



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

259895
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 487/04

(22) Přihlášeno 20 11 86
(21) (PV 8431-86.R)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 22 11 85
(800867) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 15 03 88
(45) Vydáno 15 05 89

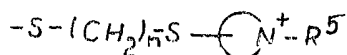
(72)
Autor vynálezu DEXTRAZE PIERRE, LAPRAIRIE (Kanada)

(73)
Majitel patentu BRISTOL-MYERS COMPANY, NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby karbapenemových derivátů nesoucích v poloze 2 kvarternizovaný heterothioalkylthiosubstituent

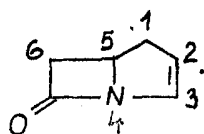
1

Vynález se týká nového způsobu výroby karbapenemových antibiotik obsahujících v poloze 2 substituent obecného vzorce



ve kterém mají jednotlivé obecné symboly níže uvedený význam.

V literatuře je popsána řada β -laktamových derivátů obsahujících karbapenemové jádro vzorce

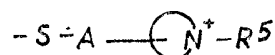


O těchto karbapenemových derivátech je uváděno, že jsou užitečné jako antibakteriální činidla nebo/a jako inhibitory β -laktamasy.

V našem souvisejícím československém patentovém spisu č. 248 721 jsou popsány karbapenemové deriváty charakterizované

2

tím, že v poloze 2 obsahují substituent obecného vzorce



ve kterém

A znamená přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R^5 představuje popřípadě substituovaný alifatický, cykloalifaticko-alifatický, arylový, aralifatický, heteroarylový, heteroaralifatický, heterocyklylový nebo heterocyklyl-alifatický zbytek a

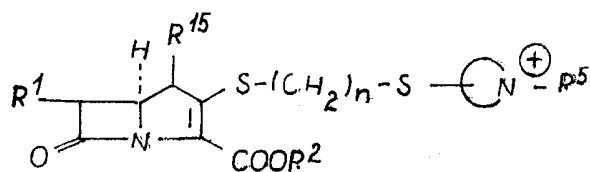


znamená dusík obsahující aromatický heterocyklický kruh navázaný na alkylenovou skupinu ve významu symbolu A prostřednictvím uhlíkového atomu v kruhu, kvarternizovaný substituentem R^5 .

Tyto deriváty jsou popisovány jako účinná antibakteriální činidla.

Tento vynález popisuje novou řadu karba-

penemových derivátů odpovídajících obecnému vzorci I



ve kterém

R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinou,

R^5 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^{15} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

n je číslo o hodnotě 1, 2 nebo 3,

R^2 představuje atom vodíku, níže definovanou farmaceuticky přijatelnou esterovou chránicí skupinu nebo anionický náboj s tím, že znamená-li R^2 atom vodíku nebo chránicí skupinu, je rovněž přítomen iont vyrovnávající náboj, a



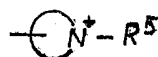
znamená pěti- nebo šestičlenný aromatický heterocyklický zbytek s 1 až 3 heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující síru a dusík s tím, že je přítomen nejméně jeden atom dusíku, kterýžto zbytek je navázán na atom síry uhlíkovým atomem v kruhu a obsahuje v kruhu atom dusíku kvaternizovaný zbytkem R^5 ,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

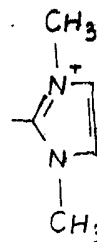
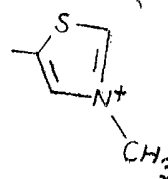
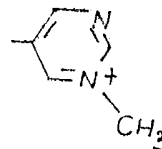
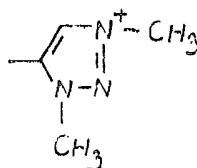
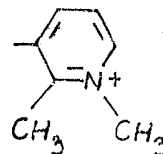
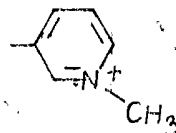
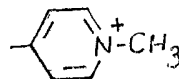
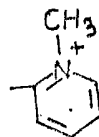
Sloučeniny obecného vzorce I jsou účinnými antibakteriálními činidly nebo meziprodukty používanými k výrobě takovýchto činidel. Substituent R^{15} , odlišný od vodíku, může být buď v konfiguraci α , nebo β a výsledek zahrnuje jak individuální α - a β -isomery, tak i jejich směsi.

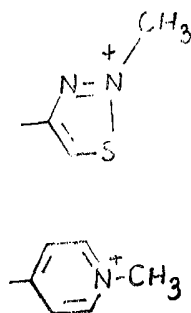
Nejvýhodnějšími sloučeninami substituovanými v poloze 1 jsou odpovídající látky s β -konfigurací, například látky nesoucí β -methylový substituent.

