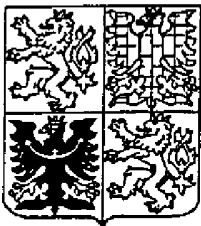


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 1229-96

(13) A3

6(51)

C 07 D 477/14

A 61 K 31/41

(22) 25.10.94

(32) 29.10.93, 01.06.94

(31) 93/9322284, 94/9410929

(33) GB, GB

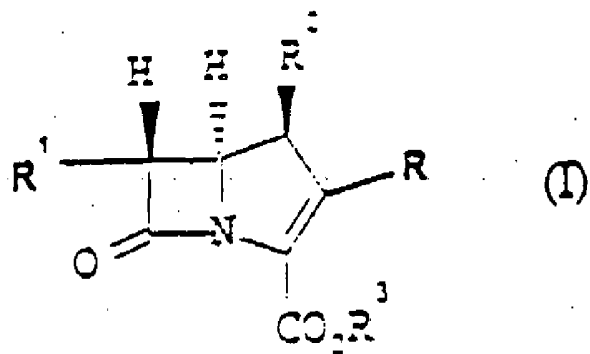
(40) 16.10.96

(71) SMITHKLINE BEECHAM PLC, Middlesex, GB;

(72) Coulton Steven, Surrey, GB;  
Hinks Jeremy David, Surrey, GB;  
Hunt Eric, Surrey, GB;

(54) 2-(Pyrazol-3-yl) karbapenemové deriváty,  
způsob výroby a farmaceutické prostředky s  
jejich obsahem

(57) 2-(Pyrazol-3-yl) karbapenemové deriváty obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený v hlavním nároku, jsou látky s antibakteriálním účinkem, které je možno použít k léčení bakteriálních infekcí u člověka i u jiných živočichů ve formě farmaceutických prostředků, které jsou rovněž součástí řešení. Podstatu vynálezu tvoří také způsob výroby uvedených karbapenemových derivátů.



č.j.	107/227-96
1148606	
Došín	
03. VII. 96	
URAD PROJISLOVNEHO VLASTNICTVA	
Příl.	

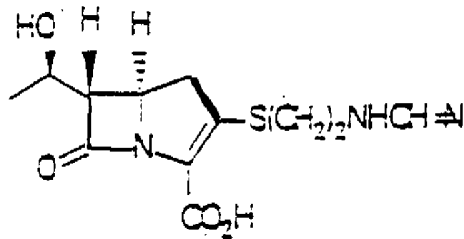
2-(pyrazol-3-yl)karbapenemové deriváty, způsob výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká 2-(pyrazol-3-yl)-karbapenemových derivátů jako antibakteriálních látek, způsobu výroby těchto látek a farmaceutických prostředků pro použití v lidském i veterinárním lékařství, které tyto látky obsahují.

Dosavadní stav techniky

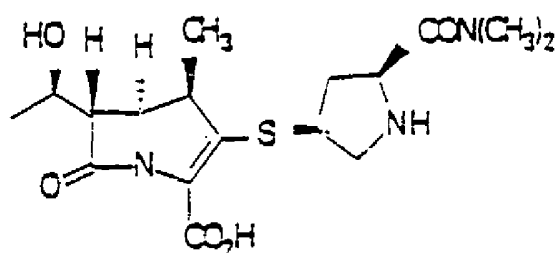
Karbapenemové deriváty, například imipenem vzorce A



(A)

mají široké spektrum antibakteriální účinnosti a současně jde o velmi účinné látky, popsané například v US 3 950 357 a US 4 194 047 (Merck). Tyto karbapenemové deriváty však mohou podléhat hydrolyze působením enzymu dehydropeptidázy-1, DHP-1 z ledvin, čímž dochází k omezení jejich žádoucího účinku. V případě imipenemu je tento problém možno překonat současným podáváním inhibitoru DHP-1.

Stabilita proti působení DHP-1 může být rovněž zvýšena chemickou modifikací karbapenemové skupiny, například zařazením methylové skupiny jako substituentu do polohy beta, například v meropenemu vzorce B



(B)

který byl popsán v publikacích Shih D. H. a další, *Heterocycles*, 1984, 21, 29 a Sunagawa M. a další, *J. Antibiotics*, 1990, 43, 519. V poslední době bylo zjištěno, že je možno v uvedené poloze použít také jakoukoliv aminoalkylovou skupinu, jak je uvedeno v EP 433 759 (Bristol-Meyers Squibb).

Dalším způsobem pro zvýšení stability proti působení DHP-1 je způsob, při němž dochází k substituci karbapenemových derivátů na uhlíkovém atomu v poloze 2, jde například o 2-aryl-, 2-heteroaryl- a 2-heteroaromatické karbapenemové deriváty, které byly popsány v US 4 543 257, US 4 260 627, US 4 962 101, US 4 978 659, EP 14 493, EP 414 489, EP 10 316 a EP 30 032 (Merck), a také o 2-(substituované)methylkarbapenemové deriváty, které byly popsány v publikaci Schmidt a další, *J. Antibiotics*, 41, 1988, 780.

V britském patentovém spisu č. 1 593 524 (Merck and Co.) se popisuje celá řada karbapenemových derivátů s pětičlenným heteroaromatickým kruhem včetně diazolylových a tetrazolylových sloučenin. Avšak v případě pyrazolylových derivátů je heterocyklická část sloučeniny vázána na karbapenemové jádro přes uhlíkový atom v poloze 4.

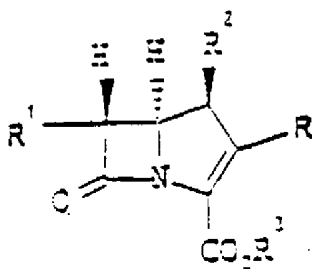
Další strukturální modifikace v poloze 2 zahrnují substituovanou vinylovou skupinu obecného vzorce  $-(R_a)=CHR_b$ , kde například  $R_a$  znamená atom vodíku nebo methyl a  $R_b$  znamená atom vodíku nebo nižší alkyl podle EP 330 108

(Fujisawa) nebo se  $R_a$  a  $R_b$  volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl, aminokarbonyl, nižší alkoxykupina, kyano- skupina, nitroskupina a nižší alkoxykarbonyl podle EP č. 430 037 (Banyu Pharmaceutical CO.). V případě, že molekula neobsahuje methylovou skupinu v poloze 1beta, však tato modifikace patrně vůbec neovlivní stálost molekuly při působení enzymu DHP-I.

Nyní bylo zcela neočekávaně zjištěno, že výhodné jsou také některé další modifikace struktury v poloze 2.

### Podstata vynálezu

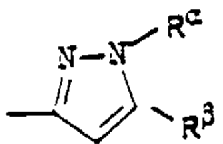
Podstatu vynálezu tvoří 2-(pyrazol-3-yl)karbapenemové deriváty obecného vzorce I



(I)

kde

R znamená skupinu



kde

$R^{\text{alfa}}$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo aryl, popřípadě substituovaný,

$R^{\text{beta}}$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo aryl, popřípadě substituovaný nebo

$R^{\text{alfa}}$  a  $R^{\text{beta}}$  společně tvoří heterocyklický kruh o 5 nebo 6 členech, popřípadě substituovaný a popřípadě obsahující další heteroatomy,

$R^1$  znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem fluoru, hydroxyskupinou, popřípadě chráněnou snadno odštěpitelnou běžně užívanou ochrannou skupinou, nebo aminoskupinou, popřípadě chráněnou snadno odštěpitelnou ochrannou skupinou,

$R^2$  znamená atom vodíku nebo methyl, skupina

$-\text{CO}_2R^3$  znamená karboxylovou skupinu nebo karboxylátový anion nebo v ní skupina  $R^3$  znamená snadno odštěpitelnou ochrannou skupinu na karboxylové skupině.

Sloučeniny obecného vzorce I mají široké spektrum antibakteriální účinnosti a současně mají také velmi dobrou stálost proti působení DHP-1.

Vhodné alkylové skupiny o 1 až 6 atomech uhlíku ve významu symbolů  $R^{\text{alfa}}$  a  $R^{\text{beta}}$  jsou například alkylové skupiny s uvedeným počtem uhlíkových atomů s přímým i rozvětveným řetězcem, jako methyl, ethyl, n-propyl a isopropyl, výhodný je zejména ethyl a methyl.

Jako příklady skupin  $R^{\text{alfa}}$  a  $R^{\text{beta}}$  v tomto významu je možno uvést zejména případy, v nichž obě uvedené skupiny znamenají methyl nebo ethyl, ve zvláště výhodném provedení  $R^{\text{alfa}}$  znamená ethyl a  $R^{\text{beta}}$  znamená methyl.

Vhodnými případnými substituenty na alkylové skupině o 1 až 6 atomech uhlíku ve významu symbolů  $R^{\text{alfa}}$  a  $R^{\text{beta}}$ , jsou například atom halogenu, hydroxyskupina, alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku, karboxylová skupina a její soli, alkoxykarbonylová skupina o 1 až 6 atomech uhlíku v alkoxylové části, karbamoylová skupina, mono- nebo di-alkylkarbamoylová skupina vždy o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylových částech, sulfamoylová skupina, mono- a di-alkylsulfamoylová skupina o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylových částech, aminoskupina, mono- a di-alkylaminoskupina vždy o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylových částech, acylaminoskupina o 1 až 6 atomech uhlíku v acylóvé části, ureidoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina o 1 až 6 atomech uhlíku v alkoxylové části, aminokarbonyloxyskupina, mono- a dialkylaminokarbonyloxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylových částech, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylaminoskupina, aryl, heterocyklický zbytek, oxoskupina, acyl, heteroaryl, alkylothioskupina o 1 až 6 atomech uhlíku, arylthioskupina, heterocyklylthioskupina, alkansulfinylová skupina o 1 až 6 atomech uhlíku, arylsulfinyl, alkansulfonyl o 1 až 6 atomech uhlíku, arylsulfonyl, alkoxyiminoskupina o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxyiminoskupina, hydrazonová skupina, benzohydroxyimoyl, a 2-thiofenkarbohydroxyimoyl. Výhodnými substituenty jsou zejména karbamoyl, aryl, zvláště fenyl a heteroaryl.

Vhodné alkylové skupiny o 1 až 6 atomech uhlíku ve významu  $R^1$  zahrnují alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s uvedeným počtem uhlíkových atomů. Výhodnými alkylovými skupinami jsou methyl, ethyl, isopropyl a zvláště ethyl.

S výhodou nese alkylová skupina o 1 až 6 atomech uhlíku ve významu  $R^1$  jako substituent hydroxyskupinu, atom fluoru nebo aminoskupinu, a to s výhodou v poloze 1 alkylové

skupiny. Výhodným významem pro symbol  $R^1$  je (R)-1-hydroxy-ethylová skupina.

Vhodným významem pro  $R^2$  je atom vodíku.

Pojem "aryl" znamená fenyl nebo naftyl.

Tato arylová skupina, to znamená fenylová nebo naftyl-ová skupina, může být popřípadě substituována až pěti, s výhodou až třemi substituenty.

V případě, že  $R^{\text{alfa}}$  nebo  $R^{\text{beta}}$  znamenají arylové skupiny, je vhodným příkladem fenyl.

Vhodnými případnými substituenty na arylové skupině jsou atom halogenu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, aryl-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxy skupina o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v každé části, halogenalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxyskupina, aminoskupina, mono- a di-N-alkylaminoskupina vždy o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylových částech, acylaminoskupina, karboxylová skupina a její soli nebo estery, karbamoylová skupina, mono- a di-N-alkylokarbamoylová skupina o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonyl nebo alkoxykarboxylát vždy o 1 až 6 atomech uhlíku v alkoxylové části, aryloxykarbonyl, alkoxykarbonylalkylaryl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkoxylové i. alkylové části, oxyskupiny, ureidoskupina, guanidinová skupina, sulfonylaminoskupina, amino-sulfonyl, alkylthioskupina o 1 až 6 atomech uhlíku, alkyl-sulfinyl nebo alkylsulfonyl vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, heterocyklický zbytek, popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku. Mimoto mohou být dva sousední atomy uhlíku v kruhu vázány alkylenovým řetězcem o 3 až 5 atomech uhlíku za vzniku dalšího uhlíkového kruhu.

Pojem "heteroatom" zahrnuje jeden nebo větší počet atomů ze skupiny kyslík, dusík a síra.

Pojem "heteroaryl" zahrnuje aromatické jednoduché i kondenzované kruhy, obsahující v každém kruhu až 4 heteroatomy ze skupiny kyslík, dusík a síra, tyto kruhy jsou popřípadě substituovány až třemi substituenty. Každý heteroarylový kruh může obsahovat 5 nebo 6 atomů. Kondenzovaný heteroarylový kruh může zahrnovat i sloučeniny, které mají pouze jeden heteroarylový kruh, kondenzovaný s uhlíkovými kruhy.

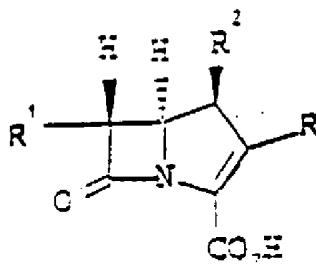
Pod pojmem "heterocyklický zbytek" jsou zahrnuty aromatické i nearomatické, samostatné i kondenzované kruhy, obsahující v každém kruhu až 4 heteroatomy ze skupiny kyslík, dusík a síra, přičemž tyto kruhy jsou popřípadě substituovány například až třemi substituenty. Každý heterocyklický kruh může obsahovat 4 až 7, s výhodou 5 nebo 6 atomů v kruhu. Kondenzovaný heterocyklický kruhový systém může obsahovat pouze jediný heterocyklický kruh, kondenzovaný s uhlíkovými kruhy.

Substituent pro heteroarylovou nebo heterocyklickou skupinu se volí ze skupiny atom halogenu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, arylalkylalkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části a 1 až 6 atomech uhlíku v alkoxylové části, alkoxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v každé části, halogenalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, hydroxyskupina, aminoskupina, mono- a di-N-alkylaminoskupina o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylových částech, acylaminoskupina, soli a estery karboxylové skupiny, karbamoyl, mono- a di-N-alkylkarbonyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, alkoxykarboxylát o 1 až 6 atomech uhlíku v alkoxylové části, aryl-oxykarbonyl, alkoxykarbonylalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkoxylové i v alkylové části, aryl, oxyskupiny, ureidoskupina,

guanidinová skupina, sulfonylamínoskupina, aminosulfonyl, alkylothioskupina o 1 až 6 atomech uhlíku, alkylsulfinylskupina o 1 až 6 atomech uhlíku, alkylsulfonylskupina o 1 až 6 atomech uhlíku, heterocyklyl a heterocyklylalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části.

Vhodnými ochrannými skupinami na hydroxyskupině a na aminoskupině pro použití ve významu  $R^1$  jsou známé a běžně užívané skupiny, které je možno odstranit za obvyklých podmínek bez nežádoucího ovlivnění zbytku molekuly. Vyčerpávající diskusi o postupech, kterými je možno chránit hydroxyskupinu a aminoskupinu, jakož i o způsobech odštěpení ochranných skupin z výsledných chráněných derivátů je možno nalézt například v publikaci "Protective Groups in Organic Chemistry", T. W. Greene, Wiley-Interscience, New York, 2. vyd., 1991. Zvláště vhodnými ochrannými skupinami na hydroxylové skupině jsou například triorganosilylové skupiny, jako trialkylsilyl a také organookxykarbonylové skupiny, jako allyloxykarbonyl, trichlorethyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl a 4-nitrobenzyloxykarbonyl. Zvláště vhodnými ochrannými skupinami na aminoskupině jsou například alkoxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl a 4-nitrobenzyloxykarbonyl.

Vzhledem k tomu, že karbapenemové deriváty podle vynálezu jsou určeny pro farmaceutické použití, je zřejmé, že výhodnými sloučeninami, které spadají do obecného vzorce I, jsou látky, které jsou z farmaceutického hlediska přijatelné, to znamená sloučeniny obecného vzorce Ia



(Ia)

kde  $R$ ,  $R^1$  a  $R^2$  mají svrchu uvedený význam,

jakož i soli těchto látek, přijatelné z farmaceutického hlediska nebo farmaceuticky přijatelné, in vivo hydrolyzovatelné estery.

Ty soli sloučenin obecného vzorce I, které nejsou farmaceuticky přijatelné a v nichž  $R^3$  znamená atom vodíku, mají své primární použití jako meziprodukty pro výrobu těchto sloučenin obecného vzorce I, v nichž  $R^3$  znamená atom vodíku a jejich farmaceuticky přijatelných solí. Tyto soli sloučenin obecného vzorce I je možno připravit běžným způsobem výměnou skupiny, tvořící sůl.

Podobně také deriváty obecného vzorce I s chráněnou karboxylovou skupinou, to znamená ty sloučeniny obecného vzorce I, v nichž  $R^3$  znamená snadno odštěpitelnou ochrannou skupinu na karboxylové skupině, je možno použít k přípravě sloučenin obecného vzorce I, v nichž  $R^3$  znamená atom vodíku nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí. Ze snadno odštěpitelných ochranných skupin na karboxylové skupině ve významu  $R^3$  je možno uvést zejména esterové skupiny včetně farmaceuticky přijatelných, in vivo hydrolyzovatelných esterových skupin.

Vhodné, snadno odstranitelné ochranné skupiny na karboxylové skupině pro použití ve skupině  $-CO_2R^3$  zahrnují skupiny, vytvářející esterové deriváty karboxylové kyseliny včetně esterů, které jsou hydrolyzovatelné in vivo. S výhodou se použijí takové deriváty, z nichž je možno esterovou skupinu snadno odštěpit.

Vhodnými esterovými skupinami pro použití jako ochranné skupiny na karboxylové skupině jsou tedy takové skupiny, které je možno odstranit za běžně užívaných podmínek. Z těchto skupin pro použití ve významu  $R^3$  je možno uvést benzyl,

4-methoxybenzyl, benzoylmethyl, 4-nitrobenzyl, 4-pyridylmethyl, 2,2,2-trichlorethyl, 2,2,2-tribromomethyl, terc.butyl, terc.amyl, allyl, difenylmethyl, trifenylylmethyl, adamantyl, 2-benzyloxyfenyl, 4-methylthiofenyl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydropyran-2-yl, pentachlorfenyl, acetonyl, p-toluensulfonylethyl, methoxymethyl, silyl, stannyl nebo skupina s obsahem fosforu, oximový zbytek obecného vzorce  $-N=CHR^X$ , v němž  $R^X$  znamená aryl, heterocyklickou skupinu nebo in vivo hydrolyzovatelný esterový zbytek tak, jak bude dále podrobněji definován.

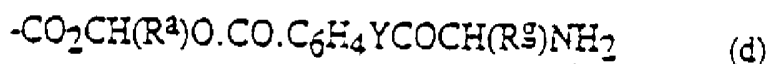
Karboxylovou skupinu je možno regenerovat z kteréhokoliv ze svrchu uvedených esterů běžnými postupy, které jsou vhodné pro skupinu  $R^3$ , která byla použita, může jít například o hydrolýzu, katalyzovanou kyselinou nebo zásadou, o enzymaticky katalyzovanou hydrolýzou nebo o fotochemické postupy, všechny tyto postupy je nutno provádět za podmínek, při jejichž použití zůstane zbytek molekuly v podstatě beze změny.

Ochrannou skupinou, vytvářející ester s karboxylovou skupinou je s výhodou 4-methoxybenzyl, který je možno snadno odstranit působením chloridu hlinitého a anisolu, dále 4-nitrobenzyl, který je možno snadno odstranit působením práškového železa a 1M roztoku chloridu amonného nebo také hydrogenací při použití paladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru nebo také působením práškového zinku a fosfátového pufru způsobem podle publikace *Heterocycles*, 1993, 36(2), 1727, použít je možno také allylovou skupinu, kterou je možno snadno odstranit působením tetrakis(trifenylfosfin)paladia a trifenylfosfinu.

S výhodou se ochranné skupiny na hydroxyskupině, aminoskupině a karboxylové skupině volí tak, aby je bylo možno

odstranit za stejných podmínek a v jediném reakční stupni. Například allyloxykarbonylovou ochrannou skupinu na hydroxy- skupině a allylovou skupinu na karboxylové skupině je mož- no odstranit současně působením tetrakis(trifenylfosfin)- paladia a trifenylfosfinu. Další vhodnou kombinací je tri- alkylsilylová skupina na hydroxyskupině a 4-methoxybenzyl- ová skupina na karboxylové skupině. Tyto skupiny je rovněž možno odstranit současně působením chloridu hlinitého a anisolu.

Příkladem vhodných, z farmaceutického hlediska příja- telných, in vivo hydrolyzovatelných esterových skupin mohou být takové skupiny, k jejichž odštěpení snadno dochází v lidském organismu za vzniku původní kyseliny nebo její soli. Vhodné esterové skupiny zahrnují například skupiny parciál- ního obecného vzorce a až d



kde

$\text{R}^a$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, methyl nebo fenyl,

$\text{R}^b$  znamená alkyl nebo alkokyskupinu vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyloxyskupinu o 3 až  $\infty$  atomech uhlíku,

fenyl, benzyl, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, alkylocykloalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části a 3 až 7 atomech uhlíku v cykloalkylové části, aminoalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo 1-alkylaminoalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylových částech, nebo

$R^a$  a  $R^b$  společně tvoří 1,2-fenylenovou skupinu, popřípadě substituovanou jednou nebo dvěma methoxyskupinami,

$R^c$  znamená alkylenovou skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou methylovou nebo ethylovou skupinou,

$R^d$  a  $R^e$ , stejné nebo různé znamenají alkylové skupiny o 1 až 6 atomech uhlíku,

$R^f$  znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

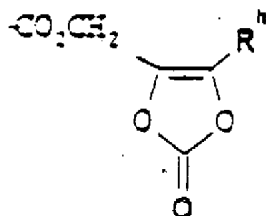
$R^g$  znamená atom vodíku nebo fenyl, popřípadě substituovaný až třemi substituenty ze skupiny atom halogenu, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo alkokyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku, a

Y znamená atom kyslíku nebo skupinu NH.

Jako příklady vhodných farmaceuticky přijatelných in vivo hydrolyzovatelných esterových skupin je možno uvést acyloxyalkylové skupiny, jako-acetoxymethyl, pivaloyloxy-methyl, alfa-acetoxyethyl, alfa-pivaloyloxyethyl, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl nebo (1-aminoethyl)karbonyloxy-methyl, dále alkoxykarbonyloxyalkylové skupiny, jako ethoxykarbonyloxymethyl, nebo alfa-ethoxykarbonyloxyethyl, cykloalkoxykarbonyloxyalkylové skupiny, například cyklohexyloxykarbonyloxymethyl (hexetil) a 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)-ethyl (hexetil), dále dialkylaminoalkylové skupiny, zvláště

di-(nižší alkyl)aminoalkylové skupiny, například dimethylaminomethyl, dimethylaminoethyl, diethylaminomethyl nebo diethylaminoethyl, laktonové skupiny, jako ftalidyl a dimethoxyftalidyl a esterové skupiny, vázané na druhé antibiotikum beta-laktamového typu nebo na inhibitor beta-laktamázy.

Další vhodné, farmaceuticky přijatelné, in vivo hydrolyzovatelné esterové skupiny je možno vyjádřit obecným vzorcem



kde R<sup>n</sup> znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo fenyl.

Vhodné farmaceuticky přijatelné, soli na karboxylové skupině sloučeniny obecného vzorce I zahrnují soli s kovy, například soli hlinité, soli s alkalickými kovy, například sodné nebo draselné, soli s kovy alkalických zemin, například vápenaté nebo hořečnaté a amonné soli nebo substituované amonné soli, například soli s nižšími alkylaminy, jako s triethylaminem, s nižšími hydroxyalkylaminy; jako s 2-hydroxyethylaminem, bis-(2-hydroxyethyl)aminem nebo tris-(2-hydroxyethyl)aminem, soli s cykloalkylaminy, například s dicyklohexylaminem a dále soli s prokainem, dibenzylaminem, N,N-dibenzylethylenediaminem, 1-efenaminem, N-methylmorfolinem, N-ethylpiperidinem, N-benzyl-beta-fenethylaminem, dehydroabietylaminem, N,N'-bis-dehydroabietylaminem, ethylenediaminem nebo N-methylglukosmainem a také soli s bazickými aminokyselinami, například lysinem nebo argininem nebo s bazemi pyridinového

typu, například pyridinem, kolidinem nebo chinolinem a soli s dalšími aminy, které se užívají pro tvorbu solí se známými penicilinovými a cefalosporinovými deriváty. Další použitelné soli zahrnují lithnou a stříbrnou sůl.

Vzhledem k tomu, že karbapenemové deriváty podle vynálezu jsou určeny pro farmaceutické použití, je zřejmé, že je zapotřebí je získat v co nejčistší formě, například s čistotou alespoň 50 %, vhodněji nejméně 75 % a s výhodou nejméně 95 % hmotnostních. Materiály s malou čistotou výsledné látky je nutno zpracovat na čistší formy, použitelné ve farmaceutických prostředcích. I když je čistota meziproductů pro použití při výrobě výsledných látek podle vynálezu méně kritická, je samozřejmé, že výhodnější je použití v podstatě čisté formy meziproductu, stejně jako tomu je v případě výsledných karbapenemových sloučenin. Tam, kde to je možno, se sloučeniny podle vynálezu s výhodou připravují v krystalické formě.

V případě, že se některé deriváty podle vynálezu nechají krystalizovat nebo překrystalovat z organického rozpouštědla, může být rozpouštědlo, použité pro tuto krystalizaci přítomno ve výsledném krystalickém produktu. Vynález takové solváty zahrnuje. Některé z derivátů podle vynálezů mohou krystalizovat nebo mohou být překrystalovány z rozpouštědel, která obsahují vodu. V takovém případě může být hydratační voda přítomna v krystalickém produktu. Vynález zahrnuje hydráty s obsahem stechiometrického množství vody i materiály s obsahem odlišného množství vody, které mohou být připraveny jinými postupy, například lyofilizací.

Jako specifické sloučeniny podle vynálezu je možno uvést následující výsledné látky, jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich in vivo hydrolyzovatelné estery:

kyselina (5R,6S)-5-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(1,5-dimethylpyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina (5R, 6S)-6-/(1R)-hydroxyethyl/-2-(1-fenylpyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina (5R, 6S)-6-/(1R)-hydroxyethyl/-2-(1-methylpyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina (5R, 6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(5-methyl-1-fenethylpyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina (5R, 6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-/1-(2-fenethyl)pyrazol-3-yl/karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina (5R, 6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-/4,5,6,7-tetrahydro-pyridino-(1,2-b)-pyrazol-2-yl/karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina (5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(5-methyl-1-fenylpyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina (5R,6S)-2-/5,6-dihydro-4H-pyrrolo(1,2-b)pyrazol-2-yl/-6-/(R)-1-hydroxyethyl/karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina (5R,6S)-5-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(1,5-diethylpyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina (5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(1-ethyl-5-methylpyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina (5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-/1-(2-hydroxyethyl)-5-methylpyrazol-3-yl/karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina (5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-/1-(2-methoxyethyl)-5-methylpyrazol-3-yl//karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina (5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(5-benzyl-1-methylpyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina (5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-/5-methyl-1-/2-  
-(1-methyltetrazol-5-ylthio)ethyl/pyrazol-3-yl)karbapen-2-  
-em-3-karboxylová,

kyselina (5R,6S)-2-/1-(2-acetamidoethyl)-5-methylpyrazol-  
-3-yl/-6-/(1R)-1-hydroxyethyl/karbapen-2-en-3-karboxylová.

kyselina (5R,6S)-2-/1(2-methylthioethyl)-5-methylpyrazol-  
-3-yl/-6-/(1R)-1-hydroxyethyl/karbapen-2-em-3-karboxylová.

kyselina (5R,6S)-6-/(1(R)-1-hydroxyethyl/-2-(1-methyl-5-  
-ethylpyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylová,

kyselina (5R,6S)-6-/(1R)-1-hydroxyethyl/-2-/5-methyl-1-(2-  
-methylsulfonyl)ethyl)pyrazol-3-yl/karbapen-2-em-3-karbo-  
xylová a

kyselina (5R,6S)-2-/1-(2-(N,N-dimethylaminokarbonyloxy)ethyl/-  
-5-methylpyrazol-3-yl/-6-/(1R)-1-hydroxyethyl/karbapen-2-  
-em-3 karboxylová.

Karbapenemové deriváty podle vynálezu s antibiotickým účinkem je možno zpracovat na lékové formy pro jakýkoliv vhodný způsob podání v lidském i veterinárním lékařství na základě známých postupů, běžně užívaných pro jiná antibiotika. Podstatu vynálezu tedy tvoří také farmaceutické prostředky, které obsahují antibiotickou sloučeninu podle vynálezu, například sloučeniny obecného vzorce Ia nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo in vivo hydrolyzovatelné estery spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo pomocnou látkou. Farmaceutické prostředky mohou být zpracovány na formy, vhodné pro podání různými cestami, například perorálně, parenterálně nebo místně. Farmaceutické prostředky mohou mít formu tablet, kapslí, prášků, granulátů, kosočtverečných tablet, krémů nebo kapalných prostředků, například pro perorální podání nebo formu sterilních roztoků nebo suspenzí pro

parenterální podání. Tablety a kapsle pro perorální podání mohou obsahovat jednotlivou dávku spolu s běžnými pomocnými prostředky, jako jsou pojiva, například akaciový sirup, želatina, sorbitol, tragakant nebo polyvinylpyrrolidon, plniva, jako jsou laktosa, sacharosa, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin, kluzné látky pro usnadnění lisování tablet, jako stearan hořečnatý, mastek, polyethylen-glykol nebo oxid křemičitý, desintegrační látky, jako bramborový škrob nebo přijatelná smáčedla, jako laurylsíran sodný. Tablety je možno povlékat v souladu s běžnými farmaceutickými postupy. Kapalně prostředky pro perorální podání mohou mít například formu suspenzí, roztoků nebo emulzí ve vodě nebo v oleji, sirupů nebo elixírů, nebo mohou být dodávány jako suché látky, určené pro rekonstituci ve vodě nebo v jiném vhodném nosném prostředí bezprostředně před použitím. Takové kapalně prostředky mohou obsahovat běžné přísady, například suspenzní činidla, jako jsou sorbitol, methylcelulóza, glukosový sirup, želatina, hydroxyethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, gel stearanu hlinitého nebo hydrogenované jedlé oleje, dále emulgátory, jako lecithin, sorbitanmonooleát nebo akaciový sirup, nosné prostředí nevodné povahy včetně jedlých olejů, jako jsou mandlový olej, estery typu olejů, glycerol, propylenglykol a také ethylalkohol, dále konzervační činidla, jako jsou methyl- nebo propyl- p-hydroxybenzoát nebo kyselina sorbová a popřípadě látky pro úpravu chuti nebo barviva. Čípky budou obsahovat běžné baze pro výrobu čípků, například kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Pro parenterální podání je možno vyrobit lékové formy s obsahem jednotlivé dávky při použití účinné látky a sterilního nosného prostředí, výhodná je zvláště voda. Použitá látka může být v závislosti na nosném prostředí a na své koncentraci v nosném prostředí uvedena do suspenze nebo rozpuštěna. Při přípravě roztoku je možno účinnou látku rozpustit

ve vodě pro injekční podání, sterilizovat filtrací a pak plnit do vhodných lahviček nebo ampulek, které je pak možno uzavřít nebo zatavit. S výhodou je v nosném prostředí možno rozpustit také pomocné látky, například látky pro místní umrtvení, konzervační látky nebo pufrů. Ke zvýšení stálosti je možno prostředek po naplnění do nádoby zmrazit a vodu pak odstranit ve vakuu. Suchý lyofilizovaný prášek se pak v nádobce uzavře a pro rekonstituci v kapalině je možno v další lahvičce přiložit vodu pro injekční podání, v níž se účinná látka před podáním rozpustí. Suspenze pro parenterální podání se připravují v podstatě stejným způsobem s tím rozdílem, že se účinná látka nerozpouští, nýbrž se uvádí do suspenze a sterilizaci pak není možno uskutečnit filtrací. Sterilizace je možno dosáhnout působením ethylenoxidu před uvedením do suspenze ve sterilním nosném prostředí. S výhodou i tento typ prostředku obsahuje smáčedlo, tak, aby došlo k rovnoměrnému rozptýlení účinné látky.

