

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 277

(13) Druh dokumentu: **A3**

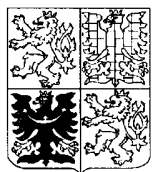
(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 477/20

A 61 K 31/40

A 61 P 31/04

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.07.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.07.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98114067**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/05295**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/06574**

(71) Přihlašovatel:

PFAENDLER Hans Rudolf, Stockdorf, DE;

(72) Původce:

Pfaendler Hans Rudolf, Stockdorf, DE;

(74) Zástupce:

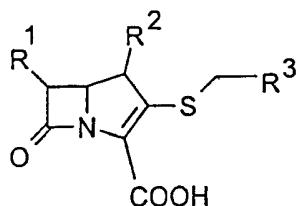
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové C2 S/O- a S/N-formaldehydacetaldové
deriváty karbapenem-3-karboxylových kyselin a
jejich použití jako antibiotik a inhibitorů β -
laktamáz**

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce I, kde R^1 je atom vodíku,
hydroxymethylová skupina nebo 1-hydroxyethyllová skupina,
 R^2 je atom vodíku nebo methylová skupina a R^3 je
farmaceuticky upotřebitelná skupina, která je vázána ke
zbývajícím částem molekuly jednoduchou vazbou kyslík-uhlík
nebo jednoduchou vazbou dusík-uhlík a jejich farmaceuticky
přijatelné soli, esterové a amidové deriváty jsou
širokospektrými antibiotiky a inhibitory β -laktamázy.



I

Nové C² S/O- a S/N-formaldehydacetalové deriváty karbapenem-3-karboxylových kyselin a jejich použití jako antibiotik a inhibitorů β -laktamáz

Oblast techniky

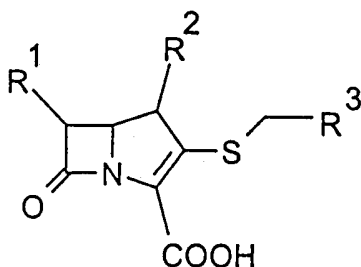
Předkládaný vynález se týká nových C² S/O- a S/N-formaldehydacetalových derivátů karbapenem-3-karboxylových kyselin a jejich použití jako antibiotik a inhibitorů β -laktamáz.

Dosavadní stav techniky

Dosavadní stav techniky uvádíme s odkazem na evropské patentové přihlášky EP 0 079 244 A, EP 0 168 707 A a EP 0 169 410 A. Tam jsou popsány sloučeniny, které jsou částečně strukturně podobné sloučeninám podle předkládaného vynálezu. Avšak sloučeniny, které jsou v těchto patentových přihláškách uvedené, jsou buď antibiotika, která mají aktivitu pouze vůči β -laktamázám nebo antibiotika, která mají pouze antibakteriální aktivitu.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká nových C² S/O- a S/N-formaldehydacetalových derivátů karbapenem-3-karboxylových kyselin obecného vzorce I



kde

R^1 je atom vodíku, hydroxymethylová skupina nebo 1-hydroxyethylová skupina, R^2 je atom vodíku nebo methylová skupina a R^3 je farmaceuticky upotřebitelná skupina, která se váže ke zbývajícím částem molekuly jednoduchou vazbou kyslík-uhlík nebo jednoduchou vazbou dusík-uhlík a která je vybrána z množiny, kterou tvoří substituovaná nebo nesubstituovaná alkoxy skupina, alkenyloxy skupina, alkinyloxy skupina, cykloalkoxy skupina, N-heterocyklylová skupina, heterocyklyloxy skupina, heterocyklylkarbonyloxy skupina, heterocyklylthiokarbonyloxy skupina, acyloxy skupina, thioacyloxy skupina, alkoxykarbonyloxy skupina, karbamoyloxy skupina, thiokarbamoyloxy skupina, heterocyklyloxykarbonyloxy skupina, heterocyklyloxythiokarbonyloxy skupina, N-heterocyklylkarbamoyloxy skupina, N-heterocyklylthiokarbamoyloxy skupina, heterocyklylkarbonylamino, heterocyklylthiokarbonylamino skupina, heterocyklyloxykarbonylamino skupina, acylamino skupina, alkoxykarbonylamino skupina, alkoxythiokarbonylamino skupina, thioacylamino skupina, N-heterocyklylkarbamoylamino skupina, N-heterocyklylthiokarbamoylamino skupina, karbamoylamino skupina, thiokarbamoylamino skupina, imidoylamino skupina, guanidino skupina, N-heterocyklylalkoxykarbonylamino skupina, N-heterocyklylalkylthiokarbonylamino skupina a N-sulfonylamino skupina, kde předešlá alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, acylová skupina, thioacylová nebo imidoyllová část molekuly obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a heterocyklylový zbytek je monocyklický nebo bicyklický a obsahuje 3 až 10 kruhových atomů, z nichž jeden nebo několik je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, síry a dusíku, a kde substituenty výše uvedených skupin R mohou být: alkylová skupina, acylová skupina, thioacylová skupina, heterocyklylová skupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxy skupina, hydroxyalkoxy skupina, aminoalkoxy skupina, amidinoalkoxy skupina, guanidinoalkoxy skupina, acyloxy skupina, hetero-

cyklyloxyskupina, alkylheterocyklyloxyskupina, hydroxyalkylheterocyklyloxyskupina, aminoalkylheterocyklyloxyskupina, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina, karbamoyloxyskupina, alkylkarbamoyloxyskupina, dialkylkarbamoyloxyskupina, thiokarbamoylová skupina, alkylthiokarbamoylová skupina, dialkylthiokarbamoylová skupina, thiokarbamoyloxyskupina, alkylthiokarbamoyloxyskupina, dialkylthiokarbamoyloxyskupina, merkaptoskupina, alkylthioskupina, hydroxyalkylthioskupina, aminoalkylthioskupina, monoalkylaminoalkylthioskupina, dialkylaminoalkylthioskupina, amidinoalkylthioskupina, acylthioskupina, heterocyklylthioskupina, alkylheterocyklylthioskupina, hydroxyalkylheterocyklylthioskupina, aminoalkylheterocyklylthioskupina, karbamoylthioskupina, monoalkylkarbamoylthioskupina, dialkylkarbamoylthioskupina, thiokarbamoylthioskupina, alkylthiokarbamoylthioskupina, dialkylkarbamoylthioskupina, aminoskupina, monoalkylaminoskupina, hydroxyalkylaminoskupina, aminoalkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, oxoskupina, oximinoskupina nebo alkyliminoskupina, imidoylaminoskupina, alkylimidoylaminoskupina, dialkylimidoylaminoskupina, trialkylamoniová skupina, cykloalkylaminoskupina, heterocyklylaminoskupina, alkylheterocyklylaminoskupina, heterocyklylkarbonylaminoskupina, alkylheterocyklylkarbonylaminoskupina, acylaminoskupina, amidinoskupina, monoalkylamidinoskupina, dialkylamidinoskupina, guanidinoskupina, alkylguanidinoskupina, dialkylguanidinoskupina, karbamoylaminoskupina, thiokarbamoylaminoskupina, alkylkarbamoylaminoskupina, thiokarbamoylaminoskupina, alkylthiokarbamoylaminoskupina, nitroskupina, atom chloru, bromu, fluoru, jodu, azidoskupina, kyanoskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, sulfonamidoskupina, sulfamoyloxyskupina, alkylsulfamoyloxyskupina, alkylsulfonyloxyskupina nebo sulfoskupina, sulfoxyskupina, karboxamidoskupina, N-monoalkylkarboxamidoskupina,

N,N-dialkylkarboxamidoskupina nebo karboxyskupina, kde se substituenty nezávisle na sobě vyskytují jednou nebo několikrát a jejich alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a kde je heterocyklický zbytek monocyklický nebo bicyklický a obsahuje 3 až 10 členů kruhu, z nichž jeden nebo několik je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, síry a dusíku, a tyto sloučeniny a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli, estery a amidy jsou vhodné jako antibiotika a jako inhibitory β -laktamázy.

Farmaceuticky upotřebitelné skupiny R^3 , které jsou vázány přes jednoduchou vazbu kyslík-uhlík nebo jednoduchou vazbu dusík-uhlík jsou běžné skupiny například z oblasti β -laktamových antibiotik nebo inhibitorů β -laktamázy. Tyto skupiny jsou popsány například v práci M. S. Sassiver, A. Lewis „Advances in Applied Microbiology“, Ed. D. Perlman, Academic Press N.Y. (1970) nebo v řadě patentů, například US Pat. 5,096,899.

Termínem „farmaceuticky upotřebitelná sůl“ se podle popisu a patentových nároků rozumí netoxické soli kyselin a bází a zwitterionové soli. Soli s bázemi zahrnují anorganické soli jako je sodná, draselná, hořečnatá a vápenatá nebo amonná sůl, a soli s netoxickými aminy jako jsou trialkylaminy, alkanolaminy, arginin nebo cyklické aminy jako piperazin, prokain a další aminy, které se používají k tvorbě solí karboxylových kyselin. Soli s kyselinami zahrnují soli s anorganickými kyselinami, jako je chlorid, síran, fosforečnan apod. a soli s organickými kyselinami jako octan, maleinan, citronan, jantaran, askorban, mléčnan, fumaran, vínán a šťavelan a další organické soli s kyselinami, které se používají pro tvorbu solí s aminy.

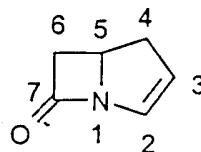
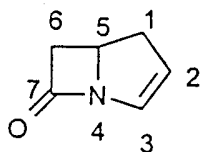
Farmaceuticky upotřebitelné esterové a amidové deriváty slouží jako proléčiva, které se v těle hydrolyzují za vzniku antibiotik. S výhodou se podávají perorálně, protože hydrolyza v principu probíhá pod vlivem trávicích enzymů. Pokud hydrolyza probíhá v krvi, lze v některých případech použít podávání mimo trávicí soustavu. Příklady farmaceuticky upotřebitelných esterových a amidových derivativů zahrnují fyziologicky hydrolyzovatelné estery a amidy známé a používané u penicilinu a cefalosporinu např. viz. *Advances in Drug Res.* 17, 197 (1988). Uvedené esterové a amidové deriváty se připraví konvenčními technikami, které jsou odborníkům známe.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají několik asymetrických center a mohou existovat v několika stereochemických formách. Vynález zahrnuje směsi isomerů i jednotlivé stereoisomery. Nejvhodnější sloučeniny vzorce I mají konfiguraci 1R, 5S a 6S substituovaného karbapenemového jádra a 1'R nebo 1'S konfiguraci postranního 6-(1-hydroxyethyl)ového řetězce. Dále mohou být asymetrické atomy uhlíku v substituentu R³. Vynález zahrnuje sloučeniny, které mají v substituentu R³ konfiguraci R a S.

Vynález se také týká způsobů přípravy sloučenin vzorce I, farmaceutických prostředků, které je obsahují a způsobů léčení zahrnujících podávání uvedených sloučenin a prostředků, kdy je indikován antibiotický účinek.

Terminologie sloučenin této skupiny může být založena na kořenu slova „karbapenem“, což je triviální a jednoduchý způsob nomenklatury (použitý v obecném popisu). Alternativně lze tyto sloučeniny také popsat nomenklaturou podle Chemical Abstracts (bicyklo-nomenklatura), která je vhodnější pro popis jednotli-

vých sloučenin z této skupiny. Proto je v příkladech použito názvosloví Chemical Abstracts.



karbapenemová nomenklatura nomenklatura podle
Chemical Abstracts

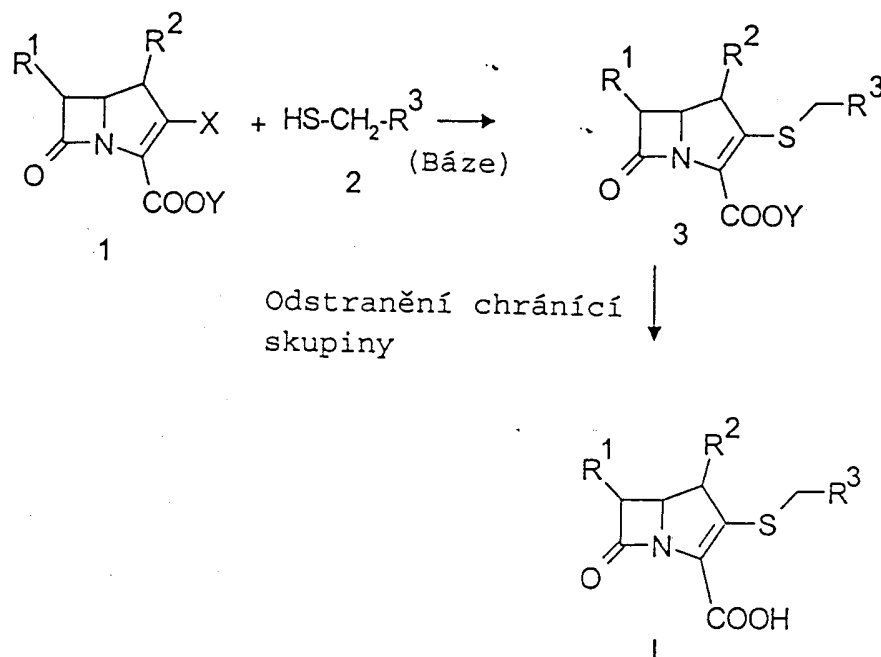
Klasická β -laktamová antibiotika, jako peniciliny nebo cefalosporiny, se stávají částečně neúčinnými při léčení infekčních onemocnění, protože jsou odolná vůči bakteriím. Kromě přirozené odolnosti některých bakterií má řada druhů patogenických mikroorganismů získanou odolnost po dlouhodobém používání antibiotik ve velkém. Tak se stala například většina druhů *Staphylococcus aureus* odolných proti penicilinu a řada gram-negativních bakterií, jako *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* nebo i *Escherichia coli*, získala odolnost proti cefalosporinu.

