

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU 270 244

K PATENTU

(21) PV 4243-88.K
(22) Přihlášeno 01 07 87
(30) Právo přednosti od 03 07 86 US {881555}

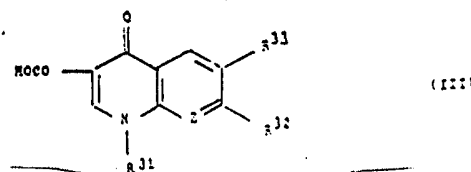
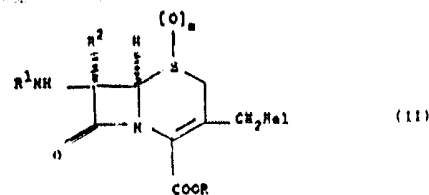
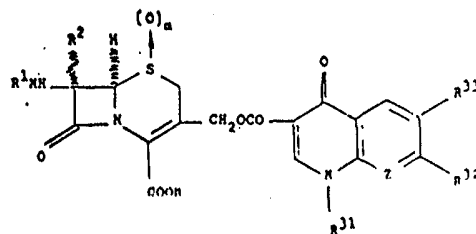
(11)
(13) B2
(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 501/26,
C 07 D 501/34,
A 61 K 31/545

(40) Zveřejněno 13 10 89
(45) Vydáno 04 03 91

(72) Autor vynálezu ALBRECHT HARRY ALLEN, TOWACO, NEW JERSEY, CHAN KA-KONG, LANDING, NEW JERSEY, KEITH DENNIS DALTON, MONTCLAIR, NEW JERSEY (US), THEN RUDOLF LUDWIG, WEIL-RHEIN (DE), WEIGLE MANFRED, NORTH CALDWELL, NEW JERSEY (US)
(73) Majitel patentu F. HOFFMANN - LA ROCHE AG., BASILEJ (CH)

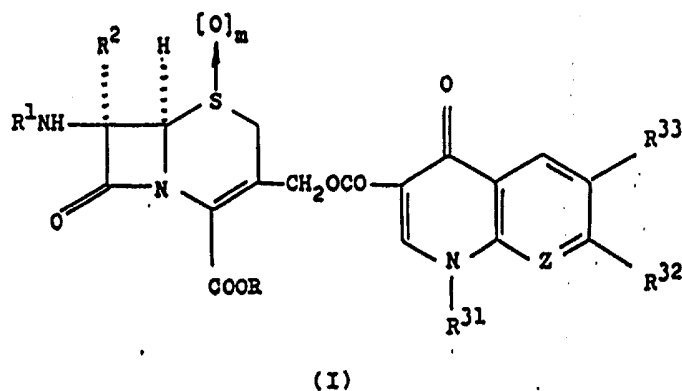
(54) Způsob výroby nových acylidertivátů

(57) Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, ve kterém m znamená 0, 1 nebo 2, R¹ znamená vodík nebo acylovou skupinu použitelnou k acylaci β-laktamových antibiotik a až 21 atomy uhlíku, R² znamená vodík, C₁₋₈-alkoxy, amino, C₁₋₈-alkylthio nebo C₁₋₇-alkanoylamino, R³¹ znamená vodík, C₁₋₈-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₇-cykloalkyl, halogen-C₁₋₈-alkyl nebo halogenienyl, Z znamená R³⁰-C- nebo N, R³⁰ znamená vodík nebo halogen, nebo R³⁰ a R³¹ tvoří společně C₃₋₈-alkylen, C₂₋₄-alkylenmonoocy nebo C₁₋₂-alkylenedioxy, R³² znamená vodík, halogen, C₁₋₈-alkyl nebo popřípadě C₁₋₈-alkylem nebo formylem substituovaný 5- nebo 6-členný N-heterocyklický kruh, který popřípadě ještě obsahuje atom kyslíku nebo další atom dusíku a R³³ znamená vodík nebo halogen nebo R³² a R³³ znamenají společně C₁₋₄-(alkylenedioxy) skupinu a R znamená snadno hydrolyzovatelnou chránicí skupinu, upotřebitelnou v chemické syntéze a až 21 atomy uhlíku, jako terobutyl, p-nitrobenzyl nebo allyl, jakož i soli těchto sloučenin a hydrátů sloučenin obecného vzorce I, popřípadě jejich soli, spočívá v tom, že se na sloučeninu obecného vzorce II působí soli karboxylové kyseliny obecného vzorce III a získaná sloučenina se popřípadě izoluje ve formě soli, hydrátu nebo ve formě hydrátu soli. Vyráběné sloučeniny jsou antibakteriálně účinné a mohou se používat jako léčiva.



Předložený vynález se týká způsobu výroby nových acylderivátů dále uvedeného obecného vzorce I, které mají cenné farmakologické vlastnosti.

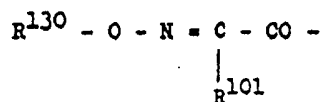
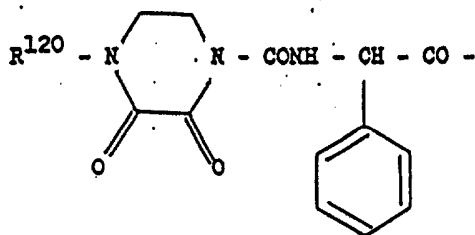
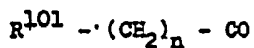
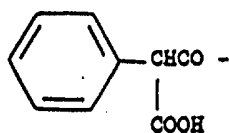
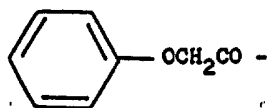
Byly nalezeny nové acylderiváty obecného vzorce I



ve kterém

m znamená číslo 0, 1 nebo 2

R¹ znamená atom vodíku nebo acylovou skupinu použitelnou k acylaci antibiotik β -laktamového typu s až 21 atomy uhlíku, například skupinu vzorců



ve kterých

- R^5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která je substituována kyanoskupinou,
- R^{101} znamená popřípadě aminoskupinou substituovaný pětičlenný heterocyklický kruh s 1 nebo 2 atomy dusíku nebo/a síry,
- R^{120} znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku a
- R^{130} znamená popřípadě karboxyskupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- n má hodnotu 0, 1, 2 nebo 3,

a ve kterém dále

- R^2 znamená atom vodíku, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkanoylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
- R^{31} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo halogenarylovou skupinu,
- Z znamená skupinu R^{30} -C nebo atom dusíku, přičemž
- R^{30} znamená atom vodíku nebo atom halogenu, nebo
- R^{30} a R^{31} znamenají společně alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkylenmonooxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkylendioxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,
- R^{32} znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku nebo formylovou skupinou substituovaný pěti- nebo šestičlenný N-heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje atom kyslíku nebo přídatný atom dusíku,
- R^{33} znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo
- R^{32} a R^{33} znamenají společně alkylendioxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a
- R znamená snadno hydrolyzovatelnou chránicí skupinu upotřebitelnou v chemii cefasporinů s až 21 atomy uhlíku, jako například terc.butylovou skupinu, p-nitrobenzylovou skupinu nebo allylovou skupinu,
- jakož i soli těchto sloučenin a hydráty sloučenin obecného vzorce I, popřípadě hydráty jejich solí.

Výraz „alkylová skupina“ se vztahuje na uhlovodíkové skupiny s přímým a rozvětveným řetězcem s 1 až 8 atomy uhlíku, výhodně s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například metylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, terc.butylová skupina nebo pod.

Výraz „alkoxy skupina“ se vztahuje na přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové oxyskupiny, ve kterých má alkylová část shora uvedený význam. Jako příklady lze uvést methoxyskupinu, ethoxyskupinu, n-propoxyskupinu apod.

Výraz „halogen“ zahrnuje chlor, brom, jod nebo fluor, pokud není definován jinak.

Výraz „aryl“ označuje případně substituovanou aromatickou skupinu, jako například fenylou skupinu, tolylovou skupinu, xytylovou skupinu, mesitylovou skupinu, kumylovou skupinu (isopropylfenylovou skupinu), naftylou skupinu apod., přičemž arylová skupina může obsahovat například 1 až 3 vhodné substituenty, jako atom halogenu (například fluoru, chloru, bromu), hydroxyskupinu apod.

Výraz „alkanoylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku“ označuje skupinu obecného vzorce



ve kterém

R^{25} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Jako příklady těchto skupin lze uvést acetylovou skupinu, formylovou skupinu, propionylovou skupinu, n-butyrylovou skupinu apod.

Výraz „substituovaný fenyl“ označuje mono- nebo disubstituovanou fenylou skupinu, přičemž jako substituenty přicházejí v úvahu atom halogenu (například chloru, bromu, fluoru), alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupina, nitroskupina nebo trifluormethylová skupina.

Výraz „substituovaný alkyl“ znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována halogenem (například chlorem, fluorem, bromem), trifluormethylovou skupinou, aminoskupinou, kyano skupinou atd.

Výraz „alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku“ označuje přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové skupiny s olefinickou dvojnou vazbou a se 2 až 6 atomy uhlíku, tj. zbytek sloučenin vzorce C_nH_{2n} , ve kterém n znamená číslo 2 až 6, jako například allylovou skupinu, vinylovou skupinu atd.

Výraz „aralkyl“ označuje uhlovodíkovou skupinu s aromatickou a alifatickou strukturou, tj. uhlovodíkovou skupinu, ve které je jeden atom vodíku alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku substituován monocyklickou arylou skupinou, například fenylou skupinou, tolylovou skupinou atd.

Výraz „pět-, šest- nebo sedmičlenný heterocyklický kruh s 1 až 4 atomy kyslíku, dusíku nebo/a síry“ označuje například následující skupiny :

šestičlenné heterocyklické kruhy obsahující dusík, jako pyridyl, piperidyl, piperidinoskupinu, N-oxidopyridyl, pyrimidyl, piperaziny, pyridaziny, N-oxidopyridaziny atd. ;

pětičlenné heterocyklické kruhy obsahující dusík, jako například pyrrolidinyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1H-tetrazolyl, 2H-tetrazolyl atd.

Tyto heterocyklické kruhy mohou být dále substituovány, přičemž přicházejí v úvahu například následující substituenty : alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, jako methyl, ethyl, n-propyl atd., alkoxy skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, jako methoxyskupina, ethoxyskupina atd., atom halogenu, jako chloru, bromu atd., halogenalkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, jako trifluormethylová skupina, trichlorethylová skupina atd., aminoskupina, merkaptoskupina, hydroxyskupina, karbamoylová skupina nebo karboxyskupina atd.

Výraz „cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku“ označuje 3- až 7-členný nasycený karbocyklický zbytek, například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl atd.

R^{30} a R^{31} mohou znamenat společně alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, například skupinu $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ nebo $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$, nebo tako alkylenmonooxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, například skupinu $-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-(CH_2)_4-O-$ nebo $-CH(CH_3)-CH_2-O-$; nebo také alkylendioxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, jako například $-O-CH_2-O-$, $-O-(CH_2)_2-O-$ nebo $-O-CH(CH_3)-O-$. Výhodně tvoří pět- nebo šestičlenný kondenzovaný kruh.

R^{32} a R^{33} mohou znamenat společně alkylendioxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako například skupinu $-O-CH_2-O-$, $-O-(CH_2)_2-O-$, $-O-(CH_2)_3-O-$, $-O-(CH_2)_4-O-$, $-O-CH(CH_3)-O-$, $-O-CH(CH_3)-CH(CH_3)-O-$ nebo podobné skupiny. V tomto případě se výhodně tvoří pěti- nebo šestičlenný kondenzovaný kruh.

Výraz „acylová skupina“ (substituent R^1) zahrnuje organické skupiny, které se tvoří odstraněním hydroxylové skupiny z karboxylové kyseliny a které obsahují až 21 atomů uhlíku. Jako příklady takových acylových skupin lze uvést ty, kterých se dosud používalo k acylaci β -laktamových antibiotik, včetně 6-aminopenicilánové kyseliny a jejích derivátů, jakož i 7-aminocefalosporanové kyseliny a jejích derivátů; srov. například Cephalosporins and Penicillins, Verlag Flynn, Academic Press (1972), belgický patentový spis 866 038, zveřejněný 17.10. 1978, belgický patentový spis č. 867 994, zveřejněný 11. 12. 1978, americký patentový spis č. 4 152 432, zveřejněný 1. 5. 1979, americký patentový spis č. 3 971 778 zveřejněný 27.7. 1976 a americký patentový spis č. 4 173 199, zveřejněný 23. 10. 1979. V těchto publikacích se uvádějí různé acylové skupiny, které se používají v daném případě. Dále uvedené acylové skupiny dále objasňují pojem „acylová skupina“, avšak žádným způsobem jej neomezují. Jako příklady acylových skupin lze uvést:

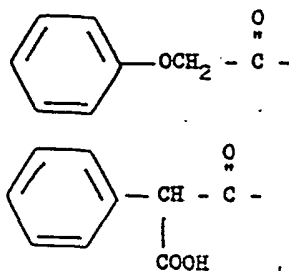
(a) alifatickou skupinu obecného vzorce



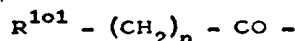
ve kterém

R^5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která je substituována kyano skupinou;

(b) karbocyklickou aromatickou skupinu vzorců



(c) heteroaromatickou skupinu obecného vzorce



kde

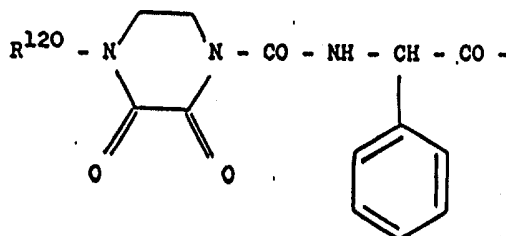
n znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3 a

R^{101} znamená popřípadě aminoskupinou substituovaný pětičlenný heterocyklický kruh s 1 nebo 2 atomy dusíku nebo/a síry.

Jako příklady heterocyklických kruhů lze uvést thienylový kruh, furylový kruh, pyrrolylový kruh, pyridinylový kruh, pyrazonylový kruh, thiazolylový kruh, pyrimidinylový kruh a tetrazolylový kruh.

Výhodnými heteroaromatickými acylovými skupinami jsou takové skupiny, ve kterých R^{101} znamená 2-amino-4-thiazolylovou skupinu nebo 2-thienylovou skupinu.

