu do směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 1:1 získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2′S,4′S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(5–allyloxykarbonyl–2,4–difluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,25 (d, 3H), 1,38 (d, 3H), 2,62 (šir., 2H), 3,24 (dd superponující kvintet, 2H), 3,45 (dd, 1H), 3,88 (kvintet, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,25 (kvintet, 1H), 4,29 (dd, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,68 (m, 4H), 4,82 (dm, 2H), 5,21–5,48 (m, 6H), 5,85–6,10 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 8,85 (t, 1H), 9,12 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 676 $(MH)^+$, 698 $(M+Na)^+$.

Příklad 34

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2′S,4′S)–2–(2–(5–karboxy–2,4–dimethoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvousodné soli se připraví postupem podle příkladu 1.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,20 (d, 6H), 1,95 (m, temná část, 1H), 2,87 (dt, 1H), 3,08 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 3,41 (kvintet, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,87 (kvintet, temná část, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,03 (kvintet, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,39 (t, 2H), 6,76 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 558 $(MH)^+$, (Na–sůl), 580 $(MH)^+$, (Na_2–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 2,4–dimethoxy–5–nitrobenzoová

Rozpuštěním kovového sodíku (1,42 g, 0,062 M) v methanolu (40 ml) za chlazení se připraví roztok methoxidu sodného. K tomuto roztoku se přidá allyl–2,4–difluor–5–nitrobenzoát (5 g, 0,021 M) a směs se míchá po dobu 2 hodin. Ke směsi se přidá roztok hydroxidu sodného (2 g, 0,05 M) ve vodě (10 ml) a směs se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odežene, zbytek se rozpustí ve vodě (50 ml) a extrahuje diethyletherem (40 ml). Vodná vrstva se okyselí kyselinou sírovou a vyloučená sraženina se odfiltruje a vysuší, přičemž se získá kyselina 2,4–dimethoxy–5–nitrobenzoová.

Výtěžek: 4,23 g (91 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,07 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 6,62 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 228 $(MH)^+$, 245 $(M+NH_4)^+$.

Kyselina 2,4–dimethoxy–5–nitrobenzoová se allyluje postupem podle příkladu 1 s výjimkou spočívající v tom, že není nezbytné provádět chromatografické přečištění produktu. Získá se allyl–2,4–dimethoxy–5–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,02 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,79 (dt, 2H), 5,26–5,46 (m, 2H), 5,93–6,13 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 268 $(MH)^+$, 290 $(M+Na)^+$.

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 1 se získá allyl–5–amino–2,4–dimethoxybenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,25 (šir., 2H), 3,87 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,76 (dt, 2H), 5,22–5,46 (m, 2H), 5,93–6,12 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,29 (s, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 238 $(MH)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem postupem podle příkladu 4, načež se po chromatografickém přečištění za použití gradientu od dichlormethanu do směsi dichlormethanu a diethyletheru v poměru 4:1 získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(5–allyloxykarbonyl–2,4–dimethoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,32 (s, 3H), 2,49 (šir., 1H), 2,64 (šir., 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,00 (kvintet, 1H), 4,17 (dd, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,64 (d, 2H), 4,77 (dt, 2H), 5,19–5,46 (m, 4H), 5,80–6,14 (m superponující šir., 2H), 6,49 (s, 1H), 8,69 (šir., 1H), 8,81 (s, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 493 $(MH)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje a kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu do ethylacetátu získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(5–

allyloxykarbonyl–2,4–dimethoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,22 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 2,48 (šir., 1H), 2,65 (šir., 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,28 (kvintet, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,80 (kvintet, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,09 (dd, 1H), 4,24 (kvintet, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,51 (t, 1H), 4,66 (m, 4H), 4,77 (dt, 2H), 5,20–5,45 (m, 6H), 5,83–6,11 (m superponující šir., 3H), 6,49 (s, 1H), 8,45 (šir., 1H), 8,82 (s, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 700 $(MH)^+$.