Proto zde stále existuje potřeba nových antibiotik, zejména antibiotik se širokým spektrem účinku nebo perorálně aktivních antibiotik.

Mezi β -laktamy jsou karbapenemy nejúčinnější skupinou sloučenin. Jsou aktivní i proti většině kmenům, které jsou odolné vůči penicilinu a cefalosporinu. Ale v současnosti používané karbapenemy se podávají parenterálně, protože nemají dostatečnou perorální aktivitu. Nedostatek perorální aktivity je v této oblasti známý a popsán například v článku *Infection* 14, (1986), dodatek 2, strana 115.

Předmětem podle předkládaného vynálezu je tak získání nové skupiny karbapenemových antibiotik s velmi širokým antibakteriálním spektrem a perorální aktivitou.

Sloučeniny výše uvedeného vzorce I se obecně připraví podle následujícího schématu:



Meziprodukt 3 se připraví reakcí výchozí látky 1, která obsahuje odstupující skupinu X, ve které jsou R^1 a R^2 definovány výše, s HS/O- nebo HS/N-acetaly formaldehydu $\text{HS-CH}_2\text{-R}^3$ vhodně v přítomnosti báze, kde R^3 je definována výše.

Kvůli vysoké reaktivitě HS/O- nebo HS/N-acetalů formaldehydu zejména v přítomnosti báze není odstupující skupina X příliš kritickým faktorem. Reakci lze provést se širokou škálou odstupujících skupin X. Příklady takových odstupujících skupin X jsou alkoxykupiny jako methoxykupina, alkylsulfonyloxykupina nebo arylsulfonyloxykupiny jako methylsulfonyloxykupina, trifluormethylsulfonyloxykupina a p-toluensulfonyloxykupina nebo dialkoxyfosfinoyloxykupina nebo diaryloxyfosfinoyloxykupiny jako dimethoxyfosfinoyloxykupina nebo vhodně difenoxylfosfinoyloxykupina.

Příklady způsobů přípravy výchozí látky 1 jsou popsány v článkách Heterocycles 1984, 21, 29-40, nebo Tetrahedron Lett. 1980, 21, 4221-4224.

V procesu $1 \rightarrow 3$ lze použít anorganické nebo organické báze, například uhličitán draselný nebo cesný nebo terciární aminy jako triethylamin a pyridin nebo vhodně stericky bráněné báze, jako diisopropylethylamin a 2,6-dimethylpyridin.

Kvůli vysoké reaktivitě výše uvedených HS/O⁻ nebo HS/N-acetalů formaldehydu je reakční teplota značně rozdílná. Proces $1 \rightarrow 3$ se vhodně provádí při teplotě mezi -70 °C a teplotou místnosti. Vhodná jsou nepolární nebo polární rozpouštědla jako methylenchlorid nebo acetonitril, nebo vhodně N,N-dimethylformamid. Proces $1 \rightarrow 3$ lze také provést za katalýzy fázového přenosu například za použití vody, nepolárního rozpouštědla, jako je chlorid uhličitý nebo methylenchlorid a katalyzátoru fázového přenosu jako je tetrabutylamoniumbromid.

Proces $1 \rightarrow 3$ lze také provést za použití dříve vytvořené soli, vhodně alkalické soli nebo soli alkalické zeminy nebo tetraalkylamoniové soli HS/O⁻ nebo HS/N-acetalů formaldehydu 2. V případě anorganických solí se proces $1 \rightarrow 3$ vhodně provádí bez další báze v polárním rozpouštědle například N,N-dimethylformamidu. Pro rozpustnější tetraalkylamoniové soli je vhodné méně polární rozpouštědlo, jako tetrahydrofuran.

Chránící skupiny Y ve výchozí látce 1 a v meziprojektu 3 jsou snadno odstranitelné zbytky, které jsou známé a běžně používané při organických syntézách. Chránící skupiny tohoto typu lze nalézt např. v knize Gunda I. Georg „The Organic Chemistry of β -Lactams“, VCH Publishers UK, Cambridge, 1993, strany 23-29.

Po odstranění chránící skupiny $3 \rightarrow I$ se získá volná karboxylová kyselina nebo odpovídající anorganická sůl. V některých případech lze zároveň upravit vybraný substituent R³ (během procesu $3 \rightarrow I$). Příkladem takového případu je současná redukce

2-azidoethoxyskupiny R^3 na 2-aminoethoxyskupinu během odstranění chránicí skupiny ze sloučeniny 3 ($Y = p$ -nitrobenzylová skupina) katalytickou hydrogenolýzou.

Předpokladem přípravy sloučeniny strukturního vzorce I je dostupnost odpovídajících HS/O- a HS/N-acetalů formaldehydu 2. Bylo zjištěno, že skupiny jednoduchých HS/O acetalů formaldehydu ($R^3 =$ nesubstituovaná alkoxyskupina) a HS/N-acetalů formaldehydu ($R^3 =$ nesubstituovaná acylaminoskupina), nebyly dosud známy. Proto je předmětem předkládaného vynálezu rovněž příprava nových vhodných derivátů formaldehydu 2.

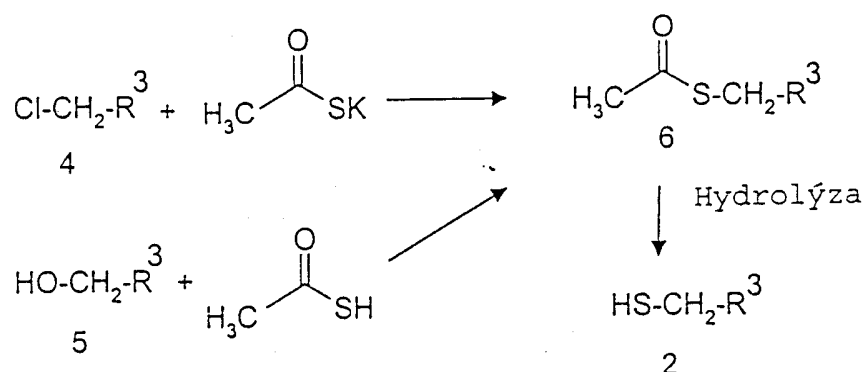
2-Alkoxyalkylthiokarbapenemy jsou popsány evropské patentové přihlášce EP 0 010 317. Připraví se ze známých nesubstituovaných 2-alkoxyalkanthiolů jako výchozích látek. 2-Alkoxymethylthiokarbapenemy ale nejsou touto cestou dostupné, protože potřebné výchozí látky, HS/O-acetaly formaldehydu (2, $R^3 =$ nesubstituovaná alkoxyskupina) obsahující 1 až 6 atomů uhlíku ve své alkoxylové části, jsou třídou sloučenin, které dosud nebyly známy. Skupina těchto látek byla považována za příliš nestálou pro praktické využití (Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, díl E 14a/1, G. Thieme, Stuttgart, N.Y. 1991, strana 793). Tento text mluví proti výše uvedeným 2-alkoxymethanthiolům a proti řešení podle předkládaného vynálezu, které vede k 2-alkoxymethylthiokarbapenem-3-karboxylovým kyselinám.

Přestože byla dříve sloučenina s teplotou varu $52\text{ }^{\circ}\text{C}/2\text{ kPa}$ (15 mm) chybně označena jako methoxymethanthiol (Chem. Zentralbl. 1912, 1192), nezjistili jsme v Chemical Abstracts žádné pozdější zmínky o použití tohoto činidla. Methoxymethanthiol nebyl popsáným postupem dostupný, ale připraví se značně rozdílným způsobem ($4 \rightarrow 6 \rightarrow 2$ nebo $5 \rightarrow 6 \rightarrow 2$). Ve skutečnosti je methoxymethanthiol daleko těkavější než popsaná sloučenina a

má teplotu varu 51 °C při atmosférickém tlaku! Protože nebyl dostupný odpovídající HS/O-acetal formaldehydu, nebyly nikdy připraveny 2-alkoxymethylthiokarbapenemů I (R^3 = methoxyskupina) a proto nebyly popsány v Chemical Abstracts.

Podobně jsou nesubstituované HS/N-acetaly formaldehydu 2 (R^3 = nesubstituovaná acylaminoskupina) neznámou skupinou sloučenin. Protože činidla 2 (R^3 = acylaminoskupina) jsou potřebná pro přípravu acylaminomethylthiokarbapenemů I (R^3 = acylaminoskupina), nejsou tyto sloučeniny dostupné podle dosavadního stavu techniky. Proto nebyly 2-acylaminomethylthiokarbapenemů popsány v Chemical Abstracts.

Nové HS/O- nebo HS/N-acetaly formaldehydu 2 se snadno připraví následujícími postupy:



kde R^3 je definována výše. Výchozí sloučeniny 4 a 5 jsou známé a připraví se známými postupy nebo jsou komerčně dostupné, jako například chlormethylmethylether (4, R^3 = OCH_3) nebo N-hydroxymethylacetamid (5, R^3 = HN-CO-CH_3). Postup 4→6 se vhodně provádí v polárním nebo nepolárním rozpouštědle jako je acetonitril, ether nebo chlorform, při teplotě -70 °C až po teplotu místnosti, reakci 5→6 lze také provést v rozpouštědle, nebo vhodně bez rozpouštědla (za použití přebytku thiooctové kyseliny) při teplotě -30 °C až +60 °C. Alternativně lze místo komerčně dostupného thiooctanu draselného použít jiný thiooctan alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin.

Hydrolytický proces 6→2 lze provést v bázičických nebo kyselých podmínkách například pomocí hydroxidu nebo alkoxidu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, vhodně hydroxidu sodného nebo methoxidu sodného v polárním rozpouštědle jako je voda, acetonitril nebo methylalkohol. Výhodné kyselé podmínky v procesu 6→2 používají silné kyseliny, vhodně chlorovodíkovou kyselinu, v polárním rozpouštědle, jako je voda nebo methylalkohol. Hydrolýza se vhodně provádí při teplotě -30 °C až teplotě místnosti. HS/O- nebo HS/N-acetaly formaldehydu 2 lze izolovat volně nebo jako soli alkalických kovů, kovů alkalických zemin nebo tetraalkylamoniové soli.

Jak už bylo uvedeno, v současnosti používané karbapenemy nemají dostatečnou perorální aktivitu. Perorální aktivita sloučenin vzorce I podle předkládaného vynálezu pochází od nových S/O nebo S/N-acetalů formaldehydu. Podobné deriváty formaldehydu, tj. O/O acetalu formaldehydu, vedly ke zvýšení perorální absorbovatelnosti penicilinu, například jako pivaloyloxymethylestery penicilinu (viz. Merck Index, 11. vydání, 7484, strana 1193). Silný vliv délky můstku substituentu je uveden u cefalosporinů (Journ. Antibiot. 1993, 46, 177), kde byla cílem intenzivního výzkumu biologická dostupnost. Podle této práce je derivát S/S acetalu formaldehydu nejlepší z dalších čtrnácti sloučenin. Bohužel kvůli nepolárnímu charakteru S/S acetalové skupiny byla aktivita proti *Pseudomonas aeruginosa* (inherentní vůči skupině aminothiazolcefalosporinů) značně snížena.

V oblasti karbapenemů byla perorální aktivita také uvedena u derivátů 2-S/S acetalu formaldehydu v evropské patentové přihlášce 0 481 511 A2, která uvádí, že methylenová skupina je vhodná jako můstek mezi dvěma atomy síry (za dosažení perorální aktivity pro tuto skupinu antibiotik).

Nikdy však nebyly zmíněny S/O- nebo N/O-acetaly formaldehydu a nebyla uvedena žádná data o jejich perorální biologické dostupnosti nebo jejich antibakteriální aktivitě. V porovnání s výše uvedenými 2-S/S-acetaly formaldehydu jsou sloučeniny vzorce I podle předkládaného vynálezu polárnější a proto také aktivní proti klinicky důležitým patogenním *Pseudomonas aeruginosa*.

V porovnání s jinými 2-alkoxyalkylthiokarbapenemy nebo 2-acylaminoalkylthiokarbapenemy s větší délkou můstku jejich alkylenové části jsou sloučeniny vzorce I daleko výhodnější kvůli své perorální absorbovatelnosti.

