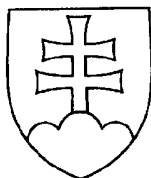


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1454-98**
(22) Dátum podania prihlášky: **21. 4. 1997**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **11. 9. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2003**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/016 184, 9609741.5**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **24. 4. 1996, 10. 5. 1996**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 10. 1999**
Vestník ÚPV SR č.: **10/1999**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **11. 8. 2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US97/06626**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO97/40048**

(11) Číslo dokumentu:

283 550

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

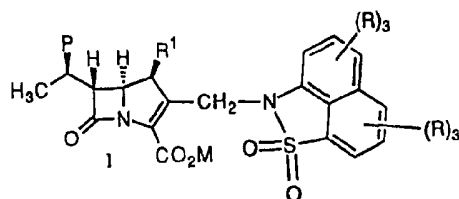
C07D 477/14
C07D 519/00,
A61K 31/41
//C07D 487:00,
C07D 477:00

- (73) Majiteľ: **MERCK & CO., INC., Rahway, NJ, US;**
(72) Pôvodca: **Wilkening Robert R., Rahway, NJ, US;**
Ratcliffe Ronald W., Rahway, NJ, US;
Blizzard Timothy A., Rahway, NJ, US;
(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Karbapenémové deriváty, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:

Opisujú sa karbapenémové antibakteriálne deriváty, v ktorých je karbapenémové jadro substituované v polohe 2 naftosultamom pripojeným cez skupinu CH₂. Naftosultam je ďalej substituovaný rôznymi ďalšími substituentmi vrátane aspoň jednej kationovej skupiny. Zlúčeniny majú vzorec (I). Zahrnujú sa tiež aj farmaceutické prostriedky na liečenie a prevenciu bakteriálnej infekcie.



(I)

SK 283550 B6

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka karbapenémových antibakteriálnych prostriedkov, v ktorých je karbapenémové jadro substituované v polohe 2 naftosultamom spojeným cez skupinu CH₂. Naftosultam je ďalej substituovaný rôznymi ďalšími substituentmi vrátane aspoň jednej kationovej skupiny.

Doterajší stav techniky

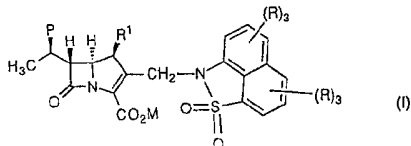
Karbapenémy podľa predkladaného vynálezu sú použiteľné proti grampozitívnym organizmom, najmä kmeňom *Staphylococcus aureus* (MRSA), rezistentným na meticilín, *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), rezistentným na meticilín a koagulázovým negatívnym kmeňom stafylokokov (MRCNS), rezistentným na meticilín. Antibakteriálne zlúčeniny podľa predpokladaného vynálezu sú teda dôležitým príspevkom na terapiu infekcií, spôsobených týmito ťažko liečiteľnými patogénmi.

Z EP416953B1 sú známe deriváty kyseliny 10-(1-hydroxyetyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0.3,8]undec-2-én-2-karboxylovej s antibakteriálnou aktivitou. EP507313 opisuje antibakteriálnu aktivitu polycyklických karbapenémových zlúčenín. A vo WO 95/23149 sú zverejnené fenyalkylaminové deriváty kondenzovaných karbapenémov a ich použitie ako antibakteriálnych činidiel.

Existuje stúpajúca potreba účinných prostriedkov proti týmto patogénom (MRSA/MRCNS), ktoré by súčasne nemali nežiaduce vedľajšie účinky.

Podstata vynálezu

Zlúčeniny podľa vynálezu sú reprezentované vzorcom (I)



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde

R¹ znamená H alebo metyl;

CO₂M znamená karboxylovú kyselinu, karboxylátový anión, farmaceuticky prijateľnú esterovú skupinu vybranú zo skupiny, ktorá obsahuje alkoxyalkyl, alkylkarboxyalkyl, alkoxykarboxyalkyl, cykloalkoxyalkyl, alkenyloxyalkyl, aryloxyalkyl, alkoxyaryl, alkyltioalkyl, cykloalkyltioalkyl, alkenyltioalkyl, aryltioalkyl a alkyltioaryl, pričom tieto skupiny sú voliteľne substituované acylovou skupinou alebo halogénom; alebo karboxylovú kyselinu chránenú ochrannou skupinou;

P znamená atóm vodíka, hydroxyl alebo hydroxyl chránený ochrannou skupinou hydroxylovej skupiny;

každá skupina R je nezávisle zvolená zo skupiny, ktorá obsahuje R^a, -Q, atóm vodíka, halogén, -CN, -NO₂, -NR^aR^b, -OR^c, -SR^c, -C(O)NR^aR^b, -C(O)OR^h, -S(O)R^c, -SO₂R^c, -SO₂NR^aR^b, -NR^aSO₂R^b, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aCO₂R^h, -OCO₂R^h, NR^aC(O)R^b, -C₁₋₆ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^d a -C₃₋₇ cykloalkyl, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^d;

s podmienkou, že je prítomná aspoň jedna skupina R, ktorá obsahuje aspoň jeden kladný náboj;

každá skupina R^a, R^b a R^c nezávisle znamená atóm vodíka, -R^a, -C₁₋₆ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^d alebo -C₃₋₇ cykloalkyl, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^d;

alebo R^a a R^b spolu s medziľahými atómami znamenajú 4 až 6 členný nasýtený kruh, prípadne prerušený jednou alebo viacerými skupinami O, S, NR^c, kde R^c je definované skôr, alebo -C(O)-, kde uvedený kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami Rⁱ;

alebo R^b a R^c spolu s akýmikoľvek medziľahými atómami znamenajú 4 až 6 členný nasýtený kruh, prípadne prerušený jednou až tromi skupinami O, S, NR^a, kde R^a je definované skôr, alebo -C(O)-, kde uvedený kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami Rⁱ;

každá skupina R^d nezávisle znamená halogén, -CN, -NO₂, -NR^aR^f, -OR^g, SR^g, -CONR^aR^f, -COOR^g, -SOR^g, -SO₂R^g, -SO₂NR^aR^f, -NR^aSO₂R^f, -COR^e, -NR^aCOR^e, -OCOR^e, -OCONR^aR^f, -NR^aCOR^eR^g, -NR^aCO₂R^h, -OCO₂R^h, -C(NR^a)NR^gR^g, -NR^aC(NH)NR^fR^g, -NR^aC(NR^f)R^g, -R² alebo -Q;

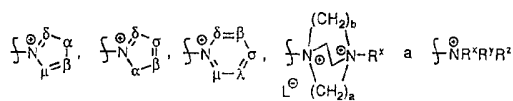
R^e, R^f a R^g znamenajú atóm vodíka, -R^a, -C₁₋₆ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom substituovaný jednou až štyrmi skupinami Rⁱ;

alebo R^e a R^f tvoria spolu s akýmikoľvek medziľahými atómami 4 až 6 členný nasýtený kruh, prípadne prerušený jednou až tromi skupinami O, S, -C(O)- alebo NR^g, kde R^g je definované skôr, kde uvedený kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami Rⁱ;

každá skupina Rⁱ nezávisle znamená halogén, -CN, -NO₂, fenyl, -NH₂SO₂R^h, -OR^h, -SR^h, -N(R^h)₂, -N⁺(R^h)₃, -C(O)N(R^h)₂, -SO₂N(R^h)₂, C₅₋₁₀heteroaryl, C₅₋₁₀heteroarylium, -CO₂R^h, -C(O)R^h, -OCOR^h, -NHCOR^h, guanidiny, karbamimidoyl alebo ureido;

každá skupina R^h nezávisle znamená atóm vodíka, -C₁₋₆ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, -C₃₋₆ cykloalkylovú skupinu alebo fenyl, alebo keď sú prítomné dve skupiny R^h, môžu byť skupiny R^h kombinované a znamenajú 4 až 6 členný nasýtený kruh, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO₂, -C(O)-, NH a NCH₃;

Q je zvolené zo skupiny:



kde

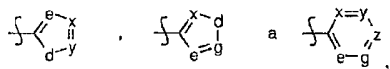
a a b sú 1, 2 alebo 3;

L⁻ znamená farmaceuticky prijateľný protiión vybraný zo skupiny, ktorá obsahuje acetát, adipát, aminosalicylát, anhydrometylénicitrát, askorbát, aspartát, benzoát, benzénsulfonát, bromid, citrát, kamforát, kamforsulfonát, chlorid, estolát, etánsulfonát, fumarát, glukohexanoát, glukonát, glutamát, laktobionát, malát, maleát, mandelát, metánsulfonát, pantotenát, pektinát, fosfát/difosfát, polygalakturonát, propionát, salicylát, stearan, sukcinát, sulfát, tartrát a tozylát;

α znamená O, S alebo NR⁵;

β , δ , λ , μ a σ znamenajú CR^t , N alebo N^+R^s , za predpokladu, že v rámci skupín β , δ , λ , μ a σ sa nevyskytuje skupina N^+R^s viac ako raz;

R^* je vybraný zo skupiny, ktorá obsahuje:



kde

d znamená O, S alebo NR^k ;

e, g, x, y a z znamenajú CR^m , N alebo N^+R^k , za predpokladu, že v rámci skupín e, g, x, y a z sa nevyskytujú v akejkoľvek danej štruktúre skupina N^+R^k viac ako raz;

R^k znamená atóm vodíka, C_{1-6} priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu, nesubstituovanú alebo substituovanú jednou až štyrmi skupinami R^l , alebo $-(CH_2)_nQ$, kde $n = 1, 2$ alebo 3 a Q je definované skôr;

každá skupina R^m je nezávisle zvolená zo skupiny, ktorá obsahuje: atóm vodíka, halogén, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^oR^o$, $-OR^o$, $-SR^o$, $-CONR^oR^o$, $-COOR^o$, $-SOR^o$, SO_2R^o , $-SO_2NR^oR^o$, $NR^oSO_2R^o$, $-COR^o$, $-NR^oCOR^o$, $-OCOR^o$, $-OCONR^oR^o$, $-NR^oCO_2R^o$, $-NR^oCONR^oR^o$, $-OCO_2R^o$, $-CNR^oNR^oR^o$, $-NR^oCNHNR^oR^o$, $-NR^oC(NR^o)R^o$, C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^l , $-C_{3-7}$ cykloalkyl, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^l a $-(CH_2)_nQ$, kde n a Q sú definované skôr;

R^n a R^o znamenajú atóm vodíka, fenyl, $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^l ;

každá skupina R^s nezávisle znamená atóm vodíka, fenyl alebo $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^l ;

každá skupina R^t nezávisle znamená atóm vodíka, halogén, fenyl, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^vR^v$, $-OR^v$, $-SR^v$, $-CONR^vR^v$, $-COOR^v$, $-SOR^v$, SO_2R^v , $-SO_2NR^vR^v$, $NR^vSO_2R^v$, $-COR^v$, $-NR^vCOR^v$, $-OCOR^v$, $-OCONR^vR^v$, $-NR^vCO_2R^v$, $-NR^vCONR^vR^v$, $-OCO_2R^v$, C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^l ;

R^u a R^v znamená atóm vodíka alebo $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^l ;

alebo R^u a R^v spolu s akýmkoľvek medzifahľými atómami znamenajú 4 až 6-členný nasýtený kruh, prípadne prerušený jednou alebo viacerými skupinami O, S, NR^w alebo $-C(O)-$, kde uvedený kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^l ;

každá skupina R^w nezávisle znamená atóm vodíka, $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^l , C_{3-6} cykloalkyl prípadne substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^l , fenyl prípadne substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^l alebo C_{5-10} heteroaryl, prípadne substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^l ;

alebo R^h a R^w spolu s akýmkoľvek medzifahľými atómami znamenajú 5 až 6-členný nasýtený kruh, prípadne prerušený jednou až dvoma skupinami O, S, SO_2 , NH alebo NCH_3 ;

R^x znamená atóm vodíka alebo C_{1-8} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO_2 , NR^w , $N^+R^hR^w$ alebo $-C(O)-$, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až štyrmi členmi zo skupiny halogén, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^w$, $-SR^w$, $-SOR^w$, $-SO_2R^w$, $-NR^hR^w$,

$-N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)R^w$, $-C(O)NR^hR^w$, $-SO_2NR^hR^w$, $-CO_2R^w$, $-OC(O)R^w$, $-OC(O)NR^hR^w$, $-NR^hC(O)R^w$, $-NR^hC(O)NR^hR^w$, alebo fenylovú alebo C_{5-10} heteroarylovú skupinu, ktoré sú zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami R^l alebo jednou až dvoma skupinami C_{1-3} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkylové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami R^l ;

R^y a R^z znamenajú atóm vodíka, fenyl, $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^l a prípadne prerušený skupinami O, S, NR^w , $N^+R^hR^w$ alebo $-C(O)-$;

alebo R^x a R^y spolu s akýmkoľvek medzifahľými atómami znamenajú 4 až 6-členný nasýtený kruh voliteľne prerušený skupinami O, S, SO_2 , NR^w , $N^+R^hR^w$ alebo $-C(O)-$, nesubstituovaný alebo substituovaný s 1 až 4 R^l skupinami, a kde skupiny R^x a R^y spolu znamenajú 4 až 6-členný kruh, ako je definované skôr, R^z je definované skôr alebo R^z znamená ďalší nasýtený 4 až 6-členný kruh fúzovaný s kruhom spoločne tvoreným skupinami R^x a R^y , prípadne prerušený skupinami O, S, NR^w alebo $-C(O)-$, kde uvedené kruhy sú nesubstituované alebo substituované jednou alebo štyrmi skupinami R^l ;

V rámci vynálezu je aj použitie zlúčenín na liečenie.

Vynález sa teraz opisuje podrobnejšie s použitím termínov definovaných neskôr, pokiaľ nie je špecifikované inak.

Karboxylátový anión označuje negatívne nabitú skupinu $-COO^-$.

Termín „alkyl“ označuje jednomocný radikál odvodený od alkánu (uhľovodíka) obsahujúci od 1 do 10 atómov uhlíka, pokiaľ nie je uvedené inak. Môže byť priamy, rozvetvený alebo cyklický. Výhodnými alkylovými skupinami sú metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, t-butyl, cyklopentyl a cyklohexyl. Ak sú substituované, alkylové skupiny môžu byť substituované až štyrmi skupinami substituentov zvolenými zo skupín R^d a R^i , ako boli definované, v ktoromkoľvek možnom mieste pripojenia.

Ak sa o alkylovej skupine uvedie, že je substituovaná alkylovou skupinou, toto označenie sa používa zameniteľne s výrazom „rozvetvená alkylová skupina“.

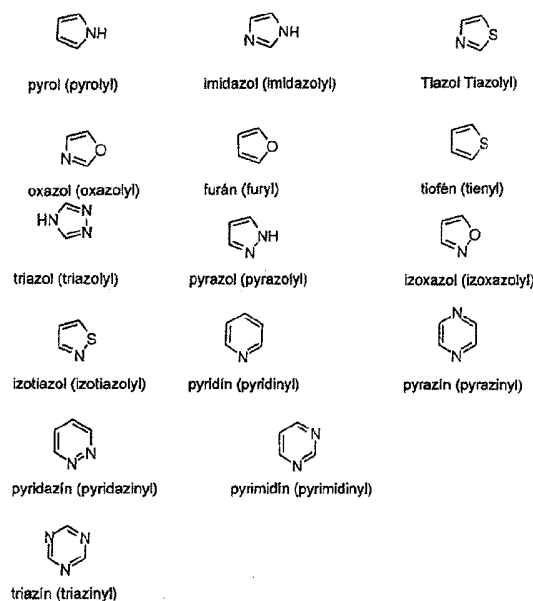
Cykloalkyl je druh alkylu obsahujúci od 3 do 15 atómov uhlíka bez striedajúcich sa alebo rezonujúcich dvojtych väzieb medzi atómami uhlíka. Môže obsahovať od jedného do štyroch kruhov, ktoré sú fúzované.

Termín „alkenyl“ označuje priamy, rozvetvený alebo cyklický uhľovodíkový radikál, obsahujúci od 2 do 10 atómov uhlíka a aspoň jednu dvojtytú väzbu medzi dvoma atómami uhlíka. Výhodnými alkenylovými skupinami sú etenyl, propenyl, butenyl a cyklohexenyl.

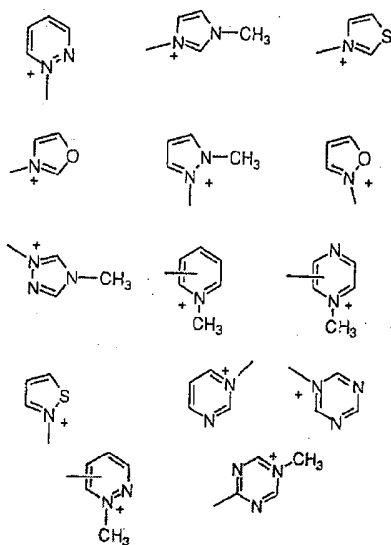
Termín „alkinyl“ označuje priamy alebo rozvetvený uhľovodíkový radikál, obsahujúci od dvoch do desiatich atómov uhlíka a aspoň jednu trojtytú väzbu medzi dvoma atómami uhlíka. Výhodnými alkinylovými skupinami sú etinyl, propinyl a butinyl.

Aryl označuje aromatické kruhy, napríklad fenyl, substituovaný fenyl a podobne, rovnako ako fúzované kruhy, napríklad naftyl, fenantrenyl a podobne. Arylová skupina teda obsahuje aspoň jeden kruh s aspoň šiestimi atómami, pričom je prítomných až 5 takýchto kruhov, obsahujúcich až 22 atómov uhlíka, so striedavými (rezonujúcimi) dvojtytými väzbami medzi susednými atómami uhlíka alebo vhodnými heteroatómami. Výhodnými arylovými skupinami sú fenyl, naftyl a fenantrenyl. Arylové skupiny môžu byť podobne substituované, ako už bolo definované. Výhodné substituované aryly sú fenyl a naftyl.

Termín „C₅₋₁₀ heteroaryl“ označuje monocyklickú aromatickú uhlíkovú skupinu s 5 až 6 atómami v kruhu alebo bicyckú aromatickú skupinu s 8 až 10 atómami, obsahujúcu aspoň jeden heteroatóm O, S alebo N, v ktorej je pripojenie uskutočnené prostredníctvom atómu uhlíka alebo dusíka a v ktorej je jeden alebo ďalšie dva atómy uhlíka prípadne nahradené heteroatómom zvoleným z O alebo S a v ktorej sú prípadne ďalšie 1 až 3 atómy uhlíka nahradené dusíkovými heteroatómami, pričom uvedená C₅₋₁₀ heteroarylová skupina je prípadne substituovaná, ako je uvedené. Príklady tohto typu sú pyrol, pyridín, oxazol, tiazol a oxazín. Spolu s prvým atómom dusíka a kyslíka alebo síry môžu byť prítomné ďalšie atómy dusíka za vzniku napríklad tiadiazolu. Príkladmi sú nasledujúce zlúčeniny:

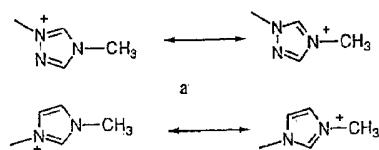


C₅₋₁₀ heteroarylium označuje heteroarylové skupiny nesúce kvartérny dusíkový atóm a tým kladný náboj. Príkladmi sú nasledujúce zlúčeniny:



Ak je na určitom dusíkovom atóme v kruhu, obsahujúcom jeden alebo viac ďalších atómov dusíka uvedený náboj, rozumie sa, že náboj môže byť na rôznych atómoch

dusíka v kruhu v dôsledku rezonancie náboja, ku ktorej dochádza.



Termín „heterocykloalkyl“ označuje cykloalkylovú skupinu (nearomatickú), v ktorej je jeden z atómov uhlíka v kruhu nahradený heteroatómom zvoleným z O, S alebo N, a v ktorej môžu byť až tri ďalšie atómy uhlíka nahradené heteroatómami.

Termín „kvartérny dusík“ a „pozitívny náboj“ označuje štvormocné kladne nabité atómy dusíka vrátane napríklad nabitého dusíka v tetraalkylamóniovej skupine (napríklad tetrametylamónium), heteroarylium (napríklad N-metylpyridínium), bázičné dusíky, ktoré sú pri fyziologickom pH protonované a podobne. Katiónové skupiny teda zahŕňujú tak pozitívne nabité skupiny s obsahom dusíka, ako aj bázičné atómy dusíka, ktoré sú protonované pri fyziologickom pH.

Termín „heteroatóm“ znamená O, S alebo N, zvolené nezávisle.

Halogén a „halo“ označuje bróm, chlór, fluór a jód.

Alkoxy označuje ₁₋₄ alkyl-O-, kde alkyllová skupina je prípadne substituovaná tak, ako je tu uvedené.

Ak je skupina označená ako „substituovaná“, znamená to, že pokiaľ nie je uvedené inak, skupina sa skladá z od 1 do 4 substituentov. Vzhľadom na R, R^a, R^b a R^c sú substituenty dostupné na alkyllových skupinách, zvolené z významov substituentov R^d. Mnoho z premenných skupín je prípadne substituovaných až štyrmi skupinami R¹. Vzhľadom na R^e, R^f a R^g, pokiaľ tieto premenné znamenajú substituovaný alkyl, ich možné substituenty sú zvolené z významov substituentu R¹.

Ak je funkčná skupina označovaná ako „chránená“, znamená to, že je skupina modifikovaná na zabránenie nežiaducich vedľajších reakcií v chránenom mieste. Vhodné ochranné skupiny pre zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu budú z predkladanej aplikácie zrejme, pokiaľ sa bude brať do úvahy úroveň znalostí v danej oblasti techniky a vzhľadom na štandardné učebnice, ako je Greene, T. W a ďalší, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York (1991).

Príklady vhodných ochranných skupín sú uvedené na príslušných miestach prihlášky.

V niektorých karbapenémových zlúčeninách podľa vynálezu je M ľahko odštiepiteľná karboxylová ochranná skupina a/alebo P znamená hydroxyl, ktorý je chránený ochrannou skupinou hydroxylu. Týmto bežnými ochrannými skupinami sú známe skupiny používané na ochranné blokovanie hydroxylových alebo karboxylových skupín v priebehu opisovaných syntetických postupov. Tieto bežné blokované skupiny je možné ľahko odstrániť, t. j. môžu byť v prípade potreby odstránené spôsobmi, ktoré nespôsobujú štiepenie alebo iný rozpad zvyšných častí molekuly. Tieto postupy zahŕňujú chemickú a enzymatickú hydrolýzu, pôsobenie chemických redukčných alebo oxidačných činidiel za miernych podmienok, pôsobenie katalyzátora na báze prechodového kovu a nukleofilnú a katalytickú hydrolýzu.

Medzi príklady karboxylových ochranných skupín patrí alyl, benzhydryl, 2-naftylmetyl, benzyl, silyl ako je t-butyl-dimetylsilyl (TBDMS), fenacyl, p-metoxibenzyl, o-nitro-

benzyl, p-metoxifenyl, p-nitrobenzyl, 4-pyridylmetyl a t-butyl.

Príklady vhodných C-6 hydroxyetylových ochranných skupín sú trietylilyl, t-butylidimetylsilyl, o-nitrobenzyloxykarbonyl, p-nitrobenzyloxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, alyloxykarbonyl, t-butyloxykarbonyl, 2,2,2-trichlóretyloxykarbonyl a podobne.

Karbapenémové zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú užitočné samy osebe a vo forme svojich farmaceuticky prijateľných solí a esterov na liečenie bakteriálnych infekcií u zvierat a ľudí. Termín „farmaceuticky prijateľný ester, soľ alebo hydrát“ označuje také soli, estery a hydratované formy zlúčenín podľa predkladaného vynálezu, ktoré by boli zrejme farmaceutickému chemikovi, t. j. také, ktoré sú v podstate netoxické a ktoré môžu priaznivo ovplyvniť farmakokinetické vlastnosti uvedených zlúčenín, ako sú chuťové vlastnosti, absorpcia, distribúcia, metabolizmus a vylučovanie. Ďalšími faktormi praktickejšej povahy, ktorú sú pri voľbe tiež dôležité, sú cena surovín, ľahkosti kryštalizácie, výťažok, stabilita, rozpustnosť, hygroskopickosť a tokové vlastnosti výslednej liečivej látky. Farmaceutické prostriedky môžu byť pozdĺžne pripravené z aktívnych zložiek v kombinácii s farmaceuticky prijateľnými nosičmi. Predkladaný vynález sa teda tiež týka farmaceutických prostriedkov a spôsobu liečenia bakteriálnych infekcií s použitím nových karbapenémových zlúčenín ako aktívnych zložiek.

Čo sa týka skupiny $-CO_2M$, ktorá je pripojená na karbapenémové jadro v polohe 3, táto zlúčenina znamená skupinu karboxylovej kyseliny (M znamená H), karboxylový anión (M znamená negatívny náboj), farmaceuticky prijateľný ester (M znamená skupinu tvoriacu ester) alebo karboxylovú kyselinu chránenú ochrannou skupinou (M znamená karboxylovú ochrannú skupinu). Uvedené farmaceuticky prijateľné soli môžu mať formu $-COOM$, kde M je negatívny náboj vyvážený protiiónom, napríklad kationom alkalického kovu, ako je sodík alebo draslík. Inými farmaceuticky prijateľnými protiiónmi môžu byť vápnik, horčík, zinok, amóniové alebo alkylamóniové kationy, ako je tetrametylamónium, tetrabutylamónium, cholín, trietylhydroamónium, meglumín, trietanolhydroamónium a podobne.

Uvedené farmaceuticky prijateľné soli zahŕňujú aj acidné soli s kyselinami. Zlúčeniny vzorca (I) môžu byť teda použité vo forme solí odvodených od anorganických alebo organických kyselín. Medzi tieto soli patria nasledujúce zlúčeniny: acetát, adipát, alginát, asparagan, benzoát, benzénsulfonát, bisulfát, butyrát, citrát, gafrát, gafrosulfonát, cyklopentánpropinát, diglukonát, dodecylsulfát, etánsulfonát, fumarát, glukohexanoát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroxyetánsulfonát, laktát, maleát, metánsulfonát, 2-neftalénsulfonát, nikotínát, oxalát, pamoát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, pikrát, pivalát, propionát, jantaran, vínin, tiokyanát, tosylát a undekanoát.

Farmaceuticky prijateľné estery sú lekárske chemikom zrejme a zahrňujú napríklad zlúčeniny opisované podrobne v US patente č. 4 309 438. Do skupiny farmaceuticky prijateľných esterov patria látky, ktoré za fyziologických podmienok hydrolyzujú, ako je pivaloyloxymetyl, acetoxymetyl, ftalidyl, indanyl a metoxymetyl a iné podrobne opísané v US patente č. 4 479 947. Tie sa tiež označujú ako „biolabilné“ estery.