Příklad 35

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(5–karboxy–2–kyanofenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvousodné soli se připraví postupem podle příkladu 2 s výjimkou spočívající v tom, že se DMF nahradí DMSO.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,17 (d, 6H), 1,83 (m, temná část, 1H), 2,62–2,79 (superponující m, 2H), 3,18 (dd, 1H), 3,41 (kvintet, 1H), 3,66 (kvintet, 1H), 3,98 (kvintet, 1H), 4,07 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 7,79 (m, 2H), 8,67 (s, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 523 $(MH)^+$, (Na–sůl), 545 $(MH)^+$, (Na_2–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 4–kyano–3–nitrobenzoová

Kyselina 4–chlor–3–nitrobenzoová (5,84 g, 29 mM), kyanid měďný (5,2 g, 58 mM), chlorid měďný (0,96 g, 9,7 mM) a chinolin (6,9 ml, 58 mM) se zahřívají pod argonovou atmosférou při teplotě 180 °C po dobu 3,5 hodiny. Po ochlazení se směs rozpustí v koncentrované kyselině chlorovodíkové (60 ml), roztok se zředí vodou (80 ml) a extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Sloučené organické vrstvy se promyjí vodným roztokem hydrogenfosforečnanu sodného a vysuší nad síranem hořečnatým. Surový produkt se přečistí chromatograficky na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí dichlormethanu a kyseliny octové v poměru 98:2, načež se z odpovídajících frakcí eluátu získá kyselina 4–kyano–3–nitrobenzoová.

Výtěžek: 2,65 g (48 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 8,31 (d, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H).

Hmotové spektrum (EI): 192 M^+.

Výše uvedená nitro–kyselina se allyluje postupem, který je v podstatě shodný s postupem podle příkladu 1, a surový produkt se přečistí chromatograficky na silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 6:1. Z odpovídajících frakcí eluátu se izoluje allyl–4–kyano–3–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,93 (dt, 2H), 5,37–5,50 (m, 2H), 5,97–6,13 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,94 (d, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 221 $(MH)^+$, 250 $(M+NH_4)^+$.

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 1 se získá 3–amino–4–karbamoylbenzoát, který se rekrystalizuje ze směsi ethylacetátu a benzínu.

Teplota tání: 149 až 150 °C.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 4,77 (dt, 2H), 5,25–5,43 (m, 2H), 5,96–6,11 (m, 1H), 6,72 (šir., 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,25 (šir., 1H), 7,35 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,87 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (EI): 220 M^+.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 1:1 získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(5–allyloxykarbonyl–2–karbamoylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$, směs rotamerů) hodnoty delta 2,25 (kvintet, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,82 (šir., 1H), 3,52 (dd, 1H), 4,13 (t, 1H), 4,20 (šir. m, 1H), 4,52 (dd, 1H), 4,61 (šir., 2H), 4,85 (d, 2H), 5,01–5,48 (m superponující šir., 4H), 5,66–6,12 (m superponující šir., 2H), 6,55 (šir., 1H), 6,89 (šir., 1H), 7,64 (šir. m, 1H), 7,79 (šir. m, 1H), 9,30 (šir. m, 1H), 11,68 (šir., 0,5H), 12,06 (šir., 0,5H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 476 $(MH)^+$.

(2S,4S)–1–Allylkarbonyl–2–(5–allylkarbonyl–2–kyanofenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát

DMF (0,2 ml, 2,5 mM) se rozpustí v acetonitrilu (10 ml), ochlazenému na teplotu –5 °C, a k získanému roztoku se přidá oxalylchlorid (0,2 ml, 2,3 mM). Po 30 minutovém míchání se přidá roztok (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(5–allylkarbonyl–2–karbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetátu (1 g, 2,1 mM) v acetonitrilu (15 ml) a potom ještě pyridin (0,38 ml, 4,6 mM). Po 15 minutách se směs zředí ethylacetátem (200 ml), promyje kyselinou chlorovodíkovou (2M, 20 ml), vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou a vysuší nad síranem sodným. Surový produkt se chromatograficky přečistí za použití gradientu od dichlormethanu do ethylacetátu, přičemž se získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–5–allyloxykarbonyl–2–kyanofenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Výtěžek: 0,9 g (93 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,32 (s, 3H), 2,63 (šir., 2H), 3,46 (dd, 1H), 4,06 (kvintet, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,71 (dt, 2H), 4,85 (dt, 2H), 5,22–5,47 (m, 4H), 5,87–6,14 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,96 (d, 1H), 9,42 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 458 $(MH)^+$, 480 $(M+Na)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje a kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu do ethylacetátu získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–2–methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum:($CDCl_3$) hodnoty delta 1,24 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 2,60 (šir., 2H), 3,25 (dd superponující kvintet, 2H), 3,52 (šir., 1H), 3,88 (kvintet, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,25 (kvintet, 1H), 4,28 (dd, 1H), 4,55–4,74 (m, 5H), 4,85 (dt, 2H), 5,18–5,468 (m, 6H), 5,83–6,11 (m, 3H), 7,65 (dt, 1H), 7,87 (dd, 1H), 9,00 (šir. s, 1H), 9,25 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 665 $(MH)^+$, 687 $(M+Na)^+$.

