

ČESKÁ  
REPUBLIKA

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA

(21) 2144-92

(13) A3

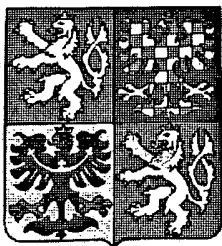
(19)

## VYNÁLEZU

(12)

(51) C 07 D 477/00  
A 61 K 31/395

// (C 07 D 477/00,  
C 07 D 27:12)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) 09.07.92

(32) 09.07.91, 07.12.91

(31) 91/194767, 91/349591

(33) JP, JP

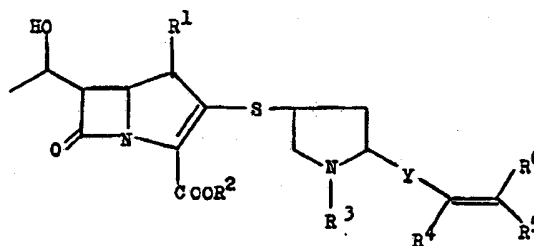
(40) 13.1.93

(71) Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, JP;

(72) Susumu Nakagawa, Ibaraki-ken, JP;  
Norikazu Ohtake, Ibaraki-ken, JP;  
Shigemitsu Okada, Ibaraki-ken, JP;  
Ryosuke Ushijima, Ibaraki-ken, JP;

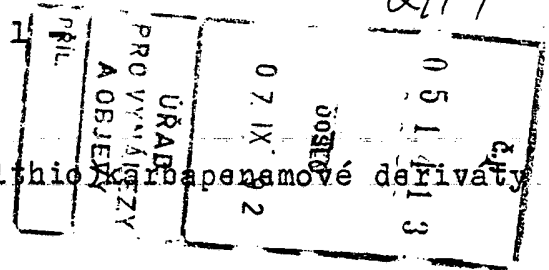
(54) 2-(2-substituované  
pyrrolidinythio)karbapenemové deriváty

(57) 2-(2-substituované pyrrolidinythio)karbapenemo vé deriváty obecného vzorce I, v němž znamená  $R^1$  atom vodíku nebo methylovou skupinu,  $R^2$  znamená atom vodíku nebo negativní náboj,  $R^3$  znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, každý ze symbolů  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  znamená atom vodíku, kva noskupinu, methansulfonylskupinu, případně substituovanou nižší alkylskupinu, případně substituovanou karbamoylskupinu nebo skupinu vzorce  $-X-N(R^7)R^8$  /kde každý ze symbolů  $R^7$  a  $R^8$ , které mohou být stejné nebo různé znamená atom vodíku nebo nižší, případně substituovanou alkylovou skupinu nebo  $R^7$  a  $R^8$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány a je-li to nezbytné, společně s heteroatomem vybraným ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry 3 až 8-člennou případně substituovanou heterocyklickou skupinu (pod podmínkou, že buď atom dusíku, který je vázán k X nebo jiný atom dusíku na heterocyklickém kruhu, může tvořit amoniovou skupinu), X znamená případně substituovanou nižší alkylenovou skupinu/, pod podmínkou, že alespoň jeden ze symbolů  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  je skupina vzorce  $-X-N(R^7)R^8$ , kde  $R^7$ ,  $R^8$  a X jsou definovány výše a Y znamená nižší alkylenovou skupinu nebo jednoduchou vazbu, nebo jejich farmaceutické použitelné soli nebo estery. Uvedené sloučeniny jsou antibakteriálně účinné a jsou účinnými složkami léčiv.



(I)

2144-92



2-(2-substituované pyrrolidinylthio)karbapenemové deriváty

Oblast techniky

Vynález se týká nových karbapenem-(7-oxo-1-azabicyklo-(3.2.0)hept-2-en-2-karboxylových kyselin, antibakteriálních činidel obsahujících tyto sloučeniny jako aktivní přísady a způsobu přípravy těchto sloučenin.

Dosavadní stav techniky

V minulých letech byla nalezena v přírodě  $\beta$ -laktamová antibiotika se stejnými  $\beta$ -laktamovými kruhy jako jsou deriváty penicilinu a cefalosporinu, které však mají odlišné struktury.

Jako příklad mohou být uvedeny přírodní karbapenemové sloučeniny, jako je thienamycin izolovaný z fermentace *Streptomyces cattleya* (J. Am. Chem. Soc., sv. 100, str. 6491 /1978/). Thienamycin se vyznačuje vynikajícím antibakteriálním spektrem a silnými antibakteriálními účinky v širokém rozmezí proti grampozitivním a gramnegativním bakteriím. Následkem toho lze očekávat jeho další rozvoj jako vysoce účinného  $\beta$ -laktamového antibiotika. Thienamycin samotný je však chemicky nestabilní a bylo popsáno, že bude pravděpodobně rozkládán určitým enzymem in vivo, jako je např. renální dehydropeptidáza I (zde pro zjednodušení DHP-I), přičemž antibakteriální účinky klesají a obsah v moči je nízký (Antimicrob. Agents Chemother., sv. 22, str. 62 /1982/ a sv. 23, str. 300 /1983/).

Merc & Co., Inc. připravil mnoho analogů thienamycinu s cílem udržet vynikající antibakteriální účinky thienamycinu se zajištěním chemické stability. Výsledkem byl imipenem, monohydrát (5R,6S,8R)-3-/[2-(formimidoylamino)ethyl]thio/-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyklo(3.2.0)hept-2-en-2-karboxylové kyseliny, získaný formimidací aminoskupiny thienamycinu, který byl rozpracován ve farmaceutický produkt (J. Med. Chem., sv. 22, str. 1435 /1979/). Imipenem se vyznačuje stejnými nebo vyššími antibakteriálními účinky proti různým typům bakterií než thienamycin a má odolnost vůči  $\beta$ -laktamase. Zejména jeho antibakteri-

ální účinky vůči Pseudomonas aeruginosa jsou 2 až 4 krát vyšší než u thienamycinu. Navíc stálost imipenemu v pevné formě nebo ve vodném roztoku je pozoruhodně lepší než u thienamycinu.

Nicméně, imipenem, podobně jako thienamycin, bude rozkládán DHP-I v lidské ledvině. Následkem toho nemůže být použit pro léčení infekcí močových cest. Navíc rozkladné produkty způsobují otravu ledviny. Proto nemůže být imipenem podáván samotný a je nutné, aby byl použit v kombinaci s inhibitorem DHP-I, např. jako je cilastatin (J. Antimicrob. Chemother., sv. 12 /Dodatek D/, str. 1 /1983/). V posledních letech byl imipenem často používán pro léčení a prevenci infekčních nemocí. Jako následek vzrůstá klinický výskyt Staphylococcus aureus, který je vysoce odolný vůči methicillinu a Pseudomonas aeruginosa, která je také odolná vůči imipenemu. Imipenem nevykazuje odpovídající léčebné účinky vůči těmto odolným bakteriím.

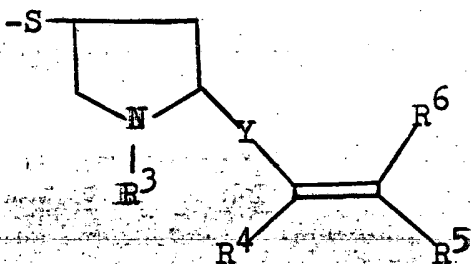
Ze stavu techniky je nejbližší k předloženému vynálezu Evropská patentová přihláška č. 411664 A. Tato publikace zahrnuje karbapenemové sloučeniny s 2-[2-(aminokarbonyl)vinyl]pyrrolidin-4-ylthio skupinou v poloze 2 karbapenemové struktury, představované (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(E)-2-(aminokarbonyl)vinyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylovou kyselinou (sloučenina č. 149, sloučenina z příkladu 3, pro zjednodušení označována jako BO-2171).

$\beta$ -laktamová antibiotika vykazují selektivní toxicitu vůči bakteriím bez podstatného účinku na živočišné buňky. Následkem toho jsou často používána pro léčení infekčních nemocí způsobených baktériemi jako vzácná antibiotika s malými vedlejšími účinky a tudíž jsou velmi účinné léky. Avšak v posledních letech byly z pacientů se sníženou imunitou izolovány odolný Staphylococcus aureus a odolný Pseudomonas aeruginosa, jako bakterie způsobující těžko léčitelné infekční choroby. Toto je považováno za klinicky vážný problém. Z toho důvodu je silně žádoucí vývoj antibakteriálního prostředku se zlepšenými antibakteriálními účinky vůči takto odolným bakteriím. Co se týká karbapenemových sloučenin je žádoucí zvýšit jejich antibakteriální účinky, zvýšit stabilitu vůči DHP-I, snížit toxicitu vůči ledvinám a snížit vedlejší účinky na centrální nervový systém.

Sloučeniny popsané v EP č. 411664 A mají určitou úroveň stability vůči DHP-I. Avšak antibakteriální účinky vůči výše zmíněnému Staphylococcus aureus (s vysokou odolností vůči methicilinu) a stabilita vůči DHP-I nejsou dostatečné a tudíž karbapenemové sloučeniny s vysokým antibakteriálním účinkem a s vysokou stabilitou vůči DHP-I jsou žádoucí.

### Podstata vynálezu

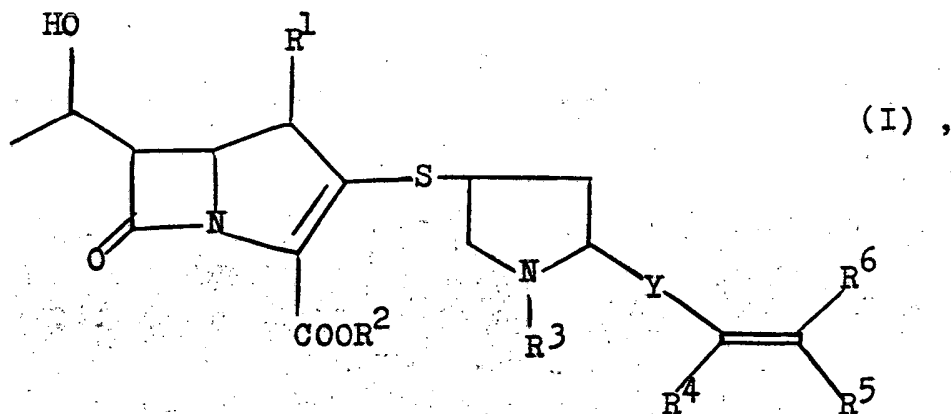
Vynálezci provedli řadu výzkumů s cílem nalézt nové karbapenemové sloučeniny s vynikajícími antibakteriálními účinky, které by byly odolné vůči DHP-I. Výsledkem jsou karbapenemové sloučeniny podle vynálezu, které mají v poloze 2 karbapenemové struktury skupinu vzorce



ve které  $R^3$  znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  znamenají atom vodíku, kyanoskupinu, methansulfonylovou skupinu, případně substituovanou nižší alkylovou skupinu, případně substituovanou karbamoylovou skupinu nebo skupinu vzorce  $-X-N(R^7)R^8$  [kde každý ze symbolů  $R^7$  a  $R^8$ , které mohou být stejné nebo různé a znamenají atom vodíku nebo případně substituovanou nižší alkylovou skupinu, nebo  $R^7$  a  $R^8$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, a je-li to nezbytné, společně s heteroatomem vybraným ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry 3 až 8-člennou případně substituovanou heterocyklickou skupinu (pod podmínkou, že buď atom dusíku, který je vázán k X nebo jiný atom dusíku na heterocyklickém kruhu může tvořit amoniovou skupinu), X znamená případně substituovanou nižší alkylenovou skupinu], pod podmínkou, že alespoň jeden ze symbolů  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  je skupina vzorce  $-X-N(R^7)R^8$ , kde  $R^7$ ,  $R^8$  a X jsou definovány výše, Y znamená

nižší alkylenovou skupinu nebo jednoduchou vazbu, které jsou nové sloučeniny dosud nepopsané v žádné literatuře a které mají silné antibakteriální účinky vůči grampozitivním bakteriím jako jsou Staphylococcus aureus a vůči gramnegativním bakteriím zahrnujícím Pseudomonas aeruginosa a které se dále vyznačují vynikající stálostí proti DHP-I.

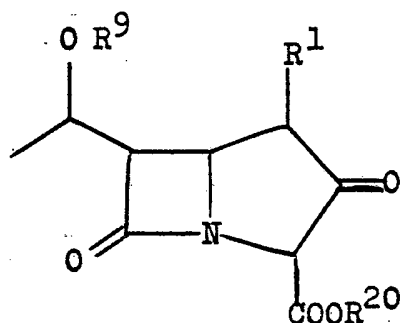
Předložený vynález zahrnuje sloučeniny vzorce I



v němž  $R^1$  znamená atom vodíku nebo methylskupinu,  $R^2$  znamená atom vodíku nebo negativní náboj,  $R^3$  znamená atom vodíku nebo nižší alkyl skupinu,  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  znamenají atom vodíku, kyano-skupinu, methansulfonylovou skupinu, případně substituovanou nižší alkylovou skupinu, případně substituovanou karbamoylovou skupinu nebo skupinu vzorce  $-X-N(R^7)R^8$  [kde každý ze symbolů  $R^7$  a  $R^8$ , které mohou být stejné nebo různé a znamenají atom vodíku nebo případně substituovanou nižší alkylovou skupinu nebo  $R^7$  a  $R^8$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, a je-li to nezbytné společně s heteroatomem vybraným ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry 3 až 8-člennou případně substituovanou heterocyklickou skupinu (pod podmínkou, že buď atom dusíku, který je vázán k X nebo jiný atom dusíku na heterocyklickém kruhu může tvořit amoniovou skupinu), X znamená případně substituovanou nižší alkylenovou skupinu] pod podmínkou, že alespoň jeden  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  je skupina vzorce  $-X-N(R^7)R^8$ , kde  $R^7$ ,  $R^8$  a X jsou definovány výše a Y znamená nižší alkylenovou skupinu nebo jednoduchou vazbu nebo jejich farmaceuticky použitelné sole nebo estery.

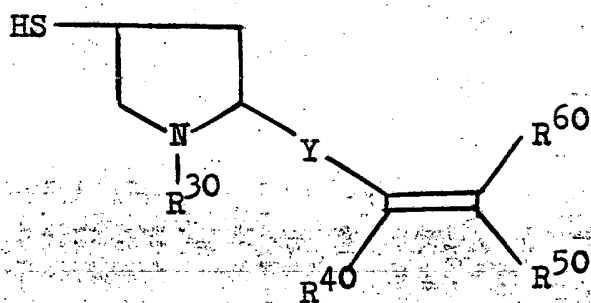
Vynález se také týká způsobu přípravy sloučenin vzorce I

nebo jejich farmaceuticky použitelných solí nebo esterů, reakcí sloučeniny vzorce II



(II) ,

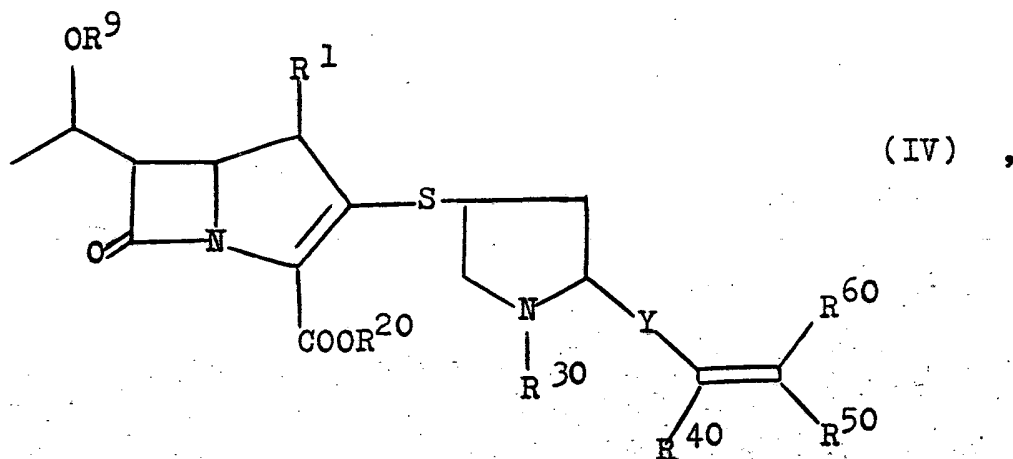
v němž  $R^1$  je definován výše,  $R^9$  znamená atom vodíku nebo hydroxyl chránící skupinu a  $R^{20}$  znamená atom vodíku nebo karboxyl chránící skupinu nebo jejich reaktivních derivátů, se sloučeninou vzorce III



(III) ,

v němž  $R^{30}$  znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo imin chránící skupinu,  $R^{40}$ ,  $R^{50}$  a  $R^{60}$  znamenají atom vodíku, ky-anoskupinu, methansulfonylovou skupinu, případně substituovanou nižší alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce  $-X^1-N(R^{71})R^{81}$  [kde symboly  $R^{71}$  a  $R^{81}$  mohou být stejné nebo různé a znamenají atom vodíku, případně substituovanou nižší alkylovou skupinu nebo amin chránící skupinu nebo  $R^{71}$  a  $R^{81}$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány a je-li to nezbytné, společně s heteroatomem vybraným ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry 3 až 8-člennou případně substituovanou heterocyklickou skupinu (pod podmínkou, že buď atom dusíku, který je vázán k  $X^1$  nebo jiný atom dusíku na heterocyklickém kruhu, mohou tvořit amoniiovou skupinu),  $X^1$  znamená případně substituovanou nižší alkylenovou skupinu] pod podmínkou, že alespoň jeden ze symbolů  $R^{40}$ ,  $R^{50}$  a  $R^{60}$  znamená skupinu vzorce  $-X^1-N(R^{71})R^{81}$ , kde  $R^{71}$ ,  $R^{81}$  a  $X^1$  jsou definovány výše a Y znamená nižší alkylo-

novou skupinu nebo jednoduchou vazbu (pod podmínkou, že substituenty nižší alkylové skupiny, heterocyklické skupiny a nižší alkylenové skupiny a rovněž karbamoylové skupiny a iminové skupiny na heterocyklickém kruhu mohou být chráněny), přičemž se získá sloučenina vzorce IV



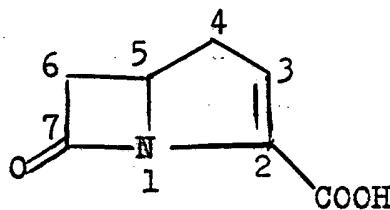
v němž  $R^1$ ,  $R^9$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{50}$  a  $R^{60}$  jsou definovány výše a je-li to nezbytné, odstraní se chránící skupiny sloučeniny vzorce (IV).

Dále vynález zahrnuje antibakteriální činidlo obsahující antibakteriálně účinné množství sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky použitelné soli nebo esteru a farmaceuticky použitelného nosiče nebo ředidla.

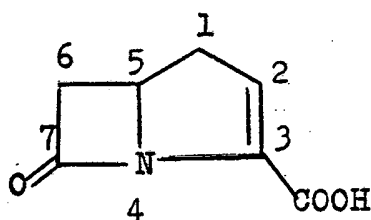
#### Příklady provedení vynálezu

Vynález bude dále podrobně popsán, přičemž nejprve budou vysvětleny použité termíny.

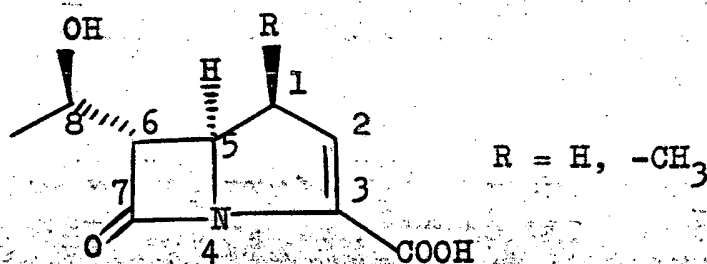
Sloučenina podle vynálezu má základní strukturu vzorce



která má systematický název 7-oxo-1-azabicyklo(3.2.0)hept-2-en-2-karboxylová kyselina. V tomto popise bude na ni odkazováno jako na 1-karbapen-2-am-3-karboxylovou kyselinu umístěním čísel k obecně používanému karbapenu vzorce



Předložený vynález zahrnuje optické isomery založené na asymetrických atomech uhlíku v poloze 1, poloze 5, poloze 6 a poloze 8 karbašenové struktury a stereoisomery. Mezi těmito isomery je výhodná sloučenina konfigurace (5R,6S,8R), tj. sloučenina se sterickou konfigurací (5R,6S) (5,6-trans) jako je thienamycin a ve které atom uhlíku v poloze 8 zaujímá R-konfiguraci nebo sloučenina (1R,5S,6S,8R) konfigurace v případě, kdy methylová skupina je přítomna v poloze 1.



S ohledem na 2-substituovanou pyrrolidin-4-ylthio skupinu v bočním řetězci v poloze 2, tento vynález zahrnuje isomery založené na asymetrických atomech uhlíku v poloze 2 a v poloze 4 pyrrolidinové struktury a v poloze 2 bočního řetězce. Mezi těmito sloučeninami jsou výhodné sloučeniny konfigurace (2'S,4'S) a konfigurace (2'R,4'R).

Dále existují isomery založené na asymetrických atomech uhlíku s ohledem na boční řetězec v poloze 2 pyrrolidinové struktury, které rovněž vynález zahrnuje.

Nižší alkylová skupina znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylskupina, ethylskupina, propylskupina, isopropylskupina, butylskupina, sek.butylskupina, terc.butylskupina, pentylskupina nebo hexylskupina. Výhodně se používá methylskupina, ethylskupina nebo terc.butylskupina.

Případně substituovaná nižší alkylová skupina znamená výše

vedenou nižší alkylovou skupinu, která není substituována nebo nižší alkylovou skupinu s alespoň jedním substituentem ve volitelné poloze substituce schopné výše uvedené nižší alkylové skupiny.

Substituenty nižší alkylové skupiny mohou být např. karbamoylová skupina, hydroxyskupina, aminoskupina, trifluormethyllová skupina, karbamoyloxyskupina, nižší karbamoylskupina, mono- nebo di- substituovaná výše uvedenou nižší alkylovou skupinou, jako je methylkarbamoylskupina, ethylkarbamoylskupina, dimethylkarbamoylskupina nebo diethylkarbamoylskupina, nižší alkylkarbamoyloxyskupina mono- nebo di-substituovaná výše uvedenou nižší alkylovou skupinou, jako je methylkarbamoyloxyskupina, ethylkarbamoyloxyskupina, dimethylkarbamoyloxyskupina nebo diethylkarbamoyloxyskupina, nižší alkylaminoskupina mono- nebo di-substituovaná výše uvedenou nižší alkylovou skupinou, jako je N-methylaminoskupina, N-ethylaminoskupina, N,N-diethylaminoskupina a nižší alkanoylaminoskupina jako je N-formylaminoskupina nebo N-acetylaminoskupina.

Jako příklady případně substituované nižší alkylové skupiny jsou uvedeny karbamoyl(nižší alkyl)skupina, jako je karbamoylmethylskupina, 1-karbamoylethylskupina nebo 2-karbamoylethylskupina, hydroxy(nižší alkyl)skupina, jako je hydroxymethylskupina, 1-hydroxyethylskupina nebo 2-hydroxyethylskupina, amino(nižší alkyl)skupina, jako je aminomethylskupina, 1-aminoethylskupina nebo 2-aminoethylskupina, trihalomethylskupina, jako je trifluormethylskupina, karbamoyloxy(nižší alkyl)skupina jako je karbamoyloxymethylskupina, 1-(karbamoyloxy)ethylskupina nebo 2-(karbamoyloxy)ethylskupina, (nižší alkylkarbamoyloxy)ethylskupina nebo 2-(karbamoyloxy)ethylskupina, (nižší alkylkarbamoyl(nižší alkyl)skupina s karbamoylovou skupinou mono- nebo di- substituovanou výše uvedenou nižší alkylovou skupinou, jako je (methylkarbamoyl)methylskupina, (ethylkarbamoyl)methylskupina, (dimethylkarbamoyl)methylskupina nebo (diethylkarbamoyl)methylskupina, (nižší alkylkarbamoyloxy)(nižší alkyl)skupina s karbamoyloxyskupinou mono- nebo di- substituovanou výše uvedenou nižší alkylovou skupinou, jako je (methylkarbamoyloxy)methylskupina, (ethylkarbamoyloxy)methylskupina, (dimethylkarbamoyloxy)methylskupina nebo (diethylkarbamoyloxy)-

methylskupina, trifluormethyl(nižší alkyl)skupina, jako je trifluormethylmethylskupina, 1-(trifluormethyl)ethylskupina nebo 2-(trifluormethyl)ethylskupina, (nižší alkylamino)nižší alkylskupina s aminoskupinou mono- nebo di- substituovanou výše uvedenou nižší alkylovou skupinou jako je N-methylaminomethylskupina, N-ethylaminomethylskupina, N,N-dimethylaminomethylskupina nebo N,N-diethylaminomethylskupina a (nižší alkanoylamino)nižší alkylskupina, jako je N-formylaminomethylskupina nebo N-acetylaminomethylskupina.

Heterocyklická skupina může být např. 3- až 8-členná heterocyklická skupina jako je aziridinylová skupina, azetidinylová skupina, pyrrolidinylová skupina, piperidinová skupina, piperazinylová skupina, morfolinová skupina, thiomorfolinová skupina, hexahydro-1H-azepinylová skupina nebo oktahydroazocinylová skupina. Dále, výše uvedená případně substituovaná alkylová skupina může být vázána buď na atom dusíku vázaný k X nebo jiný atom dusíku na heterocyklickém kruhu, který může tvořit amoniovou skupinu. Takové heterocyklické skupiny mohou být např. N-methylaziridinová skupina, N-methylazetidínová skupina, N-methylpyrrolidinová skupina, N-methylpiperidinová skupina, 1-methylpiperaziniová skupina, 4,4-dimethylpiperaziniová skupina, N-methylmorfoliniová skupina, N-methylthiomorfoliniová skupina, N-methylhexahydro-1H-azepiniová skupina nebo N-methyloktahydroazociniová skupina. Heterocyklická skupina může obsahovat alespoň jeden substituent ve volitelné poloze substituce schopné heterocyklického kruhu.

Substituenty heterocyklického kruhu mohou být např. karbamoylová skupina, kyanoskupina, methansulfonylová skupina, aminoskupina, nižší alkanoylskupina jako je formylskupina nebo acetylová skupina, nižší alkylkarbamoylskupina mono- nebo di- substituovaná výše uvedenou nižší alkylovou skupinou, jako je methylkarbamoylskupina, ethylkarbamoylskupina, dimethylkarbamoylskupina nebo diethylkarbamoylskupina, aminoskupina mono- nebo di- substituovaná výše uvedenou nižší alkylovou skupinou, jako je N-methylaminoskupina, N-ethylaminoskupina, N,N-dimethylaminoskupina nebo N,N-diethylaminoskupina, nižší alkanoylaminoskupina, jako je N-formylaminoskupina nebo N-acetylaminoskupina a nižší alkylskupina, která může obsahovat výše uvedené substituenty.

Nižší alkylenová skupina znamená přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, např. methylenovou skupinu, ethylenovou skupinu, propylenovou skupinu, 1-methylethylenovou skupinu, 2-methylethylenovou skupinu, methylmethylenovou skupinu, dimethylmethylenovou skupinu, butylenovou skupinu, 1-methylpropylenovou skupinu, 2-methylpropylenovou skupinu, 3-methylpropylenovou skupinu, 1,1-dimethylethylenovou skupinu, 2,2-dimethylethylenovou skupinu, přičemž výhodně se používá methylenová skupina, ethylenová skupina nebo propylenová skupina.

Případně substituovaná nižší alkylenová skupina znamená výše uvedenou alkylenovou skupinu, která je nesubstituována nebo nižší alkylenovou skupinu obsahující alespoň jeden substituent ve volitelné poloze substituce schopné výše uvedené alkylenové skupiny.

Substituenty nižší alkylenové skupiny mohou být například karbamoylová skupina, kyanoskupina, methansulfonylová skupina, aminoskupina, nižší alkyلكarbamoylskupina mono- nebo di- substituovaná výše uvedenou nižší alkylovou skupinou, jako je methylkarbamoylskupina, ethylkarbamoylskupina, dimethylkarbamoylskupina nebo diethylkarbamoylskupina, aminoskupina mono- nebo di- substituovaná výše uvedenou nižší alkylovou skupinou, jako je N-methylaminoskupina, N-ethylaminoskupina, N,N-dimethylaminoskupina nebo N,N-diethylaminoskupina, nižší alkanoylaminoskupina jako je N-formylaminoskupina nebo N-acetylaminoskupina a výše uvedená nižší alkylskupina, která může obsahovat substituenty.

Případně substituovaná karbamoylová skupina znamená nesubstituovanou karbamoylovou skupinu nebo nižší alkyلكarbamoylovou skupinu mono- nebo di- substituovanou výše uvedenou nižší alkylovou skupinou, jako je methylkarbamoylskupina, ethylkarbamoylskupina, dimethylkarbamoylskupina nebo diethylkarbamoylskupina.

Karboxyl chránící skupina může být například nižší alkylskupina, jako je methylskupina, ethylskupina, propylskupina, isopropylskupina nebo terc.butylskupina, halogenovaná nižší alkylskupina, jako je 2,2,2-trichlorethylskupina nebo 2,2,2-trifluorethylskupina, nižší alkanoyloxyalkylskupina, jako je acetoxymethylskupina, propionyloxymethylskupina, pivaloyloxymethyl-

skupina, 1-acetoxyethylskupina nebo 1-propionyloxyethylskupina, nižší alkoxykarbonyloxyalkylskupina, jako je 1-(methoxykarbonyloxy)ethylskupina, 1-(ethoxykarbonyloxy)ethylskupina nebo 1-(isopropoxykarbonyloxy)ethylskupina, nižší alkenylová skupina, jako je 2-propenylskupina, 2-chlor-2-propenylskupina, 3-methoxykarbonyl-2-propenylskupina, 2-methyl-2-propenylskupina, 2-butenylskupina nebo cinnamylskupina, aralkylová skupina, jako je benzylskupina, p-methoxybenzylskupina, 3,4-dimethoxybenzylskupina, o-nitrobenzylskupina, p-nitrobenzylskupina, benzhydrylskupina nebo bis(p-methoxyfenyl)methylskupina, (5-substituovaná 2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methylskupina, jako je (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methylskupina, nižší alkylsilylskupina, jako je trimethylsilylskupina nebo terc.butyldimethylsilylskupina, indanylskupina, ftalidylová skupina nebo methoxymethylskupina. Zvláště výhodné jsou 2-propenylskupina, p-nitrobenzylskupina, p-methoxybenzylskupina, benzhydrylskupina a terc.butyldimethylsilylskupina.

Hydroxyl chránící skupina může být například nižší alkylsilylskupina, jako je trimethylsilylskupina nebo terc.butyldimethylsilylskupina, nižší alkoxyethylskupina, jako je methoxyethylskupina nebo 2-methoxyethoxyethylskupina, tetrahydropyrynylskupina, aralkylskupina, jako je benzylskupina, p-methoxybenzylskupina, 2,4-dimethoxybenzylskupina, o-nitrobenzylskupina, p-nitrobenzylskupina nebo tritylskupina, acylskupina, jako je formylskupina nebo acetylskupina, nižší alkoxykarbonylskupina, jako je terc.butoxykarbonylskupina, 2-jodethoxykarbonylskupina nebo 2,2,2-trichlorethoxykarbonylskupina, alkenyloxykarbonylskupina, jako je 2-propenyloxykarbonylskupina, 2-chlor-2-propenyloxykarbonylskupina, 3-methoxykarbonyl-2-propenyloxykarbonylskupina, 2-methyl-2-propenyloxykarbonylskupina, 2-butenyloxykarbonylskupina nebo cinnamyloxykarbonylskupina, aralkyloxykarbonylskupina, jako je benzyloxykarbonylskupina, p-methoxybenzyloxykarbonylskupina, o-nitrobenzyloxykarbonylskupina nebo p-nitrobenzyloxykarbonylskupina. Zvláště výhodné jsou 2-propenyloxykarbonylskupina, p-nitrobenzyloxykarbonylskupina a terc.butyldimethylsilylskupina.

Amino nebo imino chránící skupina může být například aralkyldenová skupina, jako je benzylidenová skupina, p-chlorbenzyliden-

denová skupina, p-nitrobenzylidenová skupina, salicylidenová skupina,  $\alpha$ -naftylidenová skupina nebo  $\beta$ -naftylidenová skupina, aralkylová skupina, jako je benzylskupina, p-methoxybenzylskupina, 3,4-dimethoxybenzylskupina, o-nitrobenzylskupina, p-nitrobenzylskupina, benzhydrylskupina, bis(p-methoxyfenyl)methylskupina nebo tritylskupina, nižší alkanoylová skupina, jako je formylskupina, acetylskupina, propionylskupina, butyrylskupina, oxalylskupina, sukcinylskupina nebo pivaloylskupina, halogenovaná nižší alkanoylová skupina, jako je chloracetylskupina, dichloracetylskupina, trichloracetylskupina nebo trifluoracetylskupina, arylalkanoylskupina, jako je fenylacetylskupina nebo fenoxycetylskupina, nižší alkoxykarbonylskupina, jako je methoxykarbonylskupina, ethoxykarbonylskupina, propoxykarbonylskupina nebo terc.butoxykarbonylskupina, halogenovaná nižší alkoxykarbonylskupina, jako je 2-jodethoxykarbonylskupina nebo 2,2,2-trichlorethoxykarbonylskupina, alkenyloxykarbonylskupina, jako je 2-propenyloxykarbonylskupina, 2-chlor-2-propenyloxykarbonylskupina, 3-methoxykarbonyl-2-propenyloxykarbonylskupina, 2-methyl-2-propenyloxykarbonylskupina, 2-butenyloxykarbonylskupina nebo cinnamyloxykarbonylskupina, aralkyloxykarbonylskupina, jako je benzyloxykarbonylskupina, o-nitrobenzyloxykarbonylskupina, p-nitrobenzyloxykarbonylskupina nebo fenethyloxykarbonylskupina, nižší alkylsilylskupina, jako je trimethylsilylskupina nebo terc.butyldimethylsilylskupina. Zvláště výhodné jsou 2-propenyloxykarbonylskupina, terc.butoxykarbonylskupina a p-nitrobenzyloxykarbonylskupina.

