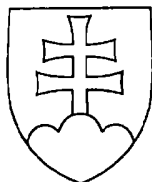


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **14. 9. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/232 617**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **14. 9. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 9. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/IB01/02115**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/22613**

(11), (21) Číslo dokumentu:

246-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

**C07D417/14,
A61K 31/4436,
A61P 31/04**

(71) Prihlasovateľ: **PANTHERIX LIMITED, London, GB;**

(72) Pôvodca: **Micetich Ronald George, Sherwood Park, Alberta, CA;
Maiti Samarendra Nath, Edmonton, Alberta, CA;
Fiakpui Charles, Edmonton, Alberta, CA;
Thomas George, Edmonton, Alberta, CA;
Reddy Andhe V. Narender, Edmonton, Alberta, CA;
Salama Sameeh M., Sherwood Park, Alberta, CA;
Singh Rajeshwar, Edmonton, Alberta, CA;**

(74) Zástupca: **Guniš Jaroslav, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Deriváty 3-(heteroarylacetamido)-2-oxo-azetidín-1-sulfónových kyselín ako antibakteriálne prípravky**

(57) Anotácia:
Sú opísané Syn izoméry racemátov a optické izoméry
3-(heteroaryl-acetamido)-2-oxo-azeti-dín-1-sulfónových
kyselín všeobecného vzorca (I) a ich použitie na liečenie
infekcií spôsobených gram-negatívnymi patogénnymi
baktériami.

Deriváty 3-(heteroarylacetamido)-2-oxo-azetidín-1-sulfónových kyselín ako antibakteriálne prípravky

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových Syn izomérov racemátov a optických izomérov 3-(heteroarylacetamido)-2-oxo-azetidín-1-sulfónových kyselín a ich používanie na liečbu infekcii vyvolaných gram-negatívnymi patogénnymi baktériami.

Doterajší stav techniky

Baktérie sú veľmi prispôsobivé mikroorganizmy, ktoré majú schopnosť adaptovať sa a prežiť pri nepriaznivých podmienkach. Lekári v nemocniciach a na klinikách po celom svete prehrávajú boj s náporom nových bakteriálnych infekcií rezistentných voči liekom, ktoré zahŕňajú tiež infekcie spôsobené kmeňmi: *Stafylokokus*, *Streptokokus*, *Enterokokus* a *Pseudomonas*.

Bakteriálna rezistencia voči súčasným antibiotikám prudko vzrastá v dôsledku zmeny cieľa, zmeny priepustnosti alebo kvôli vytekaniu aktívnej zložky a tiež deaktiváciou antibiotík ešte pred dosiahnutím miesta pôsobenia.

β -Laktámové antibiotiká (penicilíny, cefalosporíny, monobaktámy a karbapenémy) patria medzi najpoužívanejšiu skupinu antibiotík na liečbu celého radu infekčných chorôb pre svoju preukázanú klinickú účinnosť a ich výborný bezpečný profil. Bakteriálna rezistencia týkajúca sa gram-pozitívnych patogénov voči β -laktámovým antibiotikám je hlavne dôsledkom zmien proteínov, ktoré viažu penicilín (PBP), odtokom aktívnej zložky a deaktiváciou aktívnej zložky. Zatiaľ čo bakteriálna rezistencia vzhľadom ku gram-negatívnym patogénom voči β -laktámovým antibiotikám je spôsobená tiež zmenami v modely priepustnosti vonkajšej membrány, okrem tých dôvodov, ktoré sa uvádzajú pre gram-pozitívne patogény.

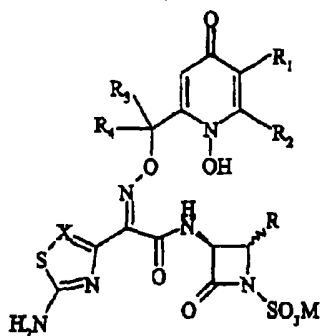
V posledných rokoch sa ohlásil celý rad β -laktámových zlúčenín (cefem a monobaktám), ktoré obsahujú chelátujúce katecholové a dihydroxypyridónové skupiny obsahujúce železo, s cieľom prekonať zmeny v priepustnosti vonkajšej membrány (29¹ ICAAC, Houston Texas, 18. september 1989, abstrakt č. 355, 356; 30¹ ICAAC, Atlanta, Georgia, October 22, 1990, abstrakt č. 458; Antimicrobial Agents and chemotherapy 1991, 35, 104-110). Silný účinok týchto zlúčenín je spôsobený ich schopnosťou využiť TonB-závislých transportných systémov železa na prenos cez vonkajšiu bakteriálnu membránu (Antimicrobial Agents and chemotherapy 1995, 39, 613-619).

Monobaktámy sú triedou antibakteriálnych látok a používajú sa na liečbu infekcií spôsobených gram-negatívnymi mikroorganizmami. V súčasnosti sa v klinickej praxi používajú Aztreonam a Carumonam. Vyvíja sa chinoxalín priamo pripojený k oximovému bočnému reťazcu jadra monobaktamu (Curr. Opin. Anti-infect. Drugs 1999, 1(1), 96-100; Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1997, 41, 1010-1016). Ďalej sa uvádza dihydroxypyridín pripojený prostredníctvom metylénového spojníka k oximovému bočnému reťazcu v opačnej orientácii ako inhibítor β -laktamázy (USP-5888998 (1999)).

Vynález opisuje triedu zlúčenín, pri ktorých sa dihydroxypyridónová skupina naväzuje priamo alebo prostredníctvom vhodného spojníka na oximový bočný reťazec v jadre monobaktámu a opisuje jeho používanie pri liečbe gram-negatívnych infekcií, s výhodou infekcií spôsobených kmeňom *Pseudomonas*. *Pseudomonas aeruginosa* je stále veľmi častým príhodným patogénom, ktorý je schopný vyvolať celý rad infekcií u pacientov s oslabeným imunitným systémom. Tieto infekcie sú často závažné a ťažko sa liečia.

Podstata vynálezu

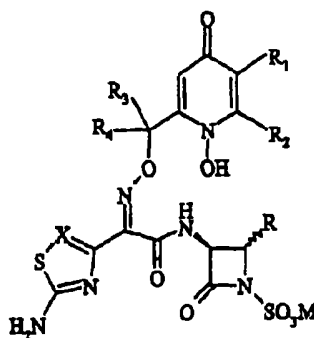
Úlohou vynálezu je poskytnúť nové Syn izoméry racemátov a optických izomérov 3-(heteroarylacetamido)-2-oxo-azetidín-1-sulfónových kyselín so všeobecným vzorcom I majúcich antibakteriálny účinok proti gram-negatívnym patogénnym baktériám, zvlášť kmeňov *Pseudomonas*.



Ďalšou úlohou vynálezu je poskytnúť farmaceutickú kompozíciu obsahujúcu zlúčeninu so všeobecným vzorcom I s farmaceuticky prijateľným nosičom alebo riedidlom.

Ďalšou úlohou vynálezu je poskytnúť spôsob liečby bakteriálnych infekcií spôsobených gram-negatívnymi baktériami zahŕňajúcimi kmeň *Pseudomonas*.

V zhode s predkladaným vynálezom sú tu poskytnuté Syn izoméry racemátov a optických izomérov 3-(heteroarylacetamido)-2-oxo-azetidín-1-sulfónových kyselín so všeobecným vzorcom I



(I)

kde

M je vodík alebo farmaceuticky prijateľná soľ tvoriaca kation;

X je CH, N alebo C-halogén;

R je C₁ - C₃ alkyl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný aspoň jedným (a) atómom halogénu (b) OR₅, kde R₅ je vodík, CONH₂ alebo 2,5-dihydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl-karbonyl a kde C₁ alkyl nemôže byť substituovaný obidvoma, ako atómom halogénu, tak OR₅.

R₁ a R₂ sú nezávisle OH, COOH, CONH₂, voliteľne substituované fenylom alebo C₁-C₃ alkylom; alebo

R₁ a R₂ spoločne sú -O-CH=CH-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH=CH- alebo -CH=C(OH)-C(OH)=CH-, ktoré spolu s uhlíkovým atómom, ku ktorému sú viažu, tvoria päť alebo šesť členný cyklický kruh.

R₃ a R₄ sú nezávisle vodík, voliteľne substituované C₁-C₃ alkylom, prípadne substituované fenylom alebo C₃-C₆ cykloalkylom;

R₃ a R₄ sú zároveň C₃-C₆ cykloalkyl.

Termín „C₁-C₃ alkyl“, ktorý sa tu používa, znamená lineárny alebo rozvetvený reťazec alkylu, ktorý má 1-3 uhlíkové atómy vybrané zo skupiny metyl, etyl, propyl alebo izopropyl.