Příklad 36

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–5–fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová ve formě dvousodné soli se připraví za použití postupu podle příkladu 2 s výjimkou spočívající v tom, že se DMF nahradí DMSO.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4) hodnoty delta 1,20 (d, 6H), 1,99 (dt, 1H), 2,91 (dt, 1H), 3,26 (dd superponující m, 3H), 3,42 (kvintet, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,96 (kvintet, 1H), 4,04 (kvintet, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,41 (t, 1H), 7,43 (dm, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,00 (t, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 516 $(MH)^+$, (Na–sůl), 538 $(MH)^+$, (Na_2–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Kyselina 3–fluor–5–nitrobenzoová

K intenzivně míchané suspenzi nitrosoniumtetrafluorborátu (3,53 g, 30,2 mM) v acetonitrilu (50 ml) se pod atmosférou argonu a za chlazení na ledové lázni ve třech porcích přidá kyselina 3–amino–5–nitrobenzoová (5,0 g, 27,5 mM). Teplota reakční směsi se ponechá zvýšit na okolní teplotu a směs se míchá po dobu 48 hodin. Ke směsi se přidá 1,2–dichlorbenzen (50 ml) acetonitril se oddestiluje z reakční směsi za sníženého tlaku. Směs se potom zahřívá na teplotu 170 °C po dobu 30 minut, kdy již ustane vývoj plynu. Po ochlazení se směs nalije do dichlormethanu (200 ml) a extrahuje roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po zpětném promytí vodné fáze dichlormethanem se provede okyselení 2M kyselinou chlorovodíkovou a organické podíly se extrahují ethylacetátem (2 x 100 ml). Sloučené organické vrstvy se promyjí solankou a vysuší nad síranem hořečnatým. Surový produkt se přečistí chromatograficky na silikagelu za použití elučního gradientu od směsi dichlormethanu a kyseliny octové v poměru 99:1 do směsi dichlormethanu, isopropanolu a kyseliny octové v poměru 80:20:1, načež se z odpovídajících frakcí eluátu získá kyselina 3–fluor–5–nitrobenzoová.

Výtěžek: 3,26 g (64 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6) hodnoty delta 8,14 (dm, 1H), 8,37 (dt, 1H), 8,46 (m, 1H).

Hmotové spektrum (EI): 185 M^+

Allyl–3–fluor–5–nitrobenzoát

Kyselina 3–fluor–5–nitrobenzoová (3 g, 16,2 mM) kyseliny p–toluensulfonové (1,54 g, 8,1 mM) a allylalkohol (50 ml) se zahřívají na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se destilát vede přes molekulární síto (3A) po dobu 16 hodin. Po ochlazení se směs neutralizuje triethylaminem a rozpouštědlo se odežene. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu, promyje 2M kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou a vysuší nad síranem

hořečnatým. Surový produkt se chromatograficky přečistí na silikagelu za použití elučního gradientu od dichlormethanu do směsi ethylacetátu a dichlormethanu v poměru 3:1. Získá se allyl–3–fluor–5–nitrobenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 4,89 (dt, 2H), 5,33–5,49 (m, 2H), 5,95–6,15 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,70 (t, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 226 $(MH)^+$, 253 $(M+C_2H_5)^+$.

