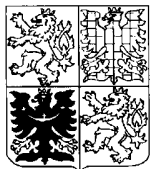


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.04.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.05.1998 17.07.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/122499 1998/203730**
(33) Země priority: **JP JP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**
(Věstník č. 4/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/JP99/02301**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/57121**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3954

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 477/20

A 61 K 31/40

A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:

KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.,
Kyoto-shi, JP;

(72) Původce:

Matsui Hiroshi, Nara-shi, JP;

(74) Zástupce:

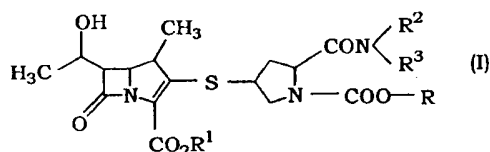
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Karbapenemové deriváty, jejich použití a
meziprodukty**

(57) Anotace:

Karbapenemonová sloučenina obecného vzorce I, kde r^1 je modifikátor hydrolyzovatelný v živém těle a R^2 a R^3 jsou stejné nebo různé a každé znamená nižší alkyl a R má význam uvedený v popise. Karbapenemonová sloučenina obecného vzorce I podle vynálezu je vynikající v absorpci ze zažívacího traktu po orálním podání a vykazuje dostatečnou antibakteriální vlastnost proti širokému spektru bakteriálních druhů. Proto je sloučenina podle vynálezu extrémně užitečná pro profylaxi a léčbu infekčních nemocí, zejména bakteriálních infekcí.

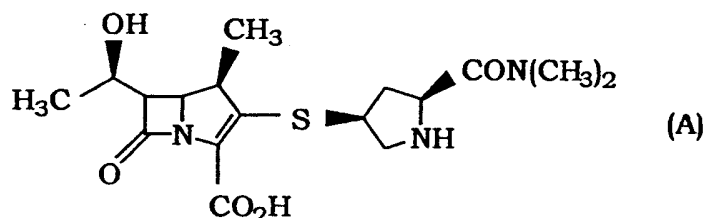


Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nové karbapenemové sloučeniny, použitelné jako činidlo pro profylaxi a léčbu bakteriálních infekčních nemocí. Konkrétněji se předkládaný vynález týká nové karbapenemové sloučeniny, která má dostatečné antibakteriální vlastnosti a dovolující orální absorpci, orálního antibakteriálního činidla obsahujícího tuto sloučeninu jako aktivní složku a meziproduktové sloučeniny pro přípravu karbapenemové sloučeniny.

Dosavadní stav techniky

Bylo zjištěno, že řada sloučenin majících karbapenemovou strukturu je terapeutickým činidlem proti infekčním nemocem a některé z nich byly uvedeny k praktickému využití vzhledem ke své vynikající antibakteriální účinnosti kterou vykazují. Například karbapenemová sloučenina vzorce A



byla již uvedena k praktickému využití v klinických podmínkách. Tato karbapenemová sloučenina se vyznačuje širokým antibakteriálním spektrem a silnou antibakteriální účinností, a překonává nestabilitu konvenční karbapenemové sloučeniny vůči renální dehydropeptidáze, což se pokládá za nedostatek této sloučeniny. Má vynikající rys v tom, že může být podávána samotná, bez použití stabilizátoru.

Na druhé straně, tato karbapenemová sloučenina vykazuje malou absorpci ze zažívacího traktu a je v současné době pro klinické použití podávána ve formě injekce. Orální činidlo se ve srovnání s injekcemi podává při klinickém použití mnohem snadněji a obvykleji. Proto existuje velká potřeba pro vyvinutí karbapenemové sloučeniny pro orální podání, která má silné antibakteriální účinky a

široké antibakteriální spektrum a která vykazuje vynikající absorpci ze zažívacího traktu.

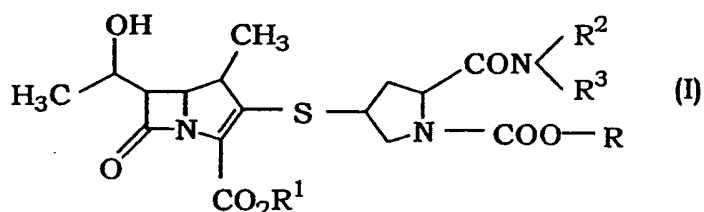
Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je poskytnout karbapenemovou sloučeninu mající vynikající antibakteriální vlastnost a vykazující vynikající absorpci ze zažívacího traktu. Dalším předmětem předkládaného vynálezu je využití karbapenemové sloučeniny. Ještě dalším předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí meziprojektu vhodného pro přípravu karbapenemové sloučeniny.

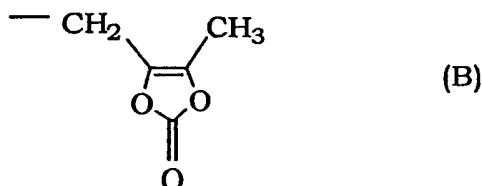
Vynálezce předkládaného vynálezu zjistil na základě shora uvedených předmětů, že nová karbapenemová sloučenina obecného vzorce I vykazuje vynikající absorpci ze zažívacího traktu, že tato sloučenina má dostatečně silnou antibakteriální vlastnost a je extrémně užitečná jako orální antibakteriální činidlo. Vynálezce dále našel novou meziprojektovou sloučeninu užitečnou k přípravě této sloučeniny, což vede ke kompletaci předkládaného vynálezu.

Předkládaný vynález poskytuje předměty uvedené v následujících bodech 1 až 10.

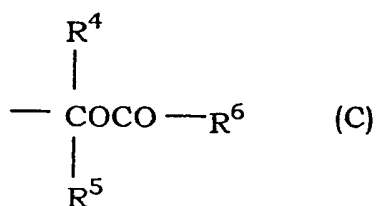
(1) Karbapenemovou sloučeninu obecného vzorce I



kde R^1 je modifikátor hydrolyzovatelný v živém těle a R^2 a R^3 jsou stejné nebo různé a každé znamená nižší alkyl a je skupina vzorce B



nebo vzorce C



kde R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a každé znamená atom vodíku nebo nižší alkyl a R^6 je alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku.

(2) Karbapenovou sloučeninu podle bodu (1) shora, kde R^2 a R^3 jsou stejné nebo různé a každé je nižší alkyl.

(3) Karbapenovou sloučeninu podle bodu (1) shora, kde R^1 je pivaloyloxymethyl.

(4) Karbapenovou sloučeninu podle bodu (1) shora, kde R^1 je 1-cyklohexyloxykarbonyloxyethyl.

(5) Karbapenovou sloučeninu podle bodu (1) shora, kde R^1 je 1-ethoxykarbonyloxyethyl.

