

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2720-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02. 02. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.02.97, 12.09.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/25671, 97/248903**

(33) Země priority: **JP, JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 11. 99**
(Věstník č. 11/99)

(86) PCT číslo: **PCT/JP98/00446**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/34936**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 487/04
A 61 K 31/40

(71) Přihlašovatel:

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

(72) Původce:

Matsui Hiroshi, Nara-shi, JP;
Kasai Masayasu, Yamatokoriyama-shi, JP;

(74) Zástupce:

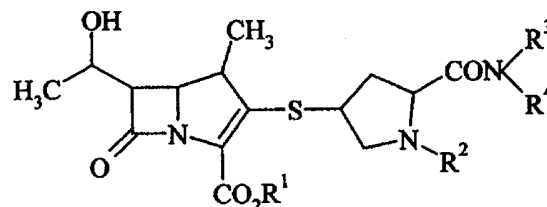
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Karbapenémové sloučeniny, jejich použití
a jejich meziprodukty**

(57) Anotace:

Nové karbapenémové sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli vykazují vynikající absorpci v trávicím traktu a dostatečnou antibakteriální aktivitu proti širokému spektru bakterií. Tyto látky jsou velmi užitečné jako činidla pro profylaxi a léčení různých infekčních nemocí, obzvláště bakteriálního původu jako jsou např. hnisavá onemocnění, infekční nemoci dýchacího aparátu, zánětlivá onemocnění žlučových cest, infekce močových cest u teplokrevných živočichů včetně člověka.



CZ 2720-99 A3

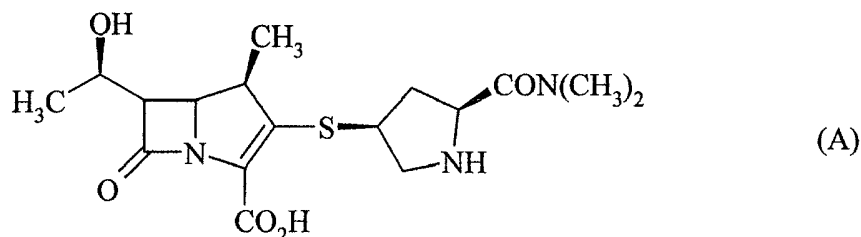
Využití karbapenemových sloučenin a jejich intermediátů

Oblast techniky

Vynález se vztahuje k novým karbapenemovým sloučeninám a jejich farmaceuticky akceptovatelným solím, které jsou užitečné jako činidla pro profylaxi a léčení bakteriálních infekčních nemocí. Přesněji se tento vynález zabývá novými karbapenemovými sloučeninami a jejich farmaceuticky akceptovatelnými solemi, které mají dostatečnou antibakteriální aktivitu a které dovolují orální absorpci; orálními antibakteriálními činidly obsahujícími zmíněné aktivní složky a intermediáty pro přípravu zmíněných karbapenemových sloučenin a jejich solí.

Dosavadní stav techniky

Bylo zjištěno, že mnohé sloučeniny mající karbapenemovou kostru jsou činidla pro léčení infekčních nemocí, přičemž karbapenemové sloučeniny mající vynikající antibakteriální aktivitu



byly uvedeny do praktického používání. Například, karbapenemová sloučenina vzorce (A) byla dána do praxe a používá se v klinických použitích. Tato karbapenemová sloučenina má široké antibakteriální spektrum a silnou antibakteriální aktivitu a netrpí nestabilitou vůči dehydropeptidáze v ledvinách, což bylo považováno za nedostatek konvenčních karbapenemových sloučenin. Vynikající charakteristikou této sloučeniny je to, že může být podávána samotná bez použití stabilizátoru.

Tato karbapenemová sloučenina však vykazuje chabou absorpci z trávicího traktu, což limituje její klinické způsoby podávání pouze na injekční cestu. Orální činidla se podávají snadno a pohodlně ve srovnání s injekcemi a jsou tedy velmi používané v klinickém nasazení. Je zde tedy potřeba vývoje karbapenemových sloučenin pro orální podávání, které by měly silnou antibakteriální aktivitu a široké antibakteriální spektrum a které by vykazovaly vynikající absorpci v trávicím traktu.

Předmětem tohoto vynálezu je tedy zajištění karbapenemové sloučeniny, mající vynikající antibakteriální aktivitu a vykazující vynikající absorpci v trávicím traktu.

Dalším předmětem podle tohoto vynálezu je zajištění použití zmíněné karbapenemové sloučeniny.

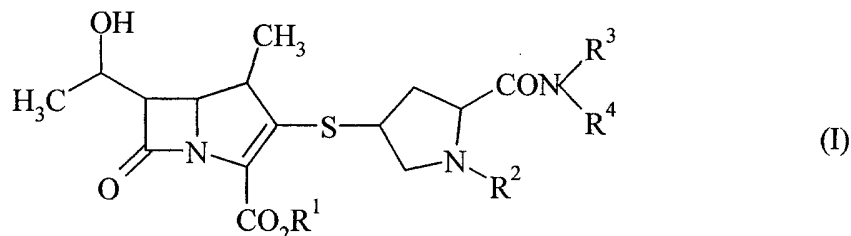
Dalším předmětem tohoto vynálezu je zajištění intermediátů, vhodných pro přípravu zmíněných karbapenemových sloučenin.

Podstata vynálezu

Přihlašovatelé tohoto vynálezu provedli rozsáhlé studie při pokusu dosáhnout výše uvedených předmětů a shledali, že nová karbapenemová sloučenina následujícího obecného vzorce (I) a její farmaceuticky akceptovatelné soli vykazují vynikající absorpci v trávicím traktu, mají dostatečně silnou antibakteriální aktivitu a jsou extrémně užitečné jako orálně podávaná antibakteriální činidla. Dále našli nové intermediáty vhodné pro přípravu zmíněných sloučenin, což vedlo k završení tohoto vynálezu.

Tento vynález tedy zajišťuje následující.