Redukcí výše uvedené nitro–sloučeniny postupem podle příkladu 1 se získá allyl–3–amino–5–fluorbenzoát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 3,89 (šir., 2H), 4,79 (dt, 2H), 5,25–5,45 (m, 2H), 5,92–6,12 (m, 1H), 6,54 (dt, 1H), 7,07–7,15 (m, 2H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 196 $(MH)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu do směsi dichlormethanu a diethyletheru v poměru 85:13 získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,33 (s, 3H), 2,59 (šir., 2H), 3,48 (dd, 1H), 4,03 (kvintet, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,68 (dt, 2H), 4,82 (dt, 2H), 5,25–5,46 (m, 4H), 5,86–6,11 (m, 2H), 6,47 (dm, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,87 (dt m, 1H), 9,38 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 451 $(MH)^+$, 473 $(M+Na)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje a kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu do ethylacetátu se získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2′S,4′S)–2–(1–allylkarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–5–fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 1,24 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 2,63 (šir., 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,29 (kvintet, 1H), 3,48 (šir., 1H), 3,81 (kvintet, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,27 (dd superponující m, 2H), 4,54 (t, 1H), 4,62–4,76 (m, 4H), 4,81 (dt, 2H), 5,20–5,46 (m, 6H), 5,85–6,10 (m superponující šir., 3H), 7,48 (dt, 1H), 7,83 (šir. s, 1H), 7,88 (dt, 1H), 9,18 (šir., 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 658 $(MH)^+$, 680 $(M+Na)^+$.

Příklad 37

Kyselina (1R,5S,6S,8R,2′S,4′S)–2–(2–(3–karboxy–N′–methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová, ve formě dvousodné soli se připraví postupem podle příkladu 2 s výjimkou spočívající v tom, že se DMF nahradí DMSO a produkt se chromatograficky přečistí na sloupci pryskyřice CHP20P za použití elučního činidla tvořeného vodou.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: (DMSO–d_6 + kyselina octová–d_4, při 50 °C) hodnoty delta 1,12 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,67 (šir., 1H), 2,13 (šir., 1H), 3,02 (dd, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,28

(s superponující m, 5H), 3,65 (šir., 1H), 3,98 (kvintet superponující m, 2H), 4,12 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,98 (m, 1H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 512 $(MH)^+$, (Na–sůl), 534 $(MH)^+$, (Na_2–sůl).

Výchozí látky se připraví následujícím způsobem.

Allyl–3–methylaminobenzoát

Allyl–3–aminobenzoát (5 g, 28,2 mM) se rozpustí v triethylorthoformiátu (50 ml) a k získanému roztoku se přidá kyselina trifluoroctová (5 kapek). Roztok se potom za míchání zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem v přítomnosti molekulárního síta (3A) po dobu 5 hodin. Rozpouštědlo se odežene a zbytek se rozpustí v ethanolu (50 ml), načež se k roztoku přidá kyselina octová (8,08 ml) a kyanotrihydroborat sodný (6,85 g, 0,108 M) v několika porcích. Směs se míchá při okolní teplotě po dobu 16 hodin, načež se rozpouštědlo odežene. Zbytek se rozpustí v diethyletheru, promyje vodou a solankou a vysuší nad síranem hořečnatým. Surový produkt se chromatograficky přečistí na silikagelu za použití elučního gradientu od dichlormethanu do směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 95:5. Získá se allyl–3–methylaminobenzoát.

Výtěžek: 0,93 g, 17 %).

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$) hodnoty delta 2,88 (s, 3H), 4,81 (dt, 2H), 5,23–5,45 (m, 2H), 5,94–6,13 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,43 (dm, 1H).

Hmotové spektrum (chemická ionizace): 192 $(MH)^+$.

Výše uvedený amin se kondenzuje s prolinem postupem podle příkladu 1, načež se po přečištění chromatografií za použití elučního gradientu od dichlormethanu do směsi dichlormethanu a diethyletheru v poměru 4:1 získá (2S,4S)–1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–N'–methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthioacetát.

Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$, směs rotamerů) hodnoty delta 1,93 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,48 (m, temná část, 1H), 3,28, 3,31 (2 x s, 3H), 3,40 (kvintet, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,50–4,74 (m, 2H), 4,86 (d, 2H), 5,18–5,48 (m, 4H), 5,84–6,13 (m, 2H), 7,38–7,68 (m, 2H), 7,90–8,11 (m, 2H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 447 $(MH)^+$, 469 $(M+Na)^+$.

Výše uvedený thioacetát se deacetyluje a kondenzuje s karbapenemfosfátem postupem podle příkladu 1, načež se po chromatografickém přečištění za použití elučního gradientu od dichlormethanu do ethylacetátu získá allyl–(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(1–allyloxykarbonyl–2–(3–allyloxykarbonyl–N'–methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylát.