(6) Karbapenovou sloučeninu podle bodu (1) shora, která je vybrána ze souboru, který zahrnuje:

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

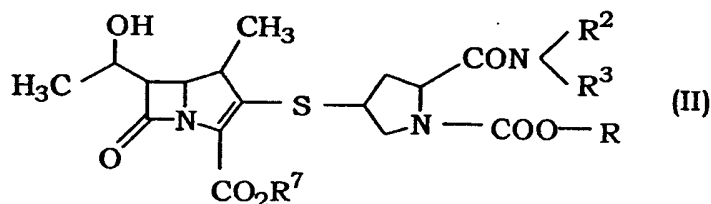
1-cyklohexyloxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

1-ethoxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

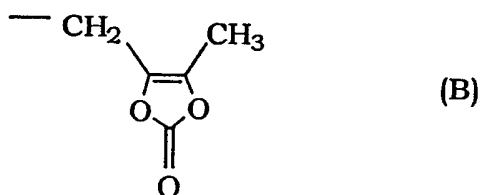
pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-acetyloxymethoxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-propionyloxymethoxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

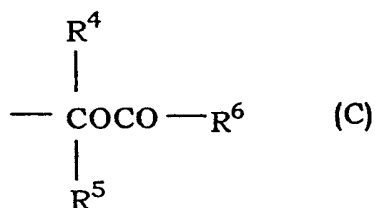
- pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,
 pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,
 pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isovaleryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,
 pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-terc.butylacetyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,
 1-cyklohexyloxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát, a
 1-ethoxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát.
- (7) Antibakteriální činidlo, zahrnující jako aktivní složku karbapenemovou sloučeninu podle (1) vzorce I.
- (8) Antibakteriální činidlo podle (7), které je pro orální podání.
- (9) Karbapenemovou sloučeninu obecného vzorce II



kde R^2 a R^3 jsou stejné nebo různé a každé znamená nižší alkyl, R^7 je atom vodíku nebo chránící skupina karboxylové skupiny a R je skupina vzorce B



nebo vzorce C



kde R⁴ a R⁵ jsou stejné nebo různé a každé znamená atom vodíku nebo nižší alkyl a R⁶ je alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku.

(10) KARBAPENEMOVOU SLOUČENINU podle (9), která je vybrána ze souboru, který zahrnuje:

p-nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylovou kyselinu,

p-nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-propionyloxymethyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

p-nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-propionyloxymethyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylovou kyselinu,

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylovou kyselinu,

nebo jejich sůl, zejména sodnou sůl.

Definice používané v předkládaném popisu mají následující význam

“Modifikátor hydrolyzovatelný v živém těle” v R¹ je výhodně hydrolyzovatelný ve střevě nebo v krvi. Příklady zahrnují případně substituovaný aryl (například fenyl, tolyl, xylyl, indanyl a pod.), 1-alkanoyloxyalkyl, 1-alkoxykarbonyloxyalkyl, ftalidyl, 5-

methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethyl a pod., výhodně 1-alkanoyloxyalkyl, 1-alkoxykarbonyloxyalkyl a 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethyl.

“Případně substituovaný aryl” je výhodně nesubstituovaný aryl nebo aryl případně substituovaný 1 až 3 substituenty, kde substituenty mohou být stejné nebo různé. Příklady substituentů zahrnují alkyl mající 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methyl, ethyl, a podobně.

Počet atomů uhlíku alkanoylové části “1-alkanoyloxyalkylu” je výhodně 2 až 10, výhodněji 2 až 7, přičemž může být lineární, rozvětvený nebo cyklický. Počet atomů uhlíku alkylové části je výhodně 1 až 3, výhodněji 1 nebo 2

Příklady 1-alkanoyloxyalkylu zahrnují acetoxymethyl, propionyloxymethyl, n-butyryloxymethyl, isobutyryloxymethyl, pivaloyloxymethyl, n-valeryloxymethyl, 2-methylbutyryloxymethyl, isovaleryloxymethyl, n-hexanoyloxymethyl, 3-methylvaleryloxymethyl, neoheptanoyloxymethyl, 2-methylhexanoyloxymethyl, 2,2-dimethylvaleryloxymethyl, neoheptanoyloxymethyl, cyklohexankarbonyloxymethyl, cyklohexylacetoxymethyl, 1-acetoxyethyl, 1-propionyloxyethyl, 1-n-butyryloxyethyl, 1-isobutyryloxyethyl, 1-n-valeryloxyethyl, 1-pivaloyloxyethyl, 1-isovaleryloxyethyl, 1-n-hexanoyloxyethyl, 1-cyklohexankarbonyloxyethyl a podobně.

Počet atomů uhlíku alkoxylové části “1-alkoxykarbonyloxyalkylu” je výhodně 1 až 10, výhodněji 1 až 7, přičemž může být lineární, rozvětvená nebo cyklická. Počet atomů uhlíku alkylové části je výhodně 1 až 3, výhodněji 1 nebo 2.

Příklady “1-alkoxykarbonyloxyalkylu” zahrnují 1-methoxykarbonyloxyethyl, 1-ethoxykarbonyloxyethyl, 1-n-propoxykarbonyloxyethyl, 1-isopropoxykarbonyloxyethyl, 1-n-butoxykarbonyloxyethyl, 1-sek.butoxykarbonyloxyethyl, 1-terc.butoxykarbonyloxyethyl, 1-pentyloxykarbonyloxyethyl, 1-cyklohexyloxykarbonyloxyethyl a pod.

“Nižší alkyl” v R^2 , R^3 , R^4 a R^5 je lineární nebo rozvětvený alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku, například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek.butyl, terc.butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, terc.pentyl, hexyl, isohehexyl, neohehexyl a pod. Z nich jsou výhodné methyl, ethyl, propyl a butyl.

“Alkyl” v R^6 je lineární, rozvětvený nebo cyklický alkyl mající 1 až 10 atomů uhlíku, například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek.butyl, terc.butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, terc.pentyl, cyklopentyl, hexyl, isohehexyl, neohehexyl, sek.hexyl, terc.hexyl, cyklohexyl, heptyl, isoheptyl, neoheptyl, sek.heptyl, terc.heptyl, oktyl, isooktyl, neooktyl, sek.oktyl, terc.oktyl a pod.

“Chránicí skupina karboxylové skupiny” v R^7 je například terc.butyl, neopentyl, benzyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, difenylmethyl, p-nitrofenyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, benzyloxymethyl, methylthiomethyl, trityl, 2,2,2-trichlorethyl, trimethylsilyl, difenylmethoxybenzensulfonylmethyl, dimethylaminoethyl a pod. Z nich jsou výhodné p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl a difenylmethyl.

Jestliže karbapenemová sloučenina II má karboxylovou skupinu (kde R^7 je atom vodíku), karboxylová skupina může tvořit sůl. Sůl karboxylové skupiny je například sůl alkalického kovu (například sodná sůl, draselná sůl a pod.), sůl kovu alkalické zeminy (například vápenatá sůl, hořečnatá sůl a pod.), sůl organické báze (například triethylaminová sůl, dicyklohexylaminová sůl, pyridinová sůl a pod.) a pod.

Příklad výhodné karbapenemové sloučeniny I podle vynálezu jsou následující.

Pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

1-cyklohexyloxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

1-ethoxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N-ethyl-N-methylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylkarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-acetyloxymethyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-propionyloxymethyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,
 pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,
 pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isovaleryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,
 pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-terc.butylacetyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,
 1-cyklohexyloxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát, a
 1-ethoxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,
 pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N-ethyl-N-methylaminokarbonyl-1-propionyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,
 pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-diethylaminokarbonyl-1-propionyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát, a podobně.