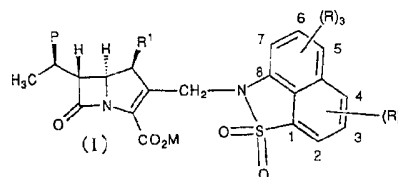
Biolabilné estery sú biologicky hydrolyzovateľné a môžu byť vhodné na orálne podávanie pre svoju dobrú absorpciu cez žalúdok alebo sliznicu čreva, odolnosť proti degradácii žalúdočnou kyselinou a iným faktorom. Príklady biolabilných esterov zahrňujú zlúčeniny, v ktorých M zna-

mená alkoxyalkyl, alkylkarbonyloxyalkyl, alkoxykarbonyloxyalkyl, cykloalkoxyalkyl, akenyloxyalkyl, aryloxyalkyl, alkoxyaryl, alkyltioalkyl, cykloalkyltioalkyl, alkenyltioalkyl, aryltioalkyl alebo alkyltioaryl. Tieto skupiny môžu byť substituované vo svojich alkylových alebo arylových častiach acylovými alebo halogénovými skupinami. Príkladmi skupín, tvoriacich biolabilné estery sú nasledujúce skupiny M: acetoxymetyl, 1-acetoxymetyl, 1-acetoxypentyl, pivaloyloxymetyl, 1-izopropoxykarbonyloxyetyl, 1-cyklohexyloxykarbonyloxyetyl, ftalidyl a (2-oxo-5-metyl-1,3-dioxolén-4-yl)metyl.

L^- môže byť podľa potreby prítomná alebo neprítomná na zachovanie príslušnej rovnováhy náboja. Ak je prítomná, L^- znamená farmaceuticky prijateľný protiión. Je vhodná väčšina aniónov odvodených z anorganických alebo organických kyselín. Príkladmi takýchto protiiónov sú nasledujúce zlúčeniny: acetát, adipát, aminosalicylát, anhydrometylcitrát, askorbát, asparagan, benzoát, benzénsulfonát, bromid, citrát, gákrát, gafrosulfonát, chlorid, estolát, etánsulfonát, fumarát, glukohexanoát, glukonát, glutamát, laktobionát, malát, maleát, mandlát, metánsulfonát, pantoenát, pektinát, fosfát/difosfát, polygalakturonát, propionát, salicylát, stearát, jantaran, sulfát, vínin a tosylát. Ďalšie vhodné aniónové skupiny budú chemikovi v danej oblasti bežné.

Podobne ak L^- znamená skupinu s viac ako jedným negatívnym nábojom, ako je malonan, vínin alebo etyléndiaminotetraacetát (EDTA), na zachovanie celkovej rovnováhy náboja a neutrality môže byť prítomných viac karbapenémových molekúl.

Číslovanie naftosultamového jadra je nasledujúce:



Aspoň jedna zo skupín R pripojených na naftosultamové jadro obsahuje kladne nabitú skupinu. Môže teda zahrňovať skupinu $-R^+$ alebo Q, alebo skupinu, ktorá naopak obsahuje kladne nabitú skupinu.

Podskupinou zlúčenín vzorca (I), ktoré nás zaujímajú, sú zlúčeniny, kde CO_2M znamená karboxylátový anión. M v tomto prípade znamená negatívny náboj, ktorý bude vyvážený kladne nabitou skupinou, ako je tomu v kladne nabitej skupine R. Podobne ak kladne nabitá skupina R obsahuje viac ako jeden kladný náboj, môže byť prítomný negatívne nabitý protiión, ktorý spolu s karboxylátovým aniónom poskytne celkovú neutralitu náboja.

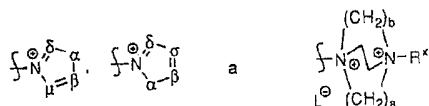
Ďalšou podskupinou zlúčenín vzorca (I), ktoré nás zaujímajú, sú zlúčeniny vzorca (I), kde jedna skupina R je skupina obsahujúca kladne nabitú časť a zvyšné skupiny R sú zvolené z atómov vodíka a C_{1-6} alkylu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaného alebo substituovaného jednou až štyrmi skupinami R^+ . Konkrétne obsahuje táto podskupina zlúčeniny vzorca (I), kde jedno R znamená skupinu, obsahujúcu kladne nabitú časť a zvyšné skupiny R zahrňujú atóm vodíka.

Čo sa týka kladne nabitej časti alebo časti, ktoré sú obsiahnuté v jednej alebo viacerých skupinách R, je výhodné, keď je prítomný jeden až tri kladné náboje, ktoré sú vyvážené karboxylátovým aniónom a zápome nabitým protiiónom.

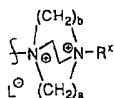
Ďalšou podskupinou zlúčenín, ktoré nás zaujímajú, sú zlúčeniny vzorca (I), kde jedna skupina R znamená $-C_{1-6}$

alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^d , kde jedna skupina R^d znamená $-R^*$ alebo Q. Kladne nabitá skupina $-R^*$ alebo Q je teda pripojená na alkyllovú skupinu.

Ďalšia skupina zlúčenín, ktorá nás zaujíma, má vzorec (I), kde Q je zvolené zo skupiny



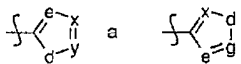
Konkrétnejšie má skupina zlúčenín, ktoré nás zaujímajú, vzorec (I), kde Q znamená



V rámci podskupiny týchto zlúčenín sú skupiny L^- , a a b definované skôr a skupina R^x je definovaná a sú zvolené zo skupiny: atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+(R^h)_2R^w$ alebo $-C(O)-$, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami: halogén, CN, NO_2 , OR^w , SR^w , SOR^w , SO_2R^w , NR^hR^w , $N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$, $C(O)NR^hR^w$, $SO_2NR^hR^w$, CO_2R^w , $OC(O)R^w$, $OC(O)NR^hR^w$, $NR^hC(O)R^w$, $NR^hC(O)NR^hR^w$, alebo fenyl alebo C_{5-10} heteroaryl, ktoré môžu byť zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami R^1 alebo jednou až dvoma skupinami C^{1-3} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkyllové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami R^1 .

Ďalšou skupinou zlúčenín, ktoré nás zaujímajú, sú zlúčeniny vzorca (I), v ktorých Q znamená $-N^+R^xR^yR^z$, kde R^x , R^y a R^z sú definované skôr.

Ďalšou skupinou zlúčenín, ktoré nás zaujímajú, sú zlúčeniny vzorca (I), kde je prítomná jedna skupina R^* zvolená z:



V rámci tejto podskupiny znamená d skupinu NR^k , R^k znamená $-C^{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; a e, g, x a y znamenajú CR^m alebo N^+R^k , kde R^k je definované skôr a R^m znamená atóm vodíka.

Výhodnou podskupinou zvlášť zaujímavých zlúčenín vzorca (I) sú zlúčeniny vzorca (I), kde:

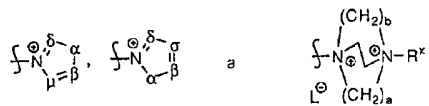
CO_2M znamená karboxylátový anión;

jedna skupina R pripojená k naftosultamovej skupine obsahuje aspoň jednu kladne nabitú skupinu a zvyšné skupiny R sú zvolené z atómov vodíka a C_{1-6} alkylu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaného alebo substituovaného jednou až štyrmi skupinami R^d ;

R^d je definované skôr;

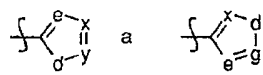
R^h znamená atóm vodíka alebo C^{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;

Q je zvolené zo skupiny:



kde L^- , a a b sú definované a R^x je zvolené zo skupiny: atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+(R^h)_2R^w$ alebo $-C(O)-$, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami: halogén, CN, NO_2 , OR^w , SR^w , SOR^w , SO_2R^w , NR^hR^w , $N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$, $C(O)NR^hR^w$, $SO_2NR^hR^w$, CO_2R^w , $OC(O)R^w$, $OC(O)NR^hR^w$, $NR^hC(O)R^w$, $NR^hC(O)NR^hR^w$, alebo fenyl alebo C_{5-10} heteroaryl, ktoré môžu byť zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami R^1 alebo jednou až dvoma skupinami C_{1-3} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkyllové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami R^1 ;

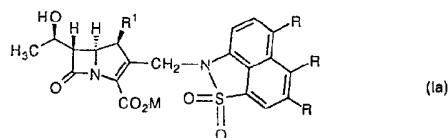
R^* je zvolené z:



kde d znamená NR^k ; R^k znamená $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; a e, g, x a y znamenajú CR^m alebo N^+R^k , kde R^k je definované skôr a R^m znamená atóm vodíka.

V rámci tejto skupiny sú všetky ostatné premenné skupiny podľa definície uvedenej v časti, týkajúcej sa vzorca (I).

Výhodnejšou skupinou zlúčenín podľa vynálezu sú zlúčeniny vzorca (Ia):



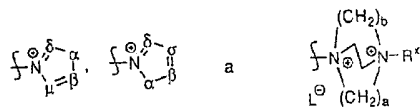
alebo jej farmaceuticky prijateľné soli, kde

CO_2M znamená karboxylátový anión;

jedna skupina R pripojená k naftosultamovej skupine obsahuje aspoň jednu kladne nabitú skupinu a zvyšné skupiny R sú zvolené z atómov vodíka a C_{1-6} alkylu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaného alebo substituovaného jednou až štyrmi skupinami R^d ;

R^d je definované skôr;

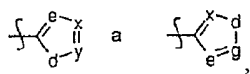
Q je zvolené zo skupiny:



kde L^- , a a b sú definované skôr a R^x je zvolené zo skupiny: atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+(R^h)_2R^w$ alebo $-C(O)-$, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami: halogén, CN, NO_2 , OR^w , SR^w , SOR^w , SO_2R^w , NR^hR^w , $N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$, $C(O)NR^hR^w$, $SO_2NR^hR^w$, CO_2R^w , $OC(O)R^w$, $OC(O)NR^hR^w$, $NR^hC(O)R^w$, $NR^hC(O)NR^hR^w$, alebo fenyl alebo C_{5-10} heteroaryl, ktoré môžu byť zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami R^1 alebo jednou až dvoma skupinami C_{1-3} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkyllové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami R^1 ;

R^h znamená atóm vodíka alebo $-C^{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;

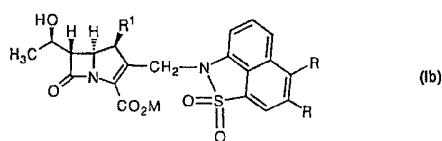
R^w je definované skôr;
 R^* je zvolené z :



kde d znamená NR^k ; R^k znamená $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; a e, g, x a y znamenajú CR^m alebo N^+R^k , kde R^k je definované a R^m znamená atóm vodíka.

V rámci tejto skupiny sú všetky ostatné premenné skupiny podľa definície uvedenej v časti, týkajúcej sa vzorca (I).

Ďalšou výhodnou podskupinou zlúčenín sú zlúčeniny vzorca (Ib):

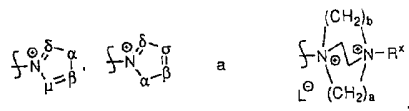


alebo jej farmaceuticky prijateľné soli, kde CO_2M znamená karboxylátový anión;

jedna skupina R pripojená k naftosultamovej skupine obsahuje aspoň jednu kladne nabitú skupinu a ďalšia skupina R je zvolená z atómu vodíka a C_{1-6} alkylu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaného alebo substituovaného jednou až štyrmi skupinami R^d ;

R^d je definované skôr;

Q je zvolené zo skupiny:

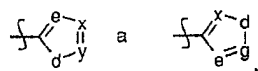


kde L^- , a a b sú definované skôr a R^x je zvolené zo skupiny: atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+R^hR^w$ alebo $-C(O)-$, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami: halogén, CN, NO_2 , OR^w , SR^w , SOR^w , SO_2R^w , NR^hR^w , $N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$, $C(O)NR^hR^w$, $SO_2NR^hR^w$, CO_2R^w , $OC(O)R^w$, $OC(O)NR^hR^w$, $NR^hC(O)R^w$, $NR^hC(O)NR^hR^w$, alebo fenyl alebo C_{5-10} heteroaryl, ktoré môžu byť zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami R^i alebo jednou až dvoma skupinami C_{1-3} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkylové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami R^i ;

R^h znamená atóm vodíka alebo $-C^{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;

R^w je definované skôr;

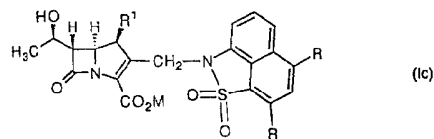
R^* je zvolené z :



kde d znamená NR^k ; R^k znamená $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; a e, g, x a y znamenajú CR^m alebo N^+R^k , kde R^k je definované skôr a R^m znamená atóm vodíka.

V rámci tejto skupiny sú všetky ostatné premenné skupiny podľa definície uvedenej v časti, týkajúcej sa vzorca (I).

Ďalšou výhodnou skupinou zlúčenín podľa vynálezu sú zlúčeniny vzorca (Ic):



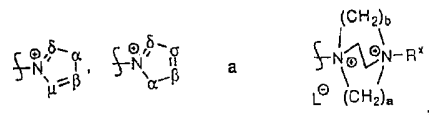
alebo jej farmaceuticky prijateľné soli, kde

CO_2M znamená karboxylátový anión;

jedna skupina R pripojená k naftosultamovej skupine obsahuje aspoň jednu kladne nabitú skupinu a ďalšia skupina R je zvolená z atómu vodíka, halogénu a C_{1-6} alkylu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaného alebo substituovaného jednou až štyrmi skupinami R^d ;

R^d je definované skôr;

Q je zvolené zo skupiny:

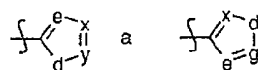


kde L^- , a a b sú definované skôr a R^x je zvolené zo skupiny: atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+R^hR^w$ alebo $-C(O)-$, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami: halogén, CN, NO_2 , OR^w , SR^w , SOR^w , SO_2R^w , NR^hR^w , $N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$, $C(O)NR^hR^w$, $SO_2NR^hR^w$, CO_2R^w , $OC(O)R^w$, $OC(O)NR^hR^w$, $NR^hC(O)R^w$, $NR^hC(O)NR^hR^w$, alebo fenyl alebo C_{5-10} heteroaryl, ktoré môžu byť zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami R^i alebo jednou až dvoma skupinami C_{1-3} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkylové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami R^i ;

R^h znamená atóm vodíka alebo $-C^{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;

R^w je definované skôr;

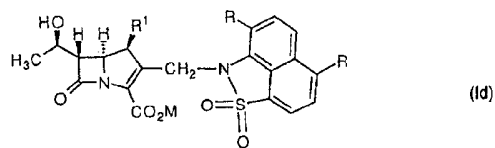
R^* je zvolené z :



kde d znamená NR^k ; R^k znamená $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; a e, g, x a y znamenajú CR^m alebo N^+R^k , kde R^k je definované skôr a R^m znamená atóm vodíka.

V rámci tejto podskupiny sú všetky ostatné premenné skupiny podľa definície uvedenej v časti, týkajúcej sa vzorca (I).

Ďalšou výhodnou skupinou zlúčenín podľa vynálezu sú zlúčeniny vzorca (Id):

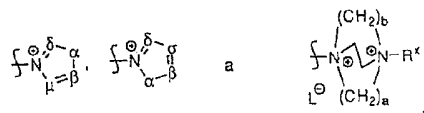


alebo jej farmaceuticky prijateľné soli, kde

CO_2M znamená karboxylátový anión;

jedna skupina R pripojená k naftosultamovej skupine obsahuje aspoň jednu kladne nabitú skupinu a ďalšia skupina R

je zvolená z atómu vodíka a C₁₋₆ alkylu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaného alebo substituovaného jednou až štyrmi skupinami R^d,
R^d je definované skôr;
Q je zvolené zo skupiny:

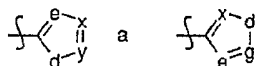


kde L, a a b sú definované skôr a R^x je zvolené zo skupiny: atóm vodíka alebo C₁₋₆ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO, SO₂, NR^w, N⁺R^hR^w alebo -C(O)-, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami: halogén, CN, NO₂, OR^w, SR^w, SOR^w, SO₂R^w, NR^hR^w, N⁺(R^h)₂R^w, -C(O)-R^w, C(O)NR^hR^w, SO₂NR^hR^w, CO₂R^w, OC(O)R^w, OC(O)NR^hR^w, NR^hC(O)R^w, NR^hC(O)NR^hR^w, alebo fenyľ alebo C₅₋₁₀ heteroaryl, ktoré môžu byť zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami Rⁱ alebo jednou až dvoma skupinami C₁₋₃ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkylóvé skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami Rⁱ;

R^h znamená atóm vodíka alebo -C¹⁻⁶ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;

R^w je definované skôr;

R^x je zvolené z :

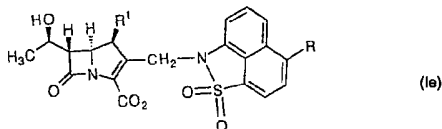


kde d znamená NR^k; R^k znamená -C₁₋₆ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; a, e, g, x a y znamenajú CR^m alebo N⁺R^k, kde R^k je definované skôr a R^m znamená atóm vodíka.

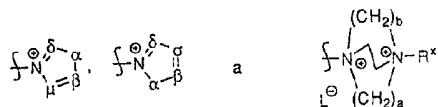
V rámci tejto podskupiny sú všetky ostatné premenné skupiny podľa definície uvedené v časti, týkajúcej sa vzorca (I).

Ešte výhodnejšie sa predkladajú vynálezy týkajúce zlúčeniny vzorca (Ia), kde skupina R v polohe 4 znamená kladne nabitú skupinu a skupiny R v polohách 3 a 5 znamenajú atóm vodíka.

Tieto zlúčeniny môžu byť konkrétne znázornené vzorcom (Ie):



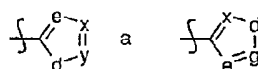
alebo môže ísť o ich farmaceuticky prijateľné soli, kde R obsahuje kladne nabitú skupinu zvolenú zo skupiny: $-R^+$, Q, C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou skupinou R^d ; R^d je nezávisle zvolené z $-R^+$ alebo Q; Q je zvolené zo skupiny:



kde L^a, a a b sú definované skôr a R^x je zvolené zo skupiny: atóm vodíka alebo C₁₋₆ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO, SO₂, NR^w, N⁺R^hR^w alebo -C(O)-, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami: halogén, CN, NO₂, OR^w, SR^w, SOR^w, SO₂R^w, NR^hR^w, N⁺(R^h)₂R^w, -C(O)-R^w, C(O)NR^hR^w, SO₂NR^hR^w, CO₂R^w, OC(O)R^w, OC(O)NR^hR^w, NR^hC(O)R^w, NR^hC(O)NR^hR^w, alebo fenyl alebo C₅₋₁₀ heteroaryl, ktoré môžu byť zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami Rⁱ alebo jednou až dvoma skupinami C₁₋₃ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkylové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami Rⁱ;

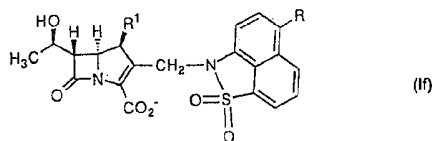
R^h znamená atóm vodíka alebo -C¹⁻⁶ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;

R^w je definované skôr;

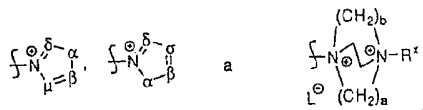
 R^* je zvolené z :

kde d znamená NR^k ; R^k znamená $-\text{C}_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; a e, g, x a y znamenajú CR^m alebo N^+R^k , kde R^k je definované skôr a R^m znamená atóm vodíka.

Podobne môžu mať tieto zlúčeniny vzorec (If):



alebo môže ísť o ich farmaceuticky prijateľné soli, kde R obsahuje kladne nabitú skupinu zvolenú zo skupiny: $-R^+$, Q a C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou skupinou R^d ; R^d je nezávisle zvolené z $-R^+$ alebo Q; Q je zvolené zo skupiny:

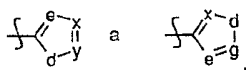


kde L, a a b sú definované skôr a R^x je zvolené zo skupiny: atóm vodíka alebo C₁₋₆ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO, SO₂, NR^w, N⁺R^hR^w alebo -C(O)-, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami: halogén, CN, NO₂, OR^w, SR^w, SOR^w, SO₂R^w, NR^hR^w, N⁺(R^h)₂R^w, -C(O)-R^w, C(O)NR^hR^w, SO₂NR^hR^w, CO₂R^w, OC(O)R^w, OC(O)NR^hR^w, NR^hC(O)R^w, NR^hC(O)NR^hR^w, alebo fenyl alebo C₅₋₁₀ heteroaryl, ktoré môžu byť zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami R¹ alebo jednou až dvoma skupinami C₁₋₃ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkylové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami R¹.

R^h znamená atóm vodíka alebo -C¹⁻⁶ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;

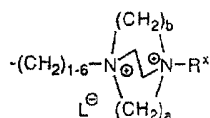
R^w je definované skôr;

R^* je zvolené z :



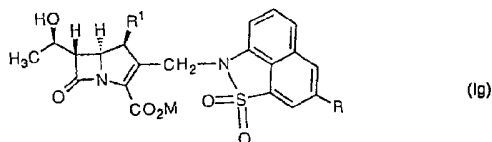
kde d znamená NR^k ; R^k znamená $-\text{C}_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; a e, g, x a y znamenajú CR^m alebo N^+R^k , kde R^k je definované skôr a R^m znamená atóm vodíka.

Ešte výhodnejšou podskupinou zlúčenín sú zlúčeniny vzorca (Ie), kde R znamená

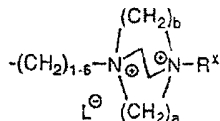


a $-\text{R}^x$, a b a L^- sú definované skôr.

Ďalšou výhodnou podskupinou zlúčenín podľa vynálezu sú zlúčeniny vzorca (Ig):

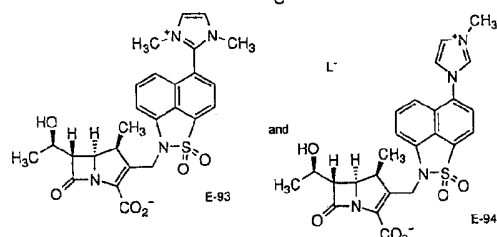
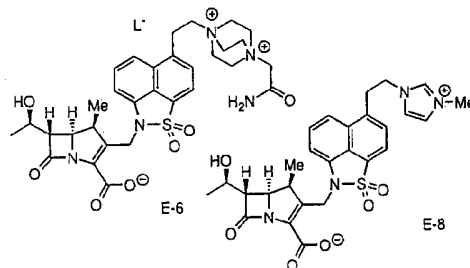
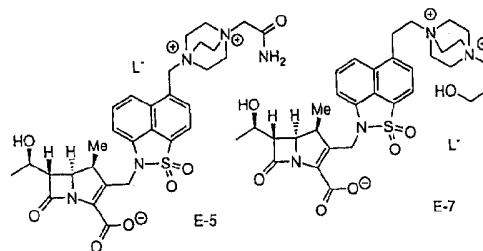
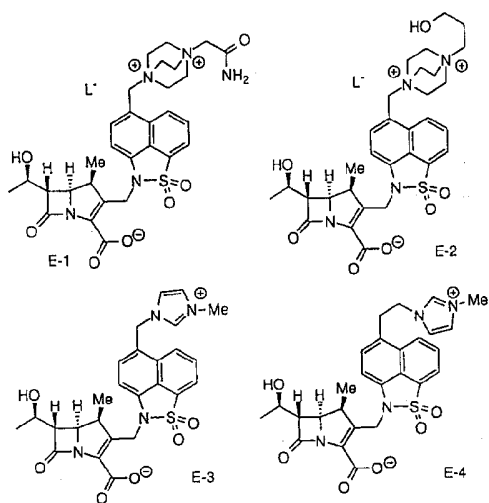


kde R znamená



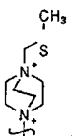
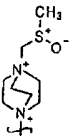
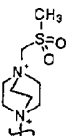
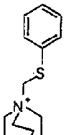
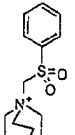
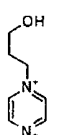
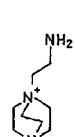
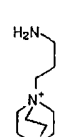
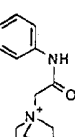
a $-\text{R}^x$, a b a L^- sú definované skôr.