Symbole  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$ , které mohou být stejné nebo různé, znamenají atom vodíku, kyanoskupinu, methansulfonylskupinu, případně substituovanou nižší alkylskupinu, případně substituovanou karbamoylskupinu nebo skupinu vzorce  $-X-N(R^7)R^8$ , [kde symbole  $R^7$  a  $R^8$  mohou být stejné nebo různé a znamenají atom vodíku nebo případně substituovanou nižší alkylovou skupinu nebo  $R^7$  a  $R^8$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány a je-li to nezbytné, společně s heteroatomem vybraným ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry 3- až 8-člennou případně substituovanou heterocyklickou skupinu (pod podmínkou, že buď atom dusíku, který je vázán k X nebo jiný atom dusíku na heterocyklickém kruhu může tvořit amonio-

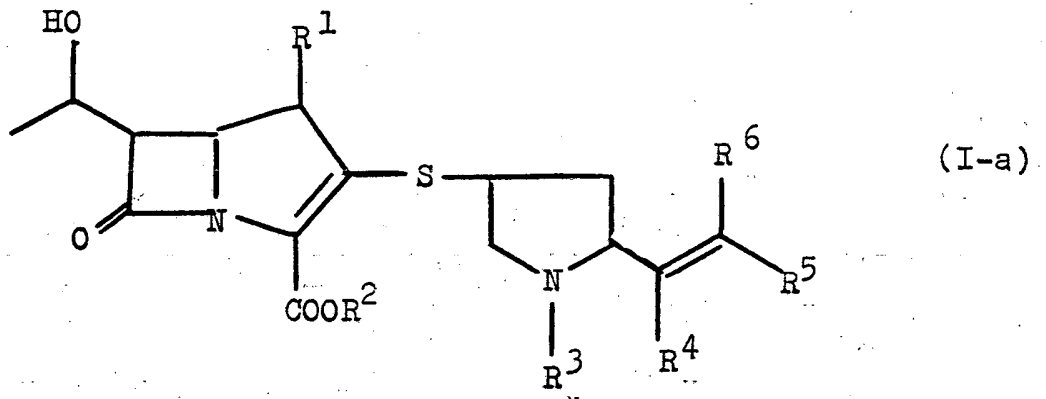
vou skupinu), X znamená případně substituovanou nižší alkylenovou skupinu], pod podmínkou, že alespoň jeden ze symbolů  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  je skupina vzorce  $-X-N(R^7)R^8$ , kde  $R^7$ ,  $R^8$  a X jsou definovány výše, zbytek je atom vodíku, kyanoskupina, methansulfonylová skupina, případně substituovaná nižší alkylová skupina nebo případně substituovaná karbamoylová skupina. Sloučeniny podle vynálezu jsou charakterizovány tím, že alespoň jeden ze symbolů  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  znamená primární, sekundární nebo terciární aminoskupinu nebo amoniovou skupinu. Mezi nimi jsou výhodné ty sloučeniny, ve kterých symboly  $R^5$  nebo  $R^6$  znamenají skupinu vzorce  $-(CH_2)_n-N(R^{70})R^{80}$ , kde každý ze symbolů  $R^{70}$  a  $R^{80}$ , které mohou být stejné nebo různé, znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu nebo symboly  $R^{70}$  a  $R^{80}$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, 3- až 8-člennou heterocyklickou skupinu a n znamená celé číslo 1 až 4. Výhodnější jsou sloučeniny, v nichž symboly  $R^5$  nebo  $R^6$  znamenají skupinu vzorce  $-CH_2-N(R^{77})R^{88}$ , kde každý ze symbolů  $R^{77}$  a  $R^{88}$ , které mohou být stejné nebo různé, znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu nebo symboly  $R^{77}$  a  $R^{88}$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, 4- až 6-člennou heterocyklickou skupinu nebo sloučeniny, ve kterých každý ze symbolů  $R^5$  a  $R^6$  znamená atom vodíku. Zvláště výhodné jsou sloučeniny, ve kterých  $R^5$  nebo  $R^6$  znamená skupinu vzorce  $-CH_2-NH_2$ ,  $-CH_2-NHCH_3$  nebo  $-CH_2-N(CH_3)_2$ . Vynález také zahrnuje případ, kdy kromě  $R^7$  a  $R^8$  je případně substituována alkylová skupina vázaná k atomu dusíku vázanému k X, takže atom dusíku tvoří amoniovou skupinu.

$R^2$  znamená atom vodíku nebo negativní náboj. V případě, že postranní řetězec v poloze 2 pyrrolidinového kruhu tvoří amoniovou skupinu, znamená  $R^2$  negativní náboj, který tvoří pár s amoniovým ionem, čímž sloučenina vzorce I tvoří intramolekulární sůl.

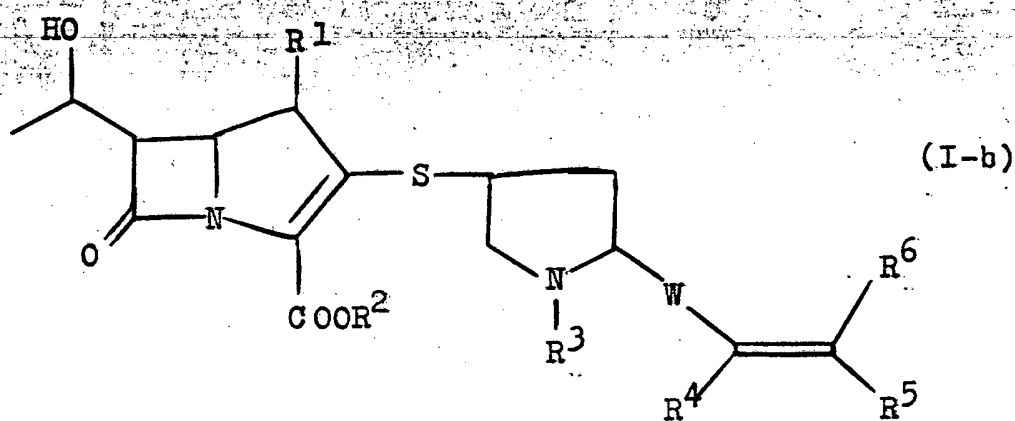
Symbol Y znamená nižší alkylenovou skupinu nebo jednoduchou vazbu, výhodně methylenovou skupinu nebo jednoduchou vazbu. Zejména je výhodná jednoduchá vazba.

V dalším bude sloučenina vzorce I popsána detailněji.

Sloučenina vzorce I zahrnuje sloučeninu vzorce I-a



v němž znamená  $R^1$  atom vodíku nebo methylovou skupinu,  $R^2$  znamená atom vodíku nebo negativní náboj,  $R^3$  znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, každý ze symbolů  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  znamená atom vodíku, kyanoskupinu, methansulfonylskupinu, případně substituovanou nižší alkylskupinu, případně substituovanou karbamoylskupinu nebo skupinu vzorce  $-X-N(R^7)R^8$  [kde každý ze symbolů  $R^7$  a  $R^8$ , které mohou být stejné nebo různé znamená atom vodíku nebo nižší, případně substituovanou alkylovou skupinu nebo  $R^7$  a  $R^8$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, a je-li to nezbytné, společně s heteroatomem vybraným ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry 3- až 8-člennou případně substituovanou heterocyklickou skupinu (pod podmínkou, že buď atom dusíku, který je vázán k X nebo jiný atom dusíku na heterocyklickém kruhu, může tvořit amoniovou skupinu), X znamená případně substituovanou nižší alkylenovou skupinu], pod podmínkou, že alespoň jeden ze symbolů  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  je skupina vzorce  $-X-N(R^7)R^8$ , kde  $R^7$ ,  $R^8$  a X jsou definovány výše nebo její farmaceuticky použitelnou sůl nebo ester a sloučeninu vzorce (I-b)



v němž  $R^1$  znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,  $R^2$  znamená atom vodíku nebo negativní náboj,  $R^3$  znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, každý ze symbolů  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  znamená atom vodíku, kyanoskupinu, methansulfonylskupinu, případně substituovanou nižší alkylskupinu, případně substituovanou karbamoylskupinu nebo skupinu vzorce  $-X-N(R^7)R^8$  [kde každý ze symbolů  $R^7$  a  $R^8$ , které mohou být stejné nebo různé, znamená atom vodíku nebo nižší, případně substituovanou alkylovou skupinu nebo  $R^7$  a  $R^8$  tvoří společně s atomem dusíku, ke

kterému jsou vázány, a je-li to nezbytné, společně s heteroatomem vybraným ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry 3- až 8-člennou případně substituovanou heterocyklickou skupinu (pod podmínkou, že buď atom dusíku, který je vázán k X nebo jiný atom dusíku na heterocyklickém kruhu může tvořit amoniovou skupinu), X znamená případně substituovanou nižší alkylenovou skupinu], pod podmínkou, že alespoň jeden ze symbolů  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  je skupina vzorce  $-X-N(R^7)R^8$ , kde  $R^7$ ,  $R^8$  a X jsou definovány výše a W znamená nižší alkylenovou skupinu nebo její farmaceuticky použitelnou sůl nebo ester.

Sůl sloučeniny vzorce I je obvyklá farmaceuticky použitelná sůl a může být např. sůl karboxylové skupiny v poloze 3 karbapenemové struktury nebo sůl pyrrolidinové báze v poloze 2 karbapenemové struktury nebo báze na postranním řetězci substituovaném na pyrrolidinovém kruhu.

Bázická adiční sůl na uvedené karboxylové skupině zahrnuje například sůl alkalického kovu, jako je sodná sůl nebo draselná sůl, sůl kovu alkalických zemin, jako je vápenatá nebo hořečnatá sůl, amonnou sůl, sůl alifatického aminu, jako je trimethylaminová sůl, triethylaminová sůl, dicyklohexylaminová sůl, ethanolaminová sůl, diethylaminová sůl, triethylaminová sůl nebo prokainová sůl nebo aralkylaminová sůl, jako je N,N'-dibenzylethylendiaminová sůl, sůl aromatického heterocyklického aminu, jako je pyridinová sůl, pikolinová sůl, chinolinová sůl nebo isochinolinová sůl, kvarterní amoniová sůl, jako je tetramethylamoniová sůl, tetraethylamoniová sůl, benzyltrimethylamoniová sůl, benzyltriethylamoniová sůl, benzyltributylamoniová sůl, methyltrioktylamoniiová sůl nebo tetrabutylamoniová sůl a bázické sole aminokyselin, jako je sůl odvozená od argininu nebo lysinu.

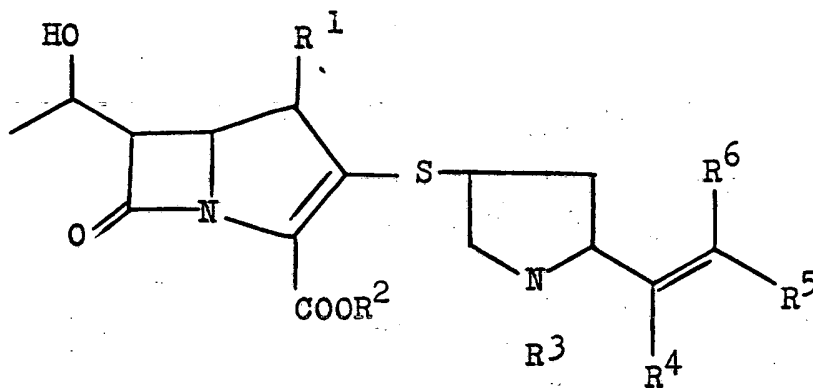
Kyselá adiční sůl na pyrrolidinové bázi nebo na bázi na postranním řetězci substituovaném na pyrrolidinovém kruhu zahrnuje například anorganickou sůl, jako je například hydrochlorid, sulfát, nitrát, fosfát, uhličitán, hydrogenuhličitán nebo perchlorát, organickou sůl, jako je například acetát, propionát, laktát, maleát, fumarát, vinan, jablečnan, jantaran nebo askorbát, sulfonát, jako je methansulfonát, isethionát, benzensulfo-




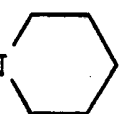


nát nebo p-toluensulfonát a kyselá sůl aminokyseliny, jako je například aspartát nebo glutamát.

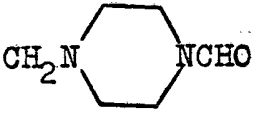
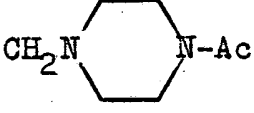
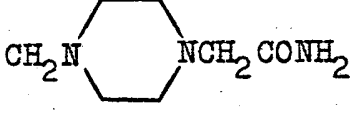
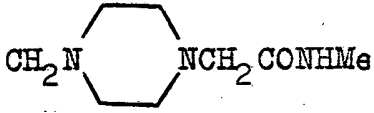
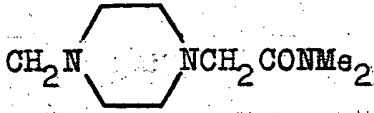
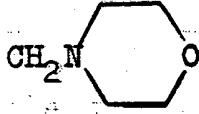
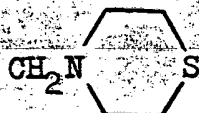
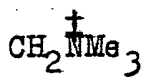
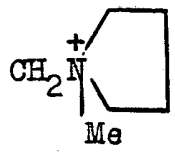
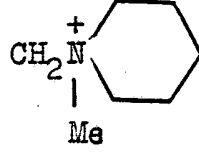
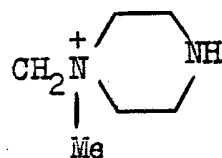
Netoxický ester sloučeniny vzorce I znamená obvykle farmaceuticky přijatelný ester na karboxylové skupině v poloze 3 karbapenemové struktury, například ester s alkanoyloxymethylovou skupinou, jako je acetoxemethylová skupina nebo pivaloyloxymethylová skupina, ester s alkoxykarbonyloxyalkylovou skupinou, jako je 1-(ethoxykarbonyloxy)ethylová skupina, ester s ftalidylovou skupinou a ester s (5-substituovanou-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methylovou skupinou, jako je (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methylová skupina.

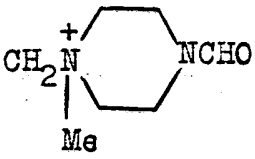
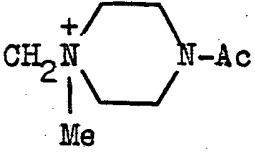
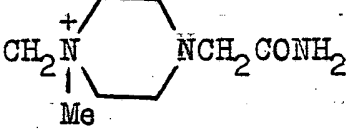
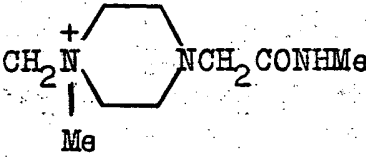
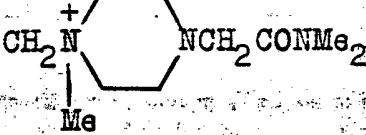
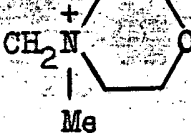
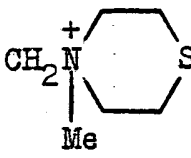
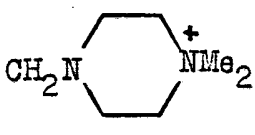
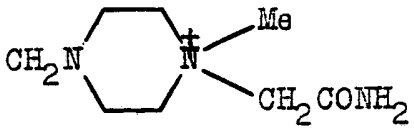
Specifické příklady sloučenin vzorce I zahrnují následující sloučeniny, u kterých jsou použity zkratky v následujícím významu:

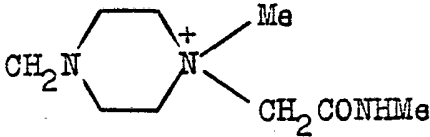
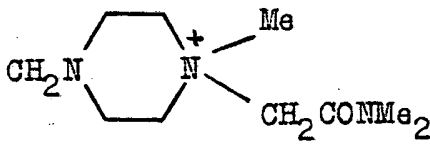
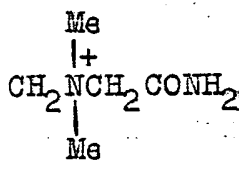
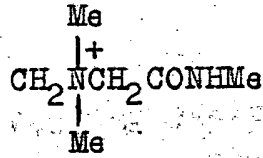
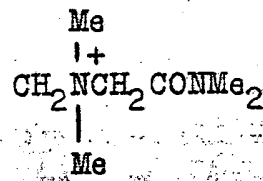

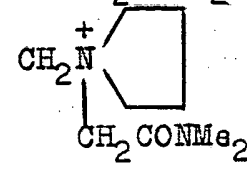
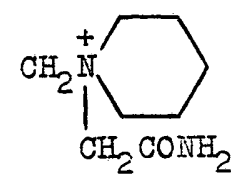
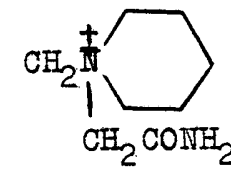
Ac: acetylová skupina  
Et: ethylskupina  
iPr: isopropylskupina  
Me: methylskupina  
Pr: propylskupina

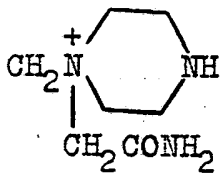
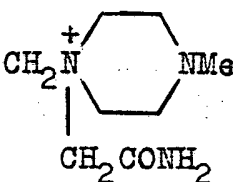
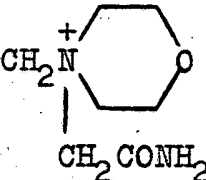
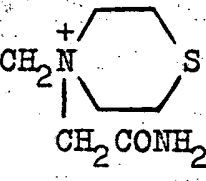




č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
1	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
2	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	H	H
3	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHt	H	H
4	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHiPr	H	H
5	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	H
6	Me	H	H	CH <sub>2</sub> Nt <sub>2</sub>	H	H
7	Me	H	H	CH <sub>2</sub> N 	H	H
8	Me	H	H	CH <sub>2</sub> N 	H	H
9	Me	H	H	CH <sub>2</sub> N 	H	H
10	Me	H	H	CH <sub>2</sub> N 	H	H
11	Me	H	H	CH <sub>2</sub> N  NH	H	H
12	Me	H	H	CH <sub>2</sub> N  NMe	H	H

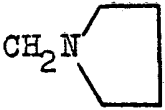
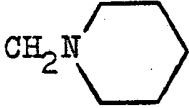


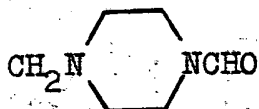


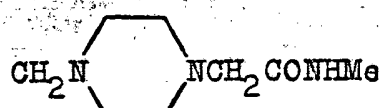
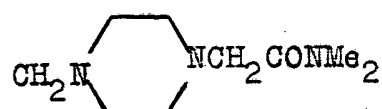
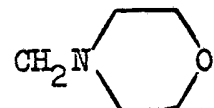
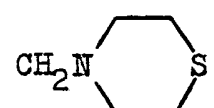
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
13	Me	H	H		H	H
14	Me	H	H		H	H
15	Me	H	H		H	H
16	Me	H	H		H	H
17	Me	H	H		H	H
18	Me	H	H		H	H
19	Me	H	H		H	H
20	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
21	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
22	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
23	Me	nega- tivní náboj	H		H	H

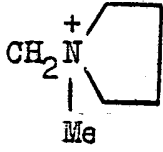
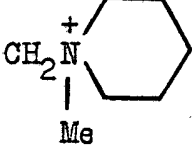
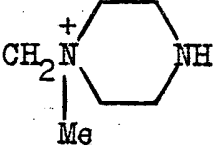
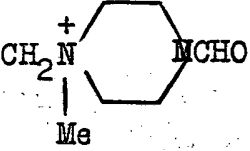
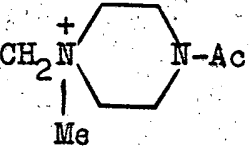
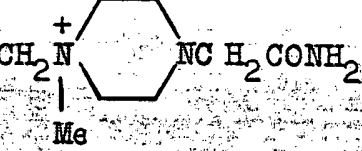
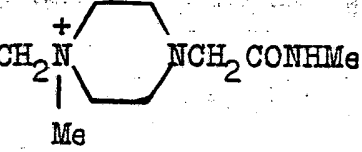
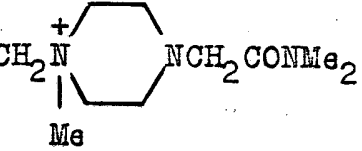
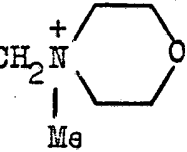
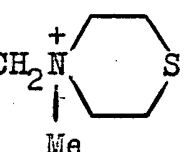
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
24	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
25	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
26	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
27	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
28	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
29	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
30	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
31	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
32	Me	nega- tivní náboj	H		H	H

č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
33	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
34	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
35	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
36	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
37	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
38	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
39	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
40	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
41	Me	nega- tivní náboj	H		H	H

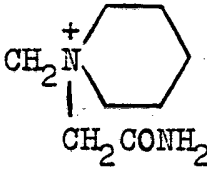
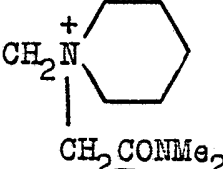
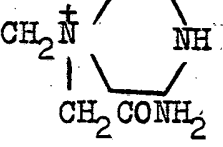
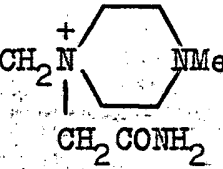
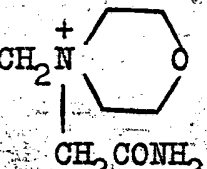
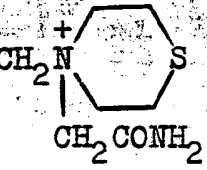
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
42	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
43	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
44	Me	nega- tivní náboj	H		H	H
45	Me	nega- tivní náboj	H		H	H

č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
46	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
47	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	H
48	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NHt	H
49	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NHiPr	H
50	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H
51	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	H
52	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> N 	H
53	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> N 	H




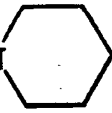
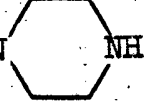






č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
54	Me	H	H	H		H
55	Me	H	H	H		H
56	Me	H	H	H		H
57	Me	H	H	H		H
58	Me	H	H	H		H
59	Me	H	H	H		H
60	Me	H	H	H		H
61	Me	H	H	H		H
62	Me	H	H	H		H
63	Me	H	H	H		H
64	Me	H	H	H		H
65	Me	nega- tivní náboj	H	H	$\text{CH}_2^+ \text{NMe}_3$	H


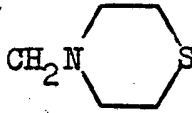
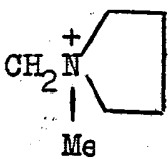
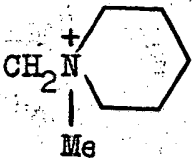
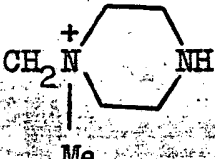
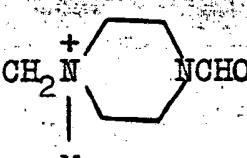
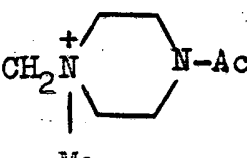
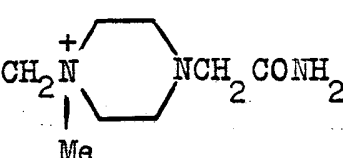
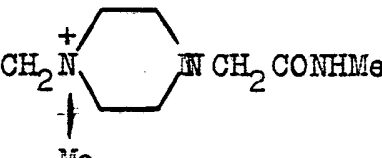
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
66	Me	negativní náboj	H	H		H
67	Me	negativní náboj	H	H		H
68	Me	negativní náboj	H	H		H
69	Me	negativní náboj	H	H		H
70	Me	negativní náboj	H	H		H
71	Me	negativní náboj	H	H		H
72	Me	negativní náboj	H	H		H
73	Me	negativní náboj	H	H		H
74	Me	negativní náboj				H
75	Me	negativní náboj				H

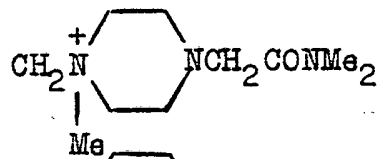
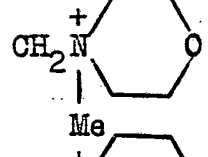
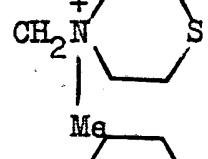
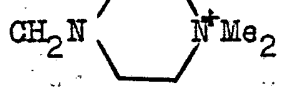
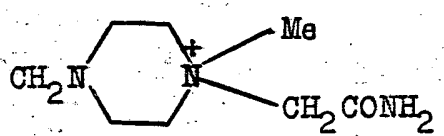
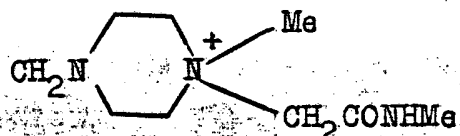
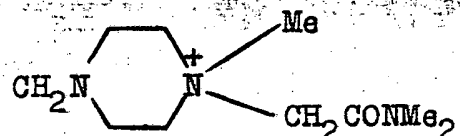
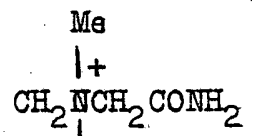
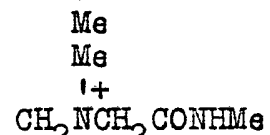
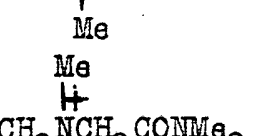
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
76	Me	nega- tivní náboj	H	H		H
77	Me	nega- tivní náboj	H	H		H
78	Me	nega- tivní náboj	H	H		H
79	Me	nega- tivní náboj	H	H		H
80	Me	nega- tivní náboj	H	H		H
81	Me	nega- tivní náboj	H	H		H
82	Me	nega- tivní náboj	H	H		H
83	Me	nega- tivní náboj	H	H		H
84	Me	nega- tivní náboj	H	H		H

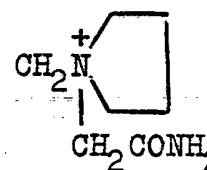
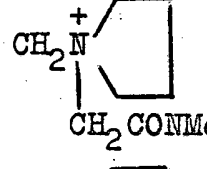
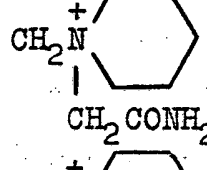
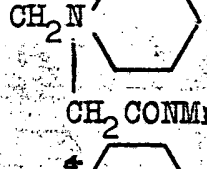
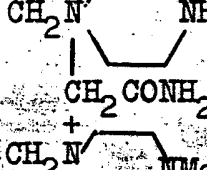
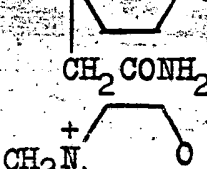
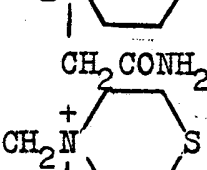
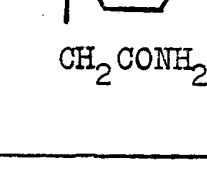
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
85	Me	nega- tivní náboj	H	H		H
86	Me	nega- tivní náboj	H	H		H
87	Me	nega- tivní náboj	H	H		H
88	Me	nega- tivní náboj	H	H		H
89	Me	nega- tivní náboj	H	H		H
90	Me	nega- tivní náboj	H	H		H





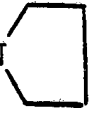


č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
91	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
92	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe
93	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> NHt
94	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> NHiPr
95	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
96	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>

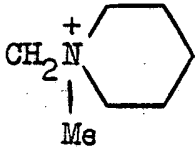
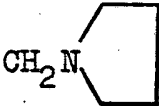
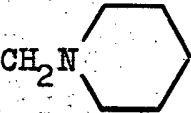
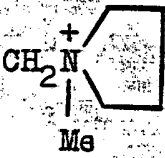
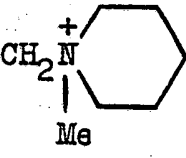
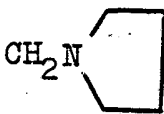
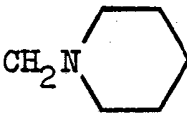
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
97	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> N 
98	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> N 
99	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> N 
100	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> N 
101	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> N  NH
102	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> N  NMe
103	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> N  NCHO
104	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> N  N - Ac
105	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> N  NCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>
106	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> N  NCH <sub>2</sub> CONHMe
107	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> N  NCH <sub>2</sub> CONMe <sub>2</sub>

č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
108	Me	H	H	H	H	
109	Me	H	H	H	H	
110	Me	negativní náboj	H	H	H	$\text{CH}_2\text{NMe}_3^+$
111	Me	negativní náboj	H	H	H	
112	Me	negativní náboj	H	H	H	
113	Me	negativní náboj	H	H	H	
114	Me	negativní náboj	H	H	H	
115	Me	negativní náboj	H	H	H	
116	Me	negativní náboj	H	H	H	
117	Me	negativní náboj	H	H	H	








č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
118	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	
119	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	
120	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	
121	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	
122	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	
123	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	
124	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	
125	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	
126	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	
127	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	

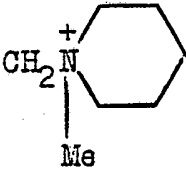
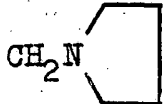
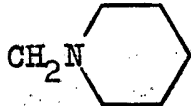
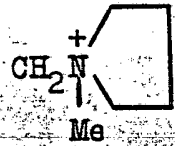
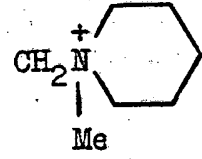
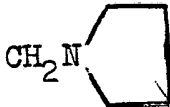
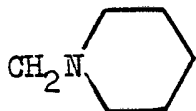
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
128	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	
129	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	
130	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	
131	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	
132	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	
133	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	
134	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	
135	Me	nega- tivní náboj	H	H	H	

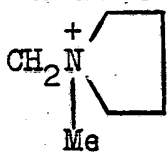
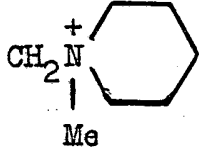
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
136	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>	H
137	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	CONH <sub>2</sub>	H
138	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>	H
139	Me	H	H	CH <sub>2</sub> N 	CONH <sub>2</sub>	H
140	Me	H	H	CH <sub>2</sub> N 	CONH <sub>2</sub>	H
141	Me	nega- tivní náboj	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	CONH <sub>2</sub>	H
142	Me	nega- tivní náboj	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> N 	CONH <sub>2</sub>	H
143	Me	nega- tivní náboj	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> N 	CONH <sub>2</sub>	H
144	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
145	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	H	CONH <sub>2</sub>
146	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
147	Me	H	H	CH <sub>2</sub> N 	H	CONH <sub>2</sub>
148	Me	H	H	CH <sub>2</sub> N 	H	CONH <sub>2</sub>
149	Me	nega- tivní náboj	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
150	Me	nega- tivní náboj	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> N 	H	CONH <sub>2</sub>

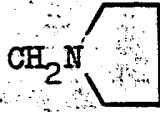
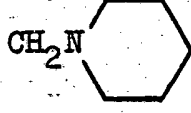
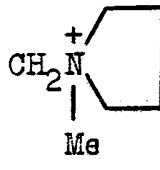
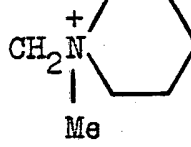
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
151	Me	negativní náboj	H		H	CONH <sub>2</sub>
152	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Me	H
153	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	Me	H
154	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	Me	H
155	Me	H	H		Me	H
156	Me	H	H		Me	H
157	Me	negativní náboj	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>3</sub>	Me	H
158	Me	negativní náboj	H		Me	H
159	Me	negativní náboj	H		Me	H
160	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	Me
161	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	H	Me
162	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	Me
163	Me	H	H		H	Me
164	Me	H	H		H	Me

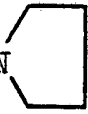
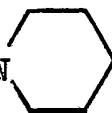



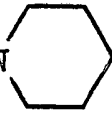

č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
165	Me	nega- tivní náboj	H	$\text{CH}_2\text{NMe}_3^+$	H	Me
166	Me	nega- tivní náboj	H		H	Me
167	Me	nega- tivní náboj	H		H	Me
168	Me	H	H	$\text{CH}_2\text{NH}_2$	$\text{CF}_3$	H
169	Me	H	H	$\text{CH}_2\text{NHMe}$	$\text{CF}_3$	H
170	Me	H	H	$\text{CH}_2\text{NMe}_2$	$\text{CF}_3$	H
171	Me	H	H		$\text{CF}_3$	H
172	Me	H	H		$\text{CF}_3$	H
173	Me	nega- tivní náboj	H	$\text{CH}_2\text{NMe}_3^+$	$\text{CF}_3$	H
174	Me	nega- tivní náboj			$\text{CF}_3$	H
175	Me	nega- tivní náboj			$\text{CF}_3$	H
176	Me	H	H	$\text{CH}_2\text{NH}_2$	CN	H

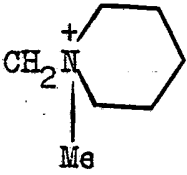
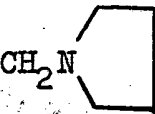
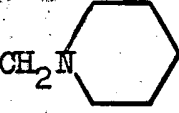
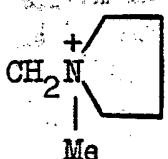
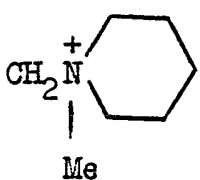
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
177	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	CN	H
178	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	CN	H
179	Me	H	H	CH <sub>2</sub> N 	CN	H
180	Me	H	H	CH <sub>2</sub> N 	CN	H
181	Me	nega- tivní náboj	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	CN	H
182	Me	nega- tivní náboj	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> N 	CN	H
183	Me	nega- tivní náboj	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> N 	CN	H
184	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	CN
185	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	H	CN
186	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	CN
187	Me	H	H	CH <sub>2</sub> N 	H	CN
188	Me	H	H	CH <sub>2</sub> N 	H	CN
189	Me	nega- tivní náboj	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	H	CN
190	Me	nega- tivní náboj	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> N 	H	CN