Termín „C₃-C₆ cykloalkyl“, ktorý sa tu používa, znamená nasýtenú alicyklickú časť s 3 až 6 uhlíkovými atómami vybranými z cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentylu a cyklohexylu.

Termín „atómy halogénov“, ktorý sa tu používa, znamená fluór, chlór alebo bróm.

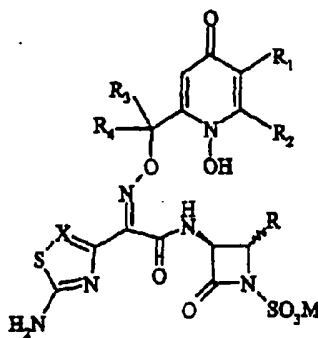
Termín „substituovaný“, ktorý sa tu aplikuje na skupinu, znamená substitúciu s 1, 2 alebo 3 substituentmi vybranými z OH, NH₂, dietylaminu, atómu halogénu, OCH₃, COOH, CONH₂, NO₂ alebo CN.

Termín „racemát“, ktorý sa tu používa, znamená zmes diastereoizomérov majúcich nulovú optickú rotáciu molekuly všeobecného vzorca I.

Termín „optické izoméry“, ktorý sa tu používa, znamená čisté samostatné R alebo S diastereoizoméry na asymetrických uhlíkových atómoch, ktoré sa nachádzajú v molekule všeobecného vzorca I.

Termín „farmaceuticky prijateľná soľ tvoriaca kation“, ktorý sa tu používa, znamená alkalické kovy (napr. sodík, draslík), kovy alkalických zemin (napr. vápnik, horčík), organické bázy (napr. trietylamo, etanolamo, n-metylmorfolín) alebo bázičné aminokyseliny (napr. lyzín, arginín, ornitín alebo histidín). Navyše, pokiaľ je M vo všeobecnom vzorci I, vodík môže vytvárať obojaké ionty (skrytú alebo vnútornú soľ) tak, že interaguje s bázičným atómom dusíka, ktorý je prítomný v molekule všeobecného vzorca I.

V zhode s výhodným uskutočnením vynálezu sú tu poskytované nové Syn izoméry racemátov a optických izomérov zlúčeniny 3-(heteroarylacetamido)-2-oxo-azetidín-1-sulfónovej kyseliny a všeobecného vzorca I



(I)

kde

M je vodík alebo farmaceuticky prijateľná soľ tvoriaca kation;

X je CH;

R je CH₃, CH₂F alebo CH₂OCONH₂,

R₁ je OH;

R₂ je vodík;

R₁ a R₂ sú spoločne -CH=C(OH)-C(OH)=CH-, ktoré tvoria šesť členný cyklický kruh.

R₃ a R₄ sú nezávisle vodík;

R₃ a R₄ sú zároveň cyklopropyl;

Termín „racemát“, ktorý sa tu používa, znamená zmes diastereoizomérov, ktoré vykazujú nulovú optickú rotáciu molekuly všeobecného vzorca I.

Termín „optické izoméry“ tu znamená čisté samostatné R a S diastereoizoméry na asymetrických uhlíkových atómoch prítomných v molekule všeobecného vzorca I.

Termín „farmaceuticky prijateľná soľ tvoriaca kation“ tu znamená alkalické kovy (napr. sodík, draslík). Navyše, pokiaľ je M v obecnom vzorci I, vodík môže potom vytvárať obojaké ionty (skrytú alebo vnútornú soľ) tak, že interaguje s bázičným atómom dusíka prítomným v molekule všeobecného vzorca I.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu použiť na liečbu bakteriálnych infekcií spôsobených gram-negatívnymi baktériami zahŕňajúcimi kmene, ale neobmedzujú sa na nich: *Pseudomonas E. elaeae*, *C. freundii*, *M. Morganii*, *K. pneumoniae*, a *E. Coli*, samostatne alebo v kombinácii s ďalšími liekmi u cicavcov, čo zahŕňa aj človeka. Zlúčeniny sa môžu podávať vo farmaceutických dávkových formách na parenterálne podávanie, ako sú injekcia, čípky, aerosóly a podobne, a na orálne prípravky, ako sú tablety, potiahnuté tablety, prášky, granule, kapsuly, tekutiny a podobne. Uvedené prípravky sú vytvorené v obore dobre známym spôsobom.

Na zostavenie tuhých prípravkov na orálne podanie sa pridáva k zlúčenine podľa vynálezu excipient (masťový základ) a pokiaľ je potreba, tiež väzbová látka, dezintegrátor, lubrikant, farbiaci prípravok, opravujúca látka, ochucovadlo, atď., a potom sa bežným postupom vyrobia tablety, potiahnuté tablety, granule, prášky, tobolky alebo podobné prípravky.

Na formuláciu injekcií sa k aktívnej zložke podľa vynálezu pridá prípravok upravujúci pH, pufo, stabilizátor, izotonický prípravok, lokálne anestetikum alebo podobné látky, injekcie pre podkožné, intramuskulárne alebo vnútrožilové podania sa môžu potom pripraviť bežným postupom.

Na formuláciu čípkov sa k aktívnej zložke vynálezu pridá základ, pokiaľ sa požaduje, tiež povrchovo aktívne látky, a čípky sa vyrobia bežným postupom.

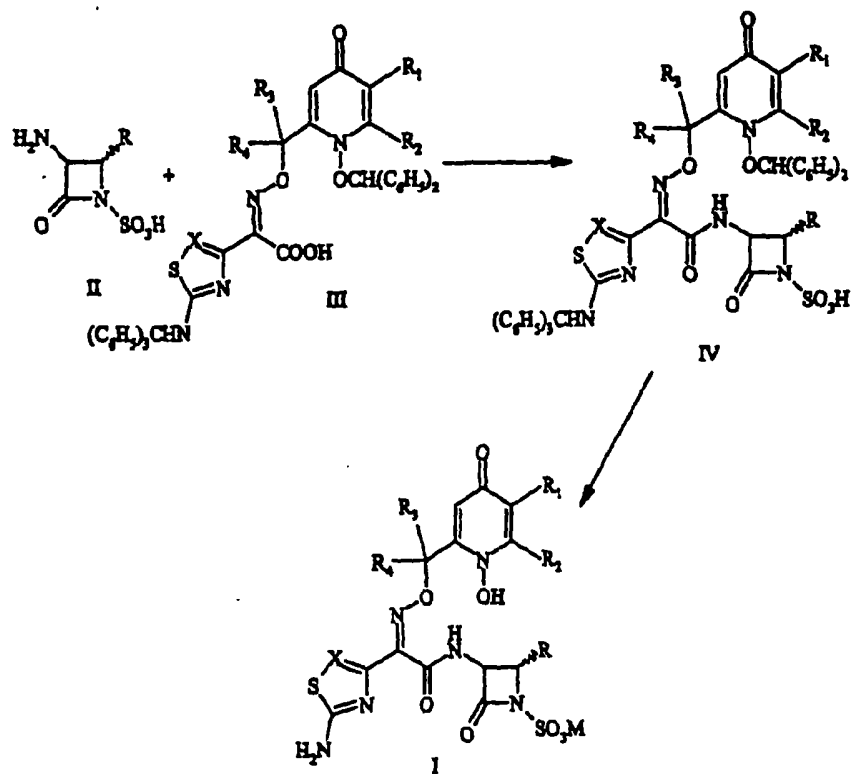
Excipientmi vhodnými pre tuhé prípravky na orálne podávanie sú také, ktoré sa všeobecne v obore používajú. Užitočnými príkladmi excipientov sú laktóza, sacharóza, chlorid sodný, škroby, uhličitan vápenatý, kaolín, kryštalická celulóza, metylcelulóza, glycerín, alginát sodný, arabská guma a podobne, väzbové látky, ako sú: polyvinylalkohol, polyvinyléter, polyvinylpyrolidón, etylcelulóza, arabská guma, šelak, sacharóza, voda, etanol, propanol, karboxymetylcelulóza, fosforečnan draselný a podobne, lubrikanty, ako sú stearan horečnatý, mastenec a pod., a ďalej zahŕňajú aditíva, ako sú bežne známe ofarbujúce prípravky, dezintegrátory a podobne. Príklady báz vhodných na zostavenie čípkov sú olejnaté báze ako kakaové maslo, polyetylén glykol, lanolín, triglyceridy mastných kyselín, witepsol (ochranná známka, Dynamit Nobel Co. Ltd.) a podobne. Tekuté prípravky môžu byť vo forme vodných alebo olejových suspenzií, roztokov, sirupov, elixírov a ďalších, ktoré sa môžu pripraviť používaním bežne dostupných prísad.

Množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu, ktorá je obsiahnutá vo farmaceutickej kompozícii podľa vynálezu, sa líši podľa dávkovej formy, rozpustnosti a chemických vlastností zlúčeniny, cesty podania, rozpisu podávania a podobne. S výhodou sa v prípade orálneho podávania pohybuje množstvo od 1 do 25 hmot. % a v prípade injekčného podania je to v rozmedzí 0,1 až 5 hmot. %, čo je parenterálny prípravok.

Dávka zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa primerane určí v závislosti na zvážení individuálnych symptómov, veku a pohlavia subjektu. V prípade orálneho podávania sa dávka väčšinou pohybuje v rozmedzí od 50 do 1500 mg na deň, u dospelého je rozdelená do 2 až 4 denných dávok. Dávka v prípade injekčného podania, napr. pri vnútrožilovej aplikácii, je 2 ml (asi 1 až 100 mg), ktoré sa podávajú raz denne dospeléj osobe, keď sa môže injekcia zriediť fyziologickým roztokom alebo roztokom glukózy injekčného roztoku, pokiaľ je to vhodné a podáva sa pomaly počas aspoň päť minút. Dávka v prípade čípkov sa od 1 do 1000 mg podáva raz alebo dvakrát denne v intervale 6 až 12 hodín, pričom čapíky sa zavádzajú do konečníka.

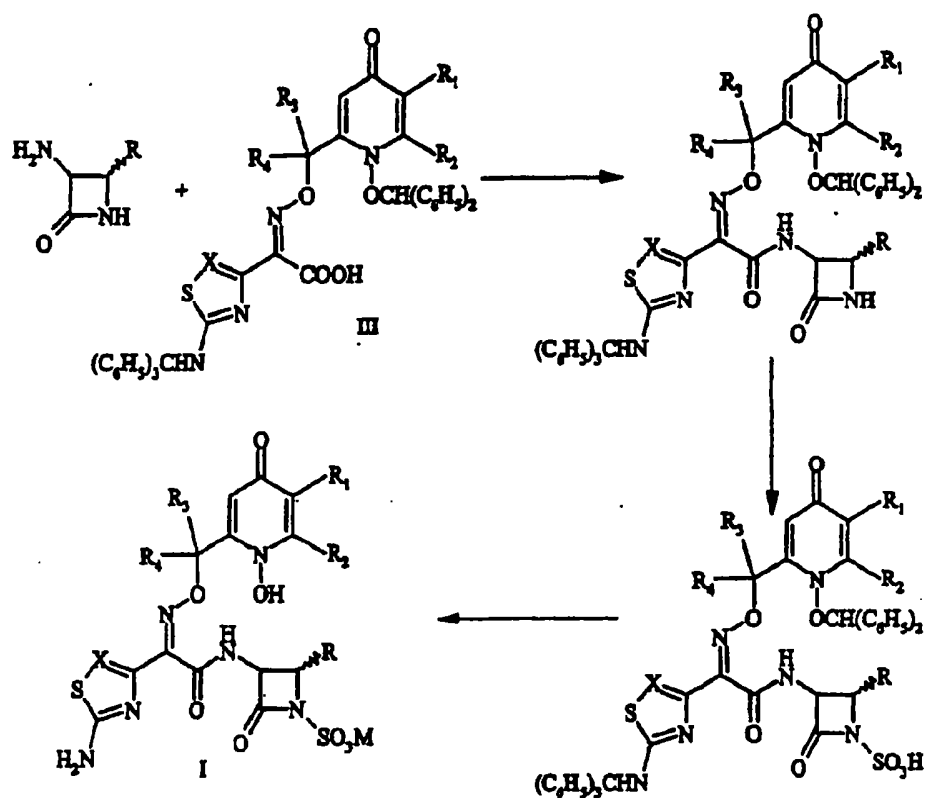
Zlúčeniny vynálezu so všeobecným vzorcom I sa môžu pripraviť reakciou 3-amino-azetidin-2-ón sulfónovej kyseliny všeobecného vzorca (II) s heteroarylkarboxylovou kyselinou všeobecného vzorca III, po ktorej nasleduje odstránenie ochranných skupín.

Schéma I



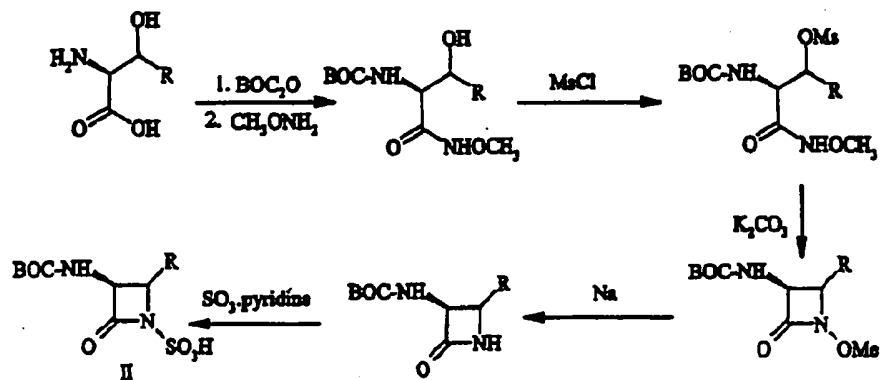
Určité deriváty všeobecného vzorca IV sa pripravili spojením 3-aminoazetidin-2-ón sulfónovej kyseliny (II) s heteroarylkarboxylovou kyselinou (III) v prítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) alebo s kyslým chloridom zlúčeniny (III) v prítomnosti zásady alebo s aktivovaným esterom zlúčeniny (III) v rámci postupov známych v odbore.

Prípadne sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca I pripraviť nasledovne:



Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca II (R=CH₃) sa robila podľa nasledujúcej syntetickej schémy 2 tak, ako sa opisane v J. Org. Chem. 1982, 47, 5160-5167.