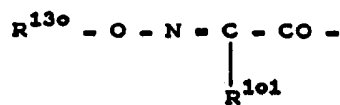
(d) [[(4-substituovaný-2,3-dioxo-1-piperazinyl)karbonyl]amino]arylacetylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém

R^{120} znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, například 4-(C_1 - C_8 -alkyl, výhodně ethyl nebo methyl)-2,3-dioxo-1-piperazinylkarbonyl-D-phenylglycyl ;

(e) (subst,oximino)arylacetylovou skupinu obecného vzorce

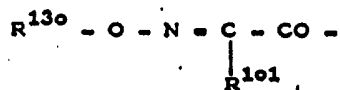


kde

R^{101} má shora uvedený význam a

R^{130} znamená popřípadě karboxyskupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

Jako příklady skupin



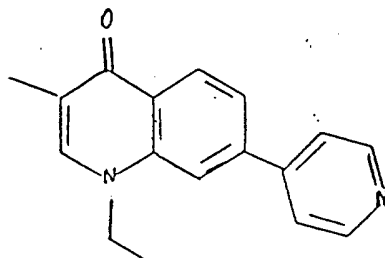
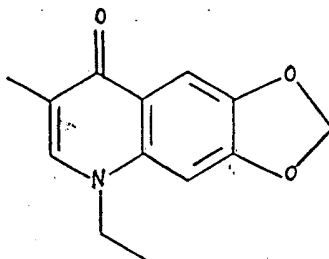
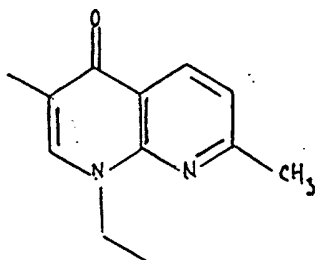
lze uvést následující skupiny :

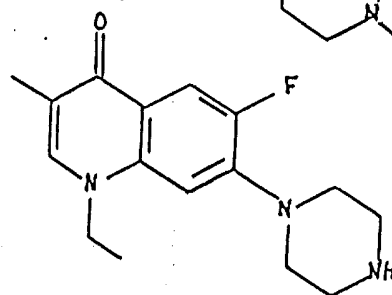
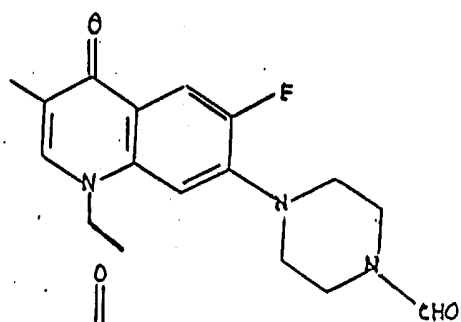
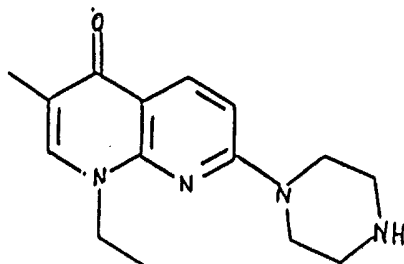
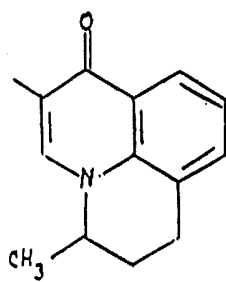
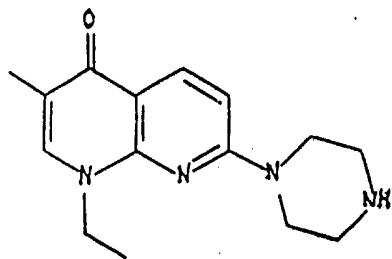
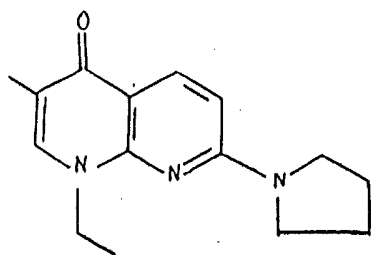
- 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isopropoxyiminoacetylovou skupinu,
- 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetylovou skupinu,
- 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylovou skupinu,
- 2-thienyl-2-methoxyiminoacetylovou skupinu,
- 2-thienyl-2-hydroxyiminoacetylovou skupinu,
- 2-thienyl-2-(dichloracetoxymino)acetylovou skupinu,
- 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-karboxymethoxyimino)acetylovou skupinu,
- 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(karboxyisopropoxyimino)-acetylovou skupinu atd.

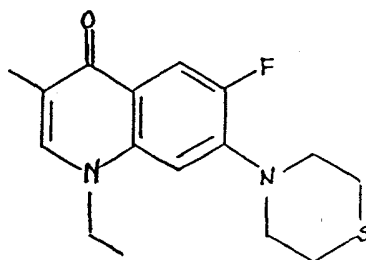
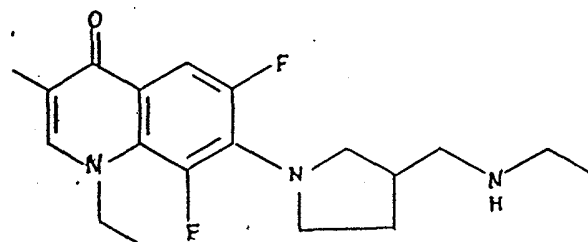
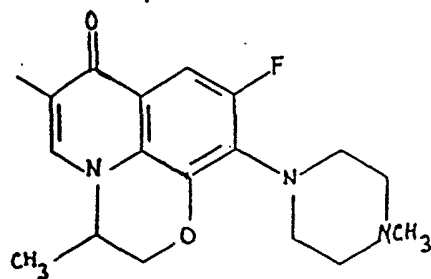
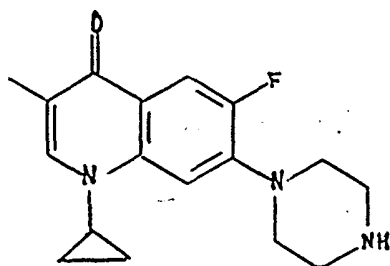
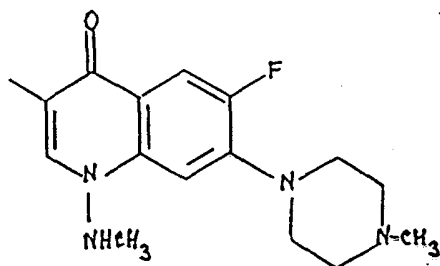
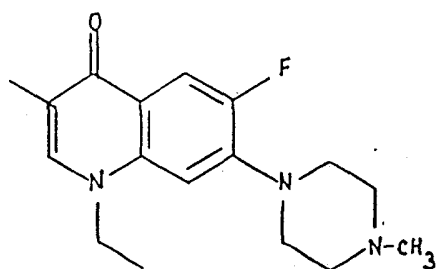
Při výhodném výběru chinolonylových, popřípadě azachinolonylových substituentů v poloze 3 znamená symbol Z skupinu $R^{30}-C$, ve které R^{30} znamená atom vodíku, atom chloru nebo fluoru, výhodně vodík nebo fluor.

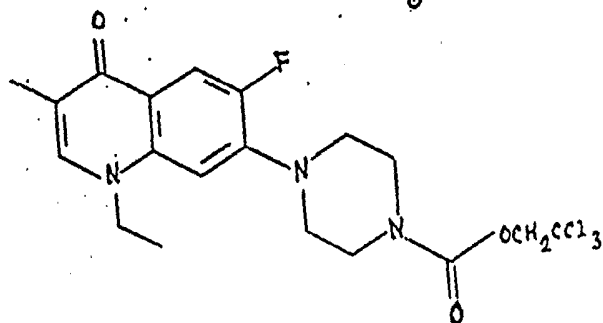
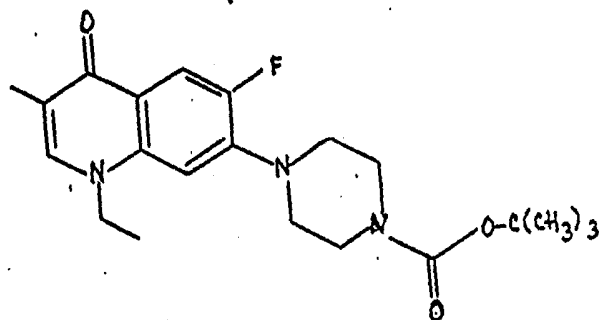
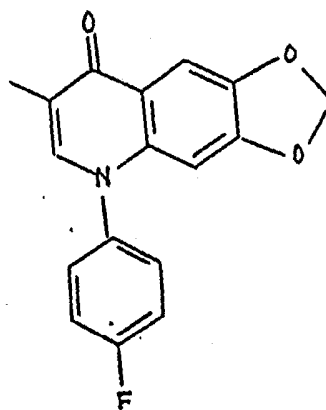
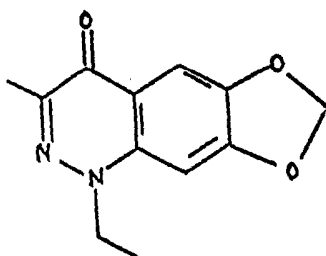
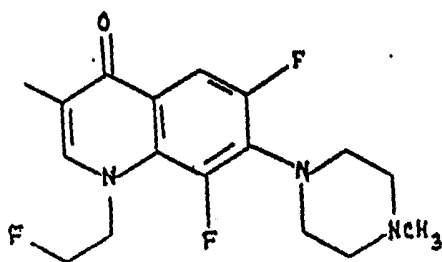
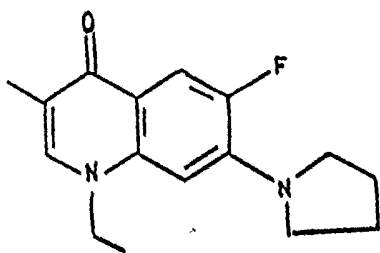
- R^{31} znamená výhodně alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zvláště výhodně ethylovou skupinu, nebo halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména fluorethylovou skupinu, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, výhodně cyklopropylovou skupinu ;
- R^{32} znamená výhodně alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména methylovou skupinu, nebo piperazinylovou skupinu, která je na atomu dusíku v poloze 4 popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, výhodně methylovou skupinou ;
- R^{33} znamená výhodně atom vodíku, chloru nebo fluoru, zejména atom vodíku nebo fluoru, zcela zvláště atom fluoru.

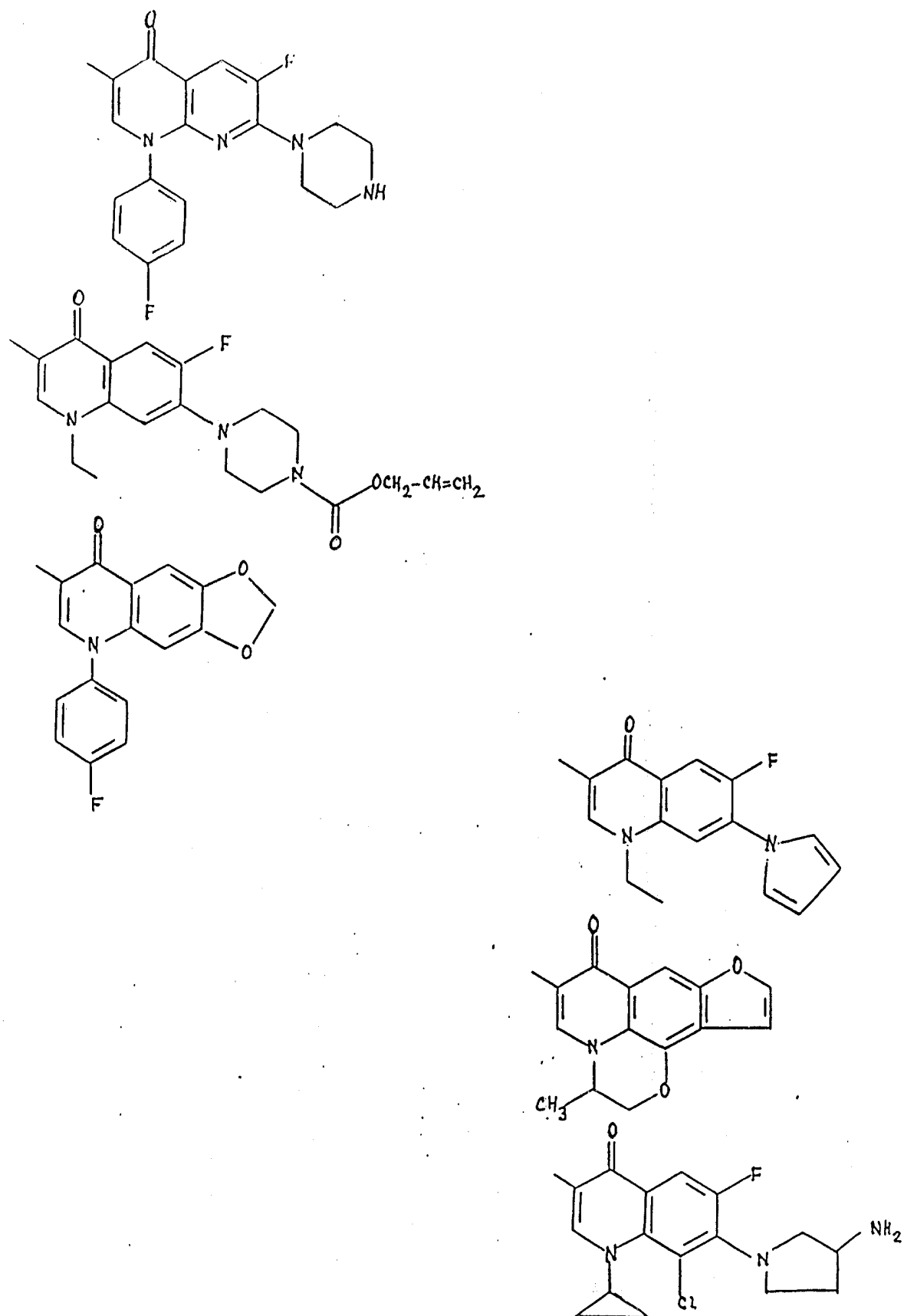
Chinolonylový, popřípadě azachinolonylový substituent v poloze 3 zahrnuje kromě jiného skupiny následujících vzorců :



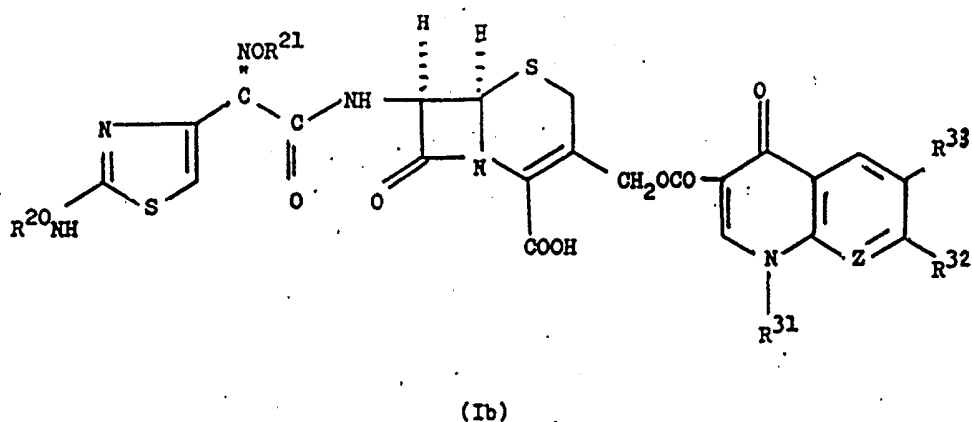






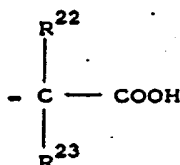


Výhodnou skupinou sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Ib



ve kterém

- R^1 má shora uvedený význam,
 R^{20} znamená chránicí skupinu aminoskupiny, jako například tritylovou skupinu nebo chloracetylovou skupinu, nebo výhodně atom vodíku, a
 R^{21} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



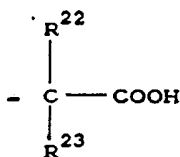
kde

- R^{22} a R^{23} znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo
 R^{22} a R^{23} znamenají společně s atomem uhlíku, na který jsou vázány, 3- až 7-členný karbocyklický kruh, cyklobutylový kruh nebo cyklopentylový kruh,

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce Ib,

ve kterém

- R^{20} znamená atom vodíku a
 R^{21} znamená metylovou skupinu nebo skupinu vzorce



přičemž

- R^{22} a R^{23} znamenají atom vodíku nebo metylovou skupinu.