(1) Karbapenemovou sloučeninu obecného vzorce (I)



kde

R^1 a R^2 mohou být stejné nebo různé a každý je modifikující skupina schopná hydrolýzy v řetězci,

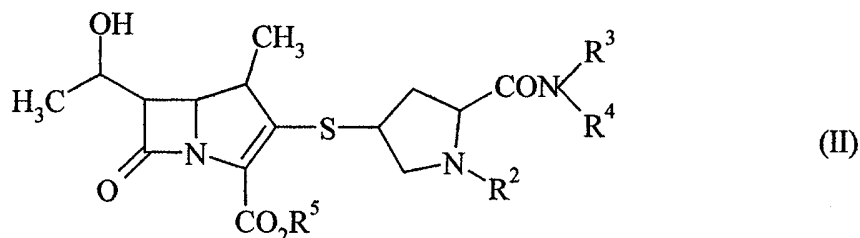
R^3 a R^4 mohou být stejné nebo různé a každý je nižší alkyl nebo

R^3 a R^4 tvoří dohromady cyklický amin s připojeným atomem dusíku, a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli.

(2) Karbapenemovou sloučeninu vzorce (I), kde R^1 a R^2 mohou být stejné nebo různé a každý je modifikující skupina, schopná hydrolýzy v řetězci a R^3 a R^4 mohou být stejné nebo různé a každý je nižší alkyl a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli.

- (3) Karbapenemovou sloučeninu vzorce (I), kde R^2 je 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethyl a R^3 a R^4 jsou každý methyl a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli.
- (4) Karbapenemovou sloučeninu vzorce (I), kde R^1 je pivaloyloxymethyl a R^2 je 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethyl a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli.
- (5) Karbapenemovou sloučeninu vzorce (I), kde R^1 a R^2 je každý pivaloyloxymethyl a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli.
- (6) Karbapenemovou sloučeninu vzorce (I), která je vybrána ze skupiny obsahující:
- pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,
- pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyl)-pyrrolidin-3-ylthiol-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,
- pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát hydrochlorid,
- pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-diethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,
- pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-methylethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,
- pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-(1-pyrrolidinylkarbonyl)-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,
- pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-(1-piperidinylkarbonyl)-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát, a
- pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-(1-azetidinylnokarbonyl)-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,
- a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli.

- (7) Farmaceutický přípravek obsahující karbapenemovou sloučeninu obecného vzorce (I), reprezentovanou vzorcem (I) nebo její farmaceuticky akceptovatelnou sůl jako aktivní složku.
- (8) Antibakteriální činidlo (7), vhodné pro orální podávání.
- (9) Karbapenemovou sloučeninu obecného vzorce (II),



- kde R^2 je modifikující skupina hydrolyzovatelná v řetězci,
 R^3 a R^4 mohou být stejné nebo různé a každá je alkyl nebo
 R^3 a R^4 tvoří dohromady cyklický amin s připojeným dusíkovým atomem
a R^5 je vodíkový atom nebo chráněná karboxylová skupina
a jejich soli.
- (10) Karbapenemovou sloučeninu (9), která je vybrána ze skupiny obsahující
p-nitrobenzyl (1R, 5S, 6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát a
natrium (1R, 5S, 6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát a jejich soli.

Všechny termíny použité v této specifikaci jsou vysvětleny dále.

Modifikující skupina hydrolyzovatelná v řetězci na R^1 a R^2 je s výhodou hydrolyzována v trávicím traktu nebo v krvi a jejím příkladem je případně substituovaný aryl (např. fenyl, tolyl, xylyl, indanyl a pod.), 1-alkanoyloxyalkyl, 1-alkoxykarbonyloxyalkyl, ftalidyl, 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethyl a pod. Obzvláště jsou preferovány 1-alkanoyloxyalkyl, 1-alkoxykarbonyloxyalkyl a 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethyl.

Případně substituovaný aryl je s výhodou nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 3 substituenty, které mohou být stejné nebo různé. Příklady substituentů zahrnují alkyl, mající 1 až 4 uhlíkové atomy jako jsou methyl, ethyl a pod.

Počet uhlíkových atomů alkanoylové skupiny v 1-alkanoyloxyalkylu je s výhodou od 2 do 10, výhodněji od 2 do 7 a může být lineární, větvený nebo cyklický. Počet uhlíkových atomů alkylové skupiny je s výhodou od 1 do 3, výhodněji od 1 do 2.

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

Počet atomů uhlíku v alkoxy skupině 1-alkoxykarbonyloxyalkylu je s výhodou od 1 do 10, výhodněji od 1 do 7 a může být lineární, větvený nebo cyklický. Počet atomů uhlíku alkylové skupiny je s výhodou od 1 do 3, výhodněji 1 nebo 2.

Příkladem 1-alkoxykarbonyloxyalkylu je 1-methoxykarbonyloxyethyl, 1-ethoxykarbonyloxyethyl, 1-n-propoxykarbonyloxyethyl, 1-isopropylkarbonyloxyethyl, 1-n-butyloxykarbonyloxyethyl, 1-sek.butyloxykarbonyloxyethyl, 1-terc.butyloxykarbonyloxyethyl, 1-pentyloxykarbonyloxyethyl a 1-cyklohexylkarbonyloxyethyl.

Nižší alkyl v R^3 a R^4 je lineární nebo větvený alkyl, mající 1 až 6 atomů uhlíku, jehož příklady jsou methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek.butyl, terc.butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, terc.pentyl, hexyl, isohexyl, neoheptyl a pod. Obzvláště preferované jsou methyl, ethyl, propyl a butyl.

Cyklický amin tvořený dohromady R^3 a R^4 s připojeným atomem dusíku je cyklickým aminem, majícím 4 až 6 uhlíkových atomů. Příklady výše zmíněného cyklického aminu zahrnují azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny a pod.

Chráněná karboxylová skupina na R^5 zahrnuje terc.butyl, terc.amyl, benzyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, difenylmethyl, p-nitrofenyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, benzyloxymethyl, methylthiomehtyl, trityl, 2,2,2-trichlorethyl, trimethylsilyl, difenylmethoxybenzensulfonylmethyl, dimethylaminoethyl a pod. Obzvláště preferované jsou p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl a difenylmethyl.

Karbapenemová sloučenina (I) a karbapenemová sloučenina (II) mohou tvořit farmaceuticky akceptovatelné soli.

Poněvadž karbapenemové sloučeniny (I) a (II) mají bazickou skupinu, mohou tvořit adiční soli kyselin. Kyseliny použité pro tvorbu takovýchto solí nemají žádné zvláštní omezení pokud jsou farmaceuticky akceptovatelné. Příklady těchto kyselin zahrnují kyseliny anorganické jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina dusičná, stejně jako kyseliny organické jako třeba kyselina šťavelová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina citronová, kyselina vinná a methansulfonová kyselina a pod.