Výhodnými heterocyklickými zbytky ve významu seskupení



jsou například následující zbytky:

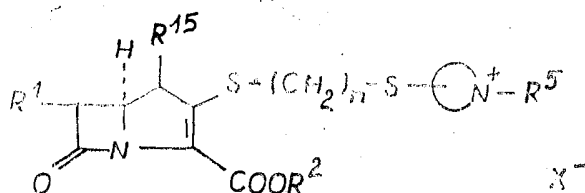




Výrazem „esterová chránicí skupina karboxylové funkce“ se míní známá esterová skupina, kterou je možno použít k chránění karboxylové funkce během níže popsaných chemických reakcí, a kterou je možno, je-li to žádoucí, odštěpit metodami nezpůsobujícími žádné významnější destrukce zbývajících části molekuly, například chemickou nebo enzymatickou hydrolýzou, působením chemických redukčních činidel za mírných podmínek, ozařováním ultrafialovým zářením nebo katalytickou hydrogenací. Jako příklady těchto esterových chránicích skupin se

uvádějí skupina benzhydrylová, allylová, p-nitrobenzylová, 2-naftylmethylová, benzylová, trichlorethylová, silylová, jako trimethylsilylová, fenacylová, p-methoxybenzylová, acetonylová, o-nitrobenzylová, 4-pyridylmethylová a terc.butylová. Do rozsahu těchto chránicích skupin spadají i ty, které se hydrolyzují za fyziologických podmínek, jako skupina pivaloyloxymethylová, acetoxymethylová, ftalidylová, indanylová a methoxymethylová. Zvlášť výhodnou chránicí skupinou karboxylové funkce je p-nitrobenzylová skupina, kterou lze snadnou odštěpit katalytickou hydrolýzou.

Mezi shora zmíněné farmaceuticky upotřebitelné soli náleží netoxické adiční soli s kyselinami, například soli s organickými kyselinami, jako s kyselinou maleinovou, kyselinou octovou, kyselinou citrónovou, kyselinou jantarovou, kyselinou benzoovou, kyselinou vinnou, kyselinou fumarovou, kyselinou mandlovou, kyselinou askorbovou, kyselinou mléčnou, kyselinou glukonovou a kyselinou jablečnou. Sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I, ve formě adičních solí s kyselinami, je možno znázornit obecným vzorcem



(R² = vodík nebo esterová chránicí skupina)

kde

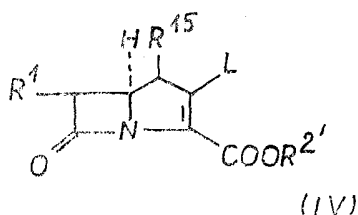
X⁻ představuje aniont kyseliny.

Aniont X⁻ je možno volit tak, aby se získala farmaceuticky upotřebitelná sůl pro terapeutickou aplikaci, v případě intermediárních sloučenin obecného vzorce I však může X⁻ znamenat rovněž toxický aniont. V takovém případě je možno tento iont následně odstranit nebo nahradit farmaceuticky upotřebitelným aniontem za vzniku účinného finálního produktu vhodného pro terapeutické použití.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R² představuje atom vodíku, anionický náboj nebo esterovou skupinu hydrolyzovatelnou za fyziologických podmínek, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli, jsou užitečné jako antibakteriální činidla. Zbývající sloučeniny obecného vzorce I jsou cennými meziprodukty, které je možno na výše zmíněné biologicky aktivní sloučeniny převést.

V souladu s vynálezem se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I a jejich far-

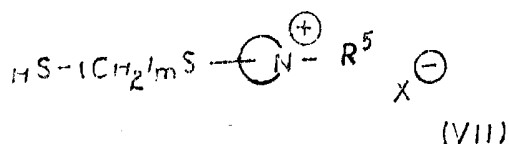
maceuticky upotřebitelné soli připravují tak, že se meziprodukt obecného vzorce IV



ve kterém

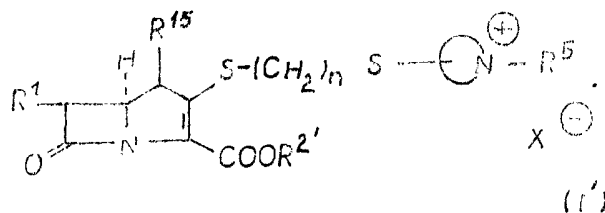
R¹ a R¹⁵ mají shora uvedený význam, R² představuje běžnou snadno odštěpitelnou chránicí skupinu karboxylové funkce a L znamená běžnou odštěpitelnou skupinu, jako toluensulfonyloxyskupinu, p-nitrobenzensulfonyloxyskupinu, difenoxysulfonyloxyskupinu nebo atom halogenu,

nechá reagovat s thiolem obecného vzorce VII

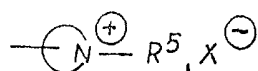


ve kterém

n a



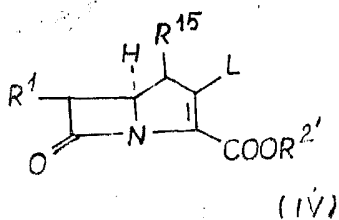
ve kterém



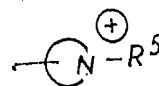
R^1 , $\text{R}^{2'}$, R^{15} a n mají shora uvedený význam,

načež se pak popřípadě shora popsaným způsobem odštěpí ochranní skupina ve významu symbolu $\text{R}^{2'}$, za vzniku odpovídající volné sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli.