Farmaceutický prostředek může obsahovat 0,1 až 99,5, s výhodou 10 až 80 % hmotnostních účinné látky v závislosti na způsobu podání. V případě, že se prostředek podává ve formě, obsahující jednotlivou dávku, bude každá jeho jednotka s výhodou obsahovat 50 až 500 mg účinné složky. Dávkování pro dospělého člověka se bude pohybovat v rozmezí 100 mg až 12 g denně v případě dospělého člověka s průměrnou hmotností 70 kg a v závislosti na způsobu podání, například 1500 mg denně. Toto množství odpovídá 1,5 až 170 mg/kg denně. Běžné dávky se pohybují v rozmezí 1 až 6 g denně.

Uvedená denní dávka se obvykle podává rozděleně, několikrát v průběhu 24 hodin. V typických případech se podává 150 mg účinné látky 4x denně, i když se celková dávka a frekvence podávání budou u jednotlivých případů měnit v závislosti na věku, hmotnosti a celkovém stavu nemocného,

v jednotlivých případech může ošetřující lékař zvolit i vyšší nebo nižší dávky a odlišnou frekvenci jejich podávání.

V případě, že se karbapenemové deriváty podle vynálezu obecného vzorce Ia nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo in vivo hydrolyzovatelné estery podávají ve svrchu uvedeném rozmezí dávek, není možno pozorovat žádné projevy toxicity účinných látek.

Uvedené farmaceutické prostředky je možno použít k léčení bakteriálních infekcí u člověka i u jiných živočichů, podává se účinné množství sloučeniny obecného vzorce Ia nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo in vivo hydrolyzovatelného esteru těchto látek.

Vynález zahrnuje také použití derivátů obecného vzorce Ia nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo in vivo hydrolyzovatelných esterů pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení bakteriálních infekcí.

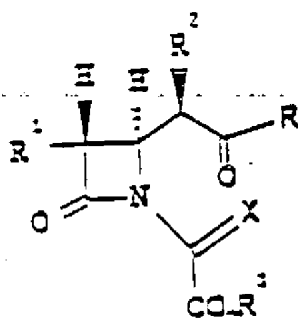
Deriváty podle vynálezu obecného vzorce Ia nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo in vivo hydrolyzovatelné estery jsou látky, účinné proti široké škále gram-positivních a gram-negativních bakterií a mohou být použity k léčení velkého množství bakteriálních infekcí, a to i u nemocných s omezenou funkcí imunitního systému.

Sloučeniny obecného vzorce Ia podle vynálezu nebo jejich soli nebo in vivo hydrolyzovatelné estery mají své použití při léčení kožních onemocnění, onemocnění měkkých tkání, dýchacích cest a močových cest u člověka, mimoto je možno je použít také k léčení zánětu mléčné žlázy u skotu.

Specifickou výhodou antibakteriálně účinných sloučenin podle vynálezu je jejich stálost proti působení enzymů typu

beta-laktamázy, takže je tyto látky možno použít při infekcích, které jsou vyvolány organismy, produkujícími beta-laktamázu.

Vynález se rovněž týká způsobu výroby karbapenemových derivátů obecného vzorce I, tento postup spočívá v tom, že se na sloučeninu obecného vzorce II



(II)

kde

R, R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> mají svrchu uvedený význam,

R<sup>3</sup> je snadno odštěpitelná ochranná skupina na karboxylové skupině,

X znamená atom kyslíku nebo skupinu R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup>, stejné nebo různé znamenají alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo aryl, popřípadě substituovaný, s výhodou n-butylovou nebo fenylovou skupinou,

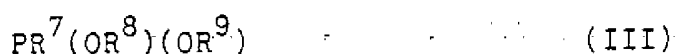
podmínkami, při nichž dochází ke tvorbě karbapenemového kruhu, načež se popřípadě provede jeden nebo všechny následující stupně:

- odstraní se kterákoliv z ochranných skupin,
- skupina R<sup>3</sup> s obsahem hydroxylového substituentu se převede na skupinu R<sup>1</sup>, obsahující aminoskupinu nebo atom fluoru a/nebo

- výsledný produkt se převede na některou ze svých solí.

Podmínky, při nichž dochází ke tvorbě karbapenemového kruhu jsou v oboru dobře známé.

V případě, že X znamená atom kyslíku, působí se na sloučeninu obecného vzorce II organickou sloučeninou trojmocného fosforu obecného vzorce III



kde

$R^7$  znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxy skupinu o 1 až 3 atomech uhlíku nebo fenyl, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou o 1 až 3 atomech uhlíku,

$R^8$  a  $R^9$ , stejné nebo různé znamenají alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, allyl, benzyl nebo fenyl, popřípadě substituovaný alkylovou nebo alkoxylovou skupinou vždy o 1 až 3 atomech uhlíku.

Postup se provádí způsobem, popsáním v EP 476 649-A (Hoechst AG). Vhodným reakčním činidlem obecného vzorce III je trimethylfosfit, triethylfosfit, dimethylmethylfosfonit a diethylmethylfosfonit. Reakce se s výhodou provádí v organickém rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu, ethylacetátu nebo v aromatickém rozpouštědle, například v benzenu, toluenu, xylenu nebo mesitylenu nebo také v halogenovaném uhlovodíku, například v dichlormethanu, trichlormethanu nebo 1,1,2-trichlorethanu při teplotě v rozmezí 50 až 180, s výhodou 70 až 165 °C.

V případě, že X znamená skupinu  $PR^4R^5R^6$ , je možno sloučeniny obecného vzorce I připravit známým Wittigovým

postupem pro přípravu karbapenemových derivátů podle publikace Guthikonda a další, J. Med. Chem., 1987, 30, 871. Například v případě, že  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  znamenají fenylové zbytky, spočívá postup v uzavření kruhu při eliminaci trifenylofosfinové skupiny. Uzavření kruhu je možno dosáhnout tak, že se sloučenina obecného vzorce II, v níž X znamená svrchně uvedenou skupinu, zahřívá na teplotu v rozmezí 40 až 145, s výhodou 80 až 140 °C v inertním rozpouštědle, například benzenu, toluenu nebo xylenu, s výhodou za bezvodých podmínek a v atmosféře inertního plynu, popřípadě v přítomnosti látky, která váže volné radikály, jako hydrochinonu. V případě, že  $R^4$ ,  $R^5$  i  $R^6$  znamenají n-butylové skupiny, je možno cyklizaci uskutečnit při nižších teplotách, například nad 50 °C analogicky s postupem, popsaným ve zveřejněné mezinárodní patentové přihlášce WO 92/01695 (Beecham Group) pro výrobu analogických penemových derivátů.

V případě, že se v substituentu  $R^1$  nachází hydroxylová skupina nebo aminoskupina, je možno tyto skupiny chránit. Vhodnou ochrannou skupinou pro hydroxyskupinu je organosilylová skupina, například trialkylsilylová skupina, jako trimethylsilyl nebo terc.butyldimethylsilyl, nebo také trichloroethyloxykarbonyl, 4-nitrobenzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl a allyloxykarbonyl. Vhodnou ochrannou skupinou na aminoskupině je například aloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl a 4-nitrobenzyloxykarbonyl.

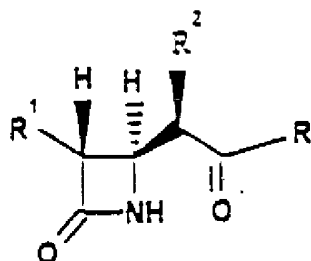
Ochranná skupina ve významu  $R^3$  je například allyl, 4-methoxybenzyl a 4-nitrobenzyl. Podmínky, které je nutno použít pro odstranění ochranné skupiny se budou měnit v závislosti na povaze této skupiny. Například v případě, že  $R^3$  znamená 4-methoxybenzyl, je možno použít chlorid hlinitý a anisol v dichlormethanu při teplotě -30 až -70 °C a v případě, že  $R^3$  znamená allyl (prop-2-en-1-yl), je možno použít směs trifenylofosfinu a 2-ethylhexanoátu sodného v ethylacetátu

ve směsi s MDC a tetrakis-(trifenylfosfin)paladia (0), v případě, že  $R^3$  p-nitrobenzyl, je možno použít hydrogenaci v přítomnosti paladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru ve vodném rozpouštědle, například ve směsi vody a 1,4-dioxanu, THF nebo ethanolu.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou nové látky, které se užívají jako meziprodukty v průběhu výroby derivátů obecného vzorce I.

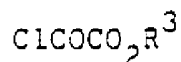
Uvedené meziprodukty obecného vzorce II tvoří rovněž součást podstaty vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce II, v nichž X znamená atom kyslíku, je možno připravit tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce V



(V)

kde  $R^3$  znamená ochrannou skupinu na karboxylové skupině, snadno odstranitelnou za acylačních podmínek,

způsob je analogický postupu, který byl popsán v Tetrahedron Letters, 25, 1984, 2395.

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou rovněž nové látky, použitelné jako meziprodukty pro přípravu sloučenin obecného vzorce II.

Nové meziprodukty obecného vzorce IV rovněž tvoří součást podstaty vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce II, v nichž X znamená skupinu  $PR^4R^5R^6$ , je možno připravit ze svrchu uvedené sloučeniny obecného vzorce IV v následujících stupních:

- a) sloučenina obecného vzorce IV se uvede do reakce s derivátem kyseliny glyoxylové, s vhodnou ochrannou skupinou nebo s funkčním ekvivalentem, například hydrátem tohoto derivátu obecného vzorce VI



kde  $R^3$  je snadno odštěpitelná ochranná skupina na karboxylové skupině,

za podmínek, při nichž dochází k odštěpení vody, například azeotropním odstraněním vody,

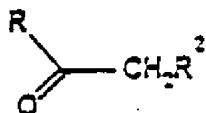
- b) na meziprodukt ze stupně a) se působí halogenačním činidlem, například thionylchloridem v přítomnosti vhodné báze, například 2,6-lutidinu a
- c) na meziprodukt ze stupně b) se působí reakčním činidlem, obsahujícím fosfor, obecného vzorce VII



kde  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  mají svrchu uvedený význam,

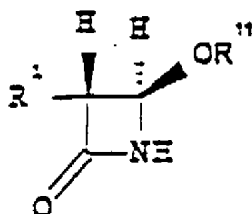
v přítomnosti vhodné báze, například 2,6-lutidinu.

Sloučeniny obecného vzorce IV je možno připravit tak, že se na sloučeninu obecného vzorce VIII



(VIII)

kde R a R<sup>2</sup> mají svrchu uvedený význam, působí sloučeninou obecného vzorce IX



(IX)

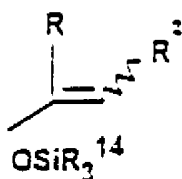
kde

R<sup>1</sup> má svrchu uvedený význam a

R<sup>11</sup> znamená acylovou skupinu, například acetyl,

v přítomnosti baze, například lithiumhexamethyldisilazidu, LHMDS, postupuje se způsobem, popsaným v publikaci Tetrahedron Lett., 1987, 28, 507 a Can. J. Chem., 1988, 66, 1537.

Sloučeniny obecného vzorce IV je možno připravit také tak, že se na sloučeninu obecného vzorce VIIIa



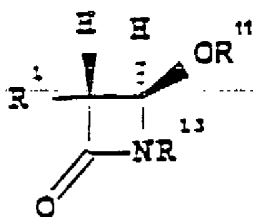
(VIIIa)

kde

R a R<sup>2</sup> mají svrchu uvedený význam a

SiR<sup>14</sup><sub>3</sub> znamená trialkylsilyl, například trimethylsilyl nebo terc.butylidimethylsilyl,

působí sloučeninou obecného vzorce IXa



(IXa)

kde

R<sup>1</sup> a R<sup>11</sup> mají svrchu uvedený význam a

R<sup>13</sup> znamená atom vodíku nebo ochrannou skupinu na aminoskupině, například trialkylsilyl, jako trimethylsilyl,

v přítomnosti Lewisovy kyseliny, například chloridu zinečnatého nebo trimethylsilyltrifluormethansulfonátu v inertním organickém rozpouštědle, například halogenovaném uhlovodíku jako dichlormethanu při teplotě místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce VIIIa je možno připravit tak, že se na sloučeninu obecného vzorce VIII působí trialkylsilylchloridem nebo trialkylsilyltriflátem a triethylaminem v MDC.

V případě, že je ochrannou skupinu R<sup>13</sup> na aminoskupině ve sloučenině IXa nutno po dovršení reakce odstranit, je toto odštěpení možno uskutečnit běžným způsobem, například slabou kyselinou, jako methanolvým roztokem kyseliny

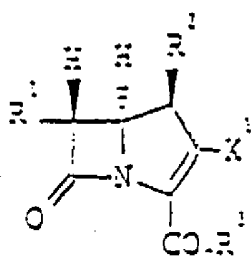
chlorovodíkové nebo pyridinium-p-toluensulfonátem v případě, že  $R^{13}$  znamená trimethylsilylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce VIII jsou známé látky, které je možno připravit běžnými postupy, jak bude popsáno v příkladové části.

Sloučeniny obecného vzorce IX jsou rovněž známé látky, které je také možno získat známými postupy, například podle publikací Het., 1982, 17, 201, ( $R^1$  znamená 1-hydroxyethyl) nebo podle EP 234 484 ( $R^1$  znamená 1-fluorethyl).

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž  $R^1$  znamená alkyl, substituovaný aminoskupinou nebo cykloalkyl, je možno snadno připravit z odpovídajících látek obecného vzorce I, v nichž  $R^1$  obsahuje hydroxyskupinu, náhradou hydroxyskupiny azidovou skupinou podle Mitsunoby s následnou katalytickou redukcí podle publikace J. Chem. Soc. Perkin I., 1982, 3011.

Sloučeniny obecného vzorce I je také možno připravit tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce X



(X)

kde

$R^1$  a  $R^2$  mají svrchu uvedený význam,

$R^3$  je snadno odstranitelná ochranná skupina na karboxylové skupině a

$X^1$  je odštěpitelná skupina,

se sloučeninou obecného vzorce XI.

M - R

(XI)

kde R má svrchu uvedený význam a

M je skupina, obsahující kov,

vaznou reakcí v případě katalyzátoru této reakce, který se volí podle povahy skupiny M, načež se popřípadě odstraní jakékoliv ochranné skupiny a/nebo se získaný produkt převede na některou ze svých solí.

Vhodným významem pro ochrannou skupinu  $R^1$  je například 4-methoxybenzyl nebo 4-nitrobenzyl.

Jako příklad odštěpitelné skupiny  $X^1$  je možno uvést trifluormethansulfonyloxyskupinu, methansulfonyloxyskupinu, 4-toluensulfonyloxyskupinu, fluorsulfonyloxyskupinu, atom chlóru, bromu nebo jodu a difenoxyfosforyloxyskupinu.

Vhodné kovy pro použití ve skupině M jsou známé a zahrnují cín, hliník, zinek, bor, rtuť a zirkon.

Jako příklady použitelné skupiny M je možno uvést  $R^{14}R^{15}R^{16}S_n$ ,  $B(OR)_2$  a  $ZnCl$ , kde  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  a  $R^{16}$ , stejné nebo různé znamenají alkylové skupiny o 1 až 6 atomech uhlíku. S výhodou obsahuje skupina M cín a je možno ji vyjádřit vzorcem  $R^{14}R^{15}R^{16}Sn$ , kde každý z uvedených symbolů znamená metyl nebo n-butyl, přičemž s výhodou mají tyto symboly stejný význam.

Vhodné katalyzátory pro tuto vazbu jsou známé, jde například o sloučeniny paládia, zejména dvojmocného paládia a kovového paládia, tak jak byly popsány například v publi-

kaci "Palladium Reagents in Organic Synthesis", RF Heck, Academic Press Ltd., 1985. Jako příklady těchto látek je možno uvést tris(dibenzylidenaceton)dipaladium (0), tetrakis(trifenylfosfin)paladium (0), transdimethylbis(trifenylfosfin)paladium (II), a také paladiumacetát (II), benzylbis(trifenylfosfin)paladiumchlorid (II) a bis(trifenylfosfin)paladiumdichlorid (II). Tato reakční činidla s obsahem paladia je s výhodou možno použít v kombinaci se zdrojem halogenidu, například chloridu zinečnatého nebo chloridu lithného a popřípadě v přítomnosti fosfinové vazné skupiny pro paladium, například typu triarylfosfinu, jako tris(4-methoxyfenyl)fosfinu nebo tris(2,4,6-trimethoxyfenyl)fosfinu nebo typu triheteroarylfosfinu, jako trifurylfosfinu nebo také triarylarsinu, jako trifenylarsinu.

V případě, že M znamená organickou skupinu s obsahem cínu vzorce  $R^{14}R^{15}R^{16}Sn-$ , je výhodným katalytickým systémem tris(dibenzylidenaceton)dipaladium (0) a reakce se provádí v přítomnosti chloridu zinečnatého a fosfinové sloučeniny. V případě, že M znamená  $ZnCl$ , je výhodným katalyzátorem tris(dibenzylidenaceton)dipaladium (0) a reakce se provádí v přítomnosti fosfinové sloučeniny.

Reakce se obvykle provádí v inertním, aprotickém polárním koordinačním rozpouštědle, například tetrahydrofuranu, diethyletheru, dioxanu, 2-dimethoxyethanu, acetonitrilu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu a podobně v nepřítomnosti vody a v atmosféře inertního plynu, například argonu. Obvykle se reakce provádí z počátku při nižší teplotě, například  $-78^{\circ}C$ , konečná fáze reakce pak probíhá při teplotě místnosti.

Analogický postup je popsán také v EP 444 889 (Merck) a EP 430 037 (Banyu Pharmaceutical Co.).

Sloučeniny obecného vzorce X jsou známé látky, které je možno získat způsoby podle EP 444 889. (Merck), EP 430 037 (Banyu Pharmaceutical Co.) a Rano a další, Tet. Letters, 1990, 31, 2853.

Sloučeniny obecného vzorce XI jsou známé látky, které je možno připravit podle publikace Heterocycles, 1992, 33(2), 813.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu. V těchto příkladech byly roztoky sušeny bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla byla odstraněna odpařením za sníženého tlaku při použití rotačního odpařovače. Chromatografie byla prováděna na sloupci silikagelu při použití Merck silica gel 60 s průměrem částic menším než 0,063 mm.

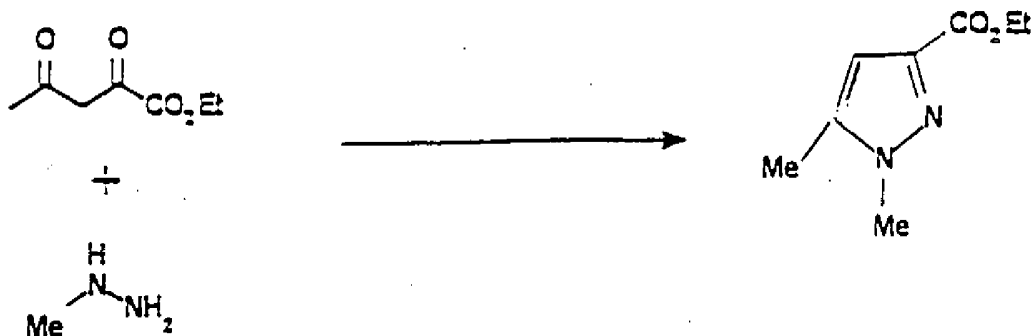
#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

(SR, 6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(1,5-dimethylpyrazol-3-yl) karbagen-2-en-3-karboxylát sodný

##### Příprava 1

Ethyl-1,5-dimethylpyrazol-3-karboxylát



5,6 ml, 40 mM ethyl-2,4-dioxovalerátu se rozpustí ve 35 ml ledové kyseliny octové a pak se teplota reakční směsi sníží na 8 až 10 °C. Pak se přidá po kapkách 2,0 ml, 38 mM roztoku methyldiazinu tak, aby teplota reakční směsi nepřekročila 15 °C. Směs se míchá ještě 90 minut při teplotě místnosti a pak se vlije do směsi ethylacetátu a vody. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, nacež se vysuší síranem hořečnatým. Produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu s rozměrem 10 x 4,5 cm, na vrchol sloupce se nanese roztok produktu v dichlormethanu a jako eluční činidlo se užije 50% ethylacetát v hexanu. Odpařením rozpouštědla se získá výsledný produkt jako zbarvený olej, který stáním krystalizuje, získá se 4,69 g produktu.

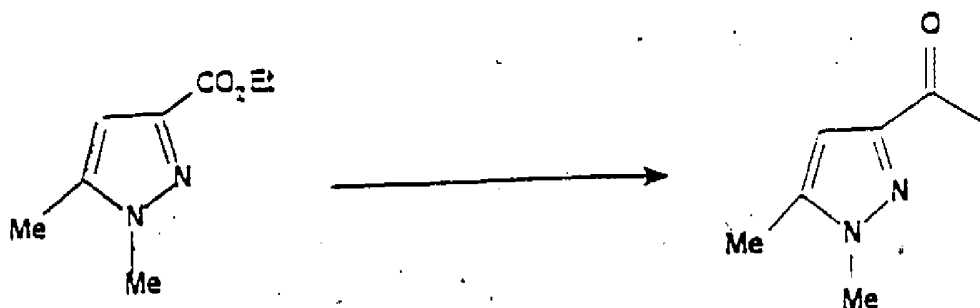
$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1717 a 1223  $\text{cm}^{-1}$ ,

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,39 (3H, t, J = 7,13 Hz), 2,30 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,21 Hz), 6,57 (1H, s).

EI m/e 166 (25 %).

## Příprava 2

### 3-acetyl-1,5-dimethylpyrazol



3,59 g, 21,4 mmol ethyl-1,5-dimethylpyrazol-3-karbonylátu se rozpustí v 70 ml bezvodého tetrahydrofuranu a roztok se zchladí v argonové atmosféře na  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pak se rychle po kapkách přidá 13,5 ml, 107 mmol trimethylsilylchloridu a bezprostředně potom se po kapkách přidá ještě 77,7 ml, 1,1 M roztoku methyllithia v diethyletheru (85,5 mmol) tak, aby vnitřní teplota reakční směsi nepřekročila  $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Po skončeném přidávání se heterogenní reakční směs nechá zteplat na teplotu místnosti. Většina rozpouštědla se odpaří ve vakuu, načež se přidá 6 ml ethanolu a pak ještě 6 ml vody. Směs se 5 minut energicky míchá a pak se zředí ethylacetátem a vodou. Pak se pH upraví na 7 přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší síranem hořečnatým. Produkt se čistí chromatografií na silikagelu na sloupci 12 x 4,25 cm, produkt se rozpustí v dichlormethanu, jako eluční činidlo se užije nejprve 40% a pak 60% ethylacetát v hexanu. Odpařením rozpouštědla se získá výsledný produkt jako zabarvený olej, který stáním při teplotě místnosti tuhne. Získá se 1,42 g produktu.

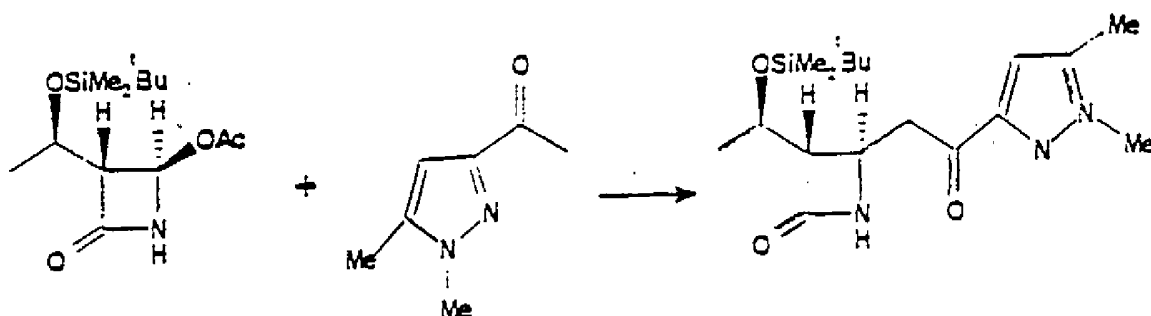
$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1679, 1551, 1448 a 1373  $\text{cm}^{-1}$ .

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,30 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,53 (1H, d,  $J = 0,55\text{ Hz}$ ).

E.I. m/e 138 (95 %),  $\text{NH}_3\text{DCI}$  m/e 139 (100 %).

### Příprava 3

(3S,4R)-/(R)-1-terc.butylidimethylsilyloxyethyl/-4-/(1,5-dimethylpyrazol-3-x-karbonyl)methyl/azetidín-2-on



... 0,770 g, 5,1 mmol 3-acetyl-1,5-dimethylpyrazolu se rozpustí v 10 ml bezvodého THF v argonové atmosféře. Roztok se zchladí na  $-78^{\circ}\text{C}$  a pak se po kapkách rychle přidá 5,1 ml 1M roztoku lithiuhexamethylidisilazidu v hexanu (5,1 mmol). Směs se ještě 30 minut míchá při teplotě  $-78^{\circ}\text{C}$  a pak se přidá 10 ml roztoku 4-acetoxy-3-/(R)-1-terc.butylidimethylsilyloxyethyl/-azetidin-2-onu v THF. Pak se směs míchá ještě 2 hodiny při teplotě  $-78^{\circ}\text{C}$ . K reakční směsi se přidá nasycený roztok chloridu amonného a pak ještě ethylacetát. Organická fáze se nechá zteplat na teplotu místnosti, pak se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší síranem hořečnatým. Produkt se čistí chromatografií na sloupci silikageleu 10 x 3 cm v dichlormethanu, jako eluční činidlo se užije 70% ethylacetát v hexanu. Tímto způsobem se získá 0,539 g výsledného produktu v prýžovité formě.

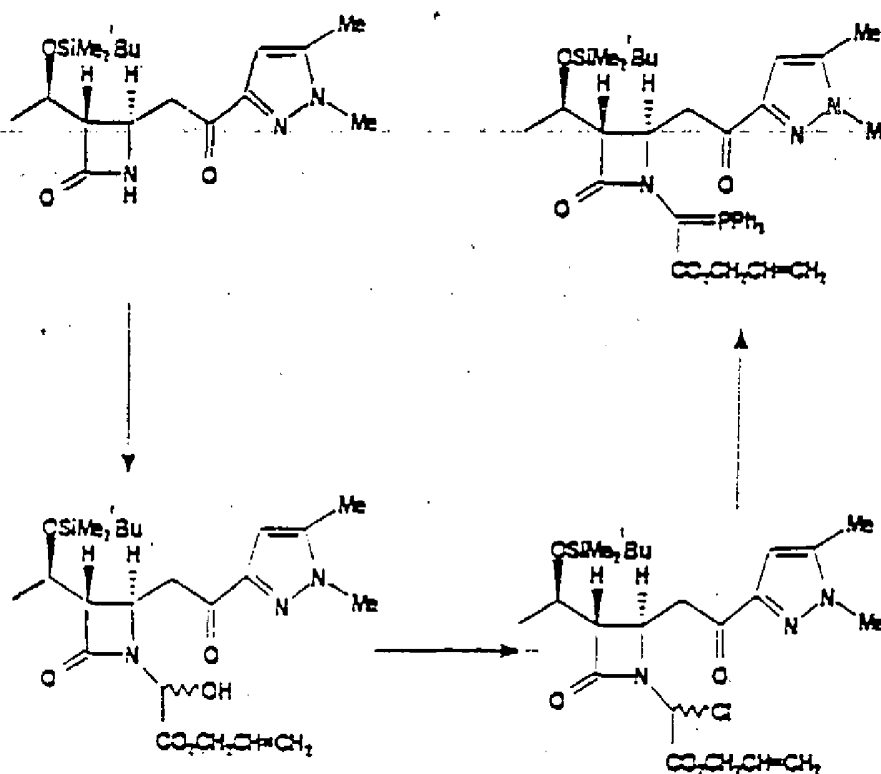
$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3411, 1761 a  $1679\text{ cm}^{-1}$ .

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,08 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,21 (3H, d,  $J = 6,28\text{ Hz}$ ), 2,31 (3H, s), 2,89 (1H, dd,  $J = 4,84$  a  $2,37\text{ Hz}$ ), 3,13 (1H, dd,  $J = 12,12$  a  $10,05\text{ Hz}$ ), 3,48 (1H, dd,  $J = 17,10$  a  $3,41\text{ Hz}$ ), (ABX), 3,84 (3H, s), 4,09 (1H, dt,  $J = 9,13$  a  $2,46\text{ Hz}$ ), 4,13 - 4,25 (1H, m), 6,09 (1H, bs), 6,54 (1H, s).

m/e přo  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  vypočteno 365,2135  
nalezeno 365,2134.

Příprava 4

Allyl [(3S,4R)-/(R)-1-terc.butyl(dimethylsilyloxyethyl)-4-/(1,5-dimethylpyrazol-3-ylkarbonyl)methyl]-2-oxoazetidin-1-yl]trifenylfosforanylidenacetát



0,736 g, 2,0 mmol (3S,4R)-3-/(R)-1-terc.butyl(dimethylsilyloxyethyl)-4-/(1,5-dimethylpyrazol-3-ylkarbonyl)methyl-azetidin-2-onu a 0,662 g, 5,0 mmol allyl glyoxylát monohydrátu se rozpustí ve 25 ml benzenu a směs se vaří pod zpětným chladičem za azeotropního odstraňování vody v argonové atmosféře. Var pod zpětným chladičem trvá 1 hodinu, pak se směs nechá zchladnout na teplotu místnosti. Přidají se čtyři kapky triethylaminu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti dalších 16 hodin. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí v 70% ethylacetátu v hexanu. Produkt se čistí chromatografií na silikagelu při rozměru sloupce 12 x 3 cm, jako eluční činidlo se užije 70% ethylacetát v hexanu. Tímto způsobem se získá 0,983 g výsledného

produktu ve formě žlutého oleje jako diastereomerní směs hemiaminalů v poměru 1 : 1.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3683, 3517 (široký), 1757, 1677 a 1375  $\text{cm}^{-1}$ .