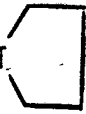





č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
191	Me	negativní náboj	H		H	CN
192	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> Me	H
193	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	SO <sub>2</sub> Me	H
194	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> Me	H
195	Me	H	H		SO <sub>2</sub> Me	H
196	Me	H	H		SO <sub>2</sub> Me	H
197	Me	negativní náboj	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>3</sub> <sup>+</sup>	SO <sub>2</sub> Me	H
198	Me	negativní náboj	H		SO <sub>2</sub> Me	H
199	Me	negativní náboj	H		SO <sub>2</sub> Me	H
200	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	SO <sub>2</sub> Me
201	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	H	SO <sub>2</sub> Me
202	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	SO <sub>2</sub> Me
203	Me	H	H		H	SO <sub>2</sub> Me
204	Me	H	H		H	SO <sub>2</sub> Me

č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
205	Me	negativní náboj	H	$\text{CH}_2\text{NMe}_3^+$	H	$\text{SO}_2\text{Me}$
206	Me	negativní náboj	H		H	$\text{SO}_2\text{Me}$
207	Me	negativní náboj	H		H	$\text{SO}_2\text{Me}$









č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
208	Me	H	H	H	$\text{CH}_2\text{NH}_2$	$\text{CONH}_2$
209	Me	H	H	H	$\text{CH}_2\text{NHMe}$	$\text{CONH}_2$
210	Me	H	H	H	$\text{CH}_2\text{NMe}_2$	$\text{CONH}_2$
211	Me	H	H	H		$\text{CONH}_2$
212	Me	H	H	H		$\text{CONH}_2$
213	Me	negativní náboj	H	H	$\text{CH}_2\text{NMe}_3^+$	$\text{CONH}_2$
214	Me	negativní náboj	H	H		$\text{CONH}_2$
215	Me	negativní náboj	H	H		$\text{CONH}_2$
216	Me	H	H	$\text{CONH}_2$	$\text{CH}_2\text{NH}_2$	H
217	Me	H	H	$\text{CONH}_2$	$\text{CH}_2\text{NHMe}$	H
218	Me	H	H	$\text{CONH}_2$	$\text{CH}_2\text{NMe}_2$	H


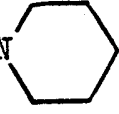
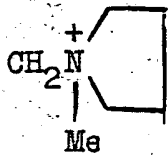
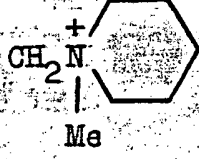

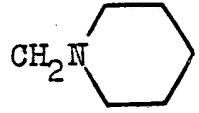
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
219	Me	H	H	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> N 	H
220	Me	H	H	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> N 	H
221	Me	negativní náboj	H	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	H
222	Me	negativní náboj	H	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup>    Me	H
223	Me	negativní náboj	H	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup>    Me	H
224	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Me
225	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	Me
226	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	Me
227	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> N 	Me
228	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> N 	Me
229	Me	negativní náboj	H	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	Me
230		negativní náboj	H	H	CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup>    Me	Me


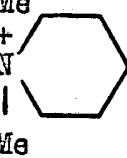



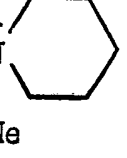
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
231	Me	negativní náboj	H	H		Me
232	Me	H	H	Me	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
233	Me	H	H	Me	CH <sub>2</sub> NHMe	H
234	Me	H	H	Me	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H
235	Me	H	H	Me		H
236	Me	H	H	Me		H
237	Me	negativní náboj	H	Me	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	H
238	Me	negativní náboj	H	Me		H
239	Me	negativní náboj	H	Me		H
240	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>
241	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	CF <sub>3</sub>
242	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>


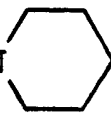

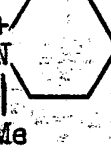

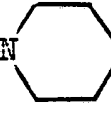
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
243	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> N 	CF <sub>3</sub>
244	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> N 	CF <sub>3</sub>
245	Me	negativní náboj	H	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>
246	Me	negativní náboj	H	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> N    Me	CF <sub>3</sub>
247	Me	negativní náboj	H	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> N    Me	CF <sub>3</sub>
248	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CN
249	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	CN
250	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	CN
251	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> N 	CN
252	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> N 	CN
253	Me	negativní náboj	H	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	CN

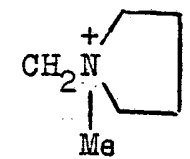
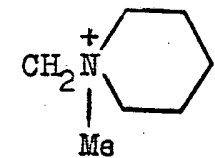
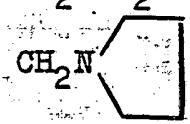
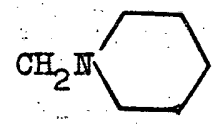
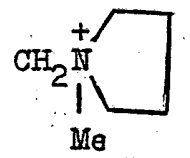
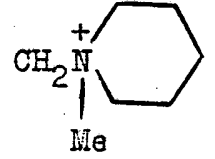
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
254	Me	negativní náboj	H	H		CN
255	Me	negativní náboj	H	H		CN
256	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
257	Me	H	H	CN	CH <sub>2</sub> NHMe	H
258	Me	H	H	CN	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H
259	Me	H	H	CN		H
260	Me	H	H	CN		H
261	Me	negativní náboj	H	CN	CH <sub>2</sub> NMe <sub>3</sub> <sup>+</sup>	H
262	Me	negativní náboj	H	CN		H
263	Me	negativní náboj	H	CN		H
264	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> Me
265	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	SO <sub>2</sub> Me
266	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> Me

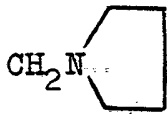
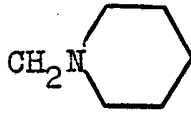
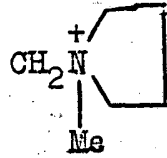
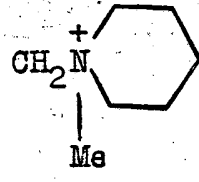
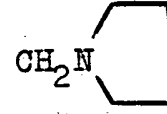
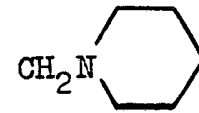
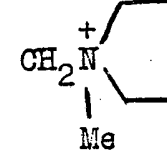
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
267	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> N 	SO <sub>2</sub> Me
268	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> N 	SO <sub>2</sub> Me
269	Me	negativní náboj	H	H	CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> Me <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> Me
270	Me	negativní náboj	H	H	CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup>    Me	SO <sub>2</sub> Me
271	Me	negativní náboj	H	H	CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup>    Me	SO <sub>2</sub> Me
272	Me	H	H	SO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
273	Me	H	H	SO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> NHMe	H
274	Me	H	H	SO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H
275	Me	H	H	SO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> N 	H
276	Me	H	H	SO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> N 	H
277	Me	negativní náboj			CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> Me <sub>3</sub>	H
278	Me	negativní náboj			CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup>    Me	H
279	Me	negativní náboj			CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup>    Me	H

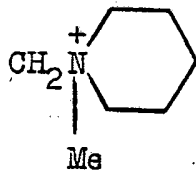
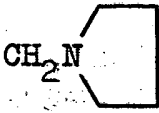
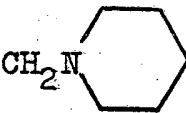
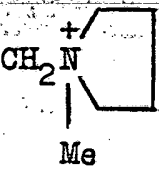
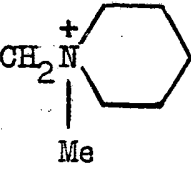
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
280	Me	H	H	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
281	Me	H	H	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> NHMe
282	Me	H	H	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
283	Me	H	H	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> N 
284	Me	H	H	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> N 
285	Me	negativní náboj	H	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> Me <sub>3</sub>
286	Me	negativní náboj	H	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> 
287	Me	negativní náboj	H	CONH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> 
288	Me	H	H	H	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
289	Me	H	H	H	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NHMe
290	Me	H	H	H	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
291	Me	H	H	H	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> N 
292	Me	H	H	H	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> N 

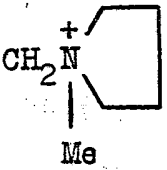
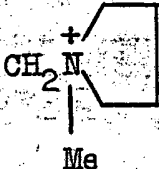
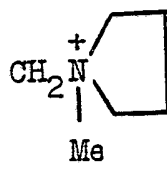
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
293	Me	negativní náboj	H	H	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> Me <sub>3</sub>
294	Me	negativní náboj	H	H	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> 
295	Me	negativní náboj	H	H	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> 
296	Me	H	H	Me	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
297	Me	H	H	Me	H	CH <sub>2</sub> NHMe
298	Me	H	H	Me	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
299	Me	H	H	Me	H	CH <sub>2</sub> N 
300	Me	H	H	Me	H	CH <sub>2</sub> N 
301	Me	negativní náboj	H	Me	H	CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> Me <sub>3</sub>
302	Me	negativní náboj	H	Me	H	CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> 
303	Me	negativní náboj	H	Me	H	CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> 
304	Me	H	H	H	Me	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

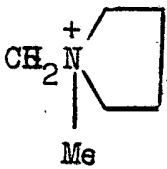
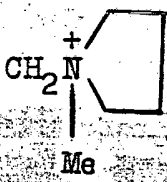
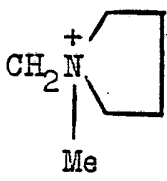
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
305	Me	H	H	H	Me	CH <sub>2</sub> NHMe
306	Me	H	H	H	Me	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
307	Me	H	H	H	Me	CH <sub>2</sub> N 
308	Me	H	H	H	Me	CH <sub>2</sub> N 
309	Me	negativní náboj	H	H	Me	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>
310	Me	negativní náboj	H	H	Me	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> N 
311	Me	negativní náboj	H	H	Me	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> N 
312	Me	H	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
313	Me	H	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> NHMe
314	Me	H	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
315	Me	H	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> N 
316	Me	H	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> N 
317	Me	negativní náboj	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>

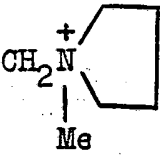

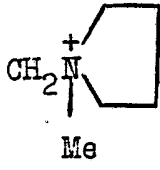
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
318	Me	negativní náboj	H	CF <sub>3</sub>	H	
319	Me	negativní náboj	H	CF <sub>3</sub>	H	
320	Me	H	H	CN	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
321	Me	H	H	CN	H	CH <sub>2</sub> NHMe
322	Me	H	H	CN	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
323	Me	H	H	CN	H	
324	Me	H	H	CN	H	
325	Me	negativní náboj	H	CN	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>
326	Me	negativní náboj	H	CN	H	
327	Me	negativní náboj	H	CN	H	
328	Me	H	H	H	CN	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
329	Me	H	H	H	CN	CH <sub>2</sub> NHMe
330	Me	H	H	H	CN	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>

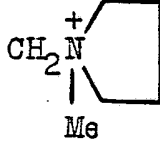
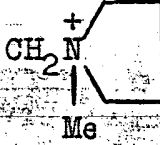
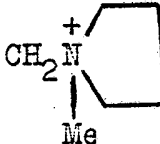
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
331	Me	H	H	H	CN	
332	Me	H	H	H	CN	
333	Me	negativní náboj	H	H	CN	$\text{CH}_2\text{NMe}_3^+$
334	Me	negativní náboj	H	H	CN	
335	Me	negativní náboj	H	H	CN	
336	Me	H	H	SO <sub>2</sub> Me	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
337	Me	H	H	SO <sub>2</sub> Me	H	CH <sub>2</sub> NHMe
338	Me	H	H	SO <sub>2</sub> Me	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
339	Me	H	H	SO <sub>2</sub> Me	H	
340	Me	H	H	SO <sub>2</sub> Me	H	
341	Me	negativní náboj	H	SO <sub>2</sub> Me	H	$\text{CH}_2\text{NMe}_3^+$
342	Me	negativní náboj	H	SO <sub>2</sub> Me	H	

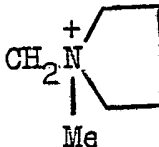
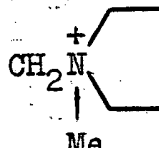
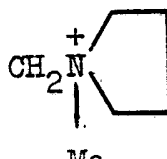
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
343	Me	negativní náboj	H	SO <sub>2</sub> Me	H	
344	Me	H	H	H	SO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
345	Me	H	H	H	SO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> NHMe
346	Me	H	H	H	SO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
347	Me	H	H	H	SO <sub>2</sub> Me	
348	Me	H	H	H	SO <sub>2</sub> Me	
349	Me	negativní náboj	H	H	SO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>
350	Me	negativní náboj	H	H	SO <sub>2</sub> Me	
351	Me	negativní náboj	H	H	SO <sub>2</sub> Me	
352	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
353	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

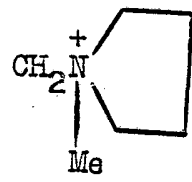
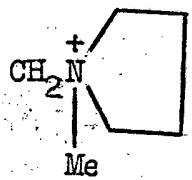
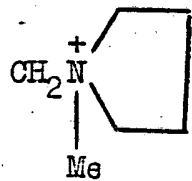
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
354	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Bt	H
355	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	Bt	H
356	Me	negativní náboj	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	Bt	H
357	Me	negativní náboj	H		Bt	H
358	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Pr	H
359	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	Pr	H
360	Me	negativní náboj	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	Pr	H
361	Me	negativní náboj	H		Pr	H
362	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	iPr	H
363	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	iPr	H
364	Me	negativní náboj	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	iPr	H
365	Me	negativní náboj	H		iPr	H
366	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	Bt


č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
367	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	H	Bt
368	Me	negativní náboj	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	H	Bt
369	Me	negativní náboj			H	Bt
370	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	Pr
371	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	H	Pr
372	Me	negativní náboj		CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	H	Pr
373	Me	negativní náboj	H		H	Pr
374	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	iPr
375	Me	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	H	iPr
376	Me	negativní náboj	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	H	iPr
377	Me	negativní náboj	H		H	iPr

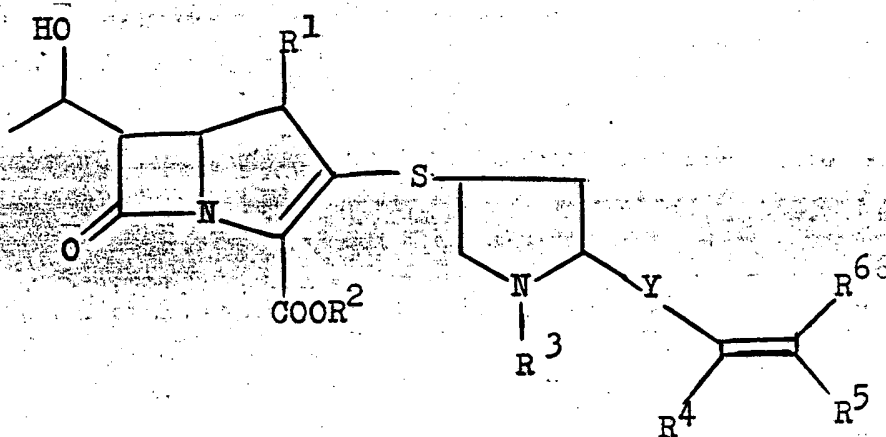
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
378	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Et
379	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	Et
380	Me	negativní náboj	H	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	Et
381	Me	negativní náboj	H	H		Et
382	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Pr
383	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	Pr
384	Me	negativní náboj	H	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	Pr
385	Me	negativní náboj	H	H		Pr
386	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	iPr
387	Me	H	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	iPr
388	Me	negativní náboj	H	H	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	iPr
389	Me	negativní náboj	H	H		iPr
390	Me	H	H	Et	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H

č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
391	Me	H	H	Et	CH <sub>2</sub> NHMe	H
392	Me	negativní náboj	H	Et	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	H
393	Me	negativní náboj	H	Et		H
394	Me	H	H	Pr	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
395	Me	H	H	Pr	CH <sub>2</sub> NHMe	H
396	Me	negativní náboj	H	Pr	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	H
397	Me	negativní náboj	H	Pr		H
398	Me	H	H	iPr	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
399	Me	H	H	iPr	CH <sub>2</sub> NHMe	H
400	Me	negativní náboj	H	iPr	CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub>	H
401	Me	negativní náboj	H	iPr		H

č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
402	Me	H	H	Et	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
403	Me	H	H	Et	H	CH <sub>2</sub> NHMe
404	Me	negativní náboj	H	Et	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>3</sub>
405	Me	negativní náboj	H	Et	H	
406	Me	H	H	Pr	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
407	Me	H	H	Pr	H	CH <sub>2</sub> NHMe
408	Me	negativní náboj	H	Pr	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>3</sub>
409	Me	negativní náboj	H	Pr	H	
410	Me	H	H	iPr	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
411	Me	H	H	iPr	H	CH <sub>2</sub> NHMe
412	Me	negativní náboj	H	iPr	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>3</sub>
413	Me	negativní náboj	H	iPr	H	
414	Me	H	H	H	Et	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
415	Me	H	H	H	Et	CH <sub>2</sub> NHMe
416	Me	negativní náboj	H	H	Et	CH <sub>2</sub> NMe <sub>3</sub>

č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
417	Me	negativní náboj	H	H	Et	
418	Me	H	H	H	Pr	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
419	Me	H	H	H	Pr	CH <sub>2</sub> NHMe
420	Me	negativní náboj	H	H	Pr	CH <sub>2</sub> NMe <sub>3</sub> <sup>+</sup>
421	Me	negativní náboj	H	H	Pr	
422	Me	H	H	H	iPr	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
423	Me	H	H	H	iPr	CH <sub>2</sub> NHMe
424	Me	negativní náboj	H	H	iPr	CH <sub>2</sub> NMe <sub>3</sub> <sup>+</sup>
425	Me	negativní náboj	H	H	iPr	
426	H	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
427	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	H
428	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe
429	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>

č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
430	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> N 
431	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Me
432	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe	Me
433	H	H	H	H	Me	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
434	H	H	H	H	Me	CH <sub>2</sub> NHMe



č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
435	Me	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H
436	Me	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NHMe	H	H
437	Me	H	H	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
438	Me	H	H	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> NHMe	H
439	Me	H	H	CH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
440	Me	H	H	CH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> NHMe

Z výše uvedených sloučenin jsou výhodné sloučeniny uvedené pod čísly 1, 2, 5, 9, 12, 15, 21, 26, 35, 38, 46, 47, 50, 54, 57, 60, 66, 71, 80, 83, 91, 92, 95, 99, 102, 105, 111, 116, 125, 128, 136, 137, 138, 139, 142, 144, 145, 147, 150, 152, 153, 154, 155, 158, 160, 161, 162, 163, 166, 168, 169, 170, 171, 174, 176, 177, 178, 179, 182, 184, 185, 186, 187, 190, 192, 193, 194, 195, 198, 200, 201, 202, 203, 206, 208, 209, 210, 211, 214, 216, 217, 218, 219, 222, 224, 225, 226, 227, 230, 232, 233, 234, 235, 238, 240, 241, 242, 243, 246, 248, 249, 250, 251, 254, 256, 257, 258, 259, 262, 264, 265, 266, 267, 270, 272, 273, 274, 275, 278, 280, 281, 282, 283, 286, 288, 289, 290, 291, 294, 296, 297, 298, 299, 302, 304, 305, 306, 307, 310, 312, 313, 314, 315, 318, 320, 321, 322, 323, 326, 328, 329, 330, 331, 334, 336, 337, 338, 339, 342, 344, 345, 346, 347, 350, 352, 353, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433 a 434.

Z těchto sloučenin jsou zejména výhodné následující:

1 (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[1-(aminomethyl)vinyl]pyrrolidin-4-ylthio/]-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

2 (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-2-[1-(N-methylaminomethyl)vinyl]pyrrolidin-4-ylthio/]-1-karbapen-2-em-karboxylová kyselina,

5 (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[1-(N,N-dimethylaminomethyl)vinyl]pyrrolidin-4-ylthio/]-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

9 (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-2-[1-(1-pyrrolidinylmethyl)vinyl]pyrrolidin-4-ylthio/]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

12 (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-2-1-(4-methyl-1-piperazinylmethyl)vinyl]pyrrolidin-4-ylthio/]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

15 (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[1-(4-karbamoylmethyl-1-piperazinylmethyl)vinyl]pyrrolidin-4-ylthio/]-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

21 (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-/(2S,4S)-2-[1-(N-methylpyrrolidiniomethyl)vinyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylát,

26 (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[1-(4-karbamoylmethyl-1-methylpiperaziniomethyl)vinyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát,

38 (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[1-(N-karbamoylmethyl-1-pyrrolidiniomethyl)vinyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát,

46 (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-amino-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátová kyselina,

47 (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-(N-methylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylátová kyselina,

50 (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-(N,N-dimethylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátová kyselina,

54 (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylátová kyselina,

57 (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylátová kyselina,

60 (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-(4-karbamoylmethyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátová kyselina,

66 (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-(N-methylpyrrolidinio)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylát,

71 (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(R)-3-(4-karbonylmethyl-1-methylpiperazinio)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát,

83 (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(R)-3-(N-karbamoylmethyl-1-pyrrolidinio)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát,

91 (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-amino-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

92 (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N-methylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

95 (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N,N-dimethylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

99 (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

102 (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

105 (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(4-karbamoylmethyl-1-piperazinyl)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

111 (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N-methylpyrrolidinio)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylát,

116 (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(4-karbamoylmethyl-1-methylpiperazinio)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát,

128 (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N-karbamoylmethyl-1-pyrrolidinio)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát,

224 (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-amino-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

225 (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/[2S,4S)-2-[(E)-3-(N-methylamino)-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

304 (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-amino-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

305 (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N-methylamino)-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

352 (5R,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-amino-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

353 (5R,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-amino-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

426 (5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-/[1-(aminomethyl)vinyl]pyrrolidin-4-ylthio /] -6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

427 (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-(N-methylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

428 (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N-methylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

429 (5R,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N,N-dimethylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

430 (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

431 (5R,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(R)-3-amino-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

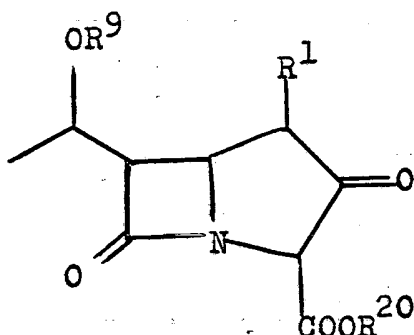
432 (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-[(R)-3-(N-methylamino)-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

433 (5R,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-amino-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina a

434 (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N-methylamino)-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina.

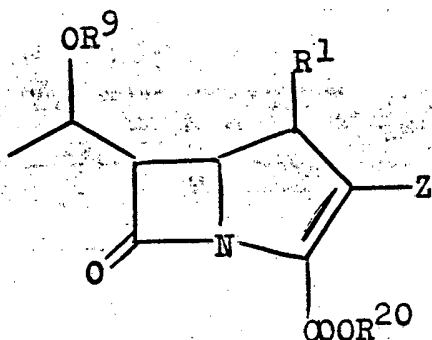
Zvlášť výhodné jsou sloučeniny č. 91, tj. (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-amino-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina, č. 304, tj. (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-amino-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina a č. 305, tj. (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N-methylamino)-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina.

Dále bude popsán postup přípravy sloučenin podle vynálezu. Aktivační činidlo reaguje se sloučeninou vzorce



(II) ,

v němž znamená R<sup>1</sup> atom vodíku nebo methylskupinu, R<sup>9</sup> znamená atom vodíku nebo hydroxyl chránící skupinu a R<sup>20</sup> znamená atom vodíku nebo karboxyl chránící skupinu, v inertním organickém rozpouštědle v přítomnosti báze, přičemž vzniká reaktivní derivát sloučeniny vzorce II.



(II') ,

v němž R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup> a R<sup>20</sup> jsou definovány výše a Z znamená odštěpující se skupinu.

Inertní organické rozpouštědlo použité k reakci může být například diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, benzen, toluen, chlorbenzen, methylenchlorid, chloroform, chlorid uhličitý, dichlorethan, trichlorethylen, aceton, ethylacetát, acetonitril, N,N-dimethylformamid, hexamethylfosforečnantriamid nebo směs těchto rozpouštědel. Zvláště výhodné jsou acetonitril a benzen.

Báze použitá k reakci může být například terc.alifatický amin, jako je trimethylamin, triethylamin, N,N-diisopropylethylamin, N-methylmorfolin, N-methylpyrrolidin, N-methylpiperidin, N,N-dimethylanilin, 1,8-diazabicyklo(5.4.0)undek-7-en (DBU) nebo

1,5-diazabicyklo(4.3.0)non-5-en (DBN) nebo aromatický amin, jako je pyridin, 4-dimethylaminopyridin, pikolin, lutidin, chinolin nebo isochinolin. Zvláště výhodné jsou N,N-diisopropylethylamin a triethylamin.

Aktivní činidlo použité k reakci může být například anhydrid kyseliny, jako je trifluoracetanhydrid, anhydrid kyseliny methansulfonové, anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové, anhydrid kyseliny p-toluensulfonové nebo acidchlorid, jako je methansulfonylchlorid, p-toluensulfonylchlorid nebo difenylchlorfosfát. Zvláště výhodný je difenylchlorfosfát.

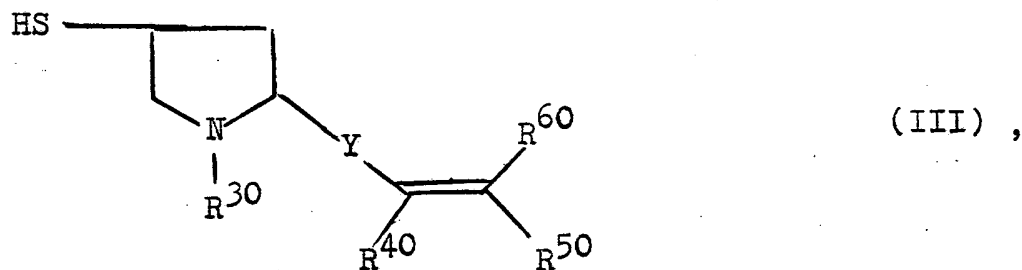
Odcházející skupina Z ve vzorci II' je například trifluoroacetoxy skupina, methansulfonyloxyskupina, trifluormethansulfonyloxyskupina, p-toluensulfonyloxyskupina nebo difenyloxyfosforyloxyskupina. Zvláště výhodná je difenoxyfosforyloxyskupina.

Při reakci se používá 1 až 3 moly, výhodně 1 až 1,5 molu báze a 1 až 1,2 molu aktivačního činidla na 1 mol sloučeniny II.

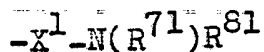
Reakce se provádí obvykle při teplotě od -40 do 50°C, výhodně při teplotě od -20 do 20°C a obvykle proběhne kvantitativně v době od 0,5 do 3 hodin.

Po skončení reakce se reakční produkt zpracuje obvyklou metodou, přičemž se kvantitativně získá reaktivní derivát II' sloučeniny II.

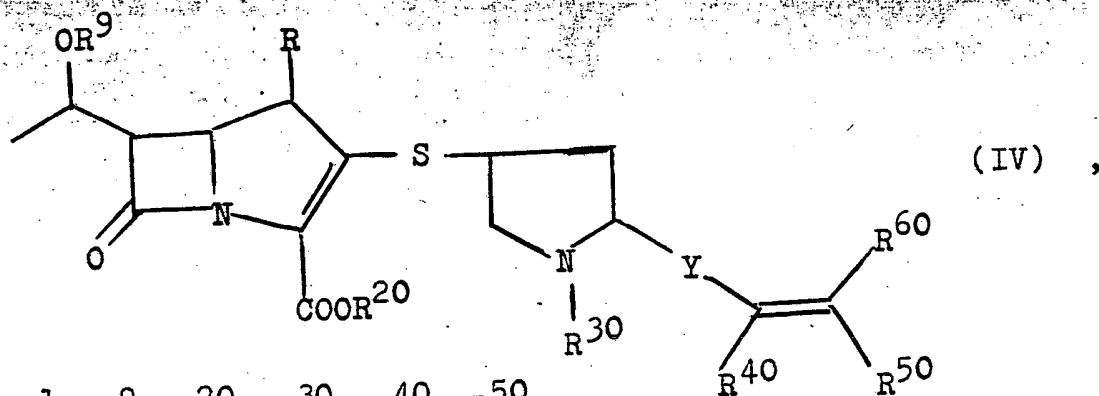
Reakce reaktivního derivátu vzorce II' se sloučeninou vzorce



v němž R<sup>30</sup> znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo imin chránící skupinu, každý ze symbolů R<sup>40</sup>, R<sup>50</sup> a R<sup>60</sup> znamená atom vodíku, kyanoskupinu, methansulfonylovou skupinu, případně substituovanou nižší alkylovou skupinu nebo skupinu vzorce



[kde každý ze symbolů  $R^{71}$  a  $R^{81}$ , které mohou být stejné nebo různé a znamenají atom vodíku, případně substituovanou nižší alkylovou skupinu nebo amin chránicí skupinu nebo  $R^{71}$  a  $R^{81}$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány a je-li to nezbytné společně s heteroatomem vybraným ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry 3 až 8-člennou případně substituovanou heterocyklickou skupinu (pod podmínkou, že buď atom dusíku, který je vázán k  $X^1$  nebo jiný atom dusíku na heterocyklickém kruhu mohou tvořit amoniovou skupinu),  $X^1$  znamená případně substituovanou nižší alkylenovou skupinu] pod podmínkou, že alespoň jeden ze symbolů  $R^{40}$ ,  $R^{50}$  a  $R^{60}$  znamená skupinu vzorce  $-X^1-N(R^{71})R^{81}$ , kde  $R^{71}$ ,  $R^{81}$  a  $X^1$  jsou definovány výše a Y znamená nižší alkylenovou skupinu nebo jednoduchou vazbu (pod podmínkou, že substituenty nižší alkylové skupiny, heterocyklické skupiny a nižší alkylenové skupiny a rovněž karbamoylové skupina a iminové skupiny na heterocyklickém kruhu mohou být chráněny), přičemž se získá při reakci <sup>s/ bází/</sup> v inertním rozpouštědle sloučenina vzorce



v němž  $R^1$ ,  $R^9$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{50}$  a  $R^{60}$  a Y jsou definovány výše.

Reakce se provádí za použití 1 až 2 molů, výhodně 1 až 1,5 molu báze a 1 až 1,2 molů sloučeniny vzorce III na mol reaktivního derivátu vzorce II'. Reakce se obvykle provádí při teplotě  $-40$  až  $50^\circ\text{C}$ , výhodně při teplotě  $-20$  až  $20^\circ\text{C}$  a reakce obvykle proběhne kvantitativně v době od 0,5 do 3 hodin.

Sloučenina vzorce IV může být také připravena v jednom

reakčním kroku ze sloučeniny vzorce II bez izolace reaktivního derivátu vzorce II' připraveného ze sloučeniny vzorce II, reakcí se sloučeninou vzorce III ve stejném reakčním systému, přičemž se připraví sloučenina vzorce IV. Při tomto způsobu se používá 2 až 4 molů, výhodně 2,5 až 3,5 molů báze na mol sloučeniny vzorce II.

Po skončení reakce se obvyklým zpracováním získá surový produkt vzorce IV, který může být bez čištění veden k reakci k odstranění chránicí skupiny, avšak je výhodné čistit surový produkt IV krystalizací nebo sloupcovou chromatografií za použití například silikagelu.

Z takto získané sloučeniny vzorce IV se může získat sloučenina vzorce I, je-li to nezbytné, reakcí vedoucí k odstranění chránicí skupiny na hydroxylové skupině, aminoskupině, iminoskupině nebo karboxylové skupině.

Metoda použitá k odstranění chránicích skupin závisí na typu chránicích skupin. Používá se obvyklých metod, například solvolýza, chemická redukce nebo hydrogenace.

Například, jestliže je ve výše uvedeném vzorci IV chránicí skupina pro hydroxylovou skupinu a/nebo pro amino nebo iminoskupinu aralkyloxykarbonylová skupina, jako je benzyloxykarbonylová skupina nebo p-nitrobenzyloxykarbonylová skupina a chránicí skupina pro karboxylovou skupinu, je aralkylová skupina, jako je benzylskupina, p-nitrobenzylskupina nebo benzhydrylskupina, pak mohou být tyto chránicí skupiny odstraněny katalytickou hydrogenací na platinovém katalyzátoru, jako je <sup>oxid</sup> kyslíčnick platičitý, platinový drát nebo platinová černě nebo na paladiovém katalyzátoru, jako je paladiová černě, <sup>oxid</sup> kyslíčnick paladičitý, paladium-uhlík nebo hydroxid paladičitý-uhlík.

Jako rozpouštědlo se pro tuto katalytickou hydrogenační reakci použije methanol, ethanol, tetrahydrofuran, dioxan, kyselina octová nebo směs těchto organických rozpouštědel s vodou nebo s puřrovým roztokem, například s fosforečnanem.

Reakce může být zakončena v době od 0,5 do 4 hodin při teplotě v rozsahu 0 až 50<sup>o</sup>C pod proudem vodíku 1 až 4 atmosféry.

V případě, že je u výše uvedeného vzorce IV chránicí skupina pro hydroxylovou skupinu a/nebo pro amino nebo iminoskupinu alyloxykarbonylová skupina a chránicí skupina pro karboxylovou skupinu allylová skupina, pak mohou být tyto chránicí skupiny odstraněny reakcí organického rozpustného katalyzátoru na bázi komplexu paladia v organickém inertním rozpouštědle obsahujícím činidlo vázající allylovou skupinu (metoda podle W. McCombie a kol., J. Org. Chem., sv. 47, str. 587-590 (1982) a metoda podle F. Guibé, stejná literatura, sv. 52, str. 4 984 - 4 993 (1987) ) .

Jako rozpustidlo může být pro reakci použita např. voda, aceton, diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, ethylacetát, acetonitril, methylenchlorid, chloroform a jejich směs.

Jako komplexní sloučenina paladia může být pro reakci použit například paladium-uhlík, hydroxid paladnatý-uhlík, chlorid paladnatý, paladiumacetát, tetrakis(trifenylfosfin)paladium (0), tetrakis(trifenoxyfosfin)paladium (0), tetrakis(triethoxyfosfin)paladium (0), bis[ethylenbis(difenylfosfin)]paladium (0), tetrakis[tri(2-furyl)fosfin]paladium (0), bis(trifenylfosfin)paladium (II) chlorid a bis(trifenylfosfin)paladium (II) acetát.

Jako činidlo vázající allylovou skupinu může být použit například dimedon, kyselina mravenčí, kyselina octová, mravenčan amonný, mravenčan sodný, 2-ethylhexanoát sodný, 2-ethylhexanoát draselný, pyrrolidin, piperidin a tributylcínhydrid.