Jako výchozí materiál při práci způsobem podle vynálezu se používá meziprodukt obecného vzorce IV



který byl popsán například ve zveřejněných evropských patentových přihláškách číslo 38 869 a 54 917, a který je možno připravit obecnými metodami uvedenými v těchto přihláškách. Symbol L znamená běžnou odštěpitelnou skupinu (definovanou v evropské patentové přihlášce č. 38 869 jako „X“), jako chlor, brom, jod, benzensulfonyloxyskupinu, p-toluensulfonyloxyskupinu, p-nitrobenzensulfonyloxyskupinu, methansulfonyloxyskupinu, trifluormethansulfonyloxyskupinu, difenoxifosfinyloxyskupinu nebo di(trichlorethoxy)fosfinyloxyskupinu. Výhodnou

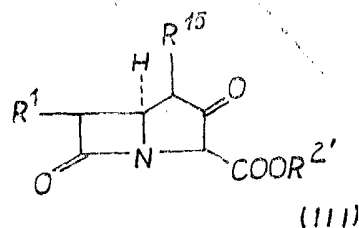


mají shora uvedený význam, a X^- představuje vyrobnávající aniont,

v inertním rozpouštědle a v přítomnosti báze, za vzniku karbapenemového derivátu obecného vzorce I'

odštěpitelnou skupinou je difenoxifosfinyloxyskupina.

Meziprodukty obecného vzorce IV se obecně připravují in situ reakcí meziprodktu obecného vzorce III



ve kterém

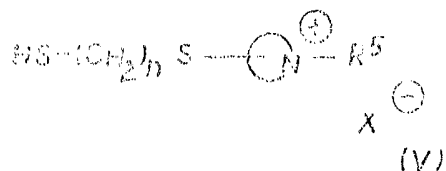
R^1 , R^{15} a $\text{R}^{2'}$ mají shora uvedený význam, s vhodným acylačním činidlem obecného vzorce R^0-L .

Při praktickém provádění shora popsaného postupu se výchozí materiál vzorce III v inertním organickém rozpouštědle, jako v methylenchloridu, acetonitrilu nebo dimethylformamidu, podrobí reakci s cca ekvimolárním množstvím činidla obecného vzorce R^0-L , jako anhydridu p-toluensulfonové kyseliny, anhydridu p-nitrobenzensulfonové kyseliny, anhydridu 2,4,6-triisopropylbenzensulfonové kyseliny, anhydridu methansulfonové kyseliny, anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny, difenylchlorfosfátu, toluensulfonylchloridu, p-brombenzensulfonylchloridu apod. Ve shora uvedeném vzorci tedy L znamená odpovídající odštěpitelnou skupinu, jako toluensulfonyloxyskupinu, p-nitrobenzensulfonyloxyskupinu, difenoxifosfinyloxyskupinu nebo jiné odštěpitelné skupiny známé v daném oboru. Reakce sloužící k za-

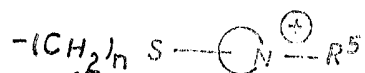
vedení odštěpitelné skupiny do polohy 2 meziproduktu obecného vzorce III se s výhodou provádí za přítomnosti báze, jako diisopropylethylaminu, diethylaminu, 4-dimethylaminopyridinu apod., při teplotě pohybující se zhruba od -20°C do $+40^{\circ}\text{C}$, nejvýhodněji při teplotě okolo 0°C . Odštěpitelnou skupinou ve významu symbolu L v meziproduktu obecného vzorce IV může být rovněž halogen, který se zavádí reakcí meziproduktu obecného vzorce III s halogenačním činidlem, jako je trifenylfosfindichlorid, trifenylfosfindibromid, trifenoxyfosfindibromid, oxalylchlorid apod., v rozpouštědle, jako je dichlormethan, acetonitril, tetrahydrofuran a podobně, v přítomnosti báze, jako diisopropylethylaminu, triethylaminu, 4-dimethylaminopyridinu apod.

Výhodný meziprodukt obecného vzorce IV, v němž L znamená difenoxyfosfinoxyskupinu, je možno připravit reakcí ketoesteru obecného vzorce III v inertním organickém rozpouštědle, jako v methylenchloridu, acetonitrilu nebo dimethylformamidu, s cca ekvimolárním množstvím difenylchlorfosfátu v přítomnosti báze, jako diisopropylethylaminu, triethylaminu, 5-dimethylaminopyridinu apod., při teplotě zhruba od -20°C do $+40^{\circ}\text{C}$, nejvýhodněji při teplotě okolo 0°C . Meziprodukt obecného vzorce IV je popřípadě možno izolovat, účelně se však používá jako výchozí materiál pro shora popsany alternativní postup bez izolace nebo čištění.

Intermediární karbapenemový derivát obecného vzorce IV se podrobuje reakci s kvartérním aminothiolenem obecného vzorce V



ve kterém



má shora uvedený význam, a

X^- představuje vyrovnávací aniont.

Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, jako v acetonitrilu, ve směsi acetonitrilu a dimethylformamidu, v tetrahydrofuranu, ve směsi tetrahydrofuranu a vody, ve směsi acetonitrilu a vody nebo v acetonu, v přítomnosti báze. Charakter této báze nehraje rozhodující úlohu. Mezi vhodné báze náleží hydroxid sodný, diisopropylethylamin, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en, 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-en a trialkylaminy s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, jako

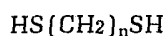
triethylamin, tributylamin nebo tripropylamin. Reakci meziproduktu obecného vzorce IV s thiolem obecného vzorce V je možno uskutečnit v širokém rozmezí teplot, například od -15°C do teploty místnosti, s výhodou se však pracuje při teplotě zhruba od -15°C do $+15^{\circ}\text{C}$ a nejvýhodněji při teplotě okolo 0°C .