K roztoku 0,983 g, 2,0 mmol diastereomerní směsi hemiaminalů v 15 ml THF se přidá 0,357 ml, 3,0 mmol 2,6-lutidinu a 0,225 ml, 3,0 mmol thionylchloridu při teplotě  $-10^\circ\text{C}$  v argonové atmosféře. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě  $-10^\circ\text{C}$  a pak se k heterogenní směsi přidá toluen a směs se zfiltruje přes infusoriovou hlinku. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozetře s toluenem a roztok se zfiltruje přes infusoriovou hlinku. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se získá diastereomerní směs chloridu ve formě žlutého oleje v celkovém množství 1,064 g.

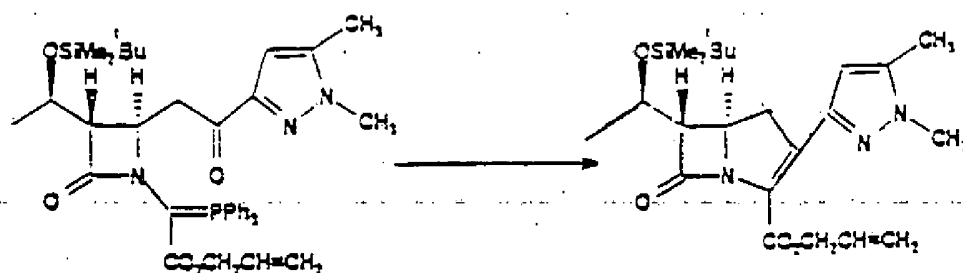
Uvedený produkt se rozpustí v 6 ml dioxanu a k roztoku se přidá 2,15 g, 8 mmol trifenylfosfinu a 0,262 ml, 2,2 mmol 2,6-lutidinu v argonové atmosféře. Reakční směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá ethylacetát a organická fáze se postupně promývá 5% vodným roztokem kyseliny citronové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Roztok se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Surový produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu 10 x 4,5 cm v dichlormethanu, jako eluční činidlo se užije 70% ethylacetát v hexanu. Tímto způsobem se získá 1,01 g výsledného produktu ve formě pěny.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1736, 1678 a 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

m/e ( $\text{NH}_3\text{DCI}$ ) 724 ( $\text{MH}^+$ ), (EI) 723 ( $\text{M}^+$ ).

Příprava 5

Allyl [(5R,6S)-6-/(R)-1-terc.butyldimethylsilyloxyethyl/-  
-2-(1,5-dimethylpyrazol-3-yl)]karbapen-2-em-3-karboxylát



0,75 g, fosforanu z přípravy 2 a 1 mg hydrochinonu se rozpustí v 75 ml bezvodého toluenu v argonové atmosféře. Reakční směs se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem a míchá se 5 hodin. Po zchlazení se rozpouštědlo odpaří a produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu 7 x 3 cm v dichlormethanu; jako eluční činidlo se užije nejprve 50% ethylacetát v hexanu a pak čistý ethylacetát. Tímto způsobem se získá 0,314 g produktu ve formě krystalické pevné látky s teplotou tání 119 °C po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu.

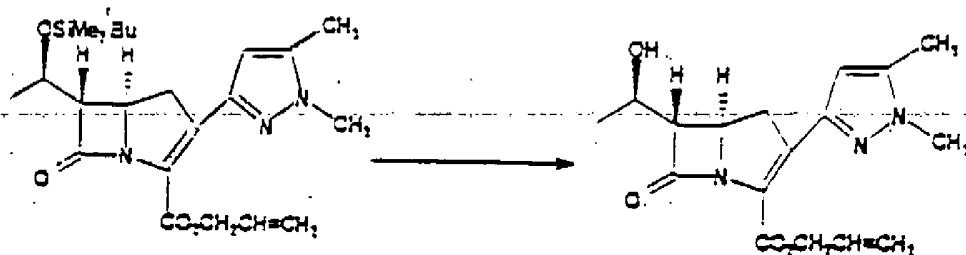
$\nu_{\text{max}} (\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ : 2931, 1773, 1716, 1600 a 1548  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,09 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,27 (3H, d,  $J = 6,2$  Hz), 2,27 (3H, s), 3,12 (1H, dd,  $J = 6,68$  a 2,74 Hz), 3,23 (1H, dd,  $J = 18,44$  a 9,06 Hz), 3,54 (1H, dd,  $J = 18,37$  a 9,98 Hz), (ABX), 3,77 (3H, s), 4,11 - 4,27 (2H, m), 4,67 - 4,86 (2H, m), 5,25 (1H, dd,  $J = 10,54$  a 1,21 Hz), 5,45 (1H, dd,  $J = 17,25$  a 1,58 Hz), 5,91 - 6,07 (1H, m), 7,02 (1H, s).

m/e pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$  vypočteno 445,2397  
nalezeno 445,2395.

Příprava 6

Allyl-(5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(1,3-dimethylpyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylát



0,355 g, 0,68 mmol *tert.*butyldimethylsilyletheru z přípravy 3 se rozpustí ve 40 ml bezvodého THF a k roztoku se přidá 0,411 mg ledové kyseliny octové a 2,05 ml, 1,0 M roztoku tetra-*n*-butylamoniumpfluoridu v THF, načež se roztok míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Pak se směs zředí ethylacetátem a promyje se nasyceným vzrozkem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí chromatografií na sloupci sílikagelu 4 x 2,5 cm ve 2% ethanolu v ethylacetátu, jako eluční činidlo se užije ethylacetát a pak 2% ethanol v ethylacetátu. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 0,071 g krystalického pevného produktu.

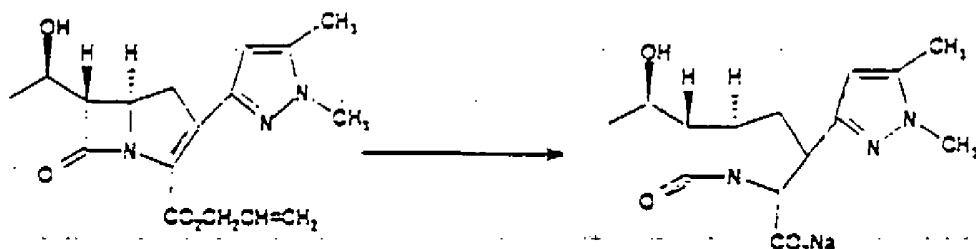
max ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3603, 3506, 2973, 1774, 1719 (hrb) a 1702  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ( $d_6$ -aceton): 1,28 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 2,22 (3H, s), 2,94 - 3,34 (2H, m), 3,52 (1H, dd,  $J = 18,5$  a 10,1 Hz), 3,73 (3H, s), 4,05 - 4,25 (2H, m), 4,64 - 4,83 (2H, m), 5,18 - 5,24 (1H, m), 5,43 - 5,52 (1H, m), 5,92 - 6,05 (1H, m), 6,93 (1H, s).

m/e pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$  vypočteno 331,1532  
nalezeno 331,1534.

Příprava 7

(5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(1,5-dimethylpyrazol-3-yl)-  
karbapen-2-em-3-karboxylát sodný



Roztok 0,017 g, 0,21 mmol allylesteru z přípravy 4, 0,008 g, 0,021 mmol trifenylofosfinu, 0,428 ml, 0,5 M roztoku 2-ethylhexanoátu v ethylacetátu a 0,008 mg, 0,006 mmol roztoku tetrakis(trifenylofosfin)paladia (0) v 8 ml směsi dichlormethanu a ethylacetátu 1 : 1 se 1 hodinu míchá v argonové atmosféře. Rozpouštědlo se odpařuje ve vakuu až do vzniku sraženiny a výsledná heterogenní směs se pak přenese do skumavky pro odstředivku. Přidá se ether, směs se rozetře, odstředí a supernatant se oddělí. Pevný podíl se opět rozetře s etherem a pak se pevný podíl izoluje odstředěním a slitím. Pevná látka se suší v proudu argonu a pak se znovu rozpustí ve vodě a roztok se zfiltruje (GF/F, 0,7 mikrometrů). Výsledný produkt se oddělí jako vločkovitá pevná látka, po lyofilizaci se získá 0,044 g produktu.

$\lambda_{\max}$  ( $H_2O$ ) 297,5 nm, ( $\epsilon = 8769$ ),

$\gamma_{\max}$  (KBr disc) 1795, 1771, 1612 a 1586  $cm^{-1}$ .

$\delta_H$  ( $D_2O$ ): 1,28 (3H, d,  $J = 6,42$  Hz), 2,23 (3H, s), 3,16 - 3,21 (2H, m), 3,47 (1H, dd,  $J = 5,93$  a 2,85 Hz), 3,70 (3H, s), 4,21 - 4,28 (2H, m), 6,43 (1H, s).

m/e (thioglycerol, FAB) 314 ( $MH^+$ ), 336 ( $MNa^+$ ).

## Příklad 2

(5R,6S)-6-/(1R)-hydroxyethyl/-2-(1-fenylpyrazol-3-yl)-  
karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

## Příprava 1

p-nitrobenzyl-(5R,6S)-6-/(1R)-hydroxyethyl/-2-(1-fenyl-  
pyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylát

K roztoku 460 mg, 1,32 mmol p-nitrobenzyl-(3R,5R,6S)-  
-6-/(1R)-hydroxyethyl/-2-oxokarbapenem-3-karboxylátu ve 14  
ml THF, zchlazenému na lázni s acetonem a suchým ledem se  
v argonové atmosféře přidá 215 mikrolitrů, 1,53 mmol diiso-  
propylaminu a po 5 minutách ještě 256 mikrolitrů, 1,52 mmol  
anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové. Výsledný žlutý  
roztok se míchá za současného chlazení ještě 30 minut.

Mezitím se přidá 42 mg, 0,14 mmol trifenylarsinu k  
roztoku 63 mg, 0,07 mmol  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  v 5 ml THF. Směs se mí-  
chá 5 minut při teplotě místnosti, pak se sytěčervený roz-  
tok přidá ke svrchu připravenému roztoku surového triflátu  
a nádoba se propláchne 2 ml THF. Ke směsi se přidá 2,76 ml,  
1,0 M roztoku chloridu zinečnatého v etheru (2,76 mmol) a  
117 mg, 2,76 mmol pevného chloridu lithného a pak ještě roz-  
tok 600 mg, 1,38 mmol 1-fenyl-3-tributylstannylopyrazolu  
(připraveného podle publikace T. Sakamoto, F. Shiga, D.  
Uchiyama, Y. Kondo a H. Yamanaka, Heterocycles, 1992, 33,  
813) v 10 ml THF. Reakční směs se odstraní z chladicí lázně  
a ještě 3 hodiny se míchá. Pak se směs odpaří, chromatogra-  
fuje se na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a hexa-  
nu a částečně čištěný produkt se rozetře s etherem, čímž se  
ve výtěžku 67 % získá 417 mg produktu.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1776, 1772  $\text{cm}^{-1}$ .

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,24 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,92 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz), 7,70 (4H, m), 7,47 (3H, m), 7,32 (1H, t,  $J = 7,3$  Hz), 5,56 (1H, d,  $J = 13,9$  Hz), 5,30 (1H, d,  $J = 13,9$  Hz), 4,31 (2H, m), 3,78 (1H, dd,  $J = 18,8$  a 10,0 Hz), 3,45 (1H, dd,  $J = 18,8$  a 9,0 Hz), 3,28 (1H, dd,  $J = 6,4$  a 2,8 Hz), 1,74 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz), 1,41 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz).

m/z pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6$  vypočteno 474,1538 ( $\text{M}^+$ )  
nalezeno 474,1545.

### Příprava 2

(5R,6S)-6-/(1R)-hydroxyethyl/-2-(1-fenylpyrazol-3-yl)-  
karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

206 mg, 0,43 mmol produktu z přípravy 1 se uvede do suspenze v 1 ml THF a přidá se 5 ml směsi THF a 0,35 M fosfátového pufru o pH 6 v poměru 1 : 3 a pak ještě 2 g, 0,03 mol práškového zinku. Směs se pak 2 hodiny energicky míchá při teplotě místnosti. Pak se směs zfiltruje a pevný podíl se důkladně promyje vodou. Filtrát se upraví na pH 7 a pak se promyje ethylacetátem. Vodná fáze se odpaří na objem přibližně 10 ml a surový produkt se čistí chromatografií v reverzní fázi při použití HP20SS a směsi THF a vody. Frakce s obsahem produktu se zahustí a lyofilizují, čímž se ve výtěžku 46 % získá 72 mg produktu.

UV ( $\text{H}_2\text{O}$ )- $\lambda_{\max}$  307 nm (16027),

$\nu_{\max}$  (KBr disk) 1750  $\text{cm}^{-1}$ .

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 8,02 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz), 7,61 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,49 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,36 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz), 6,62 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz), 4,23 (2H, m), 3,48 (1H, dd,  $J = 5,4$ , 2,4 Hz), 3,27 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz), 1,27 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz).

m/z (thioglycerol) 384 ( $\text{MN}^+$ ), 362 ( $\text{MH}^+$ ).

### Příklad 3

(5R,6S)-6-/(1R)-hydroxyethyl/-2-(1-methylpyrazol-3-yl)-  
-karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

### Příprava 1

p-nitrobenzyl-(5R,6S)-6-/(1R)-hydroxyethyl/-2-(1-methyl-  
pyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylát

185 mg výsledné látky při výtěžku 65 % je možno získat  
způsobem podle přípravy 1 příkladu 2.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1775, 1713  $\text{cm}^{-1}$ ,

$\int_{\text{H}}$  ( $\delta_{\text{S}}$ -aceton): 8,26 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,35 (2H, d,  
 $J = 8,7$  Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 7,22 (1H, d,  $J =$   
2,3 Hz), 5,58 (1H, d,  $J = 14,2$  Hz), 5,37 (1H, d,  $J = 14,2$   
Hz), 4,28 (1H, td,  $J = 9,6$  a 2,6 Hz), 4,19 (1H, kvintet,  
 $J = 6,1$  Hz), 3,92 (3H, s), 3,60 (1H, dd,  $J = 18,7$  a 9,9 Hz),  
3,39 (1H, dd,  $J = 18,7$  a 9,0 Hz), 3,36 (1H, dd,  $J = 6,3$  a  
3,0 Hz), 1,47 (1H, d,  $J = 6,1$  Hz), 1,31 (3H, d,  $J = 6,2$  Hz).

m/z pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$  vypočteno 412,1384  
nalezeno 412,1389 ( $\text{M}^+$ ).

### Příprava 2

(5R,6S)-6-/(1R)-hydroxyethyl/-2-(1-methylpyrazol-3-yl)-  
karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

Produkt z přípravy 1 se zbaví ochranných skupin způ-  
sobem podle přípravy 2 příkladu 2, čímž se ve výtěžku 13 %  
získá 16,7 mg produktu.

UV ( $\text{H}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\max}$  296 nm (7413)

$\nu_{\max}$  (KBr disk) 1761  $\text{cm}^{-1}$ ,

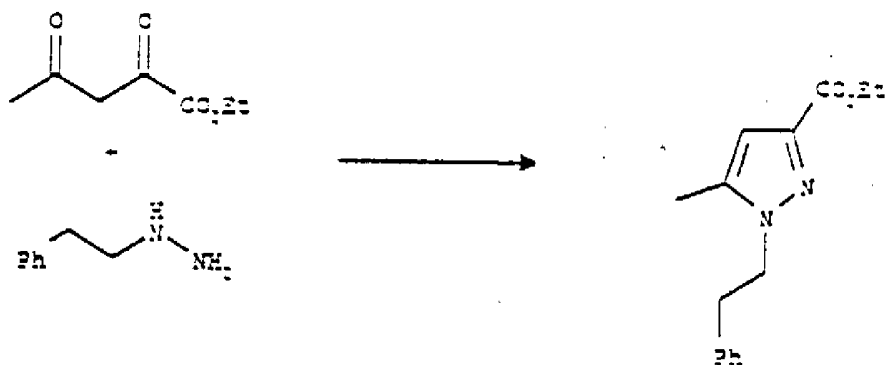
$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 7,54 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 6,65 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 4,28 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,50 (1H, m), 3,28 (1H, dd,  $J = 17,0$  a 8,6 Hz), 3,18 (1H, dd,  $J = 17,0$  a 9,7 Hz), 1,31 (3H, d,  $J = 6,5$  Hz).

Příklad 4

(5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(5-methyl-1-fenethylpyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

Příprava 1

Ethyl-5-methyl-1-fenethylpyrazol-3-karboxylát



3,92 g, 0,029 mol produktu bylo připraveno při použití fenethylhydrazinu, popsáno v US 3 000 903 (J. H. Biel) a při použití 4,55 g, 0,029 M ethyl-2,4-dioxovalerátu způsobem podle přípravy 1 příkladu 1 ve výtěžku 52% jako 3,84 g žlutého oleje.

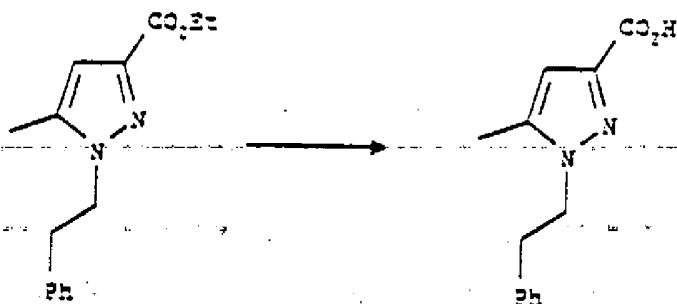
$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1720  $\text{cm}^{-1}$ .

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,40 (3H, t,  $J = 7$  Hz), 1,90 (3H, s), 3,14 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 4,30 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 4,41 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 6,48 (1H, s), 6,97 - 8,09 (2H, m), 7,20 - 7,37 (3H, m).

E.I. m/e 258.

## Příprava 2

### Kyselina 5-methyl-1-fenethylpyrazol-3-karboxylová



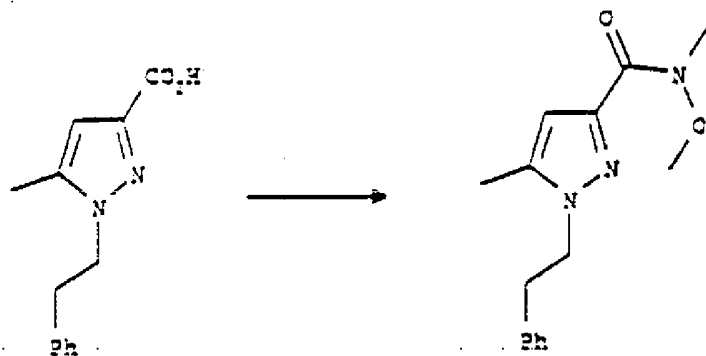
3,84 g, 14,9 mmol ethyl-5-methyl-1-fenethylpyrazol-3-karboxylátu ve 30 ml ethanolu s 0,6 g, 14,9 mmol hydroxidu sodného se míchá 3 dny při teplotě místnosti. Pak se směs zředí ethylacetátem a vodou a vrstvy se oddělí. Organická fáze se extrahuje vodou. Vodné extrakty se spojí, okyseli se na pH 2,0 přidáním 5M kyseliny chlorovodíkové a směs se extrahuje dichlormethanem. Organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se ve výtěžku 95 % získá 3,24 g výsledného produktu.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1759 a 1699  $\text{cm}^{-1}$ .

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,91 (3H, s), 3,16 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 4,31 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 6,54 (1H, s), 6,98 - 7,10 (2H, m), 7,20 - 7,37 (3H, m).

## Příprava 3

### 5-methyl-1-fenethylpyrazolyl-(N-methoxy-N-methyl)karboxamid



3,24 g, 14,1 mmol 5-methyl-1-fenethylpyrazol-3-karbo-  
xylátu v 50 ml dichlormethanu s jednou kapkou dimethylform-  
amidu se smísí s 1,4 ml, 16,9 mmol oxalychloridu. Směs se  
míchá 1,5 hodiny do vzniku čirého roztoku, který se pak od-  
paří do sucha. Odparek se rozpustí v toluenu a roztok se  
znovu odpaří. Vzniklý chlorid kyseliny se rozpustí v 75 ml  
chloroformu a přidá se 1,5 g, 15,4 mmol N,O-dimethylhydroxyl-  
aminu. Pak se směs zchladí na teplotu nižší než 5 °C a na  
této teplotě se udržuje a současně se přidává 2,5 ml, 3,3  
mmol pyridinu. Po skončeném přidávání se směs ještě 1,5 ho-  
diny míchá při teplotě místnosti, načež se odpaří. Získaný  
odparek se rozpustí ve směsi dichlormethanu, diethyletheru  
a nasyceného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se od-  
dělí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se čis-  
tí na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije 50  
až 67% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 88 % získá  
3,37 g produktu ve formě špinavě bílé pevné látky.

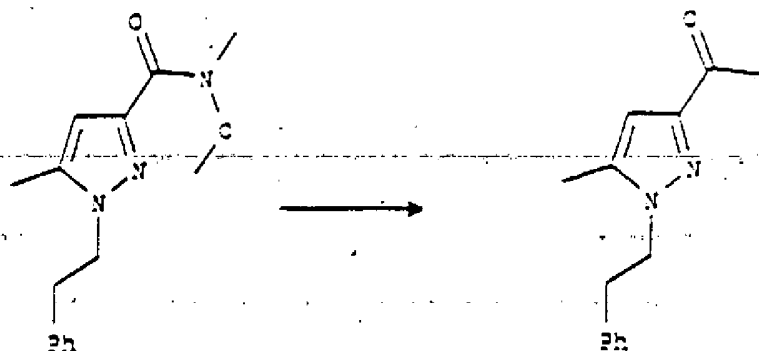
$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1641 cm<sup>-1</sup>.

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,93 (3H, s), 3,14 (2H, t, J = 7 Hz), 3,44  
(3H, s), 3,76 (3H, s), 4,28 (2H, t, J = 7 Hz), 6,43 (1H, s),  
7,00 - 7,10 (2H, m), 1,15 - 7,35 (3H, m).

NH<sub>3</sub>DCI m/e 274 (100 %).

#### Příprava 4

#### 3-acetyl-5-methyl-1-fenethylpyrazol



3,37 g, 12,3 mmol 5-methyl-1-fenethylpyrazol-3-yl-(N-methoxy-N-methyl)karboxamidu ve 30 ml tetrahydrofuranu se zchladí na teplotu nižší než 0 °C a na této teplotě se udržuje a současně se přidává 8,6 ml, 3,0M roztoku methylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu (25,9 mmol) pomalu a po kapkách. Pak se směs míchá při teplotě 0 °C ještě 1,75 hodiny, načež se vlije do 5% roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethanolu, chlazeného ledem. Směs se zředí směsí dichlormethanu, dichloretheru a nasyceného roztoku chloridu sodného. Vodná vrstva se extrahuje směsí dichlormethanu a diethyletheru v poměru 1 : 1, organické extrakty se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu, čímž se ve výtěžku 94 % získá 2,65 g výsledného produktu.

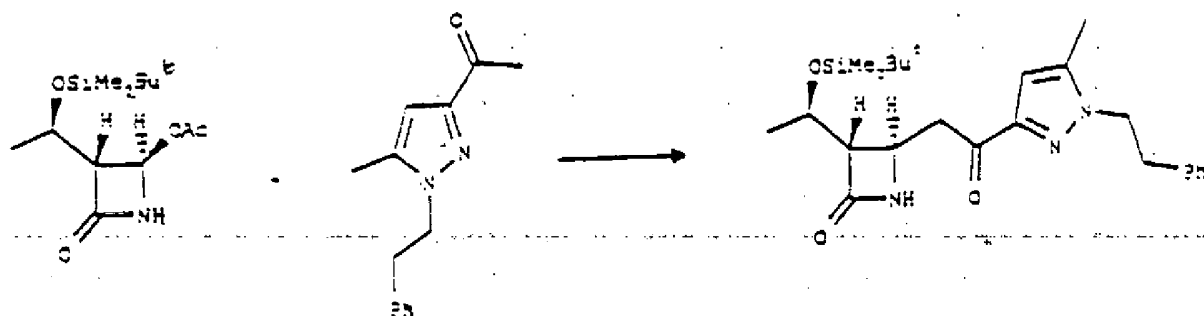
$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1680 cm<sup>-1</sup>.

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1,91 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,15 (2H, t, J = 7 Hz), 4,28 (2H, t, J = 7 Hz), 6,44 (1H, s), 6,96 - 7,07 (2H, m) 7,18 - 7,37 (3H, m).

E.I. m/e 228 (93 %).

Příprava 5

(3S,4R)-/(R)-1-terc.butyldimethylsilyloxyethyl/-4-/(5-methyl-1-fenethylpyrazol-3-ylkarbonyl)methyl/azetidin-2-on



2,65 g, 11,6 mmol 3-acetyl-5-methyl-1-fenethylpyrazolu v 80 ml THF se zchladí na  $-70^{\circ}\text{C}$  a přidá se 11,6 ml. 1M roztoku hexamethyldisilazidu ličného v hexanu. Směs se míchá půl hodiny při teplotě  $-70^{\circ}\text{C}$  a pak se přidá 20 ml roztoku 4-acetoxy-3-/(R)-1-terc.butyldimethylsilyloxyethyl - azetidin-2-ónu v THF. Směs se míchá ještě 3 hodiny při teplotě  $-70^{\circ}\text{C}$ , pak se přidá nasycený roztok chloridu amonného a ethylacetát. Pak se směs nechá zteplát na teplotu místnosti, organická fáze se oddělí, promyje se vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu při eluci 50% ethylacetátem v hexanu, čímž se ve výtěžku 80 % získá 2,11 g produktu ve formě bleděžluté pevné látky.

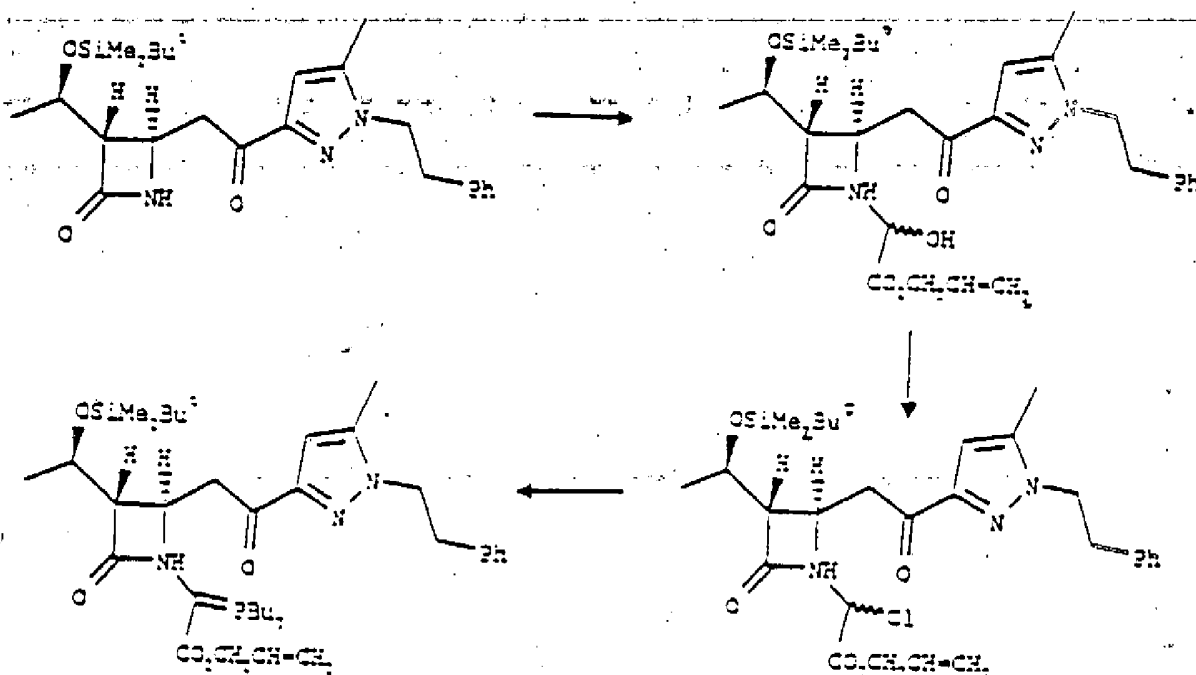
$\nu_{\text{max}}$  (KBr): 1734 a 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,08 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,23 (3H, d,  $J = 7$  Hz), 1,91 (3H, s), 2,92 (1H, dd,  $J = 5$  a 2 Hz), 3,08 - 3,29 (3H, m), 3,53 (1H, dd,  $J = 3$  a 17 Hz), 4,05 - 4,34 (4H, m), 6,13 (1H, brs), 6,45 (1H, s), 6,95 - 7,07 (2H, m), 7,13 - 7,38 (3H, m).

$\text{NH}_3\text{DCI}$  m/e 456 (34 %).

Příprava 6

Allyl [(3S,4R)-/(R)-1-terc.butylidimethylsilyloxyethyl]-4-  
-/(5-methyl-1-fenethylpyrazol-3-ylkarbonyl)methyl/-2-  
-osoazetidin-1-yl]tributylfosforanyliden acetát



2,11 g, 4,64 mmol (3S,4R)-/(R)-1-terc.butylidimethylsilyloxyethyl/-4-/(5-methyl-1-fenethylpyrazol-3-ylkarbonyl)-methyl/azetidin-2-onu a 1,2g, 9,1 mmol allylglyoxylátmonohydrátu se rozpustí ve 175 ml toluenu a směs se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem v přítomnosti zařízení pro azeotropní odstranění vody v argonové atmosféře. Po 14 hodinách se směs nechá zchladnout na teplotu místnosti, odpaří se na nízký objem a koncentrovaný roztok se čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije 50% ethylacetát v hexanu. Tímto způsobem se ve výtěžku 56 % získá 1,47 g produktu ve formě žlutého oleje.