Mají-li karbapenemové sloučeniny (II) karboxylovou skupinu (to jest když R^5 je vodíkový atom) může se tvořit sůl s karboxylovou skupinou. Příklady takovýchto solí zahrnují soli alkalických kovů (např. sodné, draselné soli a pod.), soli kovů alkalických zemin (např. vápenaté, hořečnaté soli a pod.), soli organických bází (např. triethylaminové soli, dicyklohexylaminové soli, pyridinové soli a pod.).

Preferované příklady karbapenemových sloučenin obecného vzorce (I) a (II) jsou následující:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

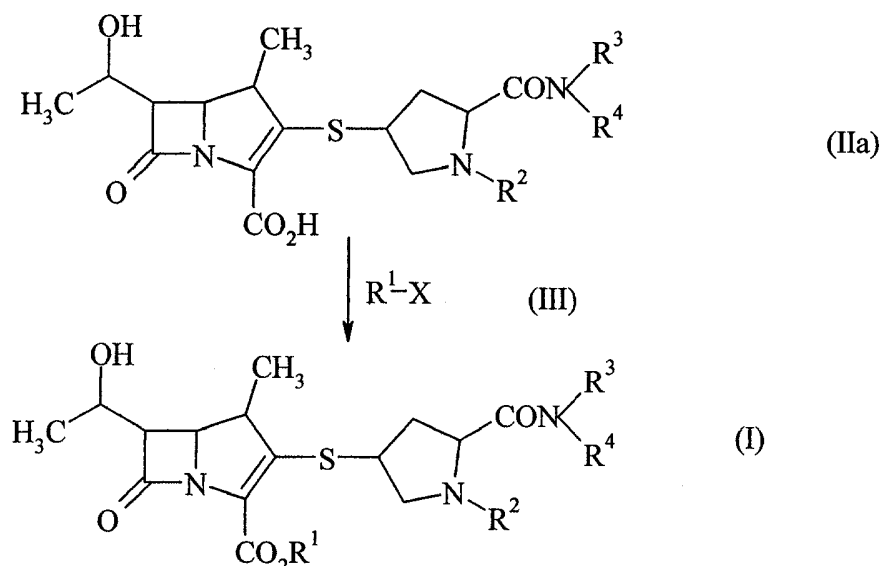
1-ethoxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyl)pyrrolidin-3-ylthiol-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,

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

- (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl) methyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,
- p-nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminonyl-1-pivaloyloxymethyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,
- difenylmethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,
- p-methoxybenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,
- (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylová kyselina,
- pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát hydrochlorid,
- pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-diethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,
- pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-methylethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,
- pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-(1-pyrrolidinylkarbonyl)-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,
- pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-(1-piperidinylkarbonyl)-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát, a
- pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-(1-azetidinylnokarbonyl)-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát, a podobně.

Karbapenemové sloučeniny vzorce (I) a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli a karbapenemové sloučeniny (II) a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli mohou být vyrobeny libovolným z následujících způsobů 1 až 4.

Způsob výroby 1



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou definovány výše a X je odstupující skupina jako třeba halogen (např. chlor, brom a jod), alkansulfonyloxy (např. methansulfonyloxy, ethansulfonyloxy, propansulfonyloxy a butansulfonyloxy), arylsulfonyloxy (např. fenylsulfonyloxy a tolylsulfonyloxy) a pod.

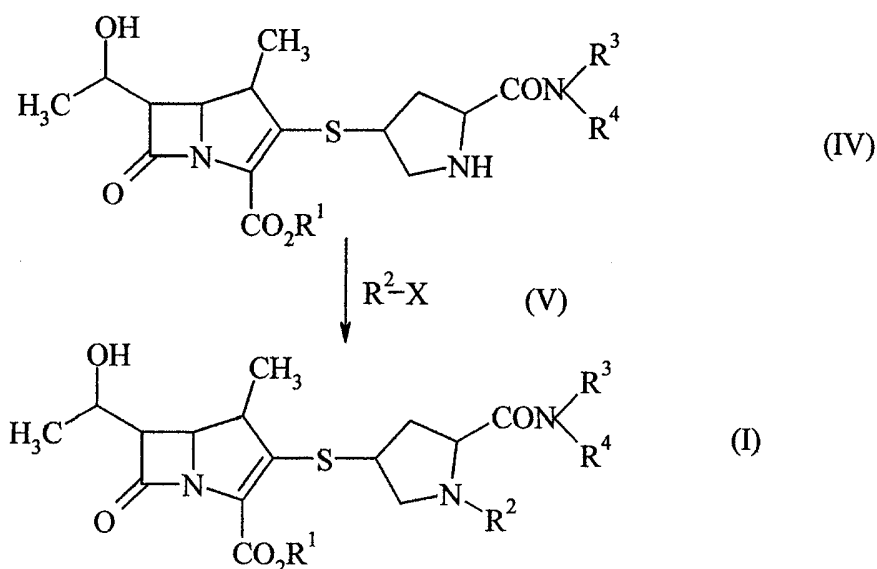
Sloučenina (I) může být získána rozpuštěním sloučeniny (IIa) (sloučenina obecného vzorce II, ve které je R^5 vodíkový atom) v rozpouštědle, které neinterferuje s reakcí (např. dioxan, acetonitril, tetrahydrofuran, chloroform, methylenchlorid, ethylenchlorid, benzen, ethylacetát, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid a jejich směsi) a reakcí sloučeniny s 1 až 5-ti násobným, s výhodou 1 až 2-násobným molárním množstvím sloučeniny (III) v přítomnosti báze.

Použitá báze nepodléhá žádným zvláštním omezením, jde ovšem s výhodou o anorganickou bázi jako třeba hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný a pod., popř. o organickou bázi jako třeba triethylamin a diisopropylethylamin a pod.

Reakční teplota není nějak zvláště omezena, ovšem reakce se s výhodou provádí při relativně nízké teplotě, aby byly potlačeny vedlejší reakce, což je obvykle při -30 až 40 °C, s výhodou při -20 až 0 °C. I když se reakční doba liší v závislosti na reakční teplotě, povaze reagujících látek a pod., obecně je od 30 min do několika hodin.