Karbapenemový derivát vzniklý reakcí kvartérního aminothiolen obecného vzorce V s meziproduktem obecného vzorce IV obsahuje vyrovnávací aniont [např. $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{PO}_2^-$, Cl^- nebo aniont obsažený ve kvartérním thiolen], který je možno v tomto stupni nahradit jiným vyrovnávacím aniontem, například vyrovnávacím aniontem přijatelnějším z farmaceutického hlediska. Tato náhrada se provádí o sobě známým způsobem. Alternativně je možno vyrovnávací aniont odstranit při následujícím odštěpování chránicí skupiny. Pokud kvartérnízovaný karbapenemový derivát a vyrovnávací aniont tvoří nerozpustný produkt, vykrystalovává tento produkt při svém vzniku a lze jej izolovat v čistém stavu filtrací.

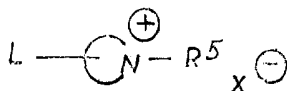
Po vzniku žádaného karbapenemového produktu je možno chránicí skupinu R^2 karboxylové funkce meziproduktu obecného vzorce I' popřípadě odštěpit běžnými postupy, jako solvolýzou, chemickou redukcí nebo hydrogenací. Používá-li se chránicí skupina odštěpitelná katalytickou hydrogenací jako p-nitrobenzyllová, benzyllová, benzhydrollová nebo 2-naftylmethyllová skupina, je možno na takovýto meziprodukt obecného vzorce I' ve vhodném rozpouštědle, jako ve směsi dioxanu, vody a ethanolu, ve směsi tetrahydrofuranu, diethyletheru a tlumivého roztoč, ve směsi tetrahydrofuranu, vodného monohydrogenfosforečnanu draselného a isopropanolu, apod., působit v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, jako paládía na uhlí, hydroxidu paládnatého, oxidu platičitého apod., při teplotě od 0 do 50°C po dobu zhruba 0,25 až 4 hodiny působit vodíkem za tlaku 0,1 až 0,4 MPa. Pokud R^2 představuje například o-nitrobenzyllovou skupinu, je možno takovouto skupinu odštěpit rovněž fotolýzou. Takové chránicí skupiny, jako 2,2-trichlorethylovou skupinu, je možno odštěpit mírnou redukcí zinkem. Allylovou chránicí skupinu lze odštěpit za použití katalyzátoru tvořeného směsí sloučeniny paládía a trifenylfosfinu ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, methylenchloridu nebo diethyletheru. Obdobně je možno jiné běžné chránicí skupiny karboxylové funkce odštěpit metodami známými z dosavadního stavu techniky. Konečně pak, jak je již uvedeno výše, je možno ty sloučeniny obecného vzorce I', v němž R^2 představuje fyziologicky hydrolyzovatelný esterový zbytek, jako acetoxyethyllovou skupinu, ftalidylovou skupinu, indanylovou skupinu, pivaloyloxymethyllovou skupinu, methoxymethyllovou skupinu apod., aplikovat pa-

cientovi přímo, tedy bez odštěpování chránicí skupiny, protože takovéto estery se hydrolyzují in vivo za fyziologických podmínek.

Intermediární thioley obecného vzorce V je možno připravit například reakcí dithiolu obecného vzorce

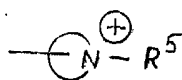


se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

L znamená shora definovanou odštěpitelnou skupinu,



a n mají shora uvedený význam a

X⁻ představuje vyrovnávající iont.

Tuto reakci je možno provádět za stejných podmínek, jaké byly prováděny výše pro reakci sloučenin obecných vzorců IV a V.

Stejně jako v případě jiných β-laktamových antibiotik je možno sloučeniny obecného vzorce I známými způsoby převádět na farmaceuticky upotřebitelné soli, které jsou pro účely tohoto vynálezu v podstatě ekvivalentní vodným sloučeninám. Tak například je možno sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R² znamená anionický náboj, rozpustit ve vhodném inertním rozpouštědle a k roztoku přidat ekvivalentní množství farmaceuticky upotřebitelné kyseliny. Žádanou adiční sůl s kyselinou je možno izolovat běžným způsobem, například vysrážením rozpouštědlem, lyofilizací apod. Pokud sloučenina obecného vzorce I obsahuje další bazické nebo kyselé funkční skupiny, je možno analogicky připravovat známými metodami další farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s báze a adiční soli s kyselinami.

Je pochopitelné, že určité produkty spadající do rozsahu obecného vzorce I mohou vznikat jako optické isomery nebo jako směsi epimerů. Do rozsahu vynálezu spadají všechny tyto optické isomery a směsi epimerů. Tak například je-li substituentem v poloze 6 hydroxyethylová skupina, může být tento substituent buď v konfiguraci R, nebo S. Vynález pak zahrnuje jak výsledné isomery, tak i směsi epimerů.