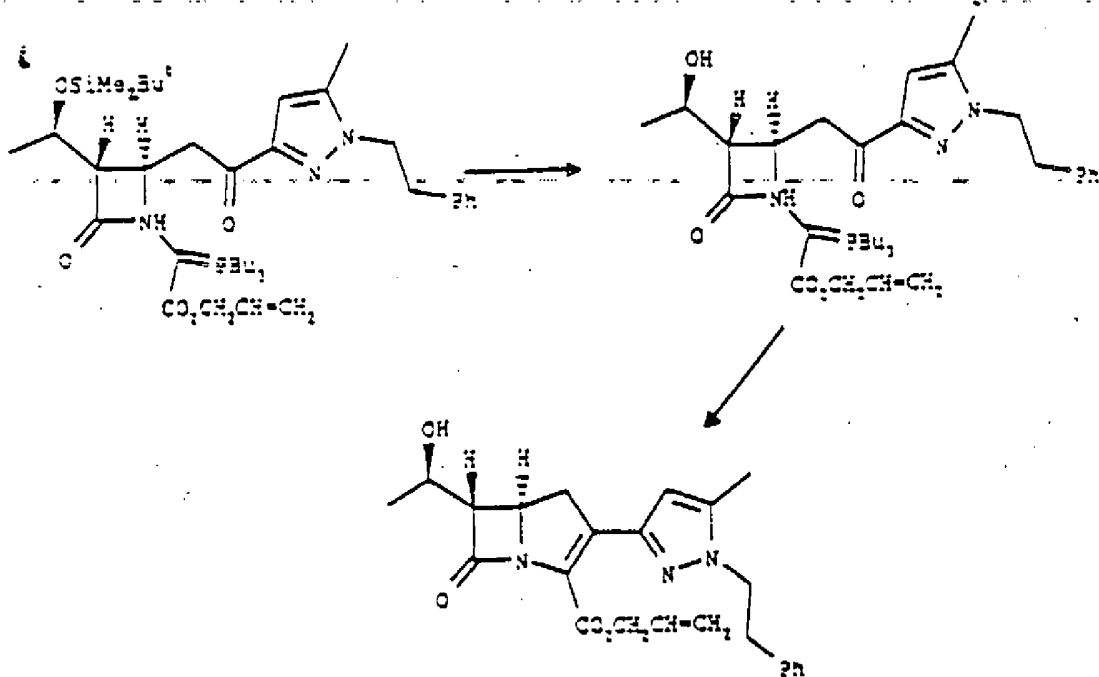
NH<sub>3</sub>DCI m/e 456 (50 %).

1,1 g, 1,93 mmol diastereoisomerní směsi hemiaminalů v 50 ml THF se zchladí pod argonem na teplotu  $-10^{\circ}\text{C}$  a pak se ke směsi postupně přidává 0,33 ml, 2,8 mmol 2,6-lutidinu a 0,22 ml, 2,5 mmol thionylchloridu. Směs se míchá 0,75 hodiny při teplotě  $-5$  až  $-10^{\circ}\text{C}$  a pak se zředí toluenem, zfiltruje přes vrstvu celitu a odpaří. Získaný odparek se rozpustí v 10 ml dioxanu a k roztoku se v argonové atmosféře přidá 1,1 ml, 5,5 mmol tributylfosfinu. Pak se směs míchá ještě 1,5 hodiny, načež se zředí ethylacetátem a postupně se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije 33 až 5% ethylacetát v hexanu, čímž se ve výtěžku 70 % získá 1,016 g produktu ve formě čirého oleje.

$\nu_{\text{max}} (\text{CH}_2\text{Cl}_2) - 1737, 1677, 1604 \text{ cm}^{-1}$ .

### Příprava 7

Allyl | (5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(5-methyl-1-fenethylpyrazol-3-yl) | karbapen-2-em-3-karboxylát



0,7 g, 0,9 mmol allyl |((3R,4R)-/(R)-1-terc.butyl-dimetjylsilyloxyethyl/-4-/(5-methyl-1-fenethylpyrazol-3-yl-karbonyl)methyl/-2-oxoazetidín-1-yl|tributylfosforaniliden acetátu se rozpustí ve 30 ml methanolu, k roztoku se přidá 8,1 ml 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové a směs se 2 hodiny míchá. Vzniklý roztok se odpaří na malý objem a dvakrát se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, promyjí se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a pak se odpaří. Odparek se zředí 5 ml toluenu a směs se opět odpaří. Pak se odparek rozpustí ve 30 ml toluenu, roztok se vaří 2 hodiny pod zpětným chladičem, načež se nechá zchladnout a pak se odpaří na malý objem. Koncentrovaný roztok se čistí chromatografií na sloupci silikagelu při eluci ethylacetátem, čímž se ve výtěžku 42 % získá 0,154 g produktu ve formě oleje.

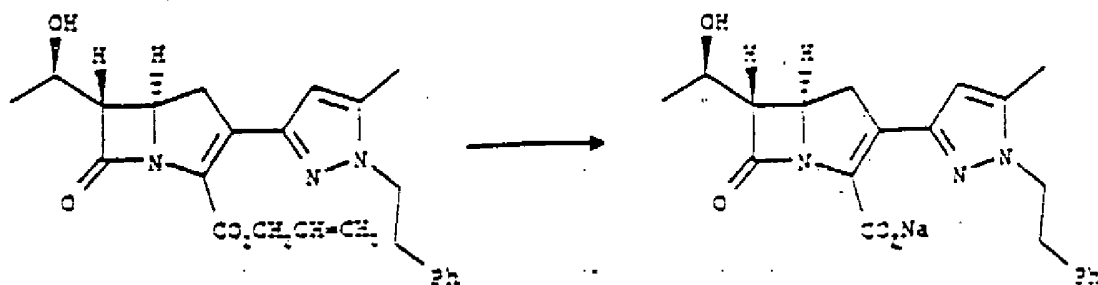
$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1774 a 1717  $\text{cm}^{-1}$ .

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,37 (3H, d,  $J = 6$  Hz), 1,93 (3H, s), 3,09 (3H, t,  $J = 7$  Hz), 3,22 (1H, m), 3,32 (1H, dd,  $J = 9$  a 19 Hz), 3,54 (1H, dd,  $J = 10$  a 19 Hz), 4,12 - 4,37 (4H, m), 4,54 - 4,90 (2H, m), 5,29 (1H, dd,  $J = 1$  a 9 Hz), 5,47 (1H, dt,  $J = 1,5$  a 16 Hz), 5,90 - 6,10 (1H, m), 6,94 (1H, s), 6,97 - 7,09 (2H, m), 7,15 - 7,35 (3H, m).

m/e pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$  vypočteno 421,2002  
nalezeno 421, 2001.

Příprava 8

|((5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(5-methyl-1-fenethylpyrazol-3-yl)|karbapen-2-em-3-karboxylát



0,21 g, 0,48 mmol allyl [(5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(5-methyl-1-fenethylpyrazol-3-yl)]karbapen-2-em-3-karboxylátu ve směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 1 : 1 se smísí s roztokem 0,014 g, 0,05 mol trifenylfosfinu a 0,073 g, 0,04 mmol 2-ethylhexanoátu sodného v 1,5 ml ethylacetátu a přidá se 0,022 g, 0,019 mmol tetra-kis(trifenylfosfin)paladia. Směs se míchá 20 minut při teplotě místnosti, pak se odpaří na malý objem a přeneso do zkumavky pro odstředivku. Zbývající rozpouštědlo se odstraní průchodem proudy argonu nad povrchem směsi. Odparek se rozetře s diethyletherem, roztok se odstředí a supernatant se odloží. Postup se dvakrát opakuje, výsledná pevná oranžová látka se čistí na sloupci pryskyřice Diaion HP20SS při eluci směsí vody a tetrahydrofuranu. Ve výtěžku 45 % se lyofilizací získá 0,087 g výsledného produktu ve formě bleděžluté vločkovité pevné látky.

$\lambda_{\max}$  (H<sub>2</sub>O) 298,5 nm (e 8611),

$\nu_{\max}$  (KBr) 1752 cm<sup>-1</sup>.

$\delta_{\text{H}}$  (D<sub>2</sub>O): 1,28 (3H, d, J % 6,4 Hz), 1,77 (3H, s), 3,04 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,17 (2H, m), 3,45 (1H, m), 4,22 (4H, m), 6,28 (1H, s), 6,90 - 7,08 (2H, m), 7,23 (3H, m).

m/e (glycerol, FAB) 404 (MH<sup>+</sup>), 426 (MNH<sup>+</sup>).

Příklad 5

5 (5R, 6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-[1-(2-fenyletyl)-  
pyrazol-3-yl]-karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

Příprava 1: 4-Nitrobenzyl-2-fenyletylglycin

10 Směs 4,51 ml (36 mmol) fenyletylaminu  
ve 100 ml dichlormetanu a 5,51 ml (39,6 mmol) tri-  
etylaminu se zchladí v ledové tříšti, a pak se na ní  
po kapkách působí roztokem 9,9 g (36 mmol) 4-nitro-  
benzylbromacetátu v 50 ml dichlormetanu. Směs se 2,5  
15 hodiny míchá při teplotě místnosti, promyje se  
nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a  
nasyceným, roztokem chloridu sodného, suší se nad-  
síranem hořečnatým a vzniklý zbytek se odpařuje. Po  
absorbci na silikagel se produkt čistí při eluci  
20 30-100% roztokem etylacetátu v hexanu za vzniku 7,23 g  
oranžového oleje výsledné sloučeniny s výtěžkem 64%.

$\mu_{\text{max}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1766, 1608 a 1526  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,78 - 2,95 (4H, m), 3,52 (2H, s), 5,24 (2H,  
s), 7,16 - 7,39 (5H, m), 7,50 (2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ) a 8,22  
(2H, d,  $J = 8\text{Hz}$ );

25 EI m/e 315 ( $\text{M}^+$ ).

Příprava 2: 3-(2-fenyletyl)-1,2,3-oxadiazol-5-on

30 Za přítomnosti 0,4 g 10% roztoku  
paladia na aktivním uhlí se hydrogenuje roztok 7,23 g  
(23 mmol) 4-nitrobenzyl-2-fenyletylglycinu v 50 ml  
etanolu a 20 ml nasyceného vodného roztoku

hydrogenuhličitanu sodného. Po 1,25 hodině se směs  
zředí 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu  
sodného a filtruje se pře celit. Etanol se odstraní za  
5 sníženého tlaku, směs se promyje dichlormetanem a  
odpařuje se dosucha. Na vzniklý zbytek se působí 5M  
roztokem kyseliny chlorovodíkové. Sraženina jako bílá  
pevná látka se filtruje a promyje 1M roztokem kyseliny  
chlorovodíkové.

Vytvořená kyselina se uvede do suspenze ve  
200 ml 12% roztoku kyseliny chlorovodíkové, na kterou  
se působí 3,6 g (52 mmol) dusitanu sodného. Směs se  
zahřívá přes noc na teplotu 60°C, odpařuje se dosucha a  
vzniklý zbytek se rozetře s acetonem. Nerozpustný pevný  
15 podíl se odstraní filtrací a filtrát se odpařuje za  
vzniku 2,6 g N-nitroso-2-fenyletylglycinu s výtěžkem  
54%.

$\mu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1726 a 1461 cm<sup>-1</sup>;

$d_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 3,04 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,28 (2H, s), 4,40  
20 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,29 (5H, m) a 1290 (1H, br.s).

Roztok 2,6 g (12,4 mmol) N-nitroso-2-fenyl-  
etylglycinu ve 25 ml dichlormetanu se zchladi v ledové  
tříšti, a pak se na něj po kapkách působí 2,6 ml  
25 (18,4 mmol) anhydridu kyseliny trifluoroctové. Směs se  
25 minut chladí a míchá, pak se neutralizuje přidáním  
pevného hydrogenuhličitanu sodného a velmi malého  
možství vody. Podíly se oddělí a vodný podíl se  
extrahuje dichlormetanem. Sloučené organické extrakty  
30 se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se  
nad síranem hořečnatým a odpařují se za vzniku 1,79 g  
oleje výsledné sloučeniny s výtěžkem 76%.

$\mu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1752 a 1424 cm<sup>-1</sup>;

$d_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 3,25 (2H, t, J = 7 Hz), 4,49 (3H, t, J = 7 Hz), 6,12 (1H, s), 7,10 - 7,42 (5H, m);  
EI m/e 190 (83%).

5

Příprava 3: 1-(2-fenyletyl)-3-(tributylstanyl)-  
-pyrazol

Roztok 1,79 g (9,4 mmol) 3-(2-fenyl-

10

etyl)-1,2,3-oxadiazol-5-onu ve 20 ml xylenu a 5,56 ml (19,2 mmol) etynyltributylcínů se 18 hodin zahřívá pod refluxem. Směs se nechá zchladit a čistí se po absorpci na silikagel při eluci 0-20% roztokem dietyléteru v hexánu za vzniku 2,0 g výsledné sloučeniny s výtěžkem 46%.

15

$\mu_{max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1425 cm<sup>-1</sup>;  $d_H$   
(CDCl<sub>3</sub>) 0,89 (9H, t, J = 7 Hz), 1,03 - 1,16 (6H, m), 1,25 - 1,42 (6H, m), 1,52 - 1,71 (6H, m), 3,16 (2H, t, J = 7 Hz), 4,41 (2H, t, J = 7 Hz), 6,25 (1H, d, J = 2Hz), 7,01 - 7,08 (2H, m), 7,16 - 7,35 (4H, m);  
NH<sub>4</sub>DCl m/e 463 (25%).

20

Příprava 4: 4-nitrobenzyl (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-[1-(2-fenyletyl)-pyrazol-3-yl]-karbapen-2-em-3-karboxylát

25

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v příkladě 2, přípravě 1 za použití 2,0 g (4,3 mmol) 1-(2-fenyletyl)-3-(tributylstanyl)-pyrazolu jako výchozí sloučeniny. Vznikne 1,57 g výsledné sloučeniny s výtěžkem 73%.

30

$\mu_{max}$  (KBr) 1769, 1740, 1604 a 1523cm<sup>-1</sup>;

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,40 (3H, d, J = 6,5 Hz), 3,15 (3H, t, J = 7 Hz), 3,26 (1H, m), 3,36 (1H, dd, J = 9 Hz a 19 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 10 Hz a 19 Hz), 4,20 - 4,41 (4H, m), 5,28 a 5,54 (2H, ABq, J = 14 Hz), 7,03 - 7,39 (5H, m), 7,69 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,23 (2H, d, J = 8,5 Hz);  
m/e 502.1858 (C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, vypočteno 502,1852).

10 Příprava 5: (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-  
-[1-(2-fenyletyl)-pyrazol-3-yl]-  
-kارباپن-2-em-3-kاربوكسيلát sodný

Za přítomnosti 0,10 g 10% roztoku  
paladia na aktivním uhlí se hydrogenuje roztok 0,20 g  
15 (0,4 mmol) 4-nitrobenzyl (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-  
-2-[1-(2-fenyletyl)pyrazol-3-yl]-kارباپن-2-em-3-  
-kاربوكسيلátu v 15 ml tetrahydrofuranu a 15 ml 0,2 M  
roztoku fosforečnanového pufru o pH 7,0 v 0,066 g (0,79  
mmol) hydrogenuhlíčitanu sodného. Po 3,5 minutách se  
20 směs filtruje přes celit a pevný podíl se promyje vodou  
a roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Filtrát se  
promyje dietyleterem, odpaří se na malý objem a po  
absorbci na pryskyřici Diaion HP20SS se čistí při eluci  
0-2% roztokem tetrahydrofuranu ve vodě za vzniku 0,051  
25 g lyofilizované bílé pevné látky výsledné sloučeniny s  
výtěžkem 33%.

$\lambda_{\text{max}}$  (H<sub>2</sub>O) 297,5 ( $\epsilon$  9961);  
 $\nu_{\text{max}}$  1753, 1603 a 1591 cm<sup>-1</sup>;  
30  $\delta_{\text{H}}$  (D<sub>2</sub>O) 1,36 (3H, d, J = 6,5 Hz), 3,17 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,20 - 3,35 (2H, m), 3,55 (1H, m), 4,25 - 4,40 (2H, m), 4,43 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,12 - 7,21 (2H, m), 7,25 - 7,41 (4H, m);  
m/e (thioglycerol, FAB) 390 (MH<sup>+</sup>).

Příklad 6

5 (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-[4,5,6,7-tetrahydro-  
pyridino-(1,2-b)-pyrazol-2-yl]karbapen-2-em-3-karbo-  
xylát sodný

Příprava 1: 4,5,6,7-tetrahydropyridino-(1,2-c)-  
(1,2,3)-oxadiazolon

10 Na roztok 1,82 g (11,5 mmol) kyseliny  
N-nitrosopipekolinové (jejíž přípravu popsali  
W.Lijinsky, L.Keefer a J. Loo v Tetrahedron 1970, 26,  
5137) v 15 ml dichlormetanu chlazeného v lázni ledu se  
působí se 1,62 ml (11,5 mmol) kyseliny trifluoroctové.  
15 Směs se za stálého míchání chladí 6 hodin, zředí se  
dichlormetanem a promyje se nasyceným vodným roztokem  
hydrogenuhličitanu sodného do vzniku promývacích podílů  
s neutrální hodnotou pH. Organický podíl se suší nad  
síranem hořečnatým a odpařuje se za vzniku 1,12 g  
20 žlutého oleje výsledné sloučeniny s výtěžkem 76%.

$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1732 cm<sup>-1</sup>;  $\delta_{\text{H}}$   
(CDCl<sub>3</sub>) 1,90 - 2,02 (2H, m), 2,04 - 2,19 (2H, m), 2,63  
(2H, t, J = 6 Hz) a 4,25 (2H, t, J = 6 Hz); EI  
m/e 140 (93%).

25

Příprava 2: 4,5,6,7-tetrahydropyridino-2-tri-  
butylstanyl(1,2-b)-pyrazol

30

Výsledná sloučenina se připraví z 1,12  
g (8,8 mmol) 4,5,6,7-tetrahydropyridino-(1,2-c)-  
(1,2,3)-oxazolonu podle postupu uvedeného v přípravě 3  
příkladu 5. Vznikne 0,458 g výsledné sloučeniny s

výtěžkem 13%.

$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1526 a 1485 cm<sup>-1</sup>;

5  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 0,84 - 1,01 (9H, m), 1,02 - 1,12 (6H, m),  
1,25 - 1,41 (6H, m), 1,50 - 1,72 (6H, m), 1,79 - 1,90  
(2H, m), 1,96 - 2,09 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6 Hz),  
4,21 (2H, t, J = 6 Hz) a 6,05 (1H, s);

NH<sub>4</sub>DCl m/e MH<sup>+</sup> 413 (100%).

10

Příprava 3: 4-nitrobenzyl (5R,6S)-6-[(5R)-1-hydro-  
xyetyl]-2-[4,5,6,7-tetrahydropyridino-  
(1,2-b)-pyrazol-2-yl]karbapen-2-  
15 -em-3-karboxylát

Podle postupu uvedeného v přípravě 1  
příkladu 2 a za použití 0,458 g (1,11 mmol) 4,5,6,7-  
-tetrahydropyridium-2-tributylstanyl(1,2-b)-pyrazolu  
vznikne 0,38 g výsledné sloučeniny s výtěžkem 76%.

20

$\nu_{\max}$  (KBr) 1773, 1714, 1597, 1539 a 1519 cm<sup>-1</sup>;

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,39 (3H, d, J = 6 Hz), 1,58 (3H, s),  
1,78 - 1,92 (2H, m), 1,99 - 2,12 (2H, m), 2,79 (2H, t,  
J = 6 Hz), 3,21 - 3,25 (1H, m), 3,31 (1H, dd, J = 9 Hz  
a 18,5 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 10 Hz a 18,5 Hz),  
25 4,13 (2H, t, J = 6 Hz), 4,17 - 4,36 (1H, m),  
5,27 a 5,54 (2H, ABq, J = 14 Hz), 6,97 (1H, s),  
7,69 (2H, d, J = 9 Hz), 8,23 (2H, d, J = 9 Hz);

m/e 452.1699;

pro C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> vypočteno: 452.1696.

30

Příprava 4: (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-  
-[4,5,6,7-tetrahydropyridino-(1,2-b)-  
-pyrazol-2-yl]karbapen-2-em-3-karbo-  
xylát sodný

5

Výsledná sloučenina se připraví za  
použití 0,20 g (0,44 mmol) 4-nitrobenzyl (5R,6S)-

10 -6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-[4,5,6,7-tetrahydropyridino-  
(1,2-b)-pyrazol-2-yl]karbapen-2-em-3-karboxylátu jako  
výchozí sloučeniny a podle postupu uvedeného v přípravě  
5 příkladu 5. Vznikne 0,099 g lyofilizované špinavě  
bílé pevné látky výsledné sloučeniny s výtěžkem 66%.

$\lambda_{\max}$  (H<sub>2</sub>O) 298 nm ( $\epsilon$  7241);

15  $\nu_{\max}$  (KBr) 1752, 1603 a 1575 cm<sup>-1</sup>;

$\delta_{\text{H}}$  (D<sub>2</sub>O) 1,26 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,77 (2H, m), 1,98  
(2H, m), 2,73 (2H, t, J = 6 Hz), 3,08 - 3,22 (2H, m),  
3,36 - 3,48 (1H, m), 4,00 (2H, t, J = 6 Hz), 4,12 -  
4,28 (2H, m), 6,39 (1H, s);

20 m/e 318 (MH<sup>+</sup>).

#### Příklad 7

25

(5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-(5-metyl-1-fenyl-  
pyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

30

Příprava 1: 5-metyl-2-fenyl-3-(tri-n-butyl-  
stanyl)pyrazol

Na 825 mg N-fenylalaninu ve 20 ml  
1,2-dimetoxyetanu se působí 0,64 ml n-butylnitritu a  
vzniklá směs se 2,5 hodiny míchá. Rozpouštědlo se

odstraní za vzniku surového N-nitroso-N-fenylalaninu. Vzniklá směs se rozpustí v 10 ml dichlormetanu a zchladí se v lázni ledu. Po působení 1,06 ml anhydridu kyseliny trifluoroctové se směs míchá 1 hodinu, rozpouštědla se odstraní a přidaný toluen se odstraní použitím rotačního odpařovacího zařízení. Vzniklý zbytek se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci směsí etanolu a chloroformu za vzniku 1 g sydnou.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1803 (hrb), 1763 (hrb), 1763 (hrb), 1734, 1485, 1243 a 1065  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,16 (3H, s), 7,51 - 7,73 (5H, m);

nalezeno m/z 176.0590;

pro  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$  vypočteno 176.0586 .

Na roztok sydnou v 8 ml xylenu se působí etynyltributylstananem a vzniklá směs se 8 hodin zahřívá pod refluxem. Směs se nechá 16 hodin stát při teplotě místnosti, a pak se ředí 15 ml hexanu. Po absorpci na silikagel a eluci 100 ml hexanu, a pak směsí hexanu a etylacetátu vznikne 602 mg 5-metyl-2-fenyl-3-(tri-n-butylstanyl)pyrazolu.

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,87 - 1,76 (27H, m), 2,35 (3H, s), 6,25 (1H, s), 7,26 - 7,47 (5H, m);

nalezeno m/z 448.1900;

pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{Sn}$  vypočteno 448.1900 .

Příprava 2: p-nitrobenzyl (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-(5-metyl-1-fenylpyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylát

5 V atmosféře argonu se zchladí na teplotu -78°C roztok 250 mg p-nitrobenzyl (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-oxokarbapenam-3-karboxylátu v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu, a pak se přidá 0,11 ml N,N-diisopropylaminu. Vzniklá směs se 5 minut

10 míchá, přidá se 0,13 ml anhydridu kyseliny trifluormetansulfonové a směs se dalších 30 minut míchá za vzniku p-nitrobenzyl (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-trifluormetylsulfonyloxy-karbapen-2-em-3-karboxylátu. Do této sloučeniny se v proudu argonu

15 přidá pevná směs 22 mg trifenylarsénu a 33 mg tris(dibenzylidenaceton)paladia (0) a 60 mg chloridu lithného. Po přidání 322 mg 5-metyl-2-fenyl-3-(tri-n-butylstanyl)pyrazolu se vzniklá směs promyje 3 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Přidá se 1,44 ml 1M roztoku chloridu zinečnatého v dietyleteru a směs se ohřeje na teplotu

20 místnosti za použití lázně vlažné vody. Směs se míchá 17 hodin a po působení roztoku etylacetátu ve vodě a přidání malého množství nasyceného roztoku chloridu sodného se podíly oddělí. Vodná vrstva se extrahuje

25 etylacetátem a sloučené etylacetátové podíly se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a odpařují se. Vzniklý zbytek se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci směsmi etylacetátu a hexanu. Podíly obsahující

30 výslednou sloučeninu se sloučí za vzniku produktu s příměsí cínu. Následující chromatografií, rozetřením s eterem a filtrací vznikne 247 mg p-nitrobenzyl

(5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-(5-metyl-1-fenyl-pyrazol-3-yl)-karbapen-2-em-3-karboxylátu.

$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3603, 1775, 1724, 1600, 1525, 1501, 1350,  
1315, 1267 a 1184 cm<sup>-1</sup>;

5  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,37 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,82 (1H, d, J =  
4,9 Hz), 2,33 (3H, s), 3,25 (1H, dd, J = 2,7 Hz a 6,3  
Hz), 3,38 (1H, dd, J = 5,9 Hz a 18,8Hz), 3,70 (1H, dd,  
J = 9,9Hz, 18,8Hz), 4,22 - 4,33 (2H, m), 5,30 (1H, d,  
J = 13,9 Hz), 5,56 (1H, d, J = 13,9 Hz), 7,19 (1H, s),  
10 7,37 - 7,52 (5H, m), 7,71 (2H, d, J = 8,7 Hz),  
8,24 (2H, d, J = 8,8Hz);

$\lambda_{\max}$  (EtOH)/nm 326,5 ( $\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$  17,137),  
260,5 ( $\epsilon$  12,621);

nalezeno: C 63.75, H 5.1, N 11.1, m/z 448.1698;

15 pro C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> vypočteno: C 63.9, H 4.95, N 11.5,  
m/z 448.1696 .

Připrava 3: (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-  
20 -(5-metyl-1-fenylpyrazol-3-yl)-  
-karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

Na roztok 122 mg p-nitrobenzyl

6 (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-(5-metyl-1-fenyl-  
25 pyrazol-3-yl)-karbapen-2-em-3-karboxylátu v 10 ml  
tetrahydrofuranu a 10 ml vody se působí 42 mg (10 ml)  
hydrogenuhlíčitánu sodného a 50 mg 3% roztoku paladia  
na aktivním uhlí. Vzniklá směs se hydrogenuje 5-10  
minut při atmosferickém tlaku. Směs se filtruje přes  
30 infusiořovou hlinku a pevný podíl se promyje vodou a  
etylacetátem. Sloučený filtrát a promývací kapalina se  
v rotačním odpařovacím zařízení odpaří na malý objem a

čistí se po absorpci na 2 x 10 cm sloupec pryskyřice Diaion HP20SS o velikosti chromatografií a při eluci 200 ml vody, a pak postupně 100 ml 2, 3, 4 a 6% roztoků vody a tetrahydrofuranu. Podíly obsahující požadovanou  
5 výslednou sloučeninu se určí UV spektrometrií a vysokofrekvenční kapalinovou chromatografií, sloučí se a odpaří na nižší objem. Po lyofilizaci vznikne 80 mg (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-(5-metyl-1-fenyl-pyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylátu sodného.

10  $\nu_{\max}$  (KBr) 1786, 1756, 1588, 1501, 1412, 1383, 1359, 1288, 1246, 1223 a 1145  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\lambda_{\max}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )/nm 300,0 ( $\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$  13,232), 236,5 ( $\epsilon$  7,027);

15  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 1,26 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 2,20 (3H, s), 3,1 - 3,29 (2H, m), 3,46 (1H, dd,  $J = 2,9$  Hz a 5,9 Hz), 4,16 - 4,28 (2H, m), 6,69 (1H, s), 7,39 - 7,57 (5H, m).

#### Příklad 8

20 (5R,6S)-2-[5,6-dihydro-4H-pyrolo(1,2-b)-pyrazol-2-yl]-6-[(R)-1-hydroxyetyl]karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

25 Příprava 1: 2-tributylstanyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo(1,2-b)pyrazol

30 Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě 3 příkladu 5 za použití 5,6-dihydro-4H-pyrolo-[1,2-c][1,2,3]oxadiazolónu (jehož příprava je popsána v Tetrahedron Letters, 24, (10), 1067, 1983) a etynyltributylcínu jako výchozích sloučenin.

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 0,8 - 1,7 (27H, m), 2,62 (2H, q), 2,85 (2H, t), 4,17 (2H, t), 6,02 (1H, s).

5 Příprava 2: p-nitrobenzyl 2-[5,6-dihydro-  
-4H-pyrol- (1,2-b)-pyrazol-2-yl]-6-  
-[(R)-1-hydroxyetyl]karbapen-2-em-3-  
-karboxylát

10 Výsledná sloučenina se připraví podle  
postupu uvedeného v přípravě 1 příkladu 2 za použití  
2-tributylstanyl-5,6-dihydro-4H-pyrol(1,2-b)pyrazolu a  
p-nitrobenzyl (3R,5R,6S)-6-[(1R)-hydroxyetyl]-2-oxo-  
karbapenam-3-karboxylátu jako výchozích sloučenin.  
15 Vznikne výsledná sloučenina za teplotě tání: 187-190°C  
(EtOAc).

$\nu_{\text{max}}$  (KBr) 3286, 1790, 1706, 1608, 1583 a 1522 cm<sup>-1</sup>;

$\lambda_{\text{max}}$  (EtOH)/nm 325 ( $\epsilon$  16,262),

266 ( $\epsilon$  12,654);

20  $\delta_{\text{H}}$  (d-6 DMSO) 1,16 (3H, d,  $J = 6,2$  Hz), 2,45 - 2,6 (3H,  
m), 2,82 (2H, t), 3,23 - 3,52 (3H, m), 3,92 - 4,25 (4H,  
m), 5,06 (1H, dd,  $J = 3,9$  Hz), 5,41 (2H, q), 6,79 (1H,  
s), 7,73 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 8,23 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz);

nalezeno: C 60.0, H 5.0, N 12.7%,

25 pro C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> vypočteno: C 60.25, H 5.05, N 12.8%.

30 Příprava 3: (5R,6S)-2-[5,6-dihydro-4H-pyrol-  
-(1,2-b)-pyrazol-2-yl]-6-[(R)-  
-1-hydroxyetyl]karbapen-  
-2-em-3-karboxylát sodný

Výsledná sloučenina se připraví podle  
postupu uvedeného v přípravě 5 příkladu 5 za použití

p-nitrobenzyl 2-[5,6-dihydro-4H-pyrido(1,2-b)pyrazol-2-yl]-6-[(R)-1-hydroxyetyl]karbapen-2-em-3-karboxylátu jako výchozí sloučeniny.

$\nu_{\max}$  (KBr) 3420, 1748, 1602, 1573  $\text{cm}^{-1}$ ;

5  $\lambda_{\max}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )/nm 300 ( $\epsilon$  8,753),

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 1,29 (3H, d,  $J = 6,5$  Hz), 2,48 - 2,63 (2H, m), 2,85 (2H, t), 3,1 - 3,3 (2H, m), 3,48 (1H, dd,  $J = 5,9$  a 2,8 Hz), 4,05 (2H, t), 4,15 - 4,3 (2H, m), 6,41 (1H, s).