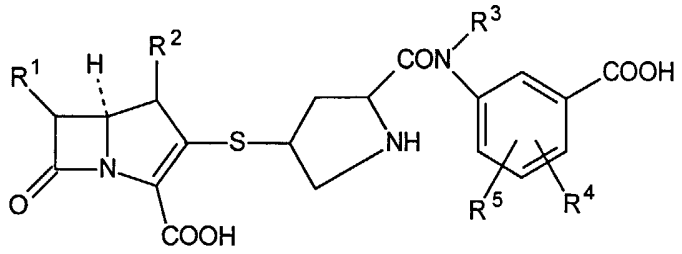
Nukleární magnetickorezonanční spektrum: ($CDCl_3$, směs rotamerů) hodnoty delta 1,20 (2 x d, 3H), 1,34 (2 x d, 3H), 1,87 (šir., 1H), 2,30 (šir., 1H), 3,29, 3,31 (2 x s, superponující m, 6H), 4,05–4,30 (m, 4H), 4,50–4,81 (m, 5H), 4,96 (d, 2H), 5,20–5,48 (m, 6H), 5,85–6,13 (m, 3H), 7,39–7,68 (m, 2H), 7,91–8,11 (m, 2H).

Hmotové spektrum (ionizace rychlými atomy,+ve): 654 $(MH)^+$, 676 $(M+Na)^+$.

Zkratka EI, použitá v předcházejícím textu pro hmotová spektra, znamená ionizaci nárazem elektronu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Karbapenemy obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R^1 znamená 1–hydroxyethylovou skupinu, 1–fluorethylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu,

R^2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

R^4 a R^5 jsou stejné nebo odlišné a jsou zvoleny z množiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, kyano–skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nitro–skupinu, hydroxy–skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, aminosulfonylovou skupinu, alkylaminosulfonylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylaminosulfonylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, trifluormethylovou skupinu, skupinu sulfonové kyseliny, aminovou skupinu, alkylaminovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkanoylaminovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, alkanoyl–(N–alkyl)aminovou skupinu, ve které alkanoylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy a alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, alkansulfonamidovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a $–S(O)_n–$alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, ve které

n znamená 0, 1 nebo 2,

s výhradou spočívající v tom, že v poloze ortho vzhledem k vazbě k $–NR^3–$ se nenachází ani hydroxy–substituent ani karboxylový substituent,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo jejich in vivo hydrolyzovatelné estery.

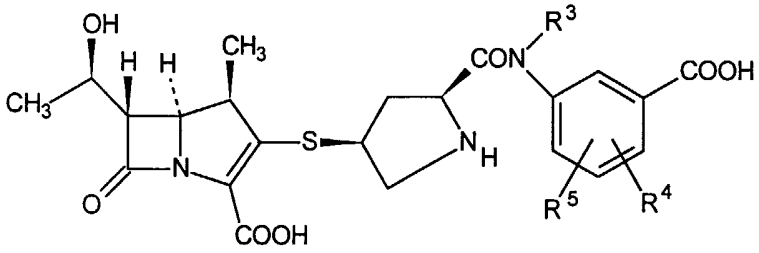
2. Karbapenemy podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená 1–hydroxyethylovou skupinu.

3. Karbapenemy podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu.

4. Karbapenemy podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená methylovou skupinu.

5. Karbapenemy podle některého z nároků 1 až 4 obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená atom vodíku.

6. Karbapenemy podle některého z nároků 1 až 5 obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém R^3, R^4 a R^5 mají výše uvedené významy.

7. Karbapenemy podle nároku 6 obecného vzorce IV, ve kterém R^4 a R^5 jsou stejné nebo odlišné a jsou zvoleny z množiny zahrnující atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, hydroxy–skupinu, karboxylovou skupinu, kyano–skupinu, nitro–skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, methylkarbamoylovou skupinu, dimethylkarbamoylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu sulfonové kyseliny, methylsulfinylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu, methansulfonamidovou skupinu a acetamidovou skupinu.

8. Karbapenemy podle nároku 6 nebo 7 obecného vzorce IV, ve kterém alespoň jeden z R^4 a R^5 znamená atom vodíku.

9. Karbapenemy podle nároku 6 obecného vzorce IV, ve kterém R^4 znamená atom vodíku, karboxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, kyano–skupinu, skupinu sulfonové kyseliny nebo methoxykarbonylovou skupinu a R^5 znamená atom vodíku.