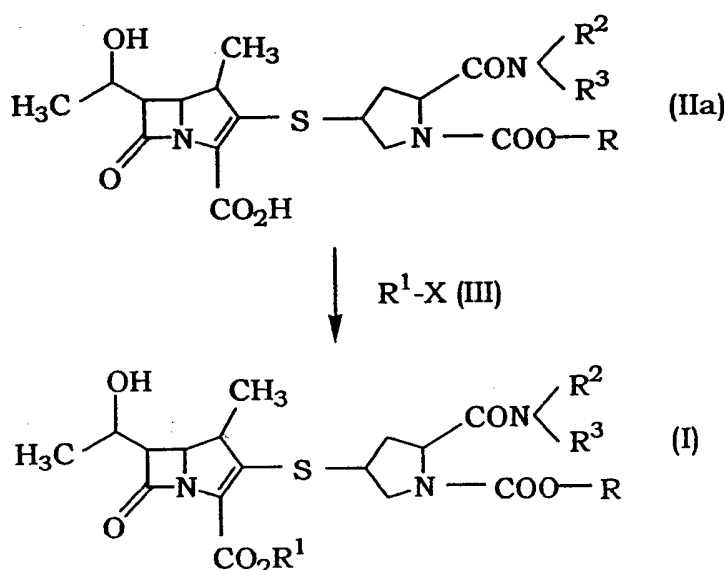
Příklady výhodných karbapenemových sloučenin II podle vynálezu zahrnující následující.

p-Nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,
 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát sodný,

p-nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-propionyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,
 p-nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,
 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-propionyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát sodný,
 (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát sodný a pod.

Karbapenemová sloučenina I a karbapenemová sloučenina II se mohou připravit kterýmkoliv způsobem 1 až 5.

1. způsob přípravy



kde R^1 , R^2 , R^3 a R mají význam definovaný shora a X je atom halogenu, jako je chlor, brom, jod a pod., odštěpující se skupina, jako je alkansulfonyloxy (například methansulfonyloxy, ethansulfonyloxy, propansulfonyloxy, butansulfonyloxy a pod.) arylsulfonyloxy (například fenylsulfonyloxy, tolylsulfonyloxy a pod.) a pod.

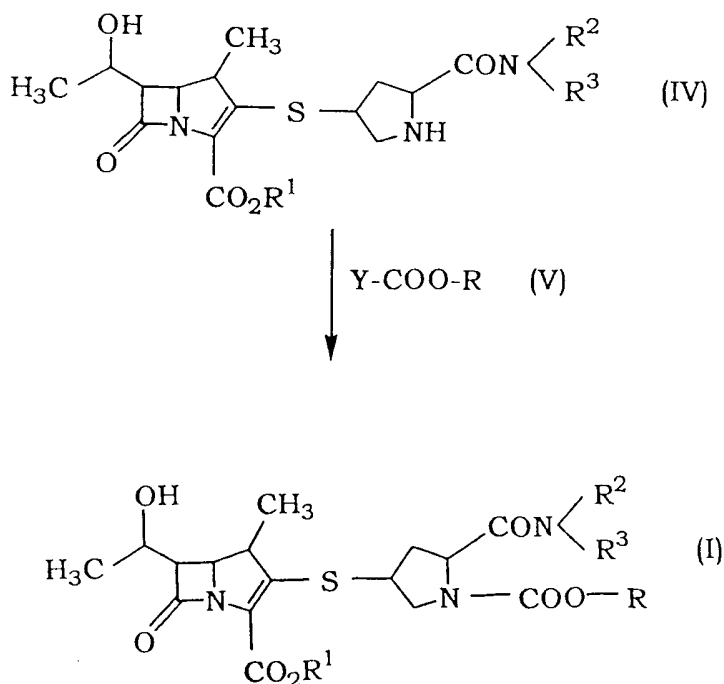
Sloučenina I se získá rozpuštěním sloučeniny IIa v rozpouštědle, které nemá vliv na reakci (například dioxan, acetonitril, tetrahydrofuran, chloroform, methylenchlorid, ethylenchlorid, benzen, ethylacetát, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid a jejich směsi) a reakcí se sloučeninou III, s ekvimolárním až 5-násobným molárním množstvím, výhodně molárním až dvoumolárním množstvím, v přítomnosti báze.

Použití báze není nijak omezeno, jako příklady anorganické báze se uvádějí například hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný a pod., jako organická báze se uvádí například triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin a pod.) a pod.

I když reakce není nijak zvlášť omezena, reakce se provádí při poměrně nízké teplotě, aby se potlačily vedlejší reakce, například při -30 až 40 °C, výhodně při -10 do 10 °C. Reakční doba se liší zejména s ohledem na reakční teplotu, druh reakčních složek a je obvykle od 30 minut do 10 a více hodin.

Sloučenina II může být převedena na svůj reaktivní derivát, jako je sůl s alkalickým kovem (například sodná sůl, draselná sůl a pod.) sůl kovu alkalické zeminy (vápenatá sůl a pod.), triethylaminová sůl, dicyklohexylaminová sůl, pyridinová sůl a pod. a potom reaguje se sloučeninou III.

2. způsob přípravy



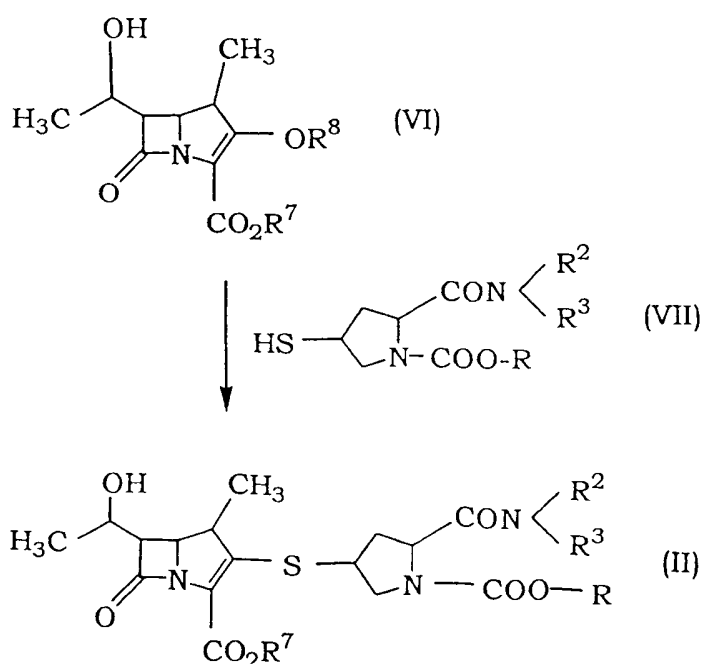
kde R^1 , R^2 , R^3 a R mají význam definovaný shora a Y je odštěpující se skupina, jako je chlor, imidazol-1-yl, p-nitrofenyloxy, 2-fenylacetonitril-2-yl-iminoxy a pod.

Sloučenina I se získá rozpuštěním sloučeniny IV v rozpouštědle, které nemá vliv na reakci (například dioxan, acetonitril, tetrahydrofuran, chloroform, methylenchlorid, ethylenchlorid, benzen, ethylacetát, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid a jejich směsi) a reakcí se sloučeninou V, s ekvimolárním až 5-násobným molárním množstvím, výhodně molárním až dvoumolárním množstvím. Sloučenina IV se může získat stejným způsobem jak je popsáno v 1. způsobu přípravy reakcí sloučeniny III s karboxylovou kyselinou, jak je popsáno v JP-A-60-233076 a pod.

Reakce se může také provést v přítomnosti báze. Použití báze není nijak omezeno, jako příklady anorganické báze se uvádějí například hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný a pod., jako organická báze se uvádí například triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin a pod.) a pod.

