

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 63974 B1



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) C 07 D 477/20
C 07 D 477/10
C 07 D 477/12
C 07 D 207/16
A 61 K 31/4025
A 61 P 31/04

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 103699
(22) Заявено на 30.08.99
(24) Начало на действие
на патента от: 02.02.98

Приоритетни данни

(31) 9-25671 (32) 07.02.97 (33) JP
9-248903 12.09.97 JP

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 6 на 30.06.2000
(45) Отпечатано на 29.08.2003
(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 29.08.2003
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
KYOTO PHARMACEUTICAL
INDUSTRIES, LTD.,
KYOTO (JP)

(72) Изобретател(и):
Hiroshi Matsui
Masayasu Kasai
Nara (JP)

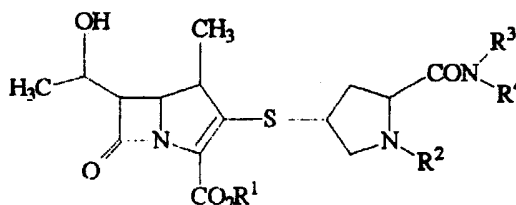
(74) Представител по индустриална
собственост:
Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п.к. 728

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/JP98/00446, 02.02.98

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO98/34936, 13.08.98

(54) КАРБАПЕНЕМИ, ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ И МЕЖДИННИ СЪЕДИНЕНИЯ ЗА ТЯХ

(57) Карбапенемите с формула



в която значението на символите е дефинирано в описанието, и техните фармацевтично приемливи соли се абсорбират от храносмилателния тракт при орално прилагане и са бактерицидно активни спрямо широко разнообразие от бактериални видове. Те са приложими като средства за профилактика и лечение на инфекциозни заболявания, по-специално бактериални, например заболявания със супурация, респираторни инфекциозни заболявания, възпалителни заболявания на жлъчния път, инфекция на пикочните пътища и други при топлокръвни животни и хора.

16 претенции

BG 63974 B1

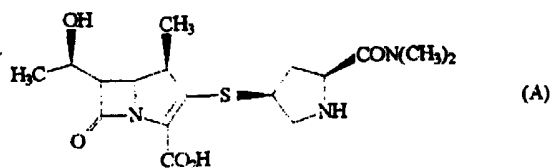
(54) КАРБАПЕНЕМИ, ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ И МЕЖДИННИ СЪЕДИНЕНИЯ ЗА ТЯХ

Област на техниката

Изобретението се отнася до нови карбапенеми и фармацевтично приемливи техни соли, които са полезни като средство за профилактика и лечение на бактериални инфекциозни заболявания. По-специално изобретението се отнася до нови карбапенеми и техни фармацевтично приемливи соли, които имат достатъчна бактерицидна активност и които позволяват орална абсорбция; орално бактерицидно средство, съдържащо това съединение като активен компонент и междинни съединения за получаването на карбапенеми и техни соли.

Предшестващо състояние на техниката

Установено е, че много съединения с карбапенемов скелет са средства за лечение на инфекциозни заболявания, от които някои карбапенеми с превъзходна бактерицидна активност са оценени за практическо използване или за изследване за практическо прилагане. Например карбапенеми с формула



се употребяват в практиката и се използват в клинични ситуации. Тези карбапенеми имат широк бактерициден спектър и силна бактерицидна активност и нямат нестабилност към ренална дехидропептидаза, което се счита като причина за оттегляне от обичайните карбапенеми. Превъзходна характеристика на тези съединения е, че те могат да се прилагат сами без използване на стабилизатор.

Обаче, тези карбапенеми показват слаба абсорбция от храносмилателния тракт, което ограничава пътя на тяхното клинично прилагане само до инжекционен. Орално

средство е лесно и удобно да се прилага в сравнение с инжекция и повече използваемо в клинична ситуация. Така че има нужда от развитие на карбапенемите за орално прилагане, които имат силна бактерицидна активност и широк бактерициден спектър и които показват добра абсорбция от храносмилателния тракт.

Техническа същност на изобретението

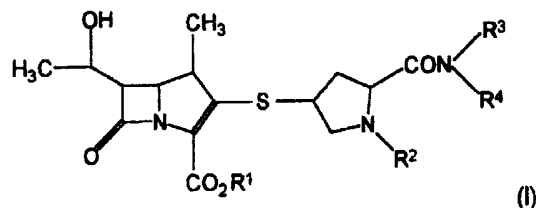
Задачата на изобретението е да се осигурят нови карбапенеми, които имат превъзходна бактерицидна активност и показват превъзходна абсорбция от храносмилателния тракт.

Друга задача на изобретението е да се осигури използването на тези карбапенеми.

Друга задача на изобретението е да се осигуряват междинни съединения за получаване на тези карбапенеми.

Изобретението се отнася до нови карбапенеми с формула I и техни фармацевтично приемливи соли, които показват превъзходна абсорбция от храносмилателния път, имат достатъчно силна бактерицидна активност и са много полезни като орални бактерицидни средства. Изобретението се отнася освен това и до нови междинни съединения, полезни при получаването на тези съединения. Изобретението се отнася до

(I) Карбапенеми с формула



в която R^1 и R^2 могат да бъдат еднакви или различни и всеки от тях е група, представляваща 1- C_{2-10} алканоилокси- C_{1-3} алкил, 1- C_{1-10} алкоксикарбонилокси- C_{1-3} алкил или 5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-илметил; R^3 и R^4 могат да бъдат еднакви или различни и всеки от тях е линеен или разклонен алкил, притежаващ от 1 до 6 въглеродни атома, или R^3 и R^4 образуват група като азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, или

тяхна фармацевтично приемлива сол.

(2) Карбапенем от (1), където R^1 и R^2 могат да бъдат еднакви или различни и всеки означава модифицирана група, хидролизуема в тялото; R^3 и R^4 могат да бъдат еднакви или различни и всеки от тях означава нисш алкил и техни физиологично приемливи соли.

(3) Карбапенеми от (1), където R^2 е 5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-илметил и R^3 и R^4 са всеки метил и техни фармацевтично приемливи соли.

(4) Карбапенеми от (1), където R^1 е пивалоилоксиметил и R^2 е 5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-илметил и техни фармацевтично приемливи соли.

(5) Карбапенеми от (1), където R^1 и R^2 са всеки пивалоилоксиметил и техни фармацевтично приемливи соли.