10

### Příklad 9

(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-(1,5-dietylpyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

15

Příprava 1: etyl 1,5-dietylpyrazol-3-karboxylát

Na chlazený roztok 21,5 g etyl

20

2,4-dioxohexanoátu ve 125 ml ledové kyseliny octové v lázni ledu se 15 minut působí 18,75 g N-etylhydrazin-oxalátu. yPo ukončení adice se 3 hodiny míchá při

25

teplotě místnosti. Odpařováním ve vakuu se odstraní kyselina octová a vzniklý zbytek jako olej se rozpustí v etylacetátu. Roztok se opakovaně promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a jedenkrát nasyceným roztokem chloridu sodného. Po sušení nad síranem hořečnatým se rozpouštědlo odstraní odpařováním ve vakuu za vzniku 20,7 g 1,5-dietylpyrazol-3-karboxylátu jako oleje.

30

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,25 - 1,45 (9H, 3x3H, t,  $J = 7$  Hz), 2,62 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 4,17 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 4,38 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 6,57 (1H, s) ppm.

Příprava 2: kyselina 1,5-diethylpyrazol-3-  
-karboxylová

5 Do roztoku 20,7 g etyl 1,5-diethyl-  
pyrazol-3-karboxylátu ve 250 ml etanolu se přidá  
50,6 ml 2,5 M vodného roztoku hydroxidu sodného a  
vzniklá reakční směs se přes noc míchá. Po přidání  
dalších 4,2 ml 2,5 M vodného roztoku hydroxidu sodného  
se směs míchá další 1 hodinu. Po vlití směsi do roztoku  
10 etylacetátu ve vodě se reakční směs energicky  
protřepává a vodný podíl se odstraní. Přidáním 1M  
vodného roztoku kyseliny chloro- vodíkové se přivede  
hodnota pH vodného podílu na pH 2,0 a směs se nasytí  
roztokem chloridu sodného. Vodný podíl se extrahuje  
15 pětkrát 100 ml směsí 20% roztoku toluenu a 80% roztoku  
tetrahydrofuranu. Sloučené organické extrakty se suší  
nad síranem hořečnatým a odpařují se ve vakuu. Vzniklý  
zbytek se rozetře se směsí hexanu a dietyleteru za  
vzniku 14,69 g výsledné kyseliny jako pevné látky.

20  $\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3450, 2750, 2596, 1697  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,31 (3H, t,  $J = 7$  Hz), 1,44 (3H, t,  $J = 7$   
Hz), 2,64 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 4,20 (2H, q,  $J = 7$  Hz),  
6,64 (1H, s) ppm.

25 Příprava 3: N-metoxy-N-metyl-1,5-diethyl-  
pyrazol-3-karboxamid

30 Do roztoku 14,69 g 1,5-diethyl-  
pyrazol-3-karboxylové kyseliny ve 180 ml bezvodého  
dichlormetanu, obsahujícího 7 kapek N,N-dimetyl-  
formamidu se přidá 8,38 ml oxalylchloridu. Vzniklá  
reakční směs se 2,25 hodiny míchá v atmosféře argonu.  
Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu. Vzniklý

zbytek se znovu rozpustí v čerstvě připraveném bezvodém dichlormetanu a znovu odpaří ve vakuu tak, aby vzniklý zbytek neobsahoval žádnou příměs kyseliny chlorovodíkové nebo oxalylchloridu. Vzniklý chlorid kyseliny se rozpustí v chloroformu a přidá se 9,37 g N,O-dimethylhydroxylaminhydrochloridu. Vzniklá reakční směs se v atmosféře argonu zchladí v lázni ledu, a po kapkách se přidá 15,6 ml pyridinu. Směs se nechá 1 hodinu míchat, zředí se etylacetátem a promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 0,5 M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organický podíl se suší nad síranem hořečnatým a odpařuje se za vzniku oleje, který se čistí po absorpci na sloupec silikagelu v dichlormetanu a při eluci směsí etylacetátu a hexanu. Po odpařování podílů obsahujících výslednou sloučeninu vznikne 10,1 g hydroxamátu jako oleje.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1641, 1487, 1461, 1444 a 1381  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,28 (3H, t,  $J = 7$  Hz), 1,43 (3H, t,  $J = 7$  Hz), 2,62 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 3,43 (3H, s), 4,12 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 6,52 (1H, s) ppm.

Příprava 4: 3-acetyl-1,5-diethylpyrazol

Roztok 10,1 g N-metoxy-N-methyl-1,5-diethylpyrazol-3-karboxamidu ve 180 ml bezvodého tetrahydrofuranu se zchladí v lázni ledu a během 10 minut se do něho po kapkách přidá 20,68 ml 3,0 M roztoku metylmagnesiumbromidu v eteru. Po 1 hodině míchání se do směsi přidá 5 ml etanolu a 1 ml 5M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Směs se zředí etylacetátem a vodou, organický podíl se oddělí, vodný

podíl se dvakrát extrahuje etylacetátem a sloučené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým a odpařují se ve vakuu. Vznikne olej, který se po absorpci na silikagel v dichlormetanu čistí chromatografií při eluci směsí etylacetátu a hexanu. Po odpařování podílů obsahujících výslednou sloučeninu vznikne 8,08 g výsledné sloučeniny jako oleje.

5  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7 Hz), 2,55 (3H, s), 2,64 (2H, q, J = 7 Hz), 4,14 (2H, q, J = 7 Hz), 6,55 (1H, s) ppm.

Příprava 5: (3S,4R)-4-[(1,5-diethylpyrazol-3-yl)-  
-karbonylmethyl]-3-[(R)-1-terc.butyl-  
15 dimetylsilyloxyetyl]azetidín-2-on

V atmosféře argonu se v lázni směsi acetonu a suchého ledu chladí roztok 1,65 g 3-acetyl-  
-1,5-diethylpyrazolu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Do roztoku se přidá 19,8 ml 1M roztoku bis(trimethyl-  
20 silyl)amidu lithného a vzniklá reakční směs se 45 minut míchá. Během přibližně 1 minuty se injekční stříkačkou přidá roztok 2,84 g (3R,4R)-4-acetoxy-3[(R)-1-terc.-  
butyldimetylsilyloxyetyl]azetidínonu v 10 ml bezvodého  
25 tetrahydrofuranu. Vzniklá reakční směs se 5 hodin míchá v chladu, pak se přidá nasycený vodný roztok chloridu amonného a následně etylacetát. Podíly se oddělí a vodný podíl se extrahuje etylacetátem. Sloučené etylacetátové podíly se promyjí nasyceným roztokem  
30 chloridu sodného, suší se a odpařují se. Vzniklý zbytek se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci směsí etylacetátu a hexanu za vzniku 1,82 g výsledné sloučeniny.

$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3412, 2957, 2885, 2857, 1761, 1677, 1473 a 1376 cm<sup>-1</sup>;

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 0,078 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,21 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,63 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 1.6 a 4.9 Hz), 3,15 (1H, dd, J = 10.0, 17.0 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 3.6, 17.0 Hz), 4,06 - 4,25 (4H, m), 6,09 (1H, s), 6,56 (1H, s) ppm;

Nalezeno: m/z 393,2445;

10 Pro C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si vypočteno: m/z 393,2448.

Příprava 6: Alyl (2R a 2S)-2-((3S,4R)-4-((1,5-diethylpyrazol-3-yl)karbonylmethyl)-3-((R)-1-terc.butyl-dimethylsilyloxyetyl)-2-oxoazetidinyl)-2-hydroxyacetát

15  
20 V atmosféře argonu se 16 hodin pod refluxem v Dean-Starkově přístroji zahřívá reakční směs 1,7 g (3S,4R)-4-((1,5-diethylpyrazol-3-yl)-karbonylmethyl)-3-((R)-1-terc.butyl-dimethylsilyloxyetyl)azetidinu-2-onu a roztoku 585 mg alylglyoxaláthydrátu v 50 ml toluenu. Po zchlazení se reakční směs ředí 50 ml hexanu a čistí se chromatografií na sloupci silikagelu při eluci směsí etylacetátu a hexanu. Vznikne 1,91 g výsledné sloučeniny, jako směsi dvou diastereoisomerů.

30 Isomer 1:  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 0,064 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,21 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,63 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 2.7, 9.4 Hz), 3,39 (1H, dd, J = 9.6, 18.8 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 3.1, 18.3 Hz), 4,0 - 4,71 (6H, m), 4,97 (1H, d, J = 10.7 Hz), 5,13 - 5,28 (2H,

m), 5,54 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,72 - 5,88 (2H, m),  
6,57 (1H, s);

Isomer 2:  $\delta_r$  (CDCl<sub>3</sub>) 0,036 (3H, s), 0,061 (3H, s), 0,85  
(9H, s), 1,20 - 1,33 (6H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,3 Hz),  
5 2,63 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 2.5, 16.3  
Hz), 3,31 (1H, dd, J = 8.5, 4.0 Hz), 3,61 (1H, dd, J =  
3.2, 16.1 Hz), 4,08 - 4,26 (4H, m), 4,71 (2H, d, J =  
5.6 Hz), 4,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,24 - 5,39 (2H, m),  
5,56 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,84 - 6,00 (1H, m), 6,60  
10 (1H, s);

Příprava 7: Alyl 2-((3S,4R)-4-((1,5-diethylpyrazol-  
-3-yl)karbonylmetyl)-3-((R)-1-terc.-  
15 butyldimetylsilyloxyetyl)-2-oxoazeti-  
dinyl)-2-(tri-n-butylfosforanyliden)-  
acetát

V atmosféře argonu se na teplotu -20°C  
20 zchladí roztok 1,83 g alyl (2R a 2S)-2-((3S,4R)-4-  
-((1,5-diethylpyrazol-3-yl)karbonylmetyl)-3-((R)-1-  
-terc.butyldimetylsilyloxyetyl)-2-oxoazetidinyl)-2-  
-hydroxyacetátu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu, a  
pak se přidá 0,63 ml 2,6-lutidinu a následně 0,39 ml  
25 thionylchloridu. Vzniklá reakční směs se 30 minut míchá  
při teplotě -20°C, nechá se ohřát na teplotu místnosti,  
filtruje se a vzniklý zbytek se promyje tetrahydro-  
furanem. Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se 20 ml  
toluenu a odstraní se ve vakuu. Vzniklý zbytek jako  
30 olej se suší ve vakuu, rozpustí se ve 20 ml 1,4-  
-dioxanu v atmosféře argonu a přidá se 1,0 ml tri-n-  
-butylfosfinu. Reakční směs se 1 hodinu míchá, pak se  
přidá 0,50 ml 2,6-lutidinu a směs se dalších 10 minut

míchá. Po zředění etylacetátem, promytí vodou a následně nasyceným roztokem chloridu sodného se suší nad síranem hořečnatým a etylacetát se odstraní. Surový produkt se po absorpci na silikagel čistí chromatografii při eluci směsí etylacetátu a hexanu za vzniku fosforanu.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1737, 1676, 1605, 1465, 1374, 1090 a 835  $\text{cm}^{-1}$ ;

10

Příprava 8: Alyl 2-((3S,4R)-4-[(1,5-diethylpyrazol-3-yl)karbonylmethyl]-3-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-oxoazetidiny]-2-(tri-n-butylfosforanyliden)acetát

15

Do výsledné sloučeniny předchozí přípravy 7 tohoto příkladu jako roztoku ve 30 ml 1,4-dioxanu se přidá 10 ml 5M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po 30 minutách se na reakční směs opatrně působí přebytkem nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a následně nasyceným roztokem chloridu sodného. Směs se dvakrát extrahuje etylacetátem a sloučené organické podíly se suší nad síranem hořečnatým a odpařují se. Vzniklý zbytek se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci směsí etylacetátu a hexanu za vzniku 1,2 g hydroxy sloučeniny jako výsledné sloučeniny.

20

25

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3452, 1737, 1666, 1606, 1465, 1374, 1086 a 1047  $\text{cm}^{-1}$ .

30



-em-3-karboxylátu ve 2 ml dichlormetanu a 2 ml etyl-  
acetátu se v atmosféře argonu přidá 135 mg 2-etylhexa-  
noátu sodného, pak 17,5 mg trifenyfosfinu a následně  
28,3 mg tetrakis(trifenyfosfin)paladia(0) a vzniklá  
5 reakční směs se 45 minut míchá. Po přidání 100 ml  
dietyleteru a 30 minutách míchání se směs centrifuguje.  
Vzniklý zbytek jako pevná látka se promyje dietyleterem  
a suší se v proudu argonu. Pevná látka se přenesse do  
malého množství vody a po absorpci na pryskyřici Diaion

10 HP20SS se čistí chromatografií při eluci vodou a  
následně postupně 2%, 3%, 4% a 6% vodnými roztoky  
tetrahydrofuranu. Podíly se oddělí při použití vysoko-  
frekvenční kapalinové chromatografie a podíly obsahu-  
jící požadovanou sloučeninu se sloučí, jejich objem se  
15 sníží a lyofilizují se za vzniku 169 mg (5R,6S)-6-  
-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-(1,5-dietylpyrazol-3-yl)karba-  
pen-2-em-3-karboxylátu sodného jako pevné látky.

$\nu_{\max}$  (KBr) 1752, 1593, 1433, 1382, 1288 a 1258  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\lambda_{\max}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )/nm 298 ( $\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$  9,031),

20 260(hrb) ( $\epsilon$  5853);

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 1,19 (9H, t,  $J = 7,6$  Hz), 1,27 (9H, d,  $J$  asi  
6,8 Hz), 1,28 (9H, d,  $J$  asi 7,3 Hz), 2,60 (2H, q,  
 $J = 7,5$  Hz), 3,18 (2H, d,  $J = 9,8$  Hz), 3,46 (1H, dd,  
 $J = 2,7, 5,9$  Hz), 4,05 (2H, q,  $J = 7,2$  Hz), 4,14 - 4,26  
25 (2H, m), 6,43 (1H, s) ppm;

nalezeno (ms): m/z 342 (MH)<sup>+</sup>.

Příklad 10

(5R, 6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-(1-etyl-5-metyl-  
pyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

5

Příprava 1: Etyl 1-etyl-5-metylpyrazol-3-  
karboxylát

10

Na chlazený roztok 12 g N-etylhydra-  
zinoxalátu ve 100 ml ledové kyseliny octové v lázni  
ledu se působí 11,24 ml etyl 2,4-dioxovalerátu. Vzniklá  
reakční směs se asi 45 minut míchá při teplotě  
místnosti, a pak se směs zahřívá do rozpuštění

15

etylhydrazinoxalátu. Směs se další 2 hodiny míchá,  
vlije se do směsi přibližně 300 ml vody a asi 700 ml  
etylacetátu a opatrně se za stálého míchání přidá pevný  
uhlíčitán draselný do hodnoty pH neutrální. Po oddělení  
se vodný podíl extrahuje etylacetátem. Sloučené etyl-  
acetátové podíly se suší nad síranem hořečnatým a  
odpařují se za odstranění rozpouštědla. Vzniklý zbytek

20

jako olej se po absorpci na silikagel ve směsi metylen-  
chloridu a hexanu čistí chromatografií při eluci  
gradientem poměrů směsi etylacetátu a hexanu od 2:8 do  
1:1. Vznikne 13,2 g výsledné sloučeniny jako oleje.

25

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1717, 1446, 1389 a 1219  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,42 (3H, t, J =  
7,3 Hz), 2,30 (3H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,38  
(2H, q, J = 7,1 Hz), 6,55 (1H, s) ;

nalezeno: m/z 182.1055;

pro  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  vypočteno: m/z 182.1055.

30

Příprava 2: 1-etyl-5-metylpyrazol-3-karboxylová  
kyselina

5 Do roztoku 10,93 g etyl 1-etyl-5-  
-metylpyrazol-3-karboxylátu v 70 ml etanolu se přidá  
3,69 g hydroxidu draselného, a pak 30 ml vody a vzniklá  
reakční směs se 6 hodin míchá a zahřívá pod refluxem. V  
rotačním odpařovacím zařízení se odstraní etanol a  
přidá se roztok etylacetátu a vody. Směs se přivede na  
10 pH 3,0 a podíly se oddělí. Vodný podíl se extrahuje  
ethylacetátem a sloučené etylacetátové podíly se extra-  
hují přebytkem vodného roztoku hydrogenuhličitanu  
sodného. Vzniklý extrakt se vlije do přebytku kyse-  
liny. Po přivedení na hodnotu pH 3 se přidá do roztoku  
chlorid sodný. Reakční směs se znovu extrahuje etyl-  
15 acetátem a sloučené extrakty se suší nad síranem  
hořečnatým a odpařují se. Vzniklý zbytek se rozetře s  
dietyleterem za vzniku 5,65 g kyseliny jako výsledné  
sloučeniny.

20  $\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 2754, 2598, 1698, 1498, 1464,  
1387 a 1233  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,40 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 2,32 (3H, s), 4,19  
(2H, q,  $J = 7,3$  Hz), 6,61 (1H, s) ppm;

nalezeno: m/z 154.0740;

25 pro  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  vypočteno: m/z 154.0742.

Příprava 3: N-metoxy-N-metyl-1-etyl-5-metyl-  
pyrazol-3-karboxamid

30 Do roztoku 5,25 g 1-etyl-5-metyl-  
pyrazol-3-karboxylové kyseliny ve 100 ml bezvodého  
dichlormetanu, obsahujícího 0,26 ml N,N-dimetyl-  
formamidu a chlazeného v lázni ledu se přidá po kapkách

roztok 3,27 ml oxalylchloridu ve 25 ml dichlormetanu. Vzniklá reakční směs se v chladu 25 minut míchá, a pak se nechá ohřát na teplotu místnosti při vývoji plynu. Po 10 minutách se rozpouštědlo odstraní odpařováním ve vakuu a dvakrát se přidá a odstraní toluen k zajištění úplného odstranění kyseliny chlorovodíkové a oxalylchloridu. Vzniklý kyselý chlorid se znovu rozpustí v bezvodém dichlormetanu a přidá se 3,61 g N,O-dimethylhydroxylaminhydrochloridu. Vzniklá reakční směs se zchladí v lázni ledu a přidá se 6,0 ml pyridinu. Směs se nechá 1,5 hodiny míchat při teplotě místnosti, zředí se 100 ml eteru a promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného. Organický podíl se suší nad síranem hořečnatým a odpařuje se za vzniku oleje, který se čistí po absorpci na sloupec silikagelu v dichlormetanu a při eluci směsí methylacetátu a hexanu. Po odpařování frakcí obsahujících výslednou sloučeninu vznikne 5,2 g hydroxamátu jako pevné látky.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 2982, 2937, 1641, 1489, 1445,

1379 a 975  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,43 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 2,29 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,13 (2H, q,  $J = 7,3$  Hz), 6,49 (1H, s);

nalezeno: m/z 197.1164;

pro  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$  vypočteno: m/z 197.1164.

Příprava 4: 3-acetyl-1-etyl-5-methylpyrazol

Rožtok 3,12 g N-metoxy-N-metyl-1-etyl-5-methylpyrazol-3-karboxamidu v 60 ml bezvodého tetrahydrofuranu se zchladí v lázni ledu a přidá se do něho 11,08 ml 3,0 M roztoku metylmagnesiumbromidu v eteru.

Po 1,5 hodině míchání se směs vlije do směsi 100 ml metanolu a 10 ml 5M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové umístěné v lázni ledu. Směs se odpaří na malý objem a přidá se dichlormetan, voda a nasycený roztok chloridu sodného. Po oddělení se vodný podíl extrahuje dichlormetanem a sloučené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým a odpařují se. Vznikne 2,26 g oleje, který stání tuhne.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1680, 1446, 1425, 1380, 1324, 1208;

10 945  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,44 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 2,30 (3H, s),  
2,53 (3H, s), 4,13 (2H, q,  $J = 7,3$  Hz), 6,51 (1H, s);

nalezeno: m/z 152.0949;

pro  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  vypočteno: m/z 152.090.

15

Příprava 5: (3S,4R)-4-[(1-etyl-5-metylpyrazol-3-yl)karbonylmetyl]-3-[(R)-1-terc.butyl-dimetylsilyloxyetyl]-azetidín-2-on

20

V atmosféře argonu se v lázni směsi acetonu a suchého ledu chladí roztok 3,51 g 3-acetyl-1-etyl-5-metylpyrazolu ve 150 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Do roztoku se přidá 50 ml 1M roztoku bis(trimetylsilyl)amidu lithného a vzniklá reakční směs se 45 minut míchá. V atmosféře argonu se přidá 6,6 g (3R,4R)-4-acetoxy-3-[(1R)-1-terc.butyl-dimetylsilyloxyetyl]azetidínonu jako pevné látky. Vzniklá reakční směs se 3,5 hodin míchá v chladu, pak se přidá nasycený vodný roztok chloridu amonného a následně etylacetát. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a po přidání malého množství vody se podíly oddělí a vodný podíl se

25

30

extrahuje etylacetátem. Sloučené etylacetátové extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se a odpařují se. Vzniklý zbytek se po absorpci na síli- kagel čistí chromatografií při eluci směsí etylacetátu a hexanu za vzniku 3,65 g výsledné sloučeniny.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3411, 1761, 1678, 1376, 1151 a 838  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,064 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,20 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,31 (3H, s), 2,89 (1H, dd, J = 1.8, 4.9 Hz), 3,15 (1H, dd, J = 10.0, 17.1 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 3.5, 17.0 Hz), 4,06 - 4,25 (4H, m), 6,11 (1H, s), 6,53 (1H, s) ;

nalezeno: m/z 379,2296;

pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$  vypočteno: m/z 379,2291.

Příprava 6: Alyl (2R a 2S)-2-((3S,4R)-4-  
[(1-etyl-5-metylpyrazol-3-yl)-  
karbonylmetyl]-3-[(R)-1-terc.-  
butyldimetylsilyloxyetyl]-2-oxo-  
azetidiny]-2-hydroxyacetát

V atmosféře argonu se v Dean-Starkově přístroji 3,5 hodiny pod refluxem zahřívá reakční směs 3,6 g (3S,4R)-4- -[(1-etyl-5-metylpyrazol-3-yl)-karbonylmetyl]-3-[(R)-1-terc.butyldimetylsilyloxyetyl]azetidín-2-onu a roztoku 1,66 g alylglyoxalát-hydrátu ve 100 ml toluenu. Chromatografie na tenké vrstvě porkáže téměř dokončenou reakci. Po přidání dalších 190 mg alylglyoxaláthydrátu se směs pod refluxem zahřívá 45 minut. Po zchlazení se odstraní toluen za vzniku surového alyl (2R a 2S)-2-((3S,4R)-4- -[(1-etyl-5-metylpyrazol-3-yl)karbonylmetyl]-3-[(R)-

-1-terc.butyldimetylsilyloxyetyl]-2-oxoazetidiny]-  
-2-hydroxyacetátu, který se použije v dalším postupu  
syntézy.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3681, 3518, 1758, 1676, 1448, 1376; 1326,  
5 1209, 1148, 1092, 954 a 836  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) mimo jiné 0,035 (6H, s), 0,061 (6H, s), 0,858  
(9H, s), 0,865 (9H, s), 1,21 (3H, d,  $J = 6,2$  Hz), 1,24  
(3H, d,  $J = 6,2$  Hz), 1,44 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 2,31  
(3H, s), 2,95 - 3,00 (1H, m), 3,25 - 3,64 (2H, m), 6,53  
10 (s), 6,56 (s) ppm.

Příprava 7: Alyl 2-((3S,4R)-4-((1-etyl-5-  
-metylpirazol-3-yl)karbonylmetyl]-3-  
15 -((R)-1-terc.butyldimetylsilyloxyetyl]-  
-2-oxoazetidiny]-2-(tri-n-butyl-  
fosforanyliden)acetát

V atmosféře argonu se na teplotu  $-20^\circ\text{C}$   
20 zchladí roztok surové sloučeniny předchozí části 6,  
alyl (2R a 2S)-2-((3S,4R)-4-((1-etyl-5-metylpirazol-  
-3-yl)karbonylmetyl]-3-[(R)-1-terc.butyldimetylsilyl-  
oxyetyl]-2-oxoazetidiny]-2-hydroxyacetátu ve 125 ml  
bezvodého tetrahydrofuranu, a pak se přidá 1,98 ml  
2,6-lutidinu a následně 1,24 ml thionylchloridu.  
25 Vzniklá reakční směs se 30 minut míchá při teplotě  
 $-20^\circ\text{C}$ , nechá se ochlázet na teplotu místnosti, filtruje se  
a vzniklý zbytek se promyje 20 ml tetrahydrofuranu.  
Filtrát se odpaří ve vakuu, přidá se 70 ml toluenu,  
30 který se odstraní ve vakuu. Vzniklý zbytek jako olej se  
suší ve vakuu, rozpustí se ve 40 ml 1,4-dioxanu v  
atmosféře argonu a přidá se 3,11 ml tri-n-butylfosfinu.  
Reakční směs se 1 hodinu míchá, pak se přidá 1,59 ml

2,6-lutidinu a směs se dalších 30 minut míchá. Po zředění etylacetátem, promytí vodou a následně nasyceným roztokem chloridu sodného se suší nad síranem hořečnatým a etylacetát se odstraní. Surový produkt se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci směsí etylacetátu a hexanu za vzniku fosforanu, který se použije v další části syntézy.

10 Příprava 8: Alyl 2-((3S,4R)-4-[(1-ethyl-5-  
-methylpyrazol-3-yl)karbonylmethyl]-  
-3-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-oxoazeti-  
dinyl)-2-(tri-n-butylfosforanyliden)-  
acetát

15

Do výsledné sloučeniny předchozí přípravy 7 tohoto příkladu jako roztoku v 60 ml 1,4-dioxanu se přidá 20 ml 5M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po 1 hodině se na reakční směs opatrně působí přibližně 40 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a následně pevným hydrogenuhličitanem sodným za vzniku mírně alkalického pH směsi. Po přidání nasyceného roztoku chloridu sodného se směs se dvakrát extrahuje etylacetátem a sloučené organické podíly se suší nad síranem hořečnatým a odpařují se. Vzniklý zbytek se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci směsí etylacetátu a hexanu za vzniku 2,60 g hydroxy-sloučeniny jako výsledné sloučeniny.

25

30

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3454, 1741, 1667, 1606, 1448, 1403, 1379, 1155, 1087, 953 a 811  $\text{cm}^{-1}$ .



Příprava 10: (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-  
-2-(1-etyl-5-metylpyrazol-3-yl)-  
-karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

5 Do roztoku 267 mg alyl (5R,6S)-6-[(1R)-  
-1-hydroxyetyl]-2-(1-etyl-5-metylpyrazol-3-yl)-  
karbapen-2-em-3-karboxylátu ve 3 ml dichlormetanu a 3  
ml etylacetátu se v atmosféře argonu přidá 183 mg  
2-etylhexanoátu, pak 24 mg trifenylfosfinu a následně  
10 35 mg tetrakis(trifenylfosfin)paladia(0) a vzniklá  
reakční směs se 45 minut míchá. Po přidání 100 ml  
dietyleteru a 90 minutách míchání se směs centrifuguje.  
Vzniklý zbytek jako pevná látka se promyje dietyleterem  
a suší se v proudu argonu, a pak v desikátoru. Pevná  
15 látka se přenese do vody s obsahem chloridu sodného a  
po absorpci na pryskyřici Diaion HP20SS se čistí  
chromatografií při eluci vodou a následně 1%, 2% a 3%  
vodným roztokem tetrahydrofuranu. Podíly obsahující  
výslednou sloučeninu se určí vysokofrekvenční  
20 kapalinovou chromatografií a po jejich sloučení se  
jejich objem se sníží. Po lyofilizaci vznikne 168 mg  
(5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-(1-etyl-5-metyl-  
pyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylátu sodného jako  
pevné látky.

25  $\nu_{\max}$  (KBr) 1761, 1608, 1577, 1381, 1225  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\lambda_{\max}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )/ $\text{nm}$  298 ( $\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$  8,531);

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 1,26 (5H, d, J asi 6Hz), 1,27 (5H, d, J asi 7  
Hz), 2,23 (3H, s), 3,17 (2H, přibližně d, J asi 9 Hz),  
3,44 (1H, dd, J = 2.9, 6.0 Hz), 4,04 (2H, q, J = 7,3  
30 Hz), 4,15 - 4,25 (2H, m), 6,41 (1H, s) ppm.

Příklad 11

(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-(1-(2-hydroxyetyl)-  
5 -5-metylpyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

Příprava 1: Etyl 1-(2-hydroxyetyl)-5-metylpyrazol-  
-3-karboxylát

10 Za použití 3,64 mg (50 mmol) hydroxy-  
etylhydrazinu a 8,5 mg (50 mmol) etyl 2,4-dioxovalerátu  
jako výchozích sloučenin se podle postupu uvedeného v  
přípravě 1 příkladu 1 vyrobí 9,39 g bezbarvého oleje  
výsledné sloučeniny s výtěžkem 95%.

15  $\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1700 cm<sup>-1</sup>;  $\delta_{\text{H}}$   
(CDCl<sub>3</sub>) 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 2,40 (3H, s), 2,98  
(2H, t, J = 7 Hz), 4,33 - 4,48 (4H, m), 6,39 (1H, s);  
E.I. m/e = 198 (95%).

20 Příprava 2: etyl 1-(2-terc.butyl-dimetylsilyl-  
oxyetyl)-5-metylpyrazol-3-karboxylát

25 Roztok 9,39 g (47,4 mmol) etyl 1-(2-  
-hydroxyetyl)-5-metylpyrazol-3-karboxylátu ve 150 ml  
dichlormetanu se zchladí na teplotu pod 0°C a přidá se  
7,19 ml (52 mmol) triethylaminu a následně 7,85 g (52  
mmol) t-butyl-dimetylsilylchloridu. Vzniklá reakční směs  
se 3 dny míchá při teplotě místnosti. Pak se promyje  
30 nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad  
síranem hořečnatým a odpařuje se. Po absorpci na  
sloupec silikagelu se produkt čistí při eluci 50%  
roztokem etylacetátu v hexanu za vzniku bleděžluté  
pevné látky výsledné sloučeniny s kvantitativním

výtěžkem.

$\nu_{\max}$  ( film ) 1719, 1472 a 1388  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) -0,08 (6H, s), 0,81 (9H, s), 1,38 (3H, t, J = 7 Hz), 2,33 (3H, s), 3,98 (2H, t, J = 5 Hz), 4,21 (2H, t, J = 5 Hz), 4,39 (2H, q, J = 7 Hz), 6,53 (1H, s) ;

$\text{NH}_3\text{DCI}$  m/e 313 (100%).