I když reakce není nijak zvlášť omezena, reakce se provádí při poměrně nízké teplotě, aby se potlačily vedlejší reakce, například při -30 až 40 °C, výhodně při -10 do 10 °C. Reakční doba se liší zejména s ohledem na reakční teplotu, druh reakčních složek a je obvykle od 30 minut do 10 a více hodin.

3. způsob přípravy



kde R^2 , R^3 , R^7 a R mají význam definovaný shora a R^8 je alkansulfonyl (například methansulfonyl, ethansulfonyl, propansulfonyl, butansulfonyl a pod.), arylsulfonyl (například fenylsulfonyl, tolylsulfonyl a pod.), dialkylfosforyl (například dimethylfosforyl, diethylfosforyl, diisopropylfosforyl, dibutylfosforyl a pod.), diarylfosforyl (například difenylfosforyl, ditolylfosforyl a pod.).

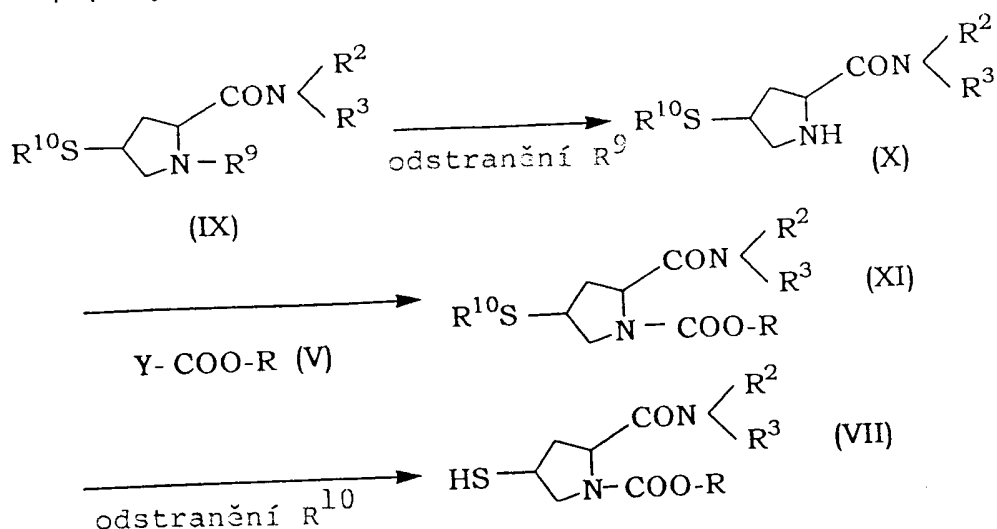
Sloučenina II se může získat rozpuštěním sloučeniny VI popsané v japonské přihlášce bez průzkumu č. 8-12676 a pod. v rozpouštědle, které nemá vliv na reakci (například dioxan, acetonitril, tetrahydrofuran, chloroform, methylenchlorid, ethylenchlorid, benzen, ethylacetát, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid a jejich směsi) a reakcí s merkaptosloučeninou VII s ekvimolárním až 5-násobným molárním množstvím, výhodně molárním až třímolárním množstvím, v přítomnosti báze.

Použití báze není nijak omezeno, jako příklady anorganické báze se uvádějí například hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný a pod., jako organická báze se uvádí například triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin a pod) a pod.

I když reakce není nijak zvlášť omezena, reakce se provádí při poměrně nízké teplotě, aby se potlačily vedlejší reakce, například při -30 až 40 °C, výhodně při -10 do 10 °C. Reakční doba se liší zejména s ohledem na reakční teplotu, druh reakčních složek a je obvykle od 30 minut do 10 a více hodin.

Sloučenina VII, která je výchozí materiál pro přípravu sloučeniny II se připraví následujícím způsobem.

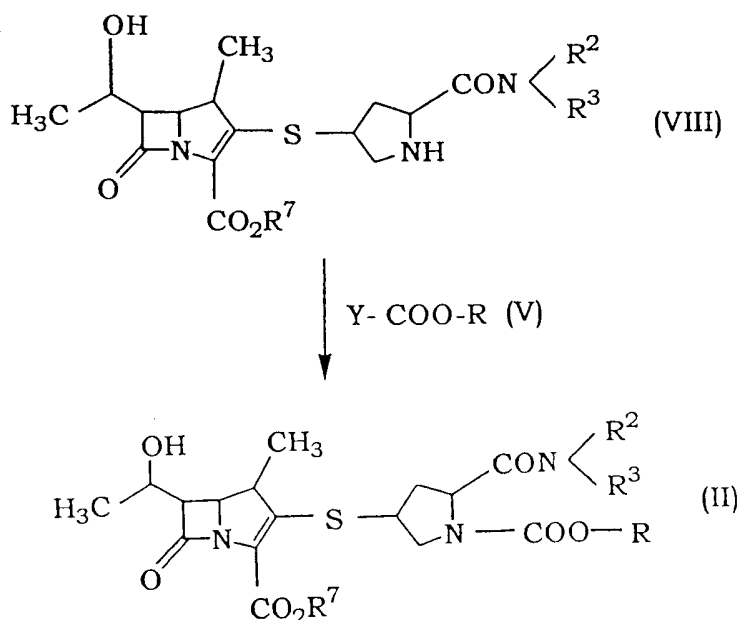
Způsob přípravy sloučeniny VII



kde R^2 , R^3 , R a Y mají význam uvedený shora, R^9 je chránící skupina aminoskupiny a R^{10} je chránící skupina thiolové skupiny.

Sloučenina VII se může připravit odstraněním R^9 , což je chránící skupina aminoskupiny sloučeniny IX popsané v JP-A-60-233076 a pod., způsobem známým ve stavu techniky se získá sloučenina X, reakce sloučeniny X a sloučeniny V stejným způsobem jako ve 2. způsobu přípravy poskytuje sloučeninu XI a odstranění R^{10} , což je chránící skupina thiolové skupiny se provede metodou známou ve stavu techniky. Jako chránící skupiny thiolové a aminové skupiny se použijí ty skupiny, které jsou známé v tomto oboru ve stavu techniky.

4. způsob přípravy

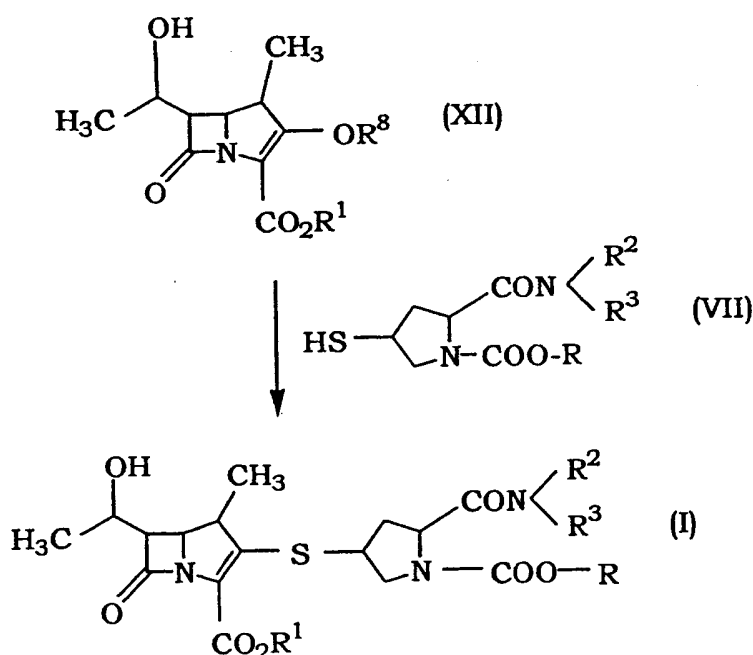


kde R^2 , R^3 , R^7 , R a Y mají význam definovaný shora.