Skupiny



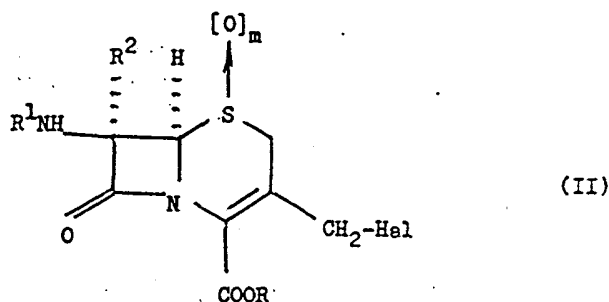
Jsou přítomny výhodně v *syn*-formě, tj. v *Z*-formě, nebo ve formě směsí, ve kterých převažuje *syn*-forma.

Jako příklady solí sloučenin vzorce I lze uvést soli s alkalickými kovy, jako sodnou a draselnou sůl, amonné soli; soli s kovy alkalických zemin, jako vápenatou sůl; soli s organickými bázemi, jako soli s aminy, například soli s *N*-ethylpiperidinem, prokainem, dibenzylaminem, *N,N'*-dibenzylethylendiaminem, alkylaminy nebo s dialkylaminy, jakož i soli s aminokyselinami, jako například soli s argininem nebo s lysinem.

Sloučeniny vzorce I, pokud obsahují bázeickou funkční skupinu, jako například aminoskupinu, tvoří rovněž adiční soli s organickými nebo anorganickými kyselinami. Jako příklady takových kyselin lze uvést hydrohalogenidy, například hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, jakož i další soli s minerálními kyselinami, jako sulfáty, nitráty, fosfáty apod., alkyl- a monoarylsulfonáty, jako ethansulfonáty, toluensulfonáty, benzensulfonáty apod. a také další soli s organickými kyselinami, jako acetáty, tartráty, maleáty, citráty, benzoáty, salicyláty, askorbáty apod.

Sloučeniny vzorce I včetně svých solí se mohou hydratovat a mohou být tudíž přítomny v hydratované formě. K hydrataci může docházet v průběhu způsobu výroby nebo pozvolna jako důsledek hygroskopických vlastností zprvu bezvodého produktu.

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby nových acylderivátů obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II

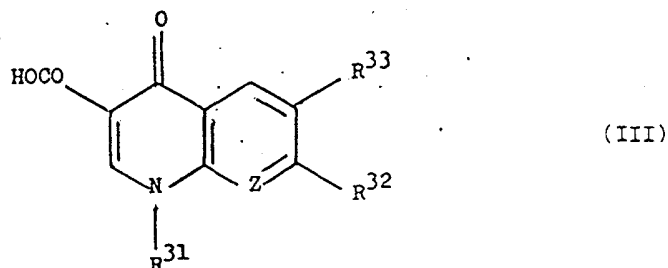


ve kterém

m , R^1 , R^2 a R mají shora uvedený význam, a

Hal znamená atom halogenu,

se solí karboxylové kyseliny obecného vzorce III



ve kterém

R^{31} , R^{32} a R^{33} mají ahora uvedený význam,

a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě izoluje ve formě soli, hydrátu nebo hydrátu soli.

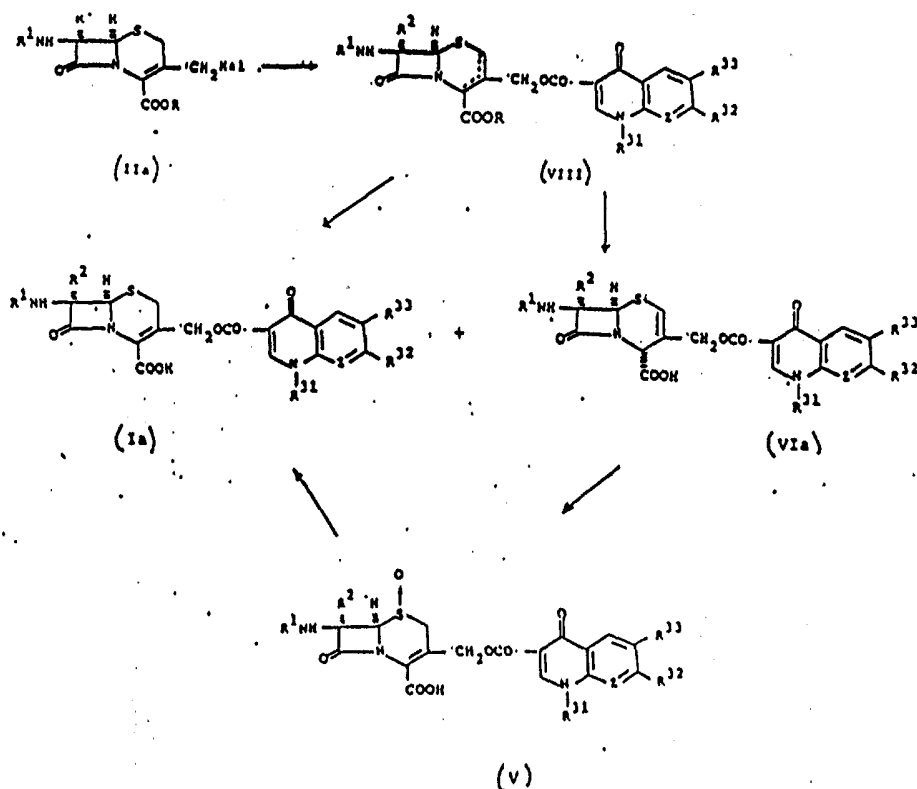
Reakce halogenidu vzorce II se solí karboxylové kyseliny vzorce III postupem podle vynálezu se provádí výhodně v rozpouštědle, které neobsahuje hydroxylové skupiny, jako například v dimethylformamidu, methylenchloridu nebo N,N'-dimethylacetamidu. Vhodnými solemi karboxylové kyseliny vzorce III jsou například sodné, draselné, cesné, tetrabutylamoniové nebo tetraethylamoniové soli. Hal ve sloučeninách obecného vzorce II znamená atom halogenu, zejména atom bromu nebo atom jodu. Tato reakce se provádí výhodně při teplotách asi 0 až 80 °C, zejména při teplotě místnosti.

Výroba solí a hydrátů sloučenin obecného vzorce I, popřípadě hydrátů těchto solí postupem podle vynálezu se může provádět známým způsobem, například reakcí karboxylové kyseliny vzorce I s ekvimolárním množstvím žádané báze, účelně v rozpouštědle, jako ve vodě, nebo v organickém rozpouštědle, jako v ethanolu, methanolu, acetonu či podobných rozpouštědlech. Teplota při tvorbě soli není kritickou podmínkou a pohybuje se obecně kolem teploty místnosti, avšak může se pracovat také při teplotě mírně vyšší než je teplota místnosti nebo při teplotě mírně nižší než je teplota místnosti, například v rozsahu od 0 °C do +50 °C.

Výroba hydrátů se provádí většinou automaticky v důsledku výrobního způsobu nebo jako důsledek hygrokopických vlastností sprvu bezvodého produktu. Při záměrné výrobě hydrátu se může také zcela nebo částečně bezvodý produkt (karboxylová kyselina vzorce I nebo některá ze solí této kyseliny) vystavit vlhké atmosféře, například při teplotách asi +10 °C až +40 °C.

Následující reakční schéma I objasňuje způsob výroby sloučenin podle vynálezu :

S c h é m a I



Obecné symboly R^1 , R^2 , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R a přerušované vazby mají shora uvedené významy.

Podle volby chránící skupiny esterové skupiny R a halogenu Hal se získá s ohledem na dvojnou vazbu v cefemovém kruhu $\Delta 3$ - nebo $\Delta 2$ -isomer sloučeniny vzorce VIII. Získaná směs $\Delta 3$ -/ $\Delta 2$ -isomerů se může podle potřeby čistit výrobou sulfoxidu vzorce V a následující redukcí této sloučeniny nebo rozdělením obou složek na žádaný $\Delta 3$ -isomer.

Jak je zřejmé, jsou sloučeniny vzorce I, jejich soli a hydráty důležitými meziprodukty pro výrobu farmakologicky aktivních reakčních produktů obecného vzorce Ia.

Objasnění schématu I :

IIa $\longrightarrow$ VIII

Sloučenina vzorce IIa je známou sloučeninou nebo se dá získat analogickým způsobem (srov. například americké patentové spisy č. 4 406 899 a 4 266 049). Tato sloučenina se uvádí v reakci se solí zvoleného chinolonu vzorce III. Reakce se provádí způsobem popsaným shora.

VIII $\longrightarrow$ Ia nebo VIa

Chránící skupina esterové skupiny R sloučeniny vzorce VIII se poté odštěpí, přičemž se získá karboxylová kyselina vzorce Ia nebo směs této karboxylové kyseliny vzorce Ia s $\Delta 3$ -isomerem sloučeniny vzorce VIa.

Chránícími skupinami esterové skupiny R jsou výhodně takové, které se přemění za mírných podmínek na volnou karboxylovou skupinu, například terc.butylová skupina, p-nitrobenzyllová skupina, benzhydrilová skupina, alkylová skupina atd.

Chránící skupiny esterové skupiny se odštěpují například následujícím způsobem : p-nitrobenzyllová skupina hydrolyzou v přítomnosti sirniku sodného při teplotě 0°C (nebo nižší) až při teplotě místnosti v rozpouštědle, jako například v dimethylformamidu (výhodně ve vodném dimethylformamidu) ; terc.butylová skupina reakcí s trifluoroctovou kyselinou v přítomnosti anisolu při teplotě asi 0°C až do teploty místnosti, s nebo bez přídavného rozpouštědla, jako například methylenchloridu ; alkylová skupina transesterifikací katalyzovanou paládiem-(O) za přítomnosti sodné nebo draselné soli 2-ethylkapronové kyseliny (srov. například J. Org. Chem. 1982, 47, 587).

VIa $\longrightarrow$ V

Pokud se dvojná vazba isomerizuje za vzniku $\Delta 3$ -isomeru, oxiduje se takto získaná sloučenina vzorce VIa.

Oxidací $\Delta 2$ -isomeru vzorce VIa se tento isomer převede na odpovídající $\Delta 3$ -isomer vzorce I. Tato oxidace se provádí působením organického nebo anorganického oxidačního činidla. Jako oxidační činidlo slouží různé sloučeniny, které snadno odevzdávají kyslík, jako například organické peroxidy, například monosubstituované organické peroxidy, jako alkyldihydroperoxidy a 1 až 4 atomy uhlíku a alkylové části nebo alkanoyldihydroperoxidy, jako terc.butyldihydroperoxid, permanganová kyselina nebo peroctová kyselina ; jakož i fenylobstituované deriváty těchto hydroperoxidů, jako kumenhydroperoxid nebo perbenzoová kyselina. Fenylová skupina jako substituent může obsahovat popřípadě další substituenty, jako například alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo také atom halogenu nebo karboxylovou skupinu, takže se pak může jednat například o 4-methylperbenzoovou kyselinu, 4-methoxyperbenzoovou kyselinu, 3-chlorperbenzoovou kyselinu nebo o monoperftalovou kyselinu. Jako oxidační činidla se mohou používat také různá anorganická oxidační činidla, jako například peroxid vodíku, ozon, manganistany, jako manganistan draselný nebo manganistan sodný, chlormany, jako chlorman sodný, chlorman draselný nebo chlorman amonný, peroxymonosírová kyselina a peroxydisírová kyselina. Výhodně se používá 3-chlorperbenzoové kyseliny. Oxidace se provádí výhodně v inertním rozpouštědle, například v aprotickém inertním rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, dioxanu, methylenchloridu, chloroformu, ethylacetátu

nebo acetonu, nebo v protickém rozpouštědle, jako ve vodě, v nižším alkanolu, například v methanolu nebo ethanolu, nebo v nižší, popřípadě halogenované alkankarboxylové kyselině, například v mravenčí kyselině, octové kyselině nebo trifluoroctové kyselině. Reakční teplota se pohybuje zejména v rozsahu od -20°C do $+50^{\circ}\text{C}$.

Při použití ekvimolárního množství oxidačního činidla, popřípadě při mírném nadbytku v poměru ku výchozí látce se získá zejména odpovídající sulfoxid vzorce I. Zvýší-li se množství oxidačního činidla na dvojnásobek stechiometrického poměru nebo ještě více, pak se tvoří odpovídající sulfon.

V $\longrightarrow$ Ia

Takto získaná sloučenina vzorce V se může redukovat na konečný produkt vzorce Ia. Tato redukce se může provádět řadou reakcí, například působením chloridu fosforitého v dimethylformamidu nebo anhydridem trifluoroctové kyseliny v přítomnosti jodidu sodného ve směsi acetonu a methylenchloridu. Teplota při těchto reakcích činí výhodně asi 0 až -20°C , zejména 0°C .

Sloučeniny obecného vzorce I se skupinami



(arov, shora) se vyskytují výhodně ve formě syn-form. Takovéto syn-formy se mohou získat za použití výchozích látek, ve kterých je již přítomna tato syn-forma. Podle potřeby lze získanou směsí syn/anti-form sloučeniny vzorce I rozdělit obvyklým způsobem na odpovídající syn- a anti-formy, například překrystalováním nebo chromatografickými metodami za použití vhodného rozpouštědla, popřípadě směsí rozpouštědel.

Sloučeniny vzorce I, jakož i odpovídající soli, popřípadě hydráty těchto sloučenin, jsou antibioticky, zejména baktericidně účinné. Mohou se používat jako prostředky k boji proti bakteriálním infekcím (včetně infekcí močových cest a dýchacích cest) u savců, například psů, koček, koní atd., jakož i u lidí. Tyto cefalosporiny jsou účinné proti širokému rozsahu jak gram-negativních, tak i gram-pozitivních bakterií.

Účinnost sloučenin podle vynálezu in vitro vůči celé řadě gram-pozitivních a gram-negativních mikroorganismů, vyjádřená jako minimální inhibiční koncentrace v mikrogram/ml a zjištěná za použití metody zředovací řady (v kapalném prostředí) je následující :

- Sloučenina A : hydrát $[6R-(6\alpha,7\beta)]-3-[[[(1\text{-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-yl})\text{karbonyl}]\text{oxy}]\text{methyl}]-8\text{-oxo-7-}[(\text{fenoxycetyl})\text{amino}]-5\text{-thia-1-azabicyclo}[4,2,0]\text{okt-2-en-2-karboxylové kyseliny}$.
- Sloučenina B : monosodná sůl $[6R-(6\alpha,7\beta)]-3-[[[(5\text{-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo}[4,5-g]\text{-chinolin-7-yl})\text{karbonyl}]\text{oxy}]\text{methyl}]-8\text{-oxo-7-}[(\text{fenoxycetyl})\text{amino}]-5\text{-thia-1-azabicyclo}[4,2,0]\text{okt-2-en-2-karboxylové kyseliny}$.
- Sloučenina C : sodná sůl $[6R-(6\alpha,7\beta)](Z)-[[[(2\text{-amino-4-thiazolyl})(\text{methoxylimino})\text{acetyl}]\text{amino}]-3-[[[(1\text{-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-yl})\text{karbonyl}]\text{oxy}]\text{methyl}]-8\text{-oxo-5-thia-1-azabicyclo}[4,2,0]\text{-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny}$.