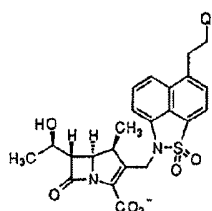
Reprezentatívnymi príkladmi zlúčenín podľa vynálezu sú:



Tabuľka

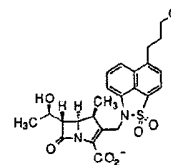
#	Q	#	Q	#	Q
9		10		11	
Ph = fenyl					
12		13		14	
15		16		17	

18		19		20	
21		22		23	
24		25		26	



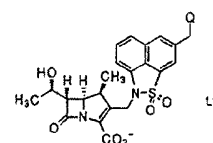
Tabuľka

27		28		29	
30		31		32	



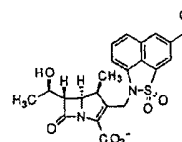
Tabuľka

34		35		36	
----	---	----	---	----	---



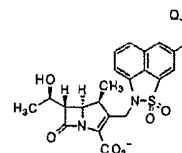
Tabuľka

38		39		40	
----	--	----	--	----	--



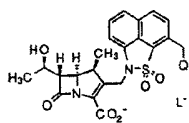
Tabuľka

41		42		43	
----	---	----	---	----	---



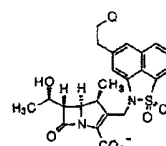
Tabuľka

45		46		47	
----	---	----	---	----	---



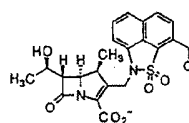
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
49		50		51	



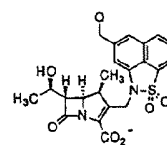
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
67		68		69	



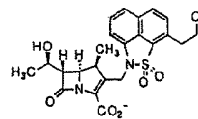
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
52		53		54	



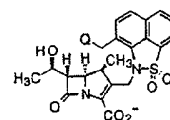
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
63		64		65	



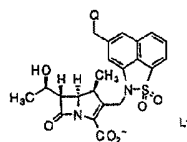
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
56		57		58	



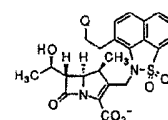
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
74		75		76	



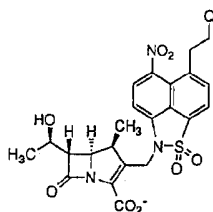
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
60		61		62	



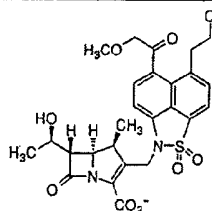
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
78		79		80	



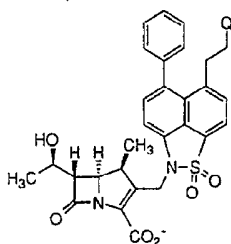
Tabuľka

#	Q	#	Q	#	Q
82		83		84	



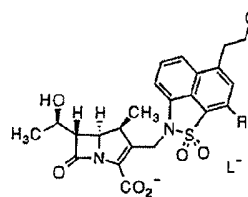
Tabuľka

#	Q	#	Q	#	Q
86		87		88	



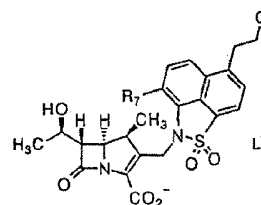
Tabuľka

#	Q	#	Q	#	Q
90		91		92	



Tabuľka

R ²	Q	R ²	Q	R ²	Q	R ²	Q
Cl		CH ₃		Cl		CH ₃	



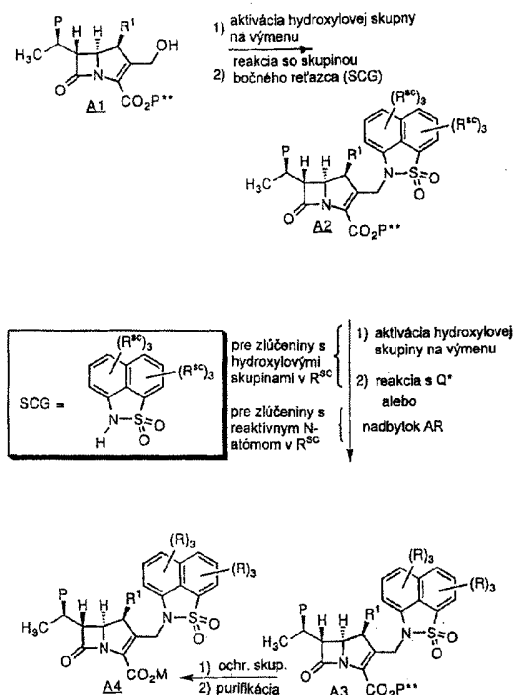
Tabuľka

R ⁷	Q	R ⁷	Q	R ⁷	Q	R ⁷	Q
Cl		CH ₃		Cl		CH ₃	

kde Q je definované v tabuľkách a L⁻ znamená farmaceuticky prijateľný protiión definovaný skôr.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa pripravujú reakciou vhodne chráneného aktivovaného 2-hydroxymetyl-karba-pen-2-ém-3-karboxylátu s naftosultamom, modifikáciou takto zavedeného bočného reťazca podľa potreby a potom odstránením prípadných ochranných skupín na poskytnutie požadovaného konečného produktu. Tento postup je ilustrovaný nasledovnou všeobecnou schémou.

Schéma A



Čo sa týka schémy A uvedenej skôr, skupiny P, R^1 , R a M sú definované pre zlúčeniny vzorca (I). P^{**} znamená ochrannú skupinu karboxylu.

R^{SC} znamená skupinu, ktorá môže alebo nemusí byť zvolená zo skupiny R, ako je definované skôr, ktorá je v priebehu syntézy zlúčeniny vzorca (I) podľa potreby modifikovaná na získanie zlúčeniny z tejto skupiny a na skupinu R^{SC} je možné teda pozeráť ako na prekursor skupiny R.

Q^* znamená skupinu reagujúcu s medziproduktom A2 (po aktivácii A2) takým spôsobom, ktorý vedie k zavedeniu člena skupiny definovaného ako Q skôr, do konečného produktu, takže na Q^* je možné pozeráť ako na prekursor Q.

AR je vhodné alkylačné činidlo, ako je metyljodid, metylbromid, benzyltrichloracetimidát, metyltrifluórmetánsulfonát, trietyloxóniumtetrafluórborát a podobne.

Naftosultamová skupina bočného reťazca (SCG) použitá v niektorých prípadoch pri syntéze zlúčenín podľa predkladaného vynálezu bola opísaná v chemickej literatúre. V iných prípadoch boli v literatúre opísané prekursorové zlúčeniny, ktoré môžu byť ľahko premenené na požadovaný naftosultam. V prípadoch, kedy požadovaný naftosultam nie je v literatúre známy, je nutné syntetizovať naftosultam novovyvinutou syntézou. Odborník v danej oblasti techniky môže upraviť dosiaľ publikovanú syntézu analogického naftosultamu na výrobu požadovanej zlúčeniny bez neprimeraných experimentov. V tejto prihláške sa opisujú početné príklady syntézy naftosultamu (pozri nižšie).

Naftosultamová skupina bočného reťazca (SCG) reaguje na začiatku s vhodne chráneným karbapen-2-ém-3-karboxylátom s aktivovanou hydroxymetylovou skupinou v polohe 2.

Karbapenémové jadro so substituentom $-CH_2OH$ v polohe 2 je možné získať podľa práce Schmitt, S. M. a ďalší, J. Antibiotics 41 (6): 780 až 787 (1988), ktorej obsah je tu

zaradený odkazom. Skupina karboxylovej kyseliny na C-3 karbapenému sa všeobecne chráni ochrannou skupinou karboxylu, ako je p-nitrobenzyl (PNB), alyl, p-metoxibenzyl, trichlóretyl, 2-trimetylsilyletyl a podobne. Ďalej sa prípadne chráni hydroxylová skupina 6-hydroxyetylóvého bočného reťazca ochrannou skupinou hydroxylu, ako je trimetylsilyl (TMS), trietylsilyl (TES), terc.butyldimetylsilyl (TBDMS), terc.butyldifenylsilyl (TBDPS), acetyl, alyloxykarbonyl, 2-trimetyl-silyletoxykarbonyl, 2-trichlóretoxykarbonyl a podobne.

Pridanie skupiny naftosultamového bočného reťazca (SCG) ku karbapenému sa uskutočňuje zmiešaním roztoku hydroxymetylkarbapenému a naftosultamovej skupiny bočného reťazca vo vhodnom rozpúšťadle, ako je etetrahydrofuran (THF), éter, acetonitril, dimetylformamid (DMF), benzén, dimetylsulfoxid (DMSO) a podobne s (vopred pridaným) vhodným aktivačným činidlom, ako je dietylazodikarboxylát (DEAE)/trifenylfosfin, diizopropylazodikarboxylát (DIAD)/tributylfosfin a podobne pri teplote medzi približne -20°C a 35°C až 90 minút.

Alternatívne môžu byť naftosultam a karbapeném zmiešané spolu s buď azodikarboxylátom alebo fosfinovým činidlom vo vhodnom rozpúšťadle a ďalšia zložka aktivačného činidla (fosfin alebo prípadne azodikarboxylát) môže byť do zmesi pridaná. Po zmiešaní naftosultamu, karbapenému a aktivačného činidla (činidiel) sa reakcia nechá prebiehať pri teplote medzi približne -20°C a 35°C 5 až 90 minút.

Získaná zmes sa potom spracováva štandardným spôsobom známym odborníkom v danej oblasti techniky na získanie surového 2-naftosultam-metyl substituuovaného karbapenému, ktorý sa v prípade potreby čistí rekryštalizáciou alebo chromatografiou na silikagéli s elúciou vhodným rozpúšťadlom alebo zmesou dvoch alebo viacerých rozpúšťadiel, ako je hexán, etylacetát, éter, benzén, dichlórmetán, chloroform, acetón, metán a podobne.

Modifikácia naftosultamového bočného reťazca zlúčenín A2, ktorá je všeobecne nutná na zavedenie nabitého substituenta A4 sa najlepšie uskutočňuje pred odstránením ochranných skupín. Pre zlúčeniny, obsahujúce v bočnom reťazci hydroxylovú skupinu, napríklad v R^{SC} môže byť zavedený kladne nabitý substituent do bočného reťazca najskôr aktiváciou hydroxylovej skupiny premenou na vhodnú odštiepiteľnú skupinu, ako je triflát, mesylát, tosylát, jodid, chlorid, bromid a podobne a náhradou získanej odštiepiteľnej skupiny zlúčeninou Q^* , ako je N-metylimidazol, N-(2-hydroxyetyl)imidazol, N-metyldiazabicykloktán, 1-(karbamoylmetyl)-4-aza-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán, 1-(3-hydroxyprop-1-yl)-4-aza-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktán, pyridín, morfolín a podobne, obsahujúce atóm dusíka, ktorý môže pôsobiť ako nukleofilné činidlo. Alternatívne môže byť v niektorých prípadoch zavedený do naftosultamového bočného reťazca nabitý substituent pred prídavkom naftosultamu ku karbapenému alebo môže byť zavedený po odstránení ochranných skupín z A2. Oveľa výhodnejšie je však zavedenie nabitého substituenta modifikáciou skupiny A2 pred odstránením ochranných skupín.

V niektorých prípadoch môže byť uskutočnená aktivácia hydroxylovej skupiny a náhrada skupinou Q^* za vytvorenia A3 v jedinom kroku s výhodným vplyvom bázy charakteru zlúčeniny Q^* a jej využitím ako bázy pri aktivácii reakcie.

Premena hydroxylovej skupiny na vhodnú odštiepiteľnú skupinu sa uskutočňuje reakciou zlúčeniny substituuovanej hydroxylom vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dichlórmetán, tetrahydrofuran, éter, benzén a podobne s aktivačným činidlom, ako je anhydrid kyseliny trifluórmetánsulfó-

novej, anhydrid kyseliny metánsulfónovej, anhydrid kyseliny toluénsulfónovej, metánsulfonylchlorid, benzénsulfonylchlorid, toluénsulfonylchlorid a podobne v prítomnosti vhodnej bázy, ako je trietylamin, tributylamin, diizopropyletylamin a podobne pri teplote medzi približne -100 °C a 0 °C približne 5 až 120 minút. Takto získaný medziprodukt obsahuje odštiepiteľnú skupinu, ktorú je možné premeniť na alternatívnu odštiepiteľnú skupinu, jodid, reakciou rozkladu medziproduktu vo vhodnom rozpúšťadle ako je aceton, metyletylketón a podobne pri približne -10 °C až 50 °C s nadbytkom jodidu sodného alebo jodidu draselného počas približne 0,25 až 24 hodín.

V mnohých prípadoch je získaný jodid v dostatočne čistej forme, takže môže byť použitý bez ďalšieho čistenia. Pre ľahšie zachovanie môže byť jodid, pokiaľ nie je kryštalický, lyofilizovaný z benzénu za získania amorfnej tuhej látky, s ktorou je možné ľahko pracovať.

Aktivovaná hydroxylová skupina alebo jodid sa zamení reakciou s aktivovaným medziproduktom činidlom Q*. V niektorých prípadoch môže byť aktivácia a náhrada hydroxylovej skupiny uskutočnená v jednom kroku. Aktivačné činidlo sa pridáva k roztoku hydroxydom substituovanej zlúčeniny v prítomnosti vhodnej bázy vo vhodnom rozpúšťadle, ako je dichlórmetán, tetrahydrofurán, éter, DMF, benzén, acetonitril, DMSO a podobne, ako bolo opísané v predchádzajúcich odsekoch. Získaný aktivovaný medziprodukt reaguje s 1 až 3 molárnymi ekvivalentmi zlúčeniny Q* pri teplote medzi približne -78 °C a 50 °C približne 15 až 120 minút. V niektorých prípadoch je výhodné vytvoriť aktivovaný medziprodukt v jednom rozpúšťadle, izolovať tento medziprodukt a uskutočniť výmenu v odlišnom rozpúšťadle. V iných prípadoch môže byť zámena uskutočnená bez izolácie medziproduktu a v prípadoch, kde sa Q* používa tiež ako báza, môže byť dokonca súbežná s vytváraním aktivovaného medziproduktu.

V prípadoch, keď je reakcia výmeny najlepšie uskutočniteľná použitím jodidu, roztok jodidu sa mieša v približne ekvivalentnom množstve (0,9 až 1,05 molárných ekvivalentov) zlúčeniny Q*. Potom sa pridá strieborná soľ nenucleotidovej kyseliny, ako je trifluórmétánsulfonát strieborný, tetrafluórborát strieborný a podobne. Hoci reakcia bude prebiehať v neprítomnosti striebornej soli, rýchlejšie bude prebiehať v prítomnosti striebornej soli. Navyše strieborná soľ napomáha pri odstraňovaní vytlačeného jodidu z reakčnej zmesi, čo môže zlepšovať účinnosť následných krokov. Výsledná zmes sa potom štandardným spôsobom spracováva za získania surového produktu, ktorý sa v prípade potreby čistí rekryštalizáciou alebo chromatograficky.

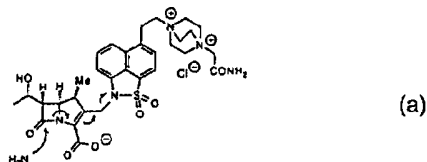
Alternatívny spôsob na zavedenie kladného náboja do bočného reťazca je možné použiť na bočné reťazce (napríklad skupiny R^{SC}), ktoré obsahujú atóm dusíka, ktorý je možné kvarternizovať reakciou s vhodným alkylačným činidlom AR, ako je metyljodid, metylbromid, benzyltrichloracetamidát, metyltrifluórmétánsulfonát, trietyloxíniumtetrafluórborát a podobne. Kvarternizácia atómu dusíka v bočnom reťazci sa uskutočňuje zmiešaním roztoku zlúčeniny s miernym nadbytkom (1,05 až 1,2 molárných ekvivalentov) alkylačného činidla.

Syntéza požadovanej zlúčeniny sa ukončí odstránením prípadne prítomných ochranných skupín, ktoré sú prítomné v predposlednom medziprodukte s použitím štandardných spôsobov, ktoré sú odborníkom v danej oblasti techniky známe. Konečný produkt bez ochranných skupín sa potom podľa potreby čistí štandardnými spôsobmi, ako je ionexová chromatografia, HPLC na silikagéli s reverznou fázou, MPLC na polystyrénovom géli s reverznou fázou a podobne alebo rekryštalizáciou.

Hotový produkt je možné štruktúrne charakterizovať zvyčajnými spôsobmi, ako je NMR, IR, MS a UV. Pre ľahšiu manipuláciu môže byť hotový produkt, pokiaľ nie je v kryštalickom stave, lyofilizovaný z vody za získania amorfnej tuhej látky, s ktorou je možné pohodlne zaobchádzať.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú cenné antibakteriálne prostriedky účinné proti rôznym grampozitívnym a v menšej miere aj gramnegatívnym baktériám a ktoré teda nájdu použitie v humánom a veterinárnom lekárstve.

Nasledujúce tabuľky I a II ilustrujú neočakávané zlepšenie *in vitro* antibakteriálnej aktivity reprezentatívnej zlúčeniny podľa vynálezu vzorca (a)



označenej ako L-786392 v porovnaní so zlúčeninou L-742728, ktorá zodpovedá zlúčenine podľa príkladu 6 vo WO 95/21841.

Tabuľka I

Porovnanie *in vitro* antibakteriálnej aktivity L-786392, L-742728 a imipenému (μg/ml)*

Mikroorganizmus	Kmeň ID	L-786392	MIC, L-742728	Imipeném
<i>Staphylococcus aureus</i> (42) (rezistentný voči metilicínu)	COL	4	8	128
	76	4	8	256

*Metóda mikrotitračného riedenia média: Mueller Hinton Broth (NNL) obsahujúci 2 % NaCl; inokulum 1,1x10⁵ CFU/jamku; inkubovanie pri 35 °C 46 hodín. MIC snímanie, pokiaľ je viditeľný rast. (Huber NB 40064, str. 31 – 33)

Tabuľka II

Porovnanie aktivity proti Amp^R *Enterococcus faecium* (a = 32 vrátane 27 Van^R kmeňov) *

Mikroriedenie média MIC (μl/ml)			
Kmeň	Imipeném	L-742728	L-786392
5137	>128	32	8

Inokulum: ~2x10⁶ CFU/ml

Inkubovanie: 22 hodín pri 35 °C, mozgovo-srdcové infúzne médium

Mnohé zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú biologicky účinné proti MRSA/MRCNS. Z antibakteriálnej účinnosti *in vitro* je možné usudzovať na aktivitu *in vivo*, ak sa zlúčeniny podávajú cicavcovi infikovanému vnímavým bakteriálnym organizmom.

Použitím štandardných testov na vnímavosť bolo určené, že zlúčeniny podľa vynálezu sú aktívne proti MRSA.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť formulované do farmaceutických prostriedkov kombináciou zlúčeniny s farmaceuticky prijateľným nosičom. Príklady týchto nosičov sa uvádzajú neskôr.

Zlúčeniny môžu byť použité v práškovej alebo kryštalickej forme, v kvapalnom roztoku alebo v suspenzii. Môžu byť podávané radom spôsobov, najmä zaujímavé sú napríklad spôsoby miestne, orálne a parenterálne pomocou injekcie (intravenózne alebo intramuskulárne).

Prostriedky pre injekcie sú výhodnou cestou podávania, môžu byť pripravené v jednotkovej dávke v ampulkách alebo v zásobníkoch na viac dávok. Injikovateľné prostriedky môžu byť v takej forme, ako sú suspenzie, roztoky alebo emulzie v olejovitých alebo vodných nosičoch a môžu obsahovať ďalšie rôzne pomocné látky. Aktívna zložka môže byť alternatívne vo forme prášku (lyofilizovaného alebo nelyofilizovaného) na rekonštitúciu pred podaním s vhodným vehikulom, ako je sterilizovaná voda. V prostriedkoch pre injekcie sa nosič typicky skladá zo sterilizovanej vody, fyziologického roztoku alebo inej injikovateľnej tekutiny, ako je napríklad podzemnicový olej pre intramuskulárne injekcie. Môžu byť tiež pridané rôzne pufrálne prostriedky, ochranné látky a podobne.

Prostriedky na miestne podanie môžu byť formulované v nosičoch, ako sú hydrofóbne alebo hydrofilné bázy za vytvorenia masť, krémov, roztokov na umývanie, vo vodných, olejovitých alebo alkoholických kvapalinách za vytvorenia roztokov na potieranie alebo v suchých diluentoch za vytvorenia prášku.

Orálne prostriedky môžu byť vo forme napríklad tabliet, kapsúl, orálnych suspenzií a orálnych roztokov. Orálne prostriedky môžu využívať nosiče, ako sú bežné formulačné činidlá a môžu byť vo forme prostriedkov s predĺženým uvoľňovaním rovnako ako vo forme na rýchle dodávanie.

Podávané dávky závisia vo veľkej miere od stavu a veľkosti liečeného subjektu, cesty a početnosti podávania, citlivosti patogénu na konkrétne zvolenú zlúčeninu, virulencie infekcie a iných faktoroch. Tieto faktory sú však ponechané na rozhodnutí ošetrojúceho lekára podľa princípov liečenia antibakteriálnymi prostriedkami. Ďalším faktorom ovplyvňujúcim presný dávkovací režim je okrem povahy infekcie a liečeného pacienta molekulová hmotnosť zlúčeniny.

Zlúčeniny na podávanie človeku môžu obsahovať na jednotkovú dávku, či už kvapalnú alebo tuhú, od približne 0,01 % do až približne 99 % aktívnej látky, pričom výhodné rozmedzie je približne 10 až 60 %. Farmaceutický prostriedok bude zvyčajne obsahovať od približne 15 mg do približne 2,5 g aktívnej zložky; všeobecne je však výhodné používať dávky v rozmedzí od približne 250 mg do 1000 mg. Pri parenterálnom podávaní bude jednotková dávka typicky obsahovať čistú zlúčeninu v roztoku sterilizovanej vody alebo vo forme rozpustného prášku určeného na rozpustenie, pričom pH prostriedku môže byť upravené na neutrálne a prostriedok môže byť izotonický.

Opísaný vynález tiež zahŕňa spôsob liečenia bakteriálnej infekcie u cicavcov v prípade potreby, ktorý zahŕňa podávanie zlúčeniny vzorca (I) uvedenému cicavcovi v účinnom množstve na liečenie uvedenej infekcie.

Výhodné spôsoby podávania antibakteriálnych zlúčenín vzorca (I) zahŕňajú orálne a parenterálne, napríklad i.v. infúzie, jednorazové i. v. podanie a i. m. injekcie.

U dospelých je výhodné podávanie 5 až 50 mg antibakteriálnej zlúčeniny vzorca (I) na kg telesnej hmotnosti štyrikrát denne. Výhodná dávka je 250 mg až 1000 mg antibakteriálnej dávky raz až štyrikrát denne. Pre mierne infekcie je doporučená dávka približne 250 mg dva alebo trikrát denne. V prípade miernych infekcií proti vysoko vnímavým grampozitívnym organizmom je odporúčaná dávka 500 mg tri alebo štyrikrát denne. Pre ťažké život ohrozujúce infekcie u organizmov na hornej hranici citlivosti k antibiotiku môže byť odporúčaná dávka približne 1000 až 2000 mg tri až štyrikrát denne.

U detí je výhodná dávka približne 5 až 25 mg/kg telesnej hmotnosti podaná 2, 3 alebo 4x za deň, typická dávka je 10 mg/kg.

Zlúčeniny vzorca (I) patria do širokej triedy zlúčenín ako karbapenémy. Mnoho karbapenémov je vnímavých na pôsobenie obličkového enzýmu známeho ako dehydropeptidáza (DHP). Toto pôsobenie alebo degradácia môže znížiť účinnosť karbapenémového antibakteriálneho prostriedku. Mnoho zlúčenín podľa predkladaného vynálezu je na druhej strane na toto pôsobenie menej vnímavých a preto nemusí vyžadovať použitie inhibítorov DHP. Tieto látky môžu byť použité v prípade potreby a toto použitie sa považuje za súčasť predkladaného vynálezu. Inhibítory DHP a ich použitie s karbapenémami sa opisuje napríklad v európskych patentových prihláškach č. 79102616.4, podanej 24. júla 1979 (patent č. 0 007 614); a 82107174.3, podanej 9. augusta 1982 (zverejnenie č. 0 072 014).

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu byť v prípadoch, keď je žiaduce alebo nutné použitie inhibítora DHP, kombinované alebo použité s vhodným inhibítorom DHP, ako sa opisuje v uvedených patentoch a publikovanej prihláške. Citované európske patentové prihlášky definujú spôsob stanovenia citlivosti karbapenémov na DHP a uvádzajú vhodné inhibítory, kombinácie zlúčenín a spôsoby liečenia. Výhodný hmotnostný pomer zlúčeniny vzorca (I) k inhibítoru DHP v kombinovaných prostriedkoch je približne 1 : 1.

Výhodný inhibítor DHP je kyselina 7-(L-2-amino-23-karboxyetyl)-2-(2,2-dimetylcyklopropylkarboxamid)-2-hepténová alebo jej prijateľné soli.

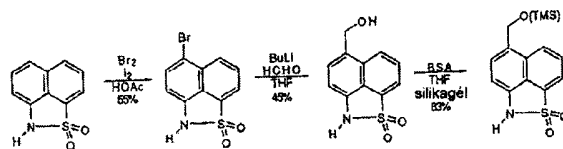
Vynález je ďalej opísaný v súvislosti s nasledujúcimi neobmedzujúcimi príkladmi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklady na prípravu východiskových látok

Príklad 1

Syntéza 5-(trimetylsilyloxymetyl)-1,8-naftosultamu



Krok 1: 5-Bróm-1,8-naftosultam

Suspenzia 1,8-naftosultamu (5 g, 24,4 mmol) v kyseline octovej (20 ml) bola zmiešaná s tmavým roztokom jódu (6,5 g, 25,6 mmol) a brómu (1,3 ml, 25,2 mmol) v kyseline octovej (20 ml) v priebehu 10 minút. Suspenzia bola miešaná ďalších 95 minút a potom bola umiestnená v olejovom kúpeli 60 °C na 30 minút. Po ochladení na teplotu miestnosti bola zmes pridaná do 1 % vodného roztoku NaHSO₃ (300 ml). Tmavá zrazenina bola filtrovaná a sušená cez noc v prúde dusíka. Získaná tuhá látka (6 g) bola rozpustená v etylacetáte, bol pridaný silikagél (cca 6 g) a zmes bola odparená vo vákuu. Zmes adsorbovaná na silikagél bola nanesená na kolónu silikagélu 4,5 x 30 cm (silikagél 60) a eluovaná zmesou 5 % etylacetát-metylénchlorid, za zhromažďovania frakcií po 25 ml. Frakcie 24 až 60 boli spojené a odparené za získania zelenej tuhej látky, ktorá bola rekryštalizovaná z toluénu za získania v názve uvedenej zlúčeniny ako svetlozelenej tuhej látky (3,8 g).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,82 (d, ArG), 6,83 (br.s., NH), 7,80 (d, ArH), 7,93 (t, ArH), 8,05 (d, ArH) a 8,38 (d, ArH).

Krok 2: 5-(Hydroxymetyl)-1,8-naftosultam

Roztok 5-bróm-1,8-naftosultamu (0,5 g, 1,76 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (10 ml) pod dusíkom bol ochladený v kúpeli suchý ľad/acetón v trojhrdlovej banke. V priebehu 2 minút bol pridaný roztok N-butyllítia (2,75 ml 1,6M roztok v hexánoch, 4,4 mmol) a suspenzia bola miešaná ďalších 7 minút. Za pomalého prúdu dusíka hnaného cez tuhý paraformaldehyd (0,317 g, 10,6 mmol), umiestnený v sušiackej rúrke, pripojenej na banku bol obsah rúrky zahrievaný horúcim vzduchom. Vytvorený formaldehyd bol vedený do banky a nosný plyn bol vypúšťaný potrubím, pripojeným na ventil Firestone v priebehu 13 minút. Po ďalších 5 minútach bola zmes z kúpeľa vybratá a miešaná 10 minút. Bola pridaná vodná kyselina chlorovodíková (3 ml 2N roztoku) a čira suspenzia bola miešaná ďalších 10 minút. Zmes bola rozdelená medzi etylacetát (50 ml) a vodu (50 ml). Etylacetátová vrstva bola premytá nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (20 ml), sušená nad sírenom horečnatým, prefiltrovaná a odparená. Tuhý zvyšok (0,5 g) bol rozpustený v 5 % zmesi metanol/metylénchlorid a nanesený na kolónu silikagél 24 x 4,5 cm (silikagél 60, príprava/nanášanie/elúcia s 5 % metanol/metylénchloridom) a boli zhromažďované frakcie 8 ml. Frakcie 12 až 42 boli spojené s odparené za získania v názve uvedenej zlúčeniny ako bielej tuhej látky (0,185 g).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 4,85 (d, CH_2OH), 5,22 (t, CH_2OH), 6,82 (d, ArH), 7,52 (d, ArH), 7,83 (t, ArH), 8,13 (d, ArH) a 8,38 (d, ArH).