Schéma 2

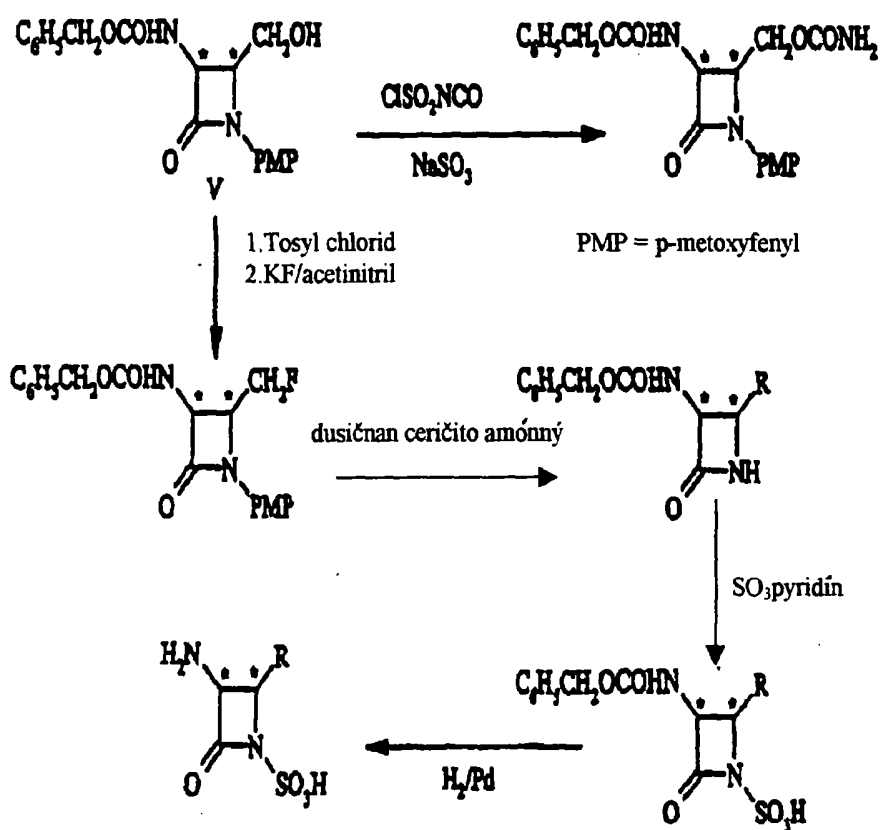


R = trans CH₃, odvodený z treonínu

R = cis CH₃, odvodený z alo-treonínu

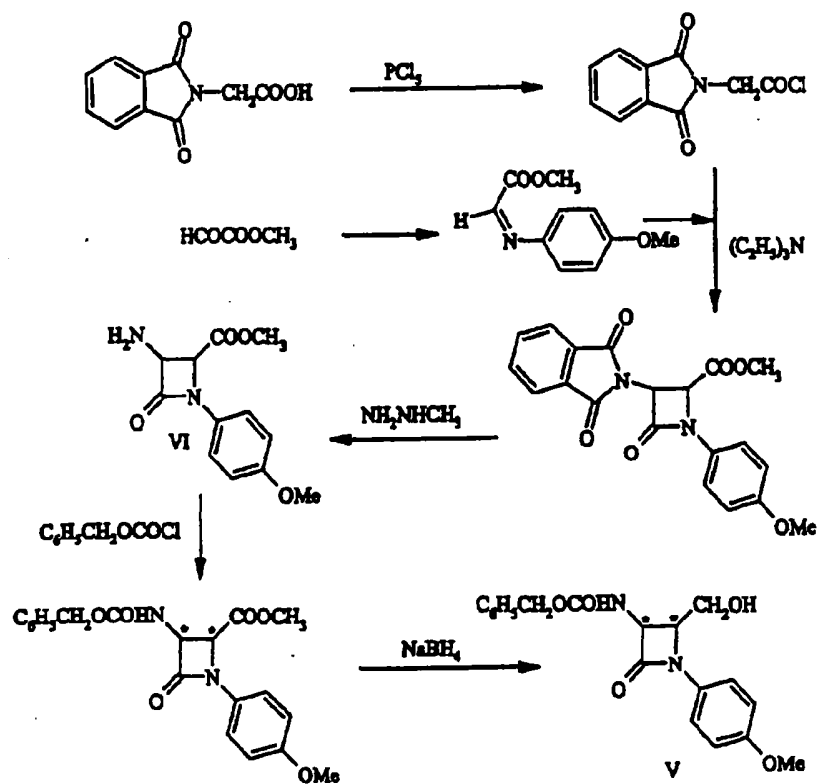
Priprava zlúčeniny II ($R=CH_2F$, CH_2OCONH_2) sa robila podľa nasledujúcej syntetickej schémy 3 z bežného medziproduktu zlúčeniny V tak, ako je opísané v J. Antibiotics 1983, 36, 1201-1204 a J. Antibiotics 1985, 38, 346-357.

Schéma 3



Bežný medziprodukt zlúčeniny vzorca V sa pripravil podľa nasledujúcej syntetickej cesty opísanej v schéme 4. Diastereoizoméry zlúčeniny vzorca VI sú oddelené pomocou metód optického rozlíšenia (J. Antibiotics 1985, 38, 346).

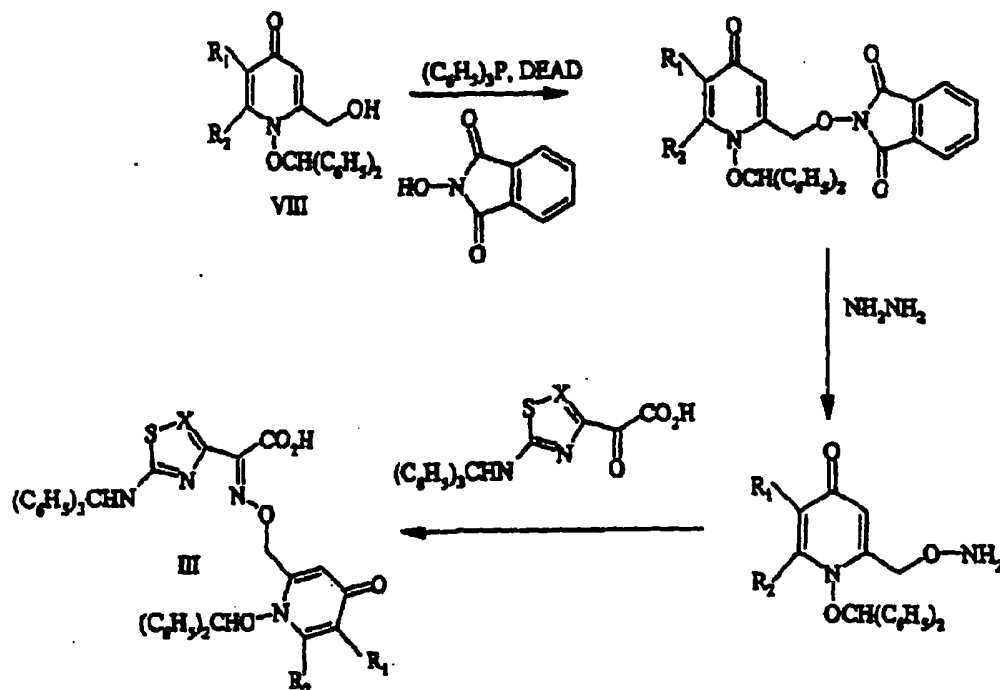
Schéma 4



- zastupuje cis izoméry na uhliku 3 a 4

Príprava zlúčenín všeobecného vzorca III sa uskutočnila reakciou 2-heteroaryl-2-oxo octovej kyseliny (VII) s O-heteroaryl hydroxylaminom (VIII) pri izbovej teplote a poskytuje výlučne syn-izomér. Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca VIII sa urobila podľa opisu v schéme 5 a začínala od heteroarylmetanolu (J. Antibiotics 1990, 43, 189-198).

Schéma 5



DEAD=Diethylazodikarboxylát

V predchádzajúcich opisoch (schémy 1-5) reagujú reaktanty spolu s vhodným rozpúšťadlom pri zvýšených alebo nízkych teplotách po dostatočne dlhú dobu, aby reakcia kompletne prebehla. Reakčné podmienky budú závisieť na vlastnostiach a reaktivite reagujúcich látok. Pokiaľ sa v reakcii používa zásada, je vybraná z látok: trietylamo, tributylamo, trioktylamino, pyridín, 4-dimetylaminopyridín, diizopropyletylamino, 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-én, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-én, uhličitan sodný, hydrogénuhličitan sodný, uhličitan vápenatý, hydrogénuhličitan vápenatý alebo uhličitan cézny.

Odstránenie ochrannej skupiny sa robí buď hydrogenáciou, alebo hydrolýzou s vhodnými kyselinami, ako je napríklad kyselina chlorovodíková, trifluóroctová kyselina alebo kyselina octová v rozpúšťadle, ako je metanol, etanol, propanol alebo etylacetát. Hydrogenačná reakcia sa obvykle robí pri prítomnosti kovového katalyzátora, ako je Pd, Pt alebo Rh, pri normálnom až vysokom tlaku.

Výber rozpúšťadiel pre reakciu sa urobí na základe používaných reagujúcich látok zo skupiny rozpúšťadiel: benzén, toluén, acetonitril, tetrahydrofurán, etanol, metanol, chloroform, etylacetát, metylénchlorid, dimetylformamid, dimetylsulfoxid, hexametyltriamid fosforečný a podobných. Môžu sa tiež použiť zmesi rozpúšťadiel.

Reakčná teplota sa bude všeobecne pohybovať v rozmedzi -70 °C až 150 °C. Výhodný molárny pomer reaktantov je 1:1 až 1:5. Reakčná doba sa pohybuje od 0,5 do 72 hodín v závislosti na reaktantoch.

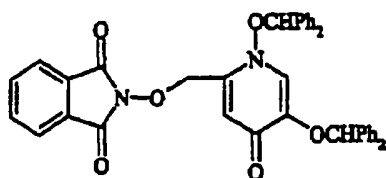
Príklady uskutočnenia vynálezu

Vynález je ďalej ilustrovaný prostredníctvom nasledujúcich nelimitujúcich príkladov.

Príklad 1

(3S)-trans-3-[(2-amino)thiazol-4-yl-(Z)-2-[(1,5-dihydroxy-4-pyridón-2-yl metoxy)imino]acetamido]-4-metyl-2-oxoazetidín-1-sulfónová kyselina, sodná soľ

Krok 1: 1,5-Dibenzhydryloxy-2-(N-ftalimido)oxymetyl-4-pyridón

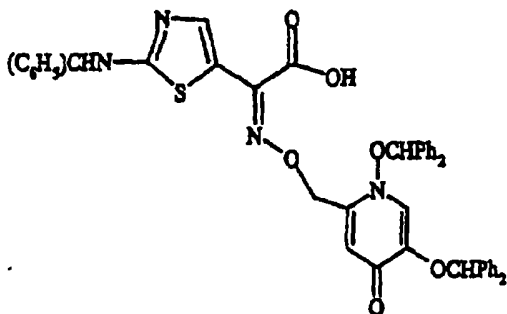


K roztoku 20 g 1,5-dibenzhydryloxy-2-hydroxymetyl-4-pyridónu (0,041 mol) a 6,64 g N-hydroxyftalimidu (0,048 mol) v zmesi s 200 ml TF a 200 ml suchého DMF sa v dusíkovej atmosfére pridal trifenylfosfén a ochladil na 0 °C. K reakčnej zmesi sa potom po kvapkách počas 10 minút pridával dietylazodikarboxylát, jednu hodinu sa zmes miešala pri 0 °C a potom sa zriedila etylacetátom a vodou. Organická vrstva sa oddelila, premyla vodou a soľankou, sušila nad síranom sodným, filtrovala a odparila vo vákuu. Získaný surový produkt sa čistil kolonovou chromatografiou na silikagéle s používaním gradientu EA:Hexán (1:2 až 1:0), čo poskytlo čistú titulnú zlúčeninu.