Sloučeninu obecného vzorce I, v němž R² znamená atom vodíku nebo anionický náboj, nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl, lze rovněž běžnými postupy převést na odpovídající sloučeninu, ve které R² předsta-

vuje fyziologicky hydrolyzovatelné esterové seskupení, nebo sloučeninu obecného vzorce I, v němž R² znamená běžnou chránicí skupinu karboxylové funkce, je možno převést na odpovídající sloučeninu, ve které R² představuje atom vodíku, anionický náboj nebo fyziologicky hydrolyzovatelné esterové seskupení, nebo na její farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

Karbapenemové deriváty obecného vzorce I, v němž R² znamená atom vodíku, anionický náboj nebo fyziologicky hydrolyzovatelnou chránicí skupinu karboxylové funkce, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli, jsou účinnými antibiotiky působícími proti různým grampozitivním a gramnegativním bakteriím a lze je používat například jako přísady do krmiva pro zvířata k stimulaci růstu, jako konzervační prostředky pro potraviny a krmiva, jako baktericidy pro průmyslové aplikace, například do nátěrových hmot na bázi vody a do bílých vod z papírenských strojů k inhibici růstu škodlivých bakterií, a jako desinfekční prostředky k ničení nebo inhibici růstu škodlivých bakterií na zdravotnickém a zubolékařském zařízení. Popisované sloučeniny jsou však vhodné zejména k léčbě infekčních chorob člověka a jiných živočichů, způsobovaných grampozitivními a gramnegativními bakteriemi.

Farmaceuticky účinné sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno používat samotné nebo je lze upravovat na farmaceutické prostředky obsahující kromě aktivní karbapenemové složky ještě farmaceuticky upotřebitelný nosič nebo ředidlo. Zmíněné látky je možno aplikovat řadou cest, z nichž mají zásadní význam aplikace orální, místní nebo parenterální (například intravenózní nebo intramuskulární injekce).

Farmaceutické prostředky mohou být v pevné formě (jako ve formě kapslí, tablet, prášků apod.), nebo v kapalně formě (jako ve formě roztoků, suspenzí či emulzí). Prostředky pro injekční aplikaci, které představují výhodné preparáty, je možno připravovat v jednotkových dávkovacích formách v ampulích nebo v zásobnicích obsahujících několiknásobek jednotkové dávky, a mohou obsahovat pomocné látky, jako suspenzační činidla, stabilizátory a dispergátory. Tyto prostředky mohou být ve formě vhodné k okamžitému použití nebo v práškové formě, která se při aplikaci rekonstituuje vhodným nosným prostředím, jako sterilní vodou.

Používání dávkování závisí do značné míry na příslušné účinné látce, na charakteru lékové formy, na způsobu podání, na stavu pacienta, na místě infekce a na potíraném organismu. Výběr odpovídající výhodné dávky a způsobu aplikace je ovšem věcí ošetřujícího lékaře, obecně však lze říci, že sloučeniny podle vynálezu je možno aplikovat savci vyžadujícímu ošetření parenterálně nebo orálně v množství zhruba od 5 do 200 mg/

/kg/den. Celková denní dávka se obecně aplikuje v několika dílčích dávkách, například třikrát až čtyřikrát denně.

K ilustraci širokého spektra antibakteriální účinnosti karbapenemových derivátů podle vynálezu, a to jak in vitro, tak in vivo, a k ilustraci nízké toxicity těchto sloučenin jsou v následující části uvedeny biologické údaje pro výhodnou karbapenemovou sloučeninu podle vynálezu.

Účinnost in vitro

Vzorky karbapenemového derivátu připraveného v příkladu 1 se po rozpuštění ve vodě a zředění živnou půdou přes noc inkubují při teplotě 37 °C s níže uvedenými mikroorganismy (zředovací technika ve zkumavkách). Byly zjištěny následující minimální inhibiční koncentrace (MIC) v µg/ml. Antibakteriální účinnost karbapenemového derivátu z příkladu 1 in vitro

organismus	MIC (µg/ml)
Str. pneumoniae	0,0005
Str. pyogenes	0,0005
Staph. aureus	0,004
Staph. aureus + 50% sérum	0,008
Staph. aureus (Pen-R)	0,004
Str. faecalis	0,13
E. coli	0,003
E. coli	0,016
K. pneumoniae	0,03
K. pneumoniae	0,06
Pr. mirabilis	0,016
Pr. vulgaris	0,016

počet minut po podání	10	20	30	45	60	90	t 1/2* (min)	AUC** (µg · h/ml)
hladina v krvi (µg/ml)	11,1	8	3,6	1	<0,3	<0,3	8	4,1

Legenda:

*t 1/2 představuje poločas v minutách
 **AUC představuje plochu pod křivkou

Při shora uvedeném testu byla účinná látka rozpuštěna v 0,1M fosfátovém pufru o pH 7. Test byl prováděn jednou za použití 4 myši.

Vylučování močí

Bylo zkoumáno vylučování sloučeniny z příkladu 1 močí. Testovaná látka byla rozpuštěna v 0,1M fosfátovém pufru o pH 7 a

organismus	MIC (µg/ml)
Pr. morganii	0,06
Pr. rettgeri	0,13
Ser. marcescens	0,03
Ent. cloacae	0,06
Ent. cloacae	0,13
Ps. aeruginosa	8
Ps. (Carb. R)	2

Účinnost in vivo

Terapeutická účinnost sloučeniny z příkladu 1 in vivo se zkoumá na myších experimentálně infikovaných patogenním organismem. Testovaná látka se podává intramuskulárně jednak při infekci a jednak za dvě hodiny po infekci. V následujícím přehledu je uvedena zjištěná dávka v mg/kg, potřebná k ochraně 50 % infikovaných myší (PD₅₀).