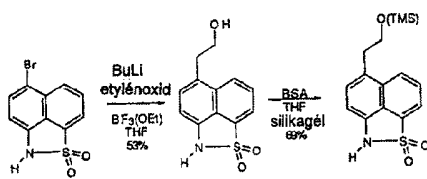
Krok 3: 5-(Trimetylsilyloxymetyl)-1,8-naftosultam

Roztok 5-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultamu (0,185 g, 0,79 mmol) v tetrahydrofuráne (1 ml) bol zmiešaný s N,O-bis(trimetylsilyl)acetamidom (BSA), 0,49 ml, 1,98 (mmol). Zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 1 hodinu a potom odparená. Zvyšný plej bol rozpustený v metylénchloride (1 ml) a filtrovaný cez silikagél 60 (2,5 g) s elúciou silikagélu ďalším metylénchloridom (50 ml). Rozpúšťadlo bolo odparené vo vákuu a zvyšok bol lyofilizovaný z benzénu (3 ml) za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako bielej tuhej látky (0,20 g).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,19 (s, SiMe_3), 5,07 (s, CH_2), 6,83 (d, ArH), 6,87 (br.s., NH), 7,50 (d, ArH), 7,78 (t, ArH), 7,95 (d, ArH) a 8,26 (d, ArH).

Príklad 2

Syntéza 5-(2-(trimetylsilyloxy)etyl)-1,8-naftosultamu



Krok 1: 5-(2-Hydroxy)-etyl)-1,8-naftosultam

Roztok 5-bróm-1,8-naftosultamu (0,6 g, 2,11 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (10 ml) v prúde dusíka bol ochladený v kúpeli suchý ľad/acetón. V priebehu 7 minút bolo pridané N-butyllítium (3,3 ml 1,6M roztok v hexánoch, 5,28 mmol) a suspenzia bola miešaná ďalších 8 minút. Do zmesi bol v priebehu 5 minút pomaly prebublávaný nadbytok etylénoxidu. Potom bol v priebehu 5 minút pridaný eterát fluoridu boritého (0,26 ml, 2,11 mmol). Po ďalších 20 minútach bola reakcia ukončená prídavkom kyseliny octovej (0,35 ml, 6 mmol). Zmes bola rozdelená medzi etylacetát (100 ml) a vodu (100 ml). Etylacetátová vrstva bola premytá nasýteným vodným roztokom chloridu sod-

ného (50 ml), sušená nad síranom horečnatým, filtrovaná a odparená. Zvyšný olej (0,7 g) bol rozpustený v 5 % metanol/metylénchloridu a nanesený na kolónu silikagél 24 x 2,75 cm (silikagél 60, príprava/nanesenie/elúcia 5 % metanol/metylénchlorid), za zhromažďovania frakcií 8 ml. Frakcie 26 až 39 boli spojené s odparené za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako oleja (0,28 g).

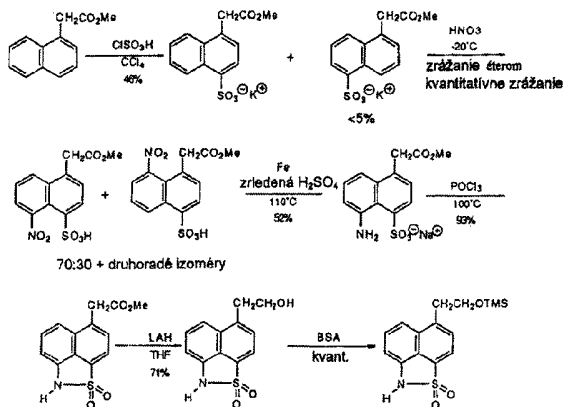
^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 3,22 (t, CH_2Ar), 3,87 (t, CH_2OH), 6,79 (d, ArH), 7,35 (d, ArH), 7,74 (t, ArH), 7,91 (d, ArH) a 8,21 (d, ArH).

Krok 2: 5-(2-(Trimetylsilyloxy)etyl)-1,8-naftosultam

Roztok 5-(2-hydroxyetyl)-1,8-naftosultamu (0,09 g, 0,36 mmol) v tetrahydrofuráne (1 ml) bol zmiešaný s N,O-bis(trimetylsilyl)acetamidom (0,223 ml, 0,90 mmol). Zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 20 minút a odparená. Zvyšný olej bol rozpustený v metylénchloride (3 ml) a filtrovaný cez silikagél 60 (2,7 g) s elúciou ďalším metylénchloridom (50 ml). Rozpúšťadlo bolo odparené za zníženeho tlaku a zvyšok bol lyofilizovaný z benzénu (3 ml) za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako bielej tuhej látky (0,08 g).

Príklad 3

Syntéza 4-(2-(trimetylsilyloxy)etyl)-1,8-naftosultamu



Krok 1: 1-(Metoxykarbonylmetyl)-4-naftalénsulfonát draselný

Roztok metyl 1-naftalénacetátu (1 ml, 5,77 mmol) v chloride uhličitom (1 ml) bol chladený pod dusíkom v ľadovom kúpeli. Po kvapkách bola v priebehu 8 minút pridaná kyselina chlorsulfónová (0,38 ml, 5,7 mmol). Po ďalších 30 minútach bola viskózna zmes z kúpeľa odstránená a miešaná pri teplote miestnosti ďalších 17 hodín za poskytnutia bielej tuhej látky. Tuhá látka bola rozdelená medzi metylénchlorid (5 ml) a vodu (5 ml). Po prefiltrovaní cez solka-floc bola metylénchloridová vrstva extrahovaná ďalším množstvom vody (2 x 5 ml) a spojené vodné extrakty boli zalkalizované uhličitom draselným za získania zrazeniny. Suspenzia bola koncentrovaná na približne 5 ml a ochladená v ľadovom kúpeli. Suspenzia bola potom prefiltrovaná a získaná tuhá látka bola premytá studenou vodou (2 ml). Tuhá látka bola sušená v prúde dusíka za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako bielej tuhej látky (0,84 g).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 3,73 (s, OMe), 4,27 (s, CH_2Ar), 7,53 (d, ArH), 7,71 (t, ArH), 7,76 (t, ArH), 8,06 (d, ArH), 8,10 (d, ArH) a 8,73 (d, ArH).

Krok 2: Kyselina 1-(metoxykarbonylmetyl)-5-nitro-4-naftalén-sulfónová

1-(Metoxykarbonylmetyl)-4-naftalénsulfonát draselný (10 g, 31,4 mmol) bol po častiach v priebehu 30 minút pridávaný k 90 % kyseline dusičnej, ktorá bola chladená v kúpeli metanol/ľad na približne -15°C . Po 2 hodinách dosiahla teplota kúpeľa -10°C a k zmesi bol pridaný dietyléter (200 ml). Zrazená tuhá látka bola prefiltrovaná, premytá éterom (100 ml) a izopropanolom (20 ml) a sušená v prúde dusíka za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako približne zmesi 70 : 30 izomérov 5- a 8-nitro (približne 12 g). ^1H NMR (D_2O , 500 MHz): δ 3,69 (s, OMe), 4,30 (s, CH_2Ar), 7,67 (t, ArH), 7,71 (d, ArH), 8,18 (d, ArH), 8,29 (d, ArH) a 8,33 (d, ArH).

Krok 3: 1-(Metoxykarbonylmetyl)-5-amino-4-naftalénsulfonát sodný

Kyselina 1-(metoxykarbonylmetyl)-5-nitro-4-naftalénsulfónová (2 g, 6,15 mmol) bola rozpustená vo vode (20 ml), obsahujúca 0,5 ml koncentrovanej kyseliny sírovej a bola pridaná po kvapkách v priebehu 5 minút k suspenzii železa (4 g, 71,6 mmol) vo vode (100 ml) za varu pod spätným chladičom. Po vare pod spätným chladičom 1 hodinu bola tmavá zmes ochladená na teplotu miestnosti, zalkalizovaná uhličitanom sodným a koncentrovaná na približne 30 ml. Zvyšná zmes bola nanosená na kolónu živice CG-161 amberchrom (2,5 x 30 cm). Kolóna bola premytá vodou (200 ml), 10 % $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (200 ml) a 25 % $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (400 ml) a boli zhromažďované frakcie po 25 ml. Frakcie 21 až 28 boli spojené a odparené za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako tmavej tuhej látky (0,675 g).

^1H NMR (D_2O , 500 MHz): δ 3,64 (s, OMe), 4,18 (s, CH_2Ar), 7,04 (d, ArH), 7,38 (d, ArH), 7,41 (d, ArH), 7,45 (t, ArH) a 8,22 (d, ArH).

Krok 4: 4-(Metoxykarbonylmetyl)-1,8-naftosultam

1-(Metoxykarbonylmetyl)-5-amino-4-naftalénsulfonát sodný (0,675 g, 2,13 mmol) bol suspendovaný v oxidochloride fosforečnom (10 g, 65,2 mmol) a varený pod spätným chladičom 1 hodinu za získania svetložltej suspenzie. Zmes bola ochladená na teplotu miestnosti a rozdelená medzi etylacetát (100 ml) a vodu (100 ml). Vodná vrstva bola extrahovaná etylacetátom (50 ml) a spojené etylacetátové vrstvy boli premyté nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (100 ml), sušené nad síranom horečnatým, filtrované a odparené za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako tuhej látky (0,55 g).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3,72 (s, OMe), 4,15 (s, CH_2Ar), 6,86 (br.s., NH), 6,97 (d, ArH), 7,60 (t, ArH), 7,67 (d, ArH), 7,71 (d, ArH) a 7,95 (d, ArH).

Krok 5: 4-(2-Hydroxyetyl)-1,8-naftosultam

Roztok 4-(metoxykarbonylmetyl)-1,8-naftosultamu (0,2 g, 0,72 mmol) v tetrahydrofuráne (2 ml) bol ochladený v prúde dusíka v ľadovom kúpeli. V priebehu 1 minúty bol pridaný lítiumaluminiumhydrid (1,44 ml 1,0M roztok v THF, 1,44 mmol) za získania svetložltej suspenzie. Po 30 minútach bola opatrne pridaná voda a zmes bola rozdelená medzi etylacetát (30 ml) a 1N kyselinu chlorovodíkovú (10 ml). Vodná vrstva bola extrahovaná etylacetátom (50 ml) a spojené etylacetátové vrstvy boli premyté nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (10 ml), sušené nad síranom sodným, filtrované a odparené. Zvyšná tuhá látka (0,16 g) bola čistená preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (silikagelové dosky 2 x 1000 μm , vyvíja-

nie/elúcia 5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako tuhej látky (0,127 g).

^1H NMR (0,14 ml CDCl_3 a 0,01 ml CD_3OD , 500 MHz): δ 3,33 (t, CH_2Ar), 3,91 (t, CH_2OH), 6,84 (d, ArH), 7,49 (dd, ArH), 7,59 (d, ArH), 7,59 (d, ArH) a 7,83 (d, ArH).

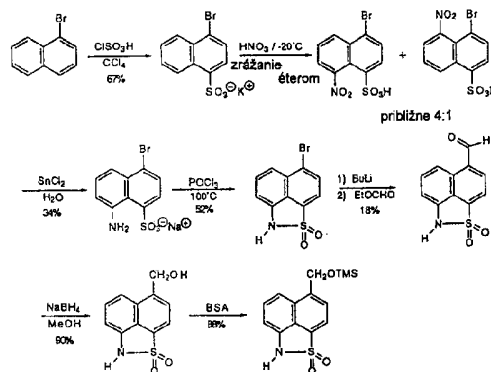
Krok 6: 4-(2-Trimetylsilyloxyetyl)-1,8-naftosultam

N,O-bis-trimetylsilylacetamid (0,31 ml, 1,25 mmol) bol pridaný k roztoku 4-(2-hydroxyetyl)-1,8-naftosultamu (0,125 g, 0,50 mmol) v tetrahydrofuráne (1 ml). Po 1 hodine bola zmes odparená a zvyšok bol rozpustený v metylénchloride (2 ml) a filtrovaný cez silikagél (2,5 g). Silikagél bol eluovaný metylénchloridom (50 ml), rozpúšťadlo bolo odparené a zvyšok bol lyofilizovaný z benzénu (3 ml) za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako oleja (0,16 g, kvant).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0,035 (s, TMS), 3,37 (t, CH_2Ar), 3,94 (t, $\text{CH}_2\text{O}(\text{TMS})$), 6,95 (d, ArH), 7,56 (dd, ArH), 7,64 (d, ArH), 7,71 (d, ArH) a 7,92 (d, ArH).

Příklad 4

Syntéza 4-(trimetylsilyloxyetyl)-1,8-naftosultamu



Krok 1: 1-Bróm-4-naftalénsulfonát draselný

Roztok 1-brómnafalénu (19 ml, 137 mmol) v chloride uhličitom (24 ml) bol ochladený v ľadovom kúpeli pod dusíkom. Po kvapkách bola v priebehu 20 minút pridaná kyselina chlór-sulfónová (9,1 ml, 137 mmol). Po ďalších 5 minútach bola ťažká divá suspenzia odstránená z ľadového kúpeľa a bola miešaná pri teplote miestnosti 16 hodín za získania sivej pasty. Zmes bola rozdelená medzi metylénchlorid (100 ml) a vodu (300 ml). Vodná vrstva bola zalkalizovaná uhličitanom draselným a získaná suspenzia bola prefiltrovaná. Zhromaždená tuhá látka bola premytá metylénchloridom (50 ml) a vodou (50 ml) a sušená vo vákuu za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako bielej tuhej látky (30 g, 67 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 7,61 (m, ArH), 7,65 (m, ArH), 7,82 (m, 2ArH), 8,14 (dd, ArH) a 8,90 (dd, ArH).

Krok 2: Kyselina 1-bróm-5-nitro-4-naftalénsulfónová

1-Bróm-4-naftalénsulfonát draselný (1,38 g, 4,24 mmol) bol po častiach v priebehu 20 minút pridávaný k 90 % kyseline dusičnej (2 ml), ktorá bola chladená v kúpeli metanol/ľad na približne -15°C . Po 1,5 hodine bola zmes umiestnená na 20 hodín do chladničky. Bol pridaný dietyléter (20 ml) a vyzrážaná tuhá látka bola odfiltrovaná, premytá éterom (100 ml) a izopropanolom (20 ml) a sušená v prúde dusíka za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako zmes 4 : 1 izomérov 5- a 8-nitro (1,25 g).

^1H NMR (D_2O , 500 MHz): δ 7,70 (dd, ArH), 8,09 (d, ArH), 8,20 (d, ArH), 8,21 (dd, ArH) a 8,63 (d, ArH).

Krok 3: 1-Bróm-5-amino-4-naftalénsulfonát sodný

1-Bróm-5-nitro-4-naftalénsulfonát (1 g, 3,01 mmol) a dihydrát chloridu cínu (1,83 g, 8,1 mmol) boli suspendované v zmesi voda (10 ml) a etanol (10 ml). Získaná zmes bola zahrievaná 3 hodiny v olejovom kúpeli na 100 °C. Zmes bola ochladená na teplotu miestnosti a prefiltrovaná. Zhromaždená tuhá látka bola suspendovaná vo vode (20 ml) a zmes bola zalkalizovaná uhlíčanom sodným a potom nanesená na kolónu živice CG-161 amberchróm (3 x 9 cm). Kolóna bola premytá vodou (300 ml) a eluovaná 2,5 % MeCN/H₂O, za zhromažďovania frakcií po 12 ml. Frakcie 17 až 19 boli spojené a odparené za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako tuhej látky (0,33 g). ¹H NMR (D₂O, 500 MHz): δ 7,07 (dd, ArH), 7,49 (t, ArH), 7,83 (d, ArH), 7,85 (dd, ArH) a 8,08 (d, ArH).

Krok 4: 4-Bróm-1,8-naftosultam

1-Bróm-5-amino-4-naftalénsulfonát sodný (1,2 g, 3,70 mmol) bol suspendovaný v oxidochloride fosforečnom (10 ml, 107 mmol) a zmes bola varená pod spätným chladičom 1 hodinu za získania riedkej suspenzie. Zmes bola ochladená na teplotu miestnosti a bola pridaná k ľadu (100 ml). Zrazenina bola oddelená a premytá vodou (20 ml) a potom sušená vo vákuu (0,675 g). Z filtrátu bol získaný druhý podiel (0,186 g). Spojené tuhé podiely boli rozpustené v 5 % metanole v metylénchloride a boli umiestnené na kolónu silikagélú (29 x 3,5 cm, príprava a elúcia 5 % metanolom v metylénchloride), za zhromažďovania frakcií po 8 ml. Frakcie 27 až 39 boli spojené a odparené za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako tuhej látky (0,55 g). ¹H NMR (0,14 ml CDCl₃ a 0,01 CD₃OD, 500 MHz): δ 6,89 (d, ArH), 7,58 (dd, ArH), 7,68 (d, ArH), 7,73 (d, ArH) a 7,95 (d, ArH).

Krok 5: 4-Formyl-1,8-naftosultam

Roztok 4-bróm-1,8-naftosultamu (0,24 g, 0,845 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (5 ml) bol ochladený v kúpeli suchý ľad/acetón pod dusíkom. Bolo pridané n-butyllítium (1,32 ml 1,6M roztok v hexánoch, 2,11 mmol) a zmes bola miešaná 5 minút. Potom bol pridaný etylformiát (1 ml, 12,4 mmol) a po ďalších 5 minútach 2N vodná kyselina chlorovodíková (3 ml). Banka bola z kúpeľa vybratá a žltý roztok bol rozdelený medzi etylacetát (30 ml) a vodu (30 ml). Etylacetátová vrstva bola premytá nasýteným vodným chloridom sodným (20 ml), sušená nad síranom hořečnatým, filtrovaná a odparená. Zvyšný olej bol čistený na preparatívnych doskách silikagélú (3 x 100 µm/vyvíjanie a elúcia 5 % metanol/metylénchlorid) za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako červenej tuhej látky (0,035 g). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,09 (d, ArH), 7,78 (dd, ArH), 8,12 (d, ArH), 8,30 (d, ArH), 8,70 (d, ArH) a 10,5 (s, CHO).

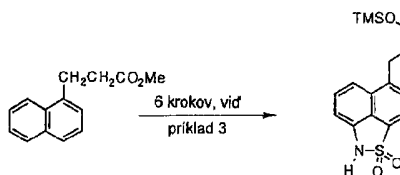
Krok 6: 4-(Hydroxymetyl)-1,8-naftosultam

Roztok 4-formyl-1,8-naftosultamu (0,035 g, 0,15 mmol) v bezvodom metanole (1 ml) bol ochladený na ľadovom kúpeli pod dusíkom. Bol pridaný borohydrid sodný (0,011 g, 0,3 mmol) a roztok bol miešaný 30 minút. Zmes bola rozdelená medzi metylénchlorid (10 ml) a 0,2N vodnú kyselinu chlorovodíkovú (10 ml). Vodná vrstva bola extrahovaná 5 % metanolom v metylénchloride (2 x 10 ml) a spojené organické vrstvy boli odparené za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako žltej tuhej látky (0,032 g). ¹H NMR (0,14 ml CDCl₃ a 0,01 ml CD₃OD, 500 MHz): δ 5,13 (s, CH₂OH), 6,85 (d, ArH), 7,50 (dd, ArH), 7,57 (d, ArH), 7,82 (d, ArH) a 7,88 (d, ArH).

Krok 7: 4-(Trimetylsilyloxymetyl)-1,8-naftosultam

Roztok 4-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultamu (0,032 g, 0,136 mmol) v tetrahydrofuráne (0,5 ml) bol zmiešaný s N,O-bis(trimetylsilyl)acetamidom (0,084 ml, 0,34 mmol). Zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 45 minút a potom odparená. Zvyšný olej bol rozpustený v metylénchloride (1 ml) a bol filtrovaný cez silikagél 60 (1 g), s elúciou ďalším metylénchloridom (50 ml). Rozpúšťadlo bolo odparené vo vákuu a zvyšok bol lyofilizovaný z benzénu (3 ml) za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako bielej tuhej látky (0,037 g).

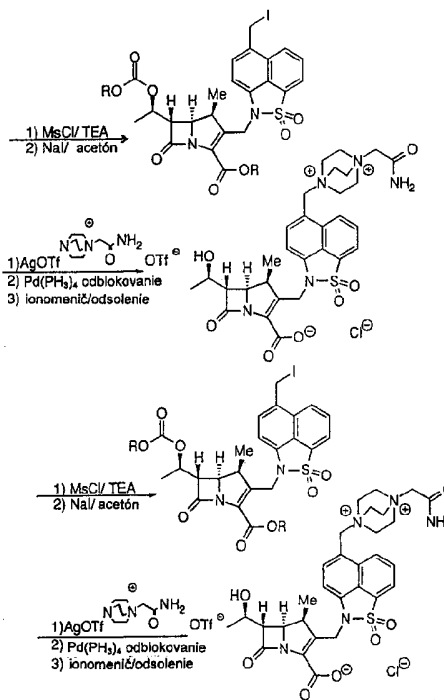
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,23 (s, SiMe₃), 6,78 (brs, NH), 5,23 (s, CH₂), 6,97 (d, ArH), 7,58 (dd, ArH), 7,64 (d, ArH), 7,90 (d, ArH) a 7,97 (d, ArH).

Príklad 5**Syntéza 4-(3-trimetylsilyloxyprop-1-yl)-1,8-naftosultamu****Kroky 1 až 6: Syntéza 4-(3-trimetylsilyloxyprop-1-yl)-1,8-naftosultamu**

Substitúciou metyl-1-naftalénpropionátu za metyl-1-naftalénacetát v postupe z príkladu 3 na prípravu východiskových zlúčenín sa pripraví 4-(3-trimetylsilyloxyprop-1-yl)-1,8-naftosultam.

Príklady na prípravu zlúčenín podľa vynálezu**Príklad 1**

Syntéza chloridu (1S,5R,6S)-2-(5-(((karbamoylmetyl)-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]okt-1-yl)metyl)-(1,8-naftosultam)-metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



Krok 1: Alyl-(1S,5R,6S)-2-(5-trimetylsilyloxymetyl-1,8-naftosultam)-metyl-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

K roztoku alyl (1S,5R,6S)-2-hydroxymetyl-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu (0,09 g, 0,246 mmol), 5-(trimetylsilyloxymetyl)-1,8-naftosultamu (0,076 g, 0,246 mmol) a trifenyfosfinu (0,097 g, 0,369 mmol) v tetrahydrofuráne (1,5 ml), ochladenému v ľadovom kúpeli, bol pridaný dietylazo-dikarboxylát (DEAD) (0,058 ml, 0,369 mmol). Po 25 minútach bola zmes rozdelená medzi etylacetát (20 ml) a vodu (20 ml). Vodná vrstva bola extrahovaná etylacetátom (10 ml) a spojené etylacetátové vrstvy boli premyté nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (20 ml), sušené síranom horečnatým, filtrované a odparené. Zvyšný olej bol čistený preparatívnou tenkovrstvou chromatografiou (3 x 1000 µm dosky silikagelu, vyvíjanie/elúcia 5 % EtOAc/CH₂Cl₂) za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako oleja (0,134 g).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,18 (s, TMS), 1,31 (d, 1-CH₃), 1,46 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3,38 (dq, H-1), 3,45 (dd, H-6), 4,17 (dd, H-5), 4,60 a 4,89 (2 m's, 2CH₂vinyl), 5,07 (s, CH₂O), 5,13 (dq, H-8), 5,26, 5,34, 5,36 a 5,53 (4m's, 4 vinyl H's), 4,68 a 5,39 (2d's, CH₂N), 5,91 a 6,05 (2m's, 2CH₂vinyl), 6,67 (d, ArH), 7,49 (d, ArH), 7,83 (dd, ArH), 8,02 (d, ArH) a 8,33 (d, ArH).

Krok 2: Alyl-(1S,5R,6S)-2-(5-(hydroxymetyl-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

K roztoku alyl (1S,5R,6S)-2-(5-trimetylsilyloxymetyl-1,8-naftosultam)metyl-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu (0,068 g, 0,104 mmol) v zmesi tetrahydrofuránu (1 ml) a vody (0,5 ml), bola pridaná 1N vodná kyselina trifluórmétánsulfónová (0,02 ml, 0,02 mmol). Po 5 minútach bola zmes rozdelená medzi metylénchlorid (5 ml) a 5 % vodný hydrogenuhličitan sodný (5 ml). Vodná vrstva bola extrahovaná metylénchloridom (5 ml) a spojené metylénchloridové vrstvy boli sušené síranom horečnatým, filtrované a odparené za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako oleja (0,06 g, kvant.).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,31 (d, 1-CH₃), 1,45 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3,38 (dq, H-1), 3,45 (dd, H-6), 4,16 (dd, H-5), 4,59 a 4,89 (2m's, 2CH₂vinyl), 5,08 (m, CH₂O), 5,13 (dq, H-8), 5,26, 5,34, 5,36 a 5,53 (4m's, 4 vinyl H's), 4,68 a 5,41 (2d's, CH₂N), 5,91 a 6,05 (2m's, 2CH₂vinyl), 6,67 (d, ArH), 7,50 (d, ArH), 7,85 (dd, ArH), 8,03 (d, ArH) a 8,41 (d, ArH).