Příprava 3: kyselina 1-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxyetyl)-5-methylpyrazol-3-karboxylová

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě 2 příkladu 4 za použití 16,08 g (51,5 mmol) etyl 1-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxyetyl)-5-methylpyrazol-3-karboxylátu jako výchozí sloučeniny. Vznikne 10,5 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny s výtěžkem 72%.

$\nu_{\max}$  ( KBr ) 1688, 1648, 1533 a 1505  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) -0,10 (6H, s), 0,81 (9H, s), 2,35 (3H, s), 4,00 (2H, t, J = 5 Hz), 4,24 (2H, t, J = 5 Hz), 6,60 (1H, s) ;

$\text{NH}_3\text{DCI}$  m/e 285 (100%).

P

Příprava 4: 3-acetyl-1-(2-terc-butyl-dimethylsilyloxyetyl)-5-methylpyrazol

Roztok 5,6 g (19,7 mmol) kyseliny 1-(2-terc.butyl-dimethylsilyloxyetyl)-5-methylpyrazol-3-karboxylové ve 100 ml dietyléteru se chladí na teplotu 0 - 5°C. Do reakční směsi se přidá 3,3 ml (23,6 mmol) triethylaminu, a pak se přidá 2,8 ml (21,7 mmol) isobutylchloroformátu. Směs se za stálého chlazení míchá 0,5 hodiny, a pak se filtruje. Na 3,84 g

(39,4mmol) dimethylhydroxylaminhydrochloridu se působí 10% roztokem hydroxidu sodného a směs se míchá 15 minut. Vzniklá směs se extrahuje dvakrát dichlormetanem a extrakty se suší nad síranem hořečnatým. Ke vzniklému zbytku se přidá roztok obsahující anhydrid a reakční směs se 2 hodiny míchá. Reakční směs se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a odpařují se. Vzniklý zbytek se po absorpci na silikageľ čistí chromatografií při eluci etylacetátem za vzniku 1,87 g 1-(2-t-butyl-dimetylsilyloxyetyl)-5-methylpyrazol-3-yl-(N-metoxy-N-metyl)-karboxamidu jako bezbarvého oleje.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1721, 1703 a 1604  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\text{NH}_3\text{DCI}$  m/e 328 (100%).

15

Roztok 1,87 g (5,7 mmol) 3-acetyl-1-(2-t-butyl-dimetylsilyloxyetyl)-5-methylpyrazol-3-yl-(N-metoxy-N-metyl)karboxamidu v 50 ml tetrahydrofuranu se chladí na teplotu  $-10^\circ\text{C}$  a přidá se 4,0 ml (12 mmol) 3M roztoku metylmagnesiumbromidu. Vzniklá reakční směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě  $0^\circ\text{C}$ , a pak se přidá ledově chladný 5% roztok kyseliny chlorovodíkové v 30 ml metanolu. Směs se odpařuje za odstranění metanolu, a pak se extrahuje dichlormetanem. Extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a odpařují se. Vznikne 1,61 g olej - výsledné sloučeniny s výtěžkem 100%.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1681 a 1422  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) -0,10 (6H, s), 0,80 (9H, s), 2,33 (3H, d, J = 0,7 Hz), 2,54 (3H, s), 4,00 (2H, t, J = 5 Hz), 4,19 (2H, t, J = 5 Hz), 6,50 (1H, s) ;

$\text{NH}_3\text{DCI}$  m/e 283 (100%).

30

Příprava 5: (3S,4R)-[(R)-1-t-butyldimetylsilyl-  
oxyetyl]-4-([1-(2-t-butyldimetylsilyl-  
oxyetyl)-5-metylpirazol-3-yl-  
karbonyl]metyl)azetidín-2-on

5

Výsledná sloučenina se připraví podle  
postupu uvedeného v přípravě 5 příkladu 4 za použití  
1,42 g (5,04 mmol) 3-acetyl-1-(2-t-butyldimetylsilyl-  
oxyetyl)-5-metylpirazolu jako výchozí sloučeniny.

10

Vznikne 1,02 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny s.  
výtěžkem 80%.

$\nu_{\max}$  (KBr) 1736 a 1679  $\text{cm}^{-1}$ ;

15

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) -0,01 (6H, s), 0,07 (6H, s), 0,81 (9H, s),  
0,87 (9H, s), 1,22 (3H, d,  $J = 6$  Hz), 2,33 (3H, s),  
2,88 - 2,93 (1H, m), 3,13 (1H, dd,  $J = 10$  a 17 Hz),  
3,50 (1H, dd,  $J = 3,5$  a 17 Hz), 3,94 - 4,26 (6H, m),  
6,08 (1H, s), 6,51 (1H, s);

nalezeno: m/e 509,3099;

pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}_2$  vypočteno: 509,3105.

20

Příprava 6: Ayl ((3S,4R)-[(R)-1-t-butyldimetyl-  
silyloxyetyl]-4-([1-(2-t-butyldimetyl-  
silyloxyetyl)-5-metylpirazol-3-yl-  
karbonyl]metyl)-2-oxoazetidín-1-yl)-  
tributylfosforanylidenacetát

25

30

Výsledná sloučenina se připraví podle  
postupu uvedeného v přípravě 6 příkladu 4 za použití  
1,02 g (2,0 mmol) (3S,4R)-[(R)-1-t-butyldimetylsilyl-  
oxyetyl]-4-([1-(2-t-butyldimetylsilyloxyetyl)-5-metyl-  
pirazol-3-yl-karbonyl]metyl)azetidín-2-onu jako výchozí  
sloučeniny. Vznikne 1,05 g žlutého oleje výsledné

sloučeniny s výtěžkem 65%.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1736, 1678 a 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

5 Příprava 7: Alyl ((5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-  
-2-(1-(2-hydroxyetyl)-5-metylpirazol-  
-3-yl))-karbapen-2-em-3-karboxylát

10 Výsledná sloučenina se připraví podle  
postupu uvedeného v přípravě 7 příkladu 4 za použití  
Alyl ((3S,4R)-[(R)-1-t-butyldimetylsilyloxyetyl]-  
-4-[[1-(2-t-butyldimetylsilyloxyetyl)-5-metylpirazol-  
-3-ylkarbonyl]metyl]-2-oxoazetidin-1-yl)-tributyl-  
fosforanylidenacetát jako výchozí sloučeniny. Vznikne  
15 0,246 g výsledné sloučeniny s výtěžkem 52%.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1774  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}$   
( $\text{CDCl}_3$ ) 1,36 (3H, d, J = 6 Hz), 2,29 (3H, s), 3,18 -  
3,40 (2H, m), 3,48 - 3,70 (1H, m), 3,95 - 4,40 (6H, m),  
4,67 - 4,95 (2H, m), 5,21 - 5,54 (2H, m), 5,90 - 6,10  
20 (1H, m), 7,00 (1H, s);

$\text{NH}_3\text{DCI}$  m/e 362 (70%).

Příprava 8: ((5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-  
-2-[1-(2-hydroxyetyl)-5-metyl-  
pyrazol-3-yl])-karbapen-2-em-3-  
25 karboxylát sodný

Výsledná sloučenina se připraví podle  
postupu uvedeného v přípravě 8 příkladu 4 za použití  
0,246 g (0,68 mmol) alyl ((5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxy-  
30 etyl]-2-(1-(2-hydroxyetyl)-5-metylpirazol-3-yl))-  
karbapen-2-em-3-karboxylátu jako výchozí sloučeniny.  
Vznikne 0,05 g bledě žluté lyofilizované pevné látky s  
výtěžkem 21%.

$\nu_{\max}$  (KBr) 1752, 1590 a 1389  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\lambda_{\max}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )/nm 297 ( $\epsilon$  8223);

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 1,31 (3H, d,  $J = 6,5$  Hz), 2,29 (3H, s), 3,13  
- 3,30 (2H, m), 3,42 - 3,56 (1H, m), 3,88 (2H, t,  $J = 5$

5 Hz), 4,18 (2H, t,  $J = 5,0$  Hz), 4,05 - 4,30 (2H, m),

6,45 (1H, s);

m/e 344 ( $\text{MH}^+$ ).

10 Příklad 12

((5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-[1-(2-metoxyetyl)-  
-5-metylpyrazol-3-yl])-karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

15 Příprava 1: 3-acetyl-1-(2-hydroxyetyl)-5-metyl-  
pyrazol

Do roztoku 1,6 g (5,7 mmol) 3-acetyl-1-  
-(2-t-butyldimetylsilyloxyetyl)-5-metylpyrazolu v 50 ml  
metanolu se přidá 10 ml 2M roztoku kyseliny chloro-  
20 vodíkové a po 0,5 hodině míchání se směs odpařuje za  
odstranění metanolu. Vzniklý zbytek jako olej se  
opakovaně extrahuje dichlormetanem a etylacetátem za  
vzniku 0,633 g bezbarvého oleje výsledné sloučeniny s  
3 výtěžkem 66%.

25  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,39 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,98 - 4,09 (2H,  
m), 4,12 - 4,21 (2H, m), 6,49 (1H, s).

30 Příprava 2: 3-acetyl-1-(2-metoxyetyl)-5-metyl-  
pyrazol

Do roztoku 0,63 g (3,77 mmol) 3-acetyl-  
-1-(2-hydroxyetyl)-5-metylpyrazolu v 10 ml etylen-  
glykoldimetyleteru se přidá 0,87 g (3,77 mmol) oxidu

stříbra a 0,28 ml (4,5 mmol) metyljodidu. Po přidání  
0,17 g (4,14 mmol) 60% disperze hydridu sodného v oleji  
se vzniklá reakční směs 2 hodiny míchá, a pak se  
filtruje přes celit a odpařuje se. Čištění porbího na  
5 silikagelu při eluci etylacetátem za vzniku 0,157 g  
výsledné sloučeniny s výtěžkem 22%.

$\nu_{\max}$  1681  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,32 (3H, s), 2,50 (3H, s), 3,30 (3H, s),

3,78 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz), 4,25 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz),

10 6,51 (1H, s);

EI m/e 182 (65%).

Příprava 3: (3S,4R)-[(R)-1-t-butyldimethylsilyl-  
15 oxyetyl]-4-[[1-(2-metoxyetyl)-5-  
methylpyrazol-3-ylkarbonyl]methyl]-  
azetidin-2-on

Výsledná sloučenina se připraví podle  
20 postupu uvedeného v přípravě 5 příkladu 4 za použití  
0,67 g (3,73 mmol) 3-acetyl-1-(2-metoxyetyl)-5-methyl-  
pyrazolu jako výchozí sloučeniny. Vznikne 0,58 g bílé  
pevné látky výsledné sloučeniny s výtěžkem 76%.

$\nu_{\max}$  (KBr) 1761 a 1679  $\text{cm}^{-1}$ ;

25  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,07 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,21 (3H, d,  $J =$

6 Hz), 2,33 (3H, s), 2,89 (1H, m), 3,12, 3,19 (1H, dd,

$J = 10$  Hz), 3,48 (1H, dd,  $J = 3,5$  a 17 Hz), 3,76 (2H,

t,  $J = 5$  Hz), 4,03 - 4,28 (4H, m), 6,12 (1H, s), 6,52

(1H, s);

30  $\text{NH}_3\text{DCI}$  m/e 410 (100%).

Příprava 4: Alyl ((3S,4R)-[(R)-1-t-butyldimethylsilyloxyetyl]-4-([1-(2-metoxetyl)-5-metylpyrazol-3-yl-karboňyl]metyl)-2-oxoazetidín-1-yl)-tributylfosforanylidenacetát

5

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě 5 příkladu 4 za použití 1,02 g (2,0 mmol) (3S,4R)-[(R)-1-t-butyldimethylsilyloxyetyl]-4-([1-(2-metyloxyetyl)-5-metylpyrazol-3-yl-karboňyl]metyl)azetidín-2-onu jako výchozí sloučeniny. Vznikne 0,51 g žlutého oleje výsledné sloučeniny s výtěžkem 49%.

$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1739, 1678 a 1605 cm<sup>-1</sup>.

15

Příprava 5: Alyl ((5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-[1-(2-metoxetyl)-5-metylpyrazol-3-yl])-karbapen-2-em-3-karboxylát

20

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě 6 příkladu 4 za použití Alyl ((3S,4R)-[(R)-1-t-butyldimethylsilyloxyetyl]-4-([1-(2-metoxetyl)-5-metylpyrazol-3-ylkarboňyl]metyl)-2-oxoazetidín-1-yl)-tributylfosforanylidenacetát jako výchozí sloučeniny. Vznikne 0,83 g žlutého oleje výsledné sloučeniny s výtěžkem 26%.

$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1773, 1720 cm<sup>-1</sup>;

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,36 (3H, d, J = 6 Hz), 2,30 (3H, s), 3,14 - 3,23 (1H, m), 3,30 (4H, m), 3,59 (1H, dd, J = 10 a 19 Hz), 3,72 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,13 - 4,40 (4H, m), 4,60 - 4,91 (2H, m), 5,24 - 5,50 (2H, m), 5,78 - 6,09 (1H, m), 6,99 (1H, s) ;

30

m/e 375.1793;

pro  $C_{19}H_{25}N_3O_5$ , vypočteno 375.1794.

5 Příprava 6: ((5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-  
-2-[1-(2-metoxetyl)-5-metyl-  
pyrazol-3-yl]})-karbapen-2-em-3-  
karboxylát sodný

10 Výsledná sloučenina se připraví podle  
postupu uvedeného v přípravě 7 příkladu 4 za použití  
0,83 g (0,22 mmol) alyl ((5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxy-  
etyl]-2-[1-(2-metoxetyl)-5-metylpyrazol-3-yl]})-  
karbapen-2-em-3-karboxylátu jako výchozí sloučeniny.  
15 Vznikne 0,037 g bledě žluté lyofilizované pevné látky s  
výtěžkem 47%.

$\nu_{max}$  (KBr) 1750 a 1701  $cm^{-1}$ ;

$\lambda_{max}$  ( $H_2O$ )/nm 297,5 ( $\epsilon$  5931);

20  $\delta_H$  ( $D_2O$ ) : 1,29 (3H, d,  $J = 6,5$  Hz), 2,26 (3H, s), 3,28  
(5H, m), 3,44 - 3,50 (1H, m), 3,78 (2H, t,  $J = 5$  Hz),  
4,05 - 4,38 (4H, m), 6,43 (1H, s);

m/e 336 ( $MH^+$ ).

25 Příklad 13

(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-(5-benzyl-1-metyl-  
pyrazol-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylát

Příprava 1: 4-benzyl-3-metyl-1,2,3-oxadiazol-5-on

30 Do suspenze 2,50 g N-metyl-L-fenyl-  
alaninu ve 25 ml vody se za stálého míchání přidá 1 ml  
koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vzniklý roztok  
se zchladí na teplotu 5°C a do míchaného roztoku se

přidá 1,35 g dusitanu sodného jako pevné látky. Po 1  
hodině míchání při teplotě 5°C se reakční směs rozdělí  
do dichlormetanu a vody. Organický roztok se promyje  
nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se nad  
5 síranem hořečnatým. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří  
za vzniku N-nitro-N-metyl-L-fenylalaninu jako bílé  
pevné látky.

Takto vzniklá pevná látka se rozpustí

10 ve 250 ml dietyleru a po přidání 1,95 ml anhydridu  
kyseliny trifluorctové se reakční směs míchá 16 hodin  
při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní  
odpařováním za sníženého tlaku a vzniklý zbytek se  
rozdělí do etylacetátu a nasyceného roztoku hydrogen-  
15 uhličitanu sodného. Organický podíl se promyje  
nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad  
síranem hořečnatým a odpařuje se za vzniku 0,610 g bílé  
pevné látky výsledné sloučeniny.

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 3,81 (3H, s), 3,90 (2H, s), 7,15 - 7,45 (5H,  
20 m).

Příprava 2: 5-benzyl-1-metyl-3-(tri-n-butylstanyl)-  
pyrazol

25 V 10 ml xylenu se rozpustí 0,600 g  
4-benzyl-3-metyl-1,2,3-oxadiazol-5-onu a 2,5 ml  
etylanyltri-n-butylcínu. Reakční směs se zahřívá 16  
hodin v atmosféře argonu na teplotu 140°C. Rozpouštědlo  
se odstraní odpařováním a vzniklý zbytek se po absorpci  
30 na silikagel čistí chromatografií při eluci gradientem  
koncentrací roztoku acetonu v toluenu od 0 do 10% za  
vzniku 0,189 g žlutého oleje výsledné sloučeniny.

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 0,8 - 1,7 (27H, m), 3,77 (3H, s), 4,00 (2H, s), 6,09 (1H, s), 7,10 - 7,40 (5H, m).

5 Příprava 3: p-nitrobenzyl (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-(5-benzyl-1-metylpyrazol-3-yl)-karbapen-2-em-3-karboxylát

10 Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě 1 příkladu 2 za použití p-nitrobenzyl (3R,5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-oxo-karbapenam-3-karboxylátu jako výchozí sloučeniny. Po chromatografii na sloupci silikagelu při eluci směsí  
15 acetonu a toluenu vznikne surová výsledná sloučenina jako bílá pevná látka s výtěžkem 8%.

$\nu_{\text{max}}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3603, 1773, 1720 a 1603 cm<sup>-1</sup>;

20  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,39 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,78 (1H, d, J = 4,9 Hz), 3,25 (1H, dd, J = 2,8, 6,5 Hz), 3,32 (1H, dd, J = 9,0 a 18,7 Hz), 3,58 (4H, dd + s, J = 9,7 a 18,6 Hz), 3,99 (2H, s), 4,15 - 4,38 (2H, m), 5,28 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,53 (1H, d, J = 13,8 Hz), 7,05 - 7,4 (6H, m), 7,68 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,21 (2H, d, J = 8,8 Hz);  
m/z 502.1863 (M<sup>+</sup>);

25 pro C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> vypočteno 502.1852.

30 Příprava 4: (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-(5-benzyl-1-metylpyrazol-3-yl)-karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě 5 příkladu 5 za použití p-nitrobenzyl (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-(5-

-benzyl-1-metylpirazol-3-yl)-karbapen-2-em-3-karboxylátu jako výchozí sloučeniny.

$\nu_{\max}$  (KBr) 3423 (široké), 1750 a 1605  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\lambda_{\max}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )/nm 297 ( $\epsilon_{\max}$  6660);

5  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 1,39 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 3,22 - 3,38 (2H, 2 x dd,  $J = 8.6, 9.6$  a 17 Hz), 3,58 (1H, dd  $J = 2,8$  a 5,9 Hz), 3,76 (3H, s), 4,15 (2H, s), 4,28 - 4,39 (2H, m), 6,63 (1H, s), 7,31 - 7,52 (5H, m).

10

#### Příklad 14

(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-2-(5-metyl-1-[2-(1-metyltetrazol-5-ylthio)etyl]pirazol-3-yl)-karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

15

Příprava 1: 3-acetyl-5-metyl-1-[2-(1-metyltetrazol-5-ylthio)etyl]pirazol

20

Ve 125 ml bezvodého tetrahydrofuranu se rozpustí 1,74 g 3-acetyl-5-metyl-1-(2-hydroxyetyl)-pirazolu, 4,071 g trifenylfosfinu a 3,605 g 5-merkaptol-1-metyltetrazolu a vzniklá reakční směs se v atmosféře argonu zchladí na teplotu 5°C. Do míchaného a chlazeného reakčního roztoku se přidá po kapkách roztok 2,70 g dietylazodikarboxylátu ve 25 ml tetrahydrofuranu a směs se 4 hodiny míchá při teplotě 5°C. Reakční směs se rozdělí do etylacetátu a vody. Organický roztok se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a odpařuje se. Po chromatografii na sloupci silikagelu se získá 1,25 g výsledné sloučeniny.

25

30

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1683  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,30 (3H, s), 2,55 (3H, s), 3,80 (2H, t),  
3,92 (3H, s), 4,59 (2H, t), 6,51 (1H, s);

m/z 266.0953 (M<sup>+</sup>);

pro C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>OS vypočteno 266.0950.

5

Příprava 2: (3S,4R)-3-[(R)-1-t-butyl-dimethylsilyl-  
oxyetyl]-4-[(5-methyl-1-[2-(1-methyl-  
tetrazol-5-ylthio)etyl]pyrazol-3-  
-ylkarbonyl)metyl]-azetidín-2-on

10

Výsledná sloučenina se připraví podle  
postupu uvedeného v přípravě 3 příkladu 1 za použití  
4-acetoxy-3-[(R)-1-t-butyl-dimethylsilyloxyetyl]azetidín-  
2-onu a výsledné sloučeniny přípravy 1 tohoto příkladu...

15

$\nu_{max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3410, 1761 a 1682 cm<sup>-1</sup>;

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 0,09 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,27 (3H, d, J =  
6,2 Hz), 2,34 (3H, s), 2,90 (1H, dd), 3,15 (1H, dd, J =  
10,0 a 17,1 Hz), 3,43 (1H, dd, J = 2,5 a 17,1 Hz), 3,75  
- 3,84 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,05 - 4,29 (2H, m),

20

4,60 (2H, t), 6,10 (1H, s), 6,57 (1H, s) ;

m/z 493.2290 (M<sup>+</sup>);

vypočteno pro C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>SSi 493.2291.

25

Příprava 3: Alyl 2-[(3S,4R)-4-[(5-methyl-1-  
-[2-(1-methyltetrazol-5-ylthio)etyl]-  
pyrazol-3-ylkarbonyl)metyl]-3-[(R)-1-  
-t-butyl-dimethylsilyloxyetyl]-2-oxo-  
azetidín-1-yl]-2-(tri-n-butyl-  
fosforanyliden)acetát

30

Výsledná sloučenina se připraví podle  
postupu uvedeného v přípravě 6 a 7 příkladu 10 za

použití výsledné sloučeniny předchozí přípravy 2 jako výchozí sloučeniny. Vznikne výsledná sloučenina s výtěžkem 63%.

$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1736, 1682 a 1605 cm<sup>-1</sup>.

5

Příprava 4: Alyl (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-  
-2-(5-metyl-1-[2-(1-metyltetrazol-  
-5-ylthio)etyl]pyrazol-3-yl)-karbapen-  
-2-em-3-karboxylát

10

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravách 8 a 9 příkladu 10 za použití výsledné sloučeniny předchozí přípravy 3 jako výchozí sloučeniny. Vznikne výsledná sloučenina s výtěžkem 60%.

15

$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3606, 1774, 1718 cm<sup>-1</sup>;

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,39 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,78 (1H, d, J = 4,9 Hz), 2,29 (3H, s), 3,22 (1H, dd, J = 2,9 a 6,7 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 9 a 18,6 Hz), 3,58 (1H, dd J = 9,8 a 18,5 Hz), 3,73 (2H, t), 3,91 (3H, s), 4,17 - 4,35 (2H, m), 4,52 (2H, t), 4,63 - 4,92 (2H, m), 5,24 - 5,52 (2H, m), 5,92 - 6,1 (1H, m), 7,01 (1H, s) ;

20

m/z 459.1689(M<sup>+</sup>)

pro C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S vypočteno 459.1689.

25

Příprava 5: (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-  
-2-(5-metyl-1-[2-(1-metyltetrazol-  
-5-ylthio)etyl]pyrazol-3-yl)-karbapen-  
-2-em-3-karboxylát sodný

30

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě 10 příkladu 9 za použití výsledné sloučeniny předchozí přípravy 4 jako výchozí

sloučeniny.

$\nu_{\max}$  (KBr) 3425 (široké), 1760 a 1608 (hrb)

a 1577  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\lambda_{\max}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )/nm 299 ( $\epsilon_{\text{m}}$  12,167);

5  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 1,36 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 2,34 (3H, s), 3,02  
- 3,22 (2H, m), 3,53 (1H, dd,  $J = 2,85$  a  $5,95$  Hz), 3,78  
- 3,87 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,25 - 4,38 (2H, m),  
4,4 - 4,55 (2H, m), 6,42 (1H, s).

10

Příklad 15

(5R,6S)-2-[1-(2-acetamidoetyl)-5-metylpyrazol-3-yl]-  
-6-[(R)-1-hydroxyetyl]karbapen-2-en-3-karboxylát sodný

15

Příprava 1: 3-acetyl-1-(2-hydroxyetyl)-5-metyl-  
pyrazol

Do míchaného roztoku 5,93 g

20

3-acetyl-1-(2-*t*-butyldimetylsilyloxyetyl)-5-metyl-  
pyrazolu. (výsledné sloučeniny přípravy 4 příkladu 11)  
ve 100 ml metanolu se přidá při teplotě místnosti 39 ml  
1M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a po 1,5  
hodině míchání se reakční směs neutralizuje přidáním  
hydrogenuhličitanu sodného. Po filtraci a promytí pevné  
látky metanolem se filtrát a promývací kapalina zahustí  
za vzniku olejovité pevné látky, která se 1 hodinu suší  
při teplotě místnosti ve vakuu. Po přidání 75 ml  
acetonu se směs 0,25 hodiny míchá, nerozpuštěný pevný  
podíl se oddělí filtrací a promyje se 20 ml acetonu.  
Filtrát se zahustí za vzniku pevné látky, suší se 1  
hodinu ve vakuu při teplotě místnosti, a pak se za  
stálého míchání přidá 100 ml hexanu. Nerozpuštěný pevný  
podíl jako 3,4 g výsledné sloučeniny o teplotě tání

30

78-79°C a s výtěžkem 95% se oddělí filtrací.

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,32 (3H, s), 2,53 (3H, s), 3,12 (1H, t, J = 6,2), 4,05 - 4,11 (2H, m), 4,16 - 4,20 (2H, m), 6,55 (1H, s);

5 nalezeno: C 57.26, H 7.30, N 16.26%;

pro C<sub>3</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vypočteno : C 57.13, H 7.19, N 16.66%.

Příprava 2: 3-acetyl-1-(2-metansulfonyl-  
oxyetyl)-metylpirazol

10

15

20

25

30

Do míchaného roztoku 1,86 g 3-acetyl-1-(2-hydroxyetyl)-5-metylpirazolu (příprava 1 příkladu 15) v 19 ml bezvodého pyridinu se po kapkách přidá v atmosféře argonu a při teplotě 0°C 0,86 ml metansulfonylchloridu. Vzniklý reakční roztok se během 3 hodin nechá chřát na teplotu místnosti, zahustí se za vzniku pevné látky, která se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci směsí acetonu a toluenu za vzniku 2,55 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny s výtěžkem 93%. Teplota tání výsledné sloučeniny je 108 - 109°C.

$\nu_{max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3021, 1683 a 1367 cm<sup>-1</sup>;

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,35 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,87 (3H, s), 4,41 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,66 (2H, t, J = 5,4 Hz), 6,54 (1H, s);

nalezeno: C 44.02, H 5.85, N 11.47%;

pro C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S vypočteno : C 43.89, H 5.73, N 11.37%;

EI m/z 246 (M<sup>+</sup>, 88%), 231 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 100%), 167 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 95%).

Příprava 3: 3-acetyl-1-(2-azidoethyl)-5-methyl-  
pyrazol

Směs 2,54 g 3-acetyl-1-(2-metan-  
5 sulfonyloxyethyl)methylpyrazolu, připraveného v předchozí  
přípravě 2 tohoto příkladu, 3,4 g azidu sodného a  
roztoku 3,53 g hydrogensířičitanu tetrabutylamonného v  
70 ml N,N-dimethylformamidu se 9 hodin míchá v atmosféře  
argonu při teplotě 60°C. Reakční směs se zahustí na  
10 olejovitou pevnou látku, která se rozdělí do 100 ml  
dichlormetanu a 100 ml nasyceného roztoku chloridu  
sodného. Podíl se znovu extrahuje 50 ml dichlormetanu a  
sloučené organické podíly se suší nad síranem sodným a  
zahustí se za vzniku oleje, který se po absorpci na  
15 silikagel čistí chromatografií při eluci směsí acetonu  
a toluenu za vzniku 1,91 g bezbarvého oleje výsledné  
sloučeniny s výtěžkem 96%.

$\nu_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3014, 2105 a 1682 cm<sup>-1</sup>;

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,34 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,79 (2H, t, J =  
20 5,46 Hz), 4,21 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,54 (1H, s);

nalezeno: m/z 193.0963;

pro C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O vypočteno 193.0964;

EI m/z 193 (M<sup>+</sup>, 26%), 137 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, 100).

25

Příprava 4: -(3S,4R)-[(R)-1-t-butyl-dimethylsilyl-  
oxyethyl]-4-([1-(2-azidoethyl)-5-  
methylpyrazol-3-ylkarbonyl]methyl)-  
azetidin-2-on

30

Do míchaného roztoku 1,9 g 3-acetyl-  
-1-(2-azidoethyl)-5-methylpyrazolu, jehož příprava je  
popsána v předchozí přípravě 3 příkladu 15, ve 30 ml  
bezvodého tetrahydrofuranu se v atmosféře argonu a při

teplotě -78°C během 5 minut přidá 9,8 ml 1M roztoku bis(trimetylsilyl)amidu lithného v tetrahydrofuranu. Vzniklý reakční roztok se 0,5 hodiny míchá při stejné teplotě, a pak se přidá během 10 minut roztok 2,83 g

5 4-acetoxy-3-[(R)-1-t-butyldimetylsilyloxyetyl]-azetidín-2-onu v 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Roztok se 0,75 hodiny míchá při teplotě -78°C, a pak se nechá při teplotě -20°C 15 hodin. Reakce se ukončí

přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného. Za

10 stálého míchání se během 2 minut přidá 300 ml etylacetátu a vodný podíl se oddělí a extrahuje 100 ml etylacetátu. Sloučené organické podíly se suší nad síranem sodným a zahustí se za vzniku oleje, který se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci

15 směsí acetonu a toluenu. Vznikne 1,79 g výsledné sloučeniny s výtěžkem 43%.

$\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3411, 3055, 2956, 2106, 1761 a 1682 cm<sup>-1</sup>;  
 $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 0,08 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,21 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,36 (3H, s), 2,89 (1H, dd, J = 2,4, 4,8 Hz),

20 3,15 (1H, dd, J = 10,0 a 17,3 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 3,4 a 17,3 Hz), 3,79 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,10 (1H, dt, J = 3,2 a 10,0), 4,21 (3H, t, J = 5,9), 6,08 (1H, s), 6,56 (1H, s) ;

$\delta$  NH<sub>3</sub>DCI m/z 421 (MH<sup>+</sup>, 48%), 91 (100);

25 nalezeno: m/z 420.2301;

pro C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>SiO<sub>3</sub> vypočteno: 420.2305.

Příprava 5: (3S,4R)-[(R)-1-t-butyldimethyl-  
silyloxyetyl]-4-[[1-(2-acetamidoetyl-  
-5-metylpirazol-3-yl-karbonyl)metyl]-  
-azetidin-2-on

5

V roztoku 1,47 g výsledné sloučeniny  
přípravy 4 příkladu 15 ve 100 ml tetrahydrofuranu a  
0,66 ml anhydridu kyseliny octové se uvede do suspenze  
500 mg 3% roztoku paladia na aktivním uhlí. Směs se  
protřepává 3 hodiny s vodíkem při atmosferickém tlaku a  
10 při teplotě místnosti. Po filtraci přes celit se  
filtrát zahustí za vzniku oleje, který se po absorpci  
na sloupec silikagelu čistí chromatografií při eluci  
směsmi acetonu a toluenu, a následně metanolu a  
15 dichlormetanu za vzniku 681 mg pěny výsledné sloučeniny  
s výtěžkem 45%.