Kde je to nezbytné, může být sloučenina (IIa) zavedena jako reaktivní intermediát např. ve formě soli alkalického kovu (např. sodná, draselná sůl a pod.), soli kovu alkalických zemin (např. vápenatá sůl), sůl s triethylaminem, s dicyklohexylaminem, s pyridinem a pod. a nechána reagovat se sloučeninou (III).

Způsob výroby 2



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 jsou definovány výše.

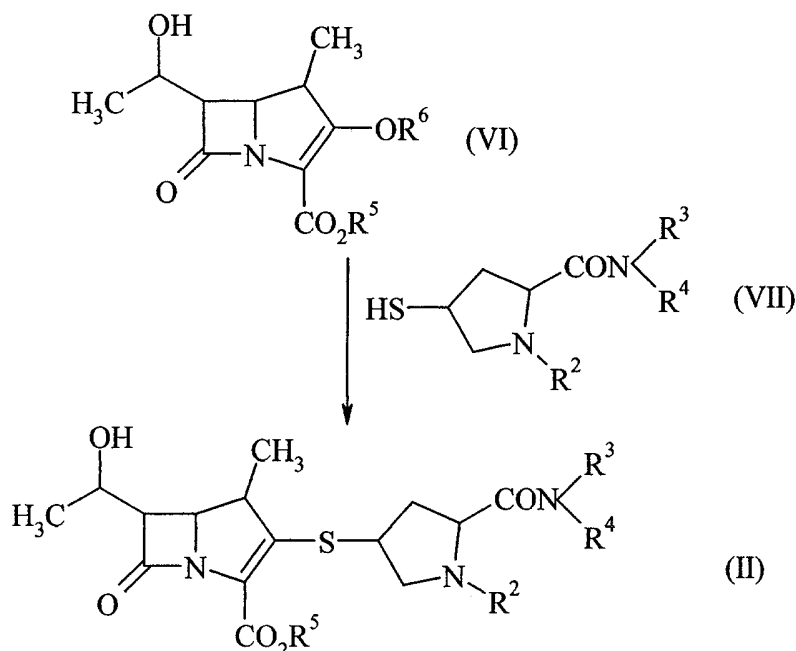
Sloučenina (I) může být získána rozpuštěním sloučeniny (IV) v rozpouštědle, které neinterferuje s reakcí (např. dioxan, acetonitril, tetrahydrofuran, chloroform, methylenchlorid, ethylenchlorid, benzen, ethylacetát, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid a jejich směsi) a reakcí sloučeniny s 1 až 5-ti násobným, s výhodou 1 až 2-násobným molárním množstvím sloučeniny (V). Sloučenina (IV) může být získána reakcí karboxylové kyseliny popsané v Japonské patentové publikaci 233076/1985 a sloučeniny (III) podobným způsobem jaký byl popsán ve Způsobu přípravy 1.

Tato reakce může být také provedena v přítomnosti báze. Použitá báze nepodléhá žádným zvláštním omezením, jde ovšem s výhodou o anorganickou bázi jako třeba hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný a pod., popř. o organickou bázi jako třeba triethylamin a diisopropylethylamin a pod.

Reakční teplota není nějak zvláště omezena, ovšem reakce se s výhodou provádí při relativně nízké teplotě, aby byly potlačeny vedlejší reakce, což je obvykle při -30 až 40 °C,

s výhodou při -20 až 0 °C. I když se reakční doba liší v závislosti na reakční teplotě, povaze reagujících látek a pod., obecně je od 30 min až do několika hodin.

Způsob výroby 3



kde R^2 , R^3 , R^4 a R^5 jsou definovány výše a R^6 je alkansulfonyl jako třeba methansulfonyl, ethansulfonyl, propansulfonyl, butansulfonyl a pod., arylsulfonyl jako třeba fenylsulfonyl, tolylsulfonyl a pod., dialkylfosforyl jako třeba dimethylfosforyl, diethylfosforyl, diisopropylfosforyl, dibutylfosforyl a pod. nebo diarylfosforyl jako třeba difenylfosforyl, ditolylfosforyl a pod.

Sloučenina (II) může být získána rozpuštěním sloučeniny (VI) popsané v Japonské patentové publikaci 12676/1996, v rozpouštědle, které neinterferuje s reakcí (např. dioxan, acetonitril, tetrahydrofuran, chloroform, methylenchlorid, ethylenchlorid, benzen, ethylacetát, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid a jejich směsi) a reakcí sloučeniny s 1 až 5-ti násobným, s výhodou 1 až 3-násobným molárním množstvím sloučeniny (VII) v přítomnosti báze.

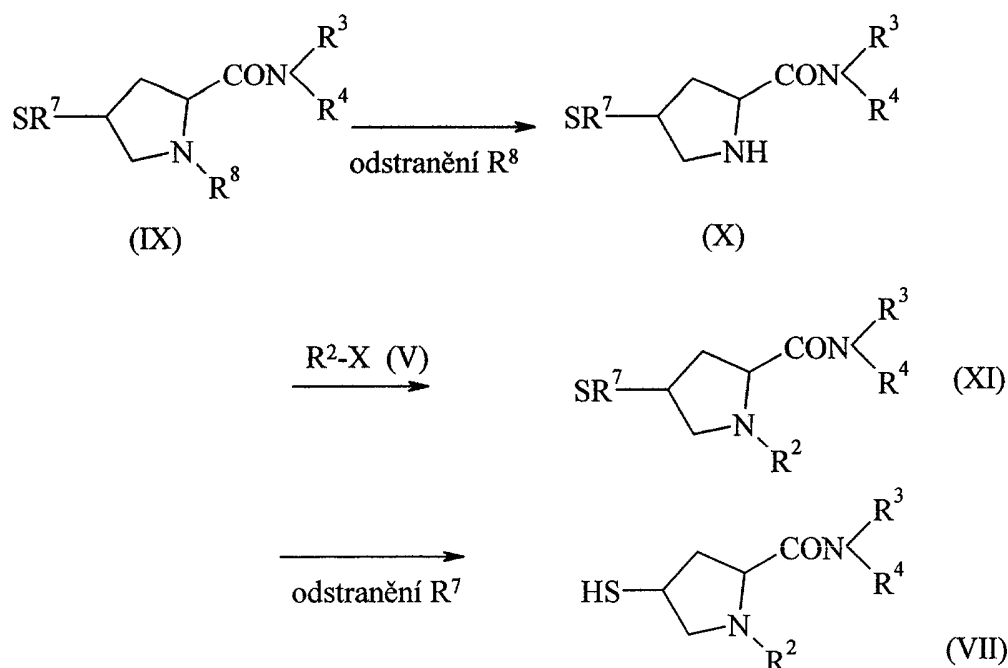
Použitá báze nepodléhá žádným zvláštním omezením, jde ovšem s výhodou o anorganickou bázi jako třeba hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný a pod., popř. o organickou bázi jako třeba triethylamin a diisopropylethylamin a pod.