Krok 3: Alyl-(1S,5R,6S)-2-(5-(jódmetyl-1,8-naftosultam)-metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

K roztoku alyl-(1S,5R,6S)-2-(5-(hydroxymetyl-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu (0,12 g, 0,206 mmol) v dichlórmetáne (4 ml), ochladenému v ľadovom kúpeli pod dusíkom, bol pridaný trietylamin (0,05 ml, 0,361 mmol) a potom metánsulfonylchlorid (0,024 ml, 0,31 mmol). Po 20 minútach bol pridaný ďalší trietylamin (0,025 ml, 0,18 mmol) a metánsulfonylchlorid (0,012 ml, 0,16 mmol). Po ďalších 50 minútach bol pridaný ešte ďalší trietylamin (0,05 ml, 0,36 mmol) a metánsulfonylchlorid (0,024 ml, 0,31 mmol). Po celkom 90 minútach bola zmes rozdelená medzi metylénchlorid (30 ml) a 0,1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou (20 ml). Vrstva metylénchloridu bola premytá vodou (80 ml), sušená síranom horečnatým a odparená. Analýza získaného oleja ¹H NMR ukázala väčšinou chlórmetylový

derivát so stopou očakávaného mesylátu. (TLC 5 % etylacetát/metylénchlorid mesylátu a východiskového alkoholu sú takmer identické, približný R_f 0,2, v prípade chlórmetylového derivátu približne 0,5. Pridavok nadbytočného činidla teda nebol nutný). Olej bol rozpustený v acetóne (3 ml) a potom bol pridaný jodid sodný (0,093 g, 0,618 mmol) a zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 3 hodiny. Reakčná zmes bola rozdelená medzi metylénchlorid (20 ml) a vodu (20 ml), vrstva metylénchloridu bola premytá 5 % vodným NaHSO₃, sušená nad síranom horečnatým, filtrovaná a odparená. Zvyšný olej bol lyofilizovaný z benzénu (3 ml) za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako peny (0,132 g).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,30 (d, 1-CH₃), 1,42 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3,40 (dq, H-1), 3,43 (dd, H-6), 4,18 (dd, H-5), 4,59 a 4,89 (2m's, 2CH₂vinyl), 4,88 (m, CH₂O), 5,15 (dq, H-8), 5,26, 5,34, 5,36 a 5,53 (4m's, 4 vinyl H's), 4,65 a 5,55 (2d's, CH₂N), 5,91 a 6,05 (2m's, 2CH₂vinyl), 6,60 (d, ArH), 7,60 (d, ArH), 7,95 (dd, ArH), 8,03 (d, ArH) a 8,37 (d, ArH).

Krok 4: Chlorid (1S,5R,6S)-2-(5-(((karbamoylmetyl)-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]oktyl-1-yl)metyl)-(1,8-naftosultam)-metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu

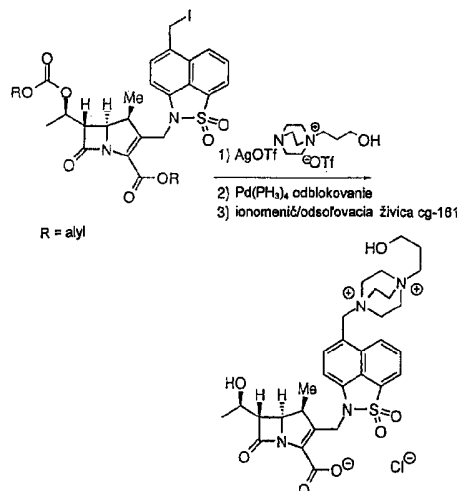
K roztoku alyl-(1S,5R,6S)-2-(5-(jódmetyl-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu (0,025 g, 0,036 mmol) v acetonitrile (0,3 ml) bol pridaný 1-karbamoylmetyl-4-aza-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktántrifluórmétánsulfonát (0,012 g, 0,036 mmol) a trifluórmétánsulfonát strieborný (0,036 ml 1,0M roztoku v acetonitrile, 0,036 mmol). Suspenzia bola miešaná 40 minút pri teplote miestnosti, filtrovaná a odparená. Zvyšný olej bol rozpustený v dimetylformamide (0,5 ml). Roztok bol ochladený v ľadovom kúpeli a bol pridaný 0,5M etylhexanoát sodný v etylacetáte (0,08 ml, 0,04 mmol) a kyselina etylhexánová (0,006 ml, 0,04 mmol). Roztok bol udržiavaný pod dusíkom s použitím ventilu Firestone a bol pridaný trifenyfosfín (0,003 g, 0,012 mmol) a tetrakis(trifenyfosfín)paládium (0,014 g, 0,012 mmol). Po 1 hodine bol pridaný dietyléter (5 ml) a supernatant bol dekantovaný od zrazeniny. Tuhá látka bola premytá dietyléterom (5 ml) a bola sušená pod vákuom. Tuhá látka bola rozpustená v zmesi 1 : 1 acetonitril/voda (3 ml) a bola nanesená na slabo kationovú ionexovú živicu Bio-Rad (3 ml, ionexová živica macroprep cm, sodíkový cyklus). Kolóna bola premytá zmesou 1 : 1 acetonitril/voda (2 ml) a vodou (12 ml). Kolóna bola potom eluovaná 5 % vodným roztokom chloridu sodného a boli zhromažďované frakcie po 3 ml. Frakcie 1 až 5 boli ochladené na ľadovom kúpeli a potom nanesené na živicu amberchróm CG-161 (3 ml). Kolóna bola premytá ľadovou deionizovanou vodou (20 ml) a eluovaná 20 % izopropanolom vo vode, za zhromažďovania 4 ml frakcií. Frakcie 1 až 4 boli spojené a koncentrované na približne 1 ml, ktorý bol lyofilizovaný za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny (0,005 g).

¹H NMR (D₂O, 500 MHz): δ 1,16 (d, 1-CH₃), 1,21 (d, CH₃CHOH), 3,10 (dq, H-1), 3,42 (dd, H-6), 4,03 (dd, H-5), 4,18 (dq, H-8), 4,05 a 4,20 (2m, NCH₂CH₂N), 4,36 (s, CH₂CONH₂), 4,63 a 5,25 (2d's, CH₂N), 5,20 (s, ArCH₂), 6,89 (d, ArH), 7,78 (d, ArH), 7,99 (dd, ArH), 8,13 (d, ArH) a 8,40 (d, ArH).

Príklad 2

Syntéza chloridu (1S,5R,6S)-2-(5-(((3-hydroxyprop-1-yl)-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]oktyl-1-yl)metyl)-(1,8-nafto-

sultam)metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarpapen-2-
-ém-3-karboxylátu

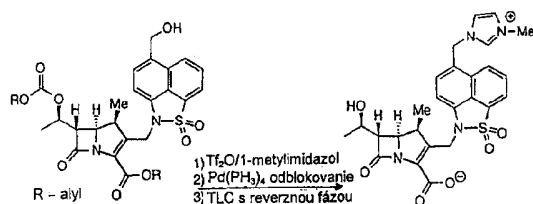


K roztoku allyl (1S,5R,6S)-2-(5-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(allyl-oxylarbyl)oxyetyl]-1-metyl-karpapen-2-ém-3-karboxylátu (0,035 g, 0,051 mmol) v acetonitrile (0,3 ml) bol pridaný 1-(3-hydroxypropyl)-4-aza-1-azoniabicyklo[2.2.2]-oktatrifluórmetánsulfonát (0,018 g, 0,056 mmol) a trifluórmetánsulfonát strieborný (0,05 ml 1,0M roztoku acetonitrilu, 0,05 mmol). Suspenzia bola miešaná 45 minút pri teplote miestnosti a odparená. Zvyšný olej bol rozpustený v dimetylformamide (0,5 ml). Získaný roztok bol ochladený v ľadovom kúpeľi a bol pridaný 0,5M etylhexanoát sodný v etylacetáte (0,08 ml, 0,04 mmol) a kyselina etylhexánová (0,006 ml, 0,04 mmol). Roztok bol umiestnený pod dusík s použitím ventilu Firestone a bol pridaný trifenyľfosfin (0,003 g, 0,012 mmol) a tetrakis(trifenyľfosfin)paládium (0,014 g, 0,012 mmol). Po 1 hodine bol pridaný dietyléter (4 ml) a supernatant bol dekantovaný od zrazeniny. Tuhá látka bola premytá ďalším dietyléterom (4 ml) a bola sušená pod vákuom. Tuhá látka bola rozpustená v zmesi 1 : 1 acetonitril/voda (3 ml) a nanesená na slabú kationovú ionexovú živicu Bio-Rad (3 ml, ionexová živica macroprep cm v sodíkovom cykle). Kolóna bola premytá zmesou 1 : 1 acetonitril/voda (2 ml) a vodou (18 ml). Potom bola kolóna eluovaná 5 % vodným roztokom chloridu sodného a boli zhromažďované frakcie po 3 ml. Frakcie 1 až 4 boli ochladené v ľadovom kúpeľi a potom boli nanesené na živicu amberchróm CG-161 (3 ml). Kolóna bola premytá studenou deionizovanou vodou (20 ml) a eluovaná 20 % izopropanolom vo vode, za zhromažďovania frakcií 5 ml. Frakcie 1 až 4 boli spojené a koncentrované na približne 1 ml, ktorý bol lyofilizovaný za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny (0,006 g).

¹H NMR (D₂O, 500 MHz): δ 1,16 (d, 1-CH₃), 1,21 (d, CH₃CHOH), 2,00 (m, ArCH₂CH₂CH₂OH), 3,11 (dq, H-1), 3,42 (dd, H-6), 3,62 a 3,65 (m, ArCH₂CH₂CH₂OH), 3,93 a 4,05 (2m, NCH₂CH₂N), 4,05 (dd, H-5), 4,17 (dq, H-8), 4,36 (s, CH₂CONH₂), 4,63 a 5,26 (2D's, CH₂N), 5,20 (s, ArCH₂), 6,89 (d, ArH), 7,78 (d, ArH), 7,99 (dd, ArH), 8,15 (d, ArH) a 8,40 (d, ArH).

Príklad 3

Syntéza (1S,5R,6S)-2-(5-((1-metylimidazol-3-ium)metyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarpapen-2-ém-3-karboxylátu

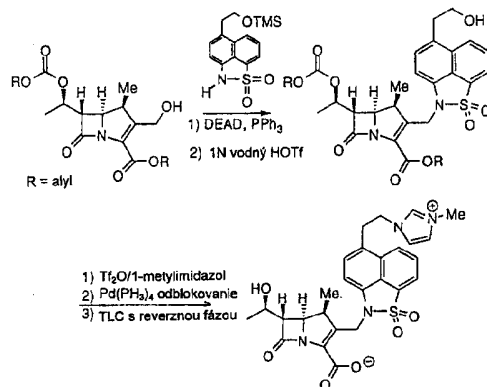


K roztoku allyl (1S,5R,6S)-2-(5-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(allyl-oxylarbyl)oxyetyl]-1-metyl-karpapen-2-ém-3-karboxylátu (0,065 g, 0,11 mmol) v dichlórmetáne (2 ml), ochladenému v kúpeľi suchý ľad/acetón pod dusíkom bol pridaný 1-metylimidazol (0,035 ml, 0,44 mmol) a potom anhydrid kyseliny trifluórmetánsulfónovej (0,038 ml, 0,22 mmol). Po 5 minútach bola banka z kúpeľa vybratá a zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 45 minút. Zmes bola potom rozdelená medzi metylénchlorid (10 ml) a vodu (10 ml). Vrstva metylénchloridu bola premytá vodou (10 ml), sušená nad síranom horečnatým, filtrovaná a odparená. Zvyšný olej (0,08 g) bol rozpustený v metylénchloride (2 ml) a potom bol pridaný 0,5M etylhexanoát sodný v etylacetáte (0,22 ml, 0,11 mmol) a kyselina etylhexánová (0,017 ml, 0,11 mmol). Roztok bol prevrstvený dusíkom s použitím ventilu Firestone a bol pridaný trifenyľfosfin (0,008 g, 0,03 mmol) a tetrakis(trifenyľfosfin)paládium (0,035 g, 0,03 mmol). Po 40 minútach bol metylénchlorid odparený v prúde dusíka a bol pridaný dimetylformamid (1,5 ml). Po ďalších 15 minútach bol pridaný dietyléter (6 ml) a supernatant bol dekantovaný od zrazeniny. Tuhá látka bola premytá ďalším dietyléterom (6 ml) a sušená vo vákuu. Tuhá látka bola čistená na 100 μm doske TLC s reverznou fázou s vyvíjaním 30 % acetonitril/voda a elúciou 80 % acetonitril/voda (25 ml). Eluent bol zriedený vodou (15 ml), premytý hexánmi (25 ml), koncentrovaný na približne 1 ml a lyofilizovaný za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny (0,024 g).

¹H NMR (D₂O, 500 MHz): δ 1,13 (d, 1-CH₃), 1,21 (d, CH₃CHOH), 3,06 (dq, H-1), 3,40 (dd, H-6), 3,78 (s, Im-Me), 4,02 (dd, H-5), 4,17 (dq, H-8), 4,57 a 5,22 (2d's, CH₂N), 5,70 (s, ArCH₂), 6,78 (d, ArH), 7,37 a 7,41 (2m, ImH), 7,59 (d, ArH), 7,83 (t, ArH), 8,05 (d, ArH), 8,14 (d, ArH) a 8,63 (s, ImH).

Príklad 4

Syntéza (1S,5R,6S)-2-(5-(2-(1-metylimidazol-3-ium)etyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarpapen-2-ém-3-karboxylátu



Krok 1: Syntéza alyl (1S,5R,6S)-2-(5-((2-hydroxyetyl)-(1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu

K roztoku alyl (1S,5R,6S)-2-(hydroxymetyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu (0,086 g, 0,235 mmol), 4-((2-trimetylsilyl-oxyetyl)-1,8-naftosultamu (0,08 g, 0,247 mmol) a trifenyfosfinu (0,093 g, 0,353 mmol) v tetrahydrofuráne (1 ml), ochladenému v ľadovom kúpeli bol pridaný dietylazodikarboxylát (0,056 ml, 0,353 mmol). Po 30 minútach bola zmes rozdelená medzi etylacetát (20 ml) a vodu (20 ml). Vodná vrstva bola extrahovaná etylacetátom (10 ml) a spojené etylacetátové vrstvy boli premyté nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (20 ml), sušené nad síranom horečnatým, filtrované a odparené. Zvyšný olej bol čistený preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve (2 x 1000 µm, platne silikagél, vyvíjanie/elúcia 5 % EtOAc/CH₂Cl₂) za poskytnutia oleja (0,074 g, 47 %). Tento olej bol rozpustený v zmesi tetrahydrofuránu (2 ml) a vody (0,5 ml), potom bola pridaná 1N vodná kyselina trifluórmétánsulfónová (0,02 ml, 0,02 mmol). Po 5 minútach bola zmes rozdelená medzi metylénchlorid (20 ml) a 1 % vodný hydrogenuhlíčan (20 ml). Vodná vrstva bola extrahovaná metylénchloridom (5 ml) a spojené metylénchloridové vrstvy boli sušené nad síranom horečnatým, filtrované a odparené. Zvyšok bol lyofilizovaný z benzénu (3 ml) za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako tuhcej látky (0,062 g).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,32 (d, 1-CH₃), 1,46 (d, CH₂CHO(ALLOC)), 3,29 (m, ArCH₂CH₂OH), 3,40 (dq, H-1), 3,45 (dd, H-6), 3,97 (dt, ArCH₂CH₂OH), 4,17 (dd, H-5), 4,59 a 4,88 (2m's, 2CH₂-vinyl), 5,14 (dq, H-8), 5,26, 5,33, 5,35 a 5,53 (4m's, 4 vinyl H's), 4,67 a 5,40 (2d's, CH₂N), 5,91 a 6,05 (2m's, 2CH₂-vinyl), 6,69 (d, ArH), 7,40 (d, ArH), 7,83 (dd, ArH), 8,02 (d, ArH) a 8,28 (d, ArH).

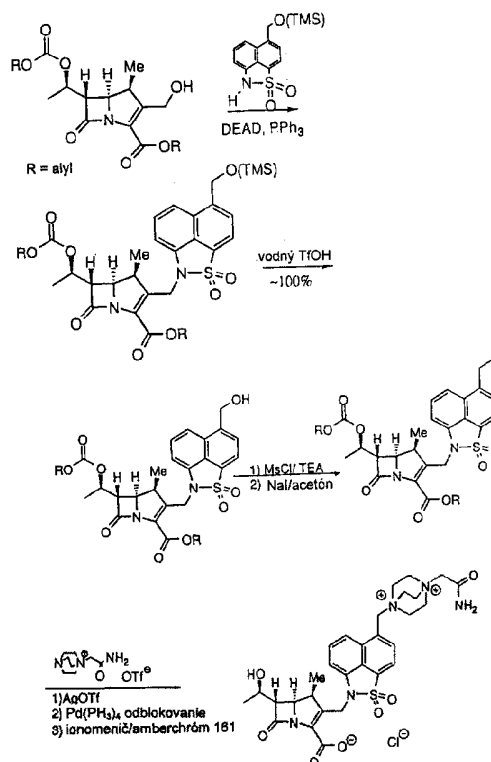
Krok 2: Syntéza (1S,5R,6S)-2-(5-((2-(1-metylimidazol-3-ium)etyl)-(1,8-naftosultam)-metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu

K roztoku alyl (1S,5R,6S)-2-(5-((2-hydroxyetyl)-(1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu (0,03 g, 0,05 mmol) v dichlórmetáne (0,5 ml), chladenému v kúpeli suchý ľad/acetón pod dusíkom bol pridaný 1-metylimidazol (0,032 ml, 0,40 mmol) a potom anhydrid kyseliny trifluórmétánsulfónovej (0,017 ml, 0,10 mmol). Po 5 minútach bola banka z kúpeľa vybratá a miešaná pri teplote miestnosti 20 minút. Zmes bola rozdelená medzi metylénchlorid (20 ml) a vodu (20 ml). Vrstva metylénchloridu bola premytá vodou (100 ml), sušená nad síranom horečnatým, filtrovaná a odparená. Zvyšný olej (0,053 g) bol rozpustený v dimetylformamide (0,7 ml) a bol ochladený v ľadovom kúpeli. Bol pridaný roztok 0,5M etylhexanoátu sodného v etylacetáte (0,11 ml, 0,055 mmol) a kyselina etylhexánová (0,018 ml, 0,11 mmol). Roztok bol prevrstvený dusíkom s použitím ventilu Firestone a bol pridaný trifenyfosfin (0,004 g, 0,0165 mmol) a tetrakis(trifenyfosfin)paládium (0,019 g, 0,0165 mmol). Po 70 minútach bol pridaný dietyléter (5 ml) a supernatant bol dekantovaný od zrazeniny. Tuhá látka bola premytá ďalším dietyléterom (5 ml) a bola sušená vo vákuu. Tuhá fáza bola čistená na 1000 µm doske s reverznou fázou, vyvolaná v ľadovom kúpeli zmesou 30 % acetonitril/voda a eluovaná zmesou 80 % acetonitril/voda (15 ml). Eluent bol zriedený deionizovanou vodou (10 ml), premytý hexánmi (40 ml), odparený na približne 2 ml a lyofilizovaný za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny (0,020 g).

¹H NMR (D₂O, 500 MHz): δ 1,11 (d, 1-CH₃), 1,20 (d, CH₂CHOH), 3,06 (dq, H-1), 3,29 (m, ArCH₂CH₂Q), 3,38 (dd, H-6), 3,60 (s, ImMe), 4,04 (dd, H-5), 4,17 (dq, H-8), 4,38 (m, ArCH-CH₂Q), 4,50 a 5,14 (2d's, CH₂N), 6,56 (d, ArH), 6,96 (d, ArH), 7,15 a 7,20 (2m, ImH), 7,69 (dd, ArH), 7,91 (d, ArH), 7,95 (d, ArH) a 8,15 (s, ImH).

Príklad 5

Syntéza chloridu (1S,5R,6S)-2-(4-(((karbamoylmetyl)-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]-oktyl-1-yl)metyl)-(1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



Krok 1: Alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(trimetylsilyloxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

K roztoku alyl (1S,5R,6S)-2-(hydroxymetyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu (0,037 g, 0,12 mmol), 4-(trimetylsilyloxymetyl)-1,8-naftosultamu (0,049 g, 0,12 mmol) a trifenyfosfinu (0,047 g, 0,18 mmol) v tetrahydrofuráne (0,7 ml), ochladenému v ľadovom kúpeli, bol pridaný dietylazodikarboxylát (0,028 ml, 0,18 mmol). Po 30 minútach bola zmes rozdelená medzi etylacetát (20 ml) a vodu (20 ml). Vodná vrstva bola extrahovaná etylacetátom (10 ml) a spojené etylacetátové vrstvy bola premytá nasýteným vodným chloridom sodným (20 ml), sušená nad síranom horečnatým, filtrovaná a odparená. Zvyšný olej bol čistený preparatívnou chromatografiou na tenkej vrstve silikagél 1000 µm a vyvíjaný/eluovaný 5 % EtOAc/CH₂Cl₂ za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako oleja (0,045 g).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,23 (s, TMS), 1,31 (d, 1-CH-), 1,45 (d, CH₂CHO(ALLOC)), 3,40 (dq, H-1), 3,45 (dd, H-6), 4,16 (dd, H-5), 4,59 a 4,88 (2m's, 2CH₂-vinyl), 5,13 (dq, H-8), 5,22 (s, CH₂O), 5,26, 5,34, 5,35 a 5,53 (4m's, 4 vinyl H's), 4,68 a 5,40 (2d's, CH₂N), 5,91 a 6,05

(2m's, 2CH₂vinyl), 6,72 (m, ArH), 7,53 (m, 1ArH), 7,90 (m, ArH) a 7,98 (d, ArH).

Krok 2: Alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(hydroxymetyl-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

K roztoku alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(trimetylsilyloxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu (0,045 g, 0,069 mmol) v zmesi tetrahydrofuránu (1 ml) a vody (0,5 ml) bola pridaná 1N vodná kyselina trifluórmétánsulfónová (0,01 ml, 0,01 mmol). Po 5 minútach bola zmes rozdelená medzi metylénchlorid (20 ml) a 5 % vodný hydrogenuhlíčan (5 ml). Vodná vrstva bola extrahovaná metylénchloridom (5 ml) a spojené metylénchloridové vrstvy boli sušené nad síranom horečnatým, filtrované a odparené za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako oleja (0,04 g, kvant.).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,30 (d, 1-CH₃), 1,44 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3,39 (dq, H-1), 3,44 (dd, H-6), 4,15 (dd, H-5), 4,58 a 4,88 (2m's, 2CH₂vinyl), 5,13 (dq, H-8), 5,22 (d, CH₂O), 5,25, 5,33, 5,34 a 5,52 (4m's, 4 vinyl H's), 4,67 a 5,40 (2d's, CH₂N), 5,90 a 6,04 (2m's, 2CH₂vinyl), 6,73 (d, ArH), 7,53 (dd, ArH), 7,59 (dd, ArH), 7,88 (d, ArH) a 7,97 (d, ArH).

Krok 3: Alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(jódmetyl-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

K roztoku alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(hydroxymetyl-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu (0,043 g, 0,074 mmol) v dichlórmetáne (1,5 ml), chladenom na ľadovom kúpeli pod dusíkom, bol pridaný trietylamín (0,018 ml, 0,13 mmol) a potom metánsulfonylchlorid (0,009 ml, 0,111 mmol). Po celkom 30 minútach bola zmes rozdelená medzi metylénchlorid (20 ml) a 0,1N vodnú kyselinu chlorovodíkovú (20 ml). Vrstva metylénchloridu bola sušená nad síranom horečnatým, filtrovaná a odparená. Analýza zvyškového oleja ¹H NMR ukázala úplnú premenu na mesylát. Olej bol rozpustený v acetóne (2 ml), potom bol pridaný jodid sodný (0,067 g, 0,444 mmol) a zmes bola miešaná pri teplote miestnosti 75 minút. Reakčná zmes bola rozdelená medzi metylénchlorid (20 ml) a vodu (20 ml). Vrstva metylénchloridu bola premytá 5 % vodným NaHSO₃ (20 ml), sušená nad síranom horečnatým, prefiltrovaná a odparená. Zvyšný olej bol lyofilizovaný z benzénu (3 ml) za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako peny (0,039 g).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,31 (d, 1-CH₃), 1,46 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3,40 (dq, H-1), 3,46 (dd, H-6), 4,17 (dd, H-5), 4,59 a 4,89 (2m's, 2CH₂vinyl), 4,90 (m, CH₂I), 5,14 (dq, H-8), 5,26, 5,34, 5,36 a 5,53 (4m's, 4 vinyl H's), 4,67 a 5,42 (2d's, CH₂N), 5,91 a 6,05 (2m's, 2CH₂vinyl), 6,74 (m, ArH), 7,65 (m, 2ArH), 7,81 (d, ArH) a 7,87 (d, ArH).

Krok 4: Chlorid (1S,5R,6S)-2-(4-(((karbamoylmetyl)-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]-oktyl-1-yl)metyl)-(1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu

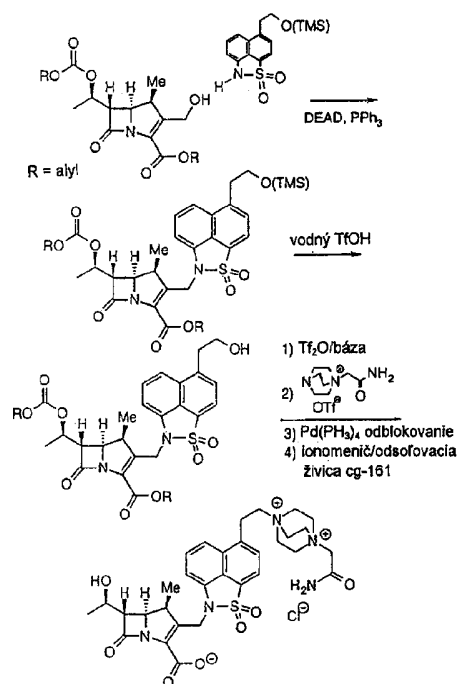
K roztoku alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(jódmetyl-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu (0,039 g, 0,056 mmol) v acetonitrile (0,5 ml) bol pridaný 1-karbamoylmetyl-4-aza-1-azonia-bicyklo[2.2.2]-oktántrifluórmétánsulfonát (0,022 g, 0,0676 mmol) a trifluórmétán-sulfonát strieborný (0,056 ml, 1,0M roztok v acetonitrile, 0,056 mmol). Suspenzia bola miešaná 1 hodinu pri teplote miestnosti, potom bola filtro-

vaná a rozpúšťadlo bolo odparené vo vákuu. Zvyšný olej bol rozpustený v dimetylformamide (0,9 ml) a roztok bol ochladený v ľadovom kúpeli za prídavku 0,5M etylhexanoátu sodného v etylacetáte (0,12 ml, 0,062 mmol) a kyseliny etylhexánovej (0,01 ml, 0,062 mmol). Roztok bol prevrstvený dusíkom s použitím ventilu Firestone a bol pridaný trifenyľfosfin (0,0044 g, 0,017 mmol) a tetrakis(trifenyľfosfin)paládium (0,02 g, 0,017 mmol). Po 1 hodine bol pridaný dietyléter (25 ml) a supernatant bol dekantovaný od zrazeniny. Tuhá fáza bola premytá ďalším dietyléterom (25 ml) a sušená vo vákuu. Spojené éterové vrstvy boli extrahované vodou (10 ml) a vodná vrstva bola nanesená na slabú kationovú ionexovú živicu Bio-Rad (2,5 ml, macroprep CM, sodíkový cyklus). Tuhá fáza bola rozpustená v 1 : 1 acetonitril/voda (2 ml) a bola tiež nanesená na ionexovú živicu. Kolóna bola premytá zmesou 1 : 1 acetonitril/voda (10 ml) a vodou (50 ml). Kolóna bola potom eluovaná 5 % vodným roztokom chloridu sodného a boli zhromažďované frakcie po 8 ml. Frakcie 1 až 6 boli ochladené v ľadovom kúpeli a potom boli nanesené na živicu amberchróm CG-161 (3 ml). Kolóna bola premytá ľadovou deionizovanou vodou (50 ml) a eluovaná 20 % izopropanolom vo vode, za zhromažďovania frakcií 3 ml. Frakcie 1 + 2 boli spojené a koncentrované na približne 1 ml, ktorý bol lyofilizovaný za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny (0,01 g).