$\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3455, 3417, 3017, 1757 a 1677 cm<sup>-1</sup>;  
 $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 0,07 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,22 (3H, d, J =  
6,2 Hz), 1,97 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,89 (1H, dd, J =  
20 3,0, 5,1 Hz), 3,15 (1H, dd, J = 10,1 a 17,1 ), 3,45  
(1H, dd, J = 3,4 a 17,1 Hz), 3,71 (2H, q, J = 5,8 Hz),  
4,09 (1H, dt, J = 3,1 a 10,1), 4,16 - 4,25 (3H, m),  
5,94 (1H, široké s), 6,15 (1H, s), 6,55 (1H, s);  
NH<sub>4</sub>DCI m/z 437 (MH<sup>+</sup>, 73%).

25

Příprava 6: Ayl ((3S,4R)-3-[(R)-1-hydroxy-  
etyl]-4-[(5-metyl-1-acetamidoetyl-  
pyrazol-3-ylkarbonyl)metyl]-2-oxo-  
azetidin-1-yl)-tributylfosforanyliden-  
30 acetát

Do roztoku 675 mg (3S,4R)-[(R)-1-t-  
-butyldimethylsilyloxyetyl]-4-[[1-(2-acetamidoetyl)-

-5-metylpirazol-3-yl-karboxylmethyl)azetidín-2-onu,  
jehož příprava je popsána v přípravě 5 příkladu 15, ve  
20 ml toluenu se přidá 246 mg alylglyoxalátmonohydrátu  
a vzniklá reakční směs se 1 hodinu zahřívá v atmosféře  
5 argonu pod refluxem s azeotropicky zajištěným  
odstraňováním vody. Po zchlazení na teplotu místnosti  
se přidá 43 µl triethylaminu a roztok se 15 hodin míchá.  
Zahuštěním vznikne olej, který se rozpustí v 50 ml

10 toluenu a znovu se zahustí za vzniku diastereoisomerické  
směsi hemiaminalů jako oleje ( $R_f = 0,19, 0,26$  aceton/  
/toluen 1:1).

15 V atmosféře argonu se na teplotu  $-10^{\circ}\text{C}$  zchladí roztok  
směsi hemiaminalů v 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu, a  
pak se přidá během 2 minut 270 µl 2,6-lutidinu a  
následně během 5 minut 136 µl thionylchloridu. Vzniklá  
reakční směs se 20 minut míchá při teplotě  $-10^{\circ}\text{C}$ , ředí  
se 15 ml toluenu a filtruje se. Filtrací se oddělí  
nerozpustná pevná látka, která se promyje toluenem.

20 Filtrát a promývací kapalina se sloučí a zahustí se za  
vzniku oleje ( $R_f = 0,35$ , aceton/toluen 1:1). Tento olej  
se suší ve vakuu 1 hodinu a při teplotě místnosti, a  
následně se uvede do suspenze přidáním 5 ml 1,4-dioxanu

25 v atmosféře argonu. Po přidání se 1,14 ml tri-n-butyl-  
fosfinu v atmosféře argonu se reakční směs 1,5 hodiny  
míchá při teplotě místnosti v atmosféře argonu. Do  
reakční směsi se přidá 0,2 ml 2,6-lutidinu a směs se  
další 1 hodinu míchá. Po zředění 50 ml etylacetátu,  
promytí 50 ml 0,2 M vodného roztoku kyseliny chlorovo-  
díkové, 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu  
30 sodného a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného se

organické extrakty suší nad síranem hořečnatým. Po  
zahuštění vznikne olej ( $R_f = 0,16$ , aceton/toluen 1:1) je  
{(3S,4R)-3-[(R)-1-t-butyl(dimethylsilyloxyetyl)]-4-[(5-

-metyl-1-acetamidoethylpyrazol-3-ylkarbonyl)metyl]-2-oxoazetidín-1-yl)tributylfosforanyliden acetátu.

5 Do roztoku tohoto oleje ve 20 ml metanolu se přidá 5 ml 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a vzniklý reakční roztok se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Přidáním nasyceného roztoku hydrogen-  
10 uhličitanu sodného se směs neutralizuje, a pak se extrahuje třikrát 20 ml etylacetátu. Sloučené organické podíly se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se. Vzniklý olej jako zbytek se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci směsí dichlormetanu a metanolu za vzniku 248 mg pěny výsledné sloučeniny s celkovým výtěžkem 26%.

15  $R_f = 0,38$ , metanol/dichlormetan 1:9;

$\nu_{max}$  ( $CHCl_3$ ) 3454 (široké), 3018, 1739, 1670  $cm^{-1}$ ;

20  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 0,9 - 0,96 (9H, m), 1,24 - 1,46 (21H, m), 1,94 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,83 (1H, široké s), 3,5 - 3,7 (4H, m), 4,05 - 4,20 (4H, m), 4,4 - 4,5 (2H, m), 5,1 - 5,34 (1H, m), 5,8 - 6,1 (2H, m), 6,52 (1H, s);  
 $NH_4Cl$  m/z 621 ( $MH^+$ , 8%), 203 ( $P(C_4H_9)_3H^+$ , 100).

6 Příprava 7: alyl ((5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-  
25 -2-(1-acetamido-5-metylpyrazol-3-yl))-  
-karbapen-2-em-3-karboxylát

30 Do míchaného roztoku 274 mg azetidiononu, jehož příprava je popsána v přípravě 6 příkladu 15, ve 2 ml dichlormetanu se postupně přidá 83  $\mu$ l triethylaminu, 5 mg 4-dimethylaminopyridinu a 76  $\mu$ l trimethylsilylchloridu. Vzniklý reakční roztok se 0,75 hodin míchá při teplotě místnosti a v atmosféře argonu,

pak se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se nad síranem hořečnatým a zahustí se za vzniku oleje. Do roztoku tohoto oleje v 50 ml toluenu, který předtím byl eluován přes zásaditý oxid hlinitý,

5 se přidá 5 mg hydrochinonu. Vzniklý roztok se 2,5 hodiny zahřívá pod refluxem v atmosféře argonu a zahustí se za vzniku oleje. Po rozpuštění oleje v 10 ml tetrahydrofuranu se do roztoku dodá 5 ml 0,05 M vodného

roztoku kyseliny chlorovodíkové. Roztok se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, přidáním nasyceného

10 roztoku hydrogenuhličitanu sodného se neutralizuje a dvakrát se extrahuje 20 ml dichlormetanu. Sloučené organické podíly se suší nad síranem sodným a zahustí se. Vzniklý zbytek jako olej se po absorpci na

15 silikagel čistí chromatografií při eluci směsí acetonu a toluenu za vzniku bílé pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 149 - 151°C.

$\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3452 (široké), 3375, 3019, 2963, 1774, 1713, 1670 cm<sup>-1</sup>;

20  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1,38 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,86 (1H, d, J = 4,9 Hz), 1,98 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,21 (1H, dd, J = 2,8, 6,9 Hz), 3,25 (1H, dd, J = 9,0, 18,4 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 9,9, 18,4 Hz), 3,69 (2H, q, J = 5,9 Hz), 4,13 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,19 - 4,31 (2H, m), 4,69 - 25 4,90 (2H, m), 5,25 - 5,50 (2H, m), 5,93 - 6,06 (1H, m), 6,21 (1H, široké s), 6,90 (1H, s) ;

NH<sub>3</sub>DCI m/z 407 (MH<sup>+</sup>, 38%), 359 (M<sup>+</sup> - COCH<sub>3</sub>, 100).

Příprava 8: (5R,6S)-2-[1-(2-acetamidoethyl)-  
-5-metylpirazol-3-yl]-6-[(1R)-  
-1-hydroxyethyl]karbapen-2-em-  
-3-karboxylát sodný

5

Do roztoku 114 mg výsledného alylesteru  
přípravy 8 příkladu 15 ve 2 ml směsi etylacetátu a  
dichlormetanu v poměru 1:1 se v atmosféře argonu přidá  
postupně 51 mg 2-ethylhexanoátu sodného, 7 mg trifenyl-  
fosfinu a 9,7 mg tetrakis(trifenylfosfin)paladia a  
vzniklá reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě  
místnosti a v atmosféře argonu. Směs se zahustí za  
vzniku pevné látky, která se 0,25 hodiny míchá společně  
se 4 ml bezvodého dietyleteru. Nerozpuštěný pevný podíl  
se oddělí filtrací a rozpustí se v 5 ml vody. Roztok se  
po absorpci na pryskyřici Diaion HP20SS čistí chroma-  
tografií při eluci směsí vody a tetrahydrofuranu.  
Podíly obsahující požadovanou sloučeninu se sloučí a  
lyofilizují se za vzniku 70 mg výsledné sloučeniny jako  
pevné látky s výtěžkem 65%.

10

15

20

$\nu_{\max}$  (KBr) 3439 (široké), 1766 a 1649  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\lambda_{\max}$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )/nm 299 ( $\epsilon/\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$  3140);

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) : 1,27 (3H, d;  $J = 6,4 \text{ Hz}$ ), 1,88 (3H, s), 2,20

(3H, s), 3,15 - 3,21 (2H, m), 3,46 (1H, dd,  $J = 6,0$  a

2,9 Hz), 3,50 (2H, dd,  $J = 6,1$  a 5,0 Hz), 4,12 (2H, dd

$J = 5,0$  a 6,1 Hz), 4,19 - 4,28 (2H, m), 6,39 (1H, s);

m/z : 385 ( $\text{MNa}^+$ , 100%) 363 ( $\text{MH}^+$ , 10).

30

Příklad 16

(5R,6S)-2-([1-(2-methylthioethyl)-5-methylpyrazol-3-yl]-  
-6-[(R)-1-hydroxyetyl]karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

5 Příprava 1: 3-acetyl-1-(2-methylthioethyl)-  
-5-methylpyrazol

Do míchaného roztoku 1,0 g výsledné  
sloučeniny přípravy 2 příkladu 15 v 10 ml bezvodého  
10 N,N-dimethylformamidu se při teplotě 0°C a v atmosféře  
argonu přidá po částech 480 mg thiometoxidu sodného.  
Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, a pak  
se dále míchá 1,5 hodiny. Po zahuštění ve vakuu se  
vzniklý zbytek rozpustí ve 100 ml etylacetátu a vzniklý  
15 roztok se promyje třikrát 50 ml vody a nasyceným  
roztokem chloridu sodného. Po sušení nad síranem sodným  
a zahuštění vznikne zbytek jako olej, který se po  
absorbci na silikagei čistí chromatografií při eluci  
roztoky etylacetátu a hexanu za vzniku 753 mg oleje  
20 výsledné sloučeniny s výtěžkem 94%.

$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1681, 1605 cm<sup>-1</sup>;

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,04 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,53 (3H, s),  
2,96 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,27 (2H, t, J = 7,2 Hz),  
6,52 (1H, s);

m/z (EI) 198 (M<sup>+</sup>, 55%);

nalezeno: 198.0833;

pro C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS vypočteno 198.0827.

30 Příprava 2: (3S,4R)-[(R)-1-t-butylidimethyl-  
silyloxyetyl]-4-([1-(2-methylthioethyl)-

-5-metylpirazol-3-ylkarbonyl]-  
metyl]-azetidin-2-on

Výsledná sloučenina se připraví podle  
postupu uvedeného v přípravě 4 příkladu 15 za použití  
5 roztoku 590 mg výsledného thioeteru přípravy 1 příkladu  
16 ve 35 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 2,99 ml  
bis(trimetylsilyl)amidu lithného a roztoku 430 mg  
azetidinonu ve 4 ml tetrahydrofuranu jako výchozích  
10 sloučenin. Po zpracování a čištění chromatografií na  
sloupci silikagelu při eluci směsí etylacetátu a  
hexanu vznikne 386 mg výsledné sloučeniny jako oleje s  
výtěžkem 61%.

$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3410, 1760, 1680 cm<sup>-1</sup>;

15  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,21 (3H, d, J =  
6,3 Hz), 2,05 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,89 (1H, m), 2,96  
(3H, t, J = 7,1 Hz), 3,14 (1H, dd, J = 10 a 17 Hz),  
3,48 (1H, dd, J = 3,5 Hz), 4,0 - 4,3 (2H, m), 4,28 (2H,  
t, J = 7,1 Hz), 6,10 (1H, s), 6,54 (1H, s).

20  
Příprava 3: Alyl [(3S,4R)-3-[(R)-1-hydroxy-  
etyl]-4-[(5-metyl-1-metylthio-  
etylpirazol-3-ylkarbonyl)metyl]-2-oxo-  
25 azetidin-1-yl]-tributylfosforanylid-  
acetát

30 Reakce se provádí podle stejného  
postupu jako v přípravě 6 příkladu 15 za použití 550 mg  
výsledného azetidinonu přípravy 2 příkladu 16, do  
kterého se přidá roztok 324 mg monohydrátu alylglyoxy-  
látu v 50 ml toluenu. Vznikne 544 mg meziprojektu, na

který se působí 108  $\mu$ l thionylchloridu a roztokem 176  $\mu$ l 2,6-lutidinu v 15 ml tetrahydrofuranu. Vznikne surový diastereomerický chlorid jako meziprodukt. Na tento meziprodukt se působí 0,753 ml tri-n-butylyfosfinu a 7 ml 1,4-dioxanu za vzniku surového tributylfosforanylidennového meziproduktu jako oleje, do kterého se přidá 5 ml 2M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové v 15 ml metanolu. Po čištění surového produktu

10 chromatografií na sloupci silikagelu při eluci směsí etylacetátu a hexanu vznikne 393 mg pryže výsledné sloučeniny s celkovým výtěžkem 53%.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3459, 1741, 1667, 1636 a 1605  $\text{cm}^{-1}$ ; m/z (EI) 609 ( $\text{M}^+$ ), m/z ( $\text{NH}_3\text{DCI}$ ) 610 ( $\text{MH}^+$ ).

15

Příprava 4: alyl ((5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-(5-metyl-1-methylthioethylpyrazol-3-yl))-karbapen-2-em-3-karboxylát

20

Roztok 392 mg výsledné sloučeniny přípravy 3 příkladu 16 ve 150 ml toluenu se zahřívá pod refluxem 4 hodiny v atmosféře argonu. Roztok se zahustí za vzniku zbytku jako oleje, který se čistí po absorpci na sloupec silikagelu chromatografií při eluci směsí etylacetátu a hexanu za vzniku 168 mg pevné látky

25 výsledné sloučeniny s výtěžkem 67%.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1773, 1716, 1600  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,36 (1H, d, J = 6,3 Hz), 2,03 (3H, s),

2,32 (3H, s), 2,90 (1H, t, J = 6,9 Hz), 3,2 (1H, m),

3,26 (1H, dd, J = 8,8, 18,4 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 9,8,

18,4 Hz), 4,1 - 4,3 (4H, m), 4,6 - 4,9 (2H, m), 5,26

30 (1H, dd, J = 10,5, 1,3 Hz), 5,46 (1H, dd, J = 17,3, 1,3

Hz), 6,0 (1H, m), 7,00 (1H, s) ;

NH<sub>3</sub>DCI m/z 392 (MH<sup>+</sup>);

nalezeno m/z: 391.1565;

pro C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S vypočteno: 391.1566.

5

Příprava 5: (5R,6S)-2-[1-(2-methylthioethyl)-  
-5-methylpyrazol-3-yl]-6-[(1R)-  
-1-hydroxyethyl]karbapen-2-em-  
-3-karboxylát sodný

10

Podle postupu uvedeného v přípravě 8

příkladu 15 se zpracuje 60 mg výsledné sloučeniny  
přípravy 4 příkladu 16. Na sloučeninu se působí 4 mg  
trifenylfosfinu, 28 mg 2-ethylhexanoátu sodného a 5,8 mg  
tetrakis(trifenylfosfin)paladia ve 2 ml směsi dichloro-  
metanu a etylacetátu v poměru 1:1. Po čištění  
chromatografií při absorpci na pryskyřici Diaion HP20SS  
a při eluci roztoky tetrahydrofuranu a vody vznikne 38  
mg lyofilizované amorfni pevné látky s výtěžkem 66%.

15

20

$\nu_{\max}$  (KBr) 3416 (široké), 1752, 1608, 1587 cm<sup>-1</sup>;

$\lambda_{\max}$  (H<sub>2</sub>O)/nm 296 ( $\epsilon$ /dm<sup>3</sup> mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> 8950),

$\delta_{\text{H}}$  (D<sub>2</sub>O) 1,26 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,96 (3H, s), 2,35

(3H, s), 2,89 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,12 (1H, m), 3,19

(1H, m), 3,44 (1H, m), 4,23 (4H, m), 6,42 (1H, s);

25

m/z: 374 (MH<sup>+</sup>, 70%).

Příklad 17

(5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-(1-methyl-5-ethylpyrazol  
-3-yl]karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

5 Příprava 1: Etyl 5-etyl-1-metylpyrazol-3-  
karboxylát

Na chlazený roztok 12 g etyl

10 2,4-dioxohexanoátu v 75 ml ledové kyseliny octové v  
lázni ledu se 5-10 minut po kapkách působí 3,21 g  
methylhydrazinu. Po ukončení adice se ledová lázeň  
odstraní a žlutý homogenní roztok se přibližně 2 hodiny  
míchá při teplotě místnosti. Odpařováním ve vakuu se  
15 odstraní kyselina octová a vzniklý zbytek jako olej se  
rozpustí v přibližně 100 ml etylacetátu. Roztok se  
tříkrát promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu  
sodného a jedenkrát nasyceným roztokem chloridu  
sodného. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým se  
rozpuštědlo odstraní odpařováním. Vzniklý zbytek se  
20 po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci  
20 - 70% roztoky etylacetátu v hexanu za vzniku 6,656 g  
bledě žlutého oleje výsledné sloučeniny s výtěžkem 52%.  
δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,28 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,38 (3H, t, J =  
7,1 Hz), 2,61 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,84 (3H, s),  
25 4,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,58 (1H, s).

Příprava 2: kyselina 5-etyl-1-metylpyrazol-3-  
-karboxylová

30 Do roztoku 6,86 g etyl 5-etyl-1-  
-metylpyrazol-3-karboxylátu v 70 ml etanolu se přidá  
roztok 1,58 g hydroxidu sodného ve 30 ml vody a reakční  
směs se zahřívá pod refluxem 6 hodin. Roztok se zahustí

a vodný podíl se promyje etylacetátem a následně se přidá 50 ml dichlormetanu. Roztok se okyselí přidáním 5M roztoku kyseliny chlorovodíkové a směs se dostatečně extrahuje dichlormetanem. Zůstávající nerozpustná pevná látka se oddělí filtrací, uvede se do suspenze ve vodě a přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného se přivede na pH 6. Roztok se znovu extrahuje dichlormetanem. Sloučené organické podíly se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se za vzniku 2,72 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny s výtěžkem 47%.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3689 , 1760  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,30 (3H, t,  $J = 7,4$  Hz), 2,64 (2H, q,  $J = 7,4$  Hz), 3,88 (3H, s), 6,65 (1H, s);

nalezeno 154.0742 ( $\text{M}^+$ );

pro  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  vypočteno: 154.0742 (M).

Příprava 3: N-metoxy-N-metyl-5-etyl-1-metyl-pyrazol-3-karboxamid.

20

Do roztoku 2,5 g 5-etyl-1-metyl-pyrazol-3-karboxylové kyseliny v 50 ml dichlormetanu se přidá 0,12 ml DMF (N,N-dimetylformamidu) a vzniklá reakční směs se zchladí v ledové lázni a v atmosféře argonu. Do roztoku se po kapkách přidá roztok 2,2 g oxálylchloridu ve 25 ml dichlormetanu. Vzniklá reakční směs se 25 minut míchá při teplotě  $0^\circ\text{C}$ , a pak se nechá ohřát na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním. Vzniklý zbytek se znovu rozpustí ve 100 ml toluenu a znovu zahustí. Surový chlorid kyseliny se rozpustí 50 ml dichlormetanu a po přidání 1,72 g N,O-dimetylhydroxylaminhydrochloridu se vzniklá reakční směs zchladí v lázni ledu a přidá se 2,86 ml pyridinu.

25

30

Směs se nechá 2 hodiny míchat při teplotě místnosti, a pak se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a zahuštění vznikne olej, který se čistí po absorpci na sloupec silikagelu rychlou chromatografií. Vznikne 2,995 g žlutého oleje výsledné sloučeniny s výtěžkem 94%.

$v_{max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1640, 1484, 1374  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_H$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,28 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz), 2,62 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz), 3,43 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,72 (1H, s);

nalezeno : 197.1167 ( $\text{M}^+$ );

pro  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$  vypočteno: 197.1164 (M).

15 Příprava 4: 3-acetyl-5-etyl-1-metylpyrazol

Roztok 2,9 g N-metoxy-N-metyl-5-etyl-1-metylpyrazol-3-karboxamidu ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu se zchladí na teplotu  $-20^\circ\text{C}$  v atmosféře argonu a přidá se 9,8 ml 3 M roztoku metylmagnesiumbromidu v eteru. Nejprve se vytvoří sraženina, která se rozpustí po ukončení přidávání. Po 2 hodinách míchání při teplotě  $0^\circ\text{C}$  se reakční směs vlije do nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodný podíl se extrahuje etylacetátem a sloučené organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se. Vznikne hnědý olej, který se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci 50% roztokem etylacetátu v hexanu. Vznikne 1,97 g bledě hnědého oleje výsledné sloučeniny s výtěžkem 88%.

$v_{max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1693, 1472 1376 a 1352  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_H$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,28 (3H, t,  $J = 7,4$  Hz), 2,54 (3H, s),

2,61 (2H, q,  $J = 7,4$  Hz), 3,84 (3H, s), 6,56 (1H, s);  
nalezeno : 152.0950 (M<sup>r</sup>);  
pro C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O vypočteno: 152.0950 (M).

5

Příprava 5: (3S,4R)-3-[(R)-1-terc.butyl-dimethyl-  
silyloxyetyl]-4-[2-(5-etyl-1-metyl-  
pyrazol-3-yl)-2-oxoetyl]azetidín-2-on

10

V atmosféře argonu se na teplotu -78°C  
zchladí roztok 1,96 g 3-acetyl-5-etyl-1-metylpyrazolu v  
70 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Do roztoku se po  
kapkách přidá 12,9 ml 1M roztoku bis(trimetylsilyl)-  
amidu lithného a vzniklá reakční směs se 30 minut míchá  
při teplotě -78°C. Injekční stříkačkou se přidá roztok  
20 ml (3R,4R)-4-acetoxy-3-[(1R)-1-terc.butyl-dimethyl-  
silyloxyetyl]azetidín-2-onu v bezvodém tetrahydrofu-  
ranu. Vzniklá reakční směs se 4 hodiny míchá při stejné  
teplotě, a pak se reakce ukončí přidáním 100 ml 5%  
roztoku kyseliny citronové. Reakční roztok se nechá  
ohřát na teplotu místnosti. Vodný podíl se oddělí a  
extrahuje etylacetátem. Sloučené organické podíly se  
promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se  
nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se. Vzniklý  
zbytek jako bledě žlutá pryž se po absorpci na silika-  
gel čistí chromatografií při eluci 50,70 a 90% roztoky  
etylacetátu v hexanu. Elucí se nejprve oddělí 0,484 g  
výchozí sloučeniny s výtěžkem 25%, a pak se získá 2,24  
g bezbarvé pryže výsledné sloučeniny s výtěžkem 46%.

15

20

25

30

$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3410, 1760, 1678 cm<sup>-1</sup>;

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,20 (3H, d,  $J =$   
6,2 Hz), 2,62 (2H, q,  $J = 6,2$  Hz), 2,89 (1H, dd,  $J =$   
1.8, 4.9 Hz), 3,14 (1H, dd,  $J = 10.0, 17.1$  Hz), 3,48

(1H, dd, J = 3.4, 17.1 Hz), 3,84 (3H, s), 4,11 (1H, m),  
4,20 (1H, m), 6,11 (1H, široké s), 6,56 (1H, s) ;

m/z (Cl, + ion, amoniak) 380 (MH<sup>+</sup>);

nalezeno m/z: 379.2292 (M<sup>+</sup>);

5 pro C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si vypočteno: 379.2291 (M).

Příprava 6: Alyl 2-((3R a 4S)-3-[(R)-1-terc.butyl-  
dimetylsilyloxyetyl]-4-[2-(5-etyl-1-  
10 metylpyrazol-3-yl)-2-oxoetyl]-  
azetidin-2-on-1-yl)-2-hydroxyacetát

Pod refluxem se v Dean-Starkově  
přístroji 4 hodiny zahřívá reakční směs 2,19 g  
15 (3S,4R)-3-[(R)-1-terc.butyl-dimetylsilyloxyetyl]-4-  
-[2-(5-etyl-1-metylpirazol-3-yl)oxoetyl]azetidin-2-onu  
a roztoku 1,67 g alylglyoxaláthydrátu v 70 ml toluenu.  
Chromatografií na tenké vrstvě se prokáže zpracování  
výchozích sloučenin a vzniklý reakční roztok se zahustí  
20 odpařováním. Vzniklý zbytek se rozpustí v 70 ml  
etylacetátu, pětkrát se promyje 50 ml vody a nasyceným  
roztokem chloridu sodného. Po sušení nad bezvodým  
síranem hořečnatým a zahuštění vznikne zbytek jako  
25 pryž, která se čistí chromatografií na tenké vrstvě.  
Vznikne 2,994 g výsledné sloučeniny s kvantitativním  
výtěžkem.

v<sub>max</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3523(w), 1759 a 1675 cm<sup>-1</sup>;

m/z (Cl, + ion, amoniak) 494 (MH<sup>+</sup>), 511 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

30

Příprava 7: Alyl 2-((3R a 4S)-3-[(R)-1-terc.butyl-  
dimetylsilyloxyetyl]-4-[2-(5-etyl-1-

methylpyrazol-3-yl)-2-oxoethyl]azetidín-  
-2-on-1-yl)-2-(tri-n-butylfosfora-  
nyliden)acetát

5 V atmosféře argonu se na teplotu  $-10^{\circ}\text{C}$   
zchladí roztok 1,943 g alyl 2-((3R a 4S)-3-[(R)-1-  
-terc.butyl dimethylsilyloxyetyl]-4-[2-(5-etyl-1-metyl-  
pyrazol-3-yl)-2-oxoethyl]azetidín-2-on-1-yl)-2-hydroxy-  
10 acetátu v 70 ml bezvodého tetrahydrofuranu, a pak se  
přidá 0,69 ml 2,6-lutidinu a následně 0,43 ml thionyl-  
chloridu za vzniku bílé sraženiny. Po 1 hodině se  
reakční směs zředí toluenem, filtruje se přes  
infusiorovou hlinku a zahustí se dosucha. Po přidání  
další části toluenu se směs znovu odpaří. Vzniklý  
15 surový chlorid se rozpustí v 15 ml 1,4-dioxanu a přidá  
se 2,9 ml tri-n-butylfosfinu. Reakční směs se 2 hodiny  
míchá při teplotě místnosti, a pak se chromatografií na  
tenké vrstvě prokáže zpracování výchozích sloučenin. Po  
zředění etylacetátem, promytí nasyceným roztokem  
20 hydrogenuhlíčitanu sodného nasyceným roztokem  
chloridu sodného se suší nad bezvodým síranem  
hořečnatým. Roztok se zahustí za vzniku žlutého oleje.  
Surový fosforan se rozpustí v 50 ml metanolu a na  
roztok se 1 hodinu při teplotě místnosti působí 2M  
roztokem kyseliny chlorovodíkové. Přidá se opatrně  
25 nasycený roztok hydrogenuhlíčitanu sodného k hodnotě pH  
8 a směs se extrahuje dvakrát 100 ml etylacetátu. Po  
promytí nasyceným roztokem chloridu sodného, sušení a  
zahuštění se vzniklý zbytek po absorpci na silikagel  
čistí chromatografií při eluci etylacetátem, 2,5%  
30 roztokem etanolu v etylacetátu, a pak 5% roztokem  
etanolu v etylacetátu za vzniku 1,94 g žlutooranžové  
pryže výsledné sloučeniny s výtěžkem 60%.

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3676, 3599, 1740, 1668 a 1605  $\text{cm}^{-1}$ ;

nalezeno : 563.3493 (M<sup>+</sup>);

pro C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>P vypočteno: 563.3488 (M).

5 Příprava 8: alyl (5R,6S)-2-(5-etyl-1-metyl-  
pyrazol-3-yl)-6-[(1R)-1-hydroxy-  
etyl]karbapen-2-em-3-karboxylát

Roztok 1,94 g alyl 2-[(3R a 4S)-3-

10 -[(R)-1-terc.butyl dimetylsilyloxyetyl]-4-[2-(5-etyl-  
1-metylpyrazol-3-yl)-2-oxoetyl]azetidín-2-on-1-yl)-  
2-(tri-n-butylfosforanyliden)acetátu v 650 ml  
(3 mg/ml) toluenu se 7 hodin zahřívá pod refluxem.  
Chromatografií na tenké vrstvě se prokáže jen malé  
15 množství výchozí sloučeniny. Reakční roztok se zahustí  
a po absorpci na sloupec silikagelu se čistí  
chromatografií při eluci 5%, a pak 10% roztokem acetonu  
v etylacetátu. Vznikne špinavě bílá krystalická pevná  
látka, která se rozetře s eterem. Po filtraci vznikne  
20 356 mg bezbarvých krystalů výsledné sloučeniny s  
výtěžkem 30%.

$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3603, 1774, 1716, 1599 (w) a 1542 (w) cm<sup>-1</sup>.

δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) : 1,28 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,36 (3H, d, J =  
6,3 Hz), 1,85 (1H, d, J = 5,0 Hz), 2,61 (2H, d, J = 7,4  
25 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 2,8 a 6,7 Hz), 3,27 (1H, dd, J =  
9,0 a 18,5 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 9,8, 18,5 Hz), 3,84  
(3H, s), 4,24 (2H, m), 4,79 (2H, m), 5,27 (1H, m),  
6,01 (1H, m), 7,02 (1H, s);

nalezeno: 345.1689 M<sup>+</sup>;

30 vypočteno pro C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>: 345.1689 (M).