Sloučenina II se může získat reakcí sloučeniny VIII popsané v JP-A-60-233076 a pod. a sloučenina V stejným způsobem jak je popsáno ve 2. způsobu přípravy.

Takto získaná karbapenemová sloučenina II se může konvertovat na derivát karboxylové kyseliny, kde R^7 je atom vodíku, odstraněním chránící skupiny, pokud to je nezbytné, konvenčním způsobem. Způsob odstranění chránící skupiny se liší v závislosti na jejím typu, použije se obvykle způsob používaný ve stavu techniky.

5. způsob přípravy



kde R¹, R², R³, R⁸ a R mají význam definovaný shora.

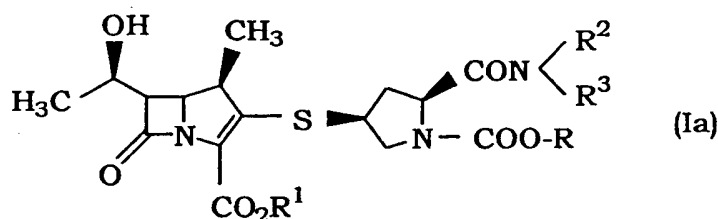
Sloučenina I se získá rozpuštěním sloučeniny XII v rozpouštědle, které nemá vliv na reakci (například dioxan, acetonitril, tetrahydrofuran, chloroform, methylenchlorid, ethylenchlorid, benzen, ethylacetát, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid a jejich směsi) a reakcí se merkaptosloučeninou VII, v ekvimolárním až 3-násobném molárním množství, výhodně molárním až dvoumolárním množství, v přítomnosti báze.

Použití báze není nijak omezeno, jako příklady anorganické báze se uvádějí například hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný a pod., jako organická báze se uvádí například triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin a pod.) a pod.

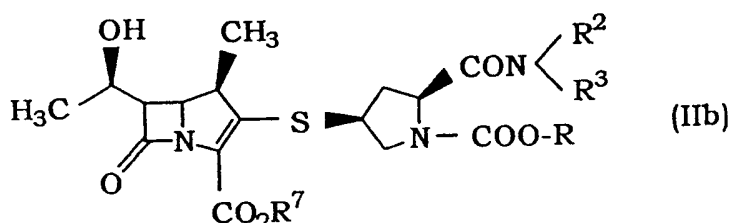
I když reakce není nijak zvlášť omezena, reakce se provádí při poměrně nízké teplotě, aby se potlačily vedlejší reakce, například při -30 až 40 °C, výhodně při -10 do 10 °C. Reakční doba se liší zejména s ohledem na reakční teplotu, druh reakčních složek a je obvykle od 30 minut do 10 a více hodin.

Karbapenemová sloučenina I a karbapenemová sloučenina II se mohou čistit, pokud to je nezbytné, konvenčními způsoby, jako je rekrystalizace, preparativní chromatografie na tenké vrstvě, sloupcová chromatografie a pod. Je-li to nezbytné, může se čistit jako sůl.

Výhodné konfigurace sloučeniny I a sloučeniny II, které jsou předmětem předkládaného vynálezu jsou následující sloučeniny Ia a IIb.



kde R^1 , R^2 , R^3 a R mají význam uvedený shora.



kde R^2 , R^3 , R^7 a R mají význam uvedený shora.

Karbapenemová sloučenina I se po orálním podání může rychle absorbovat do krve a konvertuje se na metabolit, tj. na karbapenemovou sloučeninu, kde ve vzorci IV R^1 je atom vodíku, která vykazuje vysokou koncentraci v krvi.

Proto činidlo pro profylaxi a léčbu infekčních nemocí, které zahrnuje karbapenemovou sloučeninu I vykazuje vynikající působení uvedené shora orálním podáním a je obecně podáváno jako orální činidlo.

Činidlo pro profylaxi a léčbu infekčních nemocí může být připraveno ředěním s farmaceutickými excipienty podle způsobů známých ve stavu techniky. Příklady excipientů zahrnují škrob, laktózu, cukr, uhličitán vápenatý, fosforečnan vápenatý a pod.

Činidlo pro profylaxi a léčbu infekčních nemocí může obsahovat, pokud to je žádoucí, další aditiva, jako pojiva (například škrob, arabská guma, karboxymethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, krystalická celulóza a pod.), mazadla (stearát hořečnatý, mastek a pod.), dezintegrační činidla (karboxymethylcelulóza vápenatá, mastek a pod.) a pod. Po smíchání všech složek se směs formuluje do vhodné dávkové formy vhodné pro orální podání, jako jsou kapsle, tablety, jemné částice, granule, suchý sirup a pod. způsoby známými ve stavu techniky, čímž se získá činidlo vhodné pro orální podání pro profylaxi a léčbu infekčních nemocí.

Denní dávka karbapenemové sloučeniny I se mění podle cíle podání, symptomu a pod. a činí v případě dospělého pacienta s hnisavou nemocí při orálním podání okolo 1 až 40 mg/kg tělesné hmotnosti, přičemž se podává 1 až 4x denně.

Karbapenemová sloučenina I se může použít ve spojení s jinými látkami majícími antibakteriální účinnost, jako jsou antibakteriální činidla (peniciliny, aminoglykosidy, cefalosporiny a pod.) nebo terapeutická činidla pro systémové symptomy způsobené bakteriální infekcí (například antipyretiky, analgetiky, antiflogistiky a pod.).

Příklady provedení vynálezu

Předkládaný vynález je dále vysvětlen s ohledem na fyzikální vlastnosti a způsob přípravy následujícími příklady, které mají pouze informativní charakter a v žádném případě neomezuji rozsah předkládaného vynálezu.

Příklad 1

p-Nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxykarbonyl]pyrrolidin-2-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

(2S,4S)-2-N,N-Dimethylaminokarbonyl-4-merkapt-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxykarbonylpyrrolidin (719 mg) se rozpustí v acetonitrilu (11 ml) a při teplotě 0°C a pod atmosférou dusíku se přidá p-nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-difenyfosforyl-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (1,15 g) a diisopropylethylamin (0,38 ml). Směs se míchá jednu hodinu při téže teplotě a přidá se ethylacetát (200 ml). Směs se promyje nasycenou solankou (100 ml) a suší se nad bezvodým síranem sodným. Ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se sloučenina uvedená v názvu (911 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,27 (3H, d), 1,33 (3H, d), 1,7 – 2,1, 2,5 – 2,9 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,8 – 4,4 (13H, m), 4,6 – 5,6 (5H, m), 7,64, 8,20 (4H, A₂', B₂').