V obecném popisu předkládaného vynálezu je skupina R^1 atom vodíku, hydroxymethylová skupina nebo 1-hydroxyethyllová skupina, R^2 je atom vodíku nebo methylová skupina a R^3 je farmaceuticky upotřebitelná skupina, která se váže ke zbytku molekuly jednoduchou vazbou kyslík-uhlík nebo dusík-uhlík a která je vybrána z množiny, kterou tvoří substituovaná nebo nesubstituovaná alkoxy skupina, alkenyloxyskupina, alkinyloxyskupina, cykloalkoxy skupina, N-heterocyklylová skupina, heterocyklyloxyskupina, heterocyklylkarbonyloxyskupina, heterocyklylthiokarbonyloxyskupina, acyloxyskupina, thioacyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, karbamoyloxyskupina, thiokarbamoyloxyskupina, heterocyklyloxykarbonyloxyskupina, heterocyklyloxythiokarbonyloxyskupina, N-heterocyklylkarbamoyloxyskupina, N-heterocyklylthiokarbamoyloxyskupina, heterocyklylkarbonylaminoskupina, heterocyklylthiokarbonylaminoskupina, heterocyklyloxykarbonylaminoskupina, acylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina, alkoxythiokarbonylaminoskupina, thioacylaminoskupina, N-heterocyklylkarbamoylaminoskupina, N-heterocyklylthiokarbamoylaminoskupina, karbamoylaminoskupina, thiokarbamoylaminoskupina, imidoylaminoskupina, guanidinoskupina, N-heterocyklylalkoxy-

karbonylaminoskupina, N-heterocyklylalkylthiokarbonylaminoskupina a N-sulfonylaminoskupina, kde předchozí alkylová, alkenylová, alkinylová, acylová, thioacylová nebo imidoylová část molekuly obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a heterocyklylový zbytek je monocyklický nebo bicyklický a obsahuje 3 až 10 členů kruhu, z nichž je jeden nebo několik vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, síry a dusíku a kde substituent výše uvedené skupiny R mohou být: alkylová skupina, acylová skupina, thioacylová skupina, heterocyklylová skupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxykupina, hydroxyalkoxykupina, aminoalkoxykupina, amidinoalkoxykupina, guanidinoalkoxykupina, acyloxykupina, heterocyklyloxykupina, alkylheterocyklyloxykupina, hydroxyalkylheterocyklyloxykupina, aminoalkylheterocyklyloxykupina, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina, karbamoyloxykupina, alkylkarbamoyloxykupina, dialkylkarbamoyloxykupina, thiokarbamoylová skupina, alkylthiokarbamoylová skupina, dialkylthiokarbamoylová skupina, thiokarbamoyloxykupina, alkylthiokarbamoyloxykupina, dialkylthiokarbamoyloxykupina, merkaptoskupina, alkylthioskupina, hydroxyalkylthioskupina, aminoalkylthioskupina, monoalkylaminoalkylthioskupina, dialkylaminoalkylthioskupina, amidinoalkylthioskupina, acylthioskupina, heterocyklylthioskupina, alkylheterocyklylthioskupina, hydroxyalkylheterocyklylthioskupina, aminoalkylheterocyklylthioskupina, karbamoylthioskupina, monoalkylkarbamoylthioskupina, dialkylkarbamoylthioskupina, thiokarbamoylthioskupina, alkylthiokarbamoylthioskupina, dialkylkarbamoylthioskupina, aminoskupina, monoalkylaminoskupina, hydroxyalkylaminoskupina, aminoalkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, oxoskupina, oximinoskupina nebo alkyliminoskupina, imidoylaminoskupina, alkylimidoylaminoskupina, dialkylimidoylaminoskupina, tetraalkylamoniová skupina, cykloalkylaminoskupina

na, heterocyklylaminoskupina, alkylheterocyklylaminoskupina, heterocyklylkarbonylaminoskupina, alkylheterocyklylkarbonylaminoskupina, acylaminoskupina, amidinoskupina, monoalkylamidinoskupina, dialkylamidinoskupina, guanidinoskupina, alkylguanidinoskupina, dialkylguanidinoskupina, karbamoylaminoskupina, thiokarbamoylaminoskupina, alkylkarbamoylaminoskupina, thiokarbamoylaminoskupina, alkylthiokarbamoylaminoskupina, nitroskupina, atom chloru, bromu, fluoru, jodu, azidoskupina, kyanoskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, sulfonamido, sulfamoyloxyskupina, alkylsulfamoyloxyskupina, alkylsulfonyloxyskupina nebo sulfoskupina, sulfoxyskupina, karboxamidoskupina, N-monoalkylkarboxamidoskupina, N,N-dialkylkarboxamidoskupina nebo karboxyskupina, kde se substituenty nezávisle na sobě vyskytují jednou nebo několikrát a jejich alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a kde je heterocyklický zbytek monocyklický nebo bicyklický a obsahuje 3 až 10 členů kruhu, z nichž jeden nebo několik je vybrán ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, síry a dusíku.

Výhodnou třídou sloučenin vzorce I jsou sloučeniny, kde R^1 je atom vodíku, hydroxymethylová skupina nebo 1-hydroxyethyllová skupina, R^2 je atom vodíku nebo methylová skupina a R^3 je substituovaná nebo nesubstituovaná alkoxyskupina, heterocyklyloxyskupina, acyloxyskupina, karbamoyloxyskupina, N-heterocyklylová skupina, acylaminoskupina, karbamoylaminoskupina, imidoylamino, kde výše uvedená alkylová skupina, acylová skupina, thioacylová skupina nebo imidoyllová skupina obsahují 1 až 3 atomy uhlíku a heterocyklylová skupina je monocyklická a obsahuje 3 až 6 členů kruhu, ze kterých je jeden nebo více atomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří: atom kyslíku, atom síry a atom dusíku a kde substituenty výše uvedených skupin R mohou být: alkylová skupina, acylová skupina, thioacylová skupina, heterocyklylová skupina, hydroxylová skupina, hy-

droxyalkylová skupina, alkoxyskupina, hydroxyalkoxyskupina, aminoalkoxyskupina, amidinoalkoxyskupina, guanidinoalkoxyskupina, acyloxyskupina, heterocyklyloxyskupina, alkylheterocyklyloxyskupina, hydroxyalkylheterocyklyloxyskupina, aminoalkylheterocyklyloxyskupina, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina, karbamoyloxyskupina, alkylkarbamoyloxyskupina, dialkylkarbamoyloxyskupina, thiokarbamoylová skupina, alkylthiokarbamoylová skupina, dialkylthiokarbamoylová skupina, thiokarbamoyloxyskupina, alkylthiokarbamoyloxyskupina, dialkylthiokarbamoyloxyskupina, merkaptoskupina, alkylthioskupina, hydroxyalkylthioskupina, aminoalkylthioskupina, monoalkylaminoalkylthioskupina, dialkylaminoalkylthioskupina, amidinoalkylthioskupina, acylthioskupina, heterocyklylthioskupina, alkylheterocyklylthioskupina, hydroxyalkylheterocyklylthioskupina, aminoalkylheterocyklylthioskupina, karbamoylthioskupina, monoalkylkarbamoylthioskupina, dialkylkarbamoylthioskupina, thiokarbamoylthioskupina, alkylthiokarbamoylthioskupina, dialkylkarbamoylthioskupina, aminoskupina, monoalkylaminoskupina, hydroxyalkylaminoskupina, aminoalkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, oxoskupina, oximinoskupina, nebo alkyliminoskupina, imidoylaminoskupina, alkylimidoylaminoskupina, dialkylimidoylaminoskupina, tetraalkylamoniová skupina, cykloalkylaminoskupina, heterocyklylaminoskupina, alkylheterocyklylaminoskupina, heterocyklylkarbonylaminoskupina, alkylheterocyklylkarbonylaminoskupina, acylaminoskupina, amidinoskupina, monoalkylamidinoskupina, dialkylamidinoskupina, guanidinoskupina, alkylguanidinoskupina, dialkylguanidinoskupina, karbamoylaminoskupina, thiokarbamoylaminoskupina, alkylkarbamoylaminoskupina, thiokarbamoylaminoskupina, alkylthiokarbamoylaminoskupina, nitroskupina, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, atom jodu, azidoskupina, kyanoskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, sulfonamidosku-

pina, sulfamoyloxyskupina, alkylsulfamoyloxyskupina, alkylsulfonyloxyskupina nebo sulfoskupina, sulfoxyskupina, karboxamidokupina, N-monoalkylkarboxamidokupina, N,N-dialkylkarboxamidokupina nebo karboxyskupina, kde se substituenty nezávisle na sobě, vyskytují jednou nebo několikrát a jejich alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a kde heterocyklická skupina je monocyklická a obsahuje 3 až 6 kruhových atomů, ze kterých je jeden nebo více vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom síry a atom dusíku.

Zvláště výhodnou třídou sloučenin vzorce I podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny, kde R^1 je 1-hydroxyethyllová skupina, R^2 je methylová skupina a R^3 je substituovaná alkoxyskupina, acylaminoskupina, alkylkarbamoylaminoskupina, alkoxykarbamoylaminoskupina, N-heterocyklylová skupina a imidoylaminoskupina, kde výše uvedená alkylová skupina, acylová skupina nebo imidoyllová skupina v molekule obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku a heterocyklylová skupina je monocyklická a obsahuje 3 až 6 kruhových atomů, ze kterých je jeden nebo více vybráno ze skupiny, kterou tvoří: atom kyslíku, atom síry a atom dusíku a kde substituenty výše uvedené skupiny R^3 jsou bazické skupiny, jako je aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, imidoyllová skupina, amidinoskupina a guanidinoskupina. V tomto případě jsou sloučeniny vzorce I podle předkládaného vynálezu velmi polární a mohou existovat ve formě zwitteriontu. Proto jsou tyto sloučeniny zvláště aktivní proti gramnegativním bakteriím včetně *Pseudomonas aeruginosa*.

Výběr sloučenin vzorce I podle předkládaného vynálezu vykazuje vysokou antibakteriální aktivitu při diskovém testu citlivosti po aplikaci 10 mikrogramů při následujících inhibičních průměrech: *Staph. aureus* (9-39 mm), *E. coli* (27-34 mm), *E. cloacae* (23-27 mm) a *Ps. aeruginosa* (13 - 26 mm). Tyto údaje odpovídá-

jí hodnotám klinicky využitelného karbapenemu, jak je popsáno v Journ. Antimicrob. Chemotherapy 24, (1989), Suppl. A, 253.

Proto jsou tato nová antibiotika aktivní proti řadě bakteriálních patogenů, mezi které patří například grampozitivní a gramnegativní bakterie, jako jsou *Stafylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus* a *Pseudomonas aeruginosa*.

Překvapivě bylo zjištěno, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu silně inhibují bakteriální β -laktamázy izolované z *Enterobacter cloacae* a *Escherichia coli*. Dále všechny testované gramnegativní patogeny odolné vůči ceftazidimu byly citlivé ke kombinaci ceftazidimu a sloučeniny podle předkládaného vynálezu. Tyto sloučeniny jsou tedy velmi účinnými inhibitory β -laktamázy. Velmi vysoká aktivita sloučenin vzorce I podle předkládaného vynálezu jako inhibitorů β -laktamázy byla také pozorována u izolovaných bakteriálních enzymů při nitrocefino-vém testu (R. Reimer, Methodicum Chemicum: Antibiotics, Vitamins and Hormons; F. Korte, M. Goto, eds., Thieme, Stuttgart, 1977, str. 11, E. Wasielewski, Arzneimittel, Vol. 4; Chemotherapeutica, část 1, Verlag Chemie, Weinheim 1972).

Representativní sloučeniny vzorce I podle vynálezu vykazují vysokou hladinu v krvi u myší po orální léčbě 25 mg/kg, z čehož plyne, že se sloučeniny absorbují orální cestou.

Předmětem podle předkládaného vynálezu je tedy nová třída karbapenemových antibiotik a inhibitorů β -laktamázy, která je důležitá ve veterinární a humánní medicíně a v neživých systémech. Vysokou a širokospektrou antibakteriální aktivitu a inhibiční účinnost sloučenin podle vynálezu vůči β -laktámáze, společně s jejich orální aktivitou nebylo možné v této míře z poznatků podle dosavadního stavu techniky očekávat.

Nové sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou cennými antimikrobiálními látkami, které jsou aktivní proti většině grampozitivních a gramnegativních patogenů včetně také většiny bakterií, které jsou odolné vůči penicillinu a cefalosporinu a jsou anaerobní.

Vhodnými baktericidy jsou zejména volné kyseliny a zvláště soli alkalických kovů a kovů alkalických zemin nebo zwitterionty těchto sloučenin a mohou se použít pro odstranění patogenů ze zubních a léčebných zařízení pro odstraňování mikroorganismů a pro terapeutické účely v humánní a veterinární medicíně. Pro tento posledně jmenovaný účel se použijí farmaceuticky přijatelné soli, které jsou odborníkům v této oblasti známe a používané při podávání penicilinů a cefalosporinů. Tyto soli se mohou použít společně s farmaceuticky přijatelnými kapalnými a pevnými přísadami za získání vhodných jednotkových dávkovacích forem, jako jsou pilulky, tablety, tobolky, čípky, sirupy, tinktury a podobně, které se mohou připravit pomocí způsobů, které jsou odborníkům v této oblasti známe.

Nové sloučeniny jsou cennými antibiotiky proti většině pathogenních bakterií a použijí se tedy v humánní a veterinární medicíně. Mohou se použít jako antibakteriální léčiva pro léčení infekcí způsobených grampozitivními a gramnegativními bakteriemi, například *Stafylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiela pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella tyfosa*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Bakterium proteus*.

Antibakteriální činidla se mohou dále použít jako přísady do krmiv pro zvířata, například pro konzervaci krmiv a jako desinfekční činidla. Například se mohou použít ve vodných přípravcích v koncentracích 0,1 až 100 dílů antibiotika/milion

dílů roztoku pro zničení a inhibici růstu škodlivých bakterií na léčebném zařízení a jako baktericidy v průmyslových aplikacích, například v barvách založených na vodě a v měkké vodě v papírnách, pro inhibici růstu škodlivých bakterií.

Produkty podle předkládaného vynálezu se mohou použít samotné nebo společně s jinými aktivními složkami mnoha jiných farmaceutických přípravků. Tyto přípravky se mohou použít ve formě tobolek nebo tablet, prášků nebo kapalných roztoků nebo suspenzí nebo tinktur. Mohou se podávat orálně, nitrožilně nebo intramuskulárně.

Prostředky se s výhodou podávají ve formě, která je vhodná pro absorpci prostřednictvím gastrointestinálního traktu. Tablety a tobolky pro orální podávání mohou být v jednotkové dávkovací formě a mohou obsahovat běžné přísady do léčiv, jako jsou pojiva, například sirupy, arabskou gumu, želatinu, sorbitol, nebo polyvinylpyrolidon, plniva, například laktózu, cukr, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin, lubrikanty, například stearát hořečnatý, mastek, polyethylen-glykol nebo siliku, činidla usnadňující rozpad, například škrob nebo přijatelná zvlhčující činidla, jako je laurylsulfát sodný. Tablety mohou být potažené pomocí způsobů, které jsou odborníkům v této oblasti známy. Orální kapalně přípravky mohou být ve formě vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů, tinktur a podobně nebo mohou existovat ve formě suchých produktů, například pro úpravu před podáváním pomocí vody nebo jiných vhodných přísad. Kapalně přípravky tohoto typu mohou obsahovat přísady, které jsou odborníkům v této oblasti známy, jako jsou suspendující činidla, například sorbitolový sirup, methylcelulóza, glukóza/cukerný sirup, želatina, hydroxyethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, gelový stearát hlinitý nebo hydrogenované jedlé oleje, například

mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, estery olejů, propylenglykol nebo ethylalkohol, konzervační látky, například methyl nebo propyl p-hydroxybenzoát nebo kyselinu sorbovou. Čípky obsahují čípkové báze, které jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známe, například kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Přípravky pro injekce mohou být ve formě jednotkové dávky nebo v nádobách obsahujících několik dávek společně s konzervačními látkami. Přípravky mohou být ve formě suspenzí, roztoků nebo emulzí v olejovitých nebo vodných přísadách a mohou obsahovat formulační činidla, jako jsou suspendující činidla, stabilizátory a/nebo dispergační činidla. Alternativně může být aktivní složka v práškové formě vhodné pro přípravu prostředku ve vhodné přísadě těsně před použitím, například ve sterilní vodě prosté pyrogenu.