Příprava 9: (5R,6)-2-(5-etyl-1-metylpyrazol-3-yl)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-karbapen-2-em-3-karboxylát sodný

5 Do roztoku 348 mg alyl (5R,6S)-2-(5-etyl-1-metylpyrazol-3-yl)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-karbapen-2-em-3-karboxylátu v 8 ml směsi dichlormetanu a etylacetátu v poměru 1:1 se v atmosféře argonu postupně přidá 198 mg 2-etylhexanoátu sodného, 27 mg  
10 trifenylofosfinu a 38 mg tetrakis(trifenylofosfin)palladia(0). Během několika sekund se vytvoří špinavě bílá sraženina. Vzniklá reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Chromatografií na tenké vrstvě při eluci 20% roztokem acetonu v etylacetátu se prokáže  
15 úplné zpracování výchozích sloučenin. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním ve vakuu a vzniklá pevná látka se smísí se 20 ml dietyléteru. Vzniklá bílá pevná látka se oddělí filtrací, promyje eterem a suší se. Pevná látka se rozpustí v 10 ml vody a po absorpci na pryskyřici  
20 Diaion HP20SS se čistí chromatografií při 100 ml eluci 1-5% roztoků tetrahydrofuranu ve vodě. Podíly obsahující požadovanou sloučeninu se oddělí při použití  
vysokofrekvenční kapalinové chromatografie, sloučí se a jejich objem se sníží. Po lyofilizaci vznikne 314 mg  
25 výsledné sloučeniny jako amorfni bledě žluté pevné látky s výtěžkem 95%.

$\nu_{\max}$  (KBr) 1755, 1614, 1586 a 1386  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 1,17 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz), 1,26 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 2,56 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz), 3,16 (2H, m), 3,44 (1H, dd,  $J = 2.8$  a  $6.0$  Hz), 3,68 (3H, s), 4,21 (2H, m) a  
30 6,47 (1H, s) ;

nalezeno: m/z 328 ( $\text{MH}^+$ ), 350 ( $\text{MNa}^+$ ), 633 ( $2\text{MNa}^+$ , volná kyselina), 655 ( $2\text{MH}^+$ ), 677 ( $2\text{MNa}^+$ ).

Příklad 18

5 t-butyloxykarbonyloxymetyl (5R,6S)-2-(1,5-dimetyl-  
pyrazol-3-yl)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]karbapen-2-em-3-  
karboxylát

V atmosféře argonu se rozpustí 270 mg (0,86

mmol) výsledné sloučeniny příkladu 1 v 5 ml

10 N-metylpiperidin-2-onu. Po přidání 560 mg (1,72 mmol)  
t-butyloxykarbonyloxymetyljodidu se vzniklá reakční  
směs 15 minut míchá při teplotě místnosti. Po zředění  
etylacetátem a promytí třikrát vodou se organický podíl  
15 suší nad síranem hořečnatým. Vzniklý zbytek se po  
absorbci na silikagel čistí chromatografií při eluci  
etylacetátem. Vzniklý hnědý olej se rozetře s hexanem,  
zbytek se rozpustí v dichlormetanu a rozpouštědlo se  
odstraní ve vakuu za vzniku 220 mg pěny výsledné  
sloučeniny s výtěžkem 50%.

20  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,36 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,50 (9H, s),  
2,10 (1H, d, J = 4,8 Hz), 2,28 (3H, s), 3,23 (1H, dd,  
J = 2,8 a 6,0 Hz), 3,21 - 3,34 (1H, m), 3,62 (1H, dd,  
J = 9,8 a 18,8 Hz), 3,78 (3H, s), 3,93 (3H, s),  
4,11 - 4,33 (2H, m), 5,88 a 5,92 (2H, ABq, J = 5,9 Hz),  
25 7,04 (1H, s).

Příklad 19

30 cyklohexyloxykarbonyloxymetyl (5R,6S)-2-(1,5-dimetyl-  
pyrazol-3-yl)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]karbapen-2-em-3-  
karboxylát

V atmosféře argonu se rozpustí 126 mg (0,40 mmol) výsledné sloučeniny příkladu 1 ve 2 ml N-metylpyrolidin-2-onu. Po přidání 228 mg (0,80 mmol) cyklohexyloxykarbonyloxymethyljodidu se vzniklá reakční směs 15 minut míchá při teplotě místnosti. Další postup syntézy výsledné sloučeniny je popsán v příkladě 18. Vznikne 108 mg pěny výsledné sloučeniny s výtěžkem 54%.

$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 2943, 1773, 1594 a 1549 cm<sup>-1</sup>;

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,35 (3H, d, J = 8,3 Hz), 1,40 - 16,0

10 (6H, m), 1,70 - 1,80 (2H, m), 1,85 - 1,95 (2H, m),

2,28 (3H, s), 3,17 (1H, dd, J = 6.5 a 2.7 Hz),

3,28 (1H, dd, J = 18,7 a 9,0 Hz), 3,60 (1H, dd,

J = 9,9 a 18,7 Hz), 3,78 (3H, s), 4,17 - 4,26 (2H, m),

4,65 - 4,71 (1H, m), 5,92 a 5,94 (2H, ABq, J = 5,7 Hz),

15 7,05 (1H, s).

nalezeno m/z: 447.2006 (M<sup>+</sup>);

pro C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O, vypočteno: 447.2006.

## 20 Příklad 20

cyklohexyloxykarbonyloxymetyl (5R,6S)-2-(1-etyl-

-5-metylpyrazol-3-yl)-6-((R)-1-hydroxyetyl)-

karbapen-2-em-3-karboxylát

25 V atmosféře argonu se rozpustí 174 mg

(0,53 mmol) výsledné sloučeniny příkladu 10 ve 2 ml

N-metylpyrolidin-2-onu. Po přidání 302 mg (1,06 mmol)

cyklohexyloxykarbonyloxymethyljodidu v 0,5 ml N-metyl-

pyrolidin-2-onu se vzniklá reakční směs 20 minut míchá

30 při teplotě místnosti. Další postup syntézy výsledné

sloučeniny je popsán v příkladě 18. Vznikne 176 mg pěny

výsledné sloučeniny s výtěžkem 72%. Krystalizací z

dietyleru vznikne 137 mg bezbarvých krystalů výsledné

sloučeniny o teplotě tání 124 - 126°C s výtěžkem 56%.

$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3603 (w), 1772, 1735(hrb), 1596 a  
1546 cm<sup>-1</sup>;

5  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,21 - 1,90 (17H, m), 2,29 (3H, s), 3,18 (1H,  
dd, J = 6.5 a 2.7 Hz), 3,29 (1H, dd, J = 18,8 a 9,1  
Hz), 3,64 (1H, dd, J = 9,8 a 18,8 Hz), 4,08 (2H, q, J =  
7,2 Hz), 4,16 - 4,30 (2H, m), 4,62 - 4,72 (1H, m), 5,92  
a 5,95 (2H, ABq, J = 5,7 Hz), 7,05 (1H, s).

nalezeno: 461.2151 (M<sup>+</sup>);

10 pro C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>, vypočteno: 461.2162 (M).

#### Příklad 21

15 (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-2-[5-metyl-1-  
-(2-metylsulfonyletyl)pyrazol-3-yl]-karbapen-2-em-  
-3-karboxylát sodný

20 Příprava 1: Allyl [(5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]-  
-2-[5-metyl-1-(2-metylsulfonyletyl)-  
pyrazol-3-yl]-karbapen-2-em-  
-3-karboxylát

25 Do roztoku 55 mg výsledné sloučeniny  
přípravy 4 příkladu 16 ve 2 ml dichlormetanu se v  
atmosféře argonu a při teplotě 0°C přidá 30 mg kyseliny  
m-chlorperoxybenzoové (80% čistota). Po 0,5 hodině  
míchání se přidá dalších 25 mg a 3 mg kyseliny

30

m-chlorperoxybenzoové v 0,5 hodinových intervalech.  
Vzniklá reakční směs se celkem míchá 2 hodiny, pak se  
filtruje, ředí etylacetátem a promyje se roztokem

siřičitanu sodného, vodným roztokem uhliřitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po sušení a odpařování se vzniklý zbytek po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci směsí etylacetátu a hexanu a směsí etanolu a etylacetátu. Vznikne 15 mg oleje výsledné sloučeniny s výtěžkem 25%.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3606, 1775, 1719, 1602, 1314 a 1189  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 1,36 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 2,34 (3H, s), 2,50 (3H, s), 3,15 - 3,30 (2H m), 3,56 (1H, dd,  $J = 19$  a 9,9 Hz), 3,63 (2H, t,  $J = 6$  Hz), 4,2 - 4,3 (2H, m), 4,48 (2H, t,  $J = 6$  Hz), 4,64 - 4,9 (2H, m), 5,26 (1H, dd,  $J = 10,5$  a 1,2 Hz), 5,45 (1H, dd,  $J = 17,3$  a 1,5 Hz), 5,9 - 6,1 (1H, m), 6,99 (1H, s).

Příprava 2: (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-  
-2-[5-metyl-1-(2-metylsulfonyletyl)-  
pyrazol-3-yl]karbapen-2-em-3-  
-karboxylát sodný

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě 8 příkladu 15 za použití 15 mg výsledného alylesteru přípravy 1 příkladu 21 jako výchozí sloučeniny.

Příklad 22

(5R,6S)-2-[1-[2-(N,N-dimethylaminokarbonyloxy)etyl]-  
-5-metylpyrazol-3-yl]-6-[(1R)-1-hydroxyetyl]karbapen-  
2-em-3-karboxylát sodný

5

Příprava 1: 3-acetyl-1-[2-(chlorkarboxyloxy)-  
etyl]-5-metylpyrazol

10

Na roztok 505 mg 3-acetyl-1-(2-  
hydroxyetyl)-5-metylpyrazolu, jehož příprava je popsána  
v přípravě 1 příkladu 12, v 5 ml bezvodého dichlor-  
metanu se v atmosféře argonu působí 5,22 ml 12,5 %  
vodným roztokem fosgenu v toluenu a vzniklá reakční  
směs se 1,5 hodiny míchá. Po odstranění rozpouštědel se  
přidá dichlormetan, který se odstraní v rotačním  
odpařovacím zařízení za vzniku 3-acetyl-1-(2-chlor-  
karboxyloxyetyl)-5-metylpyrazolu.

15

$\nu_{\text{max}}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1777, 1684 cm<sup>-1</sup>;

20

Příprava 2: 3-acetyl-1-[2-(N,N-dimetylamino-  
karboxyloxy)etyl]-5-metylpyrazol

25

Na roztok 3-acetyl-1-(2-chlorkarboxyl-  
oxyetyl)-5-metylpyrazolu ve 20 ml bezvodého dichlor-  
metanu se působí 367 mg dimetylamínhydrochloridu a 712  
mg pyridinu. Vzniklá reakční směs se 1,5 hodiny míchá.  
Směs se rozdělí do etylacetátu a 1M vodného roztoku  
kyseliny chlorovodíkové. Oddělený organický podíl se  
promyje 1M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové,  
nasyčeným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného  
a nasyčeným roztokem chloridu sodného, suší se nad  
síranem hořečnatým a odpařuje se. Vzniklý zbytek se po  
absorbci na silikagel čistí chromatografií při eluci

30

směsí etylacetátu v hexanu za vzniku 222 mg 3-acetyl-  
-1-[2-(N,N-dimethylaminokarbonyloxy)etyl]-5-metyl-  
pyrazolu jako výsledné sloučeniny.

$\nu_{\text{max}}$  (KBr) 1697, 1683  $\text{cm}^{-1}$ ;

5  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,31 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,82 (3H, s),  
2,91 (3H, s), 4,4 (4H, m);

nalezeno m/z: 239.1273 ;  
pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$  vypočteno: 239.127.

10

Příprava 3: (3S,4R)-4-[1-[[2-(N,N-dimethylamino-  
karbonyloxy)etyl]-5-methylpyrazol-  
-3-yl]karbonylmetyl]-3-[(R)-1-terc.-  
butyldimetylsilyloxyetyl]azetidín-2-on

15

Výsledná sloučenina se připraví podle  
postupu uvedeného v přípravě 5 příkladu 4 za použití  
478 mg 3-acetyl-1-[2-(N,N-dimethylaminokarbonyloxy)-  
etyl]-5-methylpyrazolu jako výchozí sloučeniny. Vznikne  
393 mg (3S,4R)-4-[1-[[2-(N,N-dimethylaminokarbonyloxy)-  
etyl]-5-methylpyrazol-3-yl]karbonylmetyl]-3-[(R)-1-  
-terc.butyldimetylsilyloxyetyl]azetidín-2-onu jako  
výsledné sloučeniny s výtěžkem 42%.

20

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1761, 1704, 1259 a 1189  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}$   
25 ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,05 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,20 (3H, d, J =  
6,2 Hz), 2,31 (3H, s), 2,81 (3H, s), 2,89 (3H, s), 2,90  
(1H, m), 3,14 (1H, dd, J = 9,9 a 17 Hz), 3,48 (1H, dd,  
J = 3,5 a 17 Hz), 4,13 (1H, m), 4,22 (1H, m), 4,34 (2H,  
t, J = 5,2 Hz), 4,45 (2H, t, J = 5,2 Hz), 6,11 (1H, s),  
30 6,53 (1H, s).

Příprava 4: alyl [(3S,4R)-4-[1-[[2-(N,N-dimetylaminokarbonyloxy)etyl]-5-metylpyrazol-3-yl]karbonylmetyl]-3-[(R)-1-terc.-butyldimetylsilyloxyetyl]-2-oxoazetidín-1-yl]trifenylfosforanyliden)acetát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě 6 příkladu 4 za použití 2,39 g (3S,4R)-4-[1-[[2-(N,N-dimethylaminokarbonyloxy)etyl]-5-metylpyrazol-3-yl]karbonylmetyl]-3-[(R)-1-terc.butyldimetylsilyloxyetyl]azetidín-2-onu jako výchozí sloučeniny. Vznikne 2,69 g alyl [(3S,4R)-4-[1-[[2-(N,N-dimethylaminokarbonyloxy)etyl]-5-metylpyrazol-3-yl]karbonylmetyl]-3-[(R)-1-terc.-butyldimetylsilyloxyetyl]-2-oxoazetidín-1-yl]trifenylfosforanyliden)acetátu s výtěžkem 64%.

$\nu_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 1736, 1703, 1275 a 1190 cm<sup>-1</sup>.

Příprava 5: Alyl [(5R,6S)-2-[1-[2-(N,N-dimethylaminokarbonyloxy)etyl]-5-metylpyrazol-3-yl]]-6-[(R)-1-hydroxyetyl]karbapen-2-em-3-karboxylát

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu uvedeného v přípravě 7 příkladu 4 za použití 2,64 g alyl [(3S,4R)-4-[1-[[2-(N,N-dimethylaminokarbonyloxy)etyl]-5-metylpyrazol-3-yl]karbonylmetyl]-3-[(R)-1-terc.-butyldimetylsilyloxyetyl]-2-oxoazetidín-1-yl]trifenylfosforanylidenacetátu. Vznikne 285 mg alyl (5R,6S)-2-[1-[2-(N,N-dimethylaminokarbonyloxy)etyl]-5-metylpyrazol-3-yl]-6-[(R)-1-hydroxyetyl]-karbapen-2-em-3-karboxylátu jako výsledné sloučeniny s

výtěžkem 20%.

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1774, 1703, 1311, 1275, 1187  $\text{cm}^{-1}$ ;

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,36 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 1,9 (1H, d,  $J = 4,6$  Hz), 2,28 (3H, s), 2,81 (3H, s), 2,90 (3H, s),  
5 3,19 (1H, dd,  $J = 2,8$  a 6,7 Hz), 3,27 (1H, dd,  $J = 18$   
a 9 Hz), 3,59 (1H, dd,  $J = 10$  a 18 Hz), 4,2 (1H, m),  
4,28 (2H, m), 4,40 (2H, m), 4,43 (1H, m), 4,80 (2H, m),  
5,27 (1H, dd,  $J = 1.3$  a 9.2 Hz), 5,47 (1H, m), 6,0 (1H,  
m), 7,03 (1H, s);

10  $m/z$  (EI) 432.

### Příprava 6

15 (5R,6S)-2-/1/2-(N,N-dimethylaminokarbonyloxy)ethyl/-5-  
-methylpyrazol-3-yl/-6-/(1R)-hydroxyethyl/karbapen-2-em-  
-3-karboxylát sodný

20 Výslednou látku je možno připravit z allyl / (5R,  
6S)-2-/1-/2-(N,N-dimethylaminokarbonyloxy)ethyl/-5-methyl-  
pyrazol-3-yl// -6-/(R)-1-hydroxyethyl/karbapen-2-em-kar-  
boxylátu způsobem podle přípravy 8, příkladu 4.

Zastupuje:

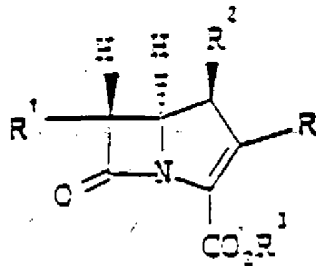
25

*n.s.*  
  
Dr. ZDENKA KOREIZOVÁ

30

P A T E N T O V É N Á R O K Y

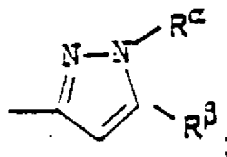
1. 2-(~~P~~pyrazol-3-yl)karbapenemové deriváty obecného vzorce I



(I)

kde

R znamená skupinu



kde

R<sup>alpha</sup> znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo aryl, popřípadě substituovaný,

R<sup>beta</sup> znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo aryl, popřípadě substituovaný nebo

R<sup>alpha</sup> a R<sup>beta</sup> společně tvoří heterocyklický kruh o 5 nebo 6 členech, popřípadě substituovaný a popřípadě obsahující další heteroatomy,

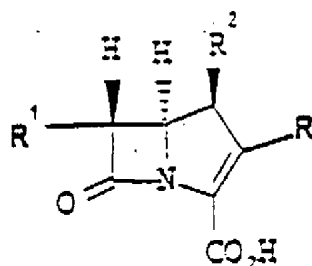
PRIL.
PRŮMYSLU VLASTNICTVÍ
GRAD
03 VII 96
00510
048606
2.

$R^1$  znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem fluoru, hydroxyskupinou, popřípadě chráněnou snadno odštěpitelnou běžně užívanou ochrannou skupinou, nebo aminoskupinou, popřípadě chráněnou snadno odštěpitelnou ochrannou skupinou,

$R^2$  znamená atom vodíku nebo methyl, skupina

$-\text{CO}_2R^3$  znamená karboxylovou skupinu nebo karboxylátový anion nebo v ní skupina  $R^3$  znamená snadno odštěpitelnou ochrannou skupinu na karboxylové skupině.

2. 2-(pyrazol-3-yl)karbapenemové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce Ia



(Ia)

kde  $R$ ,  $R^1$  a  $R^2$  mají význam, uvedený v nároku 1, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelné, in vivo hydrolyzovatelné estery.

3. 2-(pyrazol-3-yl)karbapenemové deriváty podle nároku 1 nebo 2, v nichž alkylové skupiny o 1 až 6 atomech uhlíku ve významu  $R^{\text{alfa}}$  a  $R^{\text{beta}}$  mají přímý nebo rozvětvený řetězec.

4. 2-(pyrazol-3-yl)karbapenemové deriváty podle nároku 1, 2 nebo 3, v nichž  $R^{\text{alfa}}$  a  $R^{\text{beta}}$ , stejné nebo různé znamenají methyl, ethyl, n-propyl nebo isopropyl.

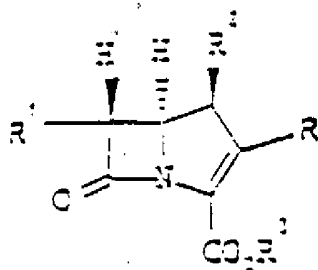
5. 2-(pyrazol-3-yl)karbapenemové deriváty podle některého z nároků 1 až 4, v nichž  $R^{\text{alfa}}$  znamená ethyl a  $R^{\text{beta}}$  znamená methyl.

6. 2-(pyrazol-3-yl)karbapenemové deriváty podle některého z nároků 1 až 5, v nichž aryl znamená fenyl nebo naftyl, popřípadě substituovaný až pěti substituenty.

7. 2-(pyrazol-3-yl)karbapenemové deriváty podle některého z nároků 1 až 6, v nichž  $R^1$  znamená skupinu (R)-1-hydroxyethyl.

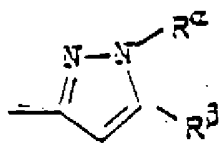
8. 2-(pyrazol-3-yl)karbapenemové deriváty podle některého z nároků 1 až 7, v nichž  $R^2$  znamená atom vodíku.

9. Způsob výroby 2-(pyrazol-3-yl)karbapenemových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1



kde

R znamená skupinu



$R^{\text{alfa}}$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo aryl, popřípadě substituovaný,

$R^{\text{beta}}$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo aryl, popřípadě substituovaný nebo

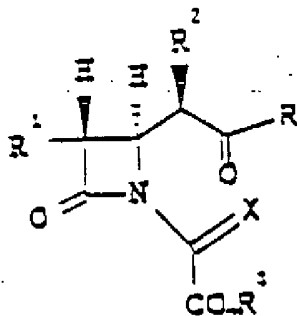
$R^{\text{alfa}}$  a  $R^{\text{beta}}$  společně tvoří heterocyklický kruh o 5 nebo 6 členech, popřípadě substituovaný a popřípadě obsahující další heteroatomy,

$R^1$  znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem fluoru, hydroxyskupinou, popřípadě chráněnou snadno odštěpitelnou běžně užívanou ochrannou skupinou, nebo aminoskupinou, popřípadě chráněnou snadno odštěpitelnou ochrannou skupinou.

$R^2$  znamená atom vodíku nebo methyl, skupina

$-\text{CO}_2R^3$  znamená karboxylovou skupinu nebo karboxylátový anion nebo v ní skupina  $R^3$  znamená snadno odštěpitelnou ochrannou skupinu na karboxylové skupině,

v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se na sloučeninu obecného vzorce II.



(II)

kde

$R$ ,  $R^1$  a  $R^2$  mají svrchu uvedený význam,

$R^3$  je snadno odštěpitelná ochranná skupina na karboxylové skupině,

$X$  znamená atom kyslíku nebo skupinu  $PR^4R^5R^6$ ,

$R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$ , stejné nebo různé znamenají alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo aryl, popřípadě substituovaný, s výhodou n-butylovou nebo fenylovou skupinu,

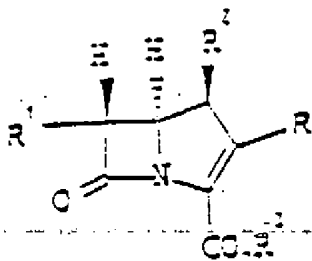
podmínkami, při nichž dochází ke tvorbě karbapenemového kruhu, načež se popřípadě provede jeden nebo všechny následující stupně:

- odstraní se kterákoliv z ochranných skupin,
- skupina  $R^1$  s obsahem hydroxylového substituentu se převede na skupinu  $R^1$ , obsahující aminoskupinu nebo atom fluoru a/nebo
- výsledný produkt se převede na některou ze svých solí.

10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se užije sloučenina obecného vzorce II, v němž  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  znamenají fenylové zbytky.

11. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se užije sloučenina obecného vzorce II, v němž  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  znamenají n-butylové skupiny.

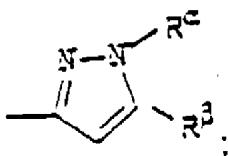
12. Způsob výroby 2-(pyrazol-3-yl)karbapenemových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1



(I)

kde

R znamená skupinu



kde

R<sup>alpha</sup> znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo aryl, popřípadě substituovaný,

R<sup>beta</sup> znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo aryl, popřípadě substituovaný nebo

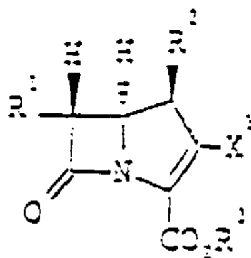
R<sup>alpha</sup> a R<sup>beta</sup> společně tvoří heterocyklický kruh o 5 nebo 6 členech, popřípadě substituovaný a popřípadě obsahující další heteroatomy,

$R^1$  znamená alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem fluoru, hydroxyskupinou, popřípadě chráněnou snadno odštěpitelnou běžně užívanou ochrannou skupinou, nebo aminoskupinou, popřípadě chráněnou snadno odštěpitelnou ochrannou skupinou,

$R^2$  znamená atom vodíku nebo methyl, skupina

$-CO_2R^3$  znamená karboxylovou skupinu nebo karboxylátový anion nebo v ní skupina  $R^3$  znamená snadno odštěpitelnou ochrannou skupinu na karboxylové skupině,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce X



(X)

kde

$R^1$  a  $R^2$  mají svrchu uvedený význam,

$R^3$  je snadno odstranitelná ochranná skupina na karboxylové skupině a

$X^1$  je odštěpitelná skupina,

se sloučeninou obecného vzorce XI



kde R má svrchu uvedený význam a

M je skupina, obsahující kov,

vaznou reakcí v případě katalyzátoru této reakce, který se volí podle povahy skupiny M, načež se popřípadě odstraní jakékoliv ochranné skupiny a/nebo se získaný produkt převede na některou ze svých solí.

13. Způsob podle nároku 12, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se užije sloučenina obecného vzorce X, v němž  $X^1$  znamená trifluormethansulfonyloxyskupinu, methansulfonyloxyskupinu, 4-toluensulfonyloxyskupinu, fluorsulfonyloxyskupinu, atom chloru, bromu nebo jodu nebo difenyloxyfosforyloxyskupinu.

14. Způsob podle nároku 13, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se užije sloučenina obecného vzorce XI, v němž M znamená skupinu  $R^{14}R^{15}R^{16}Sn$ ,  $B(OR)_2$  nebo  $ZnCl$ , kde  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  a  $R^{16}$ , stejné nebo různé znamenají alkylové zbytky o 1 až 6 atomech uhlíku.

15. Způsob podle nároku 14, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se užije sloučenina obecného vzorce XI, v němž M znamená skupinu  $R^{14}R^{15}R^{16}Sn$ , kde  $R^{14} = R^{15} = R^{16} =$  methyl nebo n-butyl.

16. Způsob podle některého z nároků 12 až 15, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se užije sloučenina obecného vzorce XI, v němž M znamená skupinu  $R^{14}R^{15}R^{16}Sn$ , kde  $R^{14} = R^{15} = R^{16} =$  methyl nebo n-butyl.

17. Způsob podle některého nároků 12 až 16, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se jako katalyzátor užije sloučenina paladia.

18. 2-(pyrazol-3-yl)karbapenemové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 ze skupiny

(5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(1,5-dimethylpyrazol-3-yl)-  
-karbapen-2-em-3-karboxylát sodný,

(5R,6S)-6-/(1R)-hydroxyethyl/-2-(1-fenylpyrazol-3-yl)karba-  
pen-2-em-3-karboxylát sodný,

(5R,6S)-6-/(1R)-hydroxyethyl/-2-(1-methylpyrazol-3-yl)-karba-  
pen-2-em-3-karboxylát sodný,

(5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl-2-(5-methyl-1-fenethylparazol-  
-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylát sodný,

(5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-/1-(2-fenethyl)pyrazol-  
-3-yl/karbapen-2-em-3-karboxylát sodný,

(5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(4,5,6,7-tetrahydropyridino-  
-(1,2-b)-pyrazol-2-yl/karbapen-2-em-3-karboxylát sodný,

(5R,6S)-6-/(1R)-1-hydroxyethyl/-2-(5-methyl-1-fenethylpyrazol-  
-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylát sodný,

(5R,6S)-2-/5,6-dihydro-4H-pyrrolo(1,2-b)-pyrazol-2-yl/-6-  
-/(R)-1-hydroxyethyl/karbapen-2-em-3-karboxylát sodný,

(5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(1,5-diethylpyrazol-3-yl)-  
-karbapen-2-em-3-karboxylát sodný,

(5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(ethyl-5-methylpyrazol-  
-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylát sodný,

(5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-/1-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-  
pyrazol-3-yl/karbapen-2-em-3-karboxylát sodný,

(5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-/1-methoxyethyl)-5-methyl-  
pyrazol-3-yl//karbapen-2-em-3-karboxylát sodný,

(5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-(5-benzyl-1-methylpyrazol-  
-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylát sodný,

(5R,6S)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/-2-/2-(1-methyltetrazol-5-  
ylthio)ethyl/pyrazol-3-yl-7-karbapen-2-em-3-karboxylát sodný,

(5R,6S)-2-/1-(2-acetamidoethyl)-5-methylpyrazol-3-yl/-6-  
-/(1R)-1-hydroxyethyl/karbapen-2-en-3-karboxylát sodný,

(5R,6S)-2-/1-(2-methylthioethyl)-5-methylpyrazol-3-yl/-6-  
-/(1R)-1-hydroxyethyl/karbapen-2-em-3-karboxylát sodný,

(5R,6S)-6-/(1R)-1-hydroxyethyl/-2-(1-methyl-5-ethylpyrazol-  
-3-yl)karbapen-2-em-3-karboxylát sodný,

terc.butyloxykarbonyloxymethyl (5R,6S)-2-(1,5-dimethylpara-  
zol-3-yl)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/karbapen-2-em-3-karboxylát,

cyklohexyloxykarbonyloxymethyl (5R,6S)-2-(1,5-dimethylpyra-  
zol-3-yl)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/karbapen-2-em-3-karboxylát,

cyklohexyloxykarbonyloxymethyl (5R,6S)-2-(1-ethyl-5-methyl-  
pyrazol-3-yl)-6-/(R)-1-hydroxyethyl/karbapen-2-em-3-karboxylát,

(5R,6S)-6-/(1R)-1-hydroxyethyl/-2-/5-methyl-1-(2-methylsul-  
fonylethyl)pyrazol-3-yl/karbapen-2-em-3-carboxylát sodný,

(5R,6S)-2-/1-/2-(N,N-dimethylaminokarbonyloxy)ethyl/-5-  
-methylpyrazol-3-yl/-6-/(1R)-1-hydroxyethyl/karbapen-2-em-  
-3-karboxylát sodný.


19. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í  
s e t í m , že jako svou účinnou složku obsahuje 2-(pyra-  
zol-3-yl)karbapenemový derivát obecného vzorce Ia podle  
nároku 2 spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

20. 2-(pyrazol-3-yl)karbapenemové deriváty obecného  
vzorce Ia podle nároku 2 pro použití k léčebným účelům.

21. 2-(pyrazol-3-yl)karbapenemové deriváty obecného  
vzorce Ia podle nároku 2 pro použití pro výrobu farmaceu-  
tických prostředků pro léčení bakteriálních infekcí i  
u nemocných s porušeným imunitním systémem.

22. Způsob léčení bakteriálních infekcí u člověka i u jiných živočichů, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se člověku nebo živočichům podává léčebně účinné množství 2-(pyrazol-3-yl)karbapenemových derivátů obecného vzorce Ia podle nároku 2 nebo farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin nebo farmaceuticky přijatelných, in vivo hydrolyzovatelných esterů těchto látek.

Zastupuje:

  
15. 9. 1988

Dr. ZDENKA KOREJZOVÁ