(6) Карбапенеми от (1) по-горе, избрани от групата

пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-
{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-
{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-
{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат хидрохлорид,

пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-
{(3S,5S)-[5-N,N-диетиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-
{(3S,5S)-[5-N,N-метилетиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-
{(3S,5S)-[5-(1-пиролидинилкарбонил-1-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

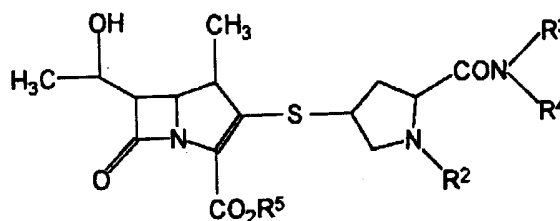
пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-
{(3S,5S)-[5-(1-пиперидинилкарбонил-1-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат и

пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-
{(3S,5S)-[5-(1-азетидинилкарбонил-1-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

(7) Бактерицидно средство, съдържащо като активна съставка карбапенем от (1), представен с формула I или негова фармацевтично приемлива сол.

(8) Бактерицидно средство от (7), което се използва за орално приложение.

(9) Карбапенеми с формула



в която R^2 означава 1- C_{2-10} алканоиокси- C_{1-3} алкил, 1- C_{1-10} алкоксикарбонилокси- C_{1-3} алкил или 5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-илметил; R^3 и R^4 могат да бъдат еднакви или различни и всеки от тях е линеен или разклонен алкил, притежаващ от 1 до 6 въглеродни атома, или R^3 и R^4 образуват група като азетидинил, пиролидинил или пиперидинил и R^5 означава водороден атом или група, избрана между трет.-бутил, трет.-амил, бензил, p-нитробензил, p-метоксибензил, дифенилметил, p-нитрофенил, метоксиметил, етоксиметил, бензилоксиметил, метилтиометил, тритил, 2,2,2-трихлороетил, триметилсил, дифенилметоксибензенсулфонилметил и диметиламиноетил.

(10) Карбапенем от (9), избран от групата:

p-нитробензилов (1R,5S,6S)-2-
{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат, и

натриев (1R,5S,6S)-2-
{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-

6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат, и тяхна сол.

Всеки използван в описанието термин се обяснява по следния начин.

Модифицирана група, хидролизуема в 5
тялото при R^1 и R^2 е за предпочитане хидро-
лизирана в червата или кръвта и като при-
мери служат в даден случай заместен арил
(напр. фенил, толил, ксилл, инданил и по-
добни), 1-алканоилоксиалкил, 1-алкоксикар- 10
бонилоксиалкил, фталидил, 5-метил-1,3-ди-
оксолен-2-он-4-илметил и подобни. По-спе-
циално 1-алканоилоксиалкил, 1-алкоксикар-
бонилоксиалкил и 5-метил-1,3-диоксолен-2-
он-4-илметил са предпочитани.

В даден случай заместен арил е за пред-
почитане незаместен или заместен с 1 до 3
заместителя, които могат да бъдат еднакви
или различни. Примери за заместители са
алкил с 1 до 4 въглеродни атома като метил, 20
етил и подобни.

Броят на въглеродните атоми на алка-
ноиловата част на 1-алканоилоксиалкил е за
предпочитане от 2 до 10, повече за предпо-
читане от 2 до 7 и тази част може да бъде 25
линейна, разклонена или циклична. Броят на
въглеродните атоми в алкиловата част е за
предпочитане от 1 до 3, повече за предпочи-
тане 1 или 2.

Примери за 1-алканоилоксиалкил са 30
ацетоксиметил, пропионилоксиметил, норм.-
бутирилоксиметил, изобутирилоксиметил, пи-
валоилоксиметил, норм.-валерилоксиметил, 2-
метилбутирилоксиметил, изовалерилоксиме-
тил, норм.-хексаноилоксиметил, 3-метилва- 35
лерилоксиметил, неохексаноилоксиметил, 2-
метилхексаноилоксиметил, 2,2-диметилвале-
рилоксиметил, неохептаноилоксиметил, цик-
лохексанкарбонилоксиметил, циклохексилаце-
токсиметил, 1-ацетоксиетил, 1-пропионило- 40
ксиетил, 1-норм.-бутирилоксиетил, 1-изобути-
рилоксиетил, 1-норм.-валерилоксиетил, 1-пи-
валоилоксиетил, 1-изовалерилоксиетил, 1-
норм.-хексаноилоксиетил, 1-циклохексанкар-
бонилоксиетил и подобни.

Броят на въглеродните атоми в алкок-
сичастта е за предпочитане от 1 до 10, пове-
че за предпочитане от 1 до 7 и тази част
може да бъде линейна, разклонена или цик- 50
лична. Броят на въглеродните атоми в алки-
ловата част е за предпочитане от 1 до 3,
повече за предпочитане 1 или 2.

Примери за 1-алкоксикарбонилоксиал-
кил са 1-метоксикарбонилоксиетил, 1-еток-
сикарбонилоксиетил, 1-норм.-пропоксикарбо-
нилоксиетил, 1-изопропоксикарбонилоксие-
тил, 1-норм.-бутоксикарбонилоксиетил, 1-
втор.-бутоксикарбонилоксиетил, 1-пентокси-
карбонилоксиетил, 1-трет.-бутоксикарбони-
локсиетил, 1-пентилоксикарбонилоксиетил.

Нисшият алкил при R^3 и R^4 е с права
или разклонена верига алкилов остатък, при-
мери за който са метил, етил, пропил, изоп-
ропил, бутил, изобутил, втор.-бутил, трет.-
бутил, пентил, изопентил, неопентил, трет.-
пентил, хексил, изохексил, неохексил и по-
добни. Особено са предпочитани метил, етил,
пропил и бутил.

Цикличен амин, образуван от R^3 и R^4
заедно с прилежащия им азотен атом е цик-
личен амин с 4 до 6 въглеродни атома.

Примери за посочения цикличен амин
са азетидинил, пиролидинил, пиперидинил
и подобни.

Карбоксизащитната група при R^5
включва например трет.-бутил, трет.-амил,
бензил, р-нитробензил, р-метоксибензил, ди-
фенилметил, р-нитрофенил, метоксиметил,
етоксиметил, бензилоксиметил, метилтиоме-
тил, тритил, 2,2,2-трихлороетил, триметил-
силл, дифенилметоксибензенсулфонилме-
тил, диметиламиноетил и подобни. От тях
р-нитробензил, р-метоксибензил и дифенил-
метил са особено предпочитани.

Карбапенемите с формула I и карба-
пенемите с формула II могат да образуват
фармацевтично приемливи соли.

Тъй като карбапенемите с формула I
и карбапенемите с формула II имат основна
група, те могат да образуват присъедини-
телни с киселини соли. Киселината, изпол-
звана за образуване на такава присъедини-
телна с киселина сол, не е обект на ограни-
чение, ако се отнася до фармацевтично при-
емлива. Примери за киселини са неорганични
като солна киселина, сярна киселина, фос-
форна киселина и азотна киселина, орга-
нични киселини като оксалова киселина,
мравчена киселина, малеинова киселина, ли-
монена киселина, винена киселина и ме-
тансулфонова киселина и подобни.