Přípravky mohou být také ve formě vhodné pro absorpci prostřednictvím nosní sliznice a tkáně jícnu nebo průdušek a mohou být ve formě prášků nebo kapalných sprejů nebo inhalačních prostředků, cucacích bonbónů, ve formě prostředků pro vtírání do krku, a tak dále. Pro léčiva do očí a uší se mohou přípravky použít ve formě jednotlivých tobolek v kapalně nebo polokapalně formě nebo se mohou použít ve formě kapek a tak dále. Formy pro místní aplikaci mohou být připraveny ve vhodném hydrofobním vehikulu jako masti, krémy, vody, prostředky pro potírání, prášky a tak dále.

Přípravky podle předkládaného vynálezu mohou kromě přísad obsahovat další složky, jako jsou stabilizátory, pojiva, anti-oxidanty, konzervační látky, mazadla, suspendující činidla, činidla pro kontrolu viskozity nebo příchutě a podobně.

Přípravky podle předkládaného vynálezu mohou také obsahovat kromě přísad inhibitory enzymů, například cilastatin (Merck Index, 11 vydání 2275), pro zvýšení terapeutického účinku.

Dále mohou přípravky obsahovat jednu nebo více aktivních antibakteriálních složek, aby se dosáhlo širšího antibiotického rozmezí. Příklady těchto dalších aktivních složek jsou antibiotika, s výhodou β -laktamová antibiotika, například peniciliny, jako je Ampicilin nebo Amoxycilin nebo cefalosporiny, jako je Cefalexin, Cefachlor nebo Ceftazidime. S těmito přidanými běžnými β -laktamovými antibiotiky aktivní složka podle předkládaného vynálezu působí jako antibakteriální činidlo a jako inhibitor β -laktamáz.

Pro veterinární účely se mohou přípravky formulovat například jako intramamární přípravky buď v dlouho působícím vehikulu nebo ve vehikulu s rychlým uvolněním. Dávka, která se bude podávat, velice závisí na stavu pacienta, který se má léčit a na jeho hmotnosti a na způsobu a častosti podávání. Obecně bude denní dávka obsahovat asi 10 až 200 mg aktivní složky/kg tělesné hmotnosti pacienta v případě jednoho nebo více podávání za den. Výhodná denní dávka pro dospělého člověka je 20 až 120 mg aktivní složky/kg tělesné hmotnosti.

Přípravky podle předkládaného vynálezu se mohou podávat v různých jednotkových dávkovacích formách, například pevných nebo kapalných dávkovacích formách, které se mohou podávat orálně. Přípravek může obsahovat 0,1 až 99 % aktivní látky na jednotkovou dávku, buď v pevné nebo kapalně formě. Výhodné je rozmezí 10 až 60 %. Přípravky obecně obsahují 15 až 1500 mg aktivní složky, ale obvykle je výhodné použít množství 250 g až 1000 mg na dávku. V případě parenterálního podávání je normál-

ní dávkou čistá sloučenina rozpuštěná ve sterilní vodě nebo ve formě rozpustného prášku, který se může rozpustit.

Příklady, které jsou uvedené dále, ilustrují produkty, postupy, přípravky a způsoby léčení podle předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Methoxymethanthiol

K 7,7 ml 5,2N vodného roztoku hydroxidu sodného (40 mmol) se při 0 °C za míchání přidá 2,40 g (20 mmol) methoxymethylthiolacetátu. Po 30 minutách se k získanému žlutému roztoku přidají 4,0 ml (20 mmol) 5N vodného roztoku chlorovodíku, přičemž se oddělí olejovitá vrstva. Po nasycení vodné vrstvy při 0 °C chloridem sodným se olejová vrstva oddělí, suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a filtrát se destiluje při normálním tlaku a získá se bezbarvá kapalina o teplotě tání 51 °C. NMR-spektrum v deuteriochloroformu 2,0 (t, 1H, J = 12 Hz), 3,4 (s, 3H), 4,8 (d, 2H, J = 12 Hz) ppm.

Alternativně se dvoufázová směs extrahuje deuteriochloroformem. Získaný roztok se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a skladuje se v lednici. Obsahuje čistou sloučeninu uvedenou v názvu (1,17 g, 80 %). Tento roztok se extrahuje 7,5 ml (15 mmol) 2N vodného roztoku hydroxidu sodného a extrakt se okamžitě lyofilizuje ve vysokém vakuu za získání bezbarvého pevného methoxymethylthiolátu sodného.

Příklad 2**2-(Azidoethyloxy)methanthiol**

Ke směsi 2,0 g (23 mmol) 2-azidoethanolu a 0,74 g (8,2 mmol) trioxanu se při $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ zavádí plynný chlorovodík. Po 1,5 hodině pevná látka zkapalní. Po propláchnutí aparatury dusíkem směs obsahuje (2-azidoethyl)chlormethylether. NMR-spektrum v deuteriochloroformu: 3,5 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 5,5 (s, 2H) ppm.

(2-Azidoethyl)chlormethylether (surový produkt, 23 mmol) se při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá k míchající se suspenzi 2,63 g (23 mmol) thiolacetátu draselného v 7,5 ml suchého etheru. Směs se nechá míchat při teplotě místnosti přes noc. Nerozpustné látky se odfiltrují a filtrát se odpaří ve vakuu za získání oranžové kapaliny. Ta se destiluje ve vakuu (0,3 Pa) za použití aparatury pro destilaci na krátké dráze a bezpečnostního štítu. Získá se čistý (2-azidoethoxy)methylthiolacetát o teplotě varu $80 - 90\text{ }^{\circ}\text{C}/0,3\text{ Pa}$ ve formě světle žluté kapaliny ve výtěžku 65 %. NMR-spektrum v deuteriochloroformu: 2,38 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 5,10 (s, 2H) ppm.

K 121 ml (24,2 mmol) 0,20N vodného roztoku hydroxidu sodného se při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ za míchání přikape roztok 848 mg (4,84 mmol) (2-azidoethoxy)methylthiolacetátu v 5 ml tetrahydrofuranu. Získaný roztok se proymje 100 ml etheru a potom se při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ okyselí 19,4 ml 1,0N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové na pH 6. Vodný roztok se dvakrát extrahuje 50 ml etheru. Spojené etherové vrstvy se suší nad sírenem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu (1,7 kPa). Získaný surový produkt se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (200 - 63 μm , 23 g) za eluce směsí hexan-ether (9:1) a získá se bezbarvá sloučenina uvedená v názvu ve výtěžku 47 % po sušení ve vakuu (1,7

kPa). NMR-spektrum v deuteriochloroformu: 2,0 (t, 2H, = 10 Hz), 3,4 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,7 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,8 (d, 2H, J = 10 Hz) ppm.

Příklad 3

(2-Azido-1,1-dimethylethoxy)methanthiol

K míchající se suspenzi 310 mg (13 mmol) hydridu sodného v 5 ml suchého tetrahydrofuranu se při 0 °C přidá roztok 1,15 g (10 mmol) 1-azido-2-methyl-2-propanolu v 2 ml tetrahydrofuranu. Když ustane vyvíjení vodíku, přidají se ke světle žlutému roztoku při 0 °C 3 ml suchého hexamethylfosfortriamidu a 1,14 ml (15 mmol) chlormethylmethyletheru a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do 40 ml 10% vodného roztoku chloridu sodného a extrahuje se dvakrát 150 a 50 ml etheru. Spojené etherové vrstvy se dvakrát promyjí 50 ml 10% chloridu sodného a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Etherová vrstva se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu (1,7 kPa) za získání 1,41 g (89 %) formaldehyd-((2-azido-1,1-dimethylethyl)methylacetalu. NMR-spektrum v deuteriochloroformu: 1,28 (s, 6H), 3,22 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 4,74 (s, 2H) ppm.

K míchajícímu se roztoku 1,35 g (8,47 mmol) formaldehyd-((2-azido-1,1-dimethylethyl)methylacetalu v 5 ml suchého dichlormethanu se při 0 °C přidá 3,64 ml (3,64 mmol) roztoku chloridu boritého. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a získá se roztok (2-azido-1,1-dimethylethyl)chlormethyletheru. NMR-spektrum v deuteriochloroformu: 1,36 (s, 6H), 3,24 (ABkv, 2H), 5,60 (s, 2H) ppm.

K suspenzi 1,28 g (11,3 mmol) práškového pevného thioacetátu draselného v 8 ml suchého dichlormethanu se při 0 °C přidá 8,0

ml výše uvedeného roztoku obsahujícího 1,23 g (7,53 mmol) (2-azido-1,1-dimethylethyl)chlormethyletheru a získaná suspenze se míchá přes noc při teplotě místnosti. Získaná směs se zředí 80 ml dichlormethanu, promyje se třikrát vždy po 30 ml vody a jednou 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu za získání 1,30 g (85 %) surového (2-azido-1,1-dimethylethoxy)methylthiolacetátu. Ten se čistí pomocí kolonové chromatografie na silikagelu (40-60 μ m) za použití směsi hexan-ether (4:1) jako eluentu a získá se 0,81 g (53 %) čistého (2-azido-1,1-dimethylethoxy)methylthiolacetátu ve formě bezbarvé kapaliny. NMR-spectrum v deuterochloroformu: 1,28 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 5,02 (s, 2H).

K míchajícímu se 0,1N roztoku hydroxidu sodného (25 ml, 2,5 mmol) se při 0 °C přidá 102 mg (0,5 mmol) (2-azido-1,1-dimethylethoxy)methylthiolacetátu rozpuštěného v 0,5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 90 minut při teplotě 0 °C. Roztok se promyje 15 ml etheru a potom se při 0 °C okyselí pomocí 1,8 ml (1,8 mmol) 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové na pH 6-7. Roztok se míchá 30 minut při teplotě 0 °C a potom se převede do dělicí nálevky. Po 3 minutách míchání se odebere organická vrstva a vodná vrstva se extrahuje dvakrát vždy 8 ml etheru. Spojené etherové vrstvy se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu (1,7 kPa) a získá se 67 mg (83 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle žluté kapaliny. NMR-spektrum v deuterochloroformu: 1,28 (s, 6H), 2,18 (t, 1H, J = 10 Hz), 3,23 (s, 2H), 4,73 (d, 2H, J = 10 Hz) ppm.

Příklad 4**N-(Merkaptomethyl)acetamid**

13,4 g (0,15 mol) N-(hydroxymethyl)-acetamidu a 14,3 g (0,188 mol) thiolactové kyseliny se 3 dny zahřívá na 40 °C. Výsledná směs se chromatograficky čistí na silikagelu (63 - 200 µm, 700 g) za eluce směsí toluen-ethylacetát 4 : 1 až 1 : 1 za získání čistého krystalického acetamidomethylthiolacetátu (14,2 g, 64 %) o teplotě tání 93 - 94 °C.

1,47 g (10 mmol) Acetamidomethylthiolacetátu se rozpustí v 2,0N chlorovodíku v 1,8 ml suchého methanolu a získaný roztok se 3,5 hodiny udržuje při teplotě místnosti. Roztok se neutralizuje na pH 7 pomocí 2N roztoku methoxidu sodného v 1,8 ml suchého methanolu. Vysrážený chlorid sodný se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (63-200 µm, 30 g) za použití ethylacetátu a získá se 0,70 g (67 %) čisté sloučeniny uvedené v názvu. Ta se udržuje při teplotě -30 °C v atmosféře argonu. NMR-spektrum v deuteriochloroformu: 1,95 (s, 3H), 2,38 (t, 1H, J = 9 Hz), 4,28 (dd, 2H, J = 9 Hz) 6,81 (široký s, 1H) ppm.

Příklad 5**2-Azido-N-(merkaptomethyl)acetamid**

Směs 1,40 g (14 mmol) 2-azido-acetamidu, 1,40 g (14 mmol) 30% vodného (methanolu prostého) formaldehydu a 0,28 ml (0,28 mmol) 1,0N vodného roztoku hydroxidu draselného se 4 hodiny míchá při 0 °C. K reakční směsi se přidá 1,0N vodný roztok chlorovodíku (pH 7) a získaná směs se odpaří ve vakuu. Zbytek se suspenduje v 50 ml ethylacetátu, roztok se suší nad sírnaem hořečnatým, filtruje se a filtrát se odpaří na objem 5 ml. Po

čištění pomocí chromatografie na silikagelu (63-200 μm , 18 g) za eluce ethylacetátem se získá 2-azido-N-(hydroxymethyl)-acetamid ve formě bezbarvého oleje ve výtěžku 90 %. NMR-spektrum v deuteriochloroformu: 3,6 (široký signál, 1H), 4,0 (s, 2H), 4,8 (d, 2H, $J = 6 \text{ Hz}$), 7,3 (široký signál 1H) ppm.

K 650 mg (5 mmol) 2-azido-N-(hydroxymethyl)-acetamidu se při -10°C přidá 635 mg (5 mmol) oxalylchloridu. Po 10 minutách se přestane uvolňovat plyn. Směs se zředí deuteriochloroformem. NMR-spektrum v deuteriochloroformu: 4,1 (s, 2H), 5,2 (d, 2H, $J = 10 \text{ Hz}$), 7,3 (široký signál, 1H) ppm. NMR odpovídá 2-azido-N-(chlormethyl)acetamidu (výtěžek 75 %).