Reakce se obvykle provádí v teplotním intervalu od -10 do 50°C, výhodně při teplotě 0 až 30°C za použití 0,01 až 0,5 molu katalyzátoru a 1 až 6 molů nukleofilního činidla, vztaženo na 1 mol sloučeniny vzorce IV a reakce zcela proběhne za 0,5 až 3 hodiny.

V případě, že u výše uvedeného vzorce IV je chránicí skupina pro hydroxylovou skupinu a/nebo pro amino nebo iminoskupinu o-nitrobenzyloxykarbonylová skupina a chránicí skupina pro karboxylovou skupinu o-nitrobenzylová skupina, pak mohou být tyto chránicí skupiny odstraněny fotoreakcí (metoda podle Amizka a kol., J. Org. Chem. sv. 39, str. 192-196 /1974/).

Po skončení reakce pro odstranění chránicích skupin může být sloučenina vzorce I izolována obvyklým zpracováním, jako je sloupcová chromatografie za použití silikagelu nebo adsorptivní pryskyřice, vymrazováním nebo krystalizací.

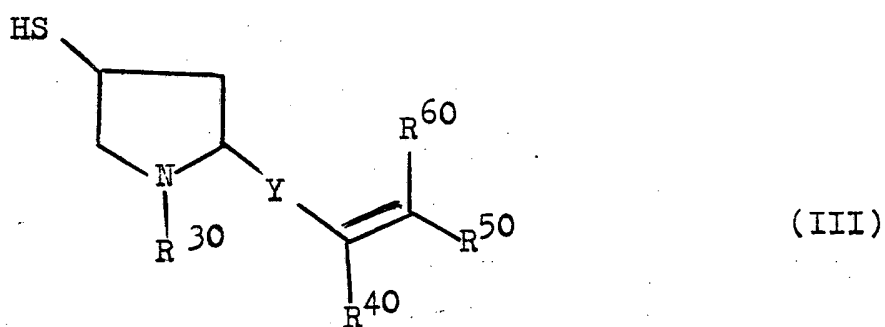
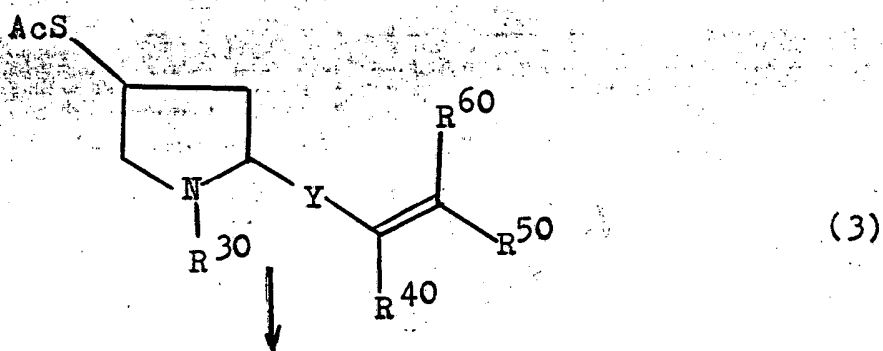
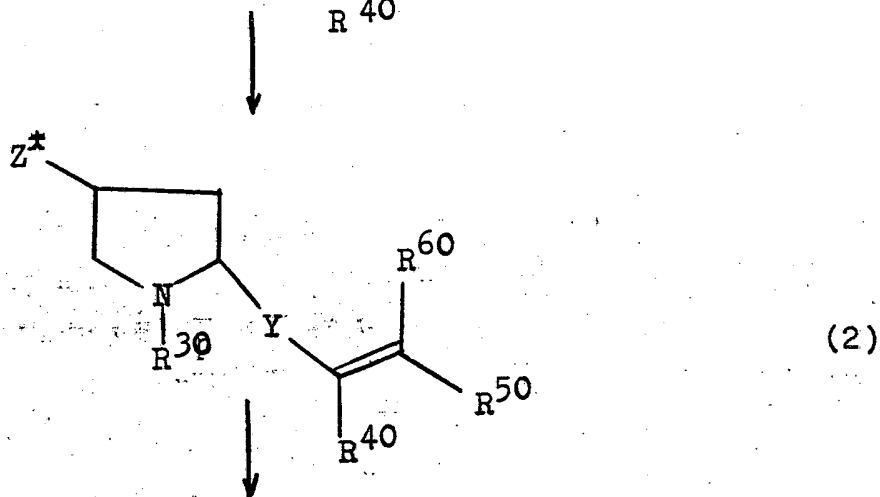
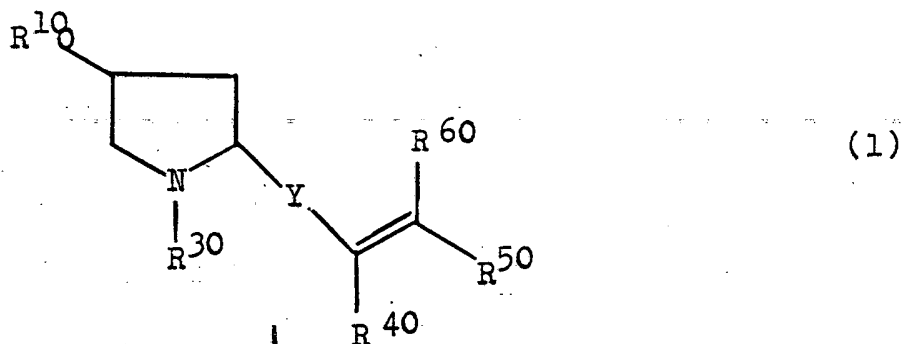
V případě, že chránicí skupina pro karboxylovou skupinu v poloze 3 sloučeniny vzorce IV je nižší alkanoyloxyalkylová skupina, jako je acetoxymethylskupina nebo pivaloyloxamethylskupina, methoxymethylskupina, indanylskupina nebo ftalidylskupina, mohou být takové estery hydrolyzovány in vivo. Navíc tyto sloučeniny mohou být podávány lidem nebo zvířatům přímo bez předchozího izolování chránicí skupiny.

Sloučenina vzorce I může být převedena obvyklými způsoby ve farmaceuticky použitelnou sůl nebo ester.

Výchozí sloučenina vzorce II může být připravena například podle Salzmana a kol., kde  $R^1$  znamená atom vodíku (J. Am. Chem. Soc., sv. 102, str. 6 161-6 163 /1981/) nebo podle Shiba a kol., kde  $R^1$  znamená methylovou skupinu (Heterocycles, sv. 21, str. 29-40 /1984/).

Výchozí látky vzorce III mohou být připraveny následujícím způsobem.

Hydroxylová skupina sloučeniny vzorce 1 je aktivována obvyklým způsobem a thioacetát, jako je thioacetát draselný převádí tuto sloučeninu v acetylthioderivát 3, poté následuje alkalická nebo kyselá hydrolyza, přičemž se získá thiolderivát sloučeniny vzorce III.



Ve výše uvedených vzorcích znamená  $R^{10}$  atom vodíku nebo hydroxyl chránící skupinu,  $Z^*$  znamená odcházející skupinu vybranou ze skupiny zahrnující atom chloru, atom bromu, atom jodu, trifluoracetoxyskupinu, methansulfonyloxyskupinu, trifluor-

methansulfonyloxyskupinu a p-toluensulfonyloxyskupinu, Ac znamená acetylskupinu a R<sup>30</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>50</sup>, R<sup>60</sup> a Y jsou definovány výše.

Skupina sloučenin vzorce 1 může být připravena způsoby popsanými u referenčních příkladů.

Sloučeniny podle vynálezu se vyznačují význačnými antibakteriálními účinky proti různým gram pozitivním a gram negativním bakteriím. K doložení užitečnosti sloučenin podle vynálezu byly antibakteriální účinky *in vitro* měřeny zředovací metodou na agarových plotnách (standartní metoda podle japonské chemoterapeutické společnosti, sv. 29, str. 76 - 79, 1981). Mueller-Hintonův agar se inokuluje testovaným mikroorganismem inokulovaným přes noc v Mueller-Hintonové živné půdě (jedna smyčka Pt drátu, inokulum 10<sup>6</sup> CFU/ml). Kultivační prostředí obsahují antibakteriální činidla v různých koncentracích. Po 16ti hodinové inkubaci při 37°C se zjišťují minimální inhibiční koncentrace (MIC: µg/ml).

Výsledky antibakteriálních účinků sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce 1.

## Tabulka 1

Minimální inhibiční koncentrace (MIC:  $\mu\text{g/ml}$ )

Zkoušený mikroorganismus	Příklad 2	Příklad 7	Příklad 9	BO-2171	Imipenem
<u>S. aureus</u> 209P NIHJ JCI	<0,006	<0,006	<0,006	0,025	<0,006
<u>S. aureus</u> MB 4970	0,012	<0,006	<0,006	0,025	0,012
<u>S. aureus</u> BB 5939*	1,56	1,56	1,56	6,25	6,25
<u>P. aeruginosa</u> MB 5002	0,78	0,78	0,78	6,25	1,56
<u>P. aeruginosa</u> MB 5178	1,56	1,56	3,13	12,5	25

\* mikroorganismus produkuje  $\beta$ -laktamázu

Antibakteriální účinky sloučenin podle vynálezu popsané v příkladech, které představují reprezentativní sloučeniny podle vynálezu, byly měřeny difuzním testem na diskách podle Bauera a kol. (Amer. J. Clin. Pathol., sv. 45, str. 493 /1966/). Thienamycin a imipenem byly užity jako vnitřní standard.

Minimální inhibiční koncentrace u každé zkoušené sloučeniny byla počítána z průměru kruhové oblasti inhibice vzniklé na disku obsahujícím zkoušenou sloučeninu za použití vzorce podle Humpreya a Lightbowna (J. Gen. Microbiol., sv. 7, str. 129 /1952/). Pro každý mikroorganismus byl získán geometrický průměr MIC a byl vypočten poměr účinnosti k thienamycinu.

Antibakteriální účinky jsou představovány poměrem k thienamycinu (= 1,00), přičemž platí, že čím větší numerická hodnota, tím vyšší účinky.

Citlivost DHP-I byla kvantitativně stanovena metodou podle Kroppa a kol., Antimicrob. Agents Chemother., sv. 22, str. 62-70 /1982/, přičemž platí, že čím menší numerická hodnota poměru k imipenemu (= 1,0), tím vyšší je stálost. Antibakteriální účinnost a citlivost DHP-I sloučenin podle vynálezu byly porovnány s imipenem a BO-2171. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

Relativní antibakteriální účinnost vůči thienamicinu a  
citlivost DHP-I

Zkoušený mikroorganismus	Příklad 2	Příklad 7	Příklad 9	B0-2171	Imipenem
Meth-R <u>S. Aureus</u>	12,9	13,5	19,7	7,68	2,57
THM-R <u>P. aeruginosa</u>	15,2	13,3	13,4	3,28	2,0
Citlivost DHP-I	<0,05	<0,05	0,10	0,3	1,0

Sloučeniny podle vynálezu jsou charakterizovány tím, že alespoň jeden ze symbolů  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  obsahuje primární, sekundární nebo terciární aminoskupinu nebo amoniovou skupinu a tím, že mají vynikající antibakteriální účinky proti různým grampozitivním a gramnegativním bakteriím a tím, že jsou účinné jako antibakteriální prostředky pro léčení a prevenci lidských infekčních nemocí způsobených těmito bakteriemi. Typické patogeny citlivé k antibakteriálním činidlům podle vynálezu zahrnují například druhy Staphylococcus, Enterococcus, Escherichia, Enterobacter, Klebsiella, Serratia, Proteus a Pseudomonas. Sloučeniny podle vynálezu vykazují vynikající antibakteriální účinky zejména proti methicilinu odolným Staphylococcus aureus a proti thienamycinu odolným Pseudomonas aeruginosa.

Sloučeniny podle vynálezu se vyznačují významnou stabilitou proti DHP-I, ačkoliv stabilita se mění v závislosti na individuálních sloučeninách. Sloučeniny rovněž vykazují významnou fyzikálně-chemickou stabilitu a rozpustnost ve vodě.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být použity ve formě léčivých přípravků vhodných pro neorální podání, orální podání nebo pro vnější podání, jejich smísením s nosiči nebo pevnými nebo kapalnými excipienty známými v tomto oboru. Nejvíce se používá neorální (intravenosní nebo podkožní injekce) podání nebo lokální podání. Léčivé přípravky zahrnují kapalně přípravky jako jsou injekční roztoky, sirupy nebo emulze, pevně přípravky, jako jsou tablety, kapsle nebo granule a přípravky pro vnější použití jako jsou masti nebo čípky. Tyto přípravky mohou obsahovat aditiva, jako jsou báze, pomocná činidla, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, činidla urychlující absorpci, povrchově aktivní činidla atd., která jsou obvykle používána jak je vhodné.

Aditiva zahrnují například destilovanou vodu pro injekce, Ringerův roztok, glukosu, třtinový sirup, želatinu, pokrmový olej, kakaové máslo, ethylenglykol, třtinový cukr, obilný škrob, stearát hořečnatý a mastek.

Dávka se mění v závislosti na stavu pacienta, jeho věze, věku, pohlaví, typu přípravku, počtu dávek atd. Obvykle se s výhodou používá denní dávka aktivní složky u dospělých v rozsahu 5 až 50 mg/kg a výhodná dávka u dětí činí 5 až 25 mg/kg, přičemž tyto dávky jsou podány jedenkrát denně nebo několikrát denně.

Sloučenina podle vynálezu může být podána v kombinaci s činidlem inhibujícím DHP-I, takovým jako je cilastatin [(Z)-7-(L-amino-2-karboxyethylthio)-2-(2,2-dimethylcyklopropankarboxamido)-2-heptanoát sodný] (japonská přihláška bez průzkumu č. 81518/1981, evropský patent č. 28778; J. Med. Chem., sv. 30, str. 1074 /1987/).

Vynález je dále popsán pomocí příkladů a referenčních příkladů. Je však třeba poznamenat, že tyto příklady v žádném směru neomezují vynález.

Chromatografie na tenké vrstvě v příkladech a v referenčních příkladech byla prováděna za použití silikagelu 60F<sub>245</sub> (Merck) jako substrátu a jako detekční zařízení byl použit ultravioletový detektor. Jako silikagel pro náplň kolony byl použit Wakogel<sup>TM</sup> C-300 (Wako Junyaku) a jako silikagel pro kolonu se zpětnou fází byl použit LC-SORB<sup>TM</sup> SP-B-ODS (Chemco) nebo YMC-GEL<sup>TM</sup> ODS-AQ 120-S50 (Yamamura Chemical Laboratories). Jako vysokotlaký kapalinový chromatograf byl použit chromatograf serie JASCO 800 (Nippon Bunko). NMR spektra byla měřena za použití dimethylsulfoxidu-d<sub>6</sub> nebo roztoku chloroformu-d, přičemž byl jako vnitřní standard použit tetramethylsilan (TMS) a v případě, že měření bylo prováděno za použití roztoku v těžké vodě, byl jako vnitřní standard použit 2,2-dimethyl-2-silylpentan-5-sulfonát (DSS), přičemž měření bylo prováděno modelovým spektrometrem XL-200 (200 MHz; Varian). Všechny hodnoty  $\delta$  jsou uváděny v ppm.

Význam zkratk pro měření NMR je následující:

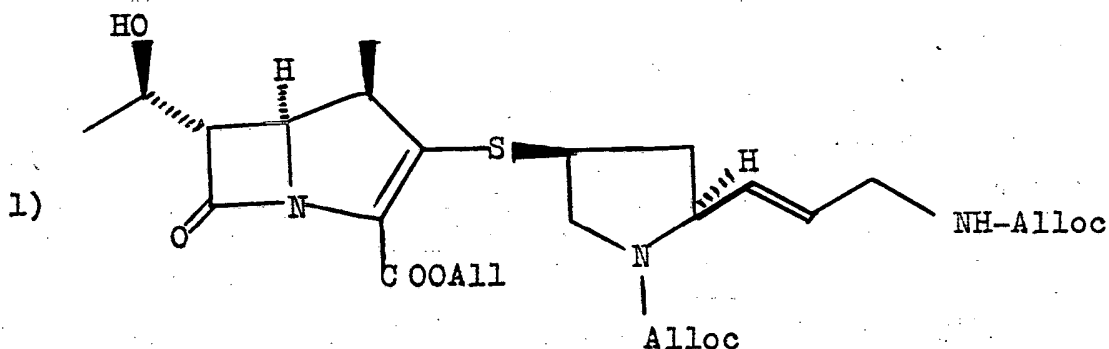
s: singlet  
d: dublet  
t: triplet  
q: kvartet  
ABq: kvartet typu AB  
dd: dvojitý dublet  
m: multiplet  
  
J: vazebná konstanta  
Hz: hertz  
CDCl<sub>3</sub>: deuterovaný chloroform  
D<sub>2</sub>O: deuteriumoxid (těžká voda)

Význam zkratk použitý v reakčních vzorcích je následující:

Ac: acetyl skupina  
All: allyl skupina  
Alloc: allyloxykarbonyl skupina  
Boc: terc.butoxykarbonyl skupina  
Ms: methansulfonyl skupina  
TBS: terc.butyl dimethyl skupina  
Tr: trityl skupina

PŘÍKLAD 1

(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-amino-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



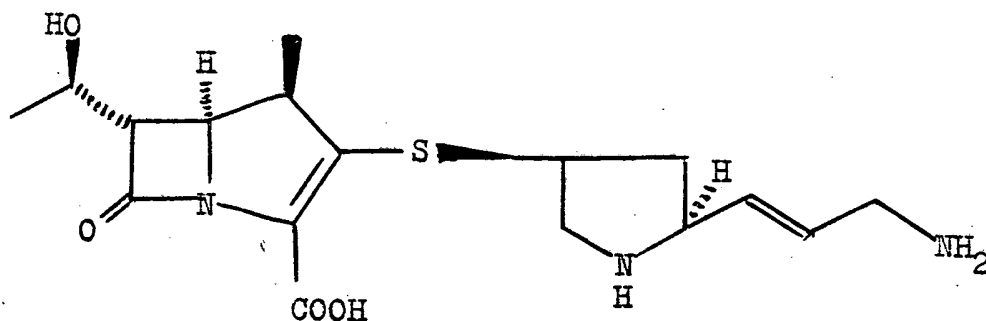
Allyl (1R,5S,6S)-2-difenyloxyfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (516 mg, 1,03 mmol) a (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-allyloxykarbonylamino-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidin (360 mg, 1,05 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 1) se rozpustí v acetonitrilu (20 ml). Poté se přidá pod proudem dusíku po kapkách při teplotě  $-10^{\circ}\text{C}$  N,N-diisopropylethylamin (0,19 ml, 1,09 mmol) a směs se míchá přes noc při teplotě  $5^{\circ}\text{C}$ . Reakční roztok se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se zpracuje na silikagelu sloupcovou chromatografií (Wakogel<sup>TM</sup> C-300, ethylacetát), přičemž se získá allyl (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-allyloxykarbonylamino-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (265 mg, výtěžek: 49,8%).

IČ(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1770, 1700, 1540, 1400

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1,25(3H,d,J=8Hz), 1,34(3H,d,J=7Hz), 1,80(1H,m),  
2,35-2,68(3H,m), 3,13-3,45(4H,m), 5,15-5,55(6H,m),  
5,64(2H,m), 5,80-6,10(3H,m)

2)



K methylenchloridovému roztoku (11 ml) sloučeniny (295 mg, 0,51 mmol) získané výše uvedenou reakcí se přidá v proudu dusíku a za chlazení ledem voda (46  $\mu$ l), bis(trifenylofosfin)palladium(II) chlorid (18 mg, 0,025 mmol) a tributylcínhydrid (0,54 ml, 2,0 mmol). Roztok se míchá při stejné teplotě 20 minut a poté při teplotě místnosti dalších 20 minut. Reakční směs se extrahuje vodou (70 ml). Vodná vrstva se 2x promyje chloroformem a poté se nerozpustné látky odfiltrují. Filtrát se koncentruje na objem přibližně 15 ml za sníženého tlaku a poté se podrobí sloupcové chromatografii na reverzní fázi (YMC-GEL<sup>TM</sup> ODS-AQ 120-S50, 50 ml, 20% methanový vodný roztok). Frakce obsahující žádaný produkt se koncentruje a vymrazováním se získá výše uvedená sloučenina (58 mg, výtěžek: 30,8%).

IČ(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1750, 1580, 1390

NMR( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ :

1,20(3H,d,J=7Hz), 1,29(3H,d,J=6Hz), 1,47(1H,m), 2,54(1H,m), 3,02(1H,dd,J=12,3Hz), 3,20-3,47(3H,m), 3,59(2H,d,J=6Hz), 3,78(2H,m), 4,22(2H,m), 5,81(1H,dt,J=16,6Hz), 5,98(1H,dd,J=16,7Hz)

Vysokotlaká kapalinová chromatografie:

Kolona: YMC<sup>TM</sup>-náplň ODS-AQ, 5  $\mu$ , 4,6  $\varnothing$  x 150 mm

Eluent: fosfátový pufr 0,01 M (pH 6,5)-methanol (80:20)

Rychlost průtoku: 1,0 ml/min

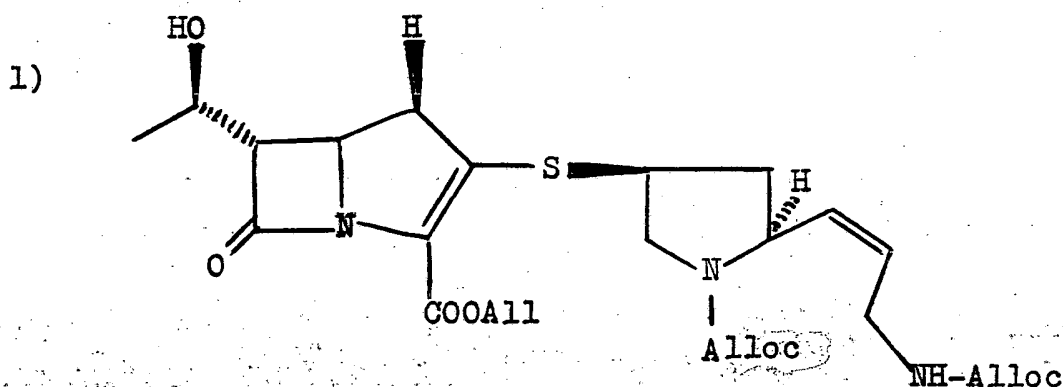
Teplota: 40°C

Detektor: 290 nm

Retenční čas: 3,14 min.

PŘÍKLAD 2

(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-amino-1-propenyl]pyrrolidin-4-yl-  
-thio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karbo-  
xylová kyselina

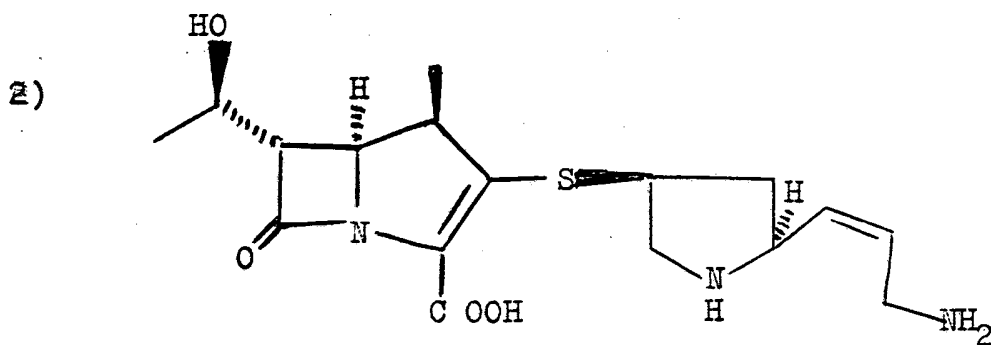


Stejným postupem jak je uvedeno v příkladu 1-1 se za použití allyl-(1R,5S,6S)-2-difenoxyfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (850 mg, 1,70 mmol) a (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-alkoxykarbonylamino-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidinu (460 mg, 1,42 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 2) získá allyl (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-allyloxykarbonylamino-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (399 mg, výtěžek: 40,7%).

IČ(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1780, 1700, 1410

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:

1,28(3H,d,J=8Hz), 1,38(3H,d,J=7Hz), 2,62(1H,m), 3,22-3,45  
 (3H,m), 4,26(2H,m), 5,82-6,10(3H,m)



Stejným postupem jak je uvedeno v příkladu 1-2 se za použití sloučeniny (382 mg, 0,66 mmol) získané výše uvedenou reakcí získá výše uvedená sloučenina (78 mg, výtěžek: 32,0%).

IČ(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1750, 1580, 1390

NMR(D<sub>2</sub>O) δ:

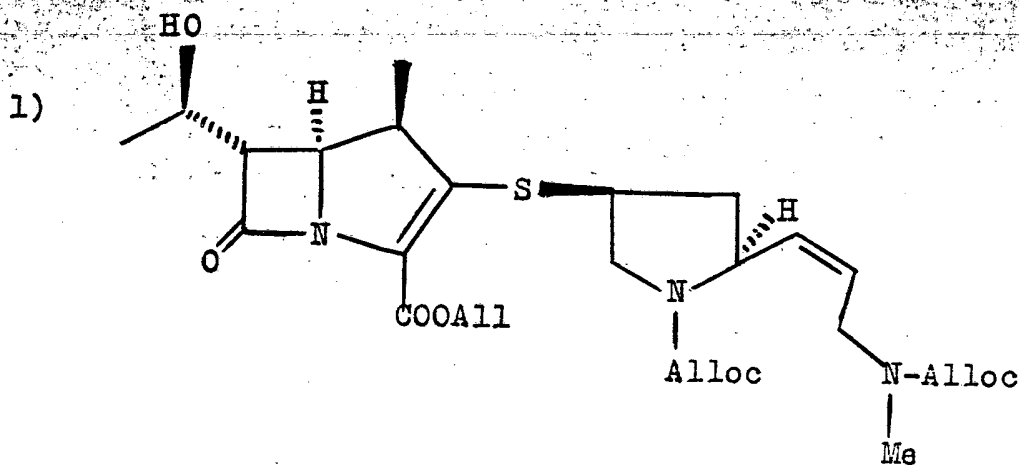
1,21(3H,d,J=8Hz), 1,29(3H,d,J=7Hz), 1,44(1H,m), 2,76(1H,m), 3,04(1H,dd,J=12,4Hz), 3,20-3,48(3H,m), 3,70(2H,d,J=8Hz), 4,23(2H,m), 5,68(1H,dt,J=10,8Hz), 5,87(1H,dd,J=10,9Hz)

Vysokotlaká kapalinová chromatografie (za stejných podmínek jak bylo uvedeno u příkladu 1).

Retenční čas: 2,92 min

### PŘÍKLAD 3

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N-methylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina



Stejným postupem jak je uvedeno v příkladu 1-1 se za použití allyl-(1R,5S,6S)-2-difenoxyfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (760 mg, 1,52 mmol) a (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidinu (416 mg, 1,26 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 3) získá allyl-

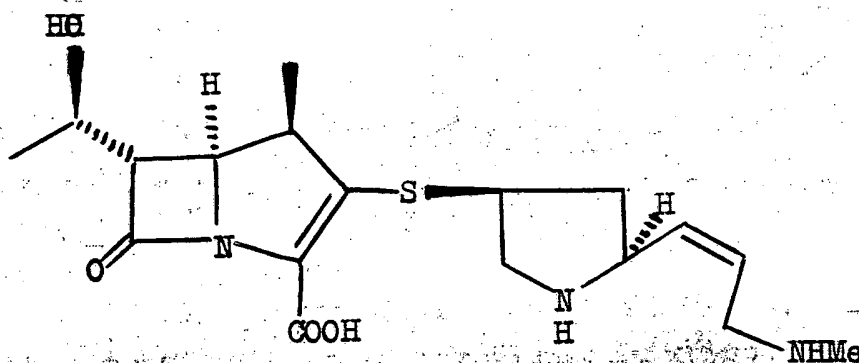
-(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (502 mg, výtěžek: 56,9%).

IČ(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1780, 1700, 1400, 1210

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1,28(3H, d, J=8Hz), 1,37(3H, d, J=7Hz), 1,70(1H, m),  
4,52-4,92(6H, m), 5,16-5,66(8H, m), 5,80-6,10(3H, m)

2)



Stejným postupem jak je uvedeno v příkladu 1-2 se za použití sloučeniny (500 mg, 0,85 mol) získané výše uvedenou reakcí získá výše uvedená sloučenina (84 mg, výtěžek: 30,0%).

IČ(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1750, 1590, 1390

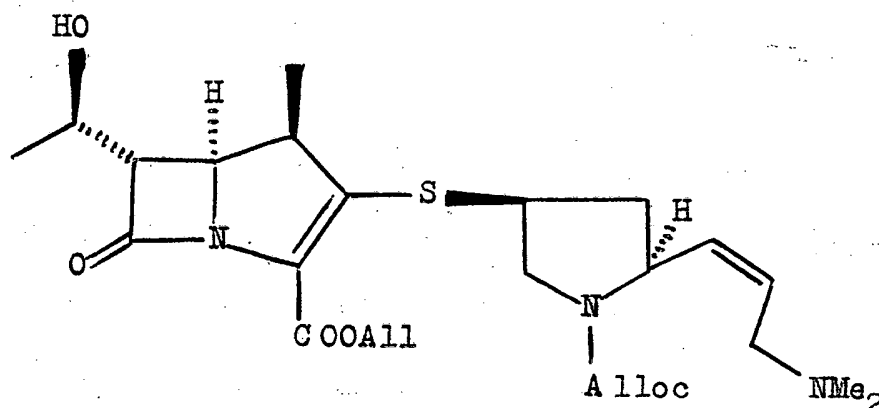
NMR( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  :

1,18(3H, d, J=8Hz), 1,26(3H, d, J=7Hz), 1,44(1H, m), 2,55(1H, m), 2,67(3H, s), 3,04(1H, dd, J=12,4Hz), 3,22-3,46(3H, m), 3,73(2H, d, J=8Hz), 3,82(1H, m), 4,05(1H, q, J=8Hz), 4,20(2H, m), 5,67(1H, m), 5,94(1H, t, J=10Hz)

#### PŘÍKLAD 4

(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N,N-dimethylamino)-1-propenyl]-pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

1)



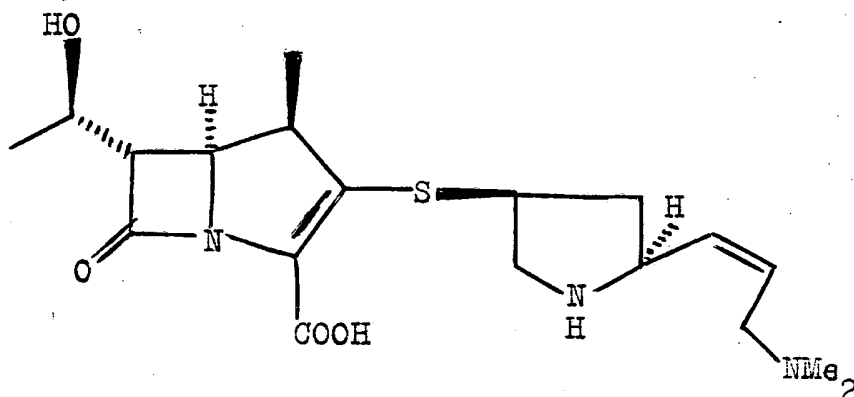
Stejným postupem jak je uvedeno v příkladu 1-1 se za použití allyl-(1R,5S,6S)-2-difenoxyfosforýloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-karboxylátu (1,0 g, 20 mmol) a (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-(N,N-dimethylamino)-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidin trifluoracetátu (640 mg, 1,68 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 4) získá allyl-(1R,5S,6S)-2-2-[(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-(N,N-dimethylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (150 mg, výtěžek: 14,5%).

IČ(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1770, 1700, 1400, 1200

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:

1,24(3H,d,J=8Hz), 1,33(3H,d,J=7Hz), 1,68(1H,m), 2,07-2,66(7H,m), 4,46-4,90(5H,m), 5,12-5,52(4H,m), 5,62(2H,m), 5,94(2H,m)

2)



Stejným postupem jak je uvedeno v příkladu 1-2 se za použití sloučeniny (150 mg, 0,29 mmol) získané výše uvedenou re-

akcí získá výše uvedená sloučenina (38 mg, výtěžek: 33,1%).

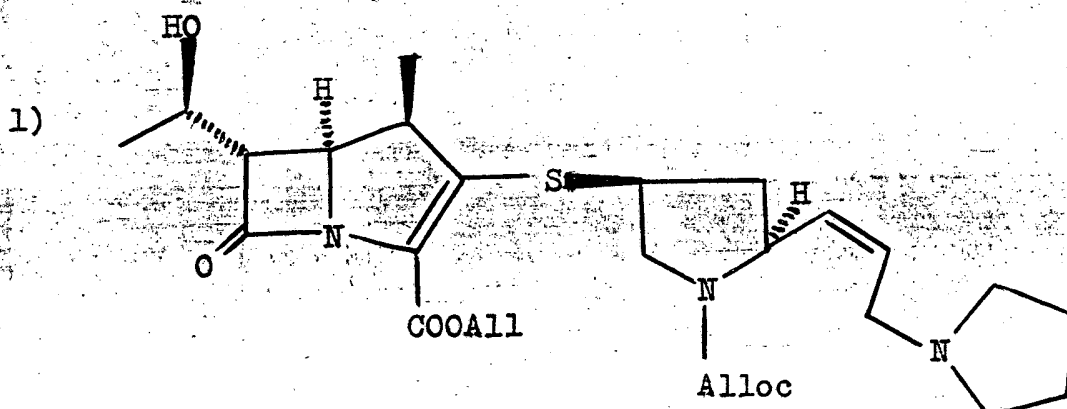
IČ(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1760, 1600, 1390

NMR( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ :

1,20(3H,d,J=8Hz), 1,28(3H,d,J=7Hz), 1,53(1H,m), 2,60(1H,m), 2,79(6H,s), 3,10(1H,dd,J=12,4Hz), 3,28-3,48(3H,m), 3,75(2H,d,J=8Hz), 3,87(1H,m), 4,21(3H,m)

### PŘÍKLAD 5

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina

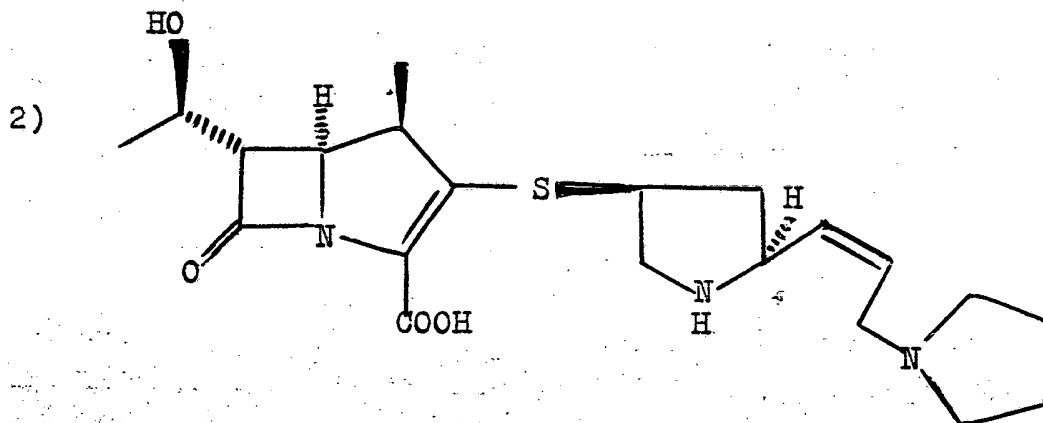


Stejným postupem jak je uvedeno v příkladu 1-1 se za použití allyl-(1R,5S,6S)-2-difenoxyfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (900 mg, 1,8 mmol) a (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-4-merkpto-2-[(Z)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]pyrrolidin trifluoracetátu (513 mg, 1,26 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 5) získá allyl-(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (253 mg, výtěžek: 25,8%).