- Sloučenina D : sodná sůl [6R-(6 α ,7 β)(Z)]-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxylimino)acetyl]amino]-3-[[[(5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.
- Sloučenina E : sodná sůl [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)-amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.
- Sloučenina F : sodná sůl [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[[5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(2-thienylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.
- Sloučenina G : sodná sůl [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-7-[(2-thienylacetyl)-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.
- Sloučenina H : sodná sůl [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(1-pyrrolidinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.
- Sloučeniny I : sodná sůl [6R-(6 α ,7 β)(Z)]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxylimino)acetyl]-amino]-3-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(1-pyrrolidinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

T a b u l k a

Minimální inhibiční koncentrace in vitro ($\mu\text{g/ml}$)

mikroorganismus	A	B	C	D	E
<i>E. coli</i> 48	32	2	0,5	0,25	8
<i>K. pneumoniae</i> A	16	1	0,5	0,25	2
<i>E. cloacae</i> 9570A	64	2	2	1	8
<i>E. cloacae</i> 948-1	-	2	8	1	8
<i>E. cloacae</i> 2367-2	-	1	16	2	4
<i>E. cloacae</i> 7099	16	0,5	8	0,5	2
<i>E. cloacae</i> 214	128	2	8	0,5	8
<i>P. vulgaris</i> ATCC 6380	8	0,5	0,25	0,063	4
<i>P. mirabilis</i> 190	8	0,5	0,16	0,008	0,5
<i>S. marcescens</i> SM	16	1	1	0,5	4
<i>P. aeruginosa</i> Stone 130	128	32	128	16	16
<i>P. aeruginosa</i> 503-56	128	64	128	32	32
<i>S. aureus</i> Smith	0,25	0,25	2	2	0,063
<i>S. aureus</i> 95	-	4	8	4	2

pokračování tabulky

mikroorganismus	minimální inhibiční koncentrace sloučenin ($\mu\text{g/ml}$)			
	F	G	H	I
<i>E. coli</i> 48	2	8	32	0,5
<i>K. pneumoniae</i> A	1	4	32	0,5
<i>E. cloacae</i> 9570A	2	8	32	2
<i>E. cloacae</i> 948-1	1	8	32	4
<i>E. cloacae</i> 2367-2	1	32	32	4
<i>E. cloacae</i> 7099	0,5	2	2	2
<i>E. cloacae</i> 214	2	64	32	4
<i>P. vulgaris</i> ATCC 6380	0,5	4	32	0,5
<i>P. mirabilis</i> 190	0,5	4	0,5	0,031
<i>S. marcescens</i> BM	1	4	32	1
<i>P. aeruginosa</i> Stone 130	32	32	32	8
<i>P. aeruginosa</i> 80J-80	64	64	64	32
<i>S. aureus</i> Smith	0,25	0,25	0,25	0,25
<i>S. aureus</i> 95	4	4	0,5	0,5

K potírání bakteriální infekce lze sloučeninu podle výsledku aplikovat savičům v denní dávce od asi 5 do asi 500 mg/kg, výhodně v dávce od asi 10 do 100 mg/kg, zejména v dávce od asi 10 do 55 mg/kg. Veškeré druhy aplikací, které dosud přicházejí v úvahu při terapii peniciliny a cefalosporiny, jsou rovněž použitelné pro nové cefalosporiny podle výsledku. Aplikace se může tudíž provádět například intravenózním, intramuskulárním a enterálním podáváním.

Sloučeniny podle výsledku se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují tyto sloučeniny nebo jejich soli ve směsi s farmaceutickým, organickým nebo anorganickým inertním nosným materiálem, který je vhodný pro enterální nebo parenterální aplikaci, jako je například voda, želatina, arabská guma, mléčný cukr, škrob, hořečnatá sůl kyseliny stearové, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, vazelina atd. Farmaceutické přípravky mohou být přítomny v pevné formě, například ve formě tablet, dražé, čípků, kapali nebo v kapalně formě, například ve formě roztoků, suspenzí nebo emulzí. Tyto přípravky se popřípadě sterilizují a popřípadě obsahují pomocné látky, jako konzervační prostředky, stabilizátory, emulzory, soli ke změně osmotického tlaku, anestetika nebo pufrů. Tyto přípravky mohou obsahovat také ještě další terapeuticky cenné látky. Karboxylové kyseliny vzorce I a jejich soli, popřípadě hydráty přicházejí v úvahu výhodně pro parenterální aplikaci a pro tento účel se připravují výhodně ve formě lyofilizátů nebo suchých prášků k ředění obvyklými prostředky, jako vodou a izotonickým roztokem chloridu sodného, pomocnými rozpouštědly, jako propylenglykolem. Snadno hydrolyzovatelné estery vzorce I přicházejí v úvahu také pro enterální aplikaci.

Následující příklady výsledků blíže objasňují, avšak jeho rozsah v žádném směru neomezuji.

P ř í k l a d 1

Směs (4-nitrofenyl)methylesteru[6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[(1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naftyridin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a

(4-nitrofenyl)methylesteru[2R-(2 α ,6 α ,7 β)]-3-[[[(1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naftyridin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-3-en-2-karboxylové kyseliny

Roztok 22,4 g (0,040 mol) (4-nitrofenyl)-methylesteru[6R-(6 α ,7 β)]-3-(brommethyl)-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 10,1 g (0,040 mol) sodné soli 1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny ve 200 ml absolutního dimethylformamidu se míchá 5 hodin pod atmosférou argonu. Potom se rozpuštědlo odpaří za sníženého tlaku. Roztok odparku v ethylacetátu se promyje vodným roztokem chloridu sodného, odbarví se aktivním uhlím, vysuší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku na malý objem, načež vykristalují shora uvedené reakční produkty. Matečný louh se čistí sloupcovou chromatografií na 800 g neutrálního sílikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla (velikost částic 0,063 až 0,200 mm). Přelučné frakce se spojí a nechají se vykristalovat z ethylacetátu, přičemž se získá přídatná část reakčního produktu. Získaná směs isomerů se použije pro následující reakci. Čistý Δ 3-ester se získá frakční krystalizací z ethylacetátu a Δ 2-ester se izoluje preparativní chromatografií na vrstvě destiček sílikagelu z matečného louhu.

Data obou isomerů :

Δ 3-isomer :

IČ spektrum (technika KBr) :

3405, 1785, 1735, 1697, 1637, 1520 a 1348 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 714 ($M^+ + H$), 736 ($M^+ + Na$).

Δ 2-isomer :

IČ spektrum (technika KBr) :

3560, 3480, 3415, 1780, 1745, 1693, 1620, 1520 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 713 (M^+).

P ř í k l a d 2

[2R-(2 α ,6 α ,7 β)]-3-[[[(1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naftyridin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo-[4,2,0]okt-3-en-karboxylová kyselina

K roztoku 6,11 g (0,00856 mol) směsi obou isomeru z příkladu 1 ve 45 ml dimethylformamidu se při teplotě -5 až -10 °C přidá po kapkách roztok 2,80 g (0,0116 mol) hydrátu sírniku sodného ve 20 ml vody. Po 35 minutách se směs okyselí přidáním 1N roztoku chlorovodíkové kyseliny ve vodě na pH 3,5, přičemž se vyloučí pryskyřičná látka. Tato pryskyřice ztuhne po přidání 50 ml ethylacetátu a 50 ml etheru. Po filtraci, promytí vodou a etherem a po vysušení při teplotě 50 °C

za sníženého tlaku nad oxidem fosforečným se získá reakční produkt. K filtrátu se přidá další množství etheru, přičemž se vyloučí přídavné množství sraženiny, která se odfiltruje a rozpustí se ve vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodný roztok se promyje ethylacetátem a okyslí se na pH 3,5. Rostok vyloučené pryskyřice v methylenchloridu se zfiltruje, promyje se vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se další množství reakčního produktu a následující charakteristikou :

IČ spektrum (technika KBr) :

3420, 3300, 1773, 1720 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 579 ($M^+ + H$).

P ř í k l a d 3

S-oxid [(6R-(6a,7b))-3-[[[(1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naftyridin-3-yl)karbonyl]oxy]-methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

K suspenzi 2,55 g (0,00442 mol) reakčního produktu z příkladu 2 v 60 ml methylenchloridu se za míchání při teplotě 0 °C přikape roztok 0,986 g (85 % čistoty, 0,00486 mol) m-chlorperbenzové kyseliny v 15 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá po dobu 4 hodin při teplotě 0 °C a potom se zfiltruje. Získaná pevná látka se promyje methylenchloridem a vysuší se za sníženého tlaku. Takto získaný reakční produkt má následující vlastnosti :

IČ spektrum (technika KBr) :

3360, 1794, 1723, 1684, 1637, 1617 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 595 ($M^+ + H$).

P ř í k l a d 4

Hydrát [(6R-(6a,7b))-3-[[[(1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naftyridin-3-yl)karbonyl]oxy]-methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

K roztoku 1,64 (0,0109 mol) jodidu sodného ve 40 ml absolutního acetonu a 20 ml methylenchloridu se přidá 1,30 g (0,00219 mol) reakčního produktu z příkladu 3. Získaná suspenze se za míchání ochladí a při teplotě 0 °C se k ní přidá 1,75 ml (0,0124 mol) anhydridu trifluoroctové kyseliny. Po 30 minutách se hodnota pH upraví vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného na 6,0. Potom se hodnota pH upraví přidáním vodného 1N roztoku chlorovodíkové kyseliny na 3,5 a malá nerozpustná část se odstraní odfiltrováním. Organická fáze se promyje vodným roztokem sírníku sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se promyje etherem, vyjme se methylenchloridem a po přidání etheru se vyloučí reakční produkt.

Směs 0,435 g (0,73 mmol) reakčního produktu z příkladu 3 a 7 ml absolutního dimethylformidu se za míchání ochladí na teplotu -12 °C a přidá se k ní 0,128 ml (1,4 mmol) chloridu fosforitého. Po 7 minutách se přidá dalších 0,027 ml chloridu fosforitého. Směs se míchá 6,5 minuty a potom se k ní přidá studený roztok 0,428 g (5,1 mmol) hydrogenuhličitanu sodného v 70 ml vody. Získaná sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se za sníženého tlaku nad oxidem fosforečným, přičemž se získá reakční produkt. Další reakční produkt se vyloučí z filtrátu.

U reakčního produktu byla zjištěna následující charakteristická data :

IR spektrum (technika KBr) :

3420, 1785, 1708, 1620 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 579 ($M^+ + H$).

P ř í k l a d 5

1,1-dimethylethylester [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[(5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-yl)-karbonyl]oxy]methyl]-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Roztok sodné soli 5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-karboxylové kyseliny (1 mmol) ve 12 ml dimethylformamidu se míchá pod atmosférou dusíku po dobu 1 hodiny s 1,5 g molekulového síta ($4 \cdot 10^{-10}$ m) a potom se přidá roztok 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6 α ,7 β)]-3-(jodmethyl)-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny (1 mmol) v 6 ml absolutního dimethylformamidu a směs se míchá po dobu 5 hodin. Potom se směs odpaří k suchu. Odparek se vyjme ethylacetátem nebo směsí ethylacetátu a methylenchloridu, získaný roztok se poté promyje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se k suchu. Zbytek se čistí buď preparativní chromatografií na vrstvě nebo metodou rychlé chromatografie za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu v poměru 8 : 2 jako elučního činidla.

P ř í k l a d 6

1,1-dimethylethylester [6R-(6 α ,7 β)](Z)-3-[[[(1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naftiridin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-7-[(methoxyimino)-[2-(trifenylylmethyl)amino-4-thiazolyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se získá opakováním reakce popsané v příkladu 5 za použití sodné soli 1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karboxylové kyseliny a 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6 α ,7 β)](Z)-3-jodmethyl-7-[(methoxyimino)-[2-(trifenylylmethyl)amino-4-thiazolyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny jako výchozích látek. Zbytek se čistí metodou rychlé chromatografie za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu v poměru 9 : 1 jako rozpouštědlového systému.

P ř í k l a d 7

1,1-dimethylethylester [6R-(6 α ,7 β)](Z)-3-[[[(5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-yl)-karbonyl]oxy]methyl]-7-[(methoxyimino)[2-(trifenylylmethyl)amino-4-thiazolyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se získá opakováním reakce popsané v příkladu 5 za použití 5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-karboxylové kyseliny a 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6 α ,7 β)](Z)-3-jodmethyl-7-[(methoxyimino)[2-(trifenylylmethyl)amino-4-thiazolyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny jako výchozích látek. Zbytek se čistí metodou rychlé chromatografie za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu v poměru 9 : 1 jako rozpouštědlového systému.

P ř í k l a d 8

1,1-dimethylethylester [6R-(6a,7b)]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se získá opakováním reakce z příkladu 5 za použití 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolin-1-karboxylové kyseliny a 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6a,7b)]-3-[jodmethyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny jako výchozích látek. Zbytek se čisť metodou rychlé chromatografie za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 20 : 1 jako rozpouštědlového systému.

P ř í k l a d 9

Sodná sůl [6R-(6a,7b)]-3-[[[5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

K roztoku 3,00 g (4,52 mmol) reakčního produktu z příkladu 5 v 15 ml anisolu se za míchání při teplotě místnosti přidá 10,6 ml trifluoroctové kyseliny. Reakční směs se míchá 4 hodiny a potom se odpaří za sníženého tlaku k suchu. Odparek se získá ve formě oleje, který se rozpustí v methylenchloridu a k získanému roztoku se přidá voda. Hodnota pH reakčního roztoku se upraví přidávkou hydrogenuhlíčitanu sodného na pH 7,5. Směs se míchá 20 minut a potom se vodná fáze odstraní. Přídavek vody a úprava hodnoty pH na 7,5 pomocí hydrogenuhlíčitanu sodného za míchání se dvakrát opakuje. Tři získané vodné extrakty se spojí a vysuší se vymrazením. Zbytek se čisť chromatografickým na nepolární, stacionární fázi (reverzní fáze C₁₈) za použití 50 % vodného methanolu jako rozpouštědla. Po odpaření a vysušení vymrazením se získá sloučenina uvedená v názvu.

Získaná sloučenina má následující vlastnosti :

ÍČ spektrum (technika KBr) :

3410, 1765, 1692, 1635, 1528 cm⁻¹.

Hmotové spektrum :

m/z 630 (M⁺ + H), 652 (M⁺ + Na).