K roztoku surového 2-azido-N-(chlormethyl)-acetamidu (715 mg) v 4 ml deuteriochloroformu se při 0°C přidá 520 mg (4,6 mmol) thioacetátu draselného (520 mg, 4,6 mmol) a suspenze se míchá přes noc při teplotě místnosti. Směs se zředí 50 ml chloroformu a roztok se potom promyje dvakrát vždy 15 ml vody a 10 s-lanky. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu za získání 530 mg nekrytalické pevné látky. Ta se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (63-200 μm) za eluce směsí toluen-ethylacetát (2:1) a získá se 400 mg (56 %) čistého (2-azidoacetamido)methylthiolacetátu. NMR spektrum v deuteriochloroformu: 2,4 (s, 3H), 4,0 (s, 2H), 4,7 (d, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$), 7,2 (široký signál, 1H) ppm.

56 mg (0,28 mmol) čistého (2-azidoacetamido)methylthiolacetátu se rozpustí v 0,6 ml (1,1 mmol) 1,8N chlorovodíku v suchém methanolu a roztok se míchá 6 hodin při teplotě místnosti. Neutralizuje se 0,46 ml (1,03 mmol) 2,2N methoxidu sodného v suchém methanolu (pH 6). Vysrážený chlorid sodný se odfiltruje a filtrát se zředí 0,7 ml perdeuterodimethylsulfoxidu a potom se methanol odpaří ve vakuu (2 kPa) a nakonec ve vysokém

vakuu 0,13 Pa. Perdeuterodimethylsulfoxidový roztok se udržuje při teplotě $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Podle NMR spektroskopie se jedná o sloučeninu uvedenou v názvu (výtěžek 56 %, určeno s 10 μl benzenu jako vnitřním standardem). NMR spektrum v perdeuterodimethylsulfoxidu: 2,9 (široký signál, 1H), 3,95 (s, 2H), 4,38 (dd, 2H), 8,9 (široký signál, 1H) ppm.

Příklad 6

1-Ethyl-4-(merkaptomethyl)piperazin-2,3-dion

K roztoku 2,13 g (15 mmol) 1-ethylpiperazin-2,3-dionu (2,13 g, 15 mmol) v 30% vodném (bez methanolu) formaldehydu (15 mmol) se přidá 150 mg (2,7 mmol) hydroxidu draselného a směs se míchá 7 dní při teplotě $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Neutralizuje se 50 μl 5N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové na pH 7. Směs se odpaří ve vakuu (2 kPa) a potom se suší ve vysokém vakuu 0,13 Pa a získá se 1-ethyl-4-(hydroxymethyl)-piperazin-2,3-dion ve formě bezbarvé pevné látky ve výtěžku 100 %. NMR-spektrum v deuteriochloroformu: 1,15 (široký signál, 1H), 1,15 (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$), 3,47 (kv, 2H, $J = 7\text{ Hz}$), 3,54 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 4,88 (s, 2H) ppm.

K 156 mg (0,906 mmol) 1-ethyl-4-(hydroxymethyl)-piperazin-2,3-dionu se při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá 78 μl (0,906 mmol) oxalylchloridu. Směs se míchá při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2 hodiny. Plyn se přestane uvolňovat po 30 minutách. Reakční směs se suší ve vysokém vakuu a získá se 1-(chlormethyl)-4-ethyl-piperazin-2,3-dion ve výtěžku 100 %. NMR-spektrum v deuteriochloroformu: 1,15 (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$), 3,42 (kv, 2H, $J = 7\text{ Hz}$), 3,65 (široký signál, 4H), 5,30 (s, 2H) ppm.

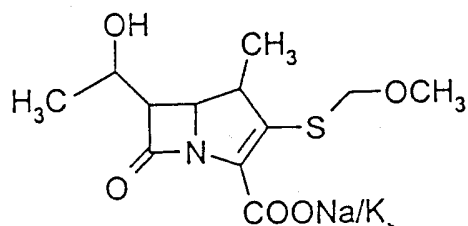
K roztoku surového 1-(chlormethyl)-4-ethyl-piperazin-2,3-dionu (170 mg, 0,9 mmol) v 1 ml deuteriochloroformu se za míchání při

teplotě 0 °C přidá 123 mg (1,08 mmol) pevného thioacetátu draselného. Reakční směs se nechá míchat při teplotě místnosti přes noc. Směs se odstředí a roztok supernatantu se odebere. Zbývající pevná látka (chlorid draselný) se promyje 2 ml deuteriochloroformu a organické roztoky se spojí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (6 g, 63-200 µm) za použití směsi chlorform-methanol (19:1) jako eluentu a získá se 1-(acetylthiomethyl)-4-ethyl-piperazin-2,3-dionu ve formě bílé pevné látky (celkový výtěžek 44 %). NMR-specrum v deuteriochloroformu: 1,22 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 2,44 (s, 3H), 3,48 (kv, 2H, $J = 7$ Hz), 3,4 - 3,7 (m, 4H), 4,95 (s, 2H) ppm.

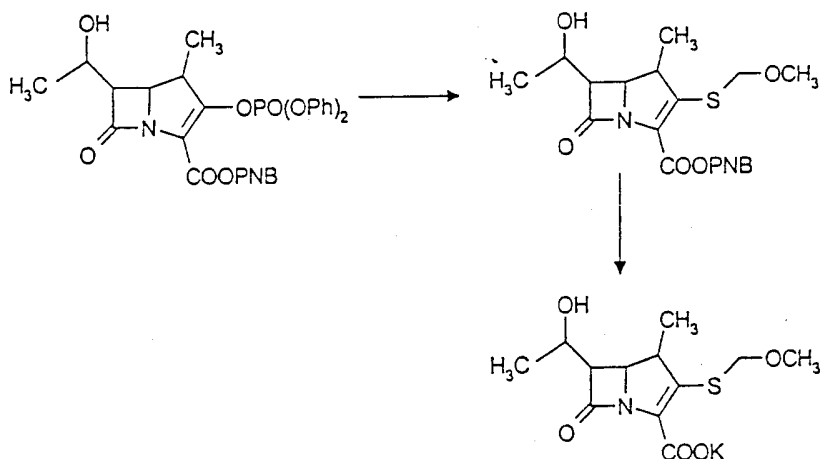
74 mg (0,32 mmol) 1-(Acetylthiomethyl)-4-ethylpiperazin-2,4-dionu se rozpustí v 0,56 ml (1,2 mmol) 1,95N roztoku chlorovodíku v methanolu a roztok se nechá míchat při teplotě místnosti 6 hodin. Směs se neutralizuje při 0 °C 0,54 ml (1,2 mmol) 2,24N roztoku methoxidu sodného v suchém methanolu na pH 6. Vysrážený chlorid sodný se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek se suší ve vakuu při 0,13 Pa. Čistí se pomocí chromatografie na silikagelu (2,0 g, 63 - 200 µm) za eluce směsí chlorform-methanol (19:1) a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bezbarvé pevné látky a ve výtěžku 80 %. NMR-spektrum v deuteriochloroformu: 1,23 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 2,43 (široký signál, 1H) 3,55 (kv, 2H, $J = 7$ Hz), 3,67 (široký s, 4H), 4,60 (široký s, 2H) ppm.

Příklad 7

(4R,5S,6S)-6-((1'R)-hydroxyethyl)-3-(methoxymethylthio)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylát sodný nebo draselný (Ia)



p-Nitrobenzyl-(4R,5S,6S)-6-((1'R)-hydroxyethyl)-3-(methoxymethylthio)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylát



K roztoku 892 mg (1,5 mmol) p-nitrobenzyl-(4R,5R,6S)-3-(difenyloxyfosfinoyloxy)-6-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu v 15 ml suchého dimethylformamidu se při -50 °C přidá roztok 152 mg (1,95 mmol) methoxymethanthiolu v 3 ml deuteriochloroformu a potom 334 µl (1,95 mmol) diisopropylethylaminu. Reakční směs se nechá ohřát na 0 °C. Po 2 hodinách při 0 °C se reakční směs zředí 300 ml ethylacetátu a roztok se nechá 5 minut při teplotě místnosti. Tento roztok se promyje postupně 125 ml 10% vodného roztoku uhličitanu draselného, třikrát 100 ml vody a 100 ml solanky. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (50 g, 63-200 µm) za eluce směsí toluen-ethylacetát (2:1) a (1:1) a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě

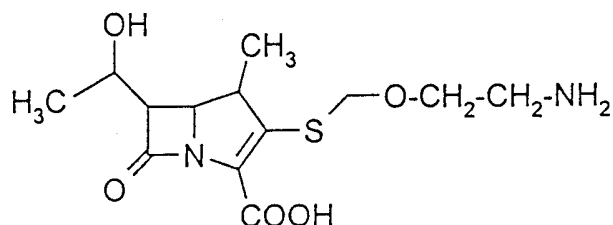
světle žluté nekystalické pevné látky a ve výtěžku 78 %. IČ spektrum v dichlormethanu: 3600, 3050, 2900, 1770, 1710, 1605, 1520, 1345, 1210, 1135, 1080 cm^{-1} .

(4R,5S,6S)-6-((1'R)-hydroxyethyl)-3-(methoxymethylthio)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylát draselný

K 750 mg 10% paladia na uhlí, prehydrogenovaného při 0 °C ve dvoufázové směsi 30 ml ethylacetátu a 85 mg (0,85 mmol) hydrogenuhlíčitanu draselného v 12 ml vody se pomocí stříkačky přidá roztok 479 mg (1,13 mmol) p-nitrobenzyl-(4R,5S,6S)-6-((1'R)-hydroxyethyl)-3-(methoxymethylthio)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu v 10 ml ethylacetátu. Směs se hydrogenuje při normálním tlaku a teplotě 0 °C. Po 70 minutách se absorpce vodíku (70 ml) velmi zpomalí. Přidá se dalších 150 mg katalyzátoru a hydrogenace pokračuje dalších 100 minut. Spotřebuje se dalších 50 ml vodíku. Katalyzátor se odfiltruje, promyje se 5 ml ethylacetátu a 2 ml vody a filtrát se převede do dělicí nálevky. Vodná vrstva se odebere a organická vrstva se extrahuje roztokem 28 mg (0,28 mmol) hydrogenuhlíčitanu draselného v 3 ml vody. Spojené vodné roztoky se evakuují aby se odstranil zbývajících ethylacetát a potom se lyofilizují při teplotě -30 °C a ve vysokém vakuu (0,13 Pa) a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílého prášku ve výtěžku 50 %. UV spektrum ve vodě $\lambda_{\text{max}} = 292 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8000$). NMR spektrum v deuterované vodě (vnitřní standard $\text{Me}_3\text{SiCD}_2\text{CD}_2\text{COONa}$): 1,21 (d, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$), 1,31 (d, 3H, $J = 6 \text{ Hz}$), 3,43 (s, 3H), 3,45 (m, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 4,2 - 4,3 (m, 2H), 4,76 a 5,03 (ABkv, $J = 8 \text{ Hz}$, S- $\text{CH}_2\text{-O}$) ppm.

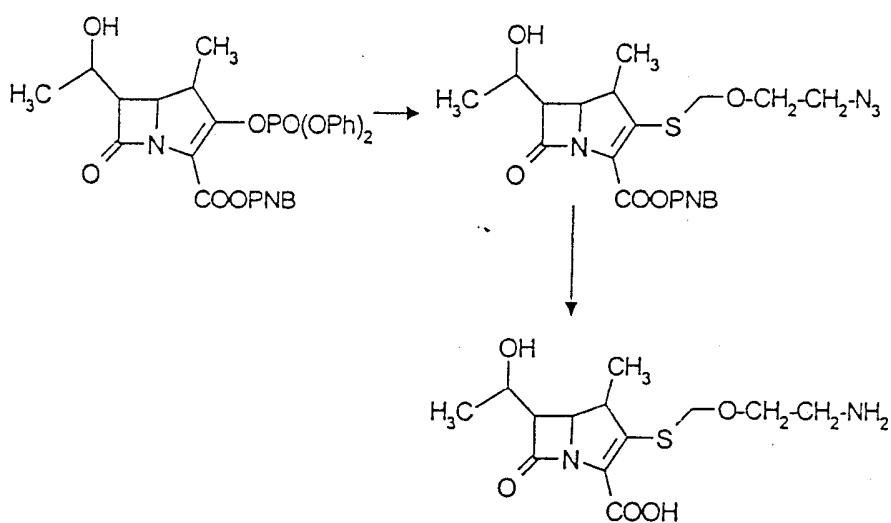
Příklad 8

(4R,5S,6S)-3-((2-Aminoethoxy)methylthio)-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylová kyselina (Ib)



p-Nitrobenzyl-(4R,5S,6S)-3-((2-azidoethoxy)methylthio)-6-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylát

Podle postupu popsaného v příkladu 7, za použití (2-azidoethoxy)methanthiolu, se po čištění pomocí chromatografie za eluce směsí toluenu a ethylacetátu (1:1) připraví p-nitrobenzylester ve výtěžku 80 % ve formě světle žluté nekrytalické pevné látky. IČ spektrum v dichlormethanu: 3600, 3050, 2900, 2100 (N_3), 1770, 1710, 1610, 1520, 1350, 1210, 1140, 1085 cm^{-1} .