Výtťažok: 19,0 g, 73%

¹HNMR (DMSO-d₆): δ 4,78(s, 2H), 6,24(s, 1H), 6,29(s, 1H), 6,46(s, 1H), 7,18-7,38(m, 20H), 7,62(s, 1H), 7,85(s, 4H).

Krok 2: 2-(2-tritylamino)-thiazol-4-yl-(Z)-2-[1,5-dibenzhydryloxy-4-pyridon-2-yl metoxy]-imino octová kyselina

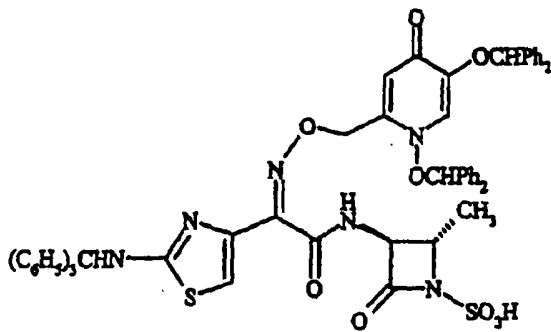


K roztoku 10 g 1,5-dibenzhydroxy-2-(N-ftalimido)oxymetyl-4-pyridónu (15,8 mmol) v 100 ml etanole (98 %) sa pridalo 0,76 ml hydrazínu. Zmes sa zahrievala na reflux po dobu 1 hodiny a ochladila na izbovú teplotu. Takto získaná suspenzia sa filtrovala a filtrát sa odparil až dosucha a k nemu sa pridala tetrachlórmetán. Takto vytvorená tuhá látka sa odfiltrovala. Matečný roztok sa koncentroval a získaný zvyšok sa rozpustil v etanole (98 %) a potom sa pridala roztok 6,38 g 2-oxo-2-[(N-tritylamino)tiazol-5-yl] octovej kyseliny v chloroforme. Reakčná zmes sa miešala 18 hodín pri izbovej teplote a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a zriedil hexánmi. Oddelená tuhá látka sa filtrovala a sušila, čo poskytlo 2-(2-tritylamino)tiazol-4-yl-(Z)-2-[1,5-dibenzhydroxy-4-pyridón-2-yl metoxy]imino octovú kyselinu.

Výt'azok: 11,2 g, 79 %

¹HNMR (DMSO-d₆): δ 4,62(s, 2H), 6,03(s, 1H), 6,28(s, 1H), 6,40(s, 1H), 6,66(s, 1H), 7,18-7,35(m, 35H), 7,48(s, 1H), 8,64(s, 1H).

Krok 3: (3S)-trans-3-[2-(2-Tritylamino)thiazol-4-yl-(Z)-2-((1,5-dibenzhydryloxy-4-pyridon-2-yl methoxy)imino)acetamido-4-methyl-2-oxoazetidin-1-sulfonová kyselina



Zmes 7,3 g (3S)-trans-3-amino-4-metyl-2-oxoazetidín-1-sulfónovej kyseliny [40,52 mmol, J. Org. Chem., 47, 5160, (1982)] a 36,5 g 2-(2-tritylamino)thiazol-4-yl-(Z)-2-[1,5-dibenzhydryloxy-4-pyridon-2-yl metoxy]imino octovej kyseliny (40,51 mmol, z kroku 2), 9,15 g

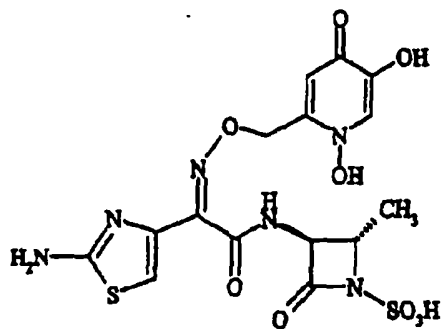
DCC (44,34 mmol) a 5,47 g 1-hydroxybenzotriazolu (40,5 mmol) v 400 ml suchom DMF sa miešalo po dobu 30 minút pri teplote miestnosti a k tejto zmesi sa pridalo 3,40 g NaHCO₃ (40,52 mmol). Zmes sa miešala cez noc v dusíkovej atmosfére pri teplote miestnosti a potom filtrovala. Matečný roztok sa odparil vo vákuu, aby sa odstránil DMF a takto získaný zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a destilovanej vode a pH sa upravilo približne na 3. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom sodným, filtrovala a odparila vo vákuu.

Takto získaný produkt sa čistil pomocou HP-20 kolonovej chromatografie s používaním gradientu zmesi voda:acetonitril (1:0 až 1:9), čo dalo titulnú zlúčeninu. Kolonová chromatografia na silikagéle s používaním gradientu zmesi etylacetát:metanol (1:0 až 1:9) dala titulnú zlúčeninu.

Výtťažok: 37,00 g, 85,9 %

¹HNMR (DMSO-d₆): δ 1,29(d, 3H, J=6,0Hz), 3,34-3,61(m, 1H), 4,30-4,35(m, 1H), 4,70(s, 2H), 5,98(s, 1H), 6,29(s, 2H), 6,71(s, 1H), 7,25-7,35(m, 35H), 7,51(s, 1H), 8,83(s, 1H), 9,39(d, 1H, J=7,7Hz).

Krok 4: (3S)-trans-3-[(2-Amino)thiazol-4-yl-(Z)-2-[(1,5-dihydroxy-4-pyridón-2-yl metoxy)imino]acetamido]-4-metyl-2-oxoazetidín-1-sulfónová kyselina.

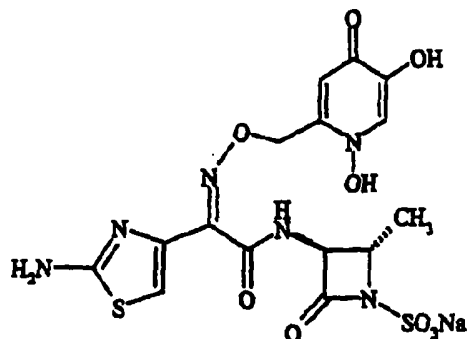


K suspenzii 5,00 g (3S)-trans-3-[2-(2-tritylamino)thiazol-4-yl-(Z)-2-[(1,5-dibenzhydryl-oxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino]acetamido]-4-metyl-2-oxoazetidín-1-sulfónovej kyseliny (4,703 mmol) v 14 ml suchom anizole sa pod dusíkom pridalo pri teplote -10 °C 25 ml trifluóroctovej kyseliny a zmes sa miešala po dobu 2 hodín pri 0 °C. Rozpúšťadlá sa odparili pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozmelnil so zmesou éteru-hexánu a etylacetátu (1:1:1). Takto získaná tuhá látka sa filtrovala, premyla zmesou éter-hexán a etylacetátu (1:1:1), čo dalo tuhú látku. Tato tuhá látka sa ďalej čistila pomocou HP-20 kolonovej chromatografie s používaním gradientu zmesi destilovanej vody a acetonitrilu (1:0 až 1:9) a príslušné frakcie sa lyofilizovali, čo dalo titulnú zlúčeninu.

Výtťažok: 2,7 g, 92 %; mp: 200 °C rozklad

¹HNMR (DMSO-d₆): δ 1,41(d, 3H, J=6,2Hz), 3,70-3,80(m, 1H), 4,46(dd, 1H, J=2,4Hz a 5,2Hz), 5,30(s, 2H), 6,85(s, 1H), 7,05(s, 1H), 7,35(br, s, 2H), 8,17(s, 1H), 9,50(d, 1H, J=7,7Hz).

Krok 5: (3S)-trans-3-[(2-Amino)thiazol-4-yl-(Z)-2-[(1,5-dihydroxy-4-pyridón-2-yl metoxy)imino]acetamido]-4-metyl-2-oxoazetidín-1-sulfónová kyselina, sodná soľ.



Suspenzia 1,30 g (3S)-trans-3-[(Z)-(2-amino)thiazol-4-yl-2-[(1,5-dihydroxy-4-pyridón-2-yl metoxy)imino]acetamido]-4-metyl-2-oxoazetidín-1-sulfónovej kyseliny (2,66 mmol) v 15 ml destilovanej vody sa ochladila na približne 5 °C až 6 °C a pri miešani sa po častiach pridalo 0,223g NaHCO₃ (s, 2,654 mmol). Takto získaný čistý roztok sa počas 10 minút filtroval a lyofilizoval, čo dalo (3S)-trans-3-[(2-amino)thiazol-4-yl-(Z)-2-[(1,5-dihydroxy-4-pyridón-2-yl metoxy)imino]acetamido]-4-metyl-2-oxoazetidín-1-sulfónovú kyselinu, sodnú soľ.