Příklad 2

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát sodný

p-Nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-

hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (330 mg) se rozpustí ve směsi tetrahydrofuranu (17 ml) a 0,1 M MOPS pufru (pH 7,0, 17 ml). Přidá se 10% paladium na uhlíku (330 mg) a směs se hydrogenuje při pokojové teplotě po dobu 16 hodin. Reakční směs se přefiltruje přes celit a filtrát se proymje diethyletherem a koncentruje se za sníženého tlaku na objem 5 ml. Vzniklý roztok se podrobí chromatografii za použití DIAION HP-21 (výrobek Mitsubishi Chemical), koncentruje se za sníženého tlaku a lyofilizací se získá sloučenina uvedená v názvu (130 mg). IR (Nujol, cm^{-1}): 3393, 1819, 1767, 1707, 1643.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,16 (3H, d), 1,4 – 1,9 (1H, m), 2,13 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,01 (3H, brs), 4,5 – 5,0 (3H, m).

Příklad 3

Pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát sodný (960 mg) se rozpustí v N,N-dimethylformamidu (6 ml) a směs se ochladí na 5°C. Přidá se pivaloyloxymethyl jodid (700 mg) a směs se míchá při téže teplotě po dobu 1 hodiny a při teplotě 35°C po dobu 12 hodin. Přidá se ethylacetát (150 ml) a směs se promyje 5% solankou (100 ml) a suší se nad bezvodým síranem sodným. Ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se sloučenina uvedená v názvu (350 mg).

IR(Nujol, cm^{-1}): 3404, 1821, 1780, 1715, 1651.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ ppm): 1,22 (9H, s), 1,26 (3H, d), 1,31 (3H, d), 1,6 – 2,1, 2,5 – 2,9 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,8 – 4,4 (13H, m), 4,80 (1H, m), 4,72, 4,99 (2H, ABq, $J = 13,2$ Hz), 5,87, 5,92 (2H, ABq, $J = 5,5$ Hz).

Příklad 4

Pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

(1) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonylpyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát sodný (530 g) se suspenduje v N,N-dimethylformamidu (2,3 ml) a suspenze se ochladí na 5°C. Přidá se pivaloyloxymethyljodid (819 mg) a směs se míchá při téže teplotě po dobu 1 hodiny. Přidá se ethylacetát (150 ml) a směs se promyje 5% solankou (100 ml) a suší se nad síranem sodným. Ethylacetátová vrstva se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonylpyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (470 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,22 (9H, s), 1,2 – 1,4 (6H, m), 1,5 – 1,8, 2,4 – 2,8 (2H, m), 2,98 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,0 – 4,4 (8H, m), 5,81, 5,95 (2H, ABq, J = 5,5 Hz).

(2) Sloučenina (497 mg) získaná v postupu (1) se rozpustí v methylenchloridu (5 ml) a ochladí se na 5°C. Přidá se (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonylchlorid (231 mg) a triethylamin (0,14 ml) a směs se míchá při téže teplotě po dobu 30 minut. Přidá se ethylacetát (150 ml) a směs se promyje 5% solankou (100 ml) a suší se nad síranem sodným. Ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se sloučenina uvedená v názvu (140 mg).

Příklad 5

Pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-{(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio}-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Sloučenina získaná v příkladu 4 (1) (500 mg) se rozpustí v N,N-dimethylformamidu (2,5 ml). Přidá se (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl p-nitrofenylkarbonát (297 mg) a triethylamin (0,14 ml) a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. K reakční směsi se přidá ethylacetát (150 ml) a směs se promyje 10% kyselinou citronovou (100 ml), 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a nasycenou solankou (100 ml) a suší se nad bezvodým síranem sodným. Ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se sloučenina uvedená v názvu (350 mg).

Příklad 6

1-Cyklohexyloxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

1-Cyklohexyloxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (2,0 g) získaný stejným postupem jako v příkladu 4 (1) se rozpustí v methylenchloridu (20 ml). K tomu se přidá (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl chlorid (830 mg) a triethylamin (0,50 ml), a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Přidá se ethylacetát (150 ml) a reakční směs se promyje 5% solankou (100 ml) a suší se nad bezvodým síranem sodným. Ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se sloučenina uvedená v názvu (680 mg).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3402, 1821, 1759, 1713, 1647.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,0 – 2,1 (20H, m), 2,16 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,06, 3,09 (3H, s), 3,0 – 4,4 (7H, m), 4,5 – 5,2 (4H, m), 6,7 – 7,0 (1H, q).

Příklad 7

1-Ethoxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

1-Ethoxykarbonyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (1,0 g) získaný stejným postupem jako v příkladě 4 (1) se rozpustí v N,N-dimethylformamidu (5 ml). K tomu se přidá (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl p-nitrofenyl karbonát (606 mg) a triethylamin (0,29 ml), a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Potom se přidá ethylacetát (150 ml) a reakční směs se promyje 5% solankou (100 ml) a suší se nad bezvodým síranem sodným. Ethylacetátová vrstva se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se sloučenina uvedená v názvu (300 mg).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3404, 1820, 1758, 1714, 1650.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,22 (3H, t), 1,27 (3H, d), 1,32 (3H, d), 1,51 (3H, d), 1,6 – 2,0, 2,5 – 2,8 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,8 – 4,4 (15H, m), 4,5 – 5,2 (3H, m), 6,7 – 7,0 (1H, q).

Příklad 8

p-Nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-propionyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

(2S,4S)-2-N,N-Dimethylaminokarbonyl-4-merkpto-1-propionyloxymethyloxykarbonylpyrrolidin (662 mg) se rozpustí v acetonitrilu (11 ml), a při teplotě 0°C a pod atmosférou dusíku se přidá p-nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-difenylfosforo-6-[(1R)-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (1,15 g) a diisopropylethylamin (0,38 ml). Směs se míchá po dobu 1 hodiny při téže teplotě a přidá se ethyl acetát (200 ml). Směs se promyje nasycenou solankou (100 ml) a suší se nad bezvodým síranem sodným. Ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chroamatografií a získá se sloučenina uvedená v názvu (876 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,14 (3H, t), 1,27 (3H, d), 1,33 (3H, d), 1,7 – 2,1, 2,5 – 2,9 (3H, m), 2,40 (2H, q), 2,8 – 4,4 (13H, m), 4,6 – 5,8 (5H, m), 7,64, 8,20 (4H, A_2' , B_2').

Příklad 9

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-propionyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

p-Nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-propionyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (330 mg) se rozpustí ve směsi tetrahydrofuranu (17 ml) a 0,1 M fosfátového pufru (pH 7,0, 17 ml). Přidá se 10% paladium na uhlíku (330 mg) a směs se hydrogenuje při pokojové teplotě po dobu 16 hodin. reakční směs se přefiltruje přes celit a filtrát se promyje diethyletherem a koncentruje se za sníženého tlaku na objem přibližně 5 ml. Vzniklý roztok se podrobí chromatografii na

silikagelu za použití DIAION HP-21 (výrobek Mitsubishi Chemical), koncentruje se za sníženého tlaku a vymražením se získá sloučenina uvedená v názvu (128 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,10 (3H, t), 1,17 (3H, d), 1,17 (3H, d), 1,4 – 1,9, 2,5 – 2,7 (2H, m), 2,35 (2H, q), 2,83 (3H, s), 3,02 (3H, brs), 4,6 – 4,8 (1H, t), 5,5 – 5,7 (2H, m).