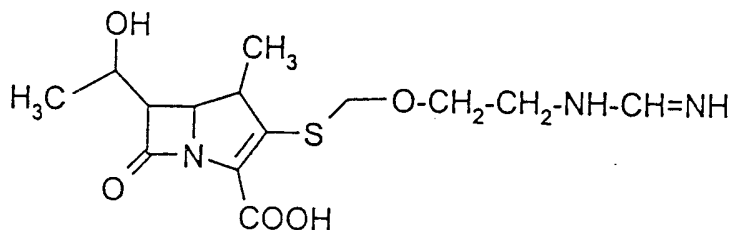


(4R,5S,6S)-3-((2-Aminoethoxy)methylthio)-6-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylová kyselina (forma zwitteriontu)

700 mg 10 % Paladia na uhlí se prehydrogenuje při 0 °C v dvoufázové směsi 30 ml ethylacetátu a 15 ml vody a pomocí stříkačky se při 0 °C přidá 422 mg (0,884 mmol) roztoku p-nitrobenzyl-(4R,5S,6S)-3-((2-azidoéthoxy)methylthio)-6-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylátu v 10 ml ethylacetátu. Po 65 minutách hydrogenolýzy při 0 °C a normálním tlaku se absorpce vodíku (70 ml) zpomalí. Přidá se dalších 100 mg katalyzátoru a hydrogenace pokračuje při 0 °C dalších 75 minut. Absorbuje se dalších 35 ml vodíku. Katalyzátor se odfiltruje, promyje se 5 ml ethylacetátu a 3 ml vody a filtrát se převede do dělicí nálevky. Vodné vrstvy se spojí a organická vrstva se extrahuje 3 ml studené vody. Spojené vodné roztoky se evakuují, aby se z nich odstranil zbytkový ethylacetát a potom se lyofilizují při -30 °C ve vysokém vakuu (0,13 Pa) a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílého prášku e výtěžku 68 %. UV spektrum ve vodě: $\lambda_{\max}$ 292 nm ($E = 8000$). NMR spektrum v deuterované vodě (vnitřní standard $\text{Me}_3\text{SiCD}_2\text{CD}_2\text{COONa}$): 1,21 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 1,30 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 3,23 (m, 2H), 3,48 (dd, 1 H), 3,55 (m, 1 H) 3,70 a 3,93 (2m, 2H), 4,26 (komplexní signál, 2H), 4,78 a 5,17 (ABkv, 2H, $J = 11$ Hz, S-CH₂-O) ppm.

Příklad 9

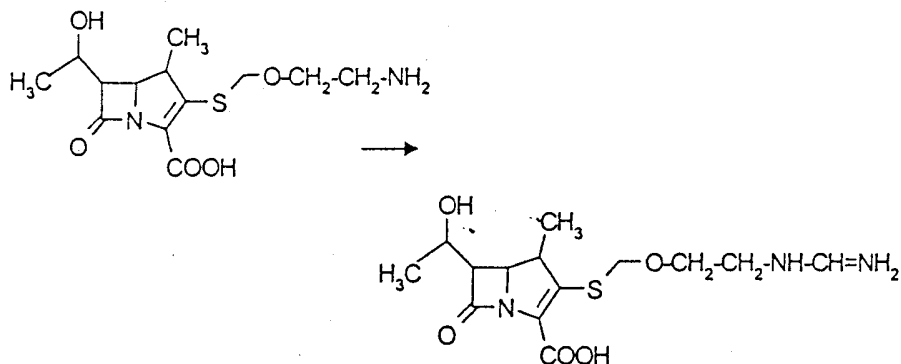
(4R,5S,6S)-3-((2-(Formimidoylamino)ethoxy)methylthio)-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylová kyselina (Ic) (forma zwitteriontu)



K roztoku 4,7 mg (13,8 μmol) (4R,5S,6S)-3-((2-aminoethoxy)methylthio)-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylové kyseliny v 0,18 ml vody se při 0 °C přidá roztok 83 μl (41 μmol) a potom 4,5 mg (41 μmol) pevného hydrochloridu ethylformimidu. Po 30 minutách při 0 °C se přidá dalších 55 μl (28 μmol) 0,5N hydrogenuhličitanu sodného a 3,0 mg (28 μmol) hydrochloridu ethylformimidu (pH 8) a reakční směs se míchá 60 minut při 0 °C. Nakonec se přidá 9 μl (45 μmol) 0,5M roztoku uhličitanu draselného a směs se míchá 30 minut při 0 °C.

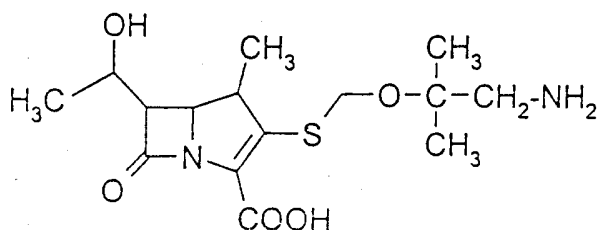
Roztok se čistí při 0 °C pomalou filtrací přes iontoměničovou kolonu obsahující Dowex 50W x 4 (0,5 g, Na^+ -cycle) za použití vody jako eluentu.

Jímá se 12 frakcí (0,5 ml) a zkoumají se pomocí tenkovrstvé chromatografie (reverzní fáze silikagel RP-18, voda-acetonitril (3:1)). Frakce obsahující produkt se spojí a acetonitril se odpaří ve vysokém vakuu. Získaný vodný roztok se lyofilizuje při tlaku 0,13 Pa a získá se sloučenina uvedená v názvu ve výtěžku 31 % ve formě bezbarvé amorfnní pevné látky. UV spektrum ve vodě: $\lambda_{\text{max}} = 292 \text{ nm}$ ($E = 8000$). NMR spektrum v deuterované vodě (vnitřní standard $\text{Me}_3\text{SiCD}_2\text{CD}_2\text{COONa}$): 1,21 (d, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$), 1,30 (d, 3H, $J = 6 \text{ Hz}$), 3,4 - 4,0 (m, 6H), 4,2 - 4,3 (m, 2H), 4,71 a 5,17 (ABkv, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$), 7,8 (d, 1H, $J = 3 \text{ Hz}$).



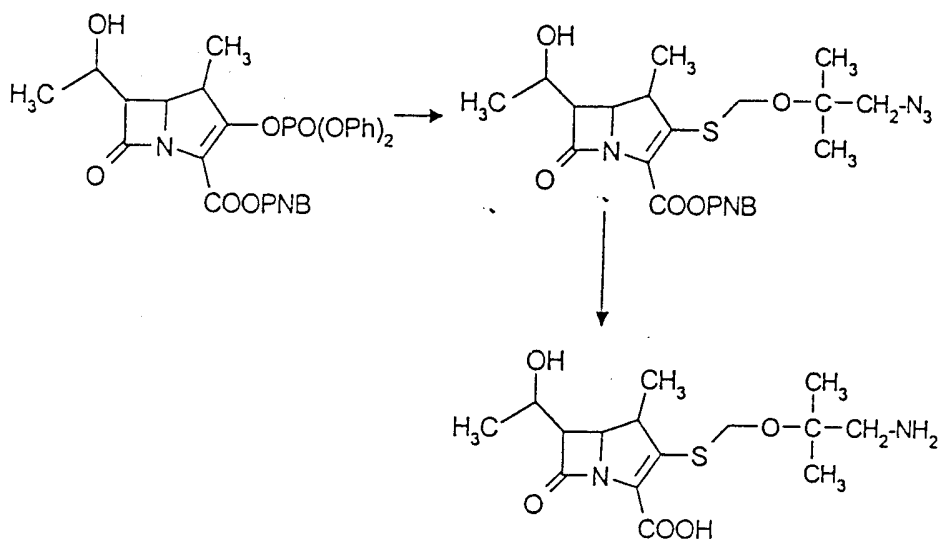
Příklad 10

(4R,5S,6S)-3-((2-Amino-1,1-dimethylethoxy)methylthio)-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylová kyselina (Id)



p-Nitrobenzyl-(4R,5S,6S)-3-((2-azido-1,1-dimethylethoxy)methylthio)-6-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]-hept-2-en-2-karboxylát

Podle postupu popsaném v příkladu 7, za použití (2-azido-1,1-dimethylethoxy)methanthiolu, se po čištění pomocí chromatografie za eluce směsí toluenu a ethylacetátu (2:1) připraví p-nitrobenzylester uvedený v názvu ve výtěžku 72 % ve formě světle žluté nekrytalické pevné látky. IČ spektrum v dichlormethanu: 3600, 3025, 2990, 2105 (N_3), 1775, 1710, 1610, 1525, 1350, 1210, 1135, 1055 cm^{-1} .

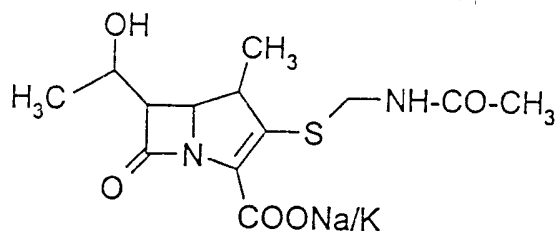


(4R,5S,6S)-3-((2-amino-1,1-dimethylethoxy)methylthio)-6-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylová kyselina (forma zwitteriontu)

Podle postupu popsaného v příkladu 8 se pomocí hydrogenolýzy p-nitrobenzyl-(4R,5S,6S)-3-((2-azido-1,1-dimethyl-ethoxy)methylthio)-6-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]-hept-2-en-2-karboxylátu připraví sloučenina uvedená v názvu ve výtěžku 28 % ve formě bezbarvého lyofilizovaného prášku. UV spektrum ve vodě: $\lambda_{\text{max}} = 292 \text{ nm}$ ($E = 8000$).

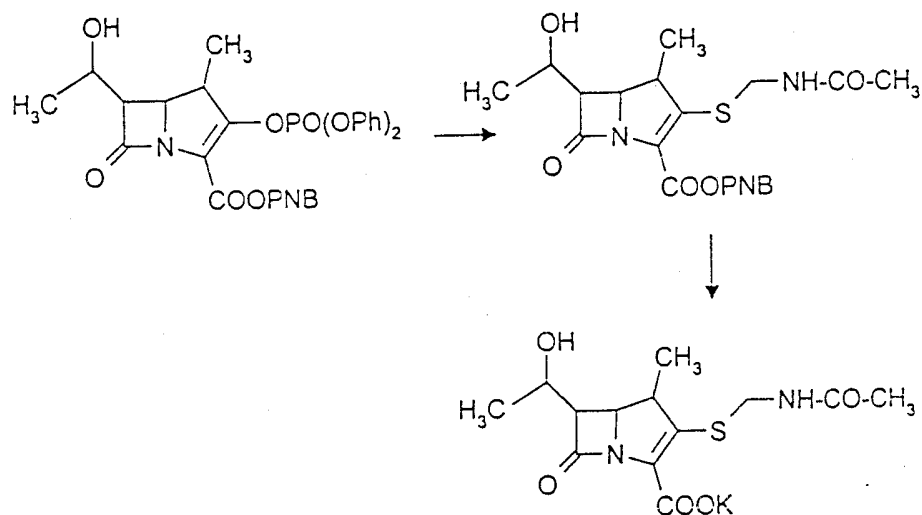
Příklad 11

(4R,5S,6S)-3-(acetamidomethylthio)-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylát sodný nebo draselný (Ie)



p-Nitrobenzyl-(4R,5S,6S)-3-(acetamidomethylthio)-6-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylát

Podle postupu popsaného v příkladu 7, za použití N-(merkaptomethyl)acetamidu, se po čištění pomocí chromatografie za eluce ethylacetátem získá p-nitrobenzylester uvedený v názvu ve výtěžku 36 % ve formě světle žluté nekystalické pevné látky. IČ spektrum v dichlormethanu: 3600 (OH), 3430 (NH), 3050, 2950, 1770 (β -lakt C=O), 1705 (ester C=O) 1675 (amid I), 1605, 1525 (NO_2), 1505 (amid II), 1350 (NO_2), 1210, 1135 cm^{-1} .

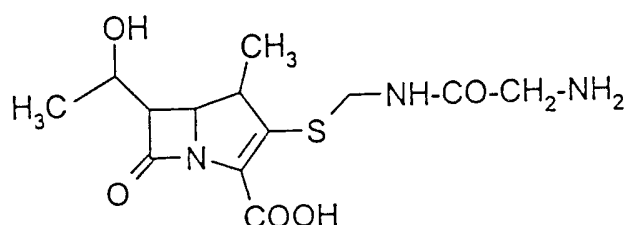


(4R,5S,6S)-3-(acetamidomethylthio)-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylát draselný

Podle postupu popsaného v příkladu 7 se p-nitrobenzylester hydrogenolyzuje a po lyofilizaci se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílého prášku ve výtěžku 54 %. UV-spektrum ve vodě: λ_{max} 294 nm ($\epsilon = 8000$). NMR-spektrum v deuterované vodě (vnitřní standard $\text{Me}_3\text{CD}_2\text{CD}_2\text{COONa}$): 1,31 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 1,30 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 2,01 (s, 3H), 3,42 - 3,48 (2m, 2H), 4,20 - 4,25 (2m, 2H), 4,36 a 4,66 (ABkv, 2H, $J = 14$ Hz, S- CH_2 -N) ppm.

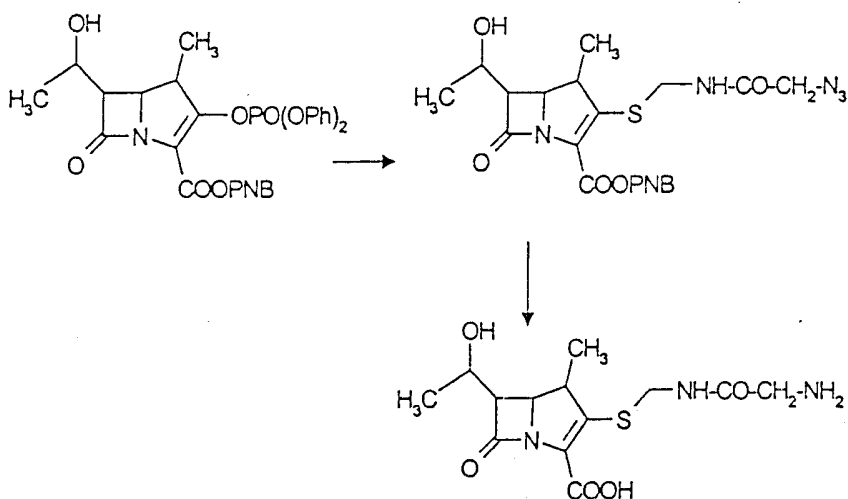
Příklad 12

(4R,5S,6S)-3-((2-Aminoacetamido)methylthio)-6-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylová kyselina (If)



p-Nitrobenzyl-(4R,5S,6S)-3-((2-azidoacetamido)methylthio)-6-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylát

Podle postupu popsaného v příkladu 7, za použití 2-azido-N-(merkaptomethyl)-acetamidu, se po čištění pomocí chromatografie za eluce směsí toluen-ethylacetát (1:1) a ethylacetát připraví p-nitrobenzylester uvedený v názvu ve formě světle žluté nekrystalické pevné látky ve výtěžku 63 %. IČ spektrum v dichlormethanu: 3600 (OH), 2900 (NH), 2100 (N₃), 1770 (β-laktam C=O), 1705 a 1695 (ester a amid I), 1600 (C=C), 1520 (NO₂ a amid II), 1350 NO₂, 1205, 1130 cm⁻¹.