P ř í k l a d 10

Sodná sůl [6R-(6a,7b)(Z)]-7-[[[2-amino-4-thiasotyl(methoxylimino)acetyl]amino]-3-[[[1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naftiridin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Suspenze 0,31 mmol reakčního produktu z příkladu 6 v 0,66 ml anisolu se ochladí v atmosféře dusíku na teplotu 0 °C a k takto ochlazené suspenzi se přidá 3,3 ml trifluoroctové kyseliny. Takto získaný roztok se udržuje 18 hodin na teplotě 0 °C a potom se odpaří za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Po přidání methylenchloridu se odpaření za sníženého tlaku opakuje. Odparek se rozetře s ethylacetátem a tím se podle možnosti před převedením na sodnou sůl získá pevná látka. Nemá-li se získat pevná látka, převede se zbytek přímo na sodnou sůl. V obou případech se pevná látka, popřípadě získaný olej rozpustí v 9 ml methylenchloridu, načež se přidá po kapkách k takto vyrobenému roztoku v methylenchloridu při teplotě 0 až 3 °C vodný roztok hydro-

genuhlčitanu sodného, který obsahuje dostatečné množství hydrogenuhlčitanu sodného k tomu, aby se dosáhlo konečné hodnoty pH 7,2 až 7,4. Vodná fáze se vysuší vymrazením a potom se čistí metodou vysoce účinné kapalinové chromatografie za použití kolony a reverzní fáze a za použití směsi vody a methanolu s methanolovým gradientem (0 až 100 % methanolu, 20 minut) jako elučního činidla. Po odpaření a vysušení vymrazením se získá reakční produkt s následujícími charakteristickými hodnotami :

IČ spektrum (technika KBr) :

3405, 3300, 3200, 1766, 1716, 1681, 1617, 1537 cm^{-1} .

P ř í k l a d 11

Sodná sůl [6R-(6 α ,7 β)(Z)]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl) (methoxyimino) acetyl] amino]-3-[[[(5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g] chinolin-7-yl) karbonyl] oxy] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0] okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se získá podle postupu, který je popsán v příkladu 10, avšak za použití reakčního produktu z příkladu 7.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data :

IČ spektrum (technika KBr) :

3400 - 3200, 1767, 1715, 1685, 1635, 1616, 1533 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 679 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 701 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

P ř í k l a d 12

Sodná sůl [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[[(1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperaziny)-4-oxochinolin-3-yl) karbonyl] oxy] methyl]-7-[[(fenoxycetyl) amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0] okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Postupem popsaným v příkladu 10 a za použití reakčního produktu z příkladu 8 se získá sloučenina uvedená v názvu, která má následující charakteristické vlastnosti :

IČ spektrum (technika KBr) :

3420, 1768, 1668, 1620 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 716 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 738 ($\text{M}^+ + \text{Na}$).

P ř í k l a d 13

1,1-dimethylethylester [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[(5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g] chinolin-7-yl) karbonyl] oxy] methyl]-8-oxo-7-[(2-thienylacetyl) amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0] okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Postupem popsaným v příkladu 5, avšak za použití 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6 α ,7 β)]-3-[(jodmethyl)-8-oxo-7-[(2-thienylacetyl) amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0] okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 5-ethyl-5,8-dihydro-7-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g] chinolin-7-yl) karboxylové kyseliny jako výchozích látek se získá sloučenina uvedená v názvu.

P ř í k l a d 14

Sodná sůl [6R-(6a,7b)]-3-[[[(5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(2-thienylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se získá postupem popsaným v příkladu 10, avšak za použití reakčního produktu z příkladu 13.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data :

IČ spektrum (technika KBr) :

3410, 1763, 1682, 1632, 1608 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 620 ($M^+ + H$), 642 ($M^+ + Na$).

P ř í k l a d 15

1,1-dimethylethylester [6R-(6a,7b)]-3-[[[(1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperaziny)-4-oxochinolin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-7-[(2-thienylacetyl)amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Postupem popsaným v příkladu 5, avšak za použití 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6a,7b)]-3-[(jodmethyl)-8-oxo-7-[(2-thienylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a sodné soli 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperaziny)-4-oxo-3-chinolin-karboxylové kyseliny jako výchozích látek se získá sloučenina uvedená v názvu.

P ř í k l a d 16

Sodná sůl [6R-(6,7)]-3-[[[(1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperaziny)-4-oxochinolin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-7-[(2-thienylacetyl)amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Postupem popsaným v příkladu 10, avšak za použití reakčního produktu z příkladu 15, se získá sloučenina uvedená v názvu.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data :

IČ spektrum (technika KBr) :

3430, 1765, 1718, 1662, 1623 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 706 ($M^+ + H$).

P ř í k l a d 17

1,1-dimethylethylester [6R-(6a,7b)(Z)]-3-[[[(1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperaziny)-4-oxochinolin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-7-[(methoxylimino)[2-(trifenylylmethyl)amino-4-thiazolyl]acetyl]amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Postupem podle příkladu 5, avšak za použití 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6,7)(Z)]-3-(jodmethyl)-7-[[[(methoxyimino)-[2-(trifenylmethyl)amino-4-thiazolyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a sodné soli 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperaziny)-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny jako výchozích látek, se získá sloučenina uvedená v názvu.

P ř í k l a d 18

Sodná sůl [6R-(6 α ,7 β)(Z)]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperaziny)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se získá postupem popsaným v příkladu 10, avšak za použití reakčního produktu z příkladu 17.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data :

IČ spektrum (technika KBr) :

3420, 1765, 1712, 1622 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 764 (M^+ + H).

P ř í k l a d 19

1,1-dimethylethylester [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(1-pyrrolidiny)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-7-[(fenoxyacetyl)amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se získá postupem podle příkladu 5, avšak za použití 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6 α ,7 β)]-3-(jodmethyl)-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a sodné soli 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pyrrolidiny)-3-chinolinkarboxylové kyseliny jako výchozích látek.

P ř í k l a d 20

Sodná sůl [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(1-pyrrolidiny)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-7-[(fenoxyacetyl)amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se získá postupem popsaným v příkladu 10, avšak za použití reakčního produktu z příkladu 19.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data :

IČ spektrum (technika KBr) :

3410, 1770, 1695, 1628 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 673 (M^+ + H), 695 (M^+ + Na).

P ř í k l a d 21

1,1-dimethylethylester [6R-(6a,7a)(Z)]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(1-pyrrolidinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-7-[[[methoxylimino][2-(trifenylylmethyl)amino-4-thiazolyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Postupem popsaným v příkladu 5, avšak za použití 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6a,7a)]-3-(jodmethyl)-7-[[[methoxylimino]-[2-(trifenylylmethyl)amino]-4-thiazolyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a sodné soli 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pyrrolidinyl)-3-chinolinkarboxylové kyseliny jako výchozích látek, se získá sloučenina uvedená v názvu.

P ř í k l a d 22

Sodná sůl [6R-(6a,7a)(Z)]-7-[[[2-amino-4-thiazolyl](methoxylimino)acetyl]amino]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(1-pyrrolidinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se získá postupem popsaným v příkladu 10, avšak za použití reakčního produktu z příkladu 21.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data :

IR spektrum (technika KBr) :

3455, 3430, 1768, 1682, 1630 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 722 ($M^+ + H$).

P ř í k l a d 23

1,1-dimethylethylester [6R-(6a,7a)]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[4-(1,1-dimethylethoxy)karbonyl-1-piperazinyl]-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Postupem popsaným v příkladu 5, avšak za použití 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6a,7a)]-3-(jodmethyl)-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a draselné soli 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[4-(1,1-dimethylethoxy)karbonyl-1-piperazinyl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny jako výchozích látek, se získá sloučenina, která je uvedena v názvu.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data :

IR spektrum (technika KBr) :

3420, 1787, 1730, 1698, 1510 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 822 ($M^+ + H$).

P ř í k l a d 24

2-propenylester [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[4-(1,1-dimethylethoxy)karbonyl-1-piperaziny]-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Postupem popsaným v příkladu 5, avšak za použití 2-propenylesteru [6R-(6 α ,7 β)]-3-jodmethyl-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a draselné soli 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[4-(1,1-dimethylethoxy)karbonyl-1-piperaziny]-4-oxo-3-chinolin-1-karboxylové kyseliny jako výchozích látek, se získá sloučenina uvedená v názvu.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data :

IČ spektrum (technika KBr) :

3415, 3300, 1789, 1729, 1694, 1622 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 806 ($M^+ + H$).

P ř í k l a d 25

2-propenylester [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[4-(1-propenoxy)karbonyl-1-piperaziny]-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Postupem popsaným v příkladu 5, avšak za použití 2-propenylesteru [6R-(6 α ,7 β)]-3-jodmethyl-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a draselné soli 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[4-(2-propenoxy)karbonyl-1-piperaziny]-4-oxochinolin-3-karboxylové kyseliny jako výchozích látek, se získá sloučenina uvedená v názvu.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data :

IČ spektrum (technika KBr) :

3410, 1789, 1725, 1699, 1622 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 790 ($M^+ + H$).

P ř í k l a d 26

2-propenylester [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Postupem podle příkladu 5, avšak za použití 2-propenylesteru [6R-(6 α ,7 β)]-3-jodmethyl-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a draselné soli 5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-karboxylové kyseliny jako výchozích látek, se získá sloučenina uvedená v názvu.

P ř í k l a d 27

Alternativní syntéza sodné soli $[6R-(6\alpha,7\beta)]-3-[[[(5\text{-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo}[4,5-g]-\text{chinolin-7-yl})\text{karbonyl}]\text{oxy}]\text{methyl}]-8\text{-oxo-7-}[(\text{fenoxycetyl})\text{amino}]-5\text{-thia-1-azabicyklo}[4,2,0]\text{okt-2-en-2-karboxylové kyseliny}$

K roztoku 337 mg reakčního produktu z příkladu 26, 0,03 ml triethylfosfitu, 5,6 mg octanu paladnatého, 3,9 ml ethylacetátu a 5,6 ml methylenchloridu se za míchání po kapkách přidá během 15 minut 1,68 ml 0,5M roztoku natrium-2-ethylhexanoátu v ethylacetátu. Směs se potom míchá 30 minut a přidá se 11 ml acetonu, načež se v míchání pokračuje po dobu 10 minut. Reakční produkt se odfiltruje, promyje se etherem a vysuší se na vzduchu. Po čištění vysoce účinnou kapalinovou chromatografií pomocí reverzní fáze C_{18} se získá sloučenina uvedená v názvu. Spektrální data tohoto produktu jsou shodná se spektrálními daty produktu, který byl připraven podle příkladu 9.

P ř í k l a d 28

Sodná sůl $[6R-(6\alpha,7\beta)]-3-[[[(1\text{-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-thiomorfolinyl)-4-oxochinolin-3-yl})\text{karbonyl}]\text{oxy}]\text{methyl}]-8\text{-oxo-6-}[(\text{fenoxycetyl})\text{amino-5-thia-1-azabicyklo}[4,2,0]\text{okt-2-en-2-karboxylové kyseliny}$

Roztok 0,187 g sodné soli 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-thiomorfolinyl)-3-chinolin-karboxylové kyseliny v 8 ml dimethylformamidu se míchá po dobu 1 hodiny s molekulovým sítem s velikostí $4 \cdot 10^{-10}$ m. Po přidání 0,257 g 2-propenylesteru $[6R-(6\alpha,7\beta)]-3-[(\text{jodmethyl})-8\text{-oxo-7-}[(\text{fenoxycetyl})\text{amino}]-5\text{-thia-1-azabicyklo}[4,2,0]\text{okt-2-en-2-karboxylové kyseliny}$ v 8 ml dimethylformamidu se směs míchá 5 hodin a potom se odpaří za sníženého tlaku. Roztok zbytku v ethylacetátu se postupně promyje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Odparek se čistí preparativní chromatografií na vrstvě, přičemž se jako meziprodukt získá allylester odpovídající sloučenině uvedené v názvu.

K roztoku 63,5 mg tohoto allylesteru v 1,1 ml methylenchloridu a 0,75 ml ethylacetátu se přidá 5,1 μ l triethylfosfitu, 1 mg octanu paladnatého a 0,28 ml 0,5M roztoku natrium-2-ethylhexanoátu v ethylacetátu. Směs se míchá 1 hodinu, potom se k ní přidají 2 ml acetonu a potom se za sníženého tlaku odpaří k suchu. Odparek se rozšlívá s etherem, přičemž se získá pevná látka. Po čištění vysoce účinnou kapalinovou chromatografií s reverzní fází se získá sloučenina uvedená v názvu.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data :

IR spektrum (technika KBr) :

3420, 1768, 1695, 1622 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 705 ($M^+ + H$), 727 ($M^+ + Na$).

P ř í k l a d 29

Sodná sůl $[6R-(6\alpha,7\beta)]-3-[[[(1\text{-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1H-pyrol-1-yl)chinolin-3-yl})\text{karbonyl}]\text{oxy}]\text{methyl}]-8\text{-oxo-7-}[(\text{fenoxycetyl})\text{amino}]-5\text{-thia-1-azabicyklo}[4,2,0]\text{okt-2-en-2-karboxylové kyseliny}$

Roztok 0,845 g draselné soli 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1H-pyrrol-1-yl)-3-chinolin-karboxylové kyseliny ve 30 ml methylformamidu se míchá 1 hodinu s molekulovým sítem s velikostí $4 \cdot 10^{-10}$ m. Potom se přidá 1,54 g 2-propenylesteru [6R-(6 α ,7 β)]-3-jodmethyl-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a pak se směs ještě dále míchá 2,5 hodiny. Reakční směs se poté odpaří za sníženého tlaku, k odparku se přidá ethylacetát a ethylacetátový roztok se postupně promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Po vysušení síranem sodným se ethylacetát odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí metodou rychlé chromatografie, přičemž se jako meziprodukt získá allylester, který odpovídá shora uvedené sloučenině uvedené v názvu.

Roztok 69 mg tohoto allylesteru v 1 ml methylenchloridu se smísí s přídavkem 0,3 mg octanu paladnatého, 1 μ l triethylfosfitu, 0,2 ml 0,5M roztoku natrium-2-ethylhexanoátu v ethylacetátu a 0,3 ml ethylacetátu. Po 30 minutách míchání se směs odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se roztírá s etherem, přičemž vznikne pevná látka. Po čištění vysoce účinnou kapalinovou chromatografií s reverzní fází se získá sloučenina uvedená v názvu.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data :

IČ spektrum (technika KBr) :

3420, 1765, 1695, 1620 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 669 (M^+ + H), 691 (M^+ + Na).

P ř í k l a d 30

Sodná sůl [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[5-(4-fluorfenyl)-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-yl]-karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Roztok 0,183 g draselné soli 5-(4-fluorfenyl)-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-karboxylové kyseliny v 8 ml dimethylformamidu se míchá 1 hodinu s molekulovým sítem o velikosti částic $4 \cdot 10^{-10}$ m. Po přidání 0,308 g 2-propenylesteru [6R-(6 α ,7 β)]-3-jodmethyl-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se reakční směs míchá 5 hodin, poté se odpaří za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá ethylacetát. Směs se potom postupně promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Po vysušení síranem sodným se ethylacetát odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí preparativní chromatografií na vrstvě, přičemž se jako meziprodukt získá allylester odpovídající sloučenině uvedené v názvu.