Reakční teplota není nějak zvláště omezena, ovšem reakce se s výhodou provádí při relativně nízké teplotě, aby byly potlačeny vedlejší reakce, což je obvykle při -30 až 40 °C,

s výhodou při -20 až 0 °C. I když se reakční doba liší v závislosti na reakční teplotě, povaze reagujících látek a pod., obecně je od 30 min až do několika hodin.

Výchozí sloučenina (VII) pro syntézu sloučeniny (II) může být získána následujícím způsobem.

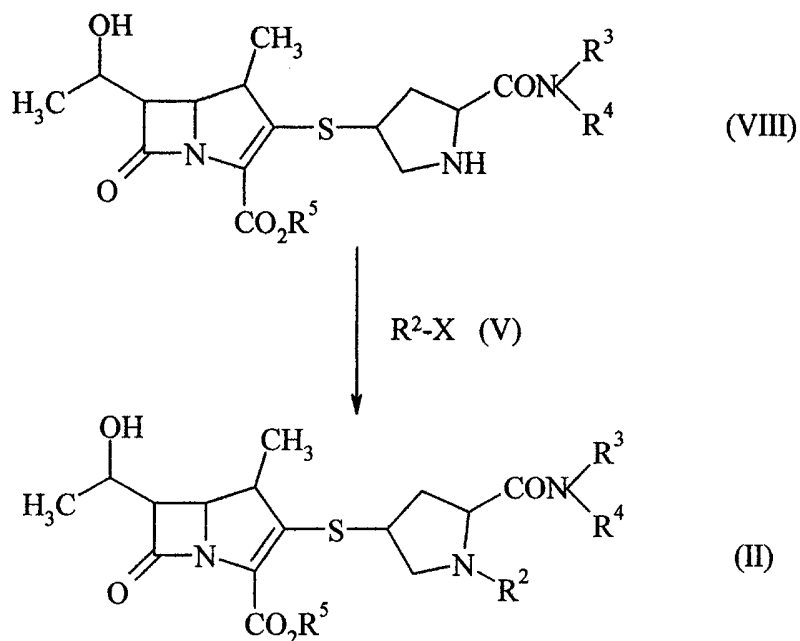
Způsob výroby sloučeniny (VII)



kde R², R³, R⁴ a X jsou definovány výše, R⁷ je chránící skupina thiolu a R⁸ je chránící skupina aminoskupiny.

Sloučenina (VII) může být získána odstraněním R⁸, což je chránící skupina aminu sloučeniny (IX), popsané v Japonské patentové publikaci 233076/1985 a pod, způsobem známým v daném oboru za vzniku sloučeniny (X), dále reakcí sloučeniny (X) a sloučeniny (V) stejným způsobem, jaký byl popsán ve Způsobu přípravy 2 za vzniku sloučeniny (XI) a odstraněním R⁷, což je chránící skupina thiolu opět způsobem známým v oboru. Jako chránící skupiny pro thiol- a aminoskupinu mohou být použity chránící skupiny známé v oboru.

Způsob výroby 4



kde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a X jsou definovány výše.

Sloučenina (II) může být získána reakcí sloučeniny (VIII), popsané v Japonské patentové publikaci 233076/1985 a sloučeniny (V) podobným způsobem, jaký byl popsán ve Způsobu přípravy 2.

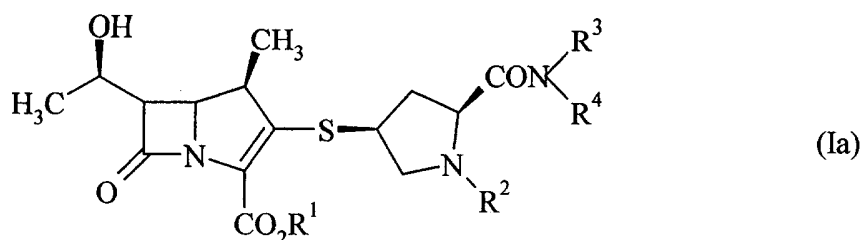
Tak kde je to nezbytné, takto získaná karbapenemová sloučenina (II) může být převedena na derivát karboxylové kyseliny, kde R^5 je vodík tak, že se odstraní chránící skupina karboxylu pomocí známých metod.

Způsoby odstraňování chránící skupiny se liší v závislosti na jejím druhu, ovšem mohou být použity způsoby obecně známé v oboru.

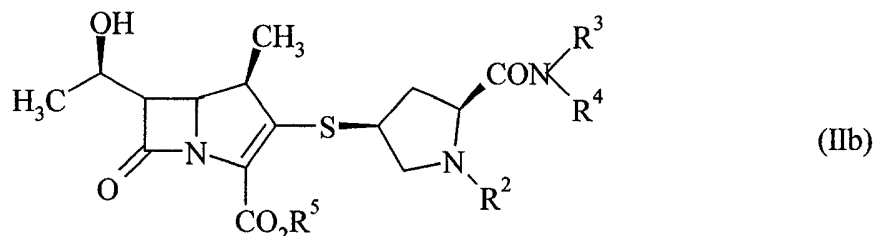
Karbapenemová sloučenina (I) a (II) mohou být čištěny v případě potřeby pomocí konvenčních metod jako jsou krystalizace, preparativní tenkovrstvá chromatografie, sloupcová chromatografie a pod. Alternativně mohou být v případě potřeb čištěny ve formě solí.

Karbapenemové sloučeniny (I) a (II) mohou být převedeny na farmaceuticky akceptovatelné soli pomocí metod známých v oboru.

Sloučeniny (I) a (II) podle tohoto vynálezu mají s výhodou konfiguraci níže uvedeného obecného vzorce (Ia) a (IIb).