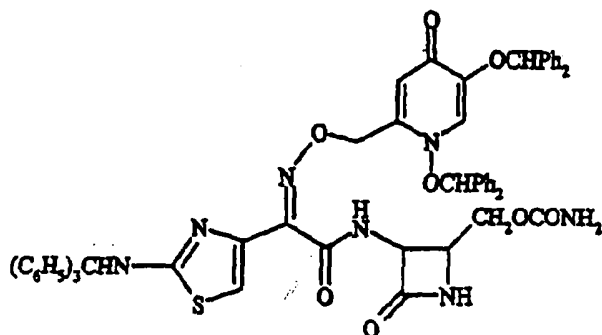
Výtazok: 1,32 g, 97,13 %

¹HNMR (DMSO-d₆): δ 1,42(d, 3H, J=6,1Hz), 3,70-3,80(m, 1H), 4,48-4,53(m, 1H), 5,13(s, 2H), 6,64(s, 1H), 6,79(s, 1H), 7,24(br, s, 2H), 7,68(s, 1H), 9,52(d, 1H, J=7,0Hz).

Příklad 2

3-[2-(2-Aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-[(1,5-dihydroxy-4-pyridón-2-yl metoxy)imino]-acetamido]-4-karbamoyloxymetyl-2-azetidín-1-sulfónová kyselina, sodná soľ

Krok 1: 3-[2-(2-Tritylamino)-thiazol-4-yl-(Z)-2-[(1,5-dibenzhydroxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino]acetamido]-4-karbamoyloxymetyl-2-azetidín

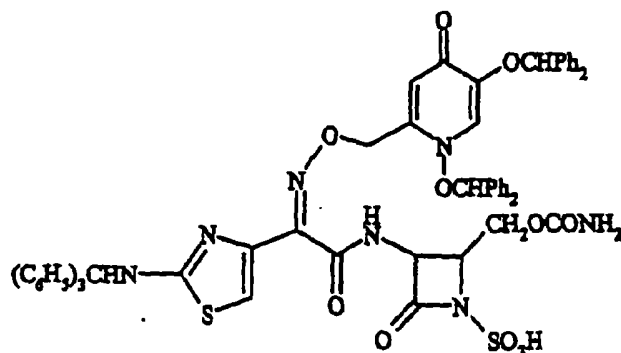


K roztoku 0,34 g 2-(2-tritylamino)-tiazol-4-yl-(Z)-2-[(1,5-dibenzhydryloxy-4-pyridón-2-yl metoxy)imino] octovej kyseliny (0,377 mmol) v 20 ml suchom DMF sa pridalo 0,078 g DCC (0,377 mmol) a 0,050 g 1-hydroxybenzotriazolu (0,0377 mmol). Zmes sa miešala pod dusíkom po dobu 30 minút pri izbovej teplote a k tejto zmesi sa pridalo 0,032 g NaHCO₃ (0,377 mmol) a 0,06 g 3-amino-4-karbamoyloxymetyl-2-azetidinónu (0,377 mmol) v 5 ml DMF. Reakčná zmes sa miešala pri izbovej teplote po dobu 18 hodín a potom sa DMF odstránil vo vákuu. Takto získaný produkt sa čistil kolonovou chromatografiou na silikagéli s gradientom zmesi etylacetátu a metanolu (10:1 až 9,5:0,5), čo dalo titulnú zlúčeninu.

Výťažok: 0,2 g, 97,13 %

¹HNMR (DMSO-d₆): δ 3,80-3,92(m, 2H), 3,97-4,05(m, 1H), 4,70(s, 2H), 5,17-5,25(m, 1H), 6,00(s, 1H), 6,31(s, 1H), 6,53(br, s, 2H), 6,74(s, 1H), 7,24-7,38(m, 35H), 7,58(s, 1H), 8,50(s, 1H), 8,80(s, 1H), 9,29(d, 1H, J=9,0Hz).

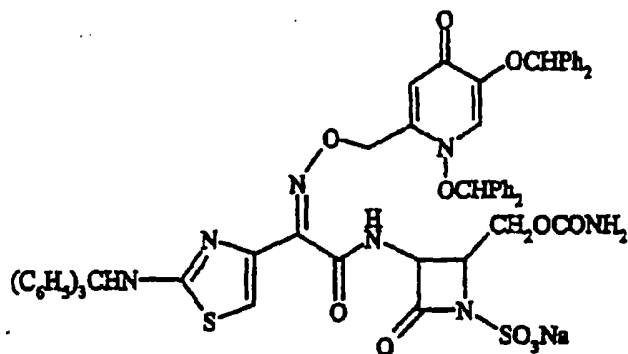
Krok 2: 3-[(2-(2-Tritylamino)tiazol-4-yl)-(Z)-2-[(1,5-dibenzhydryloxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino]acetamido]-4-karbamoyloxymetyl-2-azetidinón-1-sulfónová kyselina



K roztoku 0,25 g 3-[(2-(2-tritylamino)tiazol-4-yl)-(Z)-2-[(1,5-dibenzhydryloxy-4-pyridón-2-yl metoxy)imino]acetamido]-4-karbamoyloxymetyl-2-azetidinón (0,244 mmol) v 2 ml pyridínu sa pridalo 0,153 g komplexu oxid sírový-pyridín (0,96 mmol) a zmes sa zahrievala po dobu 45 minút na 70 °C. Reakčná zmes sa ochladila na izbovú teplotu a pridal sa k nej dietyléter a tuhá fáza sa filtrovala, premyla destilovanou vodou a éterom a sušila sa, čo dalo cis-3-[(2-(2-tritylamino)tiazol-4-yl)-(Z)-2-[(1,5-dibenzhydryloxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino]acetamido]-4-karbamoyloxymetyl-2-azetidinón-1-sulfónovú kyselinu.

Výťažok: 0,23 g, 85 %

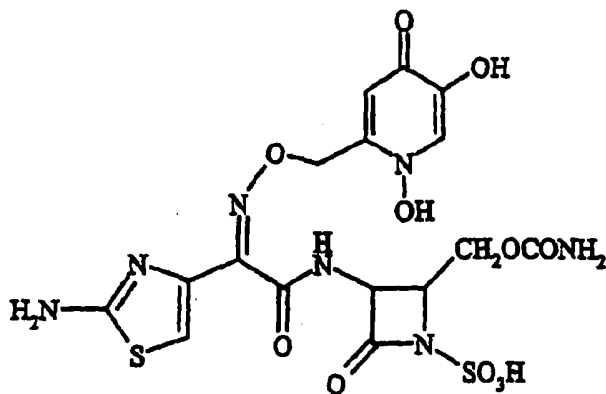
Krok 3: 3-[2-(2-Tritylamino)-tiazol-4-yl-(Z)-2-[(1,5-dibenzhydryloxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino]acetamido]-4-karbamoyloxymetyl-2-azetidinón-1-sulfónová kyselina, sodná soľ



K suspenzii 0,390 g 3-[2-(2-tritylamino)-thiazol-4-yl-(Z)-2-((1,5-dibenzhydryloxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino)acetamido]-4-karbamoyloxymetyl-2-azetidinon-1-sulfónovej kyseliny (0,353 mmol) v 10 ml destilovanej vody pridalo 0,050 g NaHCO₃ (s, 0,595 mmol) a miešalo pri izbovej teplote po dobu 30 minút a čistý roztok sa lyofilizoval. Získaná tuhá látka sa čistila HP-20 kolonovou chromatografiou s používaním gradientu zmesi dd. vody a acetonitrilu (1:0 až 3:7), príslušné frakcie sa lyofilizovali, čo dalo 3-[2-(2-tritylamino)-thiazol-4-yl-(Z)-2-((1,5-dibenzhydryloxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino)acetamido]-4-karba-moyloxymetyl-2-azetidinon-1-sulfónovú kyselinu, sodnú soľ.