K roztoku 0,122 g tohoto allylesteru v 2,1 ml methylenchloridu a 1,5 ml ethylacetátu se přidá 9,9 μ l triethylfosfitu, 1,94 mg octanu paladnatého a 0,51 ml 0,5M roztoku natrium-2-ethylhexanoátu v ethylacetátu. Získaná směs se míchá 1 hodinu, zředí se acetonem a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se roztírá s etherem, přičemž vznikne pevná látka. Po čištění vysoce účinnou kapalinovou chromatografií s reverzní fází se získá sloučenina uvedená v názvu.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data :

IČ spektrum (technika KBr) :

3420, 1765, 1695, 1632 cm^{-1} .

Hmotové spektrum :

m/z 696 (M^+ + H), 718 (M^+ + Na).

Příklad 31

Sodná sůl [6R-(6 α ,7 β)(Z)]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-thiomorfolinyl)-4-oxochinolín-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Roztok 0,374 g draselné soli 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-thiomorfolinyl)-3-chinolínkarboxylové kyseliny v 16 ml dimethylformamidu se míchá 1 hodinu s 1,5 g molekulového síta (4 . 10⁻¹⁰m). Po přidání roztoku 1,07 g 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6 α ,7 β)]-3-jodmethyl-7-[[[(methoxyimino)-[(2-trifenylylmethyl)amino-4-thiazolyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny v 16 ml dimethylformamidu se reakční směs míchá po dobu 5 hodin. Směs se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme ethylacetátem, načež se takto získaná směs postupně promyje vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Po vysušení síranem sodným se ethylacetátový roztok odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí metodou velmi rychlé chromatografie, načež se ve formě meziproductu získá terc.butylester, který odpovídá shora uvedené sloučenině, která je uvedena v názvu.

0,103 g tohoto terc.butylesteru se rozpustí ve směsi 0,21 ml anisolu a 1,06 ml trifluoroctové kyseliny a tento roztok se udržuje po dobu 18 hodin při teplotě 0 °C. Směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v methylenchloridu. Přídavkem vody a hydrogenuhlčitanu sodného se hodnota pH upraví na 7,5. Vodná fáze se vysuší vymrazením. Po čištění odparku vysoce účinnou kapalinovou chromatografií s reverzní fází se získá sloučenina uvedená v názvu.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data :

IČ spektrum (technika KBr) :

3410, 1768, 1715, 1682, 1622 cm⁻¹.

Hmotové spektrum :

m/z 754 (M⁺ + H).

Příklad 32

Dihydrát monosodné soli [6R-(6 α ,7 β)(Z)]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolínyl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

K suspenzi 5 g draselné soli 6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolínkarboxylové kyseliny ve 40 ml dimethylformamidu se v průběhu 5 minut přidá roztok 10 g 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6 α ,7 β)]-3-(jodmethyl)-7-[[[(methoxyimino)[2-(trifenylylmethyl)amino]-4-thiazolylacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve 40 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá po dobu 2 hodin a potom se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozdělí mezi ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného.

Organická fáze se postupně promyje vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se, přičemž vznikne hnědá pěnovitá látka. Čištěním metodou velmi rychlé chromatografie na 500 g silikagelu (velikost částic 0,04 až 0,08 mm) za použití směsi methanolu a chloroformu (s gradientem 0 až 8 % methanolu) se jakožto meziproduct získá 1,1-dimethylethylester, který odpovídá shora uvedené účinné sloučenině.

Roztok 2,30 g tohoto 1,1-dimethylethylesteru ve 25 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C smísí s přídavkem 2 ml anisolu, 0,2 ml 1,2-ethandithiolu a 25 ml trifluoroctové kyseliny. Směs se míchá 3,5 hodiny při teplotě 0 °C a potom se odpaří při teplotě 0 °C za sníženého tlaku. Ke

zbytku se po odpaření přidá methylenchlorid a odpařování se opakuje. Ke zbytku se přidá 5 ml studeného ethylacetátu a potom 25 ml etheru, přičemž se vyloučí pevná látka. Po filtraci, promytí etherem a po vysušení na vzduchu se získá nahnědlá pevná látka. Tato pevná látka se rozpustí ve 100 ml směsi methanolu a chloroformu v poměru 1 : 4 a za chlazení ledem se potom přidá 100 ml vody a 35 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného až k úpravě hodnoty pH na 7,8. Pryskyřice, která se přitom vyloučí, se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu a k získanému roztoku se přidá 20 ml chloroformu a potom voda a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného až k úpravě hodnoty pH na 7,8. Spojené vodné extrakty, které obsahují reakční produkt, se promyjí chloroformem a čistí se chromatografickým s reverzní fází C_{18} pomocí gradientu voda/acetonitril jako rozpouštědla. Frakce, které obsahují reakční produkt, se odpaří za sníženého tlaku a vysuší se vymražením, přičemž se získá sloučenina uvedená v názvu.

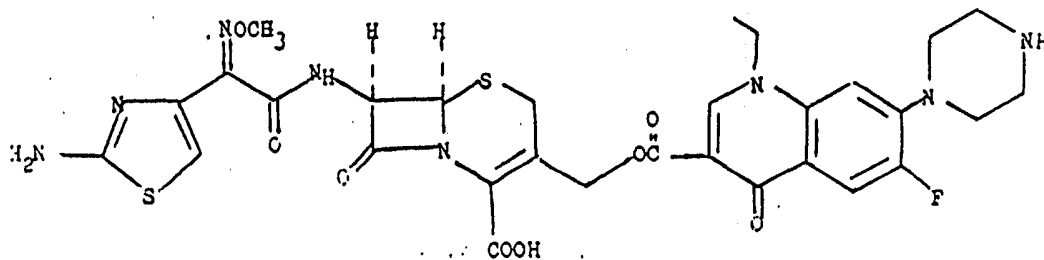
Získaná sloučenina má následující charakteristická data :

Hmotové spektrum :

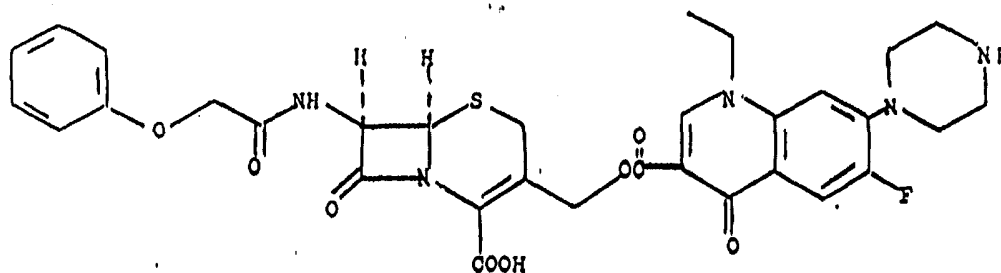
$$m/z \ 787 \ (M^+ + H).$$

Podle metod, které byly objasněny ve shora uvedených příkladech, se mohou vyrobit rovněž i následující sloučeniny :

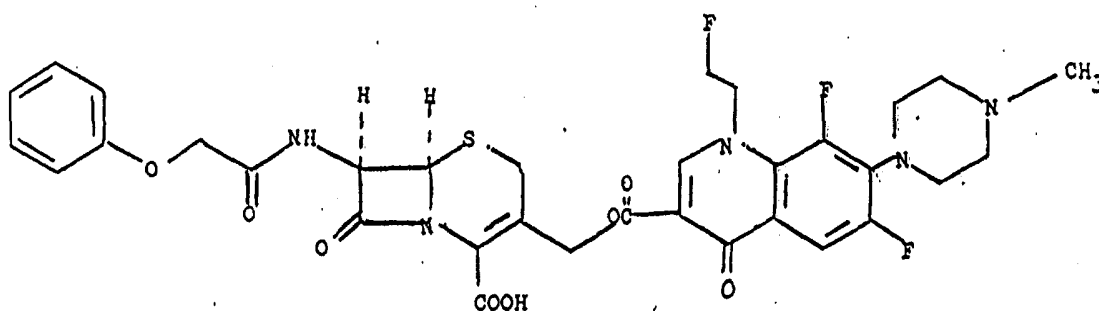
[6R-[6 α ,7 β (Z)]]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(1-piperaziny)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



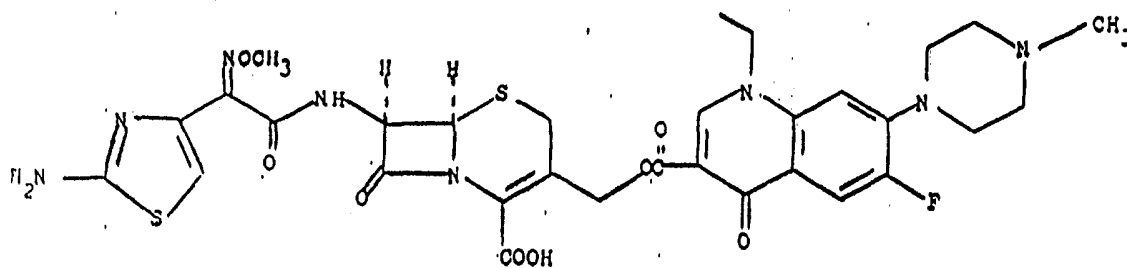
[6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)chinolin-3-yl]-karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



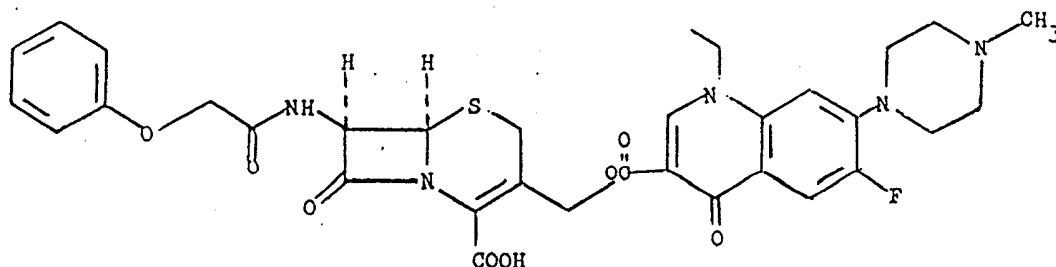
[6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



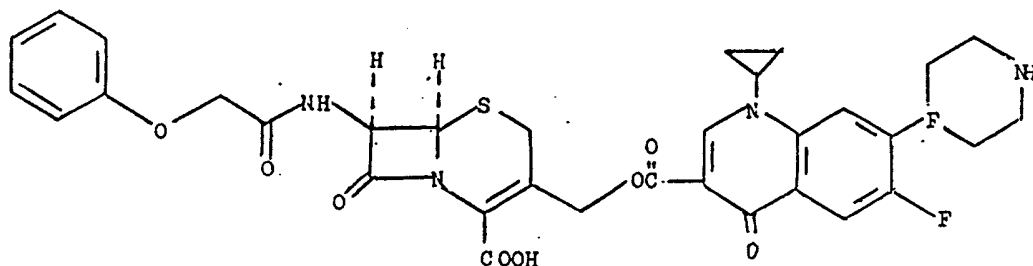
[6R-[6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-amino-4-thiazolyl(methoxylimino)acetyl]amino]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



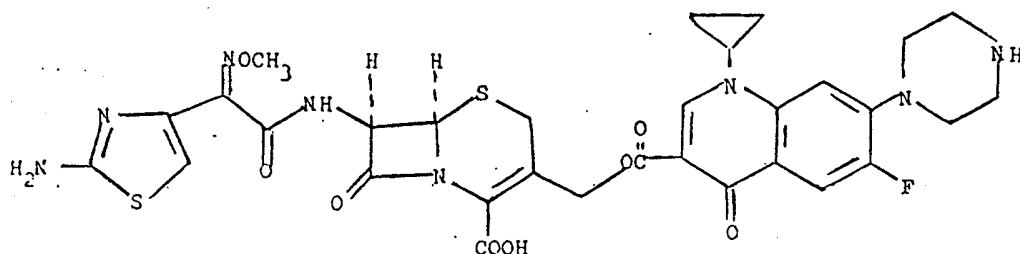
[6R-(6d,7b)]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-3-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



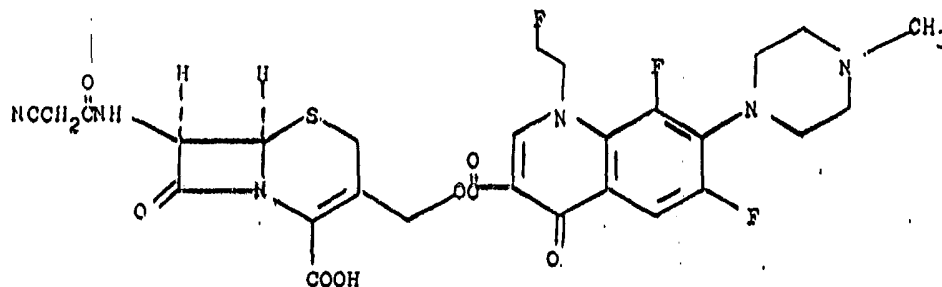
[6R-(6d,7b)]-3-[[[1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



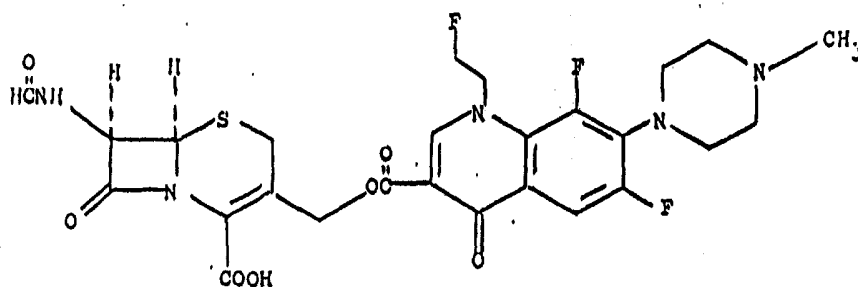
[6R-[6d,7b(2)]]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)chinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



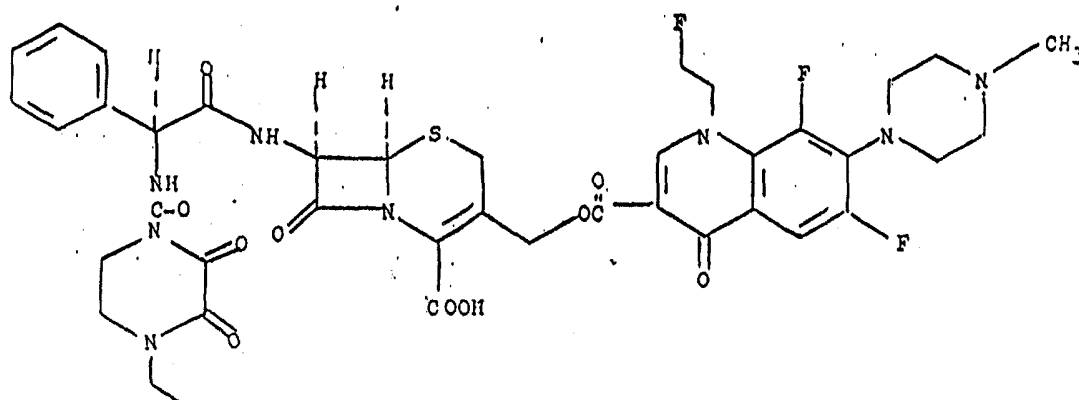
[6R-(6a,7b)]-7-[(kyanacetyl)amino]-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