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou definovány výše.



kde R^2 , R^3 , R^4 a R^5 jsou definovány výše.

Karbapenemové sloučeniny (I) a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli se rychle absorbují v krvi po orálním podání a jsou metabolizovány na karbapenemové sloučeniny (I), kde R^1 a R^2 jsou vodíkové atomy nebo na jejich farmaceuticky akceptovatelné soli, a vykazují vysokou koncentraci v krvi.

Kromě toho, karbapenemové sloučeniny (I) vykazují po konverzi na farmaceuticky akceptovatelné soli zvýšenou rozpustnost v trávicím traktu, což dále zlepšuje absorpční efekt a tím i absorpční schopnost.

Činidlo pro profylaxi a léčení infekčních nemocí, obsahující sloučeniny (I) nebo jejich farmaceuticky akceptovatelné soli, vykazují vynikající aktivitu při orálním podávání jak již bylo zmíněno dříve, a mohou být obecně podávány jako orální preparáty.

Takovéto činidlo pro profylaxi a léčení infekčních nemocí může být vyrobeno naředěním sloučeniny s farmaceutickým excipientem pomocí známých metod. Příklady vhodných excipientů zahrnují škrob, laktosu, cukr, uhličitán vápenatý, fosforečnan vápenatý a pod.

Kromě toho, toto činidlo pro profylaxi a léčení infekčních nemocí s výhodou zahrnuje organickou kyselinu, čímž je sloučenina (I) a její farmaceuticky akceptovatelná sůl více rozpustná v trávicím traktu, což usnadňuje absorpci sloučeniny do krve.

Organickou kyselinou může být libovolná kyselina pokud je farmaceuticky akceptovatelná a jako příklad lze uvést organické karboxylové kyseliny jako jsou kyselina mléčná, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina jantarová, kyselina jablečná, kyselina šťavelová, kyselina mandlová, kyselina malonová, kyselina benzoová a pod.

Organická kyselina se obecně přidává v množstvích od 0,01 do 20 molů, s výhodou od 0,02 do 2 molů na mol karbapenemové sloučeniny (I) nebo její farmaceuticky akceptovatelné soli.

Kromě toho může toto činidlo pro profylaxi a léčení infekčních nemocí obsahovat podle požadavků další aditiva jako jsou pojiva (např. škrob, arabská guma, karboxymethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa, krystalická celuloza a pod.), lubrikanty (např. stearat hořečnatý, talek a pod.), deintegrátory (např. vápenatá sůl karboxymethylcelulosy, talek a pod.) a pod. Po přidání různých ingrediencí se získaná směs formuluje do dávkové formy vhodné pro orální podávání, jako jsou kapsle, tablety, jemné granule, suché sirupy a pod. pomocí metod známých v oboru za vzniku činidel vhodných pro orální podávání, které jsou pro profylaxi a léčení infekčních nemocí.

Přestože dávka karbapenemové sloučeniny (I) a její farmaceuticky akceptovatelné soli závisí na důvodu podávání, symptomech a dalších faktorech, jako třeba je-li podávána pro léčení zánětlivých nemocí dospělých, je denní dávka kolem 1 až 40 mg/kg hmotnosti těla a je podávána 1 až 4 krát denně.

Zmíněná karbapenemová sloučenina (I) a její farmaceuticky akceptovatelná sůl může být podávána v kombinaci s další antibakteriální látkou, jako jsou antibakteriální léky (např. penicilin, aminoglykosidy, cefalosporiny a pod.) nebo terapeutickým činidlem pro systematické symptomy způsobené bakteriální infekcí (např. antipyretika, analgetika, protizánětlivé léky a pod.).

Vlastnosti a způsoby výroby sloučenin podle tohoto vynálezu jsou popsány pomocí příkladů, které ovšem nejsou limitující pro tento vynález.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

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

(2S,4S)-2-N,N-Dimethylaminokarbonyl-4-merkpto-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin (867 mg) byl rozpuštěn v 11 ml acetonitrilu a byl přikapán roztok p-nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-difenylfosforo-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu (1,5 g) a diisopropylethylaminu (1,05 ml) v 15 ml acetonitrilu pod dusíkovou

atmosférou při teplotě -40 °C až -30 °C. Směs byla míchána při této teplotě jednu hodinu a poté bylo přidáno 200 ml ethylacetátu. Reakční směs byla promyta nasyceným roztokem chloridu sodného (100 ml) a sušena nad Na₂SO₄. Ethylacetát byl odpařen za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn chromatograficky na sloupci silikagelu za vzniku 1,0 g titulní sloučeniny.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,06 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,30-1,80 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,50-4,30 (m, 9H), 2,82 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 5,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,25, 5,50 (ABq, J = 13,5 Hz, 2H), 7,67, 8,22 (ABq, J = 8,5 Hz, 4H).

Příklad 2

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

p-Nitrobenzyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (730 mg) byl rozpuštěn ve směsi 22 ml tetrahydrofuranu a 33 ml 0,1 M fosfátového pufru (pH 7,0) a bylo přidáno 550 mg paladia na uhlíku (10 %). Směs byla hydrogenována 2,5 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zfiltrována přes Celite a takto získaný filtrát byl promyt diethyletherem a zakoncentrován za sníženého tlaku na asi 5 ml. Získaný roztok byl podroben chromatografii na Dia Ion HP-21 (vyráběný Mitsubishi Chemical). Po koncentraci za sníženého tlaku byl zbytek lyofilizován za vzniku 300 mg titulní sloučeniny. IČ (Nujol, cm⁻¹): 3385, 1815, 1750, 1600.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,05 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,20-1,70 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,50-4,20 (m, 9H), 2,81 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 4,40-5,50 (br, 1H).

Příklad 3

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

Natrium (1R, 5S, 6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (500 mg) byl rozpuštěn ve 2,5 ml N,N-dimethylformamidu a směs byla ochlazená na -5 °C. Pak byl přidán pivaloyloxymethyljodid (350 mg) a směs byla míchána při této teplotě 1 h.

Pak bylo přidáno 100 ml ethylacetátu a reakční směs byla promyta 5% roztokem chloridu sodného (100 ml) a sušena nad Na_2SO_4 . Ethylacetát byl odpařen za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn chromatografií na sloupci silikagelu za vzniku 370 mg titulní sloučeniny.