IČ(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1770, 1700, 1400, 1200

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

1,24(3H,d,J=8Hz), 1,32(3H,d,J=7Hz), 1,66-2,00(5H,m),  
4,44-4,90(5H,m), 5,10-5,55(4H,m), 5,65(2H,m), 5,94(2H,m)



Stejným postupem, jak je uvedeno v příkladu 1-2, se za použití sloučeniny (253 mg, 0,466 mmol) získané výše uvedenou reakcí získá výše uvedená sloučenina (50 mg, výtěžek: 25,5%).

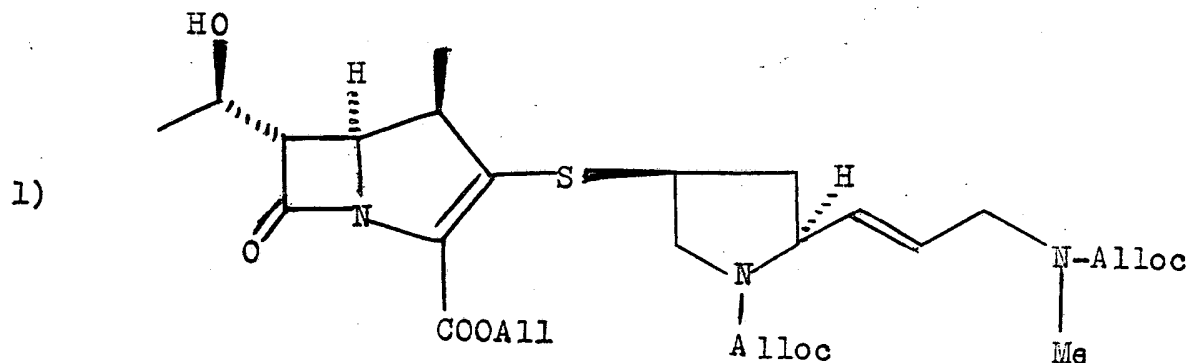
IČ(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1760, 1600, 1390

NMR(D<sub>2</sub>O)  $\delta$ :

1,18(3H,d,J=8Hz), 1,26(3H,d,J=7Hz), 1,42(1H,m), 2,02(4H,m),  
2,54(1H,m), 3,00(1H,dd,J=12,4Hz), 3,14-3,48(7H,m), 3,82(3H,m),  
4,00(1H,q,J=8Hz), 4,18(2H,m), 5,68(1H,m), 5,94(1H,t,J=10Hz)

### PŘÍKLAD 6

Hydrochlorid (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-2-[(E)-3-(N-methylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny

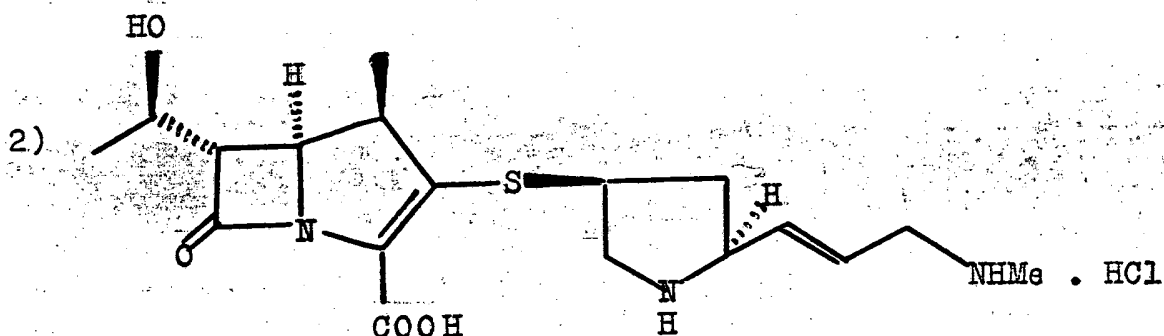


Stejným postupem jak je uvedeno v příkladu 1-1 se za použití allyl-(1R,5S,6S)-2-difenoxyfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,5 g, 3,0 mmol) a (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidinu (850 mg, 251 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 6) získá allyl-(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (627 mg, výtěžek: 35,4%).

IČ(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1770, 1700, 1400, 1200

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:

1,26(3H,d,J=8Hz), 1,36(3H,d,J=7Hz), 1,76(1H,m), 2,60(1H,m), 2,86(3H,s), 4,50-4,95(6H,m), 5,15-5,55(6H,m), 5,60(2H,m), 5,95(2H,m)



K methylenchloridovému roztoku (22,5 ml) sloučeniny (592 mg, 1,00 mmol) získané výše uvedenou reakcí se přidá v proudu dusíku a za chlazení ledem voda (91 μl), bis(trifenyfosfin)-paladium(II) chlorid (35,2 mg, 0,05 mmol) a tributylcínhydrid (1,03 ml, 3,83 mmol). Roztok se míchá při stejné teplotě 20 minut. Reakční směs se extrahuje vodou (150 ml). Vodná vrstva se 2x promyje chloroformem a nerozpustné látky se odfiltrují. Filtrát se koncentruje při sníženém tlaku na objem 30 ml a poté se podrobí sloupcové chromatografii na reversní fázi (YMC-GEL™ ODS-AQ 120-S50, 50 ml, 20% methanolový vodný roztok). Frakce obsahující žádaný produkt se sebere a 1N kyselinou chlorovodíkovou se upra-

ví pH na hodnotu 6,5. Vymrazováním se získá výše uvedená sloučenina (190 mg, výtěžek 45,3%).

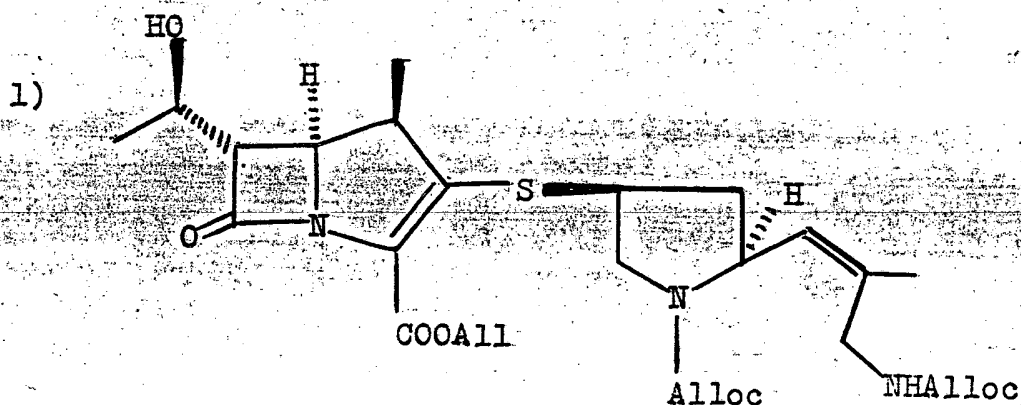
IČ(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1750, 1700, 1390

NMR(D<sub>2</sub>O) δ:

1,22(3H,d,J=8Hz), 1,30(3H,d,J=7Hz), 1,89(1H,m), 2,74(3H,s),  
2,82(1H,m), 3,28-3,52(3H,m), 3,64-3,80(3H,m), 4,08(1H,m),  
4,18-4,44(3H,m), 6,04(1H,dt,J=15,6Hz), 6,19(1H,dd,J=15,8Hz)

### PŘÍKLAD 7

Hydrochlorid (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-/(Z)-3-amino-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny

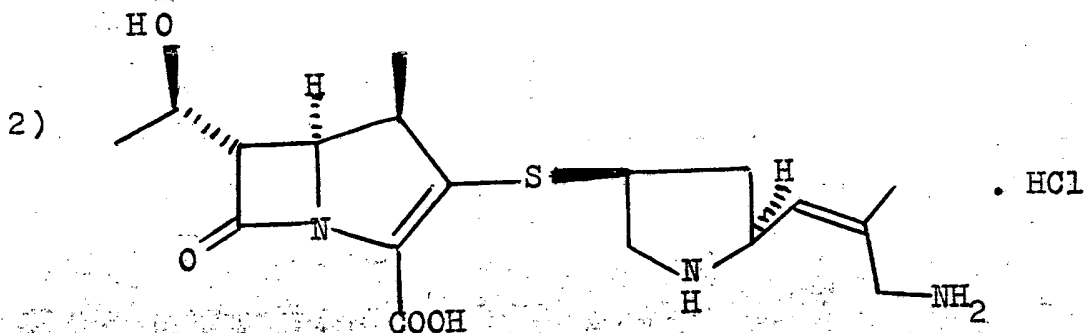


Stejným způsobem jak je uvedeno v příkladu 1-1 se za použití allyl-(1R,5S,6S)-2-difenoxyfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (600 mg, 1,20 mmol) a (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-allyloxykarbonylamino-2-methyl-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidinu (326 mg, 0,96 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 7) získá allyl-(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-allyloxykarbonylamino-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (260 mg, výtěžek: 36%).

IČ(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1770, 1700, 1410

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :

1,27(3H,d,J=8Hz), 1,35(3H,d,J=7Hz), 1,56-1,82(4H,m),  
2,60(1H,m), 3,16-3,47(3H,m), 3,60(1H,m), 4,44-4,90(7H,  
m), 5,10-5,54(7H,m), 5,88-6,10(3H,m)



Stejným způsobem, jak je uvedeno v příkladu 6-2, se za použití sloučeniny (255 mg, 0,42 mmol) získané výše uvedenou reakcí získá výše uvedená sloučenina (60 mg, výtěžek: 33,8%).

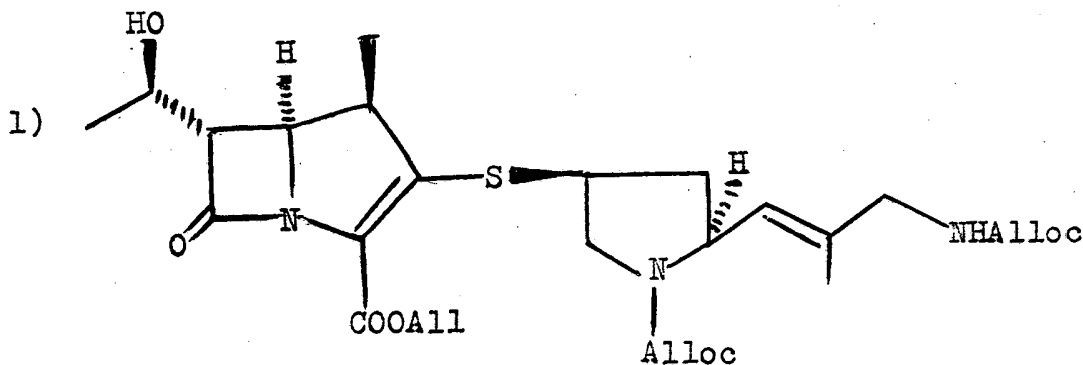
IC(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1760 , 1700, 1390

NMR(D<sub>2</sub>O) δ :

1,22(3H,d,J=8Hz), 1,29(3H,d,J=7Hz), 1,80(1H,m), 1,92(3H,  
s), 2,78(1H,m), 3,27-3,52(3H,m), 3,58-3,86(3H,m), 4,05-  
(1H,m), 4,25(2H,m), 4,56(1H,m), 5,76(1H,d,J=8Hz)

### PŘÍKLAD 8

Hydrochlorid (1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-amino-2-methyl-1-  
-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-met-  
hyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny

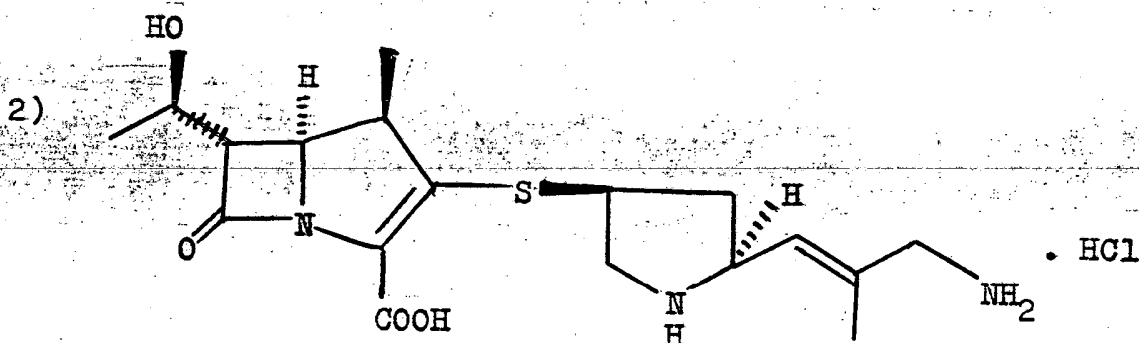


Stejným způsobem jak je uvedeno v příkladu 1-1 se za použití allyl-(1R,5S,6S)-2-difenoxyfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (890 mg, 1,78 mmol) a (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(R)-3-allyloxykarbonylamino-2-methyl-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidin (463 mg, 1,32 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 8) získá allyl-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(R)-3-allyloxykarbonylamino-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (366 mg, výtěžek: 34,1%).

IČ(KBr) $\text{cm}^{-1}$ ; 1770, 1710, 1540, 1410

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1,27(3H,d,J=8Hz), 1,35(3H,d,J=7Hz), 1,52-1,82(4H,m),  
2,58(1H,m), 3,20-3,45(3H,m), 3,62(1H,m), 3,74(2H,m),  
4,45-4,98(7H,m), 5,12-5,55(7H,m), 5,78-6,10(3H,m)



Stejným způsobem jak je uvedeno v příkladu 6-2 se za použití sloučeniny (360 mg, 0,60 mmol) získané výše uvedenou reakcí získá výše uvedená sloučenina (73 mg, výtěžek: 29,2%).

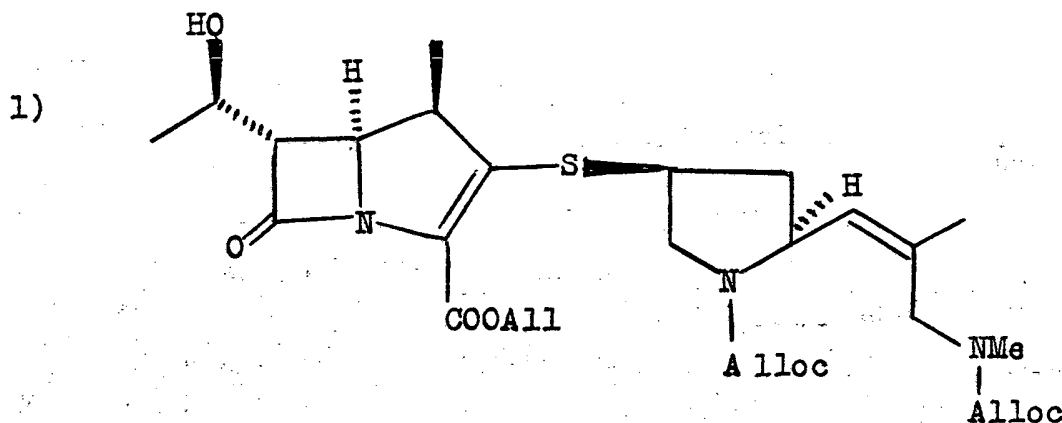
IČ(KBr) $\text{cm}^{-1}$ ; 1750, 1600, 1390

NMR( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  :

1,24(3H,d,J=8Hz), 1,30(3H,d,J=7Hz), 1,70-1,93(4H,m),  
2,82(1H,m), 3,30-3,54(3H,m), 3,58-3,80(3H,m), 4,06(1H,m),  
4,27(2H,m), 5,70(1H,d,J=8Hz)

PŘÍKLAD 9

Hydrochlorid (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N-methylamino)-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny

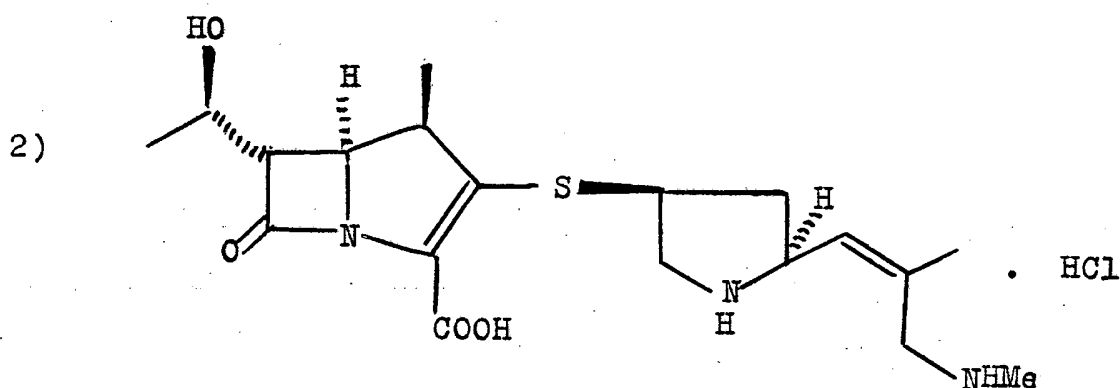


Stejným způsobem jak je uvedeno v příkladu 1-1 se získá za použití allyl-(1R,5S,6S)-2-difenoxyfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (550 mg, 1,10 mmol) a (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)-2-methyl-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidinu (308 mg, 0,87 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 9) allyl-(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (194 mg, výtěžek: 29,3%).

IČ(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1780, 1700, 1400, 1280, 1140

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :

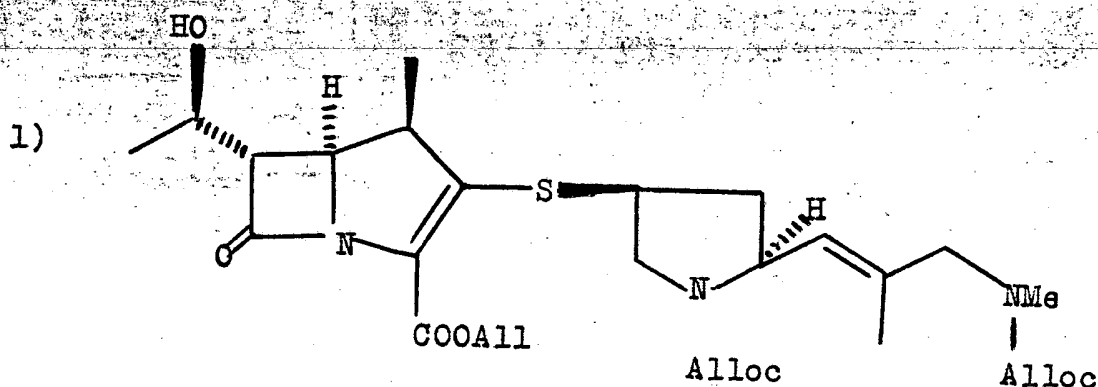
1,25(3H,d,J=8Hz), 1,34(3H,d,J=7Hz), 1,52-1,80(4H,m),  
2,56(1H,m), 2,84(3H,s), 3,14-3,46(3H,m), 3,58(1H,m),  
4,40-4,90(7H,m); 5,10-5,53(7H,m), 5,72-6,12(3H,m)



Stejným způsobem jak je uvedeno v příkladu 6-2 se za použití sloučeniny (192 mg, 0,32 mmol) získané výše uvedenou reakcí získá výše uvedená sloučenina (55 mg, výtěžek: 39,9%).

**PŘÍKLAD 10**

Hydrochlorid (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-(N-methylamino)-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny

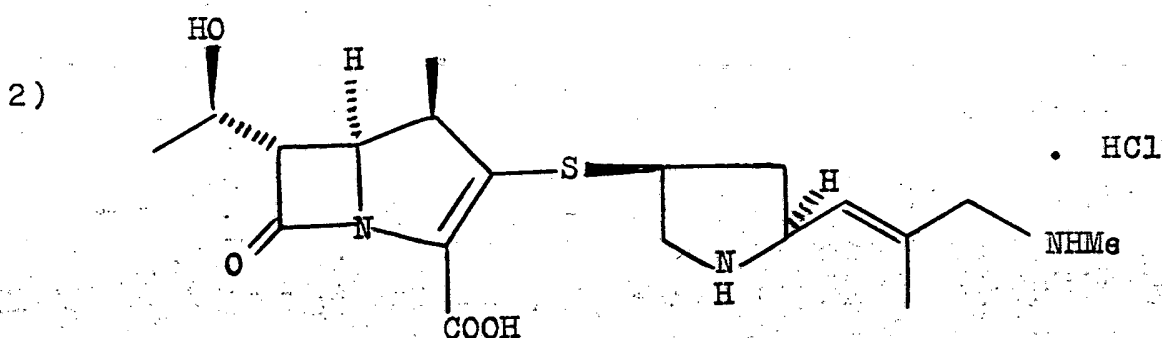


Stejným postupem jak je uvedeno v příkladu 1-1 se za použití allyl-(1R,5S,6S)-2-difenoxyfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (500 mg, 1,0 mmol) a (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)-2-methyl-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidinu (290 mg, 0,84 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 10) získá allyl-(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (304 mg, výtěžek: 50,5%).

IČ(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1780, 1700, 1400

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :

1,26(3H,d,J=8Hz), 1,34(3H,d,J=7Hz), 1,53-1,80(4H,m),  
2,60(1H,m), 2,80(3H,s), 3,18-3,46(3H,m), 3,60(1H,m),  
3,85(2H,m), 4,44-4,90(7H,m), 5,08-5,53(7H,m), 5,72-  
-6,10(3H,m)



Stejným postupem jak je uvedeno v příkladu 6-2 se za použití sloučeniny (302 mg, 0,50 mmol) získané výše uvedenou reakcí, získá výše uvedená sloučenina (78 mg, výtěžek: 36,0%).

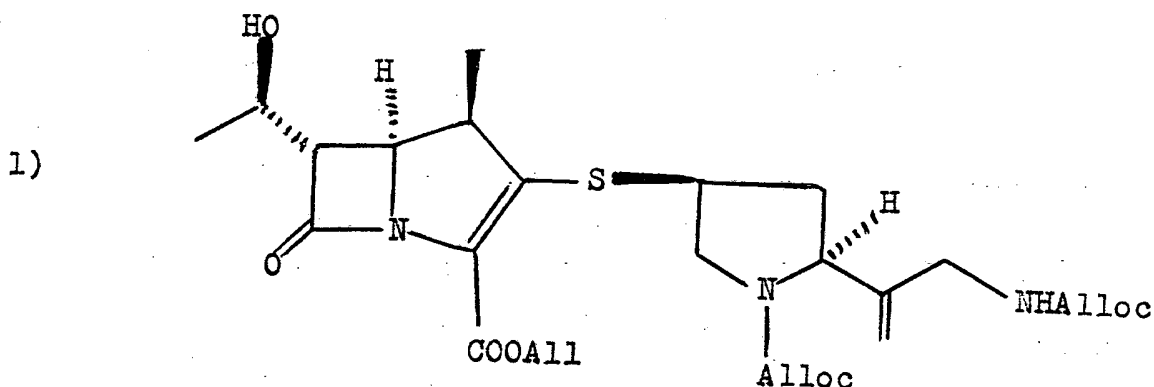
IČ(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1750, 1690, 1390

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :

1,25(3H,d,J=8Hz), 1,32(3H,d,J=7Hz), 1,74-1,96(4H,m),  
2,86(1H,m), 3,34-3,46(3H,m), 3,64-3,82(3H,m), 4,10(1H,  
m), 4,29(2H,m), 4,64(1H,m), 5,83(1H,d,J=8Hz)

#### PŘÍKLAD 11

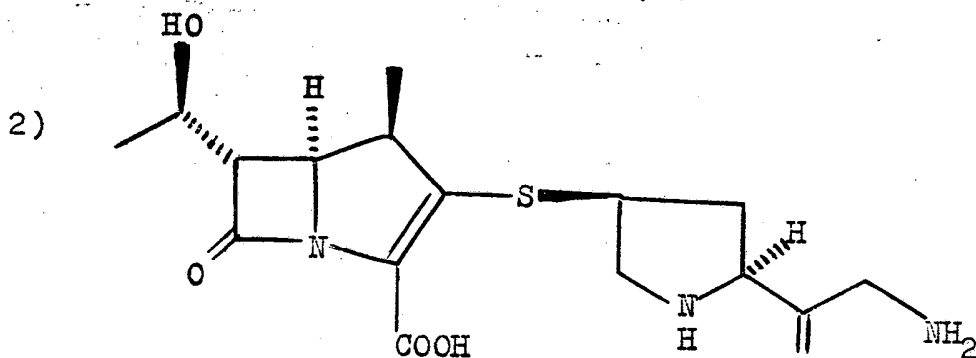
(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[1-(aminomethyl)vinyl]pyrrolidin-4-yl-  
thio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karbo-  
xylová kyselina



Stejným způsobem jak je uvedeno v příkladu 1-1 se za použití (1R,5S,6S)-2-difenoxyfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,10 g, 2,2 mmol) a (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-/1-[(N-allyloxykarbonylamino)methyl]vinyl/-4-merkaptopyrrolidinu (530 mg, 1,62 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 11) získá allyl-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-/1-[(N-allyloxykarbonylamino)methyl]vinyl/-pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (643 mg, výtěžek: 68%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :

1,26(3H,d,J=8Hz), 1,35(3H,d,J=7Hz), 4,49-4,93(6H,m), 4,97-5,53(8H,m), 5,75-6,11(3H,m)



Stejným postupem jak je uvedeno v příkladu 6-2 se za použití sloučeniny (332 mg, 0,58 mmol) získané výše uvedenou reakcí získá výše uvedená sloučenina (17 mg, výtěžek: 8%).

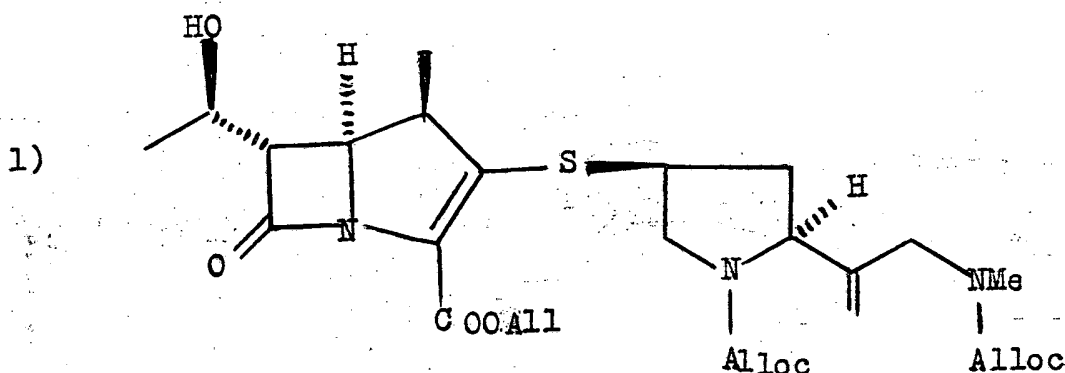
IČ(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1750

NMR(D<sub>2</sub>O)  $\delta$  :

1,21(3H,d,J=8Hz), 1,26(3H,d,J=7Hz), 5,50(1H,široké s),  
5,63(1H, široké s)

PŘÍKLAD 12

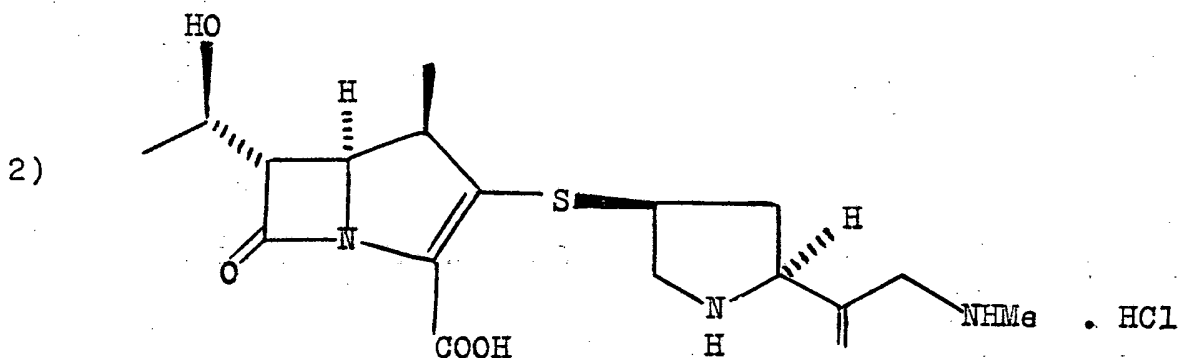
Hydrochlorid (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-  
-[(2S,4S)-2-/1-[(N-methylamino)methyl]vinyl/pyrrolidin-4-yl-  
thio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny



Stejným způsobem jak je uvedeno v příkladu 1-1 se za použití allyl-(1R,5S,6S)-2-difenoxyfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (4,3 g, 8,6 mmol) a (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-/1-[(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)methyl]vinyl/-4-merkaptopyrrolidinu (2,87 g, 8,4 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 12) získá allyl-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-/1-[(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)methyl]vinyl/pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (3,53 g, výtěžek: 69%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

1,24(3H,d,J=7,3Hz), 1,35(3H,d,J=6,3Hz), 1,73(3H,m),  
2,12(1H,m), 2,47(1H,m), 2,86(3H, široký s), 3,20-3,40(3H,  
m), 4,50-4,98(6H,m), 5,12-5,48(4H,m), 5,80-6,01(2H,m)



Stejným způsobem jak je uvedeno v příkladu 6-2 se za použití sloučeniny (1,39 g, 2,36 mmol) získané výše uvedenou reakcí získá výše uvedená sloučenina (267 mg, výtěžek: 27%).

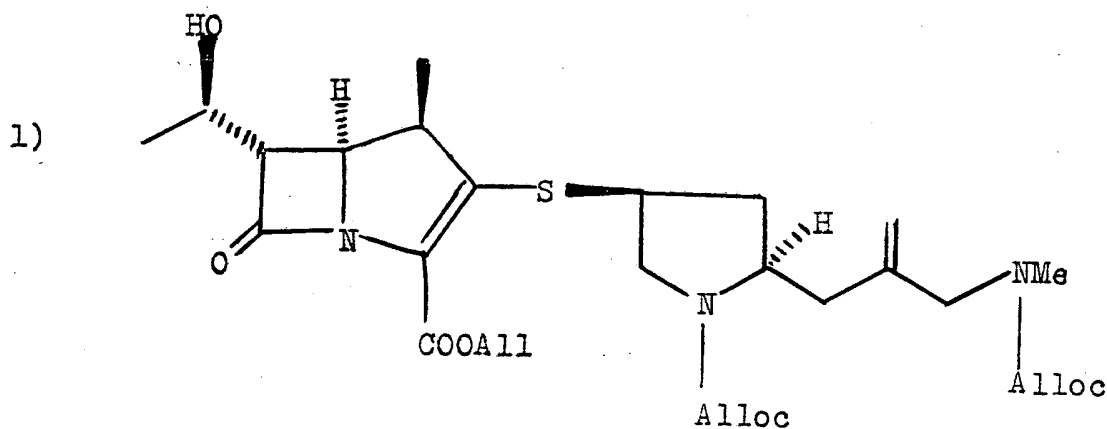
IČ(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1750

NMR( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  :

1,06(3H,d,J=7,3Hz), 1,13(3H,d,J=6,3Hz), 1,63(1H,m),  
 2,61(3H,s), 3,09-3,48(4H,m), 3,50-3,75(2H,m), 3,82(1H,m),  
 3,94(1H,m), 4,09(2H,m), 5,32(1H,s), 5,47(1H,s)

### PŘÍKLAD 13

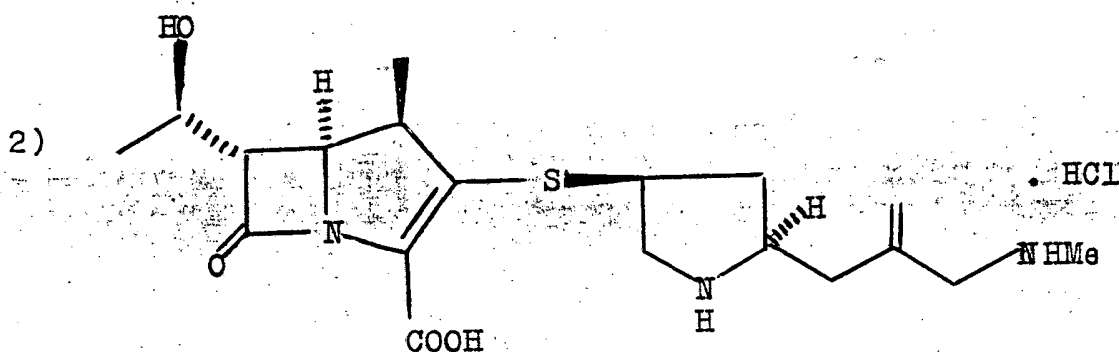
Hydrochlorid (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-  
-[(2S,4S)-2-/2-[(N-methylamino)methyl]allyl]pyrrolidin-4-yl-  
thio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylové kyseliny



Stejným postupem jak je uvedeno v příkladu 1-1 se za použití allyl-(1R,5S,6S)-2-difenoxyfosforyloxy-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylátu (1,71 g, 3,43 mmol) a (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[2-(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)methyl]allyl/-4-merkaptopyrrolidinu (1,22 g, 3,43 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 13) získá allyl-(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[2-(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)methyl]allylpyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylát (1,36 g, výtěžek: 65%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

1,24(3H,d,J=7,3Hz), 1,35(3H,d,J=6,3Hz), 1,73(3H,m),  
2,86(3H, široký s), 3,20-3,41(3H,m), 4,50-4,98(6H,m),  
5,12-5,50(4H,m), 5,80-6,01(2H,m)



Stejným postupem, jak je uvedeno v příkladu 6-2, se za použití sloučeniny (1,36 g, 2,25 mmol) získané výše uvedenou reakcí získá výše uvedená sloučenina (213 mg, výtěžek: 21%).