Когато карбапенемът с формула II има
карбоксилна група (напр. когато R^5 е водо-
роден атом), може да се образува сол при

тази карбоксилна група. Примери за соли при карбоксилна група са алкалнометални соли (напр. натриева сол, калиева сол и подобни), алкалоземни метали (напр. калциева сол, магнезиева сол и подобни), органични основни соли (напр. триетиламиносол, дициклохексиламиносол, сол с пиридин и подобни) и подобни.

Предпочитани примери за карбапени с формула I и карбапени с формула II са следните

пивалоилоксиметиллов (1R,5S,6S)-2-{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пи- 5
ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

1-пивалоилоксиметиллов (1R,5S,6S)-2-{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пи- 10
ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

1-ацетоксиетиллов (1R,5S,6S)-2-{(3S, 5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пи- 15
ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

1-изопропоксикарбонилоксиетиллов (1R,5S,6S)-2-{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пи- 20
ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

1-етоксикарбонилоксиетиллов (1R,5S, 6S)-2-{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбо- 25
нил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пи-ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

1-циклохексилоксикарбонилоксиетиллов (1R,5S,6S)-2-{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пи- 30
ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метиллов (1R,5S,6S)-2-{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пи- 35
ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

р-нитробензилов (1R,5S,6S)-2-{(3S,5S)- [5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил- 40
1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пи-ролидин-3-

илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

дифенилметиллов (1R,5S,6S)-2-{(3S,5S)- [5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил- 45
1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пи-ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

р-метоксибензилов (1R,5S,6S)-2-{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пи- 50
ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

(1R,5S,6S)-2-{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пи- 55
ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилна киселина,

пивалоилоксиметиллов (1R,5S,6S)-2-{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пи- 60
ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

1-пивалоилоксиметиллов (1R,5S,6S)-2-{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пи- 65
ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

1-ацетоксиетиллов (1R,5S,6S)-2-{(3S, 5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пи-ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

1-изопропоксикарбонилоксиетиллов (1R,5S, 6S)-2-{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пи-ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

1-етоксикарбонилоксиетиллов (1R,5S, 6S)-2-{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пи-ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

1-циклохексилоксикарбонилоксиетиллов (1R,5S,6S)-2-{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пи-ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метиллов (1R,5S,6S)-2-{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пи-ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

р-нитробензилов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

дифенилметилов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

1-метоксибензилов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилна киселина,

пивалоилоксиметилов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат хидрохлорид,

пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диетиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-ме-

тилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

пивалоилоксиметилов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-метилетиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

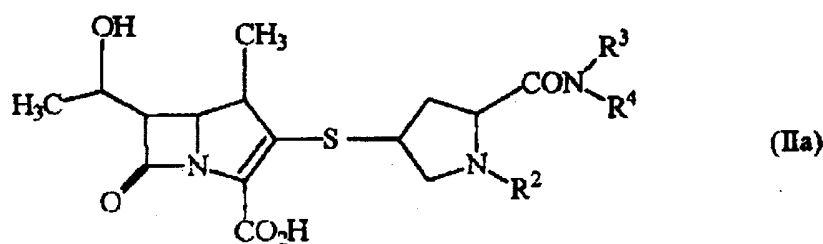
пивалоилоксиметилов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-(1-пиролидинилкарбонил)-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат,

пивалоилоксиметилов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-(1-пиперидинилкарбонил)-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат, и

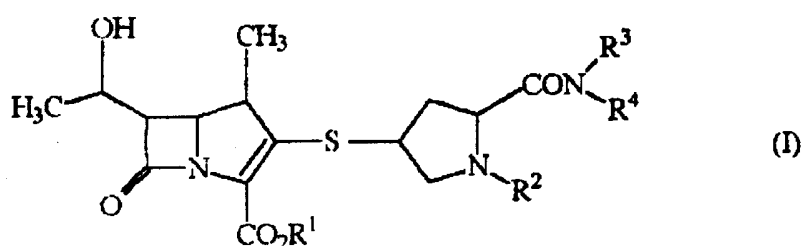
пивалоилоксиметилов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-(1-азетидинилкарбонил)-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат и подобни.

Карбапенемите с формула I и техни фармацевтично приемливи соли и карбапенемите с формула II и техни фармацевтично приемливи соли могат да се получат по някой от следните методи за получаване от 1 до 4.

Метод за получаване 1.



↓
R¹-X (III)



където R^1 , R^2 , R^3 и R^4 са дефинирани по-горе и X е напускаща група като халогенен атом (напр. хлоро, бром и йодо), алкансулфонилокси (напр. метансулфонилокси, етансулфонилокси, пропансулфонилокси и бутансулфонилокси), арилсулфонилокси (напр. фенилсулфонилокси и толилсулфонилокси) и подобни.

Съединение с формула I може да се получи чрез разтваряне на съединение с формула IIa (съединение с формула II, в която R^5 е водороден атом), в разтворител, който е инертен спрямо реакцията (напр. диоксан, ацетонитрил, тетраhydroфуран, хлороформ, метиленхлорид, етиленхлорид, бензен, етилацетат, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсулфоксид и техни смеси и взаимодействие на съединението с около 1-5 пъти, за предпочитане около 1-2 пъти, моларно количество от съединение III в присъствие на основа.

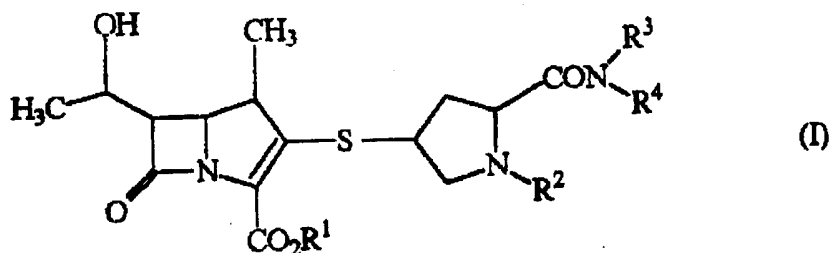
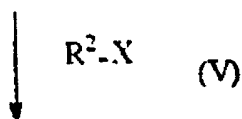
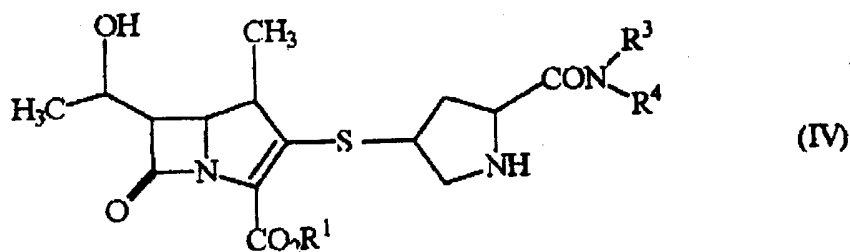
За основата, която може да се използва, няма ограничение, но за предпочитане

е неорганична основа като натриев хидрогенкарбонат, калиев карбонат и подобни, органична основа като триетиламин и диизопропилетиламин и подобни.