Protektivní účinnost při intramuskulární aplikaci infikovaným myším

organismus	PD ₅₀ (mg/kg) (sloučenina z příkladu 1)
Ps. aeruginosa	2,9

Hladina v krvi u myši po intramuskulárním podání

V následujícím přehledu jsou uvedeny hladiny sloučeniny z příkladu 1 v krvi a poločas této sloučeniny. Testovaná látka se aplikuje intramuskulárně v dávce 20 mg/kg myším.

byla aplikována pokusným myším v dávce 20 mg/kg. Test byl prováděn jednou, za použití 4 myši. V průběhu 24 hodin po aplikaci bylo močí vyloučeno 31,5 % aplikované dávky.

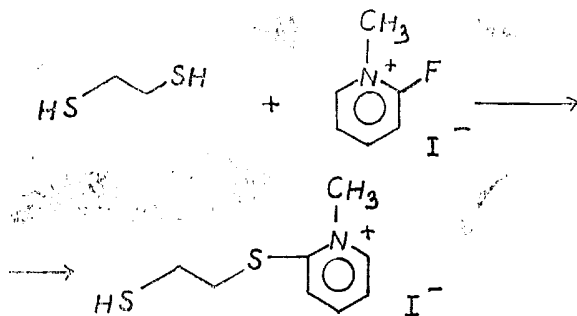
Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

Příprava {5R,6S}-6-{1R-hydroxyethyl}-3-[(1-methylpyridinium-2-yl)-2-thioethylthio]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]-hept-2-en-2-karboxylátu

A.

2-(2-merkptoethylthio)-1-methylpyridinium-jodid nebo/a fluorid



Ke směsi 0,63 ml (7,5 molu) 1,2-ethandithiolu, 21 ml vody a 4 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,90 g (3,72 mmolu) 2-fluor-1-methylpyridiniumjodidu [který popsali G. Barlin a J. A. Benbow, J. C. S. Perkin II, 790 (1974)], přičemž se současným přiváděním 1N roztoku hydroxidu sodného (5 až 6 ml) udržuje hodnota pH směsi mezi 6 a 7. Po skončeném přidávání 2-fluor-1-methylpyridiniumjodidu se reakční směs míchá při teplotě 23 °C, přičemž se její pH přidáváním 1N roztoku hydroxidu sodného udržuje na hodnotě 7,1. Po ustálení pH směsi na hodnotě 7,1 se rozpouštědlo odpaří ve vysokém vakuu a pevný zbytek se trituruje třikrát vždy s 10 ml etheru a dvakrát vždy s 8 ml acetonitrilu. Etherický roztok se vysuší síranem hořečnatým a po zahuštění se z něj získá 0,10 g N-methyl-2-(1H)pyridothionu. Aceto-

nitrilový roztok se rovněž vysuší síranem hořečnatým a po zahuštění se z něj získá 0,74 g 2-(2-merkptoethylthio)-1-methylpyridiniumjodidu nebo/a fluoridu ve směsi s jistým množstvím anorganických solí.

IČ (KBr-technika) $\nu_{\max}$:

1617 cm^{-1} (pyridinium).

$^1\text{H-NMR}$ [perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ]:

2,75 — 3,1 (multiplet, 2H, CH_2SH),
3,4 — 3,9 (multiplet, 3H, CH_2S a SH),
4,17 (singlet, 3H, CH_3 na pyridiniovém zbytku),
7,6 — 9,2 (multiplet, 4H, vodíky pyridiniového zbytku).

Materiál nerozpustný v acetonitrilu (0,38 gramu) tvoří 1,2-di(1-methylpyridinium-2-thio)ethandijodid nebo/a difluorid nebo monojodidmonofluorid ve směsi s určitým množstvím anorganických solí.

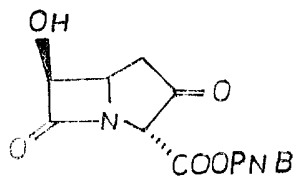
$^1\text{H-NMR}$ [perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ]:

3,90 (4H, singlet, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$),
4,21 (6H, singlet, CH_3 na pyridiniovém zbytku),
7,7 — 9,1 (8H, multiplet, vodíky pyridiniového zbytku).

Připravený thiol se používá bez dalšího čištění.

B.

(5R,6S)-6-(1R-hydroxyethyl)-3-[(1-thio]-7-oxo-1-azabicyklo[3,2,0]-hept-2-methylpyridinium-2-yl]-2-thioethyl-2-en-2-karboxylát



(PNB = p-nitrobenzyl)

10% paládium na uhlí

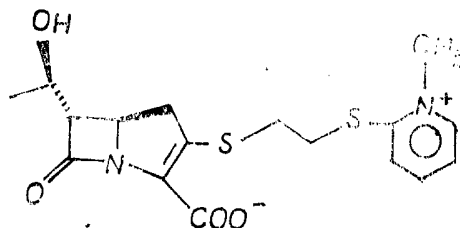
1) $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)(1-\text{C}_3\text{H}_7)_2$

2) $\text{ClP}(\text{OC}_6\text{H}_5)_2$



3) produkt z odstavce A

4) $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)(1-\text{C}_3\text{H}_7)_2$