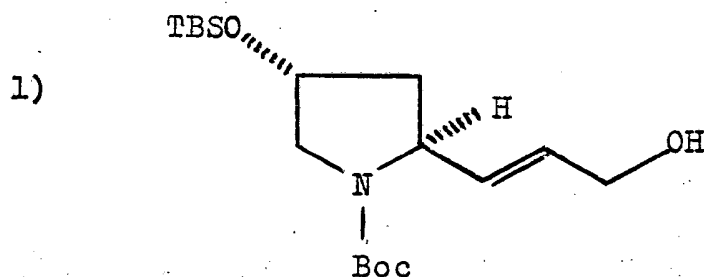
IČ(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1750

NMR(D<sub>2</sub>O)  $\delta$  :

1,17(3H,d,J=7,3Hz), 1,24(3H,d,J=8,4Hz), 1,70(1H,m),  
2,63(2H,m), 2,70(3H,s), 3,25-3,60(3H,m),  
3,60-3,80(4H,m), 4,20(2H,m), 5,32(1H,s), 5,36(1H,s)

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 1

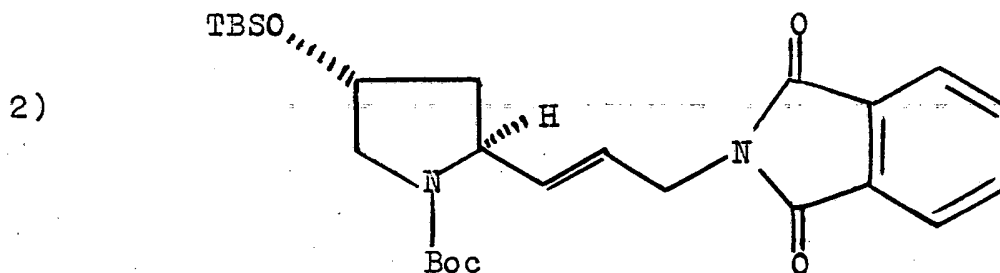
(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-allyloxykarbonylamino-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidin



K methylehloridovému roztoku (70 ml) ethyl-3-[(2S,4R)-N-terc.butoxykarbonyl-4-terc.butyl dimethylsiloxypyrrolidin-2-yl]akrylátu (3,55 g, 8,9 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 1-4 japonské bezprůzkumové přihlášky č. 87 628/1991) se po kapkách v proudu dusíku při teplotě  $-78^{\circ}\text{C}$  přidá toluenový roztok (19,2 ml) 1,0M diisobutylaluminium hydridu a reakční směs se zahřívá při stejné teplotě po dobu 2 hodin. K reakčnímu roztoku se přidá kyselina octová (2,55 ml, 44,5 mmol) a reakční směs se extrahuje methylenchloridem (100 ml). Organická vrstva se postupně promyje 1N vodným roztokem hydroxidu sodného, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší přes bezvodý síran sodný a poté se koncentruje při sníženém tlaku. Zbytek se zpracuje na silikagelu sloupcovou chromatografií [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, hexanethylacetát (3:1)], přičemž se získá (2S,4R)-N-terc.butoxykarbonyl-4-terc.butyl dimethylsiloxi-2-[(E)-3-hydroxy-1-propenyl]pyrrolidin (918 mg, výtěžek: 28,9%).

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

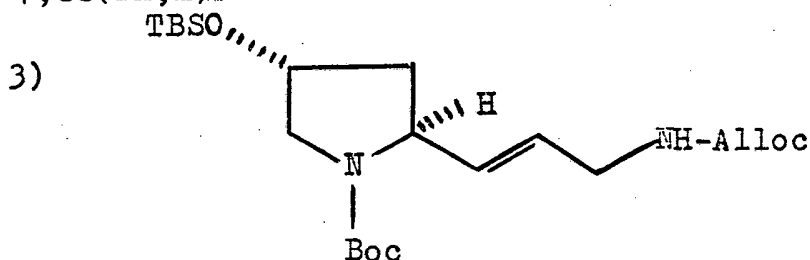
0,04(6H,s), 0,86(9H,s), 1,42(9H,s), 1,78(1H,m), 2,01(1H,m), 3,40(2H,m), 4,12(2H,d,J=5Hz), 4,34(2H,m), 5,58(1H,dd, J=16,6Hz), 5,74(1H,dt,J=16,5Hz)



K tetrahydrofuranovému roztoku (40 ml) sloučeniny (918 mg, 2,57 mmol) získané výše uvedenou reakcí se přidá trifenylofosfin (1,01 g, 3,85 mmol) a ftalimid (662 mg, 4,50 mmol). Poté se po kapkách v proudu dusíku a za chlazení ledem přidá diethylazodikarboxylát (0,607 ml, 3,85 mmol) a směs se míchá při stejné teplotě po dobu 2,5 hodiny. Reakční roztok se extrahuje ethylacetátem (70 ml). Organická vrstva se promyje vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran sodný a poté se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, hexanethylacetát (10:1)], přičemž se získá (2S,4R)-N-tert-butoxykarbonyl-4-tert-butyl(dimethyl)silyloxy-2-[(E)-3-ftalimido-1-propenyl]pyrrolidin (961 mg, výtěžek 76,9%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

0,03(6H,s), 0,85(9H,s), 1,37(9H,široký s), 1,78(1H,m), 1,98(1H,m), 3,42(2H,m), 4,29(4H,m), 5,64(2H,m), 7,74(2H,m), 7,88(2H,m)

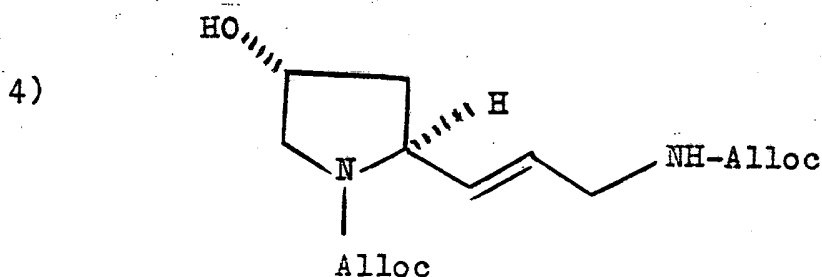


K ethanolovému roztoku (15 ml) sloučeniny (960 mg, 1,98 mmol) získané výše uvedenou reakcí se přidá při teplotě místnosti hydrazinmonohydrát (0,288 ml, 5,94 mmol) a směs se míchá přes noc při stejné teplotě. nerozpustné látky se z reakční směsi odfiltrují. Filtrát se poté koncentruje za sníženého

tlaku a zbytek se extrahuje ethylacetátem (70 ml). Organická vrstva se postupně promyje 3N vodným amoniakem, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší přes bezvodý síran sodný a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (15 ml) a za chlazení ledem se přidá triethylamin (0,35 ml, 2,52 mmol) a allylchlormravenčan (0,24 ml, 2,26 mmol). Reakční směs se míchá při stejné teplotě jednu hodinu a poté se reakční směs extrahuje ethylacetátem (50 ml). Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší přes bezvodý síran sodný a poté se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, hexanethylacetát (5:1)], přičemž se získá (2S,4R)-2-[(E)-3-allyloxykarbonylamino-1-propenyl]-N-allyloxykarbonyl-4-terc.butyldimethylsilyloxy pyrrolidin (680 mg, výtěžek: 75,5%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

0,06(6H,s), 0,87(9H,s), 1,44(9H,s), 1,77(1H,m), 2,02(1H,m), 3,42(2H,m), 3,82(2H,m), 4,33(2H,m), 4,58(2H,m), 5,17-5,39(2H,m), 5,57(2H,m), 5,95(1H,m)



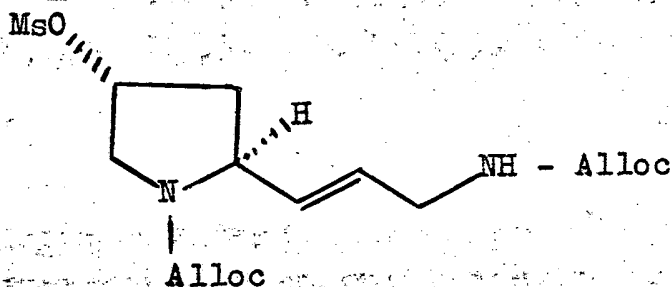
Ke sloučenině (680 mg, 1,49 mmol) získané výše uvedenou reakcí se přidá methanolvý roztok (10 ml) 7,5N kyseliny chlorovodíkové a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční roztok se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve směsném roztoku dioxanu (10 ml) a vody (5 ml). Po úpravě pH na 9 pomocí 1N vodného roztoku hydroxidu sodného se po kapkách přidá za chlazení ledem allylchlorformiát (0,24 ml, 2,26 mmol). Reakční směs se míchá při stejné teplotě dalších 30 minut a poté se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se

extrahuje ethylacetátem (70 ml). Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran sodný a poté se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, 1,5% methanol-chloroform], přičemž se získá (2S,4R)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-allyloxykarbonylamino-1-propenyl]-4-hydroxypyrrolidin (440 mg, výtěžek 90,5%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

1,84(1H,m), 2,17(1H,m), 3,55(2H,m), 3,79(2H,m), 4,32-4,64(6H,m), 5,12-5,38(4H,m), 5,57(2H,m), 5,90-6,04(2H,m)

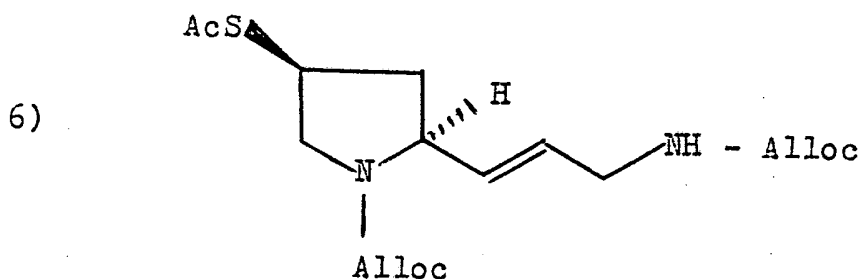
5)



K tetrahydrofuranovému roztoku (10 ml) sloučeniny (440 mg, 1,35 mmol) získané výše uvedenou reakcí se po kapkách, v proudě dusíku a za chlazení ledem přidá triethylamin (0,207 ml, 1,49 mmol) a methansulfonylchlorid (0,112 ml, 1,45 mmol). Reakční směs se míchá při stejné teplotě po dobu jedné hodiny a extrahuje se ethylacetátem (70 ml). Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran sodný a koncentruje se do sucha za sníženého tlaku, přičemž se získá (2S,4R)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-allyloxykarbonylamino-1-propenyl]-4-methansulfonyloxypyrrolidin (550 mg, výtěžek: 100%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

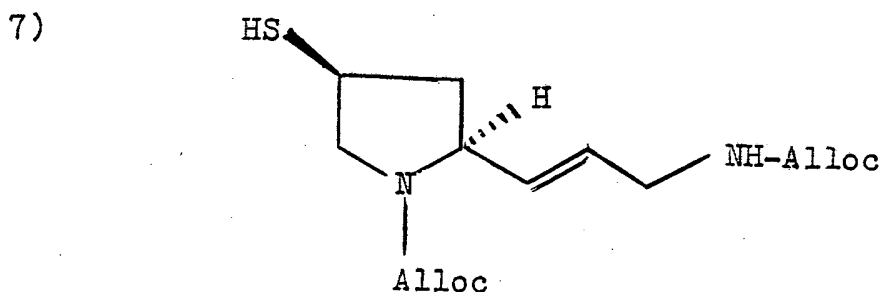
2,05(1H,m), 2,48(1H,m), 3,07(3H,s), 3,66(1H,dd,J=12,4Hz), 3,82(2H,m), 3,96(1H, široký d, J=12Hz), 4,44-4,72(5H,m), 4,98(1H,m), 5,16-5,42(4H,m), 5,62(2H,m), 5,84-6,06(2H,m)



K N,N-dimethylformamidovému roztoku (20 ml) sloučeniny (550 mg, 1,36 mmol) získané výše uvedenou reakcí se přidá thioacetát draselný (315 mg, 2,76 mmol) a jodid sodný (228 mg, 1,52 mmol). Směs se míchá přes noc v proudu dusíku při teplotě 60 až 70°C. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem (70 ml). Organická vrstva se promyje 3x vodou a jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran sodný a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, hexanethylacetát (3:1)], přičemž se získá (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-allyloxykarbonylamino-1-propenyl]-4-acetylpyrrolidin (397 mg, výtěžek: 74,8%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :

1,76(1H,m), 2,35(3H,s), 2,48(1H,m), 3,26(1H,m), 3,82(2H,m), 3,88-4,14(2H,m), 4,42(1H,m), 4,66(4H,m), 5,16-5,40(4H,m), 5,63(2H,m), 5,80-6,04(2H,m)



K methanolovému roztoku (12 ml) sloučeniny (397 mg, 1,03 mmol) získané výše uvedenou reakcí se po kapkách přidá v proudu dusíku za chlazení ledem vodný roztok 1N hydroxidu

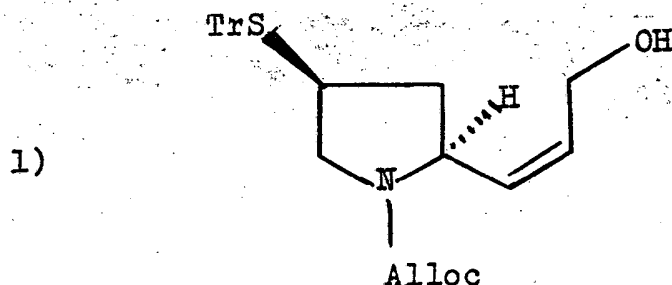
sodného (1,09 ml) a směs se míchá při stejné teplotě po dobu 15 minut. K reakčnímu roztoku se přidá 1N kyselina chlorovodíková (1,1 ml) a směs se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje ethylacetátem (70 ml). Organická vrstva se promyje vodou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran sodný a poté se koncentruje za sníženého tlaku, přičemž se získá výše uvedená sloučenina (360 mg, výtěžek 100%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

1,56-1,78(2H,m), 2,58(1H,m), 3,23(2H,m), 3,82(2H,m),  
4,06(1H,m), 4,35(1H,m), 4,60(4H,m), 5,17-5,42(4H,m),  
5,66(2H,m), 5,82-6,06(2H,m)

#### REFERENČNÍ PŘÍKLAD 2

(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-(allyloxykarbonylamino)-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidin

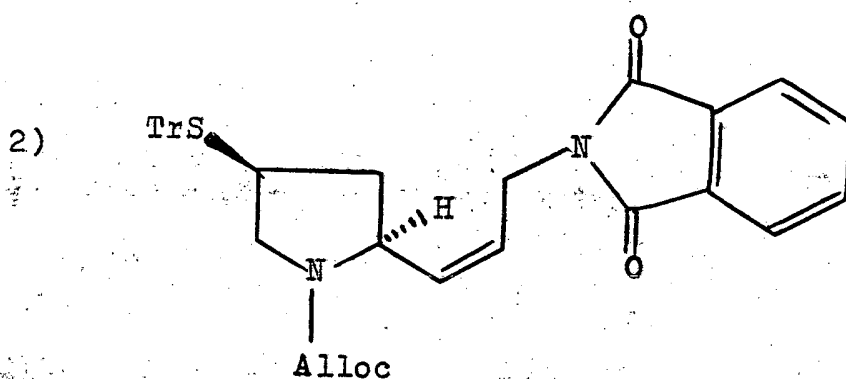


K toluenovému roztoku (80 ml) methyl-(Z)-3-[(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-4-tritylthiopyrrolidin-2-yl]akrylátu (4,0 g, 7,83 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 3-2 japonské patentové přihlášky č. 205984/1990) se přidá po kapkách v proudě dusíku při teplotě -78°C toluenový roztok (19,6 ml) diisobutylaluminiumhydridu a směs se míchá při stejné teplotě po dobu čtyř hodin. Poté se teplota zvýší během 1,5 hodiny na -10°C. K reakčnímu roztoku se po kapkách přidá kyselina octová (3,5 ml, 61,1 mmol). Směs se extrahuje ethylacetátem (150 ml). Organická vrstva se postupně promyje 1N vodným roztokem hydroxidu sodného, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran sodný a koncentruje se za

sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, hexanethylacetát (3:1)], přičemž se získá (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-hydroxy-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidin (1,90 g, výtěžek: 50,1%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

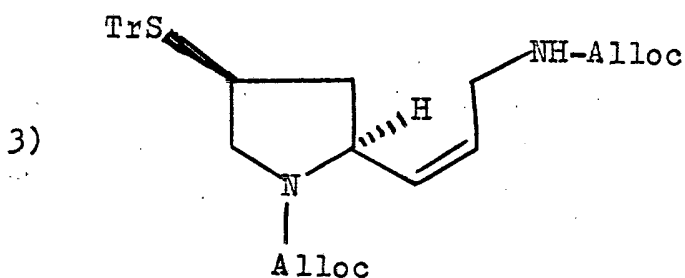
1,53(1H,m), 2,17(1H,m), 2,64-3,00(3H,m), 3,68-3,98(2H,m), 4,24-4,67(4H,m), 5,11-5,40(3H,m), 5,73-5,97(2H,m), 7,16-7,54(15H,m)



Stejným způsobem jak je uvedeno v referenčním příkladu 1-2 se připraví za použití sloučeniny (1,90 g, 3,93 mmol) získané výše uvedenou reakcí (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-ftalimido-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidin (2,39 g, výtěžek: 99,4%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

1,53(1H,m), 2,26(1H,m), 2,87(2H,m), 5,00-5,66(4H,m), 5,84(1H,m), 7,16-7,56(15H,m), 7,75(2H,m), 7,87(2H,m)

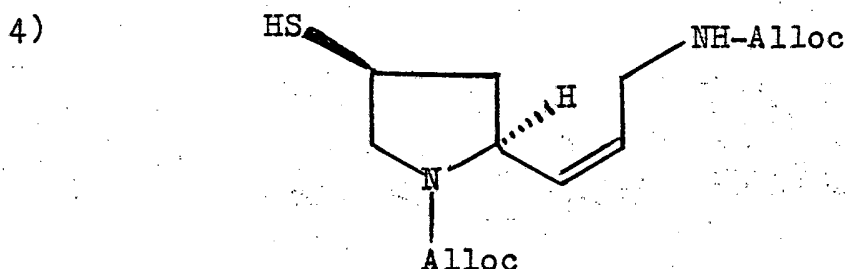


Stejným způsobem jak je uvedeno v referenčním příkladu 1-3 se připraví za použití sloučeniny (2,39 g, 3,90 mmol)

získané výše uvedenou reakcí (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-(allyloxykarbonylamino)-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidin (1,93 g, výtěžek: 87,3%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

1,54(1H,m), 2,14(1H,m), 2,64-3,02(3H,m), 3,64-4,02(3H,m),  
4,22-4,63(5H,m), 5,10-6,02(8H,m), 7,16-7,56(15H,m)



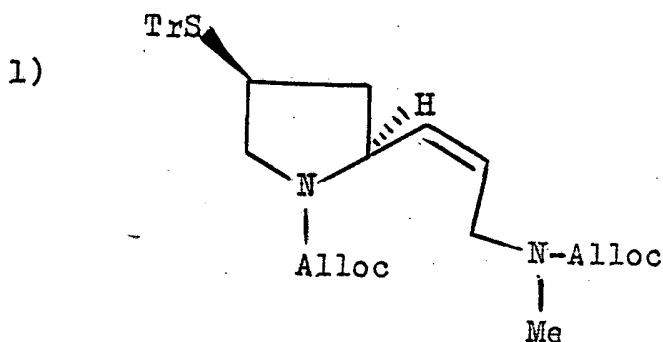
K methylenchloridovému roztoku (2,5 ml) sloučeniny (902 mg, 1,59 mmol) získané výše uvedenou reakcí se přidá v proudu dusíku a za chlazení ledem kyselina trifluoroctová (2,5 ml) a triethylsilan (0,268 ml, 1,68 mmol) a směs se míchá při stejné teplotě po dobu čtyř hodin. Reakční roztok se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje ethylacetátem (70 ml). Organická vrstva se promyje 2x 1M fosfátovým pufrům (pH 5,5) a jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, poté se vysuší přes bezvodý síran sodný a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, hexan-ethylacetát (4:1)], přičemž se získá výše uvedená sloučenina (460 mg, výtěžek: 89%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

1,50-1,78(2H,m), 2,62(1H,m), 3,10-3,42(2H,m), 3,74-4,20(4H,m),  
4,58(4H,m), 5,16-6,08(8H,m)

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 3

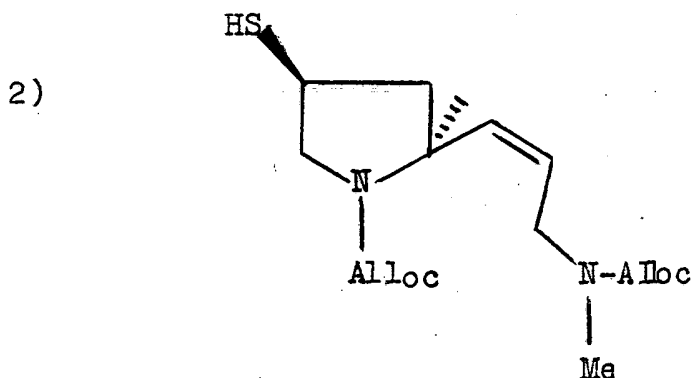
(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidin



K N,N-dimethylformamidovému roztoku (15 ml) (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-(allyloxykarbonylamino)-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidinů (1,02 g, 1,8 mmol) se přidá v proudě dusíku za chlazení ledem 60% hydrid sodný (110 mg, 2,75 mmol) a směs se zahřívá při stejné teplotě po dobu 40 minut. Poté se po kapkách přidá methyljodid (0,45 ml, 7,2 mmol) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem (70 ml). Organická vrstva se promyje 3x vodou a jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran hořečnatý a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, hexan-ethylacetát (3:1)], přičemž se získá (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidin (791 mg, výtěžek 75,4%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

1,50(1H,m), 2,64-3,04(6H,m), 3,66-4,64(8H,m), 5,10-5,50(6H,m), 5,90(2H,m), 7,16-7,60(15H,m)



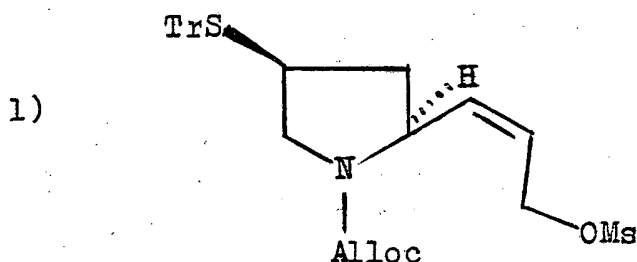
Stejným postupem jak je uvedeno v referenčním příkladu 2-4 se připraví za použití sloučeniny (791 mg, 1,36 mmol) získané výše uvedenou reakcí výše uvedená sloučenina (416 mg, výtěžek: 90,0%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

1,62(1H,m), 2,60(1H,m), 2,93(3H,s), 3,13-3,38(2H,m),  
3,73-4,40(4H,m), 4,54-4,76(4H,m), 5,14-5,42(4H,m),  
5,56(2H,m), 5,92(2H,m)

#### REFERENČNÍ PŘÍKLAD 4

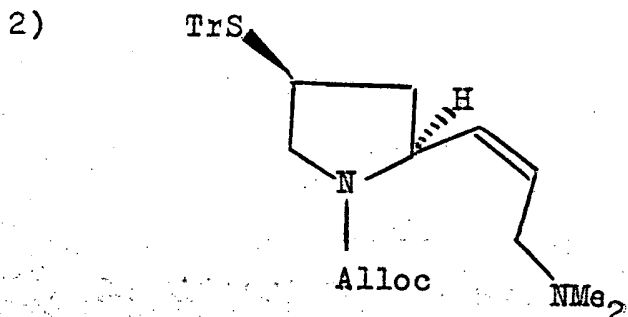
(2S,4S)-N-allyloxycarbonyl-2-[(Z)-3-(N,N-dimethylamino)-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidin trifluoracetát



Stejným způsobem, jak je uvedeno v referenčním příkladu 1-5 se připraví za použití (2S,4S)-N-allyloxycarbonyl-2-[(Z)-3-hydroxy-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidinu (3,6 g, 7,45 mmol) (2S,4S)-N-allyloxycarbonyl-2-[(Z)-3-methansulfonyloxy-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidin (4,07 g, výtěžek: 97,3%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

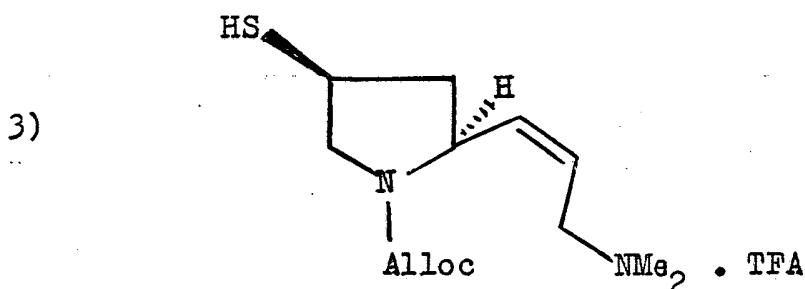
1,48(1H,m), 2,68-3,06(6H,m), 4,20-4,58(4H,m), 4,62-4,98-  
(2H,m), 5,12-5,22(2H,m), 5,60(2H,m), 5,92(1H,m),  
7,16-7,54(15H,m)



K N,N-dimethylformamidovému roztoku (15 ml) sloučeniny (2,03 g, 3,62 mmol) získané výše uvedenou reakcí se přidá dimethylaminhydrochlorid (890 mg, 10,9 mmol) a hydrogenuhličitan sodný (1,06 g, 12,6 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu pěti hodin. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje ethylacetátem (70 ml). Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran hořečnatý a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, 3% methanol-chloroform], přičemž se získá (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-(N,N-dimethylamino)-1-propenyl]-4-tritylthio-pyrrolidin (1,24 g, výtěžek: 67,2%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

1,48(1H,m), 1,80-2,40(6H,m), 2,64-3,15(4H,m), 4,22-4,62-  
(4H,m), 5,06-5,32(2H,m), 5,35-5,66(2H,m), 5,86(1H,m),  
7,18-7,57(15H,m)



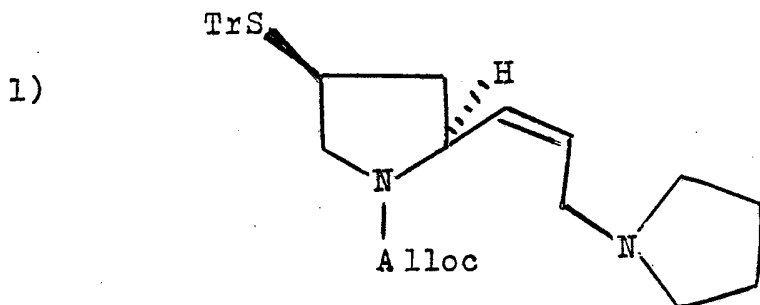
K methylenchloridovému roztoku (3,5 ml) sloučeniny (1,23 g, 2,41 mmol) získané výše uvedenou reakcí se přidá v proudu dusíku a za chlazení ledem kyselina trifluoroctová (3,5 ml) a triethylsilan (0,41 ml, 2,57 mmol) a reakční směs se míchá při stejné teplotě po dobu 30 minut. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, 3% methanol-chloroform], přičemž se získá výše uvedená sloučenina (640 mg, výtěžek 69,5%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

1,62(1H,m), 2,62(1H,m), 2,84(6H,m), 3,12-3,42(3H,m),  
3,74-4,22(3H,m), 4,42-4,66(2H,m), 5,16-5,40(2H,m),  
5,55-6,10(3H,m)

#### REFERENČNÍ PŘÍKLAD 5

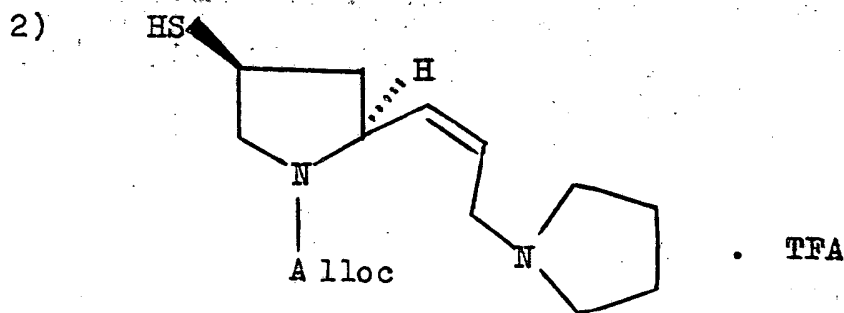
(2S,4S)-N-allyloxycarbonyl-2-[(Z)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidin trifluoroacetát



Pyrrolidin (0,91 ml, 10,9 mmol) se přidá k *N,N*-dimethylformamidovému roztoku (15 ml) (2*S*,4*S*)-*N*-allyloxykarbonyl-2-[(*Z*)-3-methansulfonyloxy-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidinu (2,03 g, 3,62 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a roztok se extrahuje ethylacetátem (70 ml). Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran hořečnatý a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, 3% methanol-chloroform], přičemž se získá (2*S*,4*S*)-*N*-allyloxykarbonyl-2-[(*Z*)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidin (1,34 g, výtěžek: 69,1%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

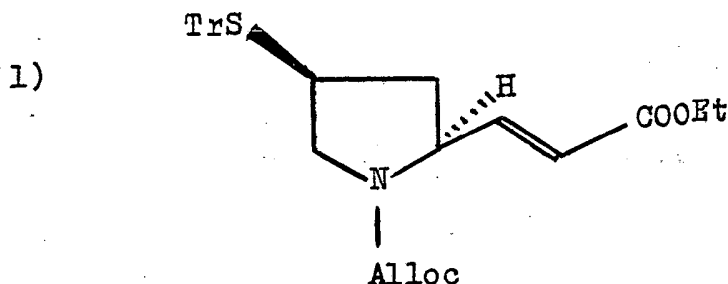
1,46(1H,m), 1,56-2,10(5H,m), 2,18-2,60(4H,m), 2,65-3,40(5H,m), 4,20-4,60(3H,m), 5,06-5,42(3H,m), 5,58(1H,m), 5,84(1H,m), 7,16-7,60(15H,m)



Stejným postupem, jak je uvedeno v referenčním příkladu 4-3 se připraví za použití sloučeniny (1,34 g, 2,5 mmol), získané výše uvedenou reakcí výše uvedená sloučenina (513 mg, výtěžek 50,3%).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 6

(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidin



K methylenchloridovému roztoku (150 ml) oxalylchloridu (7,05 ml, 80,8 mmol) se přidá po kapkách v proudu dusíku při teplotě  $-78^{\circ}\text{C}$  methylenchloridový roztok (25 ml) dimethylsulfoxidu (8,8 ml, 124 mmol) a reakční směs se míchá při stejné teplotě po dobu 30 minut. K této směsi se přidá po kapkách methylenchloridový roztok (130 ml) (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-hydroxymethyl-4-tritylthiopyrrolidinu (27,1 g, 59,0 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 3-1 japonské patentové přihlášky č. 205984/1990). Reakční směs se míchá při stejné teplotě po dobu 30 minut a poté se přidá triethylamin (27,1 ml, 195 mmol). Směs se dále míchá po dobu 30 minut. Tato reakční směs se vlije do methylenchloridu (200 ml). Organická vrstva se postupně promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, poté se suší přes bezvodý síran hořečnatý a koncentruje se za sníženého tlaku, přičemž se získá olejovitý zbytek (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-formyl-4-tritylthiopyrrolidinu.