За температурата няма ограничение, но взаимодействието за предпочитане се провежда при относително ниска температура за потискане на реакцията, която е главно -30-40°C, за предпочитане -20-0°C. Реакционното време варира в зависимост от реакционната температура, вида на реагентите и подобни и е главно от 30 min до около 12 h.

Когато е необходимо, съединение IIa може да се прибави като негово реакционноспособно производно като алкалнометална сол (напр. натриева сол, калиева сол, и подобни), алкалоземнометална сол (напр. калциева сол), триетиламиносол, дициклохексиламиносол, сол с пиридин и подобни за взаимодействие със съединение с формула III.

Метод за получаване 2.



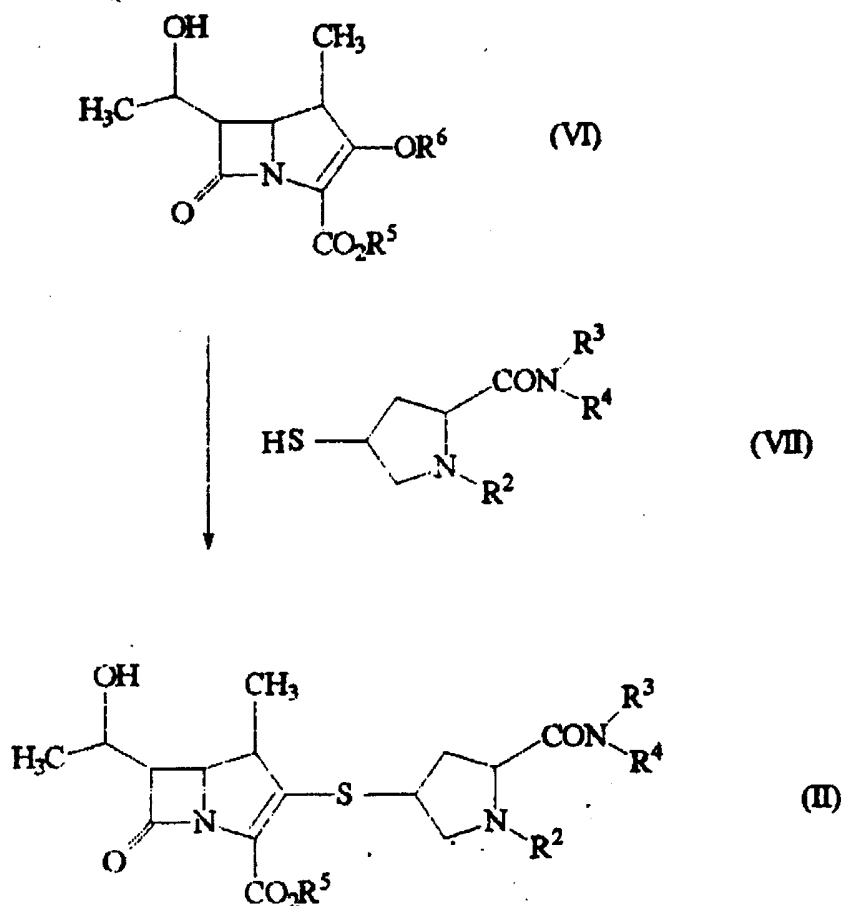
където R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и X имат горните значения.

Съединение с формула I може да се получи чрез разтваряне на съединение с формула IV в разтворител, който е инертен спрямо реакцията (напр. диоксан, ацетонитрил, тетраhydroфуран, хлороформ, метиленхлорид, етиленхлорид, бензен, етилацетат, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсулфоксид и техни смеси) и взаимодействие на съединението с около 1-5 пъти, за предпочитане около 1-2 пъти, моларно количество на съединение с формула V. Съединение с формула IV може да се получи чрез взаимодействие на карбоксилната киселина, описана в Japanese Patent Unexamined Publication № 233076/1985 и подобни и съединение с формула III, по същия начин както в метод за получаване 1.

Тази реакция може да се проведе също в присъствие на основа. Няма ограничение за основата, която може да се използва, но се предпочита неорганична основа като натриев хидрогенкарбонат, калиев карбонат и подобни, или органична основа като триетиламин, диизопропилетиламин и подобни.

За реакционната температура няма особени ограничения, но се предпочита реакцията да се провежда при относително ниска температура, за да се потиска реакцията, която температура е най-общо -30 – 40°C , за предпочитане -20 – 0°C . Реакционното време зависи главно от температурата на реакцията, вида на реагентите и подобни и е най-общо от 30 min до около 12 h.

Метод за получаване 3.



където R^2 , R^3 , R^4 и R^5 са дефинирани по-горе и R^6 е алкансулфонил като метансулфонил, етансулфонил, пропансулфонил, бетансулфонил и подобни, арилсулфонил като фенилсулфонил, толилсулфонил и подобни, диалкилфосфорил като диметилфосфорил, диетилфосфорил, диизопропилфосфорил, дибутилфосфорил и подобни, или диарилфосфорил като дифенилфосфорил, дитолілфосфорил и подобни.

Съединение с формула II може да се получи чрез разтваряне на съединение с формула VI, описано в Japanese Patent Unexamined Publication № 12676/1996 и подобни в разтворител, който е инертен спрямо реакцията (напр. диоксан, ацетонитрил, тетраhydroфуран, хлороформ, метиленхлорид, етиленхлорид, бензен, етилацетат, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсулфоксид и техни смеси) и съединението реагира с около 1-5 пъти, за предпочитане 1-3 пъти, моларно количество от меркап-

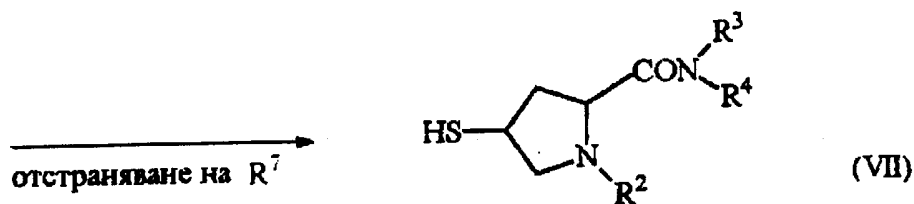
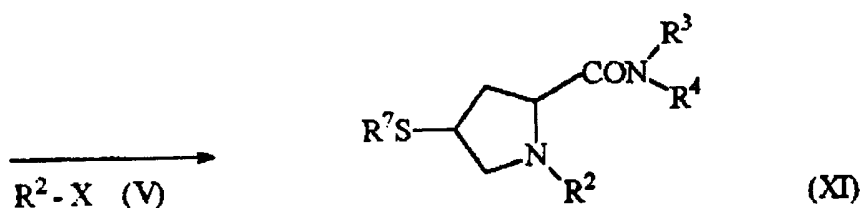
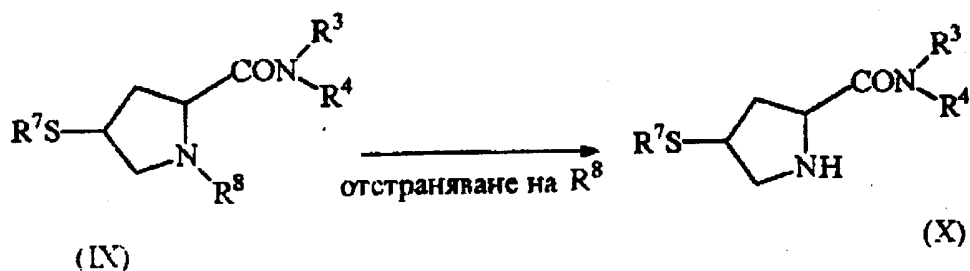
тосъединението с формула VII в присъствие на основа.