¹H NMR (D₂O, 500 MHz): δ 1,07 (d, 1-CH₃), 1,22 (d, CH₃CHOH), 2,98 (dq, H-1), 3,37 (dd, H-6), 3,95 (dd, H-5), 4,15 (dq, H-8), 4,15 a 4,22 (2m, NCH₂CH₂N), 4,36 (s, CH₂CONH₂), 4,57 a 5,17 (2d's, CH₂N), 5,34 (s, ArCH₂), 6,89 (d, ArH), 7,72 (m, 2ArH), 8,10 (dd, ArH) a 8,16 (d, ArH).

Príklad 6

Syntéza chloridu (1S,5R,6S)-2-(4-2-(((karbamoylmetyl)-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]-oktyl-1-yl)metyl)-(1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



Krok 1: Syntéza alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(trimetylsilyloxyetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu

K roztoku alyl (1S,5R,6S)-2-(hydroxymetyl-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu (0,086 g, 0,235 mmol) 4-(2-(trimetylsilyloxyetyl)-1,8-naftosultam) (0,08 g, 0,247 mmol) a trifenyfosfinu (0,093 g, 0,353 mmol) v tetrahydrofuráne (1 ml), chladenému v ľadovom kúpeli, bol pridaný dietylazodikarboxylát (0,056 ml, 0,353 mmol). Po 30 minútach bola zmes rozdelená medzi etylacetát (20 ml) a vodu (20 ml). Vodná vrstva bola extrahovaná etylacetátom (10 ml) a spojené organické vrstvy boli premyté nasýteným vodným chloridom sodným (30 ml), sušené nad síranom horečnatým, filtrované a odparené. Zvyšný olej bol čistený preparatívnu tenkovrstvovou chromatografiou (2 x 1000 µm dosky silikagél, vyvíjanie/elúcia 5 % AtOAc/CH₂Cl₂) za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako oleja (0,105 g).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0,04 (s, TMS), 1,31 (d, 1-CH₃), 1,45 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3,36 (t, ArCH₂CH₂O(TMS)), 3,40 (dq, H-1), 3,45 (dd, H-6), 3,93 (t, ArCH₂CH₂O(TMS)), 4,16 (dd, H-5), 4,60 a 4,89 (2m's, 2CH₂vinyl), 5,14 (dq, H-8), 5,26, 5,34, 5,36 a 5,53 (4m's, 4 vinyl H's), 4,69 a 5,40 (2d's, CH₂N), 5,91 a 6,05 (2m's, 2CH₂vinyl), 6,72 (d, ArH), 7,52 (t, ArH), 7,63 (d, ArH), 7,64 (d, ArH), a 7,93 (d, ArH).

Krok 2: Alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(hydroxyetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

K roztoku alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(trimetylsilyloxyetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu (0,105 g, 0,157 mmol) v zmesi tetrahydrofuránu (2 ml) a vody (0,5 ml) bola pridaná 1N vodná kyselina trifluórmétánsulfónová (0,02 ml, 0,02 mmol). Po 5 minútach bola zmes rozdelená medzi metylénchlorid (20 ml) a 5 % vodný hydrogenuhličitán (20 ml). Vodná vrstva bola extrahovaná metylénchloridom (5 ml) a spojené metylénchloridové vrstvy boli sušené nad síranom horečnatým, filtrované a odparené za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny ako oleja (0,096 g, kvant.).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,31 (d, 1-CH₃), 1,45 (d, CH₃CHO(ALLOC)), 3,41 (t, ArCH₂CH₂OH), 3,41 (dq, H-1), 3,45 (dd, H-6), 4,04 (dt, ArCH₂CH₂O(TMS)), 4,16 (dd, H-5), 4,59 a 4,89 (2m's, 2CH₂vinyl), 5,14 (dq, H-8), 5,26, 5,33, 5,35 a 5,53 (4m's, 4 vinyl H's), 4,69 a 5,41 (2d's, CH₂N), 5,91 a 6,05 (2m's, 2CH₂vinyl), 6,73 (d, ArH), 7,54 (dd, ArH), 7,63 (d, ArH), 7,68 (d, ArH) a 7,95 (d, ArH).

Krok 3: Chlorid (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(((karbamoylmetyl)-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]oktyl-1-yl))etyl)-(1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

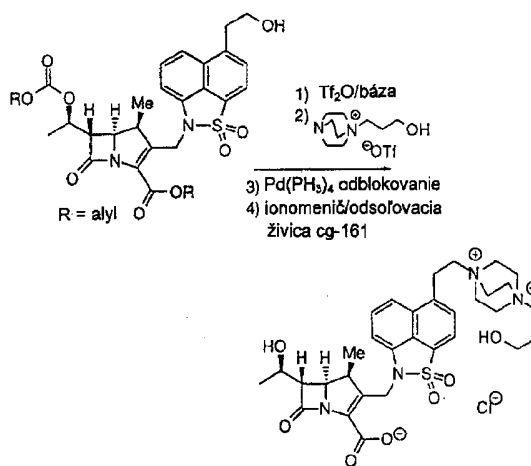
K roztoku alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(hydroxyetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu (0,25 g, 0,419 mmol) v dichlórmetáne (8 ml) chladenému v kúpeli metanol/ľad (-15 °C) pod dusíkom bol pridaný 2,6-lutidín (0,147 ml, 1,26 mmol) a potom anhydrid kyseliny trifluórmétán-sulfónovej (Tf₂O) (0,106 ml, 0,629 mmol). Po 30 minútach bola zmes rozdelená medzi metylénchlorid (80 ml) a 0,05N vodnou kyselinou chlorovodíkovou (80 ml). Vrstva metylénchloridu bola premytá vodou (80 ml), sušená nad síranom horečnatým a filtrovaná do banky s obsahom roztoku 1-karbamoylmetyl-4-aza-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktántrifluórmétánsulfonátu (0,147 g, 0,461 mmol) v acetonitrile (4 ml). Zmes bola koncentrovaná vo vákuu za poskytnutia viskózneho oleja (cca 1 ml). Po 30 minútach bol pridaný ďalší 1-karbamoyl-

metyl-4-aza-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktántrifluórmétánsulfonát (0,015 g, 0,047 mmol) a zmes bola zriedená dimetylformamidom (5 ml). Roztok bol ochladený v ľadovom kúpeli a bol pridaný etylhexanoát sodný 0,5M v etylacetáte (0,84 ml, 0,419 mmol) a kyselina etylhexánová (0,067 ml, 0,419 mmol). Roztok bol prevrstvený dusíkom s použitím ventilu Firestone a bol pridaný trifenyfosfin (0,033 g, 0,126 mmol) a tetrakis(trifenyfosfin)paládium (0,146 g, 0,126 mmol). Po 1 hodine bol pridaný dietyléter (50 ml) a supernatant bol dekantovaný od zrazeniny. Tuhá látka bola premytá ďalším dietyléterom (50 ml) a bola sušená vo vákuu. Tuhá látka bola rozpustená v zmesi 1 : 1 acetonitril/voda (5 ml) a nanesená na slabú kationovú ionexovú živicu Bio-Rad (21 ml, 2,75 x 4 cm, macroprep cm v sodíkovom cykle). Kolóna bola premytá zmesou 1 : 1 acetonitril/voda (20 ml) a vodou (100 ml). Kolóna bola potom eluovaná 5 % vodným roztokom chloridu sodného a boli zhromažďované frakcie po 8 ml. Frakcie 4 až 36 boli ochladené v ľadovom kúpeli a potom nanesené na živicu amberchróm CG-161 (30 ml, 8 x 2,5 cm). Kolóna bola premytá studenou deionizovanou vodou (200 ml) a eluovaná 20 % izopropanolom vo vode, za zhromažďovania 8 ml frakcií. Frakcie 5 až 10 boli spojené a koncentrované na približne 15 ml, a roztok bol lyofilizovaný za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny (0,157 g).

¹H NMR (D₂O, 500 MHz): δ 1,08 (d, 1-CH₃), 1,18 (d, CH₃CHOH), 3,01 (dq, H-1), 3,36 (dd, H-6), 3,67 (m, ArCH₂CH₂Q), 3,93 (m, ArCH₂CH₂Q), 3,93 (dd, H-5), 4,10 (dq, H-8), 4,25 a 4,37 (2m, NCH₂CH₂N), 4,46 (s, CH₂CONH₂), 4,51 a 5,12 (2d's, CH₂N), 6,63 (d, ArH), 7,37 (t, ArH), 7,42 (d, ArH), 7,73 (d, ArH) a 8,00 (d, ArH).

Příklad 7

Syntéza chloridu (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(((3-hydroxyprop-1-yl)-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]oktyl-1-yl))etyl)-(1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



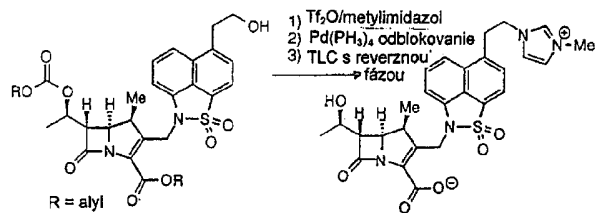
K roztoku alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(hydroxyetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-((alyloxykarbonyl)oxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu (0,29 g, 0,486 mmol) v dichlórmetáne (9 ml), chladenému v kúpeli metanol/ľad (-15 °C) v prúde dusíka bol pridaný 2,6-lutidín (0,17 ml, 1,46 mmol) a potom anhydrid kyseliny tri-fluórmétán-sulfónovej (0,123 ml, 0,729 mmol). Po 30 minútach bola zmes rozdelená medzi metylénchlorid (100 ml) a 0,05N vodnú kyselinu chlorovodíkovú (100 ml). Vrstva metylénchloridu bola premytá vodou (100 ml), sušená nad síranom

horečnatým a filtrovaná do banky, obsahujúcej roztok 1-karbamoylmetyl-4-aza-1-azoniabicyklo[2.2.2]oktántrifluórmetánsulfonátu (0,187 g, 0,461 mmol) v acetonitrile (4 ml). Rozpúšťadla boli odparené vo vákuu za poskytnutia viskózneho oleja (cca 1 ml). Po 30 minútach bola zmes zriedená dimetylformamidom (5 ml) a ochladená v ľadovom kúpeli. Bol pridaný roztok 0,5M etylhexanoátu sodného v etylacetáte (0,84 ml, 0,419 mmol) a kyselina etylhexánová (0,067 ml, 0,419 mmol), roztok bol prevrstvený dusíkom s použitím ventilu Firestone a bol pridaný trifenyfosfín (0,033 g, 0,126 mmol) a tetrakis(trifenyfosfín)paládium (0,146 g, 0,126 mmol). Po 1 hodine bol pridaný dietyléter (50 ml) a supernatant bol dekantovaný od zrazeniny. Tuhá látka bola premytá ďalším dietyléterom (50 ml) a bola sušená vo vákuu. Tuhá látka bola rozpustená v zmesi 1 : 1 acetonitril/voda (5 ml) a bola nanesená na slabú kationovú ionexovú živicu Bio-Rad (21 ml, 2,75 x 4 cm, macroprep cm, sodíkový cyklus). Kolóna bola premytá zmesou 1 : 1 acetonitril/voda (22 ml) a potom vodou (100 ml). Kolóna bola potom eluovaná 5 % vodným chloridom sodným za zhromažďovania frakcií po 8 ml. Frakcie 5 až 30 boli ochladené v ľadovom kúpeli a potom nanesené na kolónu živice amberchróm 161 (30 ml, 8 x 2,5 cm). Kolóna bola premytá studenou deionizovanou vodou (200 ml) a eluovaná 20 % izopropanolom vo vode, za zhromažďovania frakcií po 8 ml. Frakcie 5 až 9 boli spojené a koncentrované na približne 15 ml, ktoré boli lyofilizované za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny (0,18 g).

¹H NMR (D₂O, 500 MHz): δ 0,97 (d, 1-CH₃), 1,14 (d, CH₃CHOH), 2,05 (m, ArCH₂CH₂CH₂OH), 2,89 (dq, H-1), 3,29 (dd, H-6), 3,61 (m, ArCH₂CH₂Q), 3,74 (2m, ArCH₂CH₂CH₂OH), 3,83 (dd, H-5), 3,91 (m, ArCH₂CH₂Q), 4,05 (dq, H-5), 4,13 a 4,24 (2m, NCH₂CH₂N), 4,37 a 5,03 (2d's, CH₂N), 6,47 (d, ArH), 7,19 (t, ArH), 7,29 (d, ArH), 7,67 (d, ArH) a 7,91 (d, ArH).

Príklad 8

Syntéza (1S,5R,6S)-2-(4-(2-((1-metylimidazol-3-ium))etyl)-(1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxy)etyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu

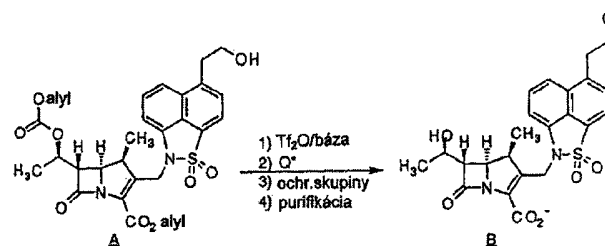


K roztoku alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(2-hydroxyetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxy)etyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu (0,03 g, 0,05 mmol) v dichlórmetáne (0,5 ml), chladenému v kúpeli suchý ľad/acetón v atmosfére dusíka bol pridaný 1-metylimidazol (0,016 ml, 0,20 mmol) a potom anhydrid kyseliny trifluórmetánsulfónovej (0,017 ml, 0,10 mmol). Po 5 minútach bola banka z kúpeľa vybratá a miešaná pri teplote miestnosti 50 minút. Bol pridaný ďalší 1-metylimidazol (0,016 ml, 0,20 mmol) a po 20 minútach bola zmes rozdelená medzi metylénchlorid (20 ml) a vodu (20 ml). Vrstva metylénchloridu bola premytá vodou (100 ml), sušená nad síranom horečnatým, filtrovaná a odparená na olej (0,0436 g). Olej bol rozpustený v dimetylformamide (0,7 ml) a ochladený v ľadovom kúpeli. Bol pridaný roztok 0,5M etylhexanoátu sodného v etylacetáte (0,11 ml, 0,055 mmol) a kyselina etylhexánová (0,018 ml, 0,11 mmol), roztok bol u-

miestnený pod dusík s použitím ventilu Firestone a bol pridaný trifenyfosfín (0,004 g, 0,0165 mmol) a tetrakis(trifenyfosfín)paládium (0,019 g, 0,0165 mmol). Po 70 minútach bol pridaný dietyléter (6 ml) a supernatant bol dekantovaný od zrazeniny. Tuhá látka bola premytá ďalším dietyléterom (6 ml) a sušená pod vákuom. Tuhá látka bola čistená na 1000 µm doske s reverznou fázou, vyvíjaná zmesou 30 % acetonitril/voda a eluovaná zmesou 80 % acetonitril/voda (15 ml). Eluent bol zriedený vodou (15 ml), premytý hexánmi (40 ml), odparený na približne 2 ml a lyofilizovaný za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny (0,017 g).

¹H NMR (D₂O, 500 MHz): δ 1,14 (d, 1-CH₃), 1,22 (d, CH₃CHOH), 3,08 (dq, H-1), 3,40 (dd, H-6), 3,55 (m, ArCH₂CH₂Q), 3,60 (s, ImMr), 4,04 (dd, H-5), 4,18 (dq, H-8), 4,52 (m, ArCH₂CH₂Q), 4,57 a 5,19 (2d's, CH₂N), 6,75 (d, ArH), 7,20 a 7,22 (2m, ImH), 7,24 (d, ArH), 7,39 (t, ArH), 7,47 (d, ArH), 7,93 (d, ArH) a 8,20 (s, ImH).

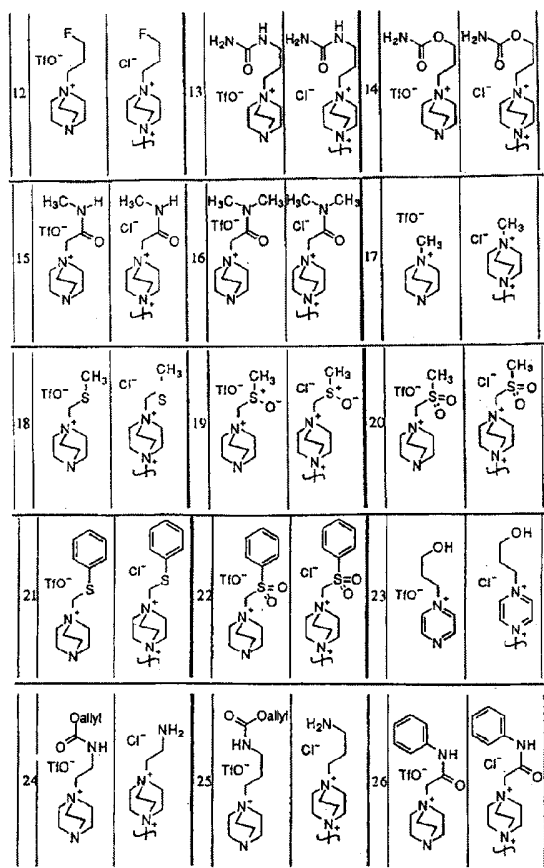
Príklady 9 až 23



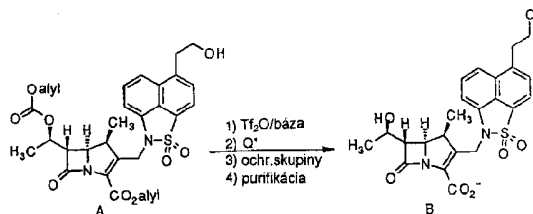
Príslušnou modifikáciou postupu podľa príkladu 7 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-hydroxy)etyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxy)etyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
9	TfO ⁻ OH	Cl ⁻ OH	10	TfO ⁻ S	Cl ⁻ S	11	TfO ⁻ F	Cl ⁻ F

TfO⁻ znamená triflátový anión

Príklady 27 až 32



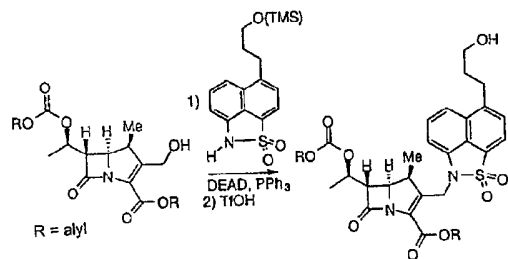
Príslušnou modifikáciou postupu podľa príkladu 8 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-hydroxy)-etyl)-1,8-naftosultam)-metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxy)-etyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
27			28			29		
30			31			32		

Príklad 33

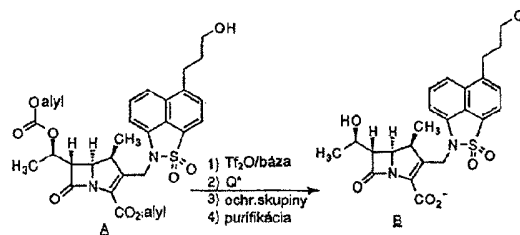
Syntéza medziproduktu, alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(3-(hydroxy)propyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)-oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



Kroky 1 a 2: Alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(3-(hydroxy)propyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

Príslušnou modifikáciou krokov 1 a 2 z príkladu 6 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-(2-hydroxymetyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát so 4-(3-trimetylsilyloxyprop-1-yl)-1,8-naftosultamom za získania alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(3-(hydroxy)propyl)-1,8-naftosultam)-metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)-oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu.

Príklad 34 až 36



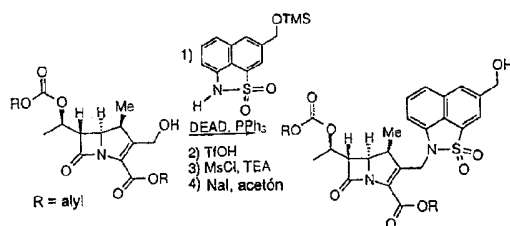
Príslušnou modifikáciou postupov z príkladu 7 a 8 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(3-hydroxy)propyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxy)etyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
34			35			36		

Príklad 37

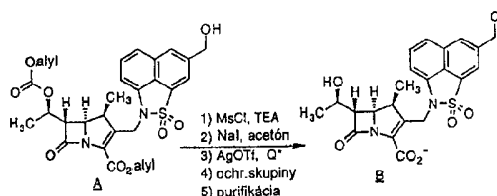
Syntéza medziproduktu, alyl (1S,5R,6S)-2-(3-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



Kroky 1 a 2: Allyl (1S,5R,6S)-2-(3-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(allyl-oxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

Vhodnou modifikáciou krokov 1 a 2 z príkladu 1 reaguje allyl (1S,5R,6S)-2-(hydroxymetyl)-6-[1(R)-(allyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát s 3-(trimetylsilyloxyetyl)-1,8-naftosultamom za získania allyl (1S,5R,6S)-2-[N-(3-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(allyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu.

Príklady 38 až 40

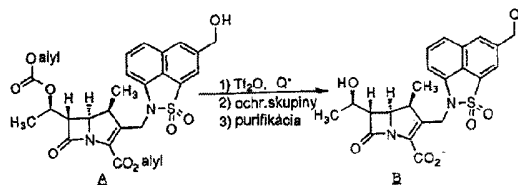


Príslušnou modifikáciou krokov 3 a 4 z príkladu 1 reaguje allyl (1S,5R,6S)-2-[N-(3-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(allyloxykarbonyloxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
38			39			40		

Príklad 41 až 43



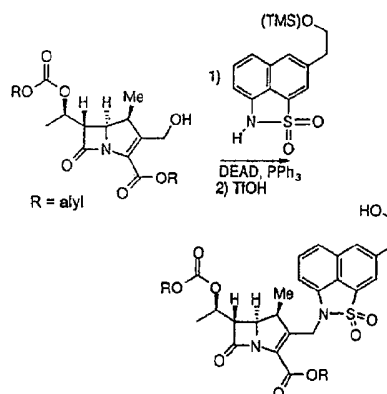
Vhodnou modifikáciou spôsobu podľa príkladu 3 reaguje allyl (1S,5R,6S)-2-[N-(3-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(allyloxykarbonyloxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
41			42			43		

Príklad 44

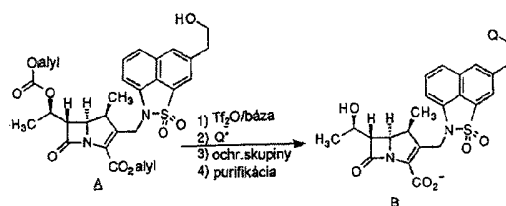
Syntéza medziproduktu, allyl (1S,5R,6S)-2-(3-(2-(hydroxy)etyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(allyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



Kroky 1 a 2: Allyl (1S,5R,6S)-2-(3-(2-(hydroxy)etyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(allyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

Vhodnou modifikáciou krokov 1 a 2 z príkladu 6 reaguje allyl (1S,5R,6S)-2-(hydroxymetyl)-6-[1(R)-(allyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát s 3-(2-trimetylsilyloxyetyl)-1,8-naftosultamom za získania allyl (1S,5R,6S)-2-[N-(3-(2-(hydroxy)etyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(allyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu.

Príklady 45 až 47



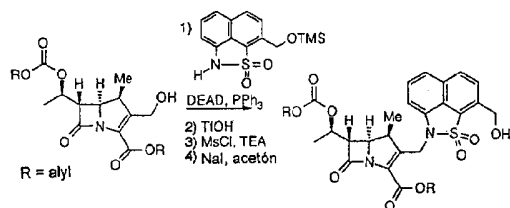
Vhodnou modifikáciou postupov z príkladov 7 a 8 reaguje allyl (1S,5R,6S)-2-[N-(3-(2-(hydroxy)etyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(allyloxykarbonyloxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
45			46			47		

Príklad 48

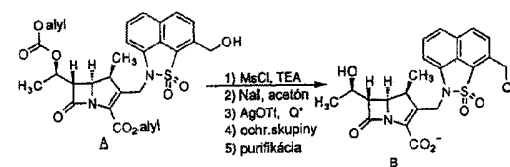
Syntéza medziproduktu, alyl (1S,5R,6S)-2-(2-(hydroxymetyl-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



Kroky 1 a 2: Alyl (1S,5R,6S)-2-(2-(hydroxymetyl-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

Vhodnou modifikáciou krokov 1 a 2 z príkladu 1 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-(hydroxymetyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát s 2-(trimetylsilyloxymetyl)-1,8-naftosultamom za získania alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(2-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu.

Príklady 49 až 51

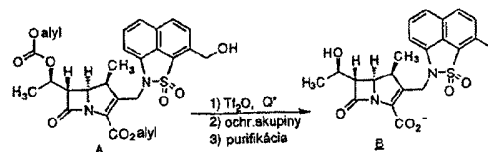


Vhodnou modifikáciou postupov z krokov 3 a 4 príkladu 1 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(2-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
49			50			51		

Príklad 52 až 54



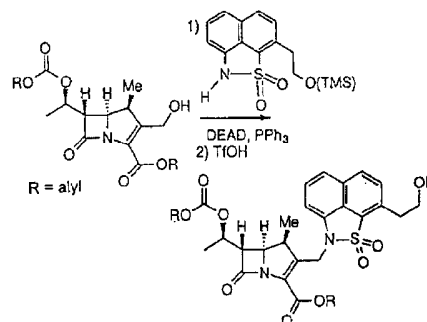
Vhodnou modifikáciou postupov z príkladu 3 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(2-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
52			53			54		

Príklad 55

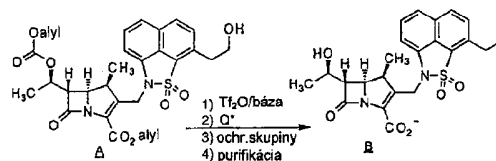
Syntéza medziproduktu, alyl (1S,5R,6S)-2-(2-(2-hydroxyetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



Kroky 1 a 2: Alyl (1S,5R,6S)-2-(2-(2-hydroxyetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

Vhodnou modifikáciou krokov 1 a 2 z príkladu 6 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-(hydroxymetyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát s 2-(2-trimetylsilyloxyetyl)-1,8-naftosultamom za získania alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(2-(2-hydroxyetyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu.