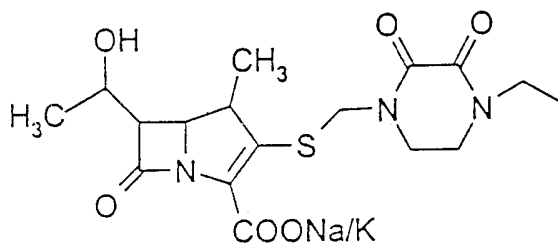


(4R,5S,6S)-3-((2-Aminoacetamido)methylthio)-6-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylic kyselina (forma zwitteriontu)

Podle postupu popsaného v příkladu 8 se p-nitrobenzylester hydrogenolyzuje a poté lyofilizuje a získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě bílého prášku ve výtěžku 53 %. UV-spektrum ve vodě: $\lambda_{\max}$ 292 nm ($E = 8000$). NMR spektrum v deuterované vodě (vnitřní standard $\text{Me}_3\text{CD}_2\text{CD}_2\text{COONa}$): 1,21 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 1,30 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 3,5 (komplexní signál, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,25 (komplexní signál, 2H), 4,41 a 4,72 (ABkv, 2H, $J = 14$ Hz, S-CH₂-N) ppm.

Příklad 13

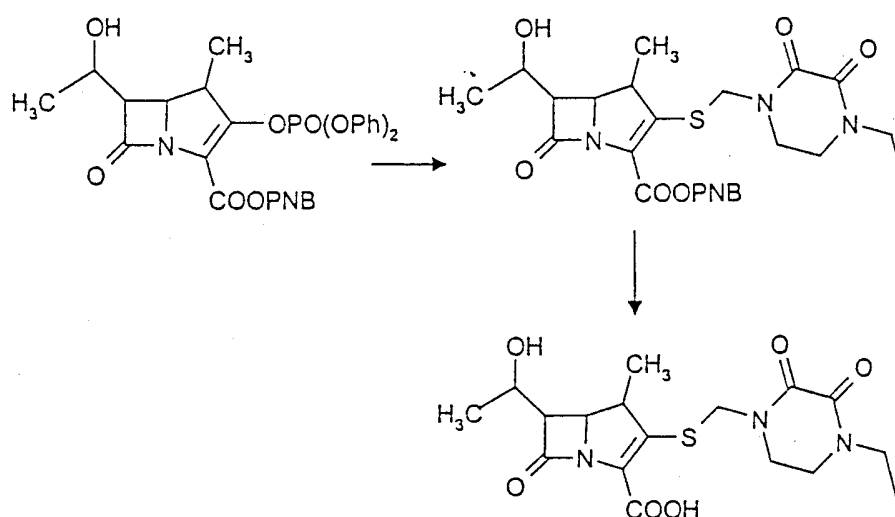
(4R,5S,6S)-3-((2,3-dioxo-4-ethyl-piperaziny)lmethylthio)-6-((1'R)hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylát sodný nebo draselný (Ia)



p-Nitrobenzyl-(4R,5S,6S)-3-((2,3-dioxo-4-ethyl-piperaziny)lmethylthio)-6-((1'R)hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylát

K roztoku 118 mg (0,2 mmol) p-nitrobenzyl-(4R,5R,6S)-3-(difenyloxyfosfinoyloxy)-6-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylátu v 1,5 ml suchého dimethylformamidu se při -50 °C přidá roztok 49 mg (0,26 mmol) 1-ethyl-4-(merkaptomethyl)-piperazin-2,3-dionu v 1,2 ml deuteriochloroformu a potom 44 μl (0,26 mmol) diisopropylethylaminu.

Reakční směs se nechá ohřát na 0 °C. Po 3 hodinách při 0 °C se reakční směs zředí 50 ml ethylacetátu a roztok se nechá 5 minut při teplotě místnosti. Tento roztok se postupně promyje 20 ml 10% vodného roztoku uhličitanu draselného a 20 ml solanky. Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (4 g, 63-200 µm) za eluce směsí chloroform-methanol (9:1) a získá se p-nitrobenzylester uvedený v názvu ve formě světle žluté nekrytalické pevné látky ve výtěžku 89 %. IČ spektrum v dichlormethanu: 3600, 3050, 2900, 1770, 1710, 1685, 1605, 1520, 1345, 1200, 1135 cm⁻¹.



(4R,5S,6S)-3-((2,3-dioxo-4-ethyl-piperaziny)lmethylthio)-6-((1'R)hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylát draselný

K 90 mg 10% palladia na uhlí, prehydrogenovaného při 0 °C ve dvoufázové směsi 4 ml ethylacetátu a 10,6 mg (0,106 mmol) hydrogenuhličitanu draselného ve 3 ml vody, se pomocí stříkačky přidá roztok 76 mg (0,14 mmol) p-nitrobenzyl-(4R,5S,6S)-3-((2,3-dioxo-4-ethylpiperaziny)lmethylthio)-6((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylátu ve 4 ml ethylacetátu. Směs se potom hydrogenuje při

normálním tlaku a 0 °C. Po 70 minutách se absorpce vodíku (10,8 ml) velmi zpomalí. Přidá se dalších 30 mg katalyzátoru a hydrogenace pokračuje dalších 45 minut. Spotřebuje se dalších 6,6 ml vodíku. Katalyzátor se odfiltruje, promyje se 2 ml ethylacetátu a 1 ml vody a filtrát se převede do dělicí nálevky. Vodná vrstva se oddělí a organická vrstva se extrahuje roztokem 3,6 mg (0,036 mmol) hydrogenuhlíčitanu sodného v 1 ml vody. Spojené vodné roztoky se evakuují, aby se odstranil zbytkový ethylacetát a potom se lyofilizují při -30 °C ve vysokém vakuu (013 Pa) a získá se čistá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílého prášku ve výtěžku 65 %. UV-spektrum ve vodě $\lambda_{\max} = 292 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8000$), 222 nm ($\epsilon = 11200$). NMR spektrum v deuterované vodě (vnitřní standard $\text{Me}_3\text{CD}_2\text{CD}_2\text{COONa}$): 1,1 - 1,3 (m, 6H), 1,30 (d, 3H, $J = 6 \text{ Hz}$), 3,50 (m, 6H), 3,4 - 3,8 (m, 8H), 4,18 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,30 a 5,30 (ABkv, 2H, $J = 14 \text{ Hz}$, N-CH₂-S) ppm.

Příklad 14

Biologická aktivita

1. *In vitro* antibakteriální aktivita

Tabulka I ukazuje inhibiční průměr v mm po testování 10 µg reprezentativních antibiotik (výsledky testu na desce). Testy se provádějí ve sterilních polypropylenových miskách (průměr 8,5 cm) obsahujících 10 ml Difco Nutrient Agar. Inhibice se zaznamená po 18 hodinách při 37 °C (inokulum asi 10^5 buněk).

Tabulka I

	Ib	Ic	Ie	If
Staph. aureus DSM 1104	39	39	36	33
Staph. aureus resistant	35	35	32	30
Staph. aureus 25768	28	26	27	25
Staph. aureus Innsbruck	9	8	-	12
Escherichia coli DSM 1103	30	30	32	27

	Ib	Ic	Ie	If
Escherichia coli TEM 1	33	33	34	33
Enterobacter cloacae DSM 30054	26	25	27	23
Enterococcus	21	21	18	20
Pseudomonas aer. DSM 1117	27	25	16	18
Pseudomonas aer. resistant	17	13	-	14

2. β -laktamázová inhibiční aktivita proti izolovaným (prostým buněk) enzymům

Tabulka II ukazuje inhibiční aktivitu reprezentativních sloučenin podle předkládaného vynálezu vůči β -laktamáze (mol na litr), která byla určena nitrocefinovou metodou. Hodnoty IC_{50} se určí v 1 cm UV cele při 37 °C po 15 minutách preinkubace enzymu a inhibitoru.

Tabulka II

IC_{50} (mol/litr)

Sloučenina	Penicillináza z E. coli TEM 1	β -Laktamáza z Enterobacter cloacae
Ia	2×10^{-7}	4×10^{-9}
Ib	$5,5 \times 10^{-7}$	$8,5 \times 10^{-9}$
Ic	3×10^{-7}	6×10^{-9}

3. β -laktamázová inhibiční aktivita proti resistantním bakteriím

Tabulka III ukazuje antibakteriální aktivitu (MIC, μ g na ml) ceftazidimu (CAZ) bez a při inkubaci s reprezentativní sloučeninou Ia (draselná sůl).

Tabulka III

kmen bakterie	enzym	CAZ (μ g/ml)	CAZ + Ia (μ g/ml)
E. cloacae EB 131	Typ 1 Ceph'áza	>64	2+1
K. pneumoniae KL 140	CAZ-áza	>64	2+1
K. pneumoniae KL 141	CAZ-áza	>64	64+0,12
E. coli EC 227	CAZ-áza	>64	0,25+0,5
E. coli EC 228	CAZ-áza	16	1+0,5

kmen bakterie	enzym	CAZ ($\mu\text{g/ml}$)	CAZ + Ia ($\mu\text{g/ml}$)
E. coli EC 225	TEM-5	64	2+0,5

4. Stabilita ve fosfátovém pufru

Tabulka IV ukazuje poločasy rozpadu hydrolýzy (v hodinách) reprezentativních sloučenin ve fyziologickém fosfátovém pufru pH 7,4 a 37 °C, které byly určeny UV metodou.

sloučenina	poločas rozpadu (hodiny)
Ia	50
Ib	50
Ic	35
Id	50
Ie	40
If	16
Ig	42

5. Orální aktivita

Tabulka V ukazuje hladinu v plazmě a poločas rozpadu u myši po orální aplikaci sloučeniny Ia (draselná sůl) podle vynálezu (dávka 25 mg na kg).

Tabulka V

sloučenina	Hladina v plazmě ($\mu\text{g/ml}$) 10 minut po aplikaci	Přibližný poločas rozpadu v séru (min)
Ia	5,6	25

6. Cytotoxicita

Tabulka VI ukazuje cytotoxicitu u *Sacharomyces cerevisiae* reprezentativních sloučenin (1,0 mg) určenou podle agarové difuzní metody. Použijí se sterilní polypropylenové misky o průměru 8,5 cm obsahující 10 ml kvasinek a kvasinkový agar. Cytotoxicita se zaznamená po 16 hodinách inkubace při 30 °C (inokulum asi 10^5) buněk.

Tabulka VI

Sloučenina	Inhibiční průměr (mm)
Ib	0
Ie	0
If	0

Příklad 15

Výroba farmaceutických přípravků

Jednotlivá dávkovací forma se připraví smísením 60 mg (4R,5S,6S)-3-((2-aminoethoxy)methylthio)-((1'R)-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylové kyseliny (Ib) s 20 mg laktózy a 5 mg stearátu hořečnatého a 85 mg směsi se převede do želatinové tobolky č. 3. Podobně, pokud se použije méně nebo více aktivních složek, se mohou připravit jiné dávkové formy a naplnit do želatinových tobolek č. 3. Podobně se mohou také vyrobit větší želatinové tobolky a také stlačené tablety a pilulky. Přípravu farmaceutických přípravků reprezentují následující příklady.

Tableta (pro orální aplikaci)

(4R,5S,6S)-3-((2-Aminoethoxy)methylthio)-((1'R)-hydroxyethyl)4-methyl-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-2-karboxylová kyselina (Ib)	120 mg
Kukuřičný škrob	6 mg
Stearát hořečnatý	232 mg
Hydrogenfosforečnan vápenatý	192 mg
Laktóza	250 mg

Aktivní složka se smísí s hydrogenfosforečnanem vápenatým, laktózou a asi polovičním množstvím kukuřičného škrobu a hrubě se prosije. Suší se ve vysokém vakuu a znovu se prosije přes síto s velikostí oka 1,00 mm (síto č. 16). Přidá se zbytek

kukuřičného škrobu a stearátu hořečnatého a směs se stlačí za získání tablet, kdy každá má hmotnost 800 mg a průměr asi 1,27 mm (0,5 in).

Parenterální roztok

Ampule

(4R,5S,6S)-3-((2-Aminoethoxy)methylthio)-
((1'R)-hydroxyethyl)4-methyl-7-oxo-1-aza-
bicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylová kyselina (Ib) 250 mg
Sterilní voda (přidá se z oddělené ampule pomocí
stříkačky těsně před použitím) 4 ml

Oční roztok

(4R,5S,6S)-3-((2-Aminoethoxy)methylthio)-
((1'R)-hydroxyethyl)4-methyl-7-oxo-1-aza-
bicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylová kyselina (Ib) 50 mg
Hydroxypropylmethylcelulosa 5 mg
Sterilní voda (přidá se z oddělené ampule pomocí
stříkačky těsně před použitím) 1 ml

Ušní roztok

(4R,5S,6S)-3-((2-Aminoethoxy)methylthio)-
((1'R)-hydroxyethyl)4-methyl-7-oxo-1-aza-
bicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylová kyselina (Ib) 50 mg
Benzalkoniumchlorid 0,1 mg
Sterilní voda (přidá se z oddělené ampule pomocí
stříkačky těsně před použitím) 1 ml

Topický krém nebo mast

(4R,5S,6S)-3-((2-Aminoethoxy)methylthio)-
((1'R)-hydroxyethyl)4-methyl-7-oxo-1-aza-
bicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylová kyselina (Ib) 100 mg
Polyethylenglykol 4000 400 mg

Polyethylenglykol 400

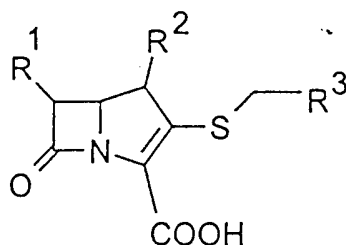
1,0 g

Aktivní složka v přípravku uvedeném výše se může smísit samotná nebo s dalšími biologicky aktivními složkami, například s dalšími antibakteriálními činidly, jako jsou penicilliny nebo cefalosporiny nebo s jinými terapeutickými činidly, jako je probenicid.