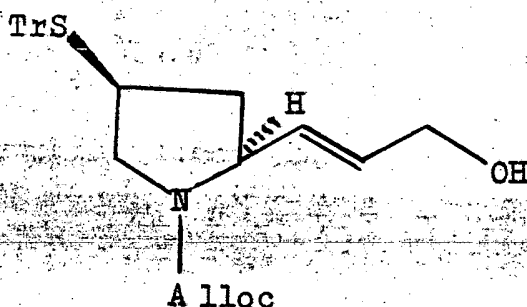
K tetrahydrofuranové suspenzi (260 ml) 60% hydridu sodného se přidá v proudu dusíku za chlazení ledem diethylfosfonacetát (14,2 g, 63,3 ml) a směs se míchá při stejné teplotě po dobu 30 minut. K tomuto reakčnímu roztoku se přidá po kapkách tetrahydrofuranový roztok (100 ml) (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-formyl-4-tritylthiopyrrolidinu získaného výše uvedenou reakcí, a

směs se míchá při stejné teplotě po dobu 30 minut. Reakční roztok se extrahuje ethylacetátem (350 ml). Organická vrstva se promyje postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran hořečnatý a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, hexan-ethylacetát (4:1)], přičemž se získá ethyl-3-[(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-4-tritylthiopyrrolidin-2-yl]akrylát (28,31 g, výtěžek: 96,1%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

1,26(3H,t,J=8Hz), 1,80-2,20(1H,m), 2,66-3,50(3H,m),  
4,18(3H,m), 4,48(2H,m), 5,05-5,34(2H,m), 5,64-6,00(2H,m),  
6,76(1H,dd,J=15,7 Hz), 7,14-7,58(15H,m)

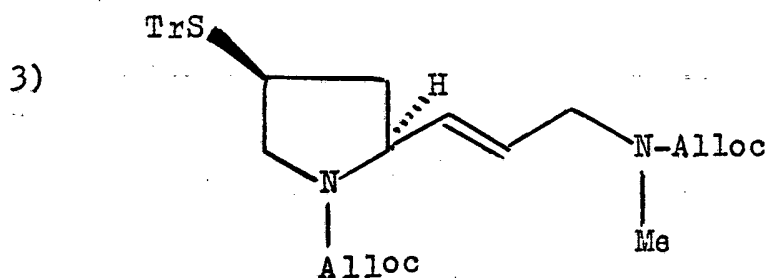
2)



Stejným postupem, jak je uvedeno v referenčním příkladu 2-1 se připraví za použití sloučeniny (28,31 g, 55,4 mmol) získané výše uvedenou reakcí (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-hydroxy-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidin (3,4 g, výtěžek: 12,8%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

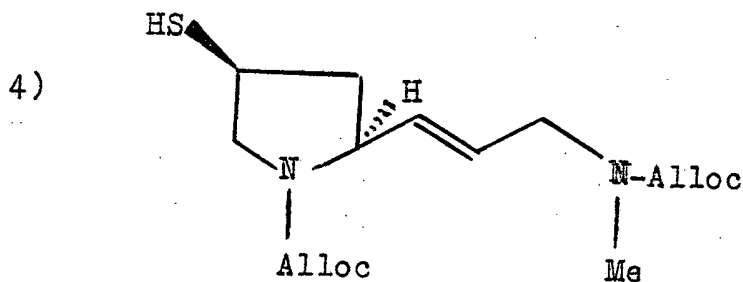
1,56(1H,m), 2,10(1H,m), 2,58-3,10(3H,m), 3,96-4,16(2H,m),  
4,34-4,60(2H,m), 5,08-5,32(2H,m), 5,48-5,98(3H,m),  
7,14-7,56(15H,m)



K tetrahydrofuranovému roztoku (40 ml) sloučeniny (3,0 g, 6,2 mmol) získané výše uvedenou reakcí se přidá v proudu dusíku a za chlazení ledem methansulfonylchlorid (0,514 ml, 6,64 mmol) a triethylamin (0,95 ml, 0,683 mmol) a reakční směs se míchá při stejné teplotě po dobu 30 minut. Poté se přidá 40% methyaminový roztok v methanolu (2,5 g) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku a poté se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší přes bezvodý síran hořečnatý a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v roztoku tetrahydrofuranu (60 ml) a za chlazení ledem se přidá triethylamin (0,95 ml, 6,83 mmol) a allylchlorformiát (0,66 ml, 6,22 mmol). Směs se míchá při stejné teplotě jednu hodinu a reakční směs se extrahuje ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva se postupně promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, hexan-ethylacetát (3:1)], přičemž se získá (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(R)-3-[N-allyloxykarbonyl-N-methyl amino]-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidin (1,73 g, výtěžek: 47,9%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

1,55(1H,m), 2,08(1H,m), 2,58-3,44(6H,m), 3,84(2H,m),  
4,08(1H,m), 4,35-4,62(4H,m), 5,06-5,38(4H,m), 5,48(2H,  
m), 7,15-7,58(15H,m)



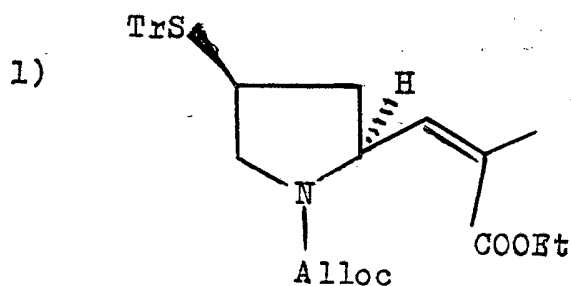
Stejným postupem, jak je uvedeno v referenčním příkladu 2-4 se připraví za použití sloučeniny (1,73 g, 2,97 mmol), získané výše uvedenou reakcí výše uvedená sloučenina (850 mg, výtěžek: 84,6%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

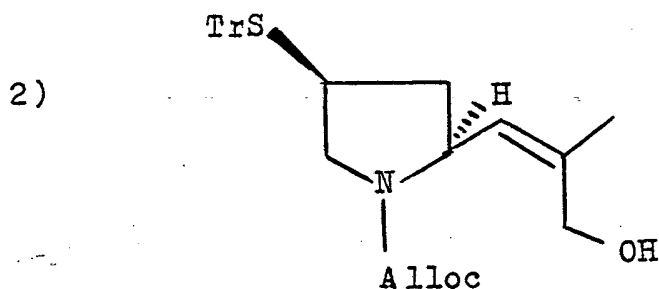
1,70(1H,m), 2,58(1H,m), 2,86(3H,s), 3,10-3,58(2H,m),  
3,88(2H,m), 4,06(1H,m), 4,34(1H,m), 4,45-4,66(4H,m),  
5,10-5,40(4H,m), 5,60(2H,m), 5,95(2H,m)

#### REFERENČNÍ PŘÍKLAD 7

(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-(allyloxykarbonylamino)-2-methyl-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidin



Stejným postupem jak je uvedeno v referenčním příkladu 6-1 se připraví za použití (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-hydroxy-methyl-4-tritylthiopyrrolidinu (8,19 g, 17,8 mmol) a ethyl 2-diethylfosfonopropionátu (4,76 g, 20,0 mmol) ethyl-3-[(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-4-tritylthiopyrrolidin-2-yl]-2-methylakrylát (8,58 g, výtěžek: 91,6%).



Stejným postupem jak je uvedeno v referenčním příkladu 2-1 se připraví za použití sloučeniny (8,58 g, 15,9 mmol) získané výše uvedenou reakcí (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-hydroxy-2-methyl-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidin (1,90 g, výtěžek: 24%, méně polární sloučenina) a E-isomer (2,26 g, výtěžek: 28,6%, polární sloučenina).

Z-isomer (méně polární sloučenina)

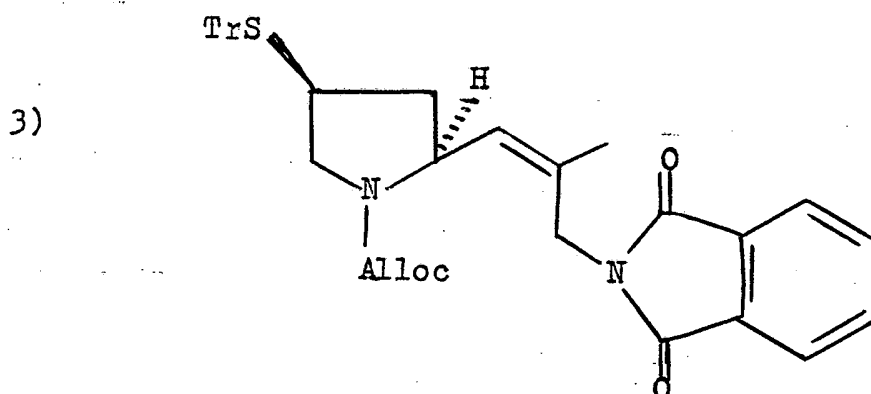
NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

1,50(1H,m), 1,80(3H,s), 2,17(1H,m), 2,62-3,02(3H,m),  
3,62(1H,m), 4,08(1H,m), 4,32-4,32-4,62(4H,m), 5,02(1H,  
d, J=10Hz), 5,12-5,34(2H,m), 5,88(1H,m), 7,15-7,60(15H,m)

E-isomer (polární sloučenina)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

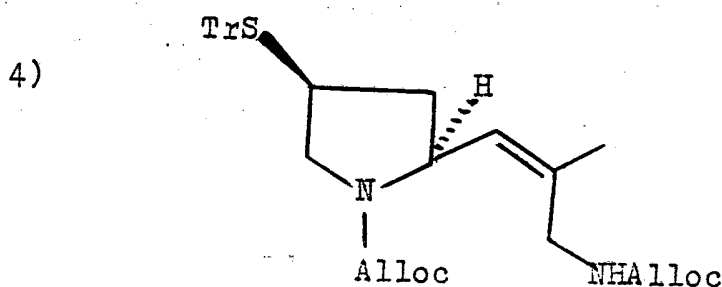
1,45(1H,m), 1,65(3H, široký s), 2,02(1H,m), 2,60-  
-3,34(3H,m), 3,97(2H, široký s), 4,15-4,58(3H,m),  
5,05-5,32(3H,m), 5,83(1H,m), 7,14-7,54(15H,m)



Stejným postupem, jak je uvedeno v referenčním příkladu 2-2 se připraví za použití Z-isomeru (1,88 g, 3,78 mmol) získaného výše uvedenou reakcí (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-2-methyl-3-ftalimido-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidin (2,089 g, výtěžek: 88,2%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

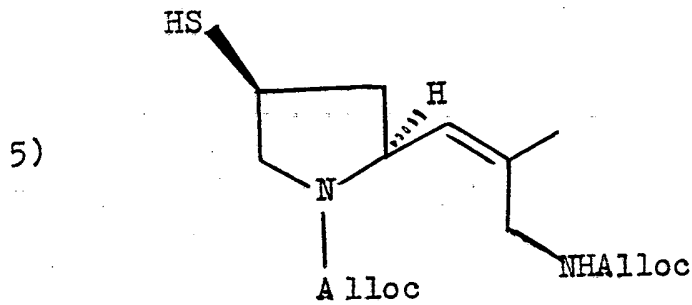
1,40-1,76(4H,m), 2,70-4,30(3H,m), 4,04-4,86(5H,m), 5,10-5,36(3H,m), 5,87(1H,m), 7,18-7,60(15H,m), 7,76(2H,m), 7,90(2H,m)



Stejným postupem, jak je uvedeno v reakčním příkladu 2-3 se získá za použití sloučeniny (2,08 g, 3,32 mmol) získané výše uvedenou reakcí (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-allyloxykarbonylamino-2-methyl-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidin (1,26 g, výtěžek: 65,3%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

1,50(1H,m), 1,72(3H,s), 2,10(1H,m), 2,60-3,06(3H,m), 3,80(2H,m), 4,20-4,68(7H,m), 4,96-5,40(6H,m), 5,92(2H,m), 7,15-7,58(15H,m)



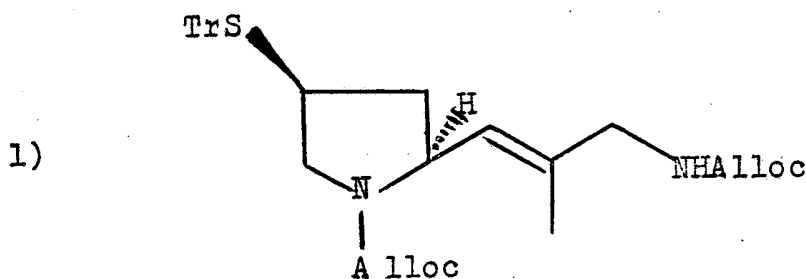
Stejným postupem, jak je uvedeno v referenčním příkladu 2-4 se získá za použití sloučeniny (640 mg, 1,1 mmol), získané výše uvedenou reakcí, výše uvedená sloučenina (326 mg, výtěžek: 85,9%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

1,60(1H,m), 1,78(3H,s), 2,58(1H,m), 3,08 - 3,36(2H,m),  
3,88(2H,m), 4,02(1H,m), 4,44-4,82(5H,m), 5,10-5,44(5H,m),  
5,80-6,16(3H,m)

#### REFERENČNÍ PŘÍKLAD 8

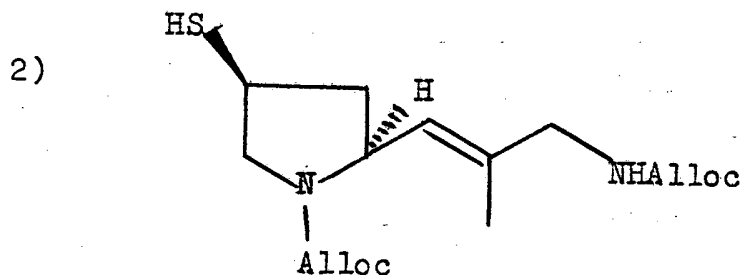
(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-(allyloxykarbonylamino)-2-methyl-1-propenyl]-4-mercaptopyrrolidin



Stejným postupem, jak je uvedeno v referenčním příkladu 2-2 a 2-3 se získá za použití (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-hydroxy-2-methyl-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidinu (2,24 g, 4,5 mmol) (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-allyloxykarbonylamino-2-methyl-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidinu (1,48 g, výtěžek: 56,7%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

1,46(1H,m), 1,64(3H,s), 2,02(1H,m), 2,62-3,40(3H,m),  
3,68(2H,m), 4,12-4,72(6H,m), 5,08-5,40(5H,m), 5,88(2H,m),  
7,14-7,52(15H,m)



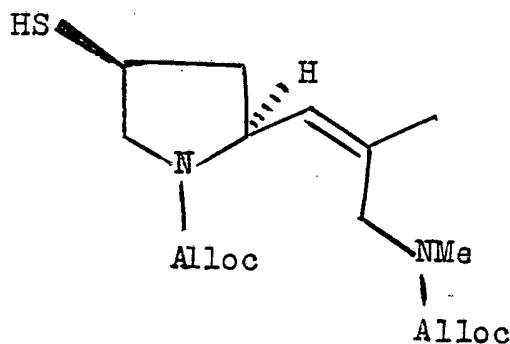
Stejným způsobem, jak je uvedeno v referenčním příkladu 2-4 se získá za použití sloučeniny (860 g, 1,45 mmol) získané výše uvedeným postupem, výše uvedená sloučenina (463 mg, výtěžek: 90,8%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

1,47-1,82(4H,m), 2,57(1H,m), 3,10-3,36(2H,m), 3,72(2H,m),  
4,02(1H,m), 4,40-4,66(5H,m), 5,12-5,40(5H,m), 5,78-  
-6,04(2H,m)

#### REFERENČNÍ PŘÍKLAD 9

(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-(allyloxykarbonyl-N-methyl-amino)-2-methyl-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidin



Stejným postupem, jak je uvedeno v referenčním příkladu 3-1 a 3-2 se získá za použití (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(Z)-3-(allyloxykarbonylamino)-2-methyl-1-propenyl]-4-trityl-

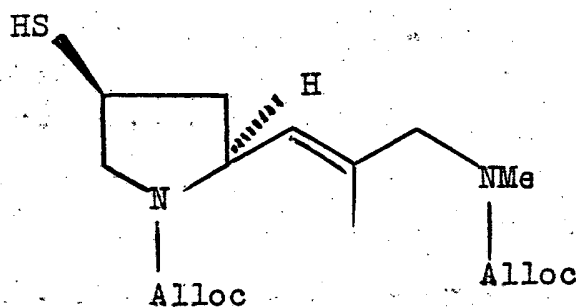
thiopyrrolidinu (600 mg, 1,03 mmol) výše uvedená sloučenina (308 mg, výtěžek: 84,6%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

1,48-1,75(4H,m), 2,76(1H,m), 2,88(3H, široký s), 3,22(2H,m), 3,76-4,32(4H,m), 4,44-4,70(4H,m), 5,15-5,42(5H,m), 5,92(2H,m)

#### REFERENČNÍ PŘÍKLAD 10

(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)-2-methyl-1-propenyl]-4-merkaptopyrrolidin



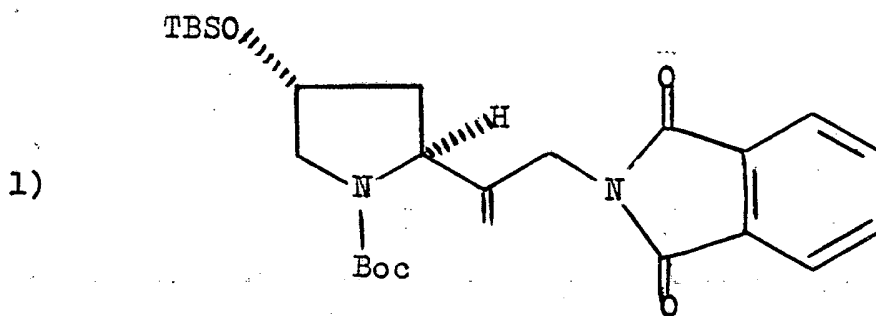
Stejným postupem jak je uvedeno v referenčním příkladu 3-1 a 3-2 se získá za použití (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[(E)-3-(allyloxykarbonylamino)-2-methyl-1-propenyl]-4-tritylthiopyrrolidinu (600 mg, 1,03 mmol) výše uvedená sloučenina (295 mg, výtěžek: 81,0%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

1,46-1,75(4H,m), 2,60(1H,m), 2,82(3H,s), 3,25(2H,m), 3,86(2H,m), 4,04(1H,m), 4,46-4,68(5H,m), 5,14-5,42(5H,m), 5,92(2H,m).

#### REFERENČNÍ PŘÍKLAD 11

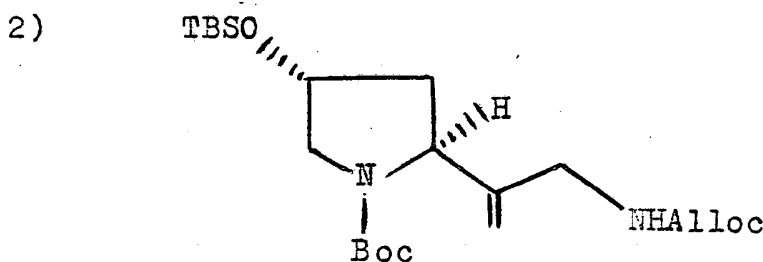
(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-/1-[(N-allyloxykarbonylamino)methyl]vinyl/-4-merkaptopyrrolidin



K tetrahydrofuranovému roztoku (25 ml) (2S,4R)-N-terc.butylkarbonyl-4-terc.butyl-dimethylsiloxy-2-[1-(hydroxymethyl)vinyl]pyrrolidinu (2,45 g, 6,9 mmol, sloučenina z referenčního příkladu 5-4 japonské patentové přihlášky č. 263270/1971) se přidají při teplotě 0°C ftalimid (1,77 g, 12,0 mmol), trifenylfosfin (2,75 g, 10,5 mmol) a diethylazodikarboxylát (1,65 ml, 10,5 mmol) a směs se míchá při stejné teplotě po dobu 2 hodin. Reakční roztok se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve směsi rozpouštědel složené z ethylacetátu (15 ml) a heptanu (15 ml) a nechá se stát přes noc. Vysražená pevná látka se odfiltruje a promyje se směsí heptan-ethylacetát (2:1). Filtrát a promývací roztok se spojí a destilují se za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, heptan-ethylacetát (4:1)], přičemž se získá (2S,4R)-N-terc.butoxykarbonyl-4-terc.butyl-dimethylsiloxy-2-[1-(ftalimidomethyl)vinyl]pyrrolidin (2,85 g, výtěžek: 84%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:

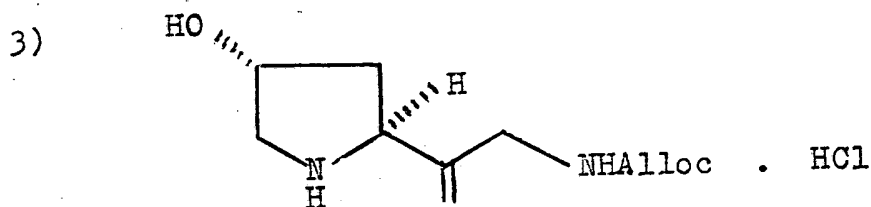
0,05(6H,s), 0,87(9H,s), 1,39(9H,s), 2,07(2H,m), 3,51(2H, široký s), 4,10-4,27(2H,m), 4,37(2H,m), 4,83(1H, široký s), 4,99(1H, široký s), 7,65-7,90(4H,m)



K ethanolovému roztoku (40 ml) (2S,4R)-N-terc.butoxykarbonyl-4-terc.butyl-dimethylsiloxypyrrolidinu (2,85 g, 5,86 mmol) se přidá při teplotě místnosti hydrazinmonohydrát (0,85 ml, 17,6 mmol) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se filtruje a promyje ethanolem. Filtrát a promývací roztok se spojí a destilují se za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá ethylacetát a 8% vodný roztok amoniaku a poté se rozdělí. Organická vrstva se suší přes bezvodý síran sodný a destiluje se za sníženého tlaku, přičemž se získá 2,11 g olejovité látky. K suchému methylenchloridovému roztoku (30 ml) této olejovité látky se přidá při teplotě 0°C allylchlorformiát (1,92 ml, 18 mmol) a triethylamin (3,34 ml, 24 mmol) a reakční směs se míchá přes noc při stejné teplotě. Reakční roztok se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, heptan-ethylacetát (4:1)], přičemž se získá (2S,4R)-2-/1-[(N-allyloxykarbonylamino)methyl]vinyl/-N-terc.butoxykarbonyl-4-terc.butyl-dimethylsiloxypyrrolidin (2,15 g, výtěžek: 82%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

0,04(6H,s), 0,86(9H,s), 1,42(9H,s), 1,86(1H,m), 2,06-(1H,m), 3,46(2H,m), 3,76(2H,m), 4,32(1H,m), 4,42(1H,m), 4,60(2H, široký d), 5,00(2H, široký s), 5,12-5,38(3H,m), 5,92(1H,m)



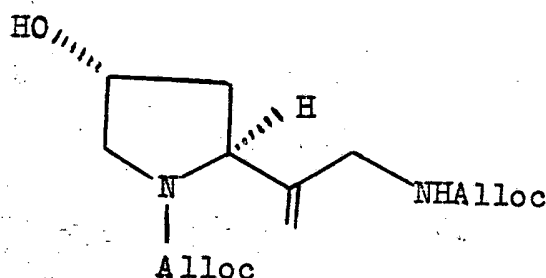
K (2S,4R)-2-/1-[(N-allyloxykarbonylamino)methyl]vinyl/-N-terc.butoxykarbonyl-4-terc.butyl-dimethylsiloxypyrrolidinu (2,15 g, 4,88 mmol) se při 0°C přidá 3N chlorovodíkový roztok v methanolu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3

hodin. Reakční roztok se destiluje za sníženého tlaku, přičemž se získá surový hydrochlorid (2S,4R)-2-/1-[(N-allyloxykarbonylamino)methyl]vinyl/-4-hydroxypyrrolidinu (1,14 g).

NMR(D<sub>2</sub>O)  $\delta$  :

2,03-2,35(2H,m), 3,29(1H, široký d), 3,60(1H,m), 3,83(2H, široký s), 4,36(1H,m), 4,55(2H, široký d), 4,69(2H, široký s), 5,15-5,23(4H,m), 5,93(1H,m)

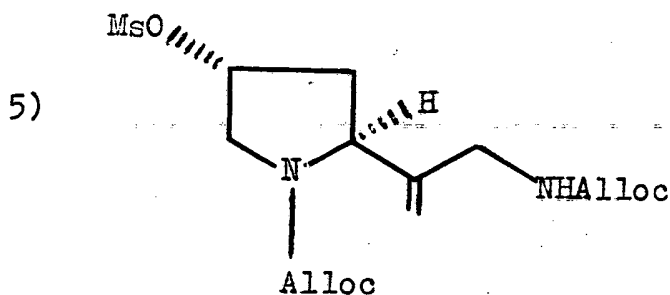
4)



Monochlorid (2S,4R)-2-/1-[(N-allyloxykarbonylamino)methyl]vinyl/-4-hydroxypyrrolidinu (1,14 g, 4,4 mmol) se přidá k dioxanu (15 ml) a vodě (10 ml). K této směsi se po kapkách přidá allylchlorformiát (0,63 ml, 6 mmol) a pH roztoku se upraví přidáním 3N vodného hydroxidu sodného při 0°C na hodnotu 8 až 9. Směs se poté míchá při stejné teplotě po dobu 10 minut. Reakční směs se destiluje za sníženého tlaku, extrahuje se ethylacetátem (80 ml), ~~hydrogenuhlíčitánu sodného (40 ml) a nasyceným vodným roztokem,~~ promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného (30 ml), vysuší se přes bezvodý síran sodný a poté se destiluje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, heptan-ethylacetát (1:1)-ethylacetát], přičemž se získá (2S,4R)-N-allyloxykarbonyl-2-/1-[(N-allyloxykarbonylamino)methyl]vinyl/-4-hydroxypyrrolidin (1,1 g, výtěžek: 80%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

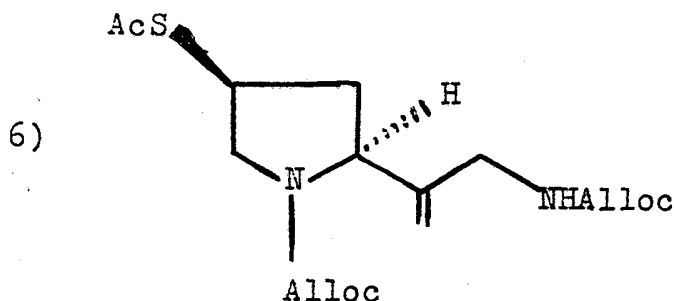
2,00(1H,m), 2,20(1H,m), 3,60-4,00(4H,m), 4,60(4H,d,J=6Hz), 5,00-5,64(4H,m), 5,94(2H,m)



K methylenchloridovému roztoku (10 ml) (2S,4R)-N-allyloxykarbonyl-2-/1-[(N-allyloxykarbonylamino)methyl]vinyl/-4-hydroxypyrrolidinu (892 mg, 2,87 mmol) se přidá při 0°C methansulfonylchlorid (0,29 ml, 3,73 mmol) a triethylamin (0,68 ml, 4,88 mmol) a směs se míchá při stejné teplotě po dobu 15 minut. K reakčnímu roztoku se přidá chloroform (40 ml) a směs se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran sodný a destiluje se za sníženého tlaku. Získaný zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, ethylacetát], přičemž se získá (2S,4R)-N-allyloxykarbonyl-2-/1-[(N-allyloxykarbonylamino)methyl]vinyl/-4-methansulfonylpyrrolidin (943 mg, výtěžek: 84%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ:

2,14(1H,m), 2,56(1H,m), 3,06(3H,s), 3,62-3,94(3H,m), 4,04(1H,m), 4,40(4H,široký s), 5,10(2H,široký s), 5,16-5,40(5H,m), 5,92(2H,m)

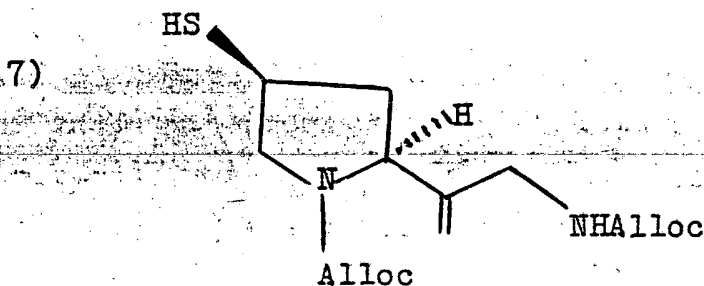


K dimethylformamidovému roztoku (15 ml) (2S,4R)-N-allyloxykarbonyl-2-/1-[(N-allyloxykarbonylamino)methyl]vinyl/-4-methansulfonyloxy-pyrrolidinu (943 mg, 2,43 mmol), se přidá

v proudu dusíku thioacetát draselný (560 mg, 4,9 mmol) a jodid draselný (475 mg, 3,16 mmol) a směs se míchá při teplotě 70°C po dobu 3,5 hodin. K reakční směsi se přidá ethylacetát (100 ml) a směs se promyje vodou (40 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (40 ml), suší se přes bezvodý síran sodný a poté se destiluje za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, heptamethylacetát (2:1)], přičemž se získá (2S,4S)-4-acetylthio-N-allyloxykarbonyl-2-/1-[(N-allyloxykarbonylamino)methyl]vinyl/pyrrolidin (831 mg, výtěžek: 92%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

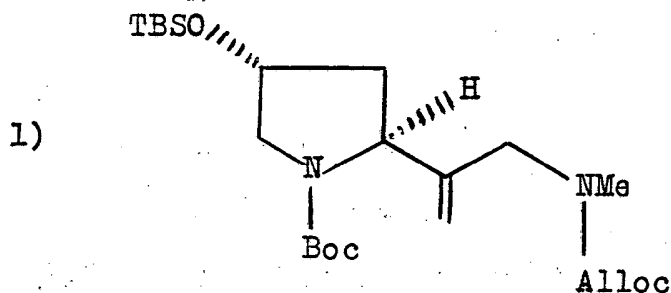
1,86(1H,m), 2,14(3H,s), 2,64(1H,m), 3,28(1H,m), 3,70-4,04(4H,m), 4,20(1H,m), 4,42(1H,t,J=8Hz), 4,58(4H,d,J=7Hz), 5,09(2H, široký s), 5,22-5,42(4H,m), 5,94(2H,m)



K methanolovému roztoku (6 ml) (2S,4S)-4-acetylthio-N-allyloxykarbonyl-2-/1-[(N-allyloxykarbonylamino)methyl]vinylpyrrolidinu (622 mg, 1,68 mmol) se při 0°C přidá 1N vodný roztok hydroxidu sodného (2,0 ml) a směs se míchá při stejné teplotě po dobu 15 minut. K této reakční směsi se přidá 1N kyselina chlorovodíková (2,1 ml) a pH směsi se upraví na hodnotu 4. Reakční směs se poté destiluje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá ethylacetát (50 ml) a voda (20 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran sodný a poté se destiluje za sníženého tlaku, přičemž se získá surový (2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-/1-[(N-allyloxykarbonylamino)methyl]vinyl/-4-merkaptopyrrolidin (530 mg, výtěžek: 96%).

REFERENČNÍ PŘÍKLAD 12

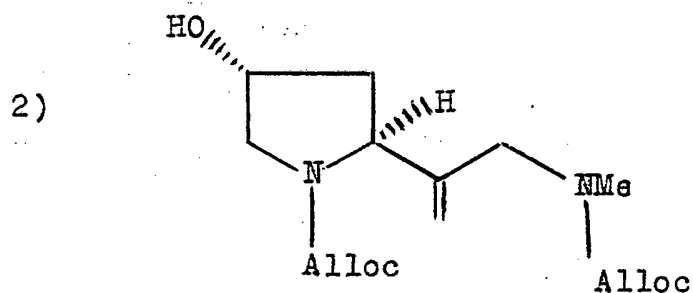
(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-/1-[(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)methyl]vinyl/-2-merkaptopyrrolidin



K DME roztoku (80 ml) (2S,4R)-2-/1-[(N-allyloxykarbonylamino)methyl]vinyl/-N-terc.butoxykarbonyl-4-terc.butyl-dimethylsiloxypyrrolidinu (5,42 g, 12,3 mmol) se při 0°C přidá 60% hydrid sodný (980 mg, 25 mmol) a směs se míchá při stejné teplotě po dobu 25 minut. Poté se k reakční směsi přidá methyljodid (1,56 ml, 25 mmol) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá voda (100 ml) a směs se extrahuje ethylacetátem (450 ml). Organická vrstva se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran sodný a koncentruje se za sníženého tlaku, přičemž se získá surový (2S,4R)-2-/1-[(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)methyl]vinyl/-N-terc.butoxykarbonyl-4-terc.butyl-dimethylsiloxypyrrolidin (6,0 g).

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :

0,04(6H,s), 0,85(9H,s), 1,41(9H,s), 2,88(3H,s), 4,58  
(2H,široký s), 4,80(1H, široký s), 4,96(1H, široký s),  
5,10-5,32(2H,m), 5,90(1H,m)

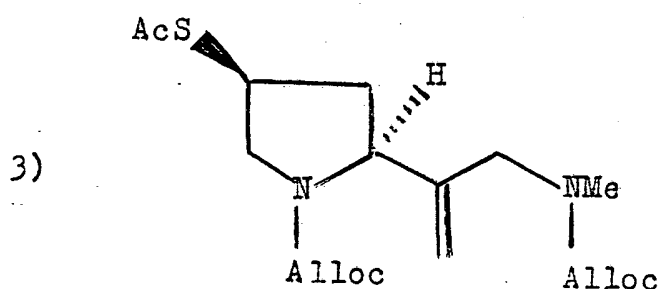


Ke sloučenině (6,0 g) získané výše uvedenou reakcí se přidá 4,8N roztok chlorovodíku v methanolu (40 ml) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční roztok se koncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá chloroform (20 ml x 2) a reakční směs se koncentruje. Ke zbytku se přidá voda (30 ml) a dioxan (60 ml), dále po kapkách allylchloruhličitán (1,35 ml, 12,9 mmol) a pH roztoku se upraví 1N hydroxidem sodným za chlazení ledem na hodnotu 9 až 10. Reakční směs se míchá při stejné teplotě po dobu 20 minut. Reakční roztok se extrahuje ethylacetátem (250 ml).

Organická vrstva se promyje vodou (80 ml x 2), nasyceným roztokem chloridu sodného (80 ml x 2), vysuší se přes bezvodý síran sodný a poté se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, heptan-ethylacetát (2:1) → ethylacetát], přičemž se získá (2S,4R)-N-allyloxykarbonyl-2-/1-[(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)methyl]vinyl/-4-hydroxypyrrolidin (3,09 g, výtěžek: 80,9%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

1,94(1H,m), 2,21(1H,m), 2,91(3H, široký s), 4,43-4,60(6H,m), 4,87(1H, široký s), 5,01(1H,s), 5,10-5,40(4H,m), 5,92(2H,m)

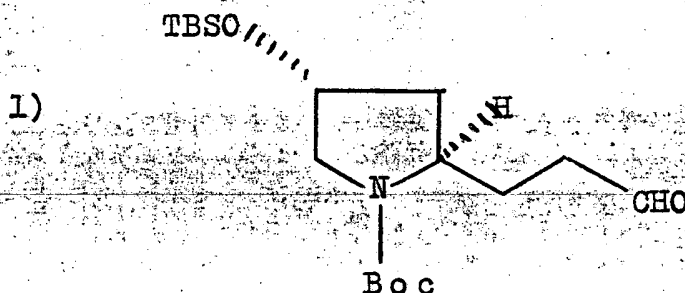




K methanolovému roztoku (30 ml) sloučeniny (3,3 g, 8,6 mmol) získané výše uvedenou reakcí se po kapkách při 0°C přidá 1N hydroxid sodný (8,7 ml) a reakční směs se míchá po dobu 10 minut. Poté se po kapkách při stejné teplotě přidá 1N kyselina chlorovodíková (9,0 ml). Reakční směs se poté koncentruje a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran sodný a koncentruje se za sníženého tlaku, přičemž se získá surový produkt výše uvedené sloučeniny (2,87 g).