10. Karbapenemy podle nároku 1 obecného vzorce I, kterými jsou

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–5–hydroxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)–2–(2–(3–karboxy–4–chlorfenylkarbamoyl)pyrrolidin–4–ylthio)–6–(1–hydroxyethyl)–1–methylkarbapenem–3–karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-chlorfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-methansulfonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4-fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-2,4-difluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3,4-dikarboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4-hydroxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3,5-dikarboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(2-karbamoyl-3-karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4-karbamoylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-karbamoylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-acetamidofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4-acetamidofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-methylsulfonamidofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-sulfofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-karbamoylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-2-dimethylaminokarbonylfenylkarbamoyl)-pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (5R,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)karbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4-methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-2-methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4-methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-methoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4,6-dimethoxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-methoxykarbonylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-kyanofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-trifluormethylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4,6-difluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-methylsulfinylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-methylsulfonylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-kyanofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-N'-methylfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

11. Karbapenemy podle nároku 1 obecného vzorce I, kterými jsou

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-chlorfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-4-fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-6-fluorfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3,4-dikarboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3,5-dikarboxyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

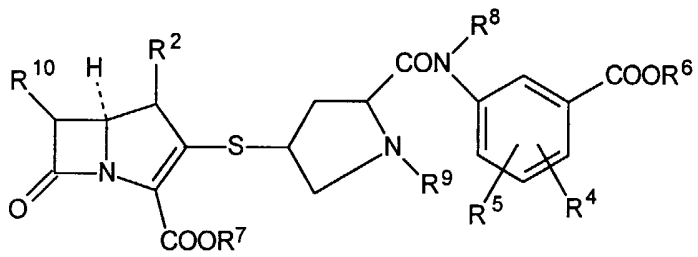
kyselina (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-karboxy-5-sulfofenylkarbamoyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-1-methylkarbapenem-3-karboxylová,

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

12. Antibakteriální farmaceutická kompozice, **vyznačená tím**, že obsahuje karbapenem obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 11 a farmaceuticky přijatelný nosič.

13. Karbapenemy obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití k léčení infekce.

14. Způsob přípravy karbapenemů obecného vzorce I podle nároku 1, **vyznačený tím**, že se karbapenem obecného vzorce V



(V)

ve kterém R^2, R^4 a R^5 mají významy definované v nároku 1, přičemž R^4 a R^5 jsou případně chráněny ochrannou skupinou, $-COOR^6$ a $-COOR^7$ znamenají karboxylovou skupinu nebo chráněnou karboxylovou skupinu, R^8 znamená skupinu R^3 definovanou v nároku 1, nebo

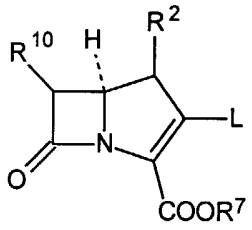
ochrannou skupinu aminové funkce, R^9 znamená vodík nebo ochrannou skupinu aminové funkce a R^{10} znamená skupinu R^1, definovanou v nároku 1, chráněnou 1–hydroxyethylovou skupinu nebo chráněnou hydroxymethylovou skupinu, a ve kterém je přítomna alespoň jedna ochranná skupina, zbaví ochranné skupiny nebo ochranných skupin, načež se případně ze získané sloučeniny

i) vytvoří farmaceuticky přijatelná sůl nebo se
ii) získaná sloučenina esterifikuje za vzniku in vivo hydrolyzovatelného esteru.

15. Meziprodukt pro přípravu karbapenemu podle nároku 1 obecného vzorce I, kterým je sloučenina obecného vzorce V, který je společně s významy obecných substituentů definován v nároku 14.