Je třeba poznamenat, že popis a příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci a neomezují rozsah předkládaného vynálezu a že odborníkům pracujícím v této oblasti budou zřejmá další provedení spadající do rozsahu předkládaného vynálezu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny strukturního vzorce I



a jejich farmaceuticky přijatelné soli, esterové a amidové deriváty, kde R^1 je atom vodíku, hydroxymethylová skupina nebo 1-hydroxyethylová skupina, R^2 je atom vodíku nebo methylová skupina a R^3 je farmaceuticky přijatelná skupina, která je vázaná ke zbývající části molekuly pomocí jednoduché vazby kyslík-uhlík nebo jednoduché vazby dusík-uhlík a která je vybraná ze skupiny, kterou tvoří substituovaná nebo nesubstituovaná: alkoxyskupina, alkenyloxyskupina, alkinyloxyskupina, cykloalkoxyskupina, N-heterocyklylová skupina, heterocyklyloxyskupina, heterocyklylkarbonyloxyskupina, heterocyklylthiokarbonyloxyskupina, acyloxyskupina, thioacyloxyskupina, alkoxykarbonyloxyskupina, karbamoyloxyskupina, thiokarbamoyloxyskupina, heterocyklyloxykarbonyloxyskupina, heterocyklyloxythiokarbonyloxyskupina, N-heterocyklylkarbamoyloxyskupina, N-heterocyklylthiokarbamoyloxyskupina, heterocyklylkarbonylaminoskupina, heterocyklylthiokarbonylaminoskupina, heterocyklyloxykarbonylaminoskupina, acylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina, alkoxythiokarbonylaminoskupina, thioacyklaminoskupina, N-heterocyklylkarbamoylaminoskupina, N-heterocyklylthiokarbamoylaminoskupina, karbamoylaminoskupina, thiokarbamoylaminoskupina, imidoylaminoskupina, guanidinoskupina, N-heterocyklylalkoxykarbonylaminoskupina, N-heterocyklyl-alkylthiokar-

bonylaminoskupina a N-sulfonylaminoskupina, kde výše uvedená alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, acylová skupina, thioacylová skupina nebo imidoxylová skupina, která je částí molekuly, obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a heterocyklylová skupina je monocyklická nebo bicyklická a obsahuje 3 až 10 atomů v kruhu, ze kterých je jeden nebo více vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom síry a atom dusíku a kde substituenty výše uvedené skupiny R^3 mohou být: alkylová skupina, acylová skupina, thioacylová skupina, heterocyklylová skupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxy skupina, hydroxyalkoxyskupina, aminoalkoxyskupina, amidinoalkoxyskupina, guanidinoalkoxyskupina, acyloxyskupina, heterocyklyloxyskupina, alkylheterocyklyloxyskupina, hydroxyalkylheterocyklyloxyskupina, aminoalkylheterocyklyloxyskupina, karbamoylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarbamoylová skupina, karbamoyloxyskupina, alkylkarbamoyloxyskupina, dialkylkarbamoyloxyskupina, thiokarbamoylová skupina, alkylthiokarbamoylová skupina, dialkylthiokarbamoylová skupina, thiokarbamoyloxyskupina, alkylthiokarbamoyloxyskupina, dialkylthiokarbamoyloxyskupina, merkaptoskupina, alkylthioskupina, hydroxyalkylthioskupina, aminoalkylthioskupina, monoalkylaminoalkylthioskupina, dialkylaminoalkylthioskupina, amidinoalkylthioskupina, acylthioskupina, heterocyklylthioskupina, alkylheterocyklylthioskupina, hydroxyalkylheterocyklylthioskupina, aminoalkylheterocyklylthioskupina, karbamoylthioskupina, monoalkylkarbamoylthioskupina, dialkylkarbamoylthioskupina, thiokarbamoylthioskupina, alkylthiokarbamoylthioskupina, dialkylkarbamoylthioskupina, aminoskupina, monoalkylaminoskupina, hydroxyalkylaminoskupina, aminoalkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, oxoskupina, oximinoskupina nebo alkyliminoskupina, imidoylaminoskupina, alkylimidoylaminoskupina, dialkylimidoylaminoskupina, trialkylamoniová skupina, cykloalkylaminoskupina,

na, heterocyklylaminoskupina, alkylheterocyklylaminoskupina, heterocyklylkarbonylaminoskupina, alkylheterocyklylkarbonylaminoskupina, acylaminoskupina, amidinoskupina, monoalkylamidinoskupina, dialkylamidinoskupina, guanidinoskupina, alkylguanidinoskupina, dialkylguanidinoskupina, karbamoylaminoskupina, thiokarbamoylaminoskupina, alkylkarbamoylaminoskupina, thiokarbamoylaminoskupina, alkylthiokarbamoylaminoskupina, nitroskupina, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, atom jodu, azidoskupina, kyanoskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, sulfonamidoskupina, sulfamoyloxyskupina, alkylsulfamoyloxyskupina, alkylsulfonyloxy nebo sulfoskupina, sulfoxyskupina, karboxamidoskupina, N-monoalkylkarboxamido, N,N-dialkylkarboxamidoskupina nebo karboxyskupina, kde se substituenty nezávisle na sobě vyskytují jednou nebo několikrát a jejich alkylové části obsahují 1 až 6 atomů uhlíku a kde heterocyklická skupina je monocyklická nebo bicyklická a obsahuje 3 až 10 atomů v kruhu, ze kterých je jeden nebo více vybrán ze skupiny, kterou tvoří: atom kyslíku, atom síry a atom dusíku.

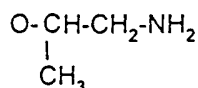
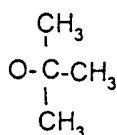
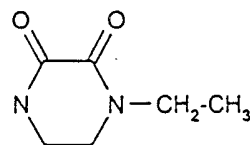
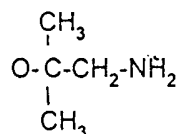
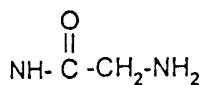
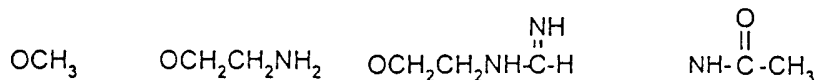
2. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^1 je atom vodíku, hydroxymethylová skupina nebo 1-hydroxyethylová skupina, R^2 je atom vodíku nebo methylová skupina a R^3 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří substituovaná nebo nesubstituovaná alkoxyskupina, heterocyklyloxyskupina, acyloxyskupina, karbamoyloxyskupina, N-heterocyklylová skupina, acylaminoskupina, karbamoylaminoskupina, imidoylaminoskupina, kde výše uvedená alkylová skupina, acylová skupina, thioacylová skupina, nebo imidoyllová skupina, která je částí molekuly, obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku a heterocyklylová skupina je monocyklická a obsahuje 3 až 6 atomů v kruhu, ze kterých je jeden nebo více vybráno ze skupiny, kterou tvoří: atom kyslíku, atom síry a atom dusíku a kde substituenty výše uvedených skupin R^3 mohou být: alkylová

skupina, acylová skupina, thioacylová skupina, heterocyklylová skupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkoxy- skupina, hydroxyalkoxyskupina, aminoalkoxyskupina, amidinoal- koxyskupina, guanidinoalkoxyskupina, acyloxyskupina, hetero- cyklyloxyskupina, alkylheterocyklyloxyskupina, hydroxyalkylhe- terocyklyloxyskupina, aminoalkylheterocyklyloxyskupina, karba- moylová skupina, alkylkarbamoylová skupina, dialkylkarba- moylová skupina, karbamoyloxyskupina, alkylkarbamoyloxyskupi- na, dialkylkarbamoyloxyskupina, thiokarbamoylová skupina, al- kylthiokarbamoylová skupina, dialkylthiokarbamoylová skupina, thiokarbamoyloxyskupina, alkylthiokarbamoyloxyskupina, dial- kylthiokarbamoyloxyskupina, merkaptoskupina, alkylthioskupina, hydroxyalkylthioskupina, aminoalkylthioskupina, monoalkylami- noalkylthioskupina, dialkylaminoalkylthioskupina, amidinoal- kylthioskupina, acylthioskupina, heterocyklylthioskupina, al- kylheterocyklylthioskupina, hydroxyalkylheterocyklylthioskupi- na, aminoalkylheterocyklylthioskupina, karbamoylthioskupina, monoalkylkarbamoylthioskupina, dialkylkarbamoylthioskupina, thiokarbamoylthioskupina, alkylthiokarbamoylthioskupina, dial- kylkarbamoylthioskupina, aminoskupina, monoalkylaminoskupina, hydroxyalkylaminoskupina, aminoalkylaminoskupina, dialkylami- noskupina, oxoskupina, oximinoskupina, nebo alkyliminoskupina, imidoylaminoskupina, alkylimidoylaminoskupina, dialkylimidoyl- aminoskupina, trialkylamoniová skupina, cykloalkylaminosku- pina, heterocyklylaminoskupina, alkylheterocyklylaminoskupina, heterocyklylkarbonylaminoskupina, alkylheterocyklylkarbonyl- aminoskupina, acylaminoskupina, amidinoskupina, monoalkylami- dinoskupina, dialkylamidinoskupina, guanidinoskupina, alkyl- guanidinoskupina, dialkylguanidinoskupina, karbamoylaminosku- pina, thiokarbamoylaminoskupina, alkylkarbamoylaminoskupina, thiokarbamoylaminoskupina, alkylthiokarbamoylaminoskupina, nitroskupina, atom chloru, atom bromu, atom fluoru, atom jodu,

azidoskupina, kyanoskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, sulfonamidoskupina, sulfamoyloxyskupina, alkylsulfamoyloxyskupina, alkylsulfonyloxyskupina nebo sulfo skupina, sulfoxyskupina, karboxamidoskupina, N-monoalkylkarboxamidoskupina, N,N-dialkylkarboxamidoskupina nebo karboxylová skupina, kde se substituenty nezávisle na sobě vyskytují jednou nebo několikrát a jejich alkylové skupiny obsahují 1 až 6 atomů uhlíku a kde heterocyklická skupina je monocyklická a obsahuje 3 až 6 atomů v kruhu, ze kterých je jeden nebo více vybráno ze skupiny, kterou tvoří: atom kyslíku, atom síry a atom dusíku.

3. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^1 je atom vodíku, hydroxymethylová skupina nebo 1-hydroxyethylová skupina, R^2 je atom vodíku nebo methylová skupina a R^3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří: substituovaná alkoxyskupina, acylaminoskupina, N-heterocyklylová skupina a imidoylaminoskupina, kde výše uvedená alkylová skupina, acylová skupina nebo imidoyllová skupina, která je součástí molekuly, obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku a heterocyklylová skupina je monocyklická a obsahuje 3 až 6 členů kruhu, ze kterých je jeden nebo více vybrán ze skupiny, kterou tvoří: atom kyslíku, atom síry a atom dusíku a kde substituenty výše uvedených skupin R^3 jsou bazické skupiny, jako je aminoskupina, alkylaminoskupina, dialkylaminoskupina, imidoylaminoskupina, amidinoskupina a guanidinoskupina, ve kterých alkylová skupina, amidinoskupina a imidoyllová skupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku.

4. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^1 je 1-hydroxyethylová skupina, R^2 je methylová skupina a R^3 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří



5. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje antibakteriálně účinné množství nejméně jedné sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 4 a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo.

6. Způsob přípravy kompozice podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se přidá antibakteriálně účinné množství nejméně jedné sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 4 k farmaceuticky přijatelnému nosiči nebo ředidlu.

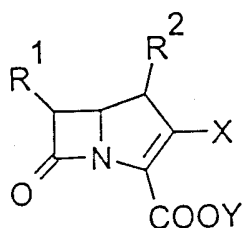
7. Použití nejméně jedné sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 4 pro přípravu farmaceutické kompozice pro inhibici bakterií u pacienta, který takovou léčbu potřebuje.

8. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje účinné množství nejméně jedné sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 4 pro inhibici β -laktamázy, běžné β -laktamové antibiotikum a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo.

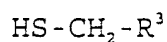
9. Způsob přípravy kompozice podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se přidá účinné množství nejméně jedné sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 4 a běžné β -laktamové antibiotikum k farmaceuticky přijatelnému nosiči nebo ředidlu.

10. Použití nejméně jedné sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 4 a běžného β -laktamového antibiotika pro přípravu farmaceutické kompozice pro inhibici β -laktamázy u pacienta, který takovou léčbu potřebuje.

11. Způsob přípravy sloučeniny podle nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že reaguje sloučenina vzorce

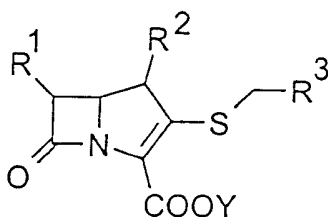


kde R^1 a R^2 jsou definovány podle nároku 1, X je odstupující skupina a Y je běžná skupina chránící karboxylovou skupinu, s thiolem vzorce



nebo jeho organickou nebo anorganickou solí, kde R^3 je definovaná podle nároku 1.

12. Způsob přípravy sloučenin podle nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že se reaguje sloučenina vzorce



s činidlem odstraňujícím chránící skupinu,

kde R^1 , R^2 a R^3 jsou definovány podle nároku 1 a Y je běžná skupina chránící karboxylovou skupinu.