K roztoku 0,624 g (1,79 mmolu) (5R,6R)-p-nitrobenzyl-6-(1R-hydroxyethyl)-3,7-dioxo-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2R-karboxylátu v 7 ml acetonitrilu, ochlazenému na 0 °C, se v dusíkové atmosféře přidá 0,374 ml (2,15 mmolu) diisopropylethylaminu a 0,446 ml (2,15 mmolu) difenyl-chlorfosfátu. Reakční směs se 30 minut míchá, pak se k ní přidá suspenze 1,2 g surového 2-(2-merkaptomethylthio)-1-methylpyridiniumjodidu nebo/a fluoridu ve směsi 6,5 ml acetonitrilu a 1,1 mililitru vody, načež se k ní během 10 minut přikape 0,374 ml (2,15 mmolu) diisopropylethylaminu. Směs se 1,25 hodiny míchá při teplotě 5 °C, pak se k ní přidá 40 ml studené vody a výsledný roztok se chromatografuje na sloupci (3,5 × 9 cm) s náplní PrepPak-500/C18 (Waters Associates), za použití 25 až 40% vodného acetonitrilu jako elučního činidla. Po lyofilizaci eluátu se získá 0,60 g nažloutlého prášku.

Tento prášek se rozpustí ve směsi 31 ml tetrahydrofuranu a 0,15M pufru tvořeného kombinací dihydrogenfosforečnanu draselného a hydroxidu sodného (pH 7,22) a k roztoku se přidá 31 ml etheru a 0,58 g 10% paládia na uhlí. Směs se 1 hodinu hydrogenuje při teplotě 23 °C za tlaku 0,28 MPa, načež se zfiltruje přes vrstvu křemelinu. Filt-rát je tvořen dvěma fázemi, které se oddě-lí a organická fáze se extrahuje dvakrát vždy 10 ml shora uvedeného pufru. Vodné fáze se spojí, promyje se dvakrát vždy 20 ml etheru, ve vakuu se zahustí na objem 20 ml a zbytek se chromatografuje na sloupci s ná-plní PrepPak-500/C18 (3,5 × 12 cm), za po-užití 0 až 4% vodného acetonitrilu jako elučního činidla. Po lyofilizaci eluátu se získá 0,16 g produktu, který po vyčištění vysoko-tlakou kapalinovou chromatografií poskyt-ne po lyofilizaci 0,078 g (11 %) žádané lát-ky.

IČ (KBr-technika) $\nu_{\max}$:

3 000 — 3 700 (OH, 1 750 /C=O β -laktamového zbytku),
1 610 (pyridinium),
1 588 cm^{-1} (karboxylát).

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriumoxid, hodnoty δ):

1,23 (doublet, $J = 6,3$ Hz, 3H, CH_3CHOH),
2,8 — 3,5 (multiplet, 6H, H-6, H-4, H-5, CH—S—pyridinium),
3,5 — 3,8 (multiplet, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ -pyridinium),
4,17 (singlet, CH_3 na pyridiniovém zbytku),
3,9 — 4,4 (multiplet, CH_3CHOH),
7,4 — 8,7 (multiplet, 4H, vodíky pyridinio-vého zbytku),

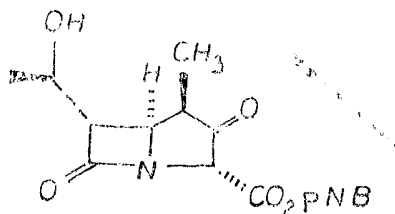
UV (voda) $\nu_{\max}$:

248 (ϵ 4187),
309 (ϵ 10 336).

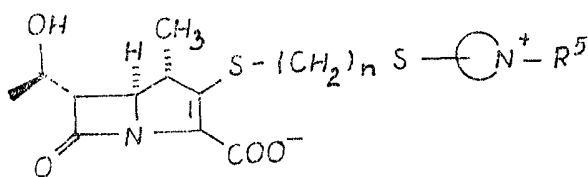
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 6,6^\circ$ ($c = 0,37$, voda).