Няма ограничение за основата, която може да се използва, но се предпочита неорганична основа като натриев хидрогенкарбонат, калиев карбонат и подобни, или органична основа като триетиламин, диизопропилетиламин и подобни.

За реакционната температура няма особени ограничения, но се предпочита реакцията да се провежда при относително ниска температура, за да се потиска реакцията, която температура е най-общо -30 - 40°C , за предпочитане -20 - 0°C . Реакционното време зависи главно от температурата на реакцията, вида на реагентите и подобни и е най-общо от 30 min до около 12 h.

Изходните съединения с формула VII за синтез на съединенията с формула II могат да се получат по следния начин.

Метод за получаване на съединение с формула VII.

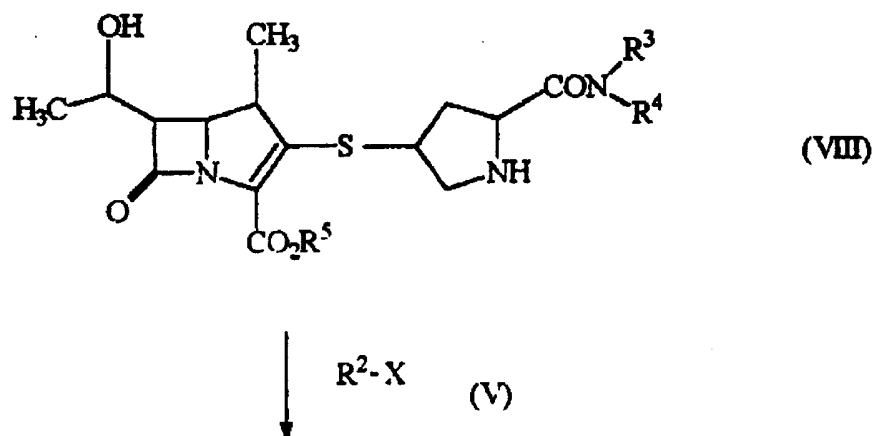


където R^2 , R^3 , R^4 и X имат горните значения, R^7 е тиолозащитна група и R^8 е аминозащитна група.

Съединение с формула VII може да се получи чрез отстраняване на R^8 , който е аминозащитна група на съединение с формула IX, описано в Japanese Patent Unexamined Publication № 233076/1985 и подобни, по известен метод, като се получава съединение с формула X, взаимодействие на съединение с 10

формула X и съединение с формула V по същия начин както в метод за получаване 2, като се получава съединение с формула XI и отстраняване на R^7 , който е тиолозащитна група по известен метод. Като тиоло- и аминозащитни групи могат да се използват защитни групи, най-общо известни в тази област.

Метод за получаване 4.



където R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и X са дефинирани по-горе.

Съединение с формула II може да се получи чрез взаимодействие на съединение с формула VIII, описано в Japanese Patent Unexamined Publication № 233076/1985 и подобни и съединение с формула V по същия начин, както е описано в метод за получаване 2.

Когато е необходимо, така получените карбапеними с формула II могат да се превърнат в производни на карбоксилна киселина, където R^5 е водороден атом, чрез отстра-

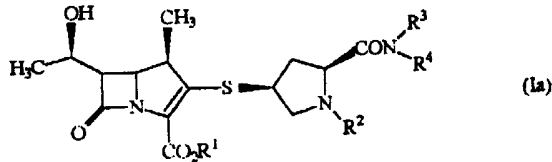
няване на карбоксизащитната група, по обичайни методи.

Методът за отстраняване на защитна група зависи от нейния вид, и може да се използва най-общоизвестният метод в тази област.

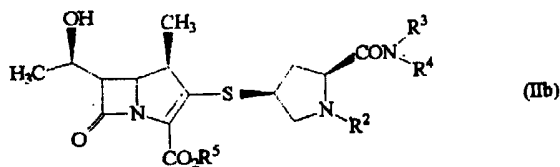
Карбапенемите с формула I и карбапенемите с формула II могат да се пречистват, ако е необходимо, по обичайни методи като прекристализация, препаративна тънкослойна хроматография, колонна хроматография и подобни. Алтернативно, може да се пречисти като тяхна сол, когато е необходимо.

Карбапенемите с формула I и карбапенемите с формула II могат да се превърнат в тяхна фармацевтично приемлива сол по известни методи.

Съединенията с формула II и съединенията с формула III съгласно изобретението имат конфигурация на съединения с формула Ia и на съединения с формула IIb по-долу.



където R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имат горните значения.



където R^1 , R^2 , R^3 и R^5 имат горните значения.

Карбапенемите с формула I и техни фармацевтично приемливи соли се абсорбират бързо в кръвта при орално прилагане и се метаболизират до карбапеними с формула I, където R^1 и R^2 са водороден атом, или тяхна фармацевтично приемлива сол и показват висока концентрация в кръвта.

Освен това, карбапеними с формула I при превръщане в тяхна фармацевтично приемлива сол показват повишена разтворимост в храносмилателния тракт, който на свой ред след това подобрява абсорбционния ефект и по този начин абсорбционните свойства.

Поради това средство за профилактика и лечение на инфекциозни заболявания, съдържащо карбапенем с формула I или негова фармацевтично приемлива сол, показва превъзходно действие при орално прилагане, както е отбелязано по-горе и може най-общо да се прилага като орален препарат.

Това средство за профилактика и лечение на инфекциозни заболявания може да се получи чрез разреждане на съединението с фармацевтични ексципиенти по известен

метод. Примери за използвани ексципиенти са нишесте, лактоза, захар, калциев карбонат, калциев фосфат и подобни.

Това средство за профилактика и лечение на инфекциозни заболявания за предпочитане съдържа органична киселина, при което карбапенемът с формула I и негова фармацевтично приемлива сол имат по-висока разтворимост в храносмилателния тракт, като по този начин се улеснява неговата абсорбция в кръвта.