IČ (Nujol, cm^{-1}): 3400, 1820, 1755, 1640.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1,00-1,30 (m, 15H), 1,30-1,80 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,50-4,30 (m, 9H), 2,82 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 5,00 (J = 5,0 Hz, 1H), 5,70, 5,87 (ABq, J = 5,5 Hz, 2H).

Příklad 4

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

(1) Natrium (1R, 5S, 6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonylpyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (580 mg) byl rozpuštěn ve 2,9 ml N,N-dimethylformamidu a směs byla ochlazena na -5°C . Pak byl přidán pivaloyloxymethyljodid (520 mg) a směs byla míchána při této teplotě 1 h. Pak bylo přidáno 150 ml ethylacetátu a reakční směs byla promyta 5% roztokem chloridu sodného (150 ml) a sušena nad Na_2SO_4 . Ethylacetát byl odpařen za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn chromatografií na sloupci za vzniku 350 mg pivaloyloxymethyl (1R, 5S, 6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonylpyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylátu.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1,02-1,30 (m, 15H), 1,30-1,80 (m, 1H), 2,50-4,40 (m, 10H), 2,87 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 4,90-5,10 (m, 1H), 5,70, 5,85 (ABq, J = 6,0 Hz, 2H).

(2) Sloučenina (330 mg) získaná z Příkladu 4(1) byla rozpuštěna v 1,7 ml N,N-dimethylformamidu a směs byla ochlazena na -5°C . Pak byl přidán (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylbromid (190 mg) a 0,11 ml triethylaminu a směs byla míchána při této teplotě další 1,5 h. Pak byl přidán ethylacetát (150 ml) a směs byla promyta 5% roztokem chloridu sodného (100 ml) a vodná vrstva byla extrahována dvakrát s ethylacetátem (150 ml). Ethylacetátové vrstvy byly spojeny a sušeny nad Na_2SO_4 . Ethylacetát byl odpařen za sníženého tlaku a zbytek byl čištěn chromatografií na sloupci silikagelu za vzniku 230 mg titulní sloučeniny.

IČ a NMR spektra se shodovaly se spektry z Příkladu 3.

Příklad 5

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

Pivaloyloxymethyl (1R, 5S, 6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-pyrrolidin-4-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (400 mg) získaný v Příkladu 4(1) a pivaloyloxymethyljodid (290 mg) byly ponechány reagovat stejným způsobem jako v Příkladu 4(2) za vzniku 190 mg titulní sloučeniny.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1,02-1,30 (m, 24H), 1,30-1,80 (m, 1H), 2,50-4,40 (m, 10H), 2,87 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 4,90-5,10 (m, 1H), 5,70, 5,85 (ABq, $J = 6,0$ Hz, 2H).

Příklad 6

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

Pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát (1,49 g), získaný v Příkladu 3, byl rozpuštěn ve 30 ml ethylacetátu a směs byla ochlazena na 5 °C. Byl přidán roztok (0,35 ml) chlorovodíku ve 2-propanolu (8,68 N) a směs byla míchána při této teplotě 15 min. Vzniklé krystaly byly sebrány filtrací a promyty ethylacetátem a poté diethyletherem za vzniku 1,2 g titulní sloučeniny.

IČ (nujol, cm^{-1}): 3355, 1825, 1770, 1740, 1660.

^1H NMR (D_2O) δ ppm: 1,10-1,40 (m, 6H), 1,19 (s, 9H), 1,70-2,10 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,80-3,20 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,30-3,70 (m, 2H), 3,80-4,10 (m, 2H), 4,10-4,50 (m, 5H), 4,80-5,00 (m, 1H), 5,86, 5,96 (ABq, $J = 6,0$ Hz, 2H).

Sloučeniny z Příkladů 7 až 11 byly syntetizovány podobným způsobem jako v příkladech 1 až 5 a byly určeny jejich vlastnosti.

Příklad 7

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

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1,10-1,30 (m, 21H), 1,30-1,80 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,50-4,30 (m, 13H), 3,56 (s, 2H), 5,10 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,66, 5,85 (ABq, $J = 5,5$ Hz, 2H).

Příklad 8

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

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1,10-1,30 (m, 18H), 1,30-1,80 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,50-4,30 (m, 11H), 2,93, 3,03 (s,s, 3H), 3,58 (s, 2H), 5,05 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,68, 5,87 (ABq, $J = 5,5$ Hz, 2H).

Příklad 9

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

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1,00-1,30 (m, 15H), 1,30-1,80 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 2,50-4,30 (m, 13H), 3,58 (s, 2H), 5,07 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,67, 5,83 (ABq, $J = 5,5$ Hz, 2H).

Příklad 10

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

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1,00-1,30 (m, 15H), 1,30-1,80 (m, 7H), 2,03 (s, 3H), 2,50-4,30 (m, 13H), 3,57 (s, 2H), 5,10 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,66, 5,83 (ABq, $J = 5,5$ Hz, 2H).

Příklad 11

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

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1,00-1,30 (m, 15H), 1,30-1,80 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,50-4,50 (m, 15H), 3,57 (s, 2H), 5,05 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 5,68, 5,85 (ABq, $J = 5,5$ Hz, 2H).

Následující sloučeniny byly získány způsobem popsáným v příkladech 1 až 5.

(1) 1-pivaloyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-((3S,SS)-[S-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl- 1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio}-6- [(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

(2) 1-acetoxyethyl (1R,SS,6S)-2-((3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl- 1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio}-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

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

(4) 1-ethoxykarbonyloxyethyl (1R,SS,6S)-2-((3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl- 1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio}-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

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

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

(7) diphenylmethyl (1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl- 1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio}-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

(8) p-methoxybenzyl (1R,5S,6S)-2-((3S,5S)-[5-N,N-dimethylamin-1-(5-methyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio}-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

(9) 1-pivaloyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

(10) 1-acetoxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

(11) 1-isopropoxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-

-1-pivaloyloxymethyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

(12) 1-ethoxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

(13) 1-cyclohexyloxykarbonyloxyethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

(14) (5-methyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

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

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

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

(18) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-(5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-pivaloyloxymethyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát

Byly provedeny následující orální testy za účelem vyjasnění vynikajících vlastností sloučenin podle tohoto vynálezu.