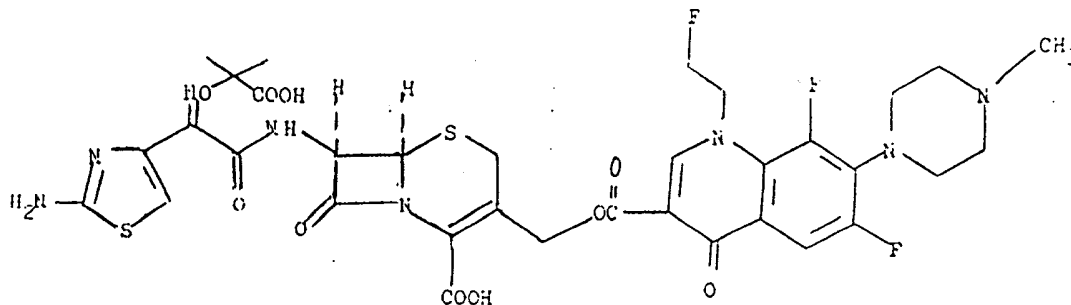
[6R-(6a,7b)]-7-(formylamino)-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



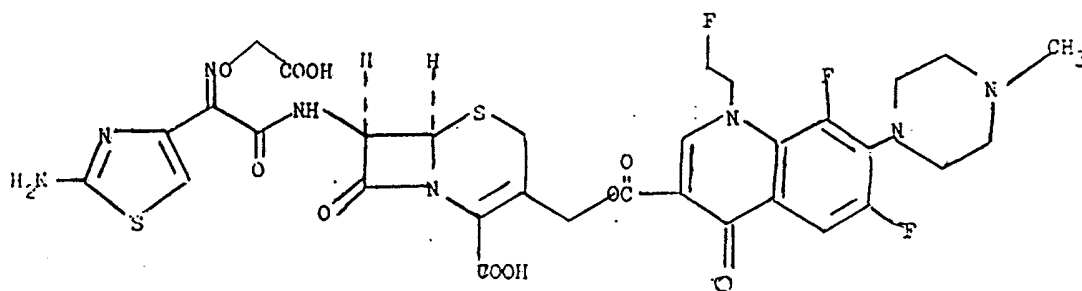
[6R-(6a,7b)]-7-[[[4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl]karbonyl]amino]fenylacetyl]amino]-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



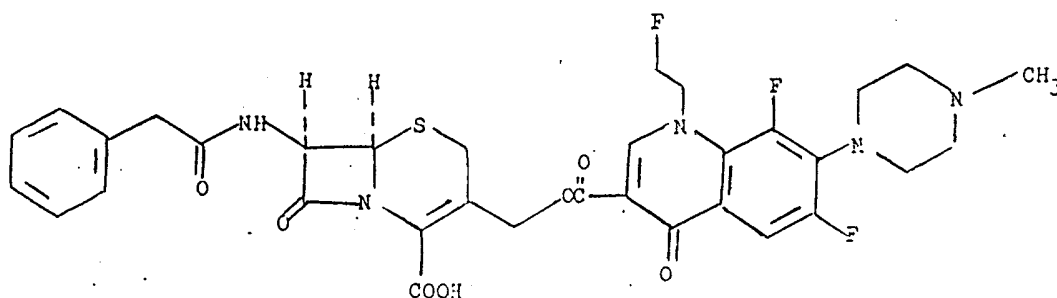
[6R-[6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-amino-4-thiazolyl][[(1-karboxy,-1-methyl)ethoxy]imino]acetyl]amino]-3-
-[[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbo-
nyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



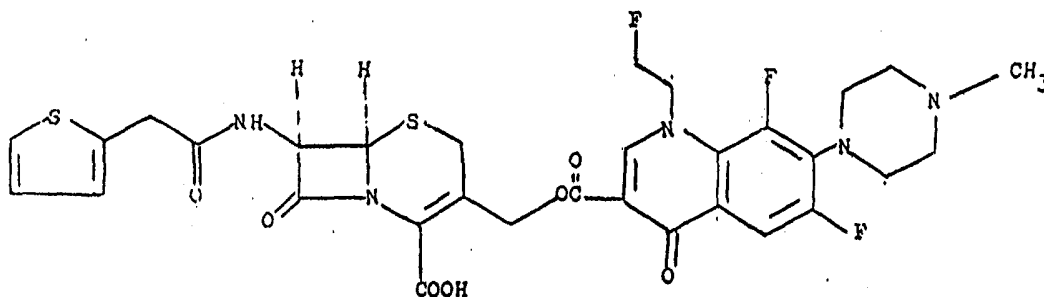
[6R-[6 α ,7 β (Z)]]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(karboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-3-[[[[6,8-di-
fluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]-
methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



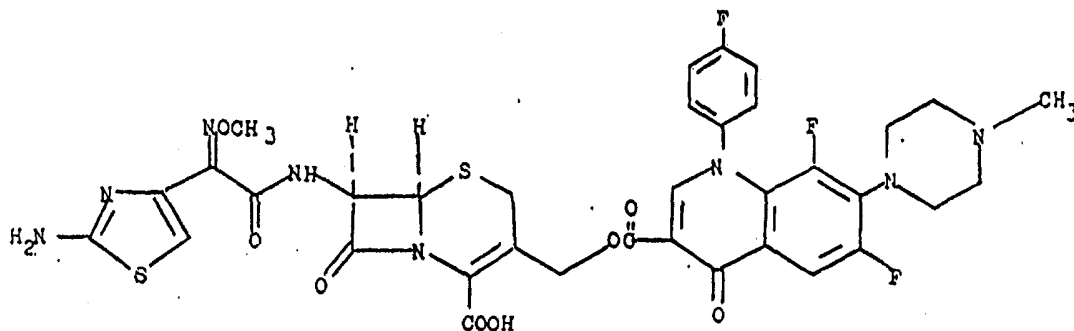
[6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochi-
nolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-
-2-karboxylová kyselina



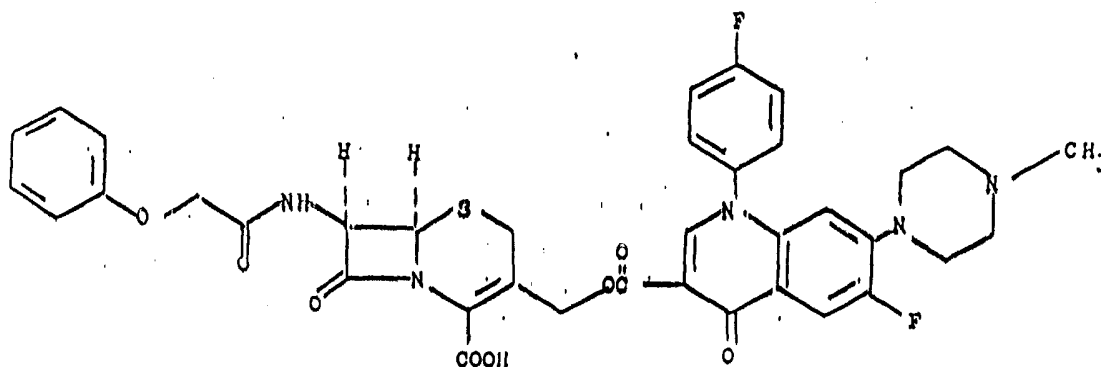
[6R-(6a,7b)]-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[2-thienylacetyl]amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



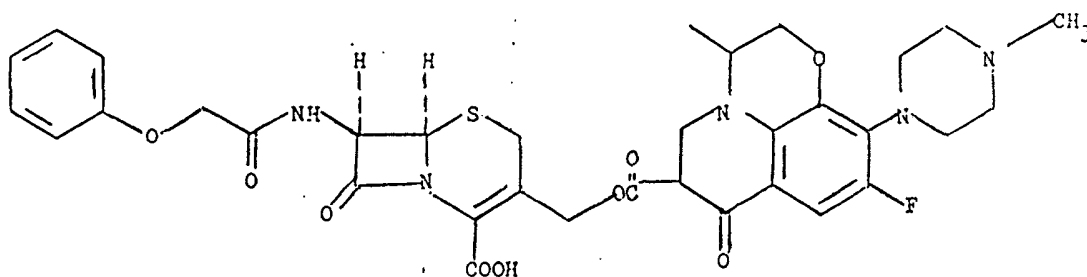
[6R-(6a,7b(2))]-7-[[2-amino-4-thiazolyl(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[6,8-difluor-1-(4-fluorfenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



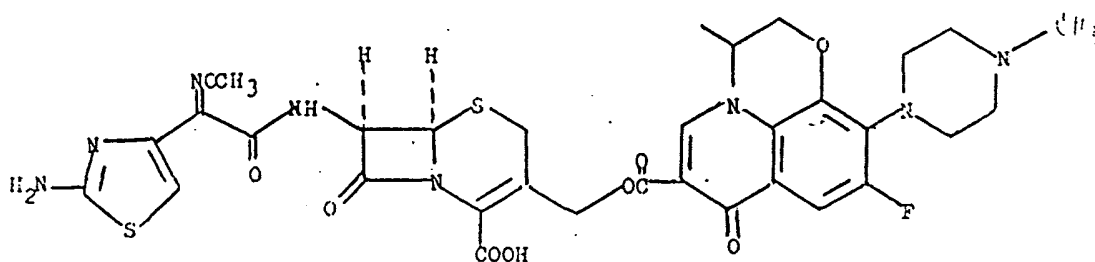
[6R-(6a,7b)]-3-[[[6-fluor-1-(4-fluorfenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxiacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



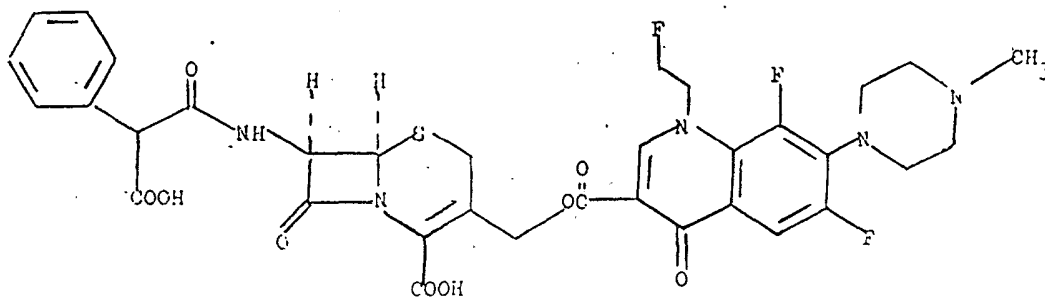
[6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[9-fluor-3,7-dihydro-3-methyl-1o-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]karbonyl]oxy]methyl]-3-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



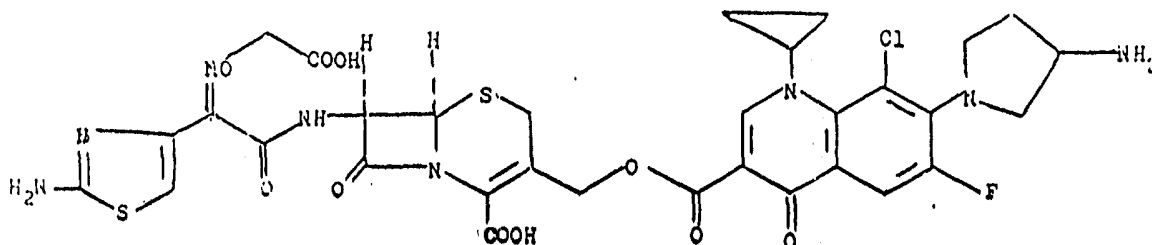
[6R-[6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-amino-4-thiazolyl(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[9-fluor-3,7-dihydro-3-methyl-1o-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]karbonyl]-oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



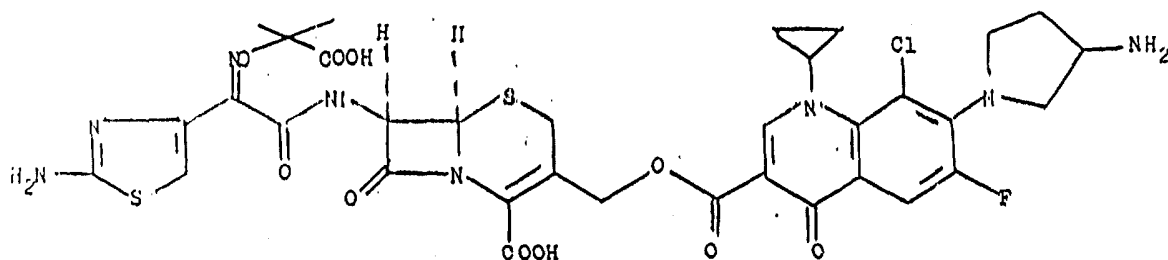
[6R-(6 α ,7 β)]-8-[[[2-karboxy-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-chinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-7-yl]amino]karbonyl]benzoová kyselina



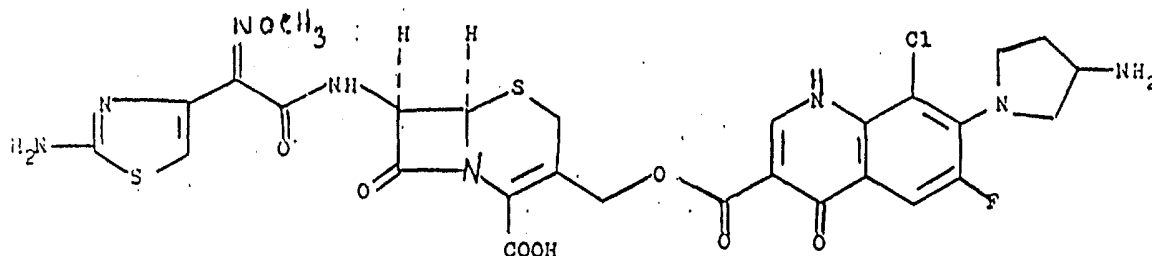
[6R-[6 α ,7 β (Z)]]-3-[[[7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-7-[[[2-amino-4-thiazolyl][(karboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



[6R-[6 α ,7 β (Z)]]-3-[[[7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-7-[[[2-amino-4-thiazolyl][(1-karboxy-1-methylethoxy)imino]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



[6R-[6 α ,7 β (Z)]]-3-[[[7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-7-[[[2-amino-4-thiazolyl](methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



Následující příklad objasňuje formy farmaceutických přípravků, které obsahují deriváty cefalosporinu podle vynálezu.