Органичната киселина може да бъде която и да е, щом е фармацевтично приемлива и предпочитани примери са органични карбоксилни киселини като малеинова киселина, фумарова киселина, винена киселина, лимонена киселина, янтарна киселина, ябълчна киселина, оксалова киселина, бадемена киселина, маленова киселина, бензоена киселина и подобни. Органичната киселина най-общо се прибавя в количество от 0,01-20 mol, за предпочитане 0,02-2 mol за mol карбапенем с формула I или негова фармацевтично приемлива сол.

Освен това, средството за профилактика и лечение на инфекциозни заболявания може да съдържа други добавки при желание като свързващо средство (напр. нишесте, гума арабика, карбоксиметилцелулоза, хидроксипропилцелулоза, кристална целулоза и др.), смазващи вещества (напр. магнезиев стеарат, талк и подобни), дезинтегратори (напр. калциева карбоксиметилцелулоза, талк и подобни) и подобни. След добавяне на различните компоненти получената смес се приготвя в дозирани форми, подходящи за орално прилагане, като капсули, таблетки, фини гранули, гранули, сухи сиропи и подобни, по известни методи, като се получава средство за орално прилагане, което е за профилактика и лечение на инфекциозни заболявания.

Дозата карбапенем с формула I и негова фармацевтично приемлива сол зависи от целта на приложение, симптомите и други, когато например съединението се прилага за лечение на болести със супурация при възрастни, дневната доза е около 1-40 mg/kg телесно тегло, която се прилага от 1 до 4 пъти на ден.

Тези карбапеними с формула I и техни фармацевтично приемливи соли могат да

се прилагат в комбинация с други бактерицидни субстанции като бактерицидни лекарствени средства (напр. пеницилини, аминогликозиди, цефалоспорици и подобни) или терапевтично средство за системни симптоми, 5 причинени от бактериални инфекции (напр. антипиретици, аналгетици, противовъзпалителни лекарствени средства и подобни).

Примери за изпълнение на изобретението 10

Свойствата и методите за получаване на съединенията от изобретението се поясняват с примерите, които не са ограничаващи.

Пример 1. 15

р-нитробензилов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиридин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат 20

(2S,4S)-2-N,N-диметиламинокарбонил-4-меркапто-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиридин (867 mg) се разтваря в ацетонитрил (11 ml) и на капки, под азотна атмосфера, при -40 - -30°C, се прибавя разтвор на р-нитробензилов (1R,5S,6S)-2-дифенилфосфоро-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (1,5 g) и диизопропилетиламин (1,05 ml) в ацетонитрил (15 ml). Сместа се разбърква при същата температура в продължение на 1 h и се прибавя етилацетат (200 ml). Реакционната смес се промива с наситен разтвор на натриев хлорид (100 ml) и се суши над безводен натриев сулфат. Етилацетатът се изпарява под намалено налягане и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел, като се получава 1,0 g от съединението съгласно заглавието. 30

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,06 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,30 - 1,80 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,50 - 4,30 (m, 9H), 2,82 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 5,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,25, 5,50 (ABq, J = 13,5 Hz, 2H), 7,67, 8,22 (ABq, J = 8,5 Hz, 4H). 45

Пример 2.

Натриев (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиридин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат 50

р-нитробензилов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиридин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (730 mg) се разтваря в смесен разтвор от тетраhydroфуран (22 ml) и 0,1 M фосфатен буфер (pH = 7,0, 33 ml) и се прибавя 10%-ен палатин върху въглен (550 mg). Сместа се хидрогенира при стайна температура в продължение на 2,5 h. Реакционната смес се филтрира през целин и полученият филтрат се промива с диетилов етер и се концентрира под намалено налягане до около 5 ml. Полученият разтвор се подлага на хроматография върху Dia Ion HP-21 (произведен от Mitsubishi Chemical). След концентриране под намалено налягане остатъкът се лиофилизира, като се получава 300 mg от съединението съгласно заглавието.

IR (нуйол, cm⁻¹): 3385, 1815, 1750, 1600.

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

Пример 3.

Пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиридин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

Натриев (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиридин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (500 mg) се разтваря в N,N-диметилформамид (2,5 ml) и сместа се охлажда до -5°C. Прибавя се пивалоилоксиметилйодид (350 mg) и сместа се разбърква при същата температура в продължение на 1 h. Прибавя се етилацетат (100 ml) и реакционната смес се промива с 5%-ен разтвор на натриев хлорид (100 ml) и се суши над безводен натриев сулфат. Етилацетатът се изпарява под намалено налягане и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел, като се получава 370 mg от съединението съгласно заглавието.

IR (нуйол, cm^{-1}): 3400, 1820, 1755, 1640.

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

Пример 4.

Пивалоилоксиметиллов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пирролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(1) Натриев (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонилпирролидин-4-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (580 mg) се разтваря в N,N-диметилформамид (2,9 ml) и сместа се охлажда до -5°C . Прибавя се пивалоилоксиметилйодид (520 mg) и сместа се разбърква при същата температура в продължение на 1 h. Прибавя се етилацетат (150 ml) и реакционната смес се промива с 5%-ен разтвор на натриев хлорид (150 ml) и се суши над безводен натриев сулфат. Етилацетатът се изпарява под намалено налягане и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел, като се получава 350 mg пивалоилоксиметиллов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонилпирролидин-4-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат.

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

(2) Съединението (330 mg), получено в пример 4 (1), се разтваря в N,N-диметилформамид (1,7 ml) и сместа се охлажда до 5°C . Прибавят се (5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метилбромид (190 mg) и триетиламин (0,11 ml) и сместа се разбърква при същата температура в продължение на 1,5 h. Прибавя се етилацетат (150 ml) и сместа се промива с 5%-ен разтвор на натриев хлорид (100 ml) и водният слой се екстрахира двукратно с етилацетат (150 ml). Етилацетатните слоеве се обединяват и се сушат над безводен натриев сулфат. Етилацетатът се изпарява под намалено налягане и остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел, като се получават 230 mg от съединението съгласно заглавието.

IR и $^1\text{H-NMR}$ съвпадат с тези от пример 3.

Пример 5.

Пивалоилоксиметиллов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пирролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

Пивалоилоксиметиллов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонилпирролидин-4-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (400 mg), получен в пример 4 (1) и пивалоилоксиметилйодид (290 mg) взаимодействат както в пример 4 (2), като се получава 190 mg от съединението съгласно заглавието.

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

Пример 6.

Пивалоилоксиметиллов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пирролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат хидрохлорид

Пивалоилоксиметиллов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пирролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат (1,49 g), получен в пример 3, се разтваря в етилацетат (30 ml) и сместа се охлажда до 5°C . Добавя се разтвор на (0,35 ml) хлороводород, разтворен в 2-пропанол при 8,68 N и сместа се разбърква при същата температура в продължение на 15 min. Получените кристали се събират чрез филтриране и се промиват с етилацетат и след това с диетилов етер, като се получава 1,2 g от съединението съгласно заглавието.

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

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

Съединенията от примери 7-11 се синтезират по същия начин както примери 1-5

и са определени техните свойства.