Experimentální příklad 1 (orální absorpční test)

Sloučenina podle tohoto vynálezu (sloučenina z Příkladu 6, 20 mg/kg) byla orálně podána 3 psům (3 na skupinu) a byly měřeny koncentrace hydrolyzované karbapenemové sloučeniny (A) při 0-3, 3-6 a 6-24 h pomocí metody papírového disku, s využitím bakterie *Escherichia coli* NIHJ a živného agaru (Difco). Byla určena procenta regenerace z moči a výsledky jsou shromážděny v Tabulce 1.

Tabulka 1

Testovaná sloučenina	procenta regenerace z moči (%)			
	0-3 h	3-6 h	6-24 h	0-24
Příklad 6	10,3	2,4	0,3	13,0

Experimentální příklad 2 (orální absorpční test)

Sloučenina podle tohoto vynálezu (sloučenina z Příkladu 6, 20 mg/kg) byla orálně podávána psům (3 na skupinu) a byla měřena koncentrace hydrolyzované sloučeniny (A) v plasmě při 0,25 h, 0,5 h, 1,0 h, 2,0 h, 3,0 h, 4,0 h a 6,0 h pomocí metody papírového disku s využitím testovací bakterie *Escherichia coli* NIHJ a živného agaru (Difco). Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 2 a Tabulce 3.

Tabulka 2

Testovaná sloučenina	koncentrace v plasmě (mg/ml)			
	0,25 h	0,5 h	1,0 h	1,5
Příklad 6	5,06	6,56	7,60	7,67

Tabulka 3

Testovaná sloučenina	koncentrace v plasmě (mg/ml)			
	2,0 h	3,0 h	4,0 h	6,0
Příklad 6	5,92	3,68	1,92	0,43

Karbapenemové sloučeniny (I) a jejich farmaceuticky akceptovatelné soli podle tohoto vynálezu vykazují vynikající absorpci z trávicího traktu po orálním podávání a dostatečnou antibakteriální aktivitu proti širokému spektru bakteriálních druhů. Jsou tedy extrémně užitečné jako činidla pro profylaxi a léčení infekčních nemocí, obzvláště bakteriálních infekčních nemocí. Zmíněná činidla pro profylaxi a léčení infekčních nemocí mohou být použita jako činidla pro profylaxi a léčení nemocí způsobených bakteriemi (např. hnisavá onemocnění, infekční nemoci dýchacího aparátu, zánětlivá onemocnění žlučových cest, infekce močových cest a pod.) u teplokrevných živočichů včetně lidí (např. psů, koček, krav, koní, krys, myši a pod.).

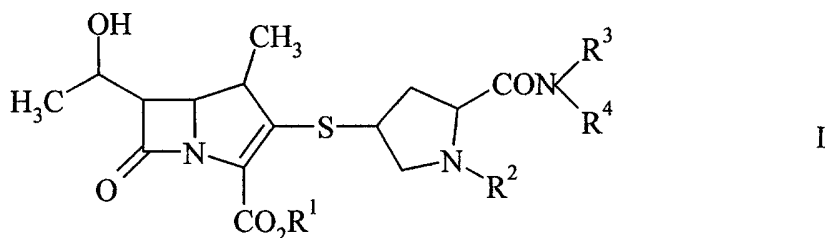
Tento vynález je založen na přihláškách čí. 25671/1997 a 248903/1997 podané v Japonsku, jejichž obsah je zde uveden jako reference.

Průmyslová využitelnost

Vynález se zabývá syntézou karbapenemových sloučenin a jejich farmaceuticky akceptovatelných solí vykazujících vynikající absorpci v trávicím traktu a dostatečnou antibakteriální aktivitu proti širokému spektru bakterií. Tyto látky jsou velmi užitečné jako činidla pro profylaxi a léčení různých infekčních nemocí, obzvláště bakteriálního původu jako jsou např. hnisavá onemocnění, infekční nemoci dýchacího aparátu, zánětlivá onemocnění žlučových cest, infekce močových cest u teplokrevných živočichů včetně člověka.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Karbapenemová sloučenina obecného vzorce I,



kde

R^1 a R^2 mohou být stejné nebo různé a každý je modifikující skupinou, hydrolyzovatelnou v řetězci;

R^3 a R^4 mohou být stejné nebo různé a každý je nižší alkyl nebo

R^3 a R^4 tvoří cyklický amin dohromady s připojeným dusíkovým atomem nebo její farmaceuticky akceptovatelná sůl.

2. Karbapenemová sloučenina podle nároku 1, kde R^1 a R^2 mohou být stejné nebo různé a každý je modifikující skupinou, hydrolyzovatelnou v řetězci a R^3 a R^4 mohou být stejné nebo různé a každý je nižší alkyl nebo její farmaceuticky akceptovatelná sůl.

3. Karbapenemová sloučenina podle nároku 1, kde R^2 je 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethyl a R^3 a R^4 jsou každý methyl nebo její farmaceuticky akceptovatelná sůl.

4. Karbapenemová sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je pivaloyloxymethyl a R^2 je 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethyl nebo její farmaceuticky akceptovatelná sůl.

5. Karbapenemová sloučenina podle nároku 1, kde R^1 a R^2 jsou každý pivaloyloxymethyl nebo její farmaceuticky akceptovatelná sůl.

6. Karbapenemová sloučenina podle nároku 1, vybraná ze skupiny obsahující pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio]-6-[(1R)-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,

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

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-dimethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio}-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát hydrochlorid,

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-diethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio}-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-methylethylaminokarbonyl-1-(5-methyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio}-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-(1-pyrrodinylkarbonyl)-1-(5-methyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio}-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,

pivaloyloxymethyl (1R,SS,SS)-2-[(3S,SS)-[5-(1-piperidinylnokarbonyl)-1-(5-methyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio}-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát, and

pivaloyloxymethyl (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-(1-azetidinylnokarbonyl)-1-(5-methyl-1,3-dioxolen-2-on-4-yl)methyl]pyrrolidin-3-ylthio}-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methylkarbapen-2-em-3-karboxylát,

nebo jejich farmaceuticky akceptovatelná sůl.

7. Antibakteriální činidlo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako aktivní složku karbapenemovou sloučeninu podle nároku 1, reprezentovanou obecným vzorcem I nebo její farmaceuticky akceptovatelnou sůl.

8. Antibakteriální činidlo podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je určené pro orální podávání.