Príklady 56 až 58



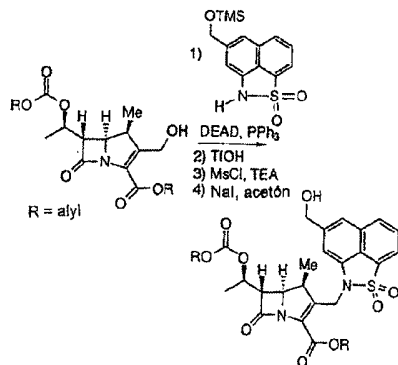
Vhodnou modifikáciou postupov z príkladov 7 a 8 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(2-(2-(hydroxyetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl-oxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
56			57			58		

Príklad 59

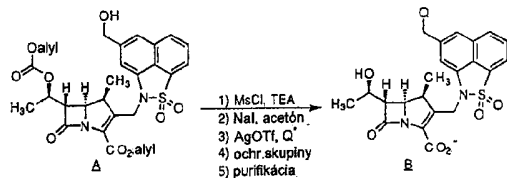
Syntéza medziproduktu, alyl (1S,5R,6S)-2-(6-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl-oxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



Kroky 1 a 2: Alyl (1S,5R,6S)-2-(6-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl-oxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu

Vhodnou modifikáciou krokov 1 a 2 z príkladu 1 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-(hydroxymetyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl-oxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát s 6-(trimetylsilyloxymetyl)-1,8-naftosultamom za získania alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(6-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl-oxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu.

Príklady 60 až 62

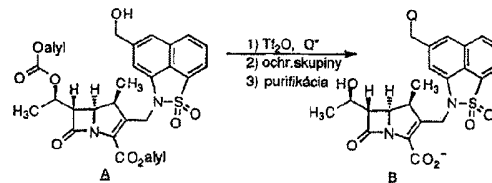


Vhodnou modifikáciou postupov z krokov 3 a 4 príkladu 1 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(6-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl-oxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
60			61			62		

Príklady 63 až 65



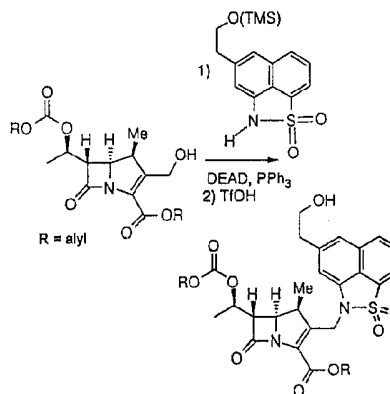
Vhodnou modifikáciou postupov z príkladu 3 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(6-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl-oxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
63			64			65		

Príklad 66

Syntéza medziproduktu, alyl (1S,5R,6S)-2-(6-(2-(hydroxyetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl-oxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu

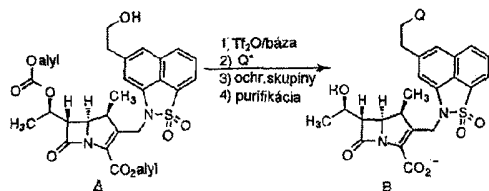


Kroky 1 a 2: Alyl (1S,5R,6S)-2-(6-(2-(hydroxyetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl-oxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu

Vhodnou modifikáciou krokov 1 a 2 z príkladu reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-(hydroxymetyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl-oxyetyl)-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát s 6-(2-trimetylsilyloxyetyl)-1,8-naftosultamom za získania a-

lyl (1S,5R,6S)-2-[N-(6-(2-(hydroxyetyl)-1,8-naftosultam)-metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl]-1-metyl-karbapen-2-ém-3-karboxylátu.

Príklady 67 až 69



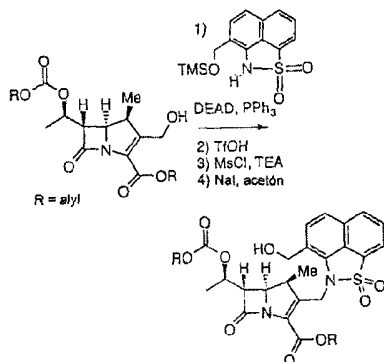
Vhodnou modifikáciou postupov z príkladov 7 a 8 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(6-(2-(hydroxyetyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl]-1-metyl-karbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
67			68			69		

Príklad 70

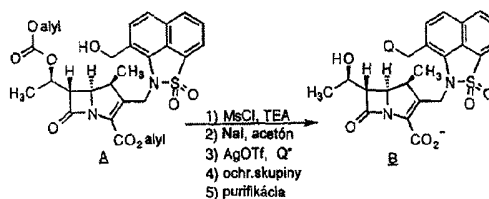
Syntéza medziproduktu, alyl (1S,5R,6S)-2-(7-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



Kroky 1 a 2: Alyl (1S,5R,6S)-2-(7-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

Vhodnou modifikáciou spôsobov z krokov 1 a 2 príkladu 1 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-(7-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát so 7-(trimetylsilyloxymetyl)-1,8-naftosultamom za získania alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(7-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)-metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu.

Príklad 71 až 73

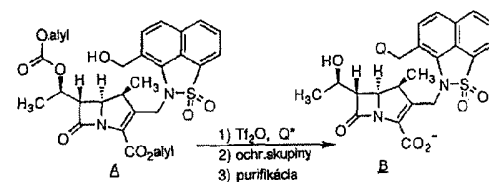


Vhodnou modifikáciou spôsobov z krokov 3 a 4 príkladu 1 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(7-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)-metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
71			72			73		

Príklady 74 až 76



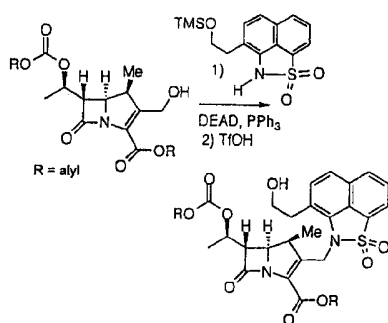
Vhodnou modifikáciou spôsobov z príkladu 3 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(7-(hydroxymetyl)-1,8-naftosultam)-metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
74			75			76		

Príklad 77

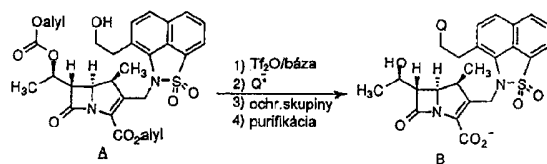
Syntéza medziproduktu, alyl (1S,5R,6S)-2-(7-(2-(hydroxyetyl)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



Kroky 1 a 2: Alyl (1S,5R,6S)-2-(7-(2-(hydroxy)-etyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxy)etyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

Vhodnou modifikáciou spôsobov z krokov 1 a 2 príkladu 6 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-(hydroxymetyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxy)etyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát so 7-(2-trimetylsilyloxy-met-1-yl)-1,8-naftosultamom za získania alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(7-(2-(hydroxy)etyl)-1,8-naftosultam)-metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)-oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu.

Príklady 78 až 80



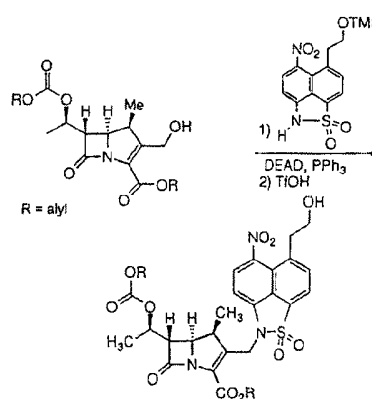
Príslušnou modifikáciou spôsobov podľa príkladu 7 a 8 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(7-(2-(hydroxy)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyloxy)etyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
78			79			80		

Príklad 81

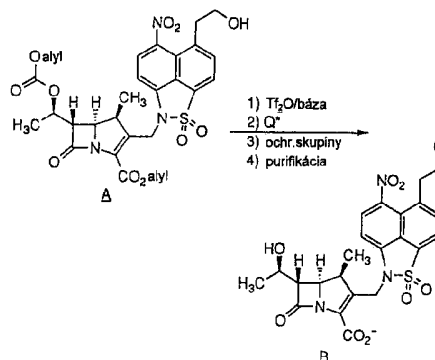
Syntéza medziproduktu, alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(hydroxy)-etyl)-5-nitro-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



Kroky 1 a 2: Alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(hydroxy)-etyl)-5-nitro-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

Vhodnou modifikáciou spôsobov z krokov 1 a 2 príkladu 6 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-(hydroxymetyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát so 4-(2-trimetylsilyloxy-met-1-yl)-5-nitro-1,8-naftosultamom za získania alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-(hydroxy)etyl)-5-nitro-1,8-naftosultam)-metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu.

Príklady 82 až 84



Vhodnou modifikáciou postupov z príkladu 7 a 8 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-(hydroxy)-etyl)-5-nitro-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke.

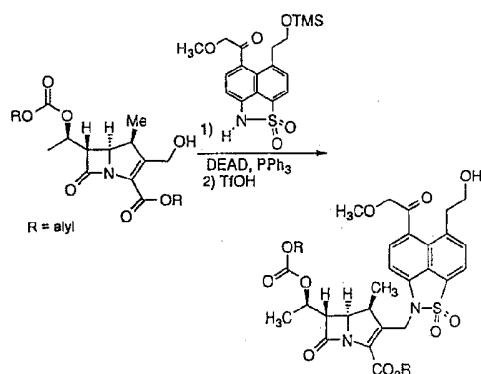
Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
82			83			84		

Príklad 85

Syntéza medziproduktu, alyl (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(hydroxy)-etyl)-5-metoxycetyl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu

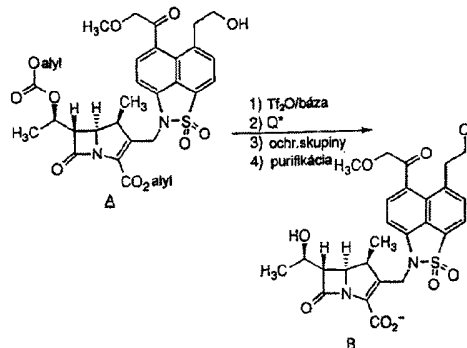
loxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



Kroky 1 a 2: Allyl (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(hydroxy)etyl)-5-metoxyacetyl-1,8-naftosultam)-metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

Vhodnou modifikáciou spôsobov z krokov 1 a 2 príkladu 6 reaguje allyl (1S,5R,6S)-2-(hydroxymetyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát so 4-(2-trimetylsilyloxyet-1-yl)-5-metoxyacetyl-1,8-naftosultamom za získania allyl (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-(hydroxy)etyl)-5-metoxyacetyl-1,8-naftosultam)-metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu.

Príklady 86 až 88



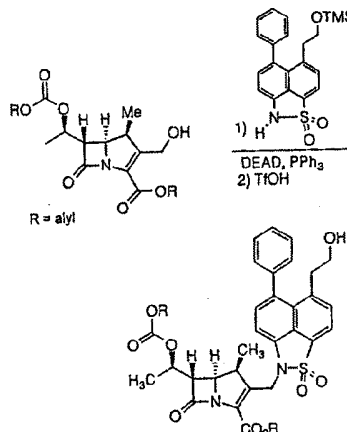
Vhodnou modifikáciu postupov z príkladu 7 a 8 reaguje allyl (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-(hydroxy)etyl)-5-metoxyacetyl-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)-oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
86			87			88		

Príklad 89

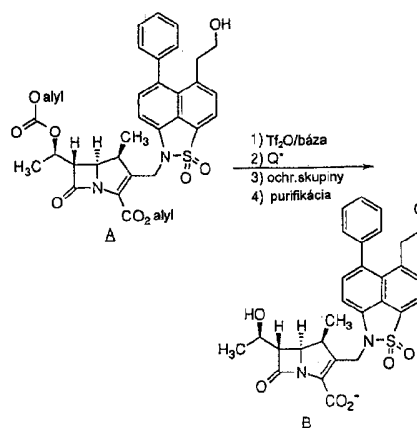
Syntéza medziproduktu, allyl (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(hydroxy)etyl)-5-fenyl-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



Kroky 1 a 2: Allyl (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(hydroxy)etyl)-5-fenyl-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

Vhodnou modifikáciou spôsobov z krokov 1 a 2 príkladu 6 reaguje allyl (1S,5R,6S)-2-(hydroxymetyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát so 4-(2-trimetylsilyloxyet-1-yl)-5-fenyl-1,8-naftosultamom za získania allyl (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-(hydroxy)etyl)-5-fenyl-1,8-naftosultam)-metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu.

Príklady 90 až 92



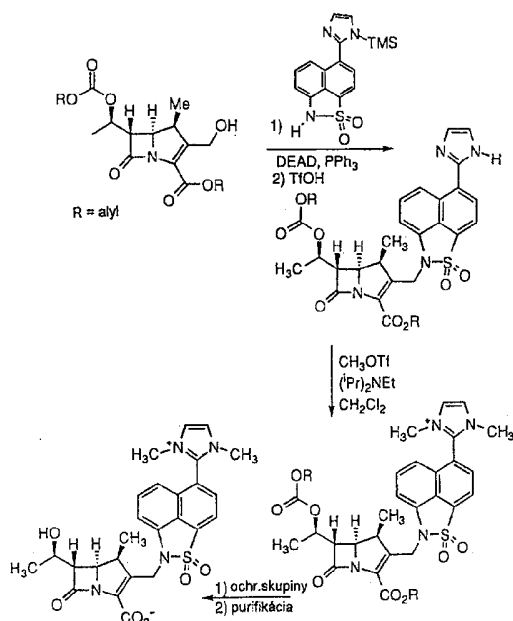
Príslušnou modifikáciu spôsobov z príkladu 7 a 8 reaguje allyl (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(2-(hydroxy)etyl)-5-metoxyacetyl-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)-oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (zlúčenina A) so zlúčeninou Q*, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke za vytvorenia zlúčenín vzorca (B), v ktorých Q je definované v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka

#	Q*	Q	#	Q*	Q	#	Q*	Q
90			91			92		

Príklad 93

Syntéza medziproduktu, alyl (1S,5R,6S)-2-(4-((1,3-dimetyl-imidazol-2-ium)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



Kroky 1 a 2: Alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(imidazol-2-yl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

Vhodnou modifikáciou spôsobov z krokov 1 a 2 príkladu 6 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-(hydroxymetyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát so 4-(imidazol-2-yl)-1,8-naftosultamom za získania alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(imidazol-2-yl)-1,8-naftosultam)-metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu.

Krok 3: Alyl (1S,5R,6S)-2-(4-((1,3-dimetyl-imidazol-2-ium)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát trifluórmetánsulfonát

Alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(imidazol-2-yl)-1,8-naftosultam)-metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát (0,10 mmol) a diizopropyletylamín (0,11 mmol) sa rozpustí v metylénchloride (5 ml) v atmosfére dusíka. Zmes sa schladí v ľadovom kúpeli a zmieša a metyltrifluórmetánsulfonátom (0,21 mmol). Po 30 min. sa zmes vyberie z chladiaceho kúpeľa a nechá sa hriať na teplotu miestnosti. Zmes sa rozdelí medzi metylénchlorid (10 ml) a 0,1N pufer s fosfátom draselným pH 7 (20 ml). Vrstva metylénchloridu sa znova premyje 0,1N puferom s fosfátom draselným pH 7 (20 ml), suší sa nad sí-

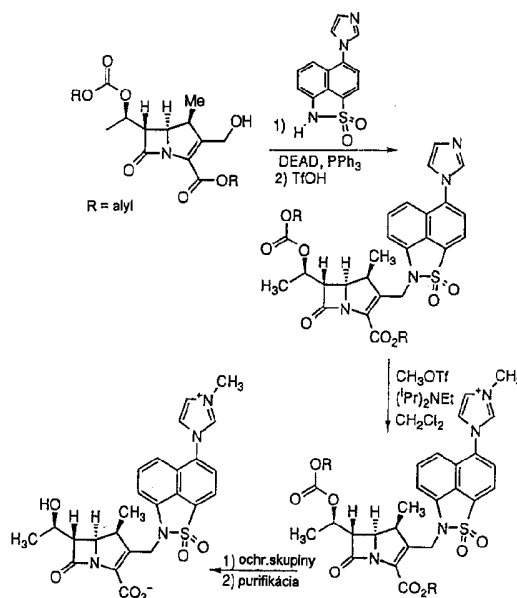
ranom horečnatým, filtruje sa a odparí za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny.

Krok 4: (1S,5R,6S)-2-(4-((1,3-Dimetyl-imidazol-2-ium)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-hydroxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

Surový alyl (1S,5R,6S)-2-(4-((1,3-dimetyl-imidazol-2-ium)-1,8-naftosultam)-metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát trifluórmetánsulfonát z predchádzajúceho kroku sa rozpustí v dimetylformamide (1,5 ml) a ochladí v ľadovom kúpeli. Pridá sa roztok 0,5M etylhexanoátu sodného v etylacetáte (0,22 ml, 0,11 mmol) a kyselina etylhexánová (0,036 ml, 0,22 mmol). Roztok sa prevrství dusíkom s použitím ventilu Firestone a pridá sa trifenyfosfín (0,033 mmol) a tetrakis(trifenyfosfín)paládium (0,033 mmol). Po 70 min. sa pridá dietyléter (10 ml) supernatant sa dekantuje od zrazeniny. Tuhá látka sa premyje ďalším dietyléterom (10 ml) a suší vo vákuu. Tuhá fáza sa čistí na 1000 µm doskách s reverznou fázou, ktoré sa vyvíjajú v ľadovom kúpeli zmesi 30 % acetonitril/voda a eluujú zmesou 80 % acetonitril/voda (15 ml). Eluent sa zriedi dionizovanou vodou (10 ml), premyje hexánmi (40 ml), odparí na približne 2 ml a lyofilizuje za poskytnutia v názve uvedenej zlúčeniny.

Príklad 94

Syntéza alyl (1S,5R,6S)-2-(4-((3-metyl-imidazol-1-ium)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu



Kroky 1 a 2: Alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(imidazol-2-yl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát

Vhodnou modifikáciou spôsobov z krokov 1 a 2 príkladu 6 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-(hydroxymetyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylát so 4-(imidazol-1-yl)-1,8-naftosultamom za získania alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(imidazol-1-yl)-1,8-naftosultam)-metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarbapen-2-ém-3-karboxylátu.

Krok 3: Trifluórmétánsulfonát alyl (1S,5R,6S)-2-(4-((3-metyl-imidazol-1-ium)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarpapen-2-ém-3-karboxylát

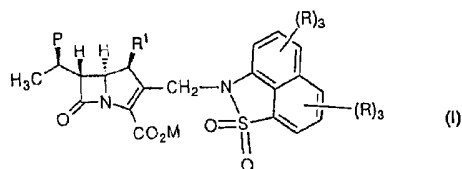
Vhodnou modifikáciou spôsobu z kroku 3 príkladu 93 reaguje alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(imidazol-1-yl)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[(1R)-(alyloxykarbonyloxy)etyl]-1-metylkarpapen-2-ém-3-karboxylát s metyl trifluórmétánsulfonátom za získania v názve uvedenej zlúčeniny

Krok 4: (1S,5R,6S)-2-(4-((3-Metyl-imidazol-1-ium)-1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-hyd-roxyetyl]-1-metylkarpapen-2-ém-3-karboxylát

Vhodnou modifikáciou spôsobov z kroku 4 príkladu 93 sa odstránia ochranné skupiny z alyl (1S,5R,6S)-2-[N-(4-(3-imidazol-1-ium)-1,8-naftosultam)metyl]-6-[1(R)-(alyloxykarbonyl)oxyetyl]-1-metylkarpapen-2-ém-3-karboxylátu, ktorý sa čistí za získania v názve uvedenej zlúčeniny.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Karpapenémové deriváty všeobecného vzorca (I)



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde

R^1 znamená H alebo metyl;

CO_2M znamená karboxylovú kyselinu, karboxylátový anión, farmaceuticky prijateľnú esterovú skupinu vybranú zo skupiny, ktorá obsahuje alkoxyalkyl, alkylkarbonyloxyalkyl, alkoxykarbonyloxyalkyl, cykloalkoxyalkyl, alkenyloxyalkyl, aryloxyalkyl, alkoxyaryl, alkyltioalkyl, cykloalkyltioalkyl, alkenyltioalkyl, aryltioalkyl a alkyltioaryl, pričom tieto skupiny sú voliteľne substituované acylovou alebo halogénovou skupinou; alebo karboxylovú kyselinu chránenú ochrannou skupinou;

P znamená atóm vodíka, hydroxyl alebo hydroxyl chránený ochrannou skupinou hydroxylovej skupiny;

každá skupina R je nezávisle zvolená zo skupiny, ktorá obsahuje R^* , -Q, atóm vodíka, halogén, -CN, -NO₂, -NR^aR^b, -OR^c, -SR^c, -C(O)NR^aR^b, -C(O)OR^h, -S(O)R^c, -SO₂R^c, -SO₂NR^aR^b, -NR^aSO₂R^b, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aCO₂R^h, -OCO₂R^h, NR^aC(O)R^b, -C₁₋₆ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^d a -C₃₋₇ cykloalkyl, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^d;

s podmienkou, že je prítomná aspoň jedna skupina R, ktorá obsahuje aspoň jeden kladný náboj;

každá skupina R^a, R^b a R^c nezávisle znamená atóm vodíka, -R^{*}, -C₁₋₆ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^d alebo -C₃₋₇ cykloalkyl, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^d;

alebo R^a a R^b spolu s medziľahlými atómami znamenajú 4 až 6 členný nasýtený kruh prípadne prerušený jednou alebo viacerými skupinami O, S, NR^a, kde R^c je definované skôr, alebo -C(O)-, kde uvedený kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^d;

alebo R^b a R^c spolu s akýmkoľvek medziľahlými atómami znamenajú 4 až 6 členný nasýtený kruh, prípadne prerušený jednou až tromi skupinami O, S, NR^a, kde R^a je definované skôr, alebo -C(O)-, kde uvedený kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^d;

každá skupina R^d nezávisle znamená halogén, -CN, -NO₂, -NR^aR^b, -OR^c, SR^c, -CONR^aR^b, -COOR^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -SO₂NR^aR^b, -NR^aSO₂R^b, -COR^c, -NR^cCOR^f, -OCOR^c, -OCONR^aR^b, -NR^cCOR^fR^g, -NR^cCO₂R^h, -OCO₂R^h, -C(NR^c)NR^fR^g, -NR^cC(NH)NR^fR^g, -NR^cC(NR^f)R^g, -R^{*} alebo -Q;

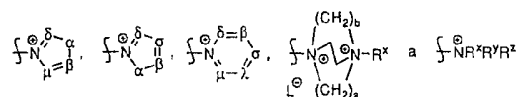
R^e, R^f a R^g znamenajú atóm vodíka, -R^{*}, -C₁₋₆ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom substituovaný jednou až štyrmi skupinami Rⁱ;

alebo R^e a R^f tvoria spolu s akýmkoľvek medziľahlými atómami 4 až 6 členný nasýtený kruh, prípadne prerušený jednou až tromi skupinami O, S, -C(O)- alebo NR^g, kde R^g je definované skôr, kde uvedený kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami Rⁱ;

každá skupina Rⁱ nezávisle znamená halogén, -CN, -NO₂, fenyl, -NHCO₂R^h, -OR^h, -SR^h, -N(R^h)₂, -N⁺(R^h)₃, -C(O)N(R^h)₂, -SO₂N(R^h)₂, C₅₋₁₀heteroaryl, C₅₋₁₀heteroarylium, -CO₂R^h, -C(O)R^h, -OCOR^h, -NHCOR^h, guanidiny, karbamimidoyl alebo ureido;

každá skupina R^h nezávisle znamená atóm vodíka, -C₁₋₆ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, -C₃₋₆ cykloalkylovú skupinu alebo fenyl, alebo keď sú prítomné dve skupiny R^h, môžu byť skupiny R^h kombinované a znamenajú 4 až 6 členný nasýtený kruh, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO₂, -C(O)-, NH a NCH₃;

Q je zvolené zo skupiny:



kde

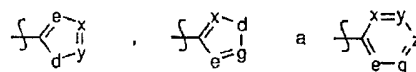
a a b sú 1, 2 alebo 3;

L^{*} znamená farmaceuticky prijateľný protiión vybraný zo skupiny, ktorá obsahuje acetát, adipát, aminosalicylát, anhydrometylencitrát, askorbát, aspartát, benzoát, benzénsulfonát, bromid, citrát, kamforát, kamforsulfonát, chlorid, estolát, etánsulfonát, fumarát, glukohexanoát, glukonát, glutamát, laktobionát, malát, maleát, mandelát, metánsulfonát, pantotenát, pektinát, fosfát/difosfát, polygalakturonát, propionát, salicylát, stearan, sukcinát, sulfát, tartrát a tozylát;

α znamená O, S alebo NR^a;

β, δ, λ, μ a σ znamenajú CR^t, N alebo N⁺R^s, za predpokladu, že v rámci skupín β, δ, λ, μ a σ sa nevyskytuje skupina N⁺R^s viac ako raz;

R^{*} je vybraný zo skupiny, ktorá obsahuje:



kde

d znamená O, S alebo NR^k;

e, g, x, y a z znamenajú CR^m, N alebo N⁺R^k, za predpokladu, že v rámci skupín e, g, x, y a z sa nevyskytujú v akejkoľvek danej štruktúre skupina N⁺R^k viac ako raz;

R^k znamená atóm vodíka, -C₁₋₆ priamu alebo rozvetvenú alkyllovú skupinu, nesubstituovanú alebo substituovanú

jednou až štyrmi skupinami R^i ; alebo $-(CH_2)_nQ$, kde $n = 1, 2$ alebo 3 a Q je definované skôr;

každá skupina R^m je nezávisle zvolená zo skupiny, ktorá obsahuje: atóm vodíka, halogén, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^o$, $-OR^o$, $-SR^o$, $-CONR^o$, $-COOR^h$, $-SOR^o$, SO_2R^o , $-SO_2NR^o$, $NR^oSO_2R^o$, $-COR^o$, $-NR^oCOR^o$, $-OCOR^o$, $-OCONR^o$, $-NR^oCO_2R^h$, $-NR^oCONR^oR^h$, $-OCO_2R^h$, $-CNR^oNR^oR^h$, $-NR^oCNHNR^oR^h$, $-NR^oC(NR^o)R^h$, C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^i , $-C_{3-7}$ cykloalkyl, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^i a $-(CH_2)_nQ$, kde n a Q sú definované skôr;

R^n a R^o znamenajú atóm vodíka, fenyl, $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^i ;

každá skupina R^s nezávisle znamená atóm vodíka, fenyl alebo $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^i ;

každá skupina R^t nezávisle znamená atóm vodíka, halogén, fenyl, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^u$, $-OR^u$, $-SR^u$, $-CONR^u$, $-COOR^h$, $-SOR^u$, SO_2R^u , $-SO_2NR^u$, $NR^uSO_2R^u$, $-COR^u$, $-NR^uCOR^u$, $-OCOR^u$, $-OCONR^u$, $-NR^uCO_2R^v$, $-NR^uCONR^uR^v$, $-OCO_2R^v$, C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^i ;

R^u a R^v znamenajú atóm vodíka alebo $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^i ; alebo R^u a R^v spolu s akýmikoľvek medziahľými atómami znamenajú 4 až 6-členný nasýtený kruh, prípadne prerušený jednou alebo viacerými skupinami O , S , NR^w alebo $-C(O)-$, kde uvedený kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^i ;

každá skupina R^w nezávisle znamená atóm vodíka, $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^i , C_{3-6} cykloalkyl, prípadne substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^i , fenyl prípadne substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^i alebo C_{5-10} heteroaryl, prípadne substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^i ;

alebo R^h a R^w spolu s akýmikoľvek medziahľými atómami znamenajú 5 až 6-členný nasýtený kruh, prípadne prerušený jednou až dvoma skupinami O , S , SO_2 , NH alebo NCH_3 ;

R^x znamená atóm vodíka alebo C_{1-8} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O , S , SO , SO_2 , NR^w , $N^+R^hR^w$ alebo $-C(O)-$, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi členmi zo skupiny halogén, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^w$, $-SR^w$, $-SOR^w$, $-SO_2R^w$, $-NR^hR^w$, $-N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)R^w$, $-C(O)NR^hR^w$, $-SO_2NR^hR^w$, $-CO_2R^w$, $-OC(O)R^w$, $-OC(O)NR^hR^w$, $-NR^hC(O)R^w$, $-NR^hC(O)NR^hR^w$, alebo fenylovú alebo C_{5-10} heteroarylovú skupinu, ktoré sú zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami R^i alebo jednou až dvoma skupinami C_{1-3} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkylové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami R^i ;

R^y a R^z znamenajú atóm vodíka, fenyl, $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami R^i a prípadne prerušený skupinami O , S , NR^w , $N^+R^hR^w$ alebo $-C(O)-$;

alebo R^x a R^y spolu s akýmikoľvek medziahľými atómami znamenajú 4 až 6-členný nasýtený kruh voliteľne

prerušený skupinou O , S , SO_2 , NR^w , $N^+R^hR^w$ alebo $-C(O)-$, nesubstituovaný alebo substituovaný s 1 až 4 R^i skupinami, a kde skupiny R^x a R^y spolu znamenajú 4 až 6-členný kruh, ako je definované skôr, R^z je definované alebo R^z znamená ďalší nasýtený 4 až 6-členný kruh fúzovaný s kruhom spoločne tvoreným skupinami R^x a R^y , prípadne prerušený skupinami O , S , NR^w alebo $-C(O)-$, kde uvedené kruhy sú nesubstituované alebo substituované jednou alebo štyrmi skupinami R^i .

2. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1, kde skupina CO_2M znamená karboxylátový anión.

3. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1, kde jedna skupina R znamená skupinu, obsahujúcu kladne nabitú skupinu a zvyšné skupiny R sú zvolené z atómu vodíka a C_{1-6} priameho alebo rozvetveného alkylového reťazca, nesubstituovaného alebo substituovaného jednou až štyrmi skupinami R^d .

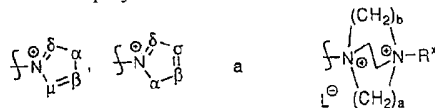
4. Karbapenémové deriváty podľa nároku 3, kde jedna skupina R znamená skupinu obsahujúcu kladne nabitú skupinu a zvyšné skupiny R znamenajú atóm vodíka.

5. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1, kde skupiny R obsahujú od jedného do troch kladných nábojov.

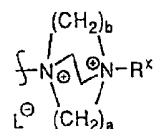
6. Karbapenémové deriváty podľa nároku 5, kde skupiny R obsahujú dva kladné náboje, vyvážené karboxylátovým aniónom a záporne nabitý protión.

7. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1, kde jedna skupina R znamená $-C_{1-6}$ priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu, substituovanú jednou až štyrmi skupinami R^d , kde jedna skupina R^d znamená skupinu $-R^*$ alebo Q .

8. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1, kde Q je zvolené zo skupiny:



9. Karbapenémové deriváty podľa nároku 8, kde Q znamená:

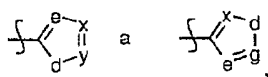


L^- , a a a b sú definované skôr a skupina R^* je zvolená zo skupiny: atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O , S , SO , SO_2 , NR^w , $N^+R^hR^w$ alebo $-C(O)-$, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami: halogén, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^w$, $-SR^w$, $-SOR^w$, $-SO_2R^w$, $-NR^hR^w$, $-N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)R^w$, $-C(O)NR^hR^w$, $-SO_2NR^hR^w$, $-CO_2R^w$, $-OC(O)R^w$, $-OC(O)NR^hR^w$, $-NR^hC(O)R^w$, $-NR^hC(O)NR^hR^w$, alebo fenylovú alebo C_{5-10} heteroaryl, ktoré môžu byť zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami R^i alebo jednou až dvoma skupinami C_{1-3} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkylové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami R^i a

R^h , R^i a R^w sú definované skôr.

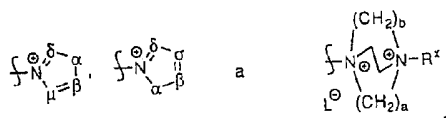
10. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1, kde Q znamená $-N^+R^yR^z$, kde R^x , R^y a R^z sú definované skôr.

11. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1, kde je prítomná jedna skupina R^* , ktorá je zvolená z:

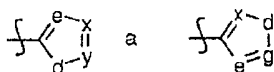


kde d znamená NR^k ; R^k znamená $-\text{C}_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; a e, g, x a y znamenajú CR^m alebo N^+R^k , kde R^k je definované skôr a R^m znamená atóm vodíka.

12. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1, kde CO_2M znamená karboxylátový anión; jedna skupina R pripojená k naftosultamovej skupine obsahuje aspoň jednu kladne nabitú skupinu a zvyšné skupiny R sú zvolené z atómov vodíka a C_{1-6} alkylu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaného alebo substituovaného jednou až štyrmi skupinami R^d ; R^d je definované skôr; R^h znamená atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; Q je zvolené zo skupiny:

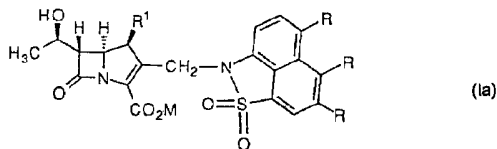


kde L^- , a a b sú definované skôr a R^x je zvolené zo skupiny: atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO, SO_2 , NR^w , $\text{N}^+\text{R}^h\text{R}^w$ alebo $-\text{C}(\text{O})-$, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami: halogén, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^w$, $-\text{SR}^w$, $-\text{SOR}^w$, $-\text{SO}_2\text{R}^w$, $-\text{NR}^h\text{R}^w$, $-\text{N}^+(\text{R}^h)_2\text{R}^w$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^w$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, $-\text{SO}_2\text{NR}^h\text{R}^w$, $-\text{CO}_2\text{R}^w$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^w$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^w$, $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, alebo fenyl alebo C_{5-10} heteroarýl, ktoré môžu byť zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami R^i alebo jednou až dvoma skupinami C_{1-3} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkylové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami R^i ; R^x je zvolené z:

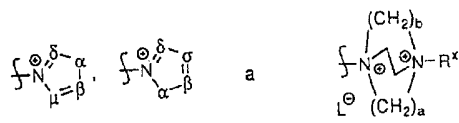


kde d znamená NR^k ; R^k znamená $-\text{C}_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; a e, g, x a y znamenajú CR^m alebo N^+R^k , kde R^k je definované skôr a R^m znamená atóm vodíka.

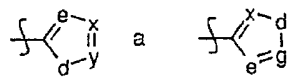
13. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca (Ia):



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde CO_2M znamená karboxylátový anión; jedna skupina R pripojená k naftosultamovej skupine obsahuje aspoň jednu kladne nabitú skupinu a zvyšné skupiny R sú zvolené z atómov vodíka a C_{1-6} alkylu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaného alebo substituovaného jednou až štyrmi skupinami R^d ; R^d je definované skôr; Q je zvolené zo skupiny:

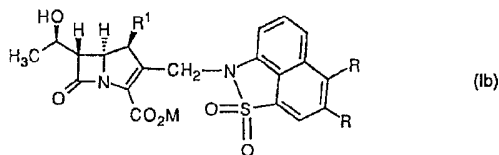


kde L^- , a a b sú definované skôr a R^x je zvolené zo skupiny: atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO, SO_2 , NR^w , $\text{N}^+\text{R}^h\text{R}^w$ alebo $-\text{C}(\text{O})-$, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami: halogén, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^w$, $-\text{SR}^w$, $-\text{SOR}^w$, $-\text{SO}_2\text{R}^w$, $-\text{NR}^h\text{R}^w$, $-\text{N}^+(\text{R}^h)_2\text{R}^w$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^w$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, $-\text{SO}_2\text{NR}^h\text{R}^w$, $-\text{CO}_2\text{R}^w$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^w$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^w$, $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, alebo fenyl alebo C_{5-10} heteroarýl, ktoré môžu byť zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami R^i alebo jednou až dvoma skupinami C_{1-3} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkylové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami R^i ; R^h znamená atóm vodíka alebo $-\text{C}_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; R^w je definované skôr; R^x je zvolené z:



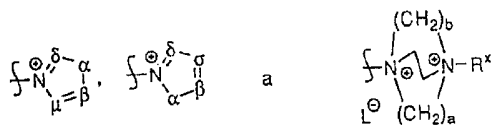
kde d znamená NR^k ; R^k znamená $-\text{C}_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; a e, g, x a y znamenajú CR^m alebo N^+R^k , kde R^k je definované skôr a R^m znamená atóm vodíka.

14. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca (Ib):



alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde

CO_2M znamená karboxylátový anión; jedna skupina R pripojená k naftosultamovej skupine obsahuje aspoň jednu kladne nabitú skupinu a ďalšia skupina R je zvolená z atómu vodíka a C_{1-6} alkylu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaného alebo substituovaného jednou až štyrmi skupinami R^d ; R^d je definované skôr; Q je zvolené zo skupiny:



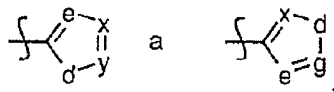
kde L^- , a a b sú definované skôr a R^x je zvolené zo skupiny: atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO, SO_2 , NR^w , $\text{N}^+\text{R}^h\text{R}^w$ alebo $-\text{C}(\text{O})-$, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami: halogén, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^w$, $-\text{SR}^w$, $-\text{SOR}^w$, $-\text{SO}_2\text{R}^w$, $-\text{NR}^h\text{R}^w$, $-\text{N}^+(\text{R}^h)_2\text{R}^w$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^w$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, $-\text{SO}_2\text{NR}^h\text{R}^w$, $-\text{CO}_2\text{R}^w$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^w$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^w$, $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{NR}^h\text{R}^w$, alebo fenyl alebo C_{5-10}

heteroaryl, ktoré môžu byť zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami R^1 alebo jednou až dvoma skupinami C_{1-3} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkylové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami R^1 ;

R^h znamená atóm vodíka alebo $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;

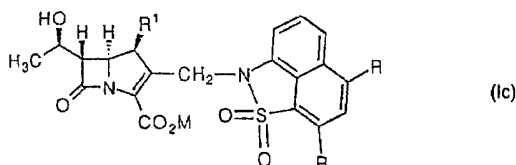
R^w je definované skôr;

R^* je zvolené z :



kde d znamená NR^k ; R^k znamená $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; a e, g, x a y znamenajú CR^m alebo N^+R^k , kde R^k je definované skôr a R^m znamená atóm vodíka, kde v rámci tejto skupiny sú všetky ostatné premenné skupiny podľa definície týkajúcej sa vzorca (I).

15. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca (Ic):



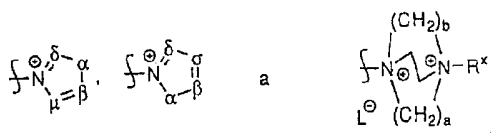
alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde

CO_2M znamená karboxylátový anión;

jedna skupina R pripojená k naftosultamovej skupine obsahuje aspoň jednu kladne nabitú skupinu a ďalšia skupina R je zvolená z atómu vodíka, halogénu a C_{1-6} alkylu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaného alebo substituovaného jednou až štyrmi skupinami R^d ;

R^d je definované skôr;

Q je zvolené zo skupiny:

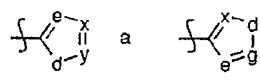


kde L^- , a a b sú definované skôr a R^* je zvolené zo skupiny: atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+R^hR^w$ alebo $-C(O)-$, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami: halogén, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^w$, $-SR^w$, $-SOR^w$, $-SO_2R^w$, $-NR^hR^w$, $-N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$, $-C(O)NR^hR^w$, $-SO_2NR^hR^w$, $-CO_2R^w$, $-OC(O)R^w$, $-OC(O)NR^hR^w$, $-NR^hC(O)R^w$, $-NR^hC(O)NR^hR^w$, alebo fenyl alebo C_{5-10} heteroaryl, ktoré môžu byť zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami R^1 alebo jednou až dvoma skupinami C_{1-3} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkylové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami R^1 ;

R^h znamená atóm vodíka alebo $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;

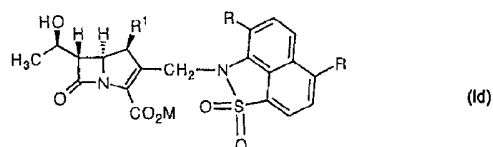
R^w je definované skôr;

R^* je zvolené z :



kde d znamená NR^k ; R^k znamená $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; a e, g, x a y znamenajú CR^m alebo N^+R^k , kde R^k je definované skôr a R^m znamená atóm vodíka.

16. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca (Id):



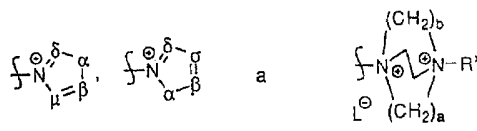
alebo ich farmaceuticky prijateľné soli, kde

CO_2M znamená karboxylátový anión;

jedna skupina R pripojená k naftosultamovej skupine obsahuje aspoň jednu kladne nabitú skupinu a ďalšia skupina R je zvolená z atómu vodíka a C_{1-6} alkylu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaného alebo substituovaného jednou až štyrmi skupinami R^d ;

R^d je definované skôr;

Q je zvolené zo skupiny:

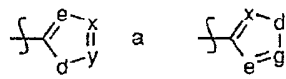


kde L^- , a a b sú definované skôr a R^* je zvolené zo skupiny: atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+R^hR^w$ alebo $-C(O)-$, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami: halogén, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^w$, $-SR^w$, $-SOR^w$, $-SO_2R^w$, $-NR^hR^w$, $-N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$, $-C(O)NR^hR^w$, $-SO_2NR^hR^w$, $-CO_2R^w$, $-OC(O)R^w$, $-OC(O)NR^hR^w$, $-NR^hC(O)R^w$, $-NR^hC(O)NR^hR^w$, alebo fenyl alebo C_{5-10} heteroaryl, ktoré môžu byť zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami R^1 alebo jednou až dvoma skupinami C_{1-3} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkylové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami R^1 ;

R^h znamená atóm vodíka alebo $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom;

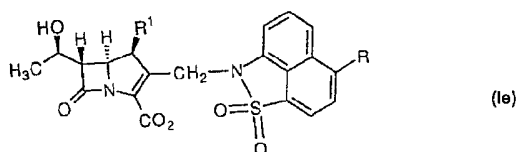
R^w je definované skôr;

R^* je zvolené z :

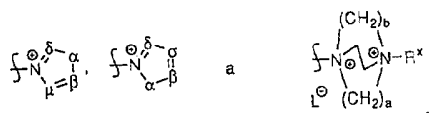


kde d znamená NR^k ; R^k znamená $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; a e, g, x a y znamenajú CR^m alebo N^+R^k , kde R^k je definované skôr a R^m znamená atóm vodíka.

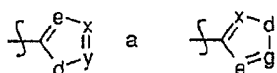
17. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca (Ie):



alebo môže ísť o ich farmaceuticky prijateľné soli, kde R obsahuje kladne nabitú skupinu zvolenú zo skupiny: $-R^*$, Q, C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou skupinou R^d ; R^d je nezávisle zvolené z $-R^*$ alebo Q; Q je zvolené zo skupiny:

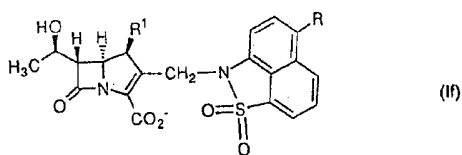


kde L^- , a a b sú definované skôr a R^x je zvolené zo skupiny: atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+(R^h)_2R^w$ alebo $-C(O)-$, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami: halogén, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^w$, $-SR^w$, $-SOR^w$, $-SO_2R^w$, $-NR^hR^w$, $-N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$, $-C(O)NR^hR^w$, $-SO_2NR^hR^w$, $-CO_2R^w$, $-OC(O)R^w$, $-OC(O)NR^hR^w$, $-NR^hC(O)R^w$, $-NR^hC(O)NR^hR^w$, alebo fenyl alebo C_{5-10} heteroaryl, ktoré môžu byť zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami R^1 alebo jednou až dvoma skupinami C_{1-3} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkylové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami R^1 ; R^* je zvolené z:

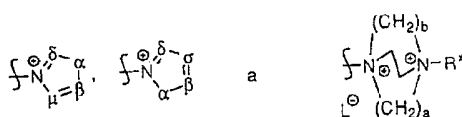


kde d znamená NR^k ; R^k znamená $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; a e, g, x a y znamenajú CR^m alebo N^+R^k , kde R^k je definované skôr a R^m znamená atóm vodíka.

18. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca (If):

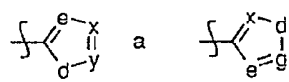


alebo môže ísť o ich farmaceuticky prijateľné soli, kde R obsahuje kladne nabitú skupinu zvolenú zo skupiny: $-R^*$, Q a C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou skupinou R^d ; R^d je nezávisle zvolené z $-R^*$ alebo Q; Q je zvolené zo skupiny:



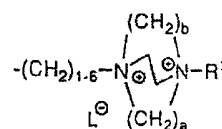
kde L^- , a a b sú definované skôr a R^x je zvolené zo skupiny: atóm vodíka alebo C_{1-6} alkyl s priamym alebo rozvetveným

reťazcom, prípadne prerušený jednou alebo dvoma skupinami O, S, SO, SO_2 , NR^w , $N^+(R^h)_2R^w$ alebo $-C(O)-$, kde uvedený reťazec je nesubstituovaný alebo substituovaný jednou až štyrmi skupinami: halogén, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^w$, $-SR^w$, $-SOR^w$, $-SO_2R^w$, $-NR^hR^w$, $-N^+(R^h)_2R^w$, $-C(O)-R^w$, $-C(O)NR^hR^w$, $-SO_2NR^hR^w$, $-CO_2R^w$, $-OC(O)R^w$, $-OC(O)NR^hR^w$, $-NR^hC(O)R^w$, $-NR^hC(O)NR^hR^w$, alebo fenyl alebo C_{5-10} heteroaryl, ktoré môžu byť zase prípadne substituované jednou až štyrmi skupinami R^1 alebo jednou až dvoma skupinami C_{1-3} alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom, kde uvedené alkylové skupiny sú nesubstituované alebo substituované jednou až štyrmi skupinami R^1 ; R^* je zvolené z:



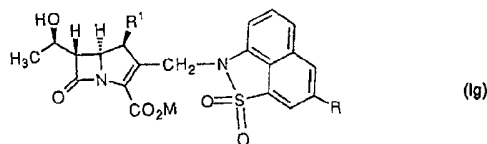
kde d znamená NR^k ; R^k znamená $-C_{1-6}$ alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom; a e, g, x a y znamenajú CR^m alebo N^+R^k , kde R^k je definované skôr a R^m znamená atóm vodíka.

19. Karbapenémové deriváty podľa nároku 17, kde R znamená

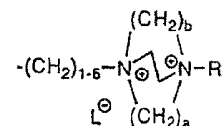


a $-R^x$, a b a L^- sú definované skôr.

20. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca (Ig):

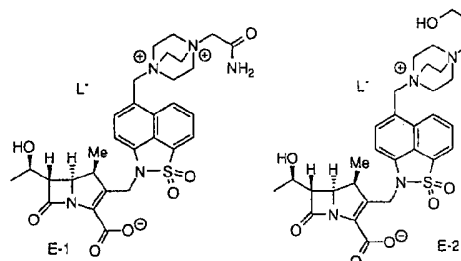


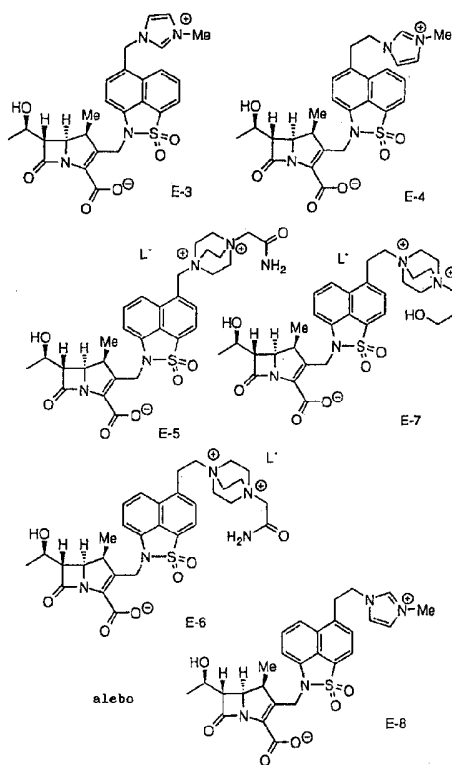
kde R znamená



a $-R^x$, a b a L^- sú definované skôr.

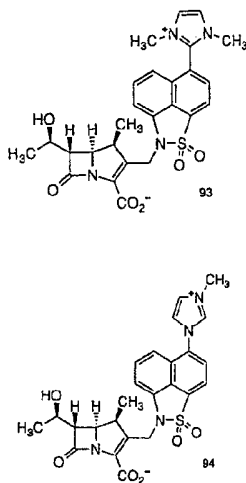
21. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca





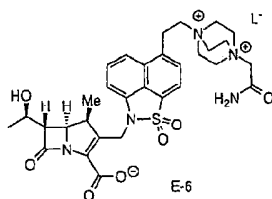
kde L^- znamená definovaný farmaceuticky prijateľný protiión.

22. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca:



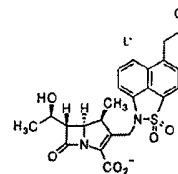
alebo

23. Karbapenémový derivát vzorca



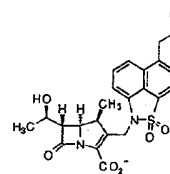
kde L^- znamená definovaný farmaceuticky prijateľný kation.

24. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1, ktorými sú zlúčeniny uvedené v nasledujúcich tabuľkách:



Tabuľka

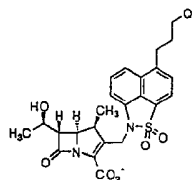
#	Q	#	Q	#	Q
9		10		11	
12		13		14	
15		16		17	
18		19		20	
21		22		23	
24		25		26	



Tabuľka

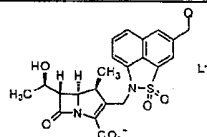
#	Q	#	Q	#	Q
27		28		29	

#		#		#	
30		31		32	



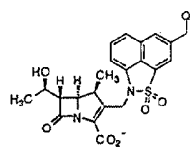
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
34		35		36	
	L'		L'		



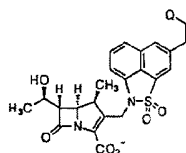
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
38		39		40	
	L'		L'		



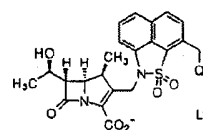
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
41		42		43	
	L'		L'		



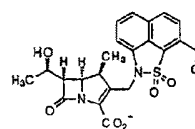
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
45		46		47	
	L'		L'		



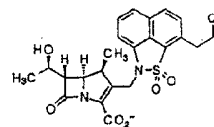
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
49		50		51	
	L'		L'		



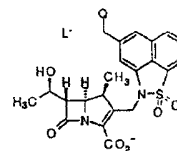
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
52		53		54	
	L'		L'		



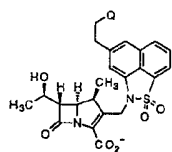
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
56		57		58	
	L'		L'		



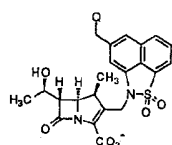
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
60		61		62	
	L'		L'		



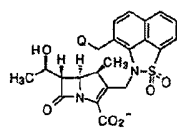
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
67		68		69	



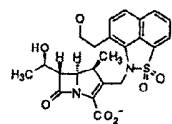
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
63		64		65	



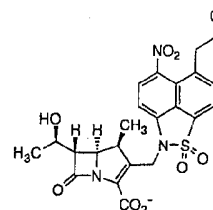
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
74		75		76	



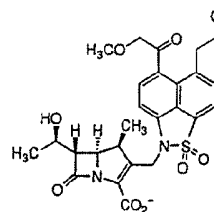
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
78		79		80	



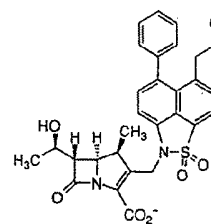
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
82		83		84	



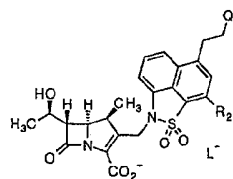
Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
86		87		88	

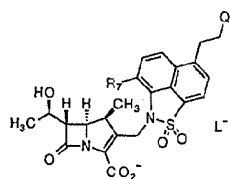


Tabulka

#	Q	#	Q	#	Q
90		91		92	



R ²	Q	R ²	Q	R ²	Q	R ²	Q
Cl		CH ₃		Cl		CH ₃	



R ²	Q	R ²	Q	R ²	Q	R ²	Q
Cl		CH ₃		Cl		CH ₃	

kde L⁻ znamená definovaný farmaceuticky prijateľný protiión.

25. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje karbapenémový derivát podľa nároku 1 spolu s farmaceuticky prijateľným nosičom.

26. Karbapenémové deriváty podľa nároku 1 na použitie na liečenie alebo prevenciu bakteriálnej infekcie pri cicavcoch.

Koniec dokumentu