Пример 7.

Пивалоилоксиметиллов (1R,5S,6S)-2-
{(3S,5S)-[5-N,N-диетиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиро- 5
лидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 1,10 ~ 1,30 (m, 21H), 1,30 ~ 1,80 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,50-4,30 (m, 13H), 3,56 (s, 2H), 5,10 (d, J = 5,0 10 Hz, 1H), 5,66, 5,85 (ABq, J = 5,5 Hz, 2H).

Пример 8.

Пивалоилоксиметиллов (1R,5S,6S)-2-
{(3S,5S)-[5-N,N-метилетиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пи- 15
ролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,10 ~ 1,30 (m, 18H), 1,30 ~ 1,80 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,50 ~ 4,30 (m, 11H), 2,93, 3,03 (s, s 3H), 3,58 20 (s, 2H), 5,05 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,68, 5,87 (ABq, J = 5,5 Hz, 2H).

Пример 9.

Пивалоилоксиметиллов (1R,5S,6S)-2-
{(3S,5S)-[5-(1-пиролидинилкарбонил)-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиро- 25
лидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,00 ~ 1,30 (m, 15H), 1,30 ~ 1,80 (m, 1H), 1,80 ~ 2,10 (m, 30 4H), 2,05 (s, 3H), 2,50 ~ 4,30 (m, 13H), 3,58 (s, 2H), 5,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,67, 5,83 (ABq, J = 5,5 Hz, 2H).

Пример 10.

Пивалоилоксиметиллов (1R,5S,6S)-2- 35
{(3S,5S)-[5-(1-пиперидинилкарбонил)-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиро-
лидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,00 ~ 1,30 40 (m, 15H), 1,30 ~ 1,80 (m, 7H), 2,03 (s, 3H), 2,50 ~ 4,30 (m, 13H), 3,57 (s, 2H), 5,10 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,66, 5,83 (ABq, J = 5,5 Hz, 2H).

Пример 11.

Пивалоилоксиметиллов (1R,5S,6S)-2- 45
{(3S,5S)-[5-(1-азетидинилокарбонил)-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиро-
лидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,00 ~ 1,30 50 (m, 15H), 1,30 ~ 1,80 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,50 ~ 4,50 (m, 15H), 3,57 (s, 2H), 5,05 (d,

J = 5,0 Hz, 1H), 5,68, 5,85 (ABq, J = 5,5 Hz, 2H).

Следните съединения се получават по метода, описан в някой от примерите от 1 до 5.

(1) 1-пивалоилоксиметиллов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(2) 1-ацетоксиетиллов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(3) 1-изопропоксикарбонилоксиетиллов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(4) 1-етоксикарбонилоксиетиллов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-метилетиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(5) 1-циклохексиксикарбонилоксиетиллов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(6) (5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метиллов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(7) дифенилметиллов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(8) p-метоксибензиллов (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

лат

(9) 1-пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(10) 1-ацетоксиетил (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(11) 1-изопропоксикарбонилоксиетил (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(12) 1-етоксикарбонилоксиетил (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(13) 1-циклохексилоксикарбонилоксиетил (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(14) (5-метил-1,3-диоксолен-2-он-4-ил)метил (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(15) p-нитробензил (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пиролидин-3-илтио]-6-

[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(16) дифенилметил (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(17) p-метоксибензил (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

(18) (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пиролидин-3-илтио]-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат на киселина.

Примери за използване на изобретението

Проведени са следните опити за орална абсорбция, за да се пояснят свойствата на съединенията съгласно изобретението.

Експериментален пример 1 (тест за орална абсорбция).

Съединение съгласно изобретението (съединение 6, 20 mg/kg) се прилага орално на кучета (3 за група) и 0-3, 3-6 и 6-24 h по-късно, по метода с хартиен диск, като се използва тестова бактерия *Escherichia coli* NIHJ и хранителна агарова среда (Difco) се измерва концентрацията на хидролизиран в урината карбапенем (А). Определя се процентът възстановена урина. Резултатите са посочени в таблица 1.

Таблица 1.

Изпитвано съединение	Възстановяване на урината, %			
	0-3 h	3-6 h	6-24 h	0-24 h
Пример 6	10,3	2,4	0,3	13,0

Експериментален пример 2 (тест за орална абсорбция).

Съединение съгласно изобретението (съединение 6, 20 mg/kg) се прилага орално на кучета (3 за група) и 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0 и 6,0 h по-късно, по метода с

хартиен диск, като се използва тестова бактерия *Escherichia coli* NIHJ и хранителна агарова среда (Difco) се измерва концентрацията на хидролизиран в плазмата карбапенем (А).

Резултатите са посочени в таблици 2 и 3.

Таблица 2.

Изпитвано съединение	Концентрация в плазмата, mg/ml			
	0,25 h	0,5 h	1,0 h	1,5 h
Пример 6	5,06	6,56	7,60	7,67

Таблица 3.

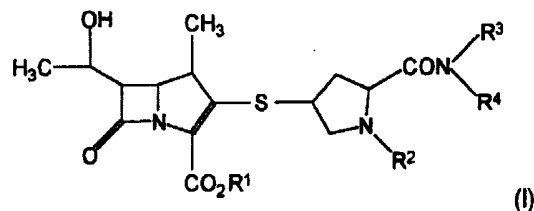
Изпитвано съединение	Концентрация в плазмата, mg/ml			
	2,0 h	3,0 h	4,0 h	6,0 h
Пример 6	5,92	3,68	1,92	0,43

Карбапенемите с формула I и техните фармацевтично приемливи соли съгласно изобретението показват превъзходна абсорбция от храносмилателния тракт при орално прилагане и превъзходна бактерицидна активност спрямо широко разнообразие от бактериални видове. Те са много полезни като средства за профилактика и лечение на инфекциозни заболявания, по-специално бактериални инфекциозни заболявания. Такива средства за профилактика и лечение на инфекциозни заболявания могат да се използват като средства за профилактика и лечение на болести, причинени от бактерии (напр. заболявания със супурация, респираторни инфекциозни заболявания, възпалителни заболявания на жлъчния път, инфекция на пикочните пътища и подобни) в топлокръвни животни (напр. куче, котка, крава, кон, плъх, мишка и подобни) и при човек.

Изобретението се основава на заявки №№ 25671/1997 и 248903/1997, подадени в Япония, съдържанието на които е включено за справка.

Патентни претенции

1. Карбапенеми с формула



в която R^1 и R^2 могат да бъдат еднакви или различни и всеки от тях е група, представляваща 1- C_{2-10} алканоилокси- C_{1-3} алкил, 1- C_{1-10} алкоксикарбонилокси- C_{1-3} алкил или 5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-илметил; R^3 и R^4 могат да бъдат еднакви или различни и всеки от тях е линеен или разклонен алкил, притежаващ от 1 до 6 въглеродни атома, или R^3 и R^4 образуват група като азетидинил, пиролидинил или пиперидинил, или тяхна фармацевтично приемлива сол.