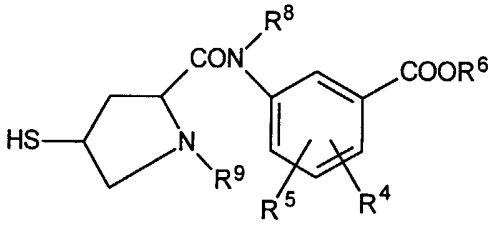
16. Způsob přípravy karbapenemů obecného vzorce I podle nároku 1, **vyznačený tím**, že se

a) sloučenina obecného vzorce VI



(VI)

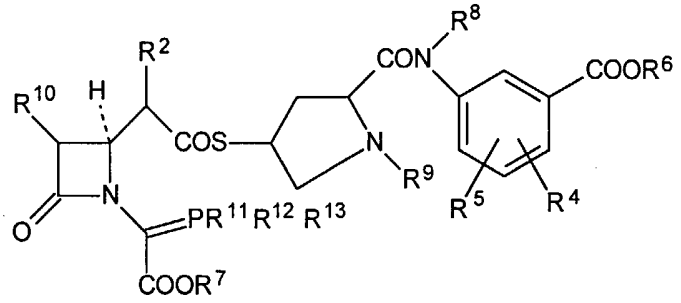
uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce VII



(VII)

přičemž v uvedených obecných vzorcích R^2 a R^4 až R^{10} mají významy definované v nároku 14 a L znamená odštěpitelnou skupinu, nebo se

b) cyklizuje sloučenina obecného vzorce VIII



(VIII)

ve kterém R^2 a R^4 až R^{10} mají výše definované významy a R^{11} až R^{13} jsou nezávisle zvoleny z množiny zahrnující alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, aryloxy–skupinu, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a diarylaminovou skupinu nebo libovolné dva z R^{11} až R^{13} znamenají o–fenylendioxy–skupinu nebo jeden z R^{11} až R^{13} znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, allylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo fenylovou skupinu a druhé dva z R^{11} až R^{13} jsou nezávisle zvoleny z množiny zahrnující alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, trifluormethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, přičemž libovolná z fenylových skupin je případně substituována alkylovou skupinou obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 3 uhlíkové atomy,

a ve kterém libovolná funkční skupina je případně chráněna, načež se případně

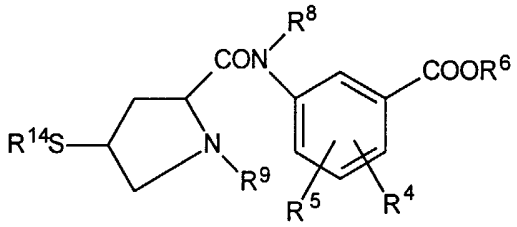
i) získaná sloučenina zbaví libovolných ochranných skupin nebo se
ii) ze získané sloučeniny vytvoří farmaceuticky přijatelná sůl nebo se
iii) získaná sloučenina esterifikuje za vzniku in vivo hydrolyzovatelného esteru.

17. Karbapenemy obecného vzorce I podle nároku 1 ve formě farmaceuticky přijatelných solí.

18. Meziprodukt pro přípravu karbapenemů obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je sloučenina obecného vzorce VI, VII nebo VIII, které jsou společně s významy obecných substituentů definovány v nároku 16.

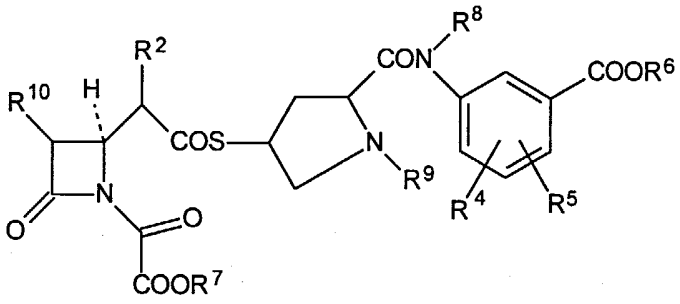
19. Meziprodukt pro přípravu karbapenemů obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je

sloučenina obecného vzorce IX



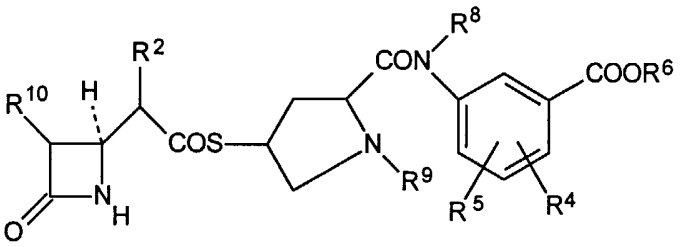
(IX)

obecného vzorce XII



(XII)

nebo obecného vzorce XIV



(XIV)

ve kterých R^2 a R^4 až R^{10} mají významy definované v nároku 14 a R^{14} znamená ochrannou skupinu.

Konec dokumentu