Příklad A

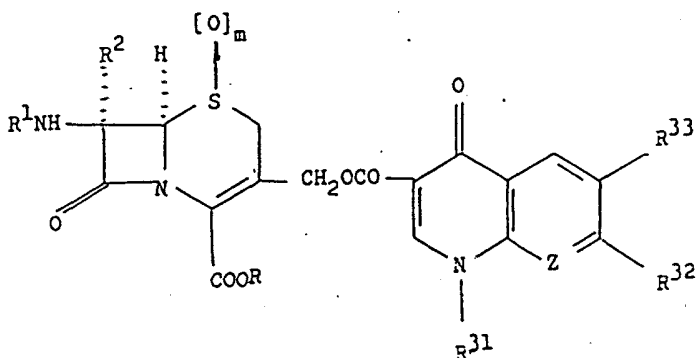
Příprava suchých ampulí pro intramuskulární aplikaci :

Obvyklým způsobem se vyrobí lyofilizát 1 g dihydrátu monosodné soli $[6R-[6\alpha,7\beta(Z)]]-7-[[2\text{-amino-4-thiazolyl(methoxyimino)acetyl}]\text{amino}]-3-[[[[[6,8\text{-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl}]\text{oxy}]\text{methyl}]-8\text{-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny}$ a naplní se do ampule. Sterilní vodná ampule obsahuje 10% propylenglykol. Před aplikací se k lyofilizátu přidá 2,5 ml 2% vodného roztoku hydrochloridu lidokainu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1.

Způsob výroby nových acylderivátů obecného vzorce I



(I)

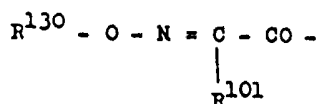
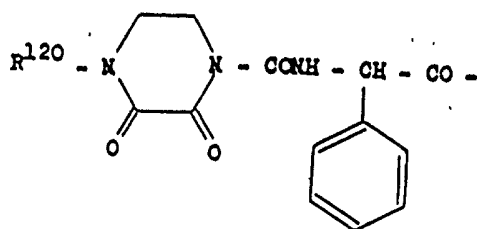
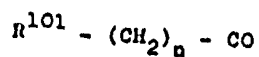
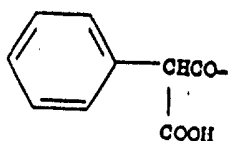
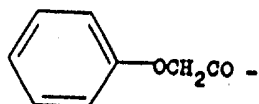
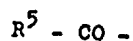
ve kterém

m

znamená číslo 0, 1 nebo 2,

R¹

znamená atom vodíku nebo acylovou skupinu použitelnou k acylaci antibiotik β -laktamového typu s až 21 atomy uhlíku, například skupinu vzorců



ve kterých

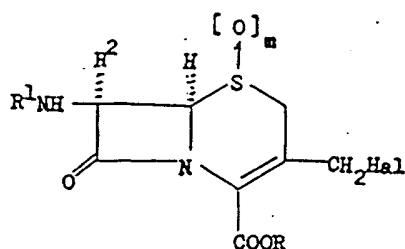
- R^5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která je substituována kyano skupinou,
- R^{101} znamená popřípadě aminoskupinu substituovaný pětičlenný heterocyklický kruh s 1 nebo 2 atomy dusíku nebo/a síry,
- R^{120} znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
- R^{130} znamená popřípadě karboxyskupinu substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku a
- n znamená 0, 1, 2 nebo 3,

a ve kterém dále

- R^2 znamená atom vodíku, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkanoylamino skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

- R^{31} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo halogenfenylovou skupinu,
- Z znamená skupinu $R^{30}-C$ nebo atom dusíku, přičemž
- R^{30} znamená atom vodíku nebo atom halogenu, nebo
- R^{30} a R^{31} znamenají společně alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkylenmonooxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkylendioxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,
- R^{32} znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku nebo formylovou skupinou substituovaný pěti- nebo šestičlenný N-heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje atom kyslíku nebo přídavný atom dusíku,
- R^{33} znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo
- R^{32} a R^{33} znamenají společně alkylendioxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R znamená snadno hydrolyzovatelnou chránicí skupinu upotřebitelnou v chemii cefalosporinů s až 21 atomy uhlíku, jako například terc.butylovou skupinu, p-nitrobenzyllovou skupinu nebo alkylovou skupinu,

jakož i soli těchto sloučenin a hydrátů sloučenin obecného vzorce I, popřípadě jejich soli, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



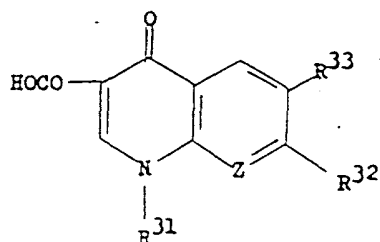
(II),

ve kterém

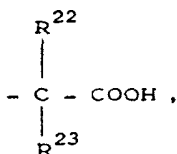
n, R^1 , R^2 a R mají shora uvedený význam a

Hal znamená atom halogenu,

působí soli karboxylové kyseliny obecného vzorce III



(III),



kde

R^{22} a R^{23} znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu,

Z znamená skupinu $R^{30}-C$,

kde

R^{30} znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

R^{31} znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku,

R^{32} znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, piperazinylovou skupinu nebo alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou piperazinylovou skupinu a

R^{33} znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

a ostatní substituenty mají význam uvedený v některém z bodů 1 až 11.

6.

Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin obecného vzorce uvedeného v bodě 5, ve kterém

R^{30} znamená atom vodíku nebo atom fluoru,

R^{31} znamená ethylovou skupinu, fluorethylovou skupinu nebo cyklopropylovou skupinu,

R^{32} znamená methylovou skupinu, 4-methylpiperazinylovou skupinu nebo piperazinylovou skupinu a

R^{33} znamená atom vodíku nebo atom fluoru,

7.

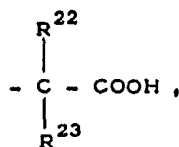
Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin obecného vzorce I ve formě $[6R-[6-\alpha,7-\beta(Z)]]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(R^{21}-oxymino)acetyl]amino]-3-[[[6-R^{33}, 8-R^{30}, 1-R^{31}-1,4-dihydro-7-(4-R^{34}-1-piperazinylo)-4-oxo-3-chinolinylo]karbonyloxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]-okt-2-en-2-karboxylových kyselin a jejich solí a hydrátů těchto karboxylových kyselin a solí, ve kterých$

R^{33} a R^{30} znamenají atom vodíku nebo atom halogenu,

R^{31} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo 2-halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

R^{34} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku a

R^{21} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



ve kterém

R^{22} a R^{23} znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku.

8.

Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodu 7, přičemž R^{21} znamená metylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 7.

9.

Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodu 8, přičemž R^{33} a R^{30} znamenají atomy vodíku nebo fluoru, R^{31} znamená ethylovou skupinu nebo 2-fluorethylovou skupinu a R^{34} znamená metylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodu 8.

10.

Způsob podle bodu 9, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodě 9, přičemž R^{33} a R^{30} znamenají fluor a R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodu 9.

11.

Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodě 8, přičemž R^{33} znamená atom fluoru, R^{30} znamená atom vodíku, R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu a R^{34} znamená metylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodu 8.

12.

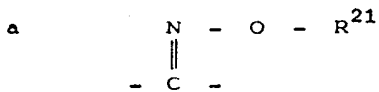
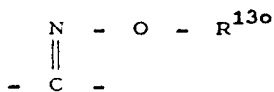
Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodě 8, přičemž R^{33} znamená atom fluoru, R^{30} znamená atom vodíku, R^{31} znamená ethylovou skupinu a R^{34} znamená metylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 8.

13.

Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodě 8, přičemž R^{33} znamená atom fluoru, R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu, R^{30} znamená atom vodíku a R^{34} znamená metylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 8.

14.

Způsob podle jednoho z bodů 5 až 13, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodech 5 až 13, ve kterých skupiny obecných vzorců



jsou přítomny v syn-isomerní formě nebo ve formě směsí, ve kterých převažuje syn-isomerní forma, a ostatní substituenty mají význam uvedený v jednom z bodů 5 až 13.

15.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin obecného vzorce I ve formě [6R-[6- α , 7- β]]-3-[[[6-R³³, 8-R³⁰, 1-R³¹-1,4-dihydro-7-(4-R³⁴-1-piperaziny)-4-oxo-3-chinolinyl]karboxyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylových kyselin a solí a hydrátů těchto karboxylových kyselin a solí, ve kterých R³³ a R³⁰ znamenají atom vodíku nebo atom halogenu, R³¹ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo 2-halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku a R³⁴ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.

16.

Způsob podle bodu 15, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodě 15, přičemž R³³ a R³⁰ znamenají atom vodíku nebo fluoru, R³¹ znamená ethylovou skupinu nebo 2-fluorethylovou skupinu a R³⁴ znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam definovaný v bodě 15.

17.

Způsob podle bodu 16, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodě 16, přičemž R³³ a R³⁰ znamenají atom fluoru a R³¹ znamená 2-fluorethylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 16.

18.

Způsob podle bodu 15, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodě 15, přičemž R³³ znamená atom fluoru, R³⁰ znamená atom vodíku, R³¹ znamená 2-fluorethylovou skupinu a R³⁴ znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam definovaný v bodě 15.

19.

Způsob podle bodu 15, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodu 15, přičemž R³³ znamená atom fluoru, R³⁰ znamená atom vodíku, R³¹ znamená ethylovou skupinu a R³⁴ znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodu 15.

20.

Způsob podle bodu 15, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodu 15, přičemž R³³ znamená atom fluoru, R³¹ znamená 2-fluorethylovou skupinu, R³⁰ znamená atom vodíku a R³⁴ znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam definovaný v bodu 15.

21.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin obecného vzorce I ve formě $[6R-[6\alpha,7\beta]]-7-(\text{formylamino})-3-[[[6-R^{33},8-R^{30},1-R^{31}-1,4\text{-dihydro-7-(4-R}^{34}\text{-1-piperaziny])-4-oxo-3-chinoliny]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]okt-2-en-2\text{-karboxylových kyselin a solí a hydrátů těchto karboxylových kyselin a solí, ve kterých } R^{33} \text{ a } R^{30} \text{ znamenají atom vodíku nebo atom halogenu, } R^{31} \text{ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo 2-halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku a } R^{34} \text{ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodu 1.}$

22.

Způsob podle bodu 21, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodu 21, přičemž R^{33} a R^{30} znamená atom vodíku nebo atom fluoru, R^{31} znamená ethylovou skupinu nebo 2-fluorethylovou skupinu a R^{34} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam definovaný v bodu 21.

23.

Způsob podle bodu 22, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodu 22, přičemž R^{33} a R^{30} znamená atom fluoru a R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodu 22.

24.

Způsob podle bodu 21, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodu 21, přičemž R^{33} znamená atom fluoru, R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu, R^{30} znamená atom vodíku, R^{34} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam definovaný v bodu 21.

25.

Způsob podle bodu 21, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodu 21, přičemž R^{33} znamená atom fluoru, R^{30} znamená atom vodíku, R^{31} znamená ethylovou skupinu a R^{34} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam definovaný v bodu 21.

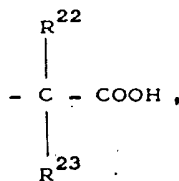
26.

Způsob podle bodu 21, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodu 21, přičemž R^{33} znamená atom fluoru, R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu, R^{30} znamená atom vodíku a R^{34} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam definovaný v bodu 21.

27.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin obecného vzorce I ve formě $[6R-[6\alpha,7\beta(Z)]]-7-[[[(2\text{-amino-4-thiazoly}) (R^{21}\text{-oxylimino)acetyl]amino}] -3-[[[6-R^{33},8-R^{30},1-R^{31}-1,4\text{-dihydro-7-(4-R}^{34}\text{-1-piperaziny])-4-oxo-3-chinoliny]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]okt-2-en-2\text{-karboxylových kyselin a jejich solí a hydrátů těchto karboxylových kyselin a solí, ve kterých } R^{33} \text{ a } R^{30} \text{ znamenají atom vodíku nebo atom halogenu, } R^{31} \text{ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo 2-halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, } R^{34} \text{ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, } R^{21}$

znamená skupinu obecného vzorce



kde

R^{22} a R^{23} znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku.

28.

Způsob podle bodu 27, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodu 27, přičemž R^{22} a R^{23} znamenají oba methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodu 27.

29.

Způsob podle bodu 28, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodu 28, přičemž R^{33} a R^{30} znamenají atom vodíku nebo fluoru, R^{31} znamená ethylovou skupinu nebo 2-fluorethylovou skupinu a R^{34} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodu 28.

30.

Způsob podle bodu 29, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodu 29, přičemž R^{33} a R^{30} znamenají atom fluoru a R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam definovaný v bodu 29.

31.

Způsob podle bodu 28, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodu 28, přičemž R^{33} znamená atom fluoru, R^{30} znamená atom vodíku, R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu a R^{34} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam definovaný v bodu 28.

32.

Způsob podle bodu 28, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodu 28, přičemž R^{33} znamená atom fluoru, R^{30} znamená atom vodíku, R^{31} znamená ethylovou skupinu a R^{34} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam definovaný v bodu 28.

33.

Způsob podle bodu 28, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku sloučenin definovaných v bodu 28, přičemž R^{33} znamená atom fluoru, R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu, R^{30} znamená atom vodíku a R^{34} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodu 28.

34.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku (4-nitrofenyl)methylesteru $[6\text{R}-(6\alpha,7\beta)]-3-[[[(1\text{-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,6-naftiridin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(\text{fenoxyacetyl})ami-$

no]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny popřípadě hydrátů jejích solí.

35.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6a,7A)]-3-[[[(5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-yl)karbonyl]oxy]methyl]-7-[(fenoxyacetyl)-amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny popřípadě hydrátů jejích solí.

36.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6a,7A)(2)]-3-[[[(1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naftiridin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-7-[[[(methoxylimino)[2-(trifenylylmethyl)amino-4-thiazolyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

37.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6a,7A)(2)]-3-[[[(5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-yl)karbonyl]oxy]methyl]-7-[[[(methoxylimino)-2-(trifenylylmethyl)amino-4-thiazolyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

38.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6a,7A)]-3-[[[(1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperaziny)-4-oxochinolin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

39.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6a,7A)]-3-[[[(5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(2-thienylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů solí této sloučeniny.

40.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6a,7A)]-3-[[[(1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperaziny)-4-oxochinolin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-7-[(2-thienylacetyl)amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

41.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6a,7A)(2)]-3-[[[(1-ethyl-6-

-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperaziny)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-7-[[[(methoxyimino)[2-(trifenylnmethyl)amino-4-thiazolyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů solí této sloučeniny.

42.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(1-pyrrolidinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-7-[[[(fenoxycetyl)amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

43.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6 α ,7 β)(Z)]-3-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(1-pyrrolidinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-7-[[[(methoxyimino)-[2-(trifenylnmethyl)amino-4-thiazolyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

44.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[4-(1,1-dimethylethoxy)karbonyl-1-piperaziny]-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[[[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

45.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku 2-propenylesteru [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[4-(1-propenoxy)karbonyl-1-piperaziny]-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[[[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

46.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku allylesteru [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-thiomorfolinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[[[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

47.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku allylesteru [6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1H-pyrrol-1-yl)chinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[[[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

48.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku allylesteru [6R-(6a,7b)]-3-[[[5-(4-fluorfenyl)-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)-amino-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny popřípadě hydrátů jejích solí.

49.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku tributylesteru [6R-(6a,7b)(Z)]-7-[[2-amino-4-thiazolyl](methoxylimino)acetyl]amino]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-thiomorfolinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

50.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III za vzniku 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6a,7b)(Z)]-7-[[2-amino-4-thiazolyl](methoxylimino)acetyl]amino]-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolinyl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.