2. Карбапенеми съгласно претенция 1, в които R^1 означава пивалоилоксиметил и R^2 е 5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-илметил или тяхна фармацевтично приемлива сол.

3. Карбапенеми съгласно претенция 1, в които R^1 и R^2 всеки от тях означават пивалоилоксиметил или тяхна фармацевтич-

но приемлива сол.

4. Карбапенеми съгласно претенция 1, избрани от групата:

пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-{(3S, 5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат хидрохлорид;

пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-{(3S, 5S)-[5-N,N-диетиламинокарбонил-1-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат;

пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-{(3S, 5S)-[5-N,N-метилетиламинокарбонил-1-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат;

пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-{(3S, 5S)-[5-(1-пиролидинилкарбонил-1-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат;

пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-{(3S, 5S)-[5-(1-пиперидинилкарбонил-1-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат и

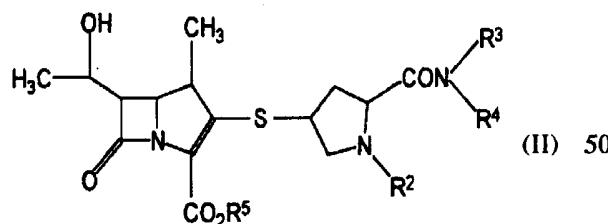
пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-{(3S, 5S)-[5-(1-азетидинилкарбонил-1-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат

или тяхна фармацевтично приемлива сол.

5. Бактерицидно средство, характеризиращо се с това, че съдържа като активна съставка карбапенем съгласно претенция 1, представен с формула I или негова фармацевтично приемлива сол.

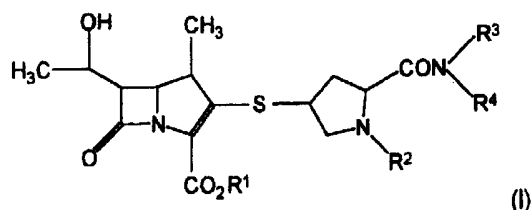
6. Бактерицидно средство съгласно претенция 5, характеризиращо се с това, че се използва за орално приложение.

7. Карбапенеми с формула



в която R^2 означава $1-C_{2-10}$ алканои-
лкси- C_{1-3} алкил, $1-C_{1-10}$ алкоксикарбонил-
кси- C_{1-3} алкил или 5-метил-2-оксо-1,3-диок-
солен-4-илметил; R^3 и R^4 могат да бъдат ед-
накви или различни и всеки от тях е линеен
или разклонен алкил, притежаващ от 1 до 6
въглеродни атома, или R^3 и R^4 образуват гру-
па като азетидинил, пиролидинил или пипе-
ридинил и R^5 означава водороден атом или
група, избрана между трет.-бутил, трет.-
амил, бензил, p-нитробензил, p-метоксибен-
зил, дифенилметил, p-нитрофенил, метокси-
метил, етоксиметил, бензилоксиметил, ме-
тилтиометил, тритил, 2,2,2-трихлоретил,
триметилсилил, дифенилметоксибензенсул-
фонилметил и диметиламиноетил, или тях-
на фармацевтично приемлива сол.

8. Карбапенеми с формула



в която R^1 и R^2 могат да бъдат еднак-
ви или различни и всеки от тях е група,
представляваща $1-C_{2-10}$ алканои-
лкси- C_{1-3} алкил, $1-C_{1-10}$ алкоксикарбонил-
кси- C_{1-3} алкил или 5-метил-2-оксо-1,3-диоксо-
лен-4-илметил, и R^3 и R^4 могат да бъдат ед-
накви или раз-
лични и всеки от тях е линеен или разкло-
нен алкил, притежаващ от 1 до 6 въглеродни
атома, или тяхна фармацевтично приемлива
сол.

9. Карбапенеми съгласно претенция 8,
в които R^2 означава 5-метил-2-оксо-1,3-ди-
оксолен-4-илметил и R^3 и R^4 всеки от тях
означава метил или тяхна фармацевтично
приемлива сол.

10. Карбапенеми съгласно претенция
8, в които R^1 означава пивалоилоксиметил и
 R^2 означава 5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-
илметил или тяхна фармацевтично прием-
лива сол.

11. Карбапенеми съгласно претенция
8, в които R^1 и R^2 всеки от тях означава
пивалоилоксиметил или тяхна фармацевтич-
но приемлива сол.

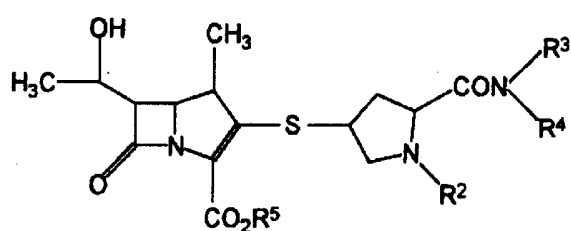
12. Карбапенеми съгласно претенция
8, избрани от групата:

пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-{(3S, 5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат и пивалоилоксиметил (1R,5S,6S)-2-{(3S, 5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-пивалоилоксиметил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат, и техни фармацевтично приемливи соли. 10

13. Бактерицидно средство, характеризиращо се с това, че съдържа като активна съставка карбапенем съгласно претенция 8, представено с формула I или негова фармацевтично приемлива сол. 15

14. Бактерицидно средство съгласно претенция 13, характеризиращо се с това, че се използва за орално приложение.

15. Карбапенеми с формула



в която R² означава 1-C₂₋₁₀ алканоилок-

си-C₁₋₃ алкил, 1-C₁₋₁₀ алкоксикарбонилокси-C₁₋₃ алкил или 5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-илметил; R³ и R⁴ могат да бъдат еднакви или различни и всеки от тях е линеен или разклонен алкил, притежаващ от 1 до 6 въглеродни атома, и R⁵ означава водороден атом или група, избрана между трет.-бутил, трет.-амил, бензил, p-нитробензил, p-метоксибензил, дифенилметил, p-нитрофенил, метоксиметил, етоксиметил, бензилоксиметил, метилтиометил, тритил, 2,2,2-трихлоретил, триметилсилил, дифенилметоксибензенсулфонилметил и диметиламиноетил, или тяхна сол.

16. Карбапенем съгласно претенция 15, избран от групата:

p-нитробензилов (1R,5S,6S)-2-{(3S, 5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат и натриев (1R,5S, 6S)-2-{(3S,5S)-[5-N,N-диметиламинокарбонил-1-(5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил]пиролидин-3-илтио}-6-[(1R)-1-хидроксиетил]-1-метилкарбапен-2-ем-3-карбоксилат, и негова фармацевтично приемлива сол. 20 25

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Курукафова

Редактор: А. Семерджиева

Пор. № 41942

Тираж: 40 СР