Výtťažok: 0,21 g, 52 %

Krok 4: 3-[2-(2-Aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-((1,5-dihydroxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino)acetamido]-4-karbamoyloxymetyl-2-azetidinon-1-sulfónová kyselina

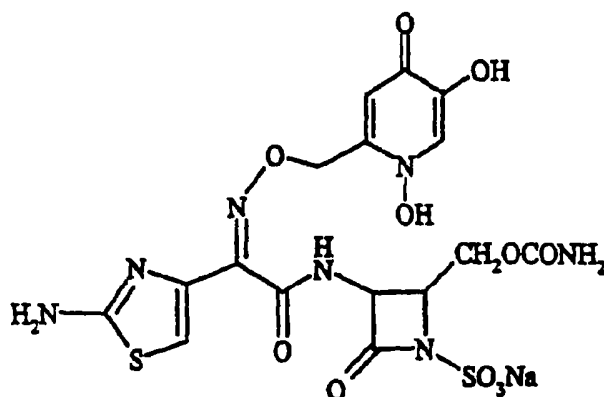


Suspenzia 0,8 g 3-[2-(2-tritylamino)thiazol-4-yl-(Z)-2-((1,5-dibenzhydryloxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino)acetamido]-4-karbamoyloxymetyl-2-azetidinon-1-sulfónovej kyseliny, sodnej soli (0,874 mmol) v 5 ml anizole pod dusikom sa ochladila na približne 0 °C a potom sa pridalo 25 ml trifluóroctovej kyseliny a zmes sa miešala po dobu 2 hodín pri teplote nižšej než 10 °C a potom sa pridal éter. Oddelená tuhá látka sa filtrovala, premyla acetónom a rozpustila v zmesi acetonitril/dd. H₂O a sušila mrazom, čo dalo titulnú zlúčeninu.

Výtěžok: 0,34 g, 89 %; mp: 190 °C rozklad.

¹HNMR (DMSO-d₆): δ 3,90-4,30(m, 3H), 5,22-5,40(m, 5H), 6,50(br, s, 2H), 6,82(s, 1H), 6,95(s, 1H), 7,33(br, s, 2H), 8,00(s, 1H), 9,45(d, 1H, J=7,5Hz).

Krok 5: 3-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-((1,5-dihydroxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino)-acetamido]-4-karbamoyloxymetyl-2-azetidín-1-sulfónová kyselina, sodná soľ



K suspenzii 40 mg 3-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-((1,5-dihydroxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino)acetamido]-4-karbamoyloxymetyl-2-azetidín-1-sulfónovej kyseliny (0,073 mmol) v destilovanej vode sa pridalo 6 mg NaHCO₃ (s, 0,073 mmol). Po miešaní po dobu 5 minút sa zmes sušila mrazom, čo dalo titulnú zlúčeninu ako tuhú látku.

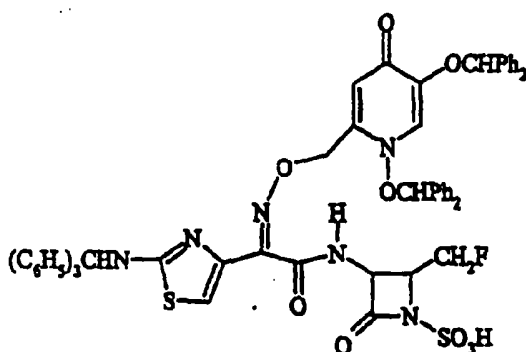
Výtěžok: 30 mg, 71 %

¹HNMR (DMSO-d₆): δ 4,03-4,15(m, 2H), 4,20-4,33(m, 1H), 5,12(s, 2H), 5,26-5,37(m, 1H), 6,54(br, s, 2H), 6,70(s, 1H), 6,77(s, 1H), 7,24(br, s, 2H), 7,72(s, 1H), 9,38 (d, 1H, J=7,5Hz).

Příklad 3

3-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-((1,5-dihydroxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino)-acetamido]-4-fluórmetyl-2-azetidín-1-sulfónová kyselina, sodná soľ

Krok 1: 3-[2-(2-Tritylamino)-tiazol-4-yl)-(Z)-2-((1,5-dibenzhydryloxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino)acetamido]-4-fluórmetyl-2-azetidín-1-sulfónová kyselina.

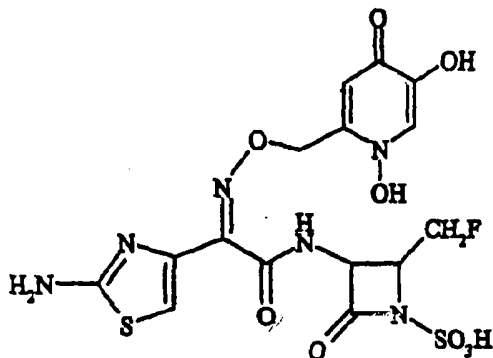


K roztoku 0,5 g 3-(N-benzyloxykarbonyl)amino-4-fluórmetyl-2-azetidinón-1-sulfónovej kyseliny, tetrabutyl amónnej soli (0,89 mmol) v 20 ml DMF sa pridalo 0,3 g Pd-C a suspenzia sa hydrogenovala po dobu 5 hodín pri tlaku 0,345 MPa (50 psi). Suspenzia sa filtrovala cez celit a k filtrátu sa pridalo 0,18 g DCC (0,89 mmol), 0,12 g 1-HBT (0,89 mmol) a potom sa pridalo 0,4 g 2-[(2-tritylamino)-tiazol-4-yl]-(Z)-2-[1,5-dibenzhydryloxy-4-pyridon-2-yl] metoxy]imino octovej kyseliny (0,89 mmol). Reakčná zmes sa miešala po dobu 18 hodín pri izbovej teplote a odparila vo vákuu. Zvyšok sa rozpustil v acetóne, pridalo sa 0,6 g nonafluórborátu draselného v acetóne a zmes sa miešala ďalších 18 hodín. Rozpúšťadlá sa odparili a ku zvyšku sa pridala zmes etylacetát-éter-hexán (1:1:1). Oddelená tuhá látka sa filtrovala a čistila kolonovou chromatografiou na silikagéle s používaním gradientu zmesi etylacetátu a metanolu (10:1 až 9:1), čo dalo titulnú zlúčeninu.

Výťažok: 0,22 g, 42,8 %

¹HNMR (DMSO-d₆): δ 4,00-4,20(m, 2H), 4,40-4,50(m, 1H), 4,67(s, 2H), 5,16-5,24(m, 1H), 6,00(s, 1H), 6,32(s, 1H), 6,37(s, 1H), 6,67(s, 1H), 7,27-7,43(m, 35H), 7,63(s, 1H), 8,85(s, 1H), 9,46(d, 1H, J=9,0Hz).

Krok 2: 3-[2-(2-Aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-[(1,5-dihydroxy-4-pyridon-2-yl] metoxy]imino]-acetamido]-4-fluórmetyl-2-azetidinón-1-sulfónová kyselina, sodná soľ

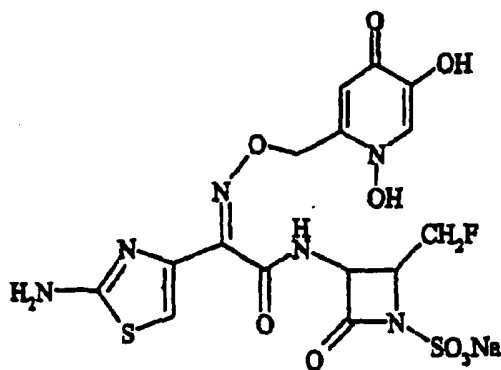


K roztoku 0,5 g 3-[2-(2-tritylamino)thiazol-4-yl]-(Z)-2-((1,5-dibenzhydryloxy-4-pyridón-2-yl metoxy)imino)acetamido]-4-fluórmetyl-2-azetidinón-1-sulfónovej kyseliny (0,46 mmol) v 2 ml anizole pod dusíkom pri -10°C sa pridalo 20 ml trifluóroctovej kyseliny a miešalo po dobu 2 hodín pri 5°C až 10°C . Reakčná zmes sa potom odparila vo vákuu a zvyšok sa rozmelnil so zmesou éter: etylacetát a hexánmi (1:1:1). Oddelená tuhá látka sa filtrovala, rozpustila v acetonitrile, zmiešala s vodou a sušila pri mraze. Takto získaný surový produkt sa ďalej čistil HP-20 kolonovou chromatografiou s používaním gradientu zmesi dd.H₂O a acetonitrilu (1:0 až 9,4:0,6), čo dalo 3-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-((1,5-dihydroxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino)-acetamido]-4-fluórmetyl-2-azetidinón-1-sulfónovú kyselinu.

Výťažok: 80 mg, 34 %; teplota topenia: 200°C rozklad.

¹HNMR (DMSO-d₆): δ 3,83-4,35(m, 2H), 4,47-4,63(m, 1H), 4,68-4,85(m, 1H), 5,28(s, 2H), 6,29(s, 1H), 7,03(s, 1H), 7,30(br, s, 3H), 8,12(s, 1H), 9,45(d, 1H, J=8,1Hz).

Krok 3: 3-[2-(2-Aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-((1,5-dihydroxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino)-acetamido]-4-fluórmetyl-2-azetidinón-1-sulfónová kyselina, sodná soľ.



K roztoku 80 mg 3-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-((1,5-dihydroxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino)-acetamido]-4-fluórmetyl-2-azetidinón-1-sulfónovej kyseliny (0,158 mmol) v destilovanej vode sa pridalo 13 mg NaHCO₃ (s, 0,155mmol). Zmes sa miešala po dobu 5 minút a sušila mrazom, čo dalo 3-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-(Z)-2-((1,5-dihydroxy-4-pyridon-2-yl metoxy)imino)-acetamido]-4-fluórmetyl-2-azetidinón-1-sulfónovú kyselinu, sodnú soľ.