Příklad 10

p-Nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Stejným postupem jako v příkladu 8, za použití (2S,4S)-2-N,N-dimethylaminokarbonyl-4-merkapt-1-isobutyryloxymethyloxykarbonylpyrrolidinu, se získá sloučenina uvedená v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,17 (6H, d), 1,27 (3H, d), 1,33 (3H, d), 1,7 – 2,1, 2,5 – 2,9 (4H, m), 2,8 – 4,4, (13H, m), 4,6 – 5,8 (5H, m), 7,64, 8,20 (4H, A_2' , B_2').

Příklad 11

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát sodný

Stejným postupem jako v příkladě 9 za použití p-nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu, se získá sloučenina uvedená v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,0 – 1,4 (12H), 1,4 – 1,9, 2,5 – 2,7 (3H, m), 2,83 (3H, s), 3,02 (3H, brs), 4,6 – 4,8 (1H, t), 5,5 – 5,7 (2H, m).

Příklad 12

Pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-propionyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-propionyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-

methylkarbapen-2-em-3-karboxylát sodný (913 mg) se rozpustí v N,N-dimethylformamidu (6 ml) a ochladí se na teplotu 5°C. Přidá se pivaloyloxymethyl jodid (700 mg) a směs se míchá při téže teplotě po dobu 1 hodiny a při teplotě 30°C po dobu 1 hodiny. Přidá se ethylacetát (150 ml) a směs se promyje 5% solankou (100 ml) a suší se nad bezvodým síranem sodným. Ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na siliakgelu a získá se sloučenina uvedená v názvu (336 mg).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3445, 1755, 1724, 1651.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,14 (3H, t), 1,22 (9H, s), 1,26 (3H, d), 1,32 (3H, d), 1,7 – 2,1, 2,4 – 2,8 (3H, m), 2,38 (2H, q), 2,96 (3H, d), 3,09 (3H, d), 3,0 – 4,4 (7H, m), 4,73 (1H, m), 5,6 – 5,8 (2H, m), 5,88 (2H, ABq).

Příklad 13

Pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-propionyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

(1) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-N,N-dimethylaminokarbonylpyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (31,3 g) se suspenduje v N,N-dimethylformamidu (148 ml) a suspenze se ochladí na 5°C. Přidá se pivaloyloxymethyljodid (37,2 g) a směs se míchá při téže teplotě po dobu 1 hodiny, a přidá se uhličitán draselný (3,19 g) a pivaloyloxymethyl jodid (11,2 g). Směs se míchá po dobu 1 hodiny při téže teplotě a přidá se ethyl acetát (1050 ml). Směs se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (175 ml) a 5% solankou (500 ml) a suší se nad bezvodým síranem sodným.

Ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonylpyrrolidin-4-ylthio)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (14,2 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,22 (9H, s), 1,2 – 1,4 (6H, m), 1,5 – 1,8, 2,4 – 2,8 (2H, m), 2,98 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,0 – 4,4 (8H, m), 5,81, 5,95 (2H, ABq).

(2) Sloučenina (9,5 g) získaná v postupu (1) se rozpustí v dichloromethanu (50 ml) a přidá se při teplotě 5°C propionyloxymethyl p-nitrofenyl karbonát (3,42 g). Směs se míchá při téže teplotě po dobu 5 minut a při pokojové teplotě po dobu 1,5 hodiny.

Reakční směs se čistí sloupcovou chromatografií a získá se sloučenina uvedená v názvu (1,1 g).

Příklad 14

Pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-acetyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Sloučenina získaná v příkladu 13 (1) (600 mg) se rozpustí v N,N-dimethylformamidu (3,5 ml). Přidá se acetyloxymethyl p-nitrofenyl karbonát (200 mg) a triethylamin (0,16 ml), a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Přidá se ethylacetát (100 ml) a směs se promyje 10% kyselinou citronovou (100 ml), 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml), a nasycenou solankou (100 ml) a suší se nad bezvodým síranem sodným. Ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se sloučenina uvedená v názvu (310 mg).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3422, 1760, 1724, 1647.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,22 (9H, s), 1,27 (3H, d), 1,33 (3H, d), 1,7 – 2,1, 2,5 – 2,9 (3H, m), 2,11 (3H, s), 2,97 (3H, d), 3,08 (3H, d), 3,1 – 4,4 (7H, m), 4,73 (1H, m), 5,6 – 5,8 (2H, m), 5,89 (2H, ABq).

Příklad 15

Pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Sloučenina získaná v příkladu 13 (1) (550 mg) se rozpustí v dichlormethanu (3,5 ml). Přidá se isobutyryloxymethyl p-nitrofenyl karbonát (210 mg), a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Přidá se ethylacetát (100 ml) a směs se promyje 10% kyselinou citronovou (100 ml), 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a nasycenou solankou (100 ml) a suší se nad bezvodým síranem sodným. Ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se sloučenina uvedená v názvu (210 mg).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3385, 1796, 1753, 1730, 1636.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,15 (6H, d), 1,22 (9H, s), 1,26 (3H, d), 1,33 (3H, d), 1,7 – 2,1, 2,5 – 2,9 (4H, m), 2,95 (3H, d), 3,09 (3H, d), 3,1 – 4,4 (7H, m), 4,73 (1H, m), 5,6 – 5,8 (2H, m), 5,88 (2H, AB_q).

Příklad 16

Pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Sloučenina získaná v příkladu 13 (1) (580 mg) se rozpustí v dichloromethanu (3,5 ml). Přidá se pivaloyloxymethyl p-nitrofenyl karbonát (200 mg), a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Přidá se ethylacetát (100 ml) a směs se promyje 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a nasycenou solankou (100 ml) a suší se nad bezvodým síranem sodným. Ethylacetát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se sloučenina uvedená v názvu (300 mg).

IR (Nujol, cm^{-1}): 3423, 1777, 1751, 1726, 1649.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,22 (18H, s), 1,26 (3H, d), 1,33 (3H, d), 1,7 – 2,1, 2,5 – 2,9 (3H, m), 2,96 (3H, s), 3,09 (3H, d), 3,1 – 4,4 (7H, m), 4,73 (1H, m), 5,6 – 5,8 (2H, m), 5,88 (2H, AB_q).

Příklad 17

Pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isovaleryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Stejným postupem jako v příkladu 16 se získá sloučenina uvedená v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0,96 (6H, d), 1,22 (9H, s), 1,26 (3H, d), 1,33 (3H, d), 1,5 – 2,9 (6H, m), 2,97 (3H, s), 3,09 (3H, d), 3,1 – 4,4 (7H, m), 4,73 (1H, m), 5,6 – 5,8 (2H, m), 5,87 (2H, AB_q).

Příklad 18

Pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-t-butylacetyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Stejným postupem jako v příkladu 16 se získá sloučenina uvedená v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0,98 (9H, s), 1,22 (9H, s), 1,26 (3H, d), 1,33 (3H, d), 1,7 – 2,9 (5H, m), 2,96 (3H, s), 3,08 (3H, d), 3,1 – 4,4 (7H, m), 4,73 (1H, m), 5,6 – 5,8 (2H, m), 5,87 (2H, ABq).

Příklad 19

1-Cyklohexyloxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

1-Cyklohexyloxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (1,00 g) získaný stejným postupem jako v příkladu 13 (1) se rozpustí v dichloromethanu (10 ml). Přidá se isobutyryloxymethyl p-nitrofenylkarbonát (500 mg) a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií a získá se sloučenina uvedená v názvu (355 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,0 – 2,1 (27H, m), 2,96 (3H, s), 3,06, 3,09 (3H, s), 3,0 – 4,4 (7H, m), 4,73 (1H, m), 5,6 – 5,8 (2H, m), 6,7 – 7,0 (1H, q).