Příklad 2

Za použití obecných postupů popsaných v příkladu 1 se z meziproductu vzorce

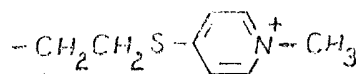


připraví následující karbapenemové derivá-ty

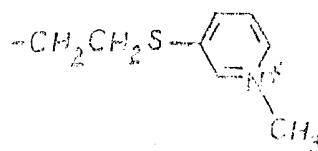


Příklad číslo $-(\text{CH}_2)_n \text{S} - \text{pyridinium}^+ - \text{R}^5$

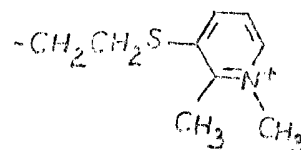
2a



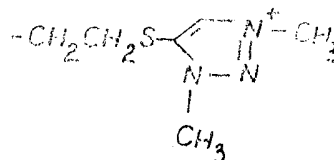
2b



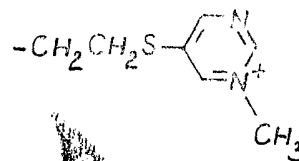
2c



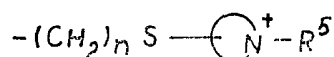
2d



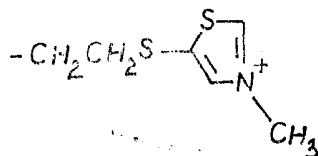
2e



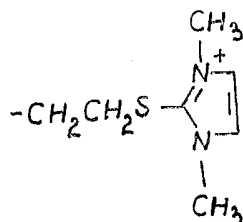
Příklad číslo



2f



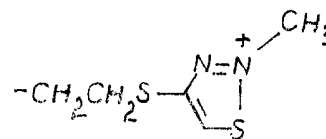
2g



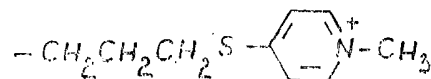
Příklad číslo



2h



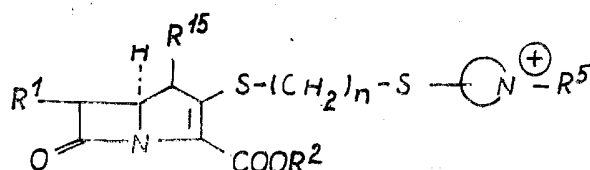
2i



PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby karbapenemových derivátů nesoucích v poloze 2 kvartérizovaný

heterothioalkylthiosubstituent obecného vzorce I



ve kterém

R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinou,

R^5 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^{15} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

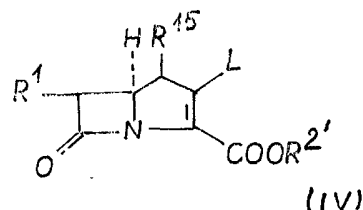
n je číslo o hodnotě 1, 2 nebo 3,

R^2 představuje atom vodíku, farmaceuticky přijatelnou esterovou chránicí skupinu, jako skupinu benzhydroylovou, allylovou, p-nitrobenzylovou, 2-naftylmethyllovou, benzylovou, trichlorethyllovou, trialkylsilylovou obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, fenacylovou, p-methoxybenzylovou, acetonyllovou, o-nitrobenzylovou, 4-pyridylmethyllovou, terc.butyllovou, pivaloxyloxymethyllovou, acetoxymethyllovou, ftalidylovou, indanylovou nebo methoxymethyllovou nebo anionický náboj, s tím, že znamená-li R^2 atom vodíku nebo chránicí skupinu, je rovněž přítomen iont vyrovnávací náboj, a



znamená pěti- nebo šestičlenný aromatický heterocyklický zbytek s 1 až 3 heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující síru a dusík s tím, že je přítomen nejméně jeden atom dusíku, kterýžto zbytek je navázaný na atom síry uhlíkovým atomem v kruhu a obsahuje v kruhu atom dusíku kvartérizovaný zbytkem R^5 ,

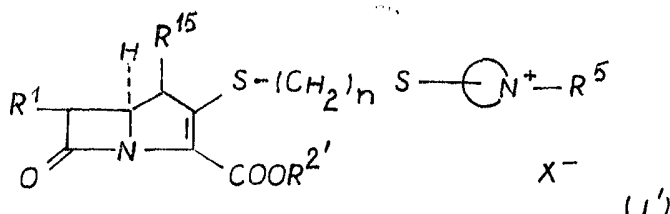
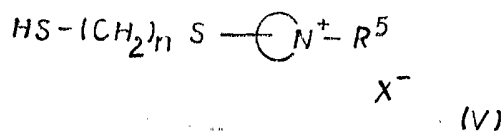
a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se meziprodukt obecného vzorce IV



ve kterém

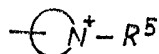
R^1 a R^{15} mají shora uvedený význam,
 $R^{2'}$ představuje shora definovanou chrá-
 nicí skupinu karboxylové funkce a
 L znamená běžnou odštěpitelnou skupinu,

nechá reagovat s thiolem obecného vzorce
 V



ve kterém

R^1 , R^{15} , $R^{2'}$, n , X^- a

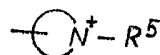


mají shora uvedený význam,

načež se popřípadě odštěpí chrá-
 nicí skupina karboxylové funkce ve významu symbo-
 lu $R^{2'}$ za vzniku odpovídající volné slouče-
 ny obecného vzorce I, která se pak popří-
 padě převede na svoji farmaceuticky upotře-
 bitelnou sůl.

ve kterém

n a



mají shora uvedený význam a

X^- představuje aniont vyrovnávající ná-
 boj, v inertním rozpouštědle a v přítomnosti
 báze, za vzniku karbapenemového derivátu
 obecného vzorce I'

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se
 tím, že se jako báze použije hydroxid sod-
 ný.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se
 tím, že se reakce provádí při teplotě v roz-
 mezí od -15°C do $+15^\circ\text{C}$.

4. Způsob podle bodů 1, 2 nebo 3, vyzna-
 čující se tím, že se použije meziproduct o-
 becného vzorce IV, v němž odštěpitelnou
 skupinou ve významu symbolu L je atom
 chloru, bromu nebo jodu, benzensulfonylo-
 xyskupina, p-toluensulfonyloxyskupina, p-nit-
 robenzensulfonyloxyskupina, methansulfo-
 nyloxyskupina, trifluormethansulfonyloxy-
 skupina, difenoxyfosfinyloxyskupina nebo
 di(trichlorethoxy)fosfinyloxyskupina.