Výťažok: 75 mg, 89 %

¹HNMR (DMSO-d₆): δ 3,83-4,30(m, 2H), 4,47-4,64(m, 1H), 4,73-4,84(m, 1H), 5,13(s, 2H), 5,30(s, 1H), 6,55(s, 1H), 6,74(s, 1H), 7,27(br, s, 2H), 7,57(s, 1H), 9,57(br, s, 1H).

Testovanie antibakteriálnej aktivity

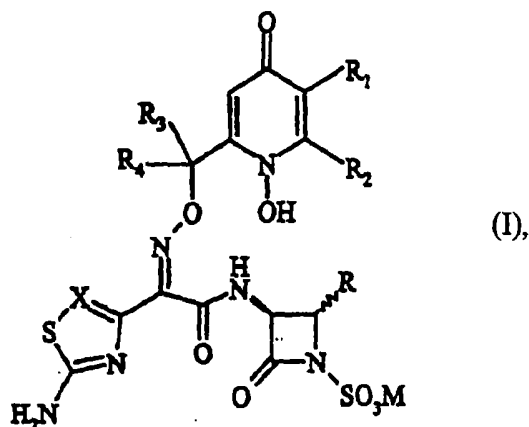
Zlúčeniny vynálezu sa testovali na minimálnej inhibujúcej koncentrácii (MIC) proti baktériám uvedeným v Tabuľke 1, podľa štandardných metód riedenia tak, ako je opísané v dokumente NCCLS. Minimálna inhibičná koncentrácia je vyjadrená v µg/ml.

Tabuľka 1: Antibakteriálna aktivita zlúčenín všeobecného vzorca I

Organizmus	Testované zlúčeniny (MIC v µg/ml)				
	1	2	3	Aztreonam	Carumonam
<i>E. coli</i> TEM-2	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
<i>K. pneumoniae</i> K-1150	0,13	0,06	0,06	0,06	0,06
<i>M. Morganii</i> K 1250	0,06	0,13	0,06	0,06	0,06
<i>C. freundii</i> K 500	0,13	0,50	0,50	0,13	0,06
<i>E. cloacae</i> S 480-2	0,06	0,25	2,0	0,13	0,06
<i>P. aeruginosa</i> CL 1267	0,06	0,06	0,06	32	8,0
<i>P. aeruginosa</i> S 1598	0,13	0,13	0,13	32	8
<i>P. aeruginosa</i> PD 2721	4,0	128	32	64	32

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina vybraná zo skupiny obsahujúcej Syn izomér racemátu a optický izomér 3-(heteroaryl acetamido)-2-oxo-axetidín-1-sulfónovej kyseliny a všeobecného vzorca I



kde

M je vodík alebo farmaceuticky prijateľná soľ tvoriaca kation;

X je CH, N alebo C-halogen;

R je C₁-C₃ alkyl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný aspoň jedným (a) atómom halogénu (b) OR₅, kde R₅ je vodík, CONH₂ alebo 2,5-dihydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridín-2-yl-karbonyl a kde C₁ nemôže byť substituovaný obidvoma, ako atómom halogénu, tak OR₅;

R₁ a R₂ sú nezávisle OH, COOH, CONH₂, NH₂, dimetylamino, OCH₃, NO₂, CN, voliteľne substituované fenylom alebo C₁-C₃ alkylom; alebo

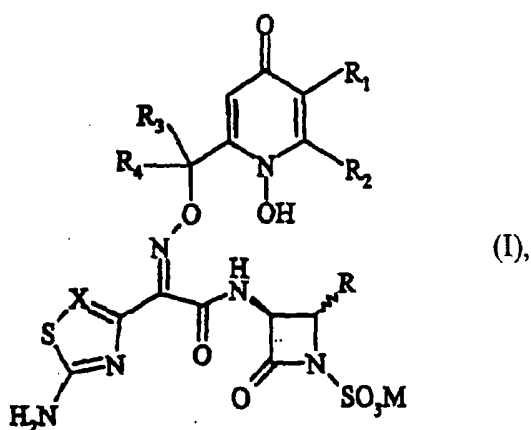
R₁ a R₂ sú spoločne -O-CH=CH-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-O-, CH₂-CH₂-CH₂-, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH=CH- alebo -CH=C(OH)-C(OH)=CH-, ktoré spolu s uhlíkovými atómami, ku ktorým sú viažu, tvoria päť alebo šesť členný cyklický kruh;

R₃ a R₄ sú nezávisle vodík, voliteľne sú substituované C₁-C₃ alkylom, prípadne substituované fenylom alebo C₃-C₆ cykloalkylom;

R₃ a R₄ sú zároveň C₃-C₆ cykloalkyl.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že aspoň jeden z R, R₁, R₂, R₃, a R₄ je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z metylu, etylu, propylu a izopropylu.

3. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R_3 a R_4 sú nezávisle nasýtené alicyklické časti majúce 3 až 6 uhlíkových atómov vybrané zo skupiny pozostávajúcej z cyklopropylu, cyklobutylu, cyklopentylu a cyklohexylu.
4. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že atóm halogénu je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z fluóru, chlóru a brómu.
5. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že substituenty sú 1, 2 alebo 3 substituenty vybrané z OH, NH_2 , dimetylamo, atómu halogénu, OCH_3 , $COOH$, $CONH_2$, NO_2 alebo CN.
6. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že farmaceuticky prijateľná soľ tvoriaca kation je vybraná zo skupiny pozostávajúcej z alkalických kovov, kovov alkalických zemín, organických báz alebo bázičných aminokyselín.
7. Spôsob prípravy obojakých iontov zlúčeniny podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že M je vodík vyznačujúci sa tým, že, zlúčenina interaguje s bázičným atómom dusíka, ktorý sa nachádza v molekule všeobecného vzorca I.
8. Zlúčenina všeobecného vzorca I



kde

M je vodík alebo farmaceuticky prijateľná soľ tvoriaca kation;

X je CH;

R je CH₃, CH₂F alebo CH₂OCONH₂,

R₁ je OH;

R₂ je vodík; alebo

R₁ a R₂ sú spoločne -CH=C(OH)-C(OH)=CH-, ktoré spolu s uhlíkovými atómami, ku ktorým sú R₁ a R₂ naviazané, tvoria šesť členný cyklický kruh; a

R₃ a R₄ sú nezávisle vodík; alebo

R₃ a R₄ sú spoločne cyklopropyl.

9. Farmaceutická kompozícia vhodná na liečbu bakteriálnych infekcií u cicavcov, vyznačujúca sa tým, že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 alebo nároku 8, alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ a farmaceuticky prijateľný nosič.
10. Používanie zlúčenín podľa nároku 1 alebo nároku 8 na liečbu bakteriálnych infekcií u teplokrvných živočíchov.
11. Spôsob liečby bakteriálnej infekcie subjektu, ktorý takúto liečbu potrebuje, pomocou terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa nároku 1 alebo nároku 8.
12. Orálny prípravok obsahujúci 1 až 25 hmot. % zlúčeniny podľa nároku 1 alebo nároku 8.
13. Parenterálny prípravok obsahujúci 0,1 až 5 hmot. % zlúčeniny podľa nároku 1 alebo nároku 8.
14. Spôsob podľa nároku 11, kde terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 alebo nároku 8 obsahuje orálnu dávku v rozmedzí 50 až 1500 mg/deň zlúčeniny podľa nároku 1 alebo nároku 8 pre dospelého v 2 až 4 rozdelených dávkach.
15. Spôsob podľa nároku 11, kde terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 alebo nároku 8 obsahuje injekciu 1 až 100 mg zlúčeniny podľa nároku 1 alebo nároku 8.
16. Spôsob podľa nároku 17, kde terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 alebo nároku 8 je zriedené fyziologickým soľným roztokom alebo roztokom glukózy pre injekciu.

17. Spôsob podľa nároku 11, kde terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 alebo nároku 8 obsahuje čapík, ktorý obsahuje 1 až 1000 mg zlúčeniny podľa nároku 1 alebo 8.
18. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I, vyznačujúci sa tým, že 3-amino-azetidin-2-ón sulfónová kyselina všeobecného vzorca (II) sa podrobí reakcii s heteroaryl karboxylovou kyselinou všeobecného vzorca (III), na čo sa odstráni chrániaca skupina.
19. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že racemátom je zmes diastereoizomérov s nulovou optickou rotáciou molekuly.
20. Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že optickým izomérom je čistý samostatný R a S diastereoizomér na asymetrickom uhlíkovom atóme prítomnom v molekule.