Příklad 20

1-Ethoxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Stejným postupem jako v příkladu 19 se získá sloučenina uvedená v názvu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,22 (3H, t), 1,22 (9H, s), 1,27 (3H, d), 1,51 (3H, d), 1,6 – 2,0, 2,5 – 2,8 (2H, m), 2,8 – 4,4 (15H, m), 4,73 (1H, m), 5,6 – 5,8 (2H, m), 6,7 – 7,0 (1H, q).

Experimentální příklad

Za účelem objasnění vynikajících vlastností sloučeniny podle vynálezu byly provedeny následující orální absorpční testy.

Experimentální příklad 1 (orální absorpční test)

Sloučenina podle předkládaného vynálezu (100 mg/kg sloučeniny příkladu 13) se orálně podala myším (3 na skupinu) a po 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 a 3,0 hodině se stanovila koncentrace hydrolyzované karbapenemové sloučeniny A v plazmě HPLC. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

Testovaná sloučenina	Průměrná koncentrace v plazmě (μg/ml)				
	0,25 hod.	0,5 hod.	1,0 hod.	2,0 hod.	3,0 hod.
Příklad 13	9,5	4,8	1,9	0,6	0,2

Experimentální příklad 2 (orální absorpční test)

Sloučenina podle předkládaného vynálezu (100 mg/kg sloučeniny příkladu 15) se orálně podala myším (3 na skupinu) a po 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 a 3,0 hodině se stanovila koncentrace hydrolyzované karbapenemové sloučeniny A v plazmě HPLC. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

Testovaná sloučenina	Průměrná koncentrace v plazmě (μg/ml)				
	0,25 hod.	0,5 hod.	1,0 hod.	2,0 hod.	3,0 hod.
Příklad 15	8,6	10,1	4,8	1,4	0,3

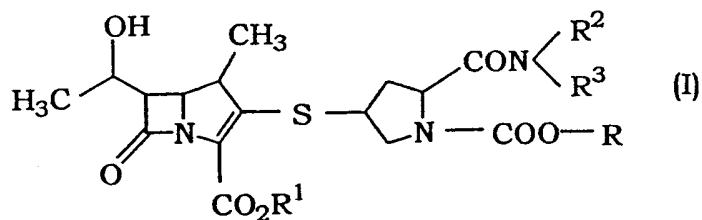
Průmyslová využitelnost

Karbapenemová sloučenina I podle vynálezu je vynikající v absorpci ze zažívacího traktu orálním podáním a vykazuje dostatečnou antibakteriální vlastnost proti širokému spektru bakteriím. Proto se sloučenina podle vynálezu neobvykle používá pro profylaxi a léčbu infekčních nemocí (zejména bakteriálních infekčních nemocí). Činidlo podle vynálezu pro profylaxi a léčbu infekčních nemocí se může použít proti nemocem způsobeným bakterií u teplokrevných živočichů, včetně u člověka (například psů, koček, hovězího dobytka, krys, myší a pod.), jako jsou hnisavé nemoci, infekce, infekce respiračního orgánu, infekce žlučových cest, infekce močových cest a pod. Dále, karbapenemová sloučenina II je užitečná jako meziproduktová sloučenina pro karbapenemovou sloučeninu I.

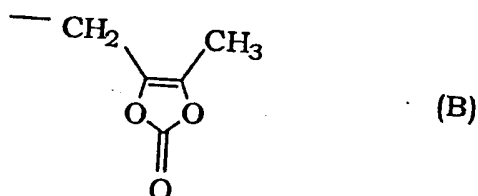
Tato přihláška je založena na přihlášce čís. 122499/1998 a 203730(1998 podané v Japonsku, jejíž obsah je zde uváděn jako odkaz.

PATENTOVÉ NÁROKY

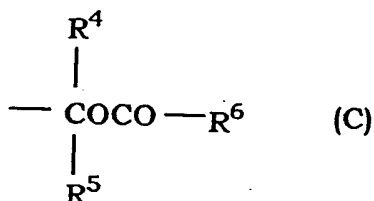
1. Karbapenemová sloučenina obecného vzorce I



kde R¹ modifikátor hydrolyzovatelný v živém těle a R² a R³ jsou stejné nebo různé a každé znamená nižší alkyl a je skupina vzorce B



nebo vzorce C



kde R⁴ a R⁵ jsou stejné nebo různé a každé znamená atom vodíku nebo nižší alkyl a R⁶ je alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku.

2. Karbapenemová sloučenina podle bodu nároku 1, kde R² a R³ jsou stejné nebo různé a každé je nižší alkyl.

3. Karbapenemová sloučenina podle nároku 1, kde R¹ je pivaloyloxymethyl.

4. Karbapenemová sloučenina podle nároku 1, kde R¹ je 1-cyklohexyloxykarbonyloxyethyl.

5. Karbapenemová sloučenina podle nároku 1, kde R¹ je 1-ethoxykarbonyloxyethyl.

6. Karbapenová sloučenina podle nároku 1, která je vybrána ze souboru, který zahrnuje:

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

1-cyklohexyloxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

1-ethoxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-acetyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-propionyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isovaleryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

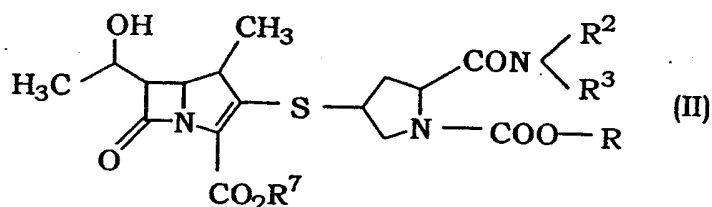
pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-terc.butylacetyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

1-cyklohexyloxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát, a
1-ethoxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát.

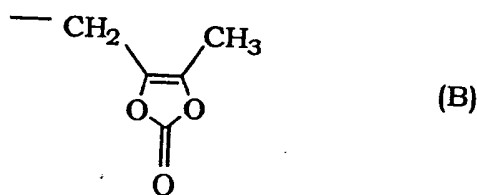
7. Antibakteriální činidlo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje jako aktivní složku karbapenemovou sloučeninu obecného vzorce I.

8. Antibakteriální činidlo podle nároku 7, které je pro orální podání.

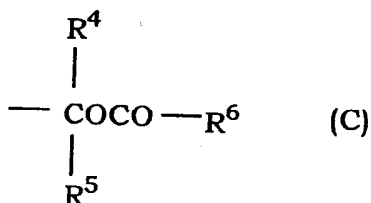
9. Karbapenemová sloučenina obecného vzorce II



kde R^2 a R^3 jsou stejné nebo různé a každé znamená nižší alkyl, R^7 je atom vodíku nebo chránicí skupina karboxylové skupiny a R je skupina vzorce B



nebo vzorce C



kde R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a každé znamená atom vodíku nebo nižší alkyl a R^6 je alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo její sůl.

10. Karbapenemová sloučenina podle nároku 9, která je vybrána ze souboru, který zahrnuje:

p-nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyloxykarbonyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylovou kyselinu,

p-nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-propionyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

p-nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylát,

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-propionyloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylovou kyselinu,

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-isobutyryloxymethyloxykarbonyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapenen-2-em-3-karboxylovou kyselinu,

nebo jejich sůl, zejména sodnou sůl.