### REFERENČNÍ PŘÍKLAD 13

(2S,4S)-N-allyloxykarbonyl-2-[2-(N-allyloxykarbonyl-N-methylamino)allyl]-4-merkaptopyrrolidin

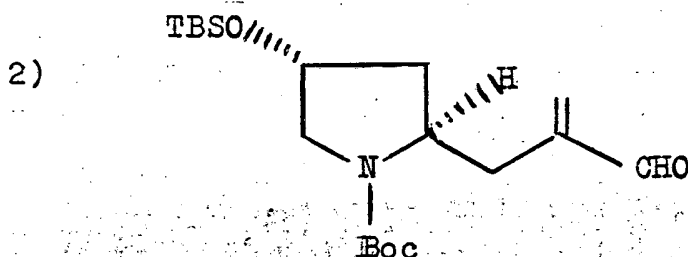


Oxalylchlorid (1,58 ml, 18,5 mmol) se po kapkách při -70°C přidá k methylenchloridovému roztoku (40 ml) dimethylsulfoxidu (2,5 ml, 35 mmol) a směs se míchá při stejné teplotě po dobu 30 minut. Poté se po kapkách přidá methylenchloridový roztok (10 ml) (2S,4R)-4-terc.butyldimethylsiloxy-N-terc.butoxykarbonyl-2-(2-hydroxyethyl)pyrrolidinu (3,7 g, 10,3 mmol) a směs se míchá při stejné teplotě po dobu 30 minut. Poté se ke směsi přidá po kapkách triethylamin (10 ml, 72 mmol) a teplota se zvýší na teplotu místnosti. K reakčnímu roztoku se přidá voda a organická vrstva se promyje zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran sodný a koncentruje se za sníženého tlaku. Získaná olejovitá látka se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu

[Wakogel<sup>TM</sup> C-300, heptan-ethylacetát (4:1)], přičemž se získá (2S,4R)-4-terc.butyldimethylsiloxy-N-terc.butoxykarbonyl-2-(2-formylethyl)pyrrolidin (3,14 g, výtěžek: 85%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

0,04(6H,s), 0,85(9H,s), 1,44(9H,s), 1,66(1H,m), 1,92(1H,m), 2,00(2H,m), 2,42(2H,m), 3,22-3,60(2H,m), 3,95(1H,m), 4,31(1H,m), 9,74(1H,s)

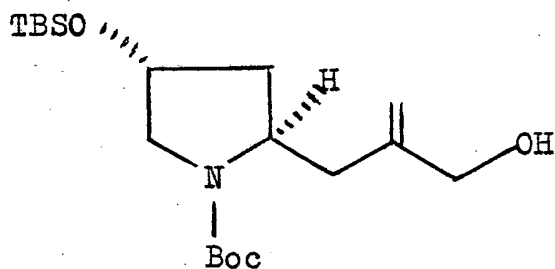


K methylenchloridovému roztoku (40 ml) sloučeniny (3,14 g, 8,8 mmol) získané výše uvedenou reakcí se přidá triethylamin (2,7 ml, 19,4 mmol) a N,N-dimethylmethyamoniumchlorid (1,65 g, 17,6 mmol) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční roztok se promyje vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, poté se vysuší přes bezvodý síran sodný a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, heptan-ethylacetát (4:1)], přičemž se získá (2S,4R)-4-terc.butyldimethylsiloxy-N-terc.butoxykarbonyl-2-(2-formylallyl)pyrrolidin (2,33 g, výtěžek: 71%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

0,03(6H,s), 0,84(9H,s), 1,46(9H,s), 2,40(1H,m), 2,68(1H,m), 3,24-3,48(2H,m), 4,03(1H,m), 4,30(1H,m), 6,06(1H,s), 6,32(1H,m), 9,53(1H,m)

3)

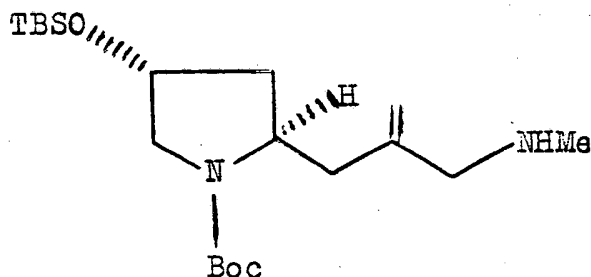


Methanolvý roztok (10 ml) chloridu ceru hexahdrátu (2,35 g, 6,3 mmol) se přidá při 0°C k methanolvému roztoku (25 ml) sloučeniny (2,33 g, 6,3 mmol) získané výše uvedenou reakcí a dále se přidá natriumborohydrid (240 mg, 6,3 mmol) při stejné teplotě a směs se míchá po dobu 10 minut. K reakčnímu roztoku se přidá voda (10 ml) a směs se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, vodným nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se přes bezvodý síran sodný a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, heptanethylacetát (3:1)], přičemž se získá (2S,4R)-4-terc.butylidimethylsilyloxy-N-terc.butoxykarbonyl-2-[(2-hydroxymethyl)allyl]pyrrolidin (2,24 g, výtěžek: 95%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

0,06(6H,s), 0,87(9H,s), 1,45(9H,s), 3,25-3,44(2H,m),  
4,11(3H,m), 4,37(1H,m), 4,82(1H,m), 5,01(1H,m)

4)

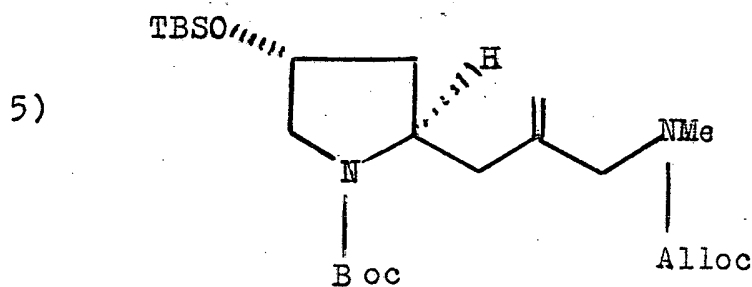


K methylenchloridovému roztoku (30 ml) sloučeniny (2,24 g, 6,0 mmol) získané výše uvedeným postupem se přidá po kapkách za

chlazení ledem triethylamin (1,18 ml, 8,44 mmol) a methansulfonylchlorid (0,56 ml, 7,25 mmol) a směs se míchá při stejné teplotě po dobu 15 minut. Reakční roztok se promyje vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Poté se vysuší přes bezvodý síran sodný a koncentruje se za sníženého tlaku. K methanolovému roztoku (100 ml) olejovité látky se přidá 40% methylaminový roztok v methanolu (30 ml) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční roztok se koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje chloroformem (70 ml). Organická vrstva se promyje 1,5N hydroxidem sodným (40 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (30 ml), poté se suší přes bezvodý síran sodný a koncentruje se za sníženého tlaku, přičemž se získá surový (2S,4R)-4-terc.butyldimethylsiloxy-N-terc.butoxykarbonyl-2-[2-(N-methylaminomethyl)allyl]pyrrolidin (2,24 g).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

0,04(6H,s), 0,85(9H,s), 1,45(9H,s), 2,40(3H,s), 3,14(2H,m), 3,20-3,40(2H,m), 3,95-4,15(1H,m), 4,83(1H,s), 4,96(1H,s)



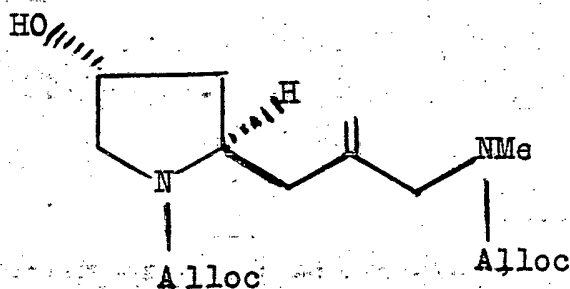
K methylenchloridovému roztoku (40 ml) sloučeniny (2,24 g, 5,8 mmol) získané výše uvedenou reakcí se přidá za chlazení ledem triethylamin (1,13 ml, 8,1 mmol) a allylchlorkarbonát (0,74 ml, 7,0 mmol) a směs se míchá při stejné teplotě po dobu 30 minut. Reakční roztok se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, poté se vysu-

ší přes bezvodý síran sodný a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, heptan-ethylacetát (3:1)], přičemž se získá (2S,4R)-2-[2-(N-allyloxykarbonyl-N-methylaminomethyl)allyl]-4-terc.butyldimethylsiloxy-N-terc.butoxykarbonylpyrrolidin (2,44 g, výtěžek: 90%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

0,04(6H,s), 0,86(9H,s), 1,45(9H,s), 1,71-2,08(3H,m),  
2,50-2,70(1H,m), 2,88(3H,s), 3,37(2H,m), 3,72-4,20(4H,m),  
4,32(1H,m), 4,59(2H,m), 4,88(2H,m), 5,10-5,38(2H,m),  
5,91(1H,m)

6)

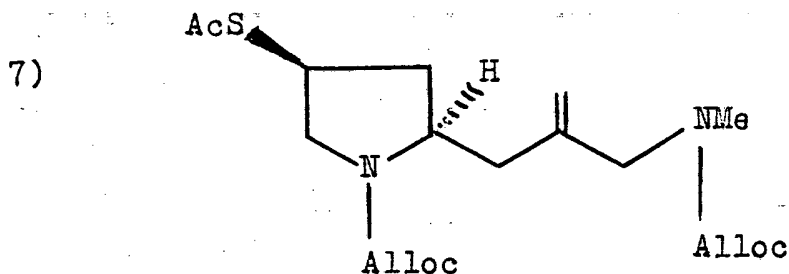


Ke sloučenině (2,46 g, 5,2 mmol) získané výše uvedeným postupem se při teplotě místnosti přidá 3N roztok kyseliny chlorovodíkové <sup>v methanolu</sup> a směs se míchá přes noc. Reakční roztok se koncentruje za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá voda (20 ml) a dioxan (40 ml). Poté se po kapkách přidá allylchlorkarbonát (0,67 ml, 6,3 mmol) a za chlazení ledem se pH upraví vodným roztokem hydroxidu sodného na hodnotu 9 až 10 a směs se míchá při stejné teplotě po dobu 10 minut. Reakční roztok se extrahuje ethylacetátem (150 ml) a organická vrstva se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Poté se suší přes bezvodý síran sodný a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, heptan-ethylacetát (2:1) → ethylacetát], přičemž se získá (2S,4R)-N-allyloxykarbonyl-2-[2-(N-allyloxykarbonyl-N-methylaminomethyl)allyl]-4-hydroxypyrrolidin (1,41 g, výtěžek: 79%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  :

1,72-2,24(3H,m), 2,55-2,85(1H,m), 2,86(3H,s), 3,40-3,72  
(2H,m), 3,84(2H,m), 4,17(1H,m), 4,40(1H,m), 4,58(4H,m),

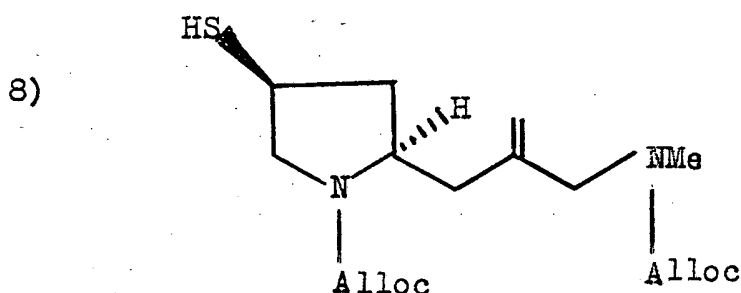
4,89(2H, široký s), 5,10-5,38(4H,m), 5,90(2H,m)



K methylenchloridovému roztoku (30 ml) sloučeniny (1,41g, 4,17 mmol) získané výše uvedenou reakcí se za chlazení ledem přidá triethylamin (0,81 ml, 5,0 mmol) a methansulfonylchlorid (0,39 ml, 5,0 mmol) a směs se míchá při stejné teplotě po dobu 10 minut. Reakční roztok se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, poté se vysuší přes bezvodý síran sodný a koncentruje se za sníženého tlaku. K DMF roztoku (30 ml) získané olejovité látky se přidá thioacetát draselný (1,42 g, 12,5 mmol) a směs se míchá pod proudem dusíku při 70°C po dobu 3 hodin. K reakční směsi se přidá ethylacetát a organická vrstva se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a poté se suší přes bezvodý síran sodný a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, heptan-ethylacetát (2:1 → 1:1)], přičemž se získá (2S,4S)-4-acetylthio-N-allyloxycarbonyl-2-[2-(N-allyloxycarbonyl-N-methylaminomethyl)allyl]pyrrolidin (1,36 g, výtěžek: 82%).

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :

1,62-1,80(1H,m), 2,02-2,18(1H,m), (2,32, ~~3~~ s), 2,86(3H,s),  
3,21(1H,m), 3,86(3H,m), 4,10(2H,m), 4,58(4H, široký s),  
4,90(2H, široký s), 5,10-5,38(4H,m), 5,90(2H,m)



K methanolovému roztoku (10 ml) sloučeniny (1,36 g, 3,43 mmol) získané výše uvedenou reakcí se za chlazení ledem po kapkách přidá 1N hydroxid sodný (3,5 ml) a směs se míchá při stejné teplotě po dobu 10 minut. Ke směsi se přidá při 0°C 1N kyselina chlorovodíková (3,7 ml) a reakční směs se koncentruje. Zbytek se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, poté se vysuší přes bezvodý síran sodný a koncentruje se za sníženého tlaku, přičemž se získá surový produkt výše uvedené sloučeniny (1,22 g).

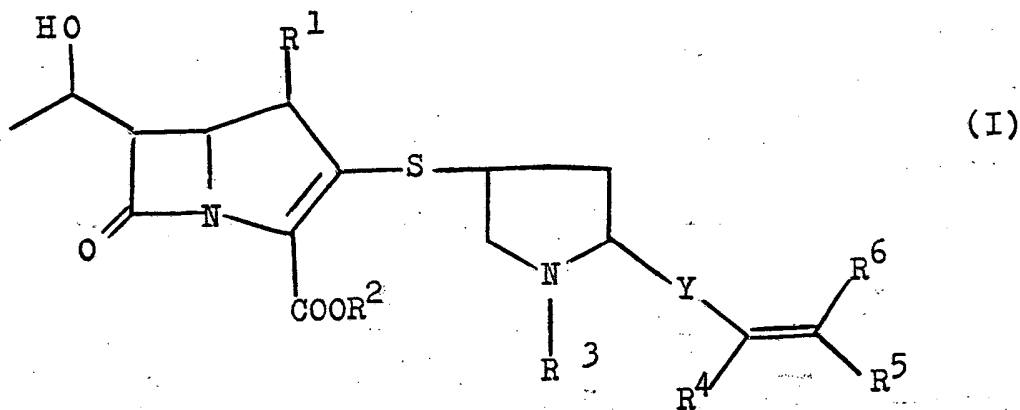
#### Průmyslová využitelnost

Sloučeniny podle vynálezu jsou nové, dosud v literatuře nepopsané sloučeniny, které mají výrazné antibakteriální účinky proti citlivým a odolným gram pozitivním a gram negativním bakteriím a které mají vynikající stálost proti  $\beta$ -laktamase a DHP-I. Z těchto důvodů jsou užitečné jako antibakteriální činidla.

P A T E N T O V Ě

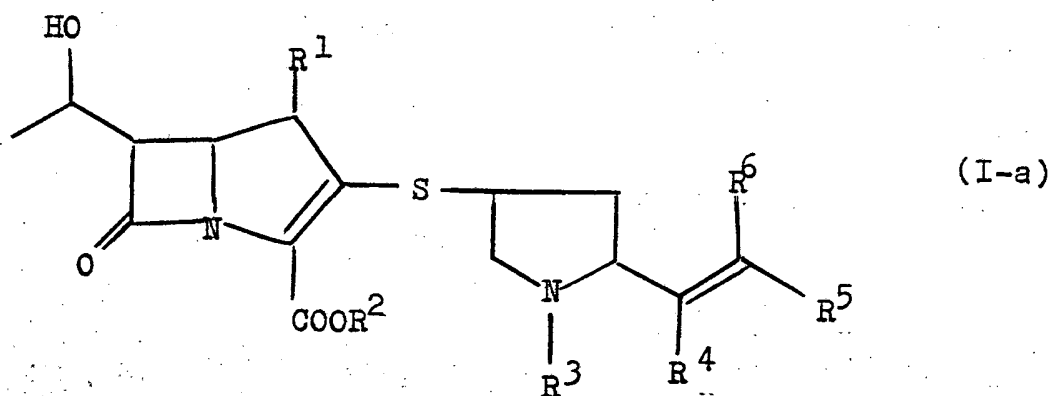
PŘIL.	DŮŘAD	05	čj.
PROŠVÁLEZY	07	14	
ADJEVY	IX	13	
	92		

## 1. Sloučenina vzorce I



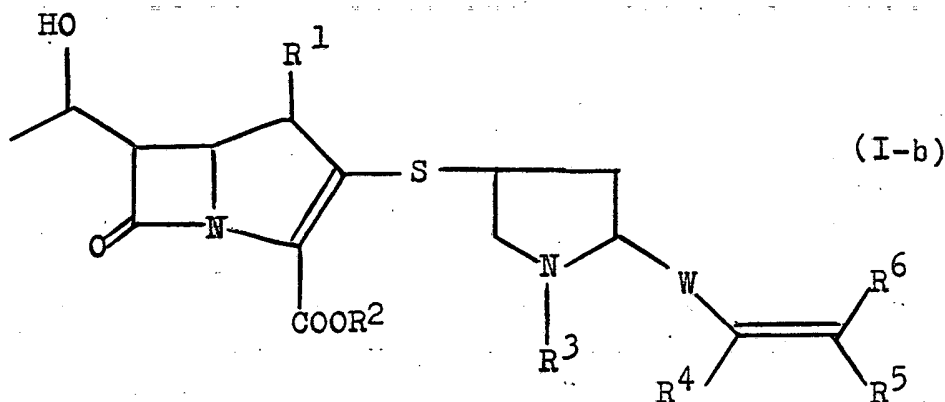
v němž  $R^1$  znamená atom vodíku nebo methylskupinu,  $R^2$  znamená atom vodíku nebo negativní náboj,  $R^3$  znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  znamenají atom vodíku, kyanoskupinu, methansulfonylovou skupinu, případně substituovanou nižší alkylovou skupinu, případně substituovanou karbamoylovou skupinu nebo skupinu vzorce  $-X-N(R^7)R^8$  [kde každý ze symbolů  $R^7$  a  $R^8$ , které mohou být stejné nebo různé, znamená atom vodíku nebo případně substituovanou nižší alkylovou skupinu nebo  $R^7$  a  $R^8$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány a je-li to nezbytné společně s heteroatomem vybraným ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry 3 až 8-člennou případně substituovanou heterocyklickou skupinu (pod podmínkou, že buď atom dusíku, který je vázán k X nebo jiný atom dusíku na heterocyklickém kruhu může tvořit amoniiovou skupinu), X znamená případně substituovanou nižší alkylenovou skupinu] pod podmínkou, že alespoň jeden  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  je skupina vzorce  $-X-N(R^7)R^8$ , kde  $R^7$ ,  $R^8$  a X jsou definovány výše a Y znamená nižší alkylenovou skupinu nebo jednoduchou vazbu nebo její farmaceuticky použitelná sůl nebo ester.

2. Sloučenina podle nároku 1, která je sloučeninou vzorce I-a



v němž  $R^1$  znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,  $R^2$  znamená atom vodíku nebo negativní náboj,  $R^3$  znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, každý ze symbolů  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  znamená atom vodíku, kyanoskupinu, methan-sulfonylskupinu, případně substituovanou nižší alkylskupinu, případně substituovanou karbamoylskupinu nebo skupinu vzorce  $-X-N(R^7)R^8$  [kde každý ze symbolů  $R^7$  a  $R^8$ , které mohou být stejné nebo různé znamená atom vodíku nebo nižší, případně substituovanou alkylovou skupinu nebo  $R^7$  a  $R^8$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány a je-li to nezbytné, společně s heteroatomem vybraným ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry 3 až 8-člennou případně substituovanou heterocyklickou skupinu (pod podmínkou, že buď atom dusíku, který je vázán k X nebo jiný atom dusíku na heterocyklickém kruhu může tvořit amoniovou skupinu), X znamená případně substituovanou nižší alkylenovou skupinu], pod podmínkou, že alespoň jeden ze symbolů  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  je skupina vzorce  $-X-N(R^7)R^8$ , kde  $R^7$ ,  $R^8$  a X jsou definovány výše nebo její farmaceuticky použitelná sůl nebo ester.

3. Sloučenina podle nároku 1, která je sloučeninou vzorce I-b



v němž znamená  $R^1$  atom vodíku nebo methylovou skupinu,  $R^2$  znamená atom vodíku nebo negativní náboj,  $R^3$  znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, každý ze symbolů  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  znamená atom vodíku, kyanoskupinu, methansulfonylovou skupinu, případně substituovanou nižší alkylskupinu, případně substituovanou karbamoylskupinu nebo skupinu vzorce  $-X-N(R^7)R^8$  [kde každý ze symbolů  $R^7$  a  $R^8$ , které mohou být stejné nebo různé znamená atom vodíku nebo nižší, případně substituovanou alkylovou skupinu nebo  $R^7$  a  $R^8$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, a je-li to nezbytné, společně s heteroatomem vybraným ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry 3- až 8-člennou případně substituovanou heterocyklickou skupinu (pod podmínkou, že buď atom dusíku, který je vázán k X nebo jiný atom dusíku na heterocyklickém kruhu může tvořit amoniovou skupinu), X znamená případně substituovanou nižší alkylenovou skupinu], pod podmínkou, že alespoň jeden ze symbolů  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  je skupina vzorce  $-X-N(R^7)R^8$ , kde  $R^7$ ,  $R^8$  a X jsou definovány výše a W znamená nižší alkylenovou skupinu nebo její farmaceuticky použitelná sůl nebo ester.

4. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^5$  nebo  $R^6$  znamená skupinu vzorce  $-(CH_2)_n-N(R^{70})R^{80}$ , kde každý ze symbolů  $R^{70}$

a  $R^{80}$ , které mohou být stejné nebo různé, znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu nebo  $R^{70}$  a  $R^{80}$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, 3- až 8-člennou heterocyklickou skupinu a  $n$  znamená celé číslo 1 až 4.

5. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^5$  nebo  $R^6$  znamená skupinu vzorce  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{77})\text{R}^{88}$ , kde každý ze symbolů  $\text{R}^{77}$ ,  $\text{R}^{88}$ , které mohou být stejné nebo různé, znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu nebo  $\text{R}^{77}$  a  $\text{R}^{88}$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, 4- až 6-člennou heterocyklickou skupinu.
6. Sloučenina podle nároku 1, ve které každý ze symbolů  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^6$  znamená atom vodíku.
7. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $\text{R}^5$  nebo  $\text{R}^6$  znamená skupinu vzorce  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NHCH}_3$  nebo  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .
8. Sloučenina podle nároku 1, kterou je:

(5R,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(R)-3-amino-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(R)-3-amino-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(5R,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-amino-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-amino-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N-methylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N-methylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(5R,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N,N-dimethylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N,N-dimethylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-(N-methylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-(N-methylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(5R,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-amino-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-amino-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(5R,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-amino-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-amino-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N-methylamino)-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-[(Z)-3-(N-methylamino)-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-methyl-1-karbapen-2-em-karboxylová kyselina,

(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-(N-methylamino)-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-(N-methylamino)-2-methyl-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(5R,6S)-2-/(2S,4S)-2-[1-(aminomethyl)vinyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-2-/(2S,4S)-2-[1-(aminomethyl)vinyl]pyrrolidin-4-ylthio/-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-/(2S,4S)-2-1-[(N-methylamino)methyl]vinyl/pyrrolidin-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-2-1-[(N-methylamino)methyl]vinyl/pyrrolidin-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,

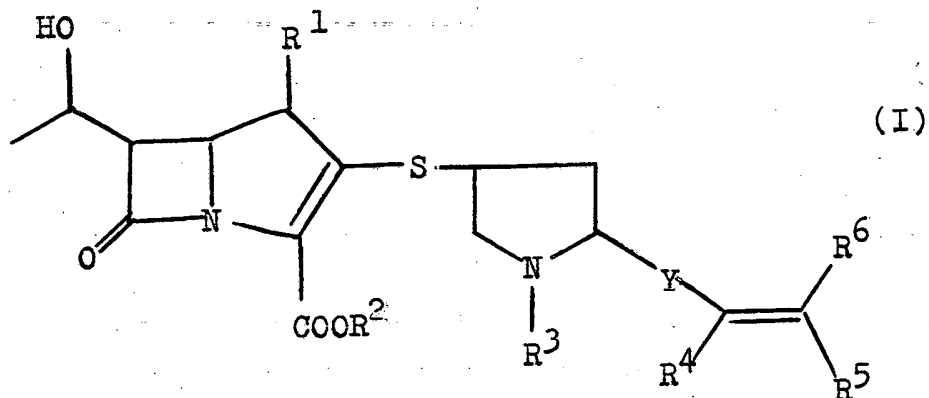
(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-[(2S,4S)-2-2-[(N-methylamino)methyl]allyl/pyrrolidin-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina nebo

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-2-2-[(N-methylamino)methyl]allyl/pyrrolidin-4-ylthio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina.

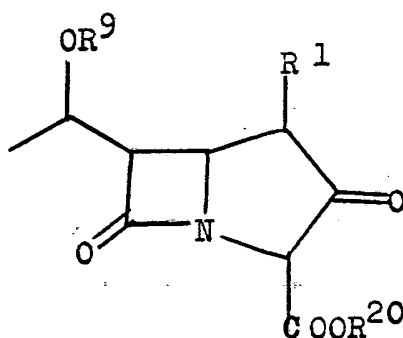
9. Sloučenina podle nároku 1, kterou je (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-2-/(2S,4S)-2-[(E)-3-(N-methylamino)-1-propenyl]pyrrolidin-4-ylthio/-1-karbapen-2-em-3-karboxylová kyselina.

10. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stérická konfigurace sloučeniny vzorce I je (5R,6S,8R) nebo (1R,5S,6S,8R).

11. Způsob přípravy sloučeniny vzorce I

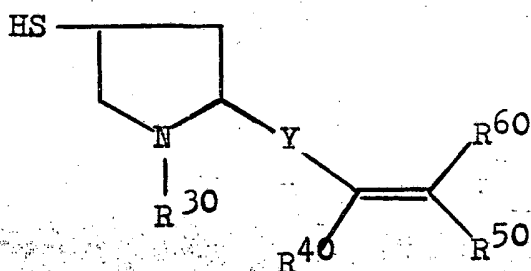


v němž  $R^1$  znamená atom vodíku nebo methylskupinu,  $R^2$  znamená atom vodíku nebo negativní náboj,  $R^3$  znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  znamenají atom vodíku, kyanoskupinu, methansulfonylovou skupinu, případně substituovanou nižší alkylovou skupinu, případně substituovanou karbamoylovou skupinu nebo skupinu vzorce  $-X-N(R^7)R^8$  [kde každý ze symbolů  $R^7$  a  $R^8$ , které mohou být stejné nebo různé, znamená atom vodíku nebo případně substituovanou nižší alkylovou skupinu nebo  $R^7$  a  $R^8$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány a je-li to nezbytné, společně s heteroatomem vybraným ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry 3- až 8-člennou případně substituovanou heterocyklickou skupinu (pod podmínkou, že buď atom dusíku, který je vázán k  $X$  nebo jiný atom dusíku na heterocyklickém kruhu může tvořit amoniovou skupinu),  $X$  znamená případně substituovanou nižší alkylenovou skupinu] pod podmínkou, že alespoň jeden  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  je skupina vzorce  $-X-N(R^7)R^8$ , kde  $R^7$ ,  $R^8$  a  $X$  jsou definovány výše a  $Y$  znamená nižší alkylenovou skupinu nebo jednoduchou vazbu nebo jejich farmaceuticky použitelných solí nebo esterů, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat sloučenina vzorce II



(II)

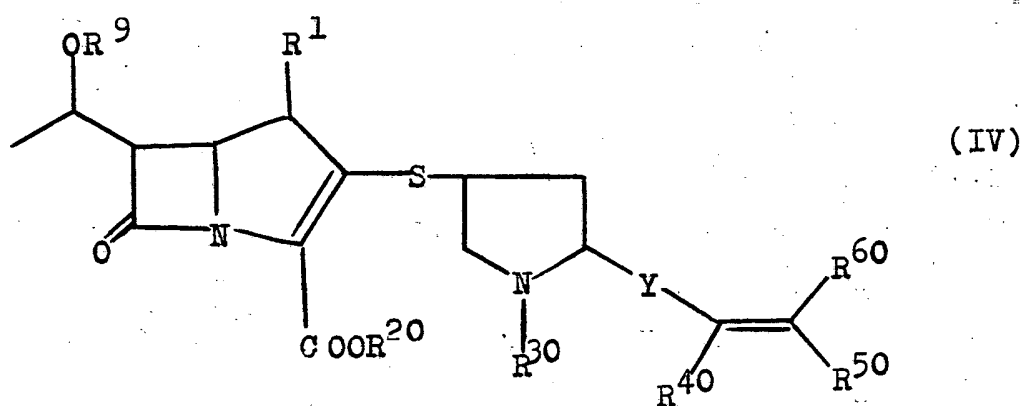
v němž R<sup>1</sup> je definován výše, R<sup>9</sup> znamená atom vodíku nebo hydroxyl chránící skupinu a R<sup>20</sup> znamená atom vodíku nebo karboxyl chránící skupinu nebo její reaktivní derivát se sloučeninou vzorce III



(III)

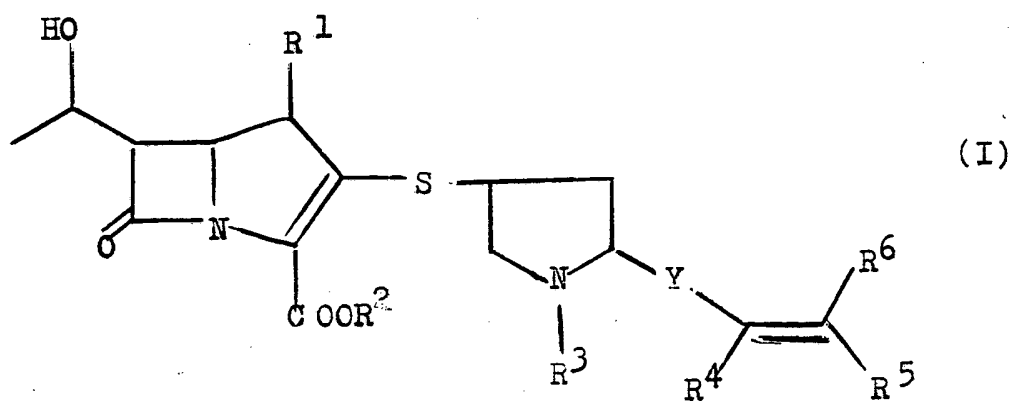
v němž R<sup>30</sup> znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo imino chránící skupinu, každý ze symbolů R<sup>40</sup>, R<sup>50</sup> a R<sup>60</sup> znamená atom vodíku, kyanoskupinu, methansulfonylovou skupinu, případně substituovanou nižší alkylovou skupinu, kyanoskupinu, methansulfonylovou skupinu, případně substituovanou nižší alkylovou skupinu, případně substituovanou karbamoylovou skupinu nebo skupinu vzorce -x<sup>1</sup>-N(R<sup>71</sup>)R<sup>81</sup> [kde každý ze symbolů R<sup>71</sup> a R<sup>81</sup>, které mohou být stejné nebo různé, znamená atom vodíku, případně substituovanou nižší alkylovou skupinu nebo amino chránící skupinu nebo R<sup>71</sup> a R<sup>81</sup> tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány a je-li to nezbytné, společně s heteroatomem vybraným ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry 3- až 8-člennou případně substituovanou heterocyklickou skupinu (pod podmínkou, že buď atom dusíku, který je vázán k x<sup>1</sup> nebo jiný atom dusíku na heterocyklickém kruhu mohou tvořit amoniovou skupinu), x<sup>1</sup> znamená případně substituovanou nižší alkylenovou skupinu], pod podmínkou, že

alespoň jeden z  $R^{40}$ ,  $R^{50}$  a  $R^{60}$  znamená skupinu vzorce  $-x^1-N(R^{71})R^{81}$ , kde  $R^{71}$ ,  $R^{81}$  a  $x^1$  jsou definovány výše a  $Y$  znamená nižší alkylenovou skupinu nebo jednoduchou vazbu (pod podmínkou, že substituenty nižší alkylové skupiny, heterocyklické skupiny a nižší alkylenové skupiny a rovněž karbamoylové skupiny a iminové skupiny na heterocyklickém kruhu mohou být chráněny), přičemž se získá sloučenina vzorce IV



v němž  $R^1$ ,  $R^9$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{50}$  a  $R^{60}$  jsou definovány výše a je-li to nezbytné, odstraní se chránící skupiny sloučeniny vzorce IV.

12. Antibakteriálně účinné činidlo, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje antibakteriálně účinné množství sloučeniny vzorce I



v němž  $R^1$  znamená atom vodíku nebo methylskupinu,  $R^2$  znamená atom vodíku nebo negativní náboj,  $R^3$  znamená atom vodíku

nebo nižší alkyl skupinu,  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  znamenají atom vodíku, kyanoskupinu, methansulfonylovou skupinu, případně substituovanou nižší alkylovou skupinu, případně substituovanou karbamoylovou skupinu nebo skupinu vzorce  $-X-N(R^7)R^8$  [kde každý ze symbolů  $R^7$  a  $R^8$ , které mohou být stejné nebo různé, znamená atom vodíku nebo případně substituovanou nižší alkylovou skupinu nebo  $R^7$  a  $R^8$  tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány a je-li to nezbytné, společně s heteroatomem vybraným ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry 3 až 8-člennou případně substituovanou heterocyklickou skupinu (pod podmínkou, že buď atom dusíku, který je vázán k X nebo jiný atom dusíku na heterocyklickém kruhu může tvořit amoniovou skupinu), X znamená případně substituovanou nižší alkylenovou skupinu], pod podmínkou, že alespoň jeden  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  je skupina vzorce  $-X-N(R^7)R^8$ , kde  $R^7$ ,  $R^8$  a X jsou definovány výše a Y znamená nižší alkylenovou skupinu nebo jednoduchou vazbu nebo její farmaceuticky použitelný sůl nebo ester a farmaceuticky použitelný nosič nebo ředidlo.

Vzorec pro anotaci (I)

~~F4913~~