

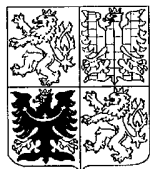
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4832

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.06.1998 26.04.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98111415 1999/99108149**

(33) Země priority: **EP EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/04034**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/67255**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 501/40

C 07 D 501/24

A 61 K 31/545

A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Původce:

Angehrn Peter, Böckten, CH;

Goetschi Erwin, Reinach, CH;

Heinze-Krauss Ingrid, Schliengen, DE;

Richter Hans G. F., Grenzach-Wyhlen, DE;

(74) Zástupce:

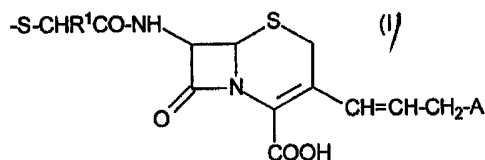
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty propenylcefalosporinu

(57) Anotace:

Deriváty cefalosporinu obecného vzorce (I), kde R je organický zbytek, jehož molekulová hmotnost nepřesahuje 400, vázaný na sousední atom síry přes uhlík a skládající se z uhlíku, vodíku, a libovolně z kyslíku, síry, dusíku, nebo i halogenu; R¹ je vodík, nižší alkyl nebo fenyly; A je sekundární terciální nebo kvarterní atom dusíku vázaný přímo na propenyl a substituovaný organickým zbytkem s molekulovou hmotností menší než 400, který se skládá z uhlíku, vodíku, a libovolně z kyslíku, síry, dusíku, nebo i halogenu. Uvádějí se také snadno hydrolyzovatelné estery těchto látek a farmaceuticky využitelné sole, hydráty sloučenin vzorce (I) a jejich estery a sole. Je zahrnuta také výroba uvedených látek a využitelných meziproduktů, ale také léků obsahujících konečné produkty a jejich uplatnění při léčbě a prevenci infekčních onemocnění nebo při výrobě dalších léčiv.

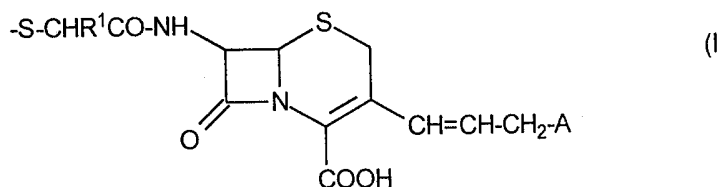


CZ 2000 - 4832 A3

DERIVÁTY PROPENYL CEFALOSPORINU

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká derivátů cefalosporinu obecného vzorce



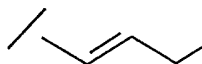
kde R je organický zbytek, jehož molekulová hmotnost nepřesahuje 400, vázaný na sousední atom síry přes uhlík a skládající se z uhlíku, vodíku, a libovolně z kyslíku, síry, dusíku, nebo i některého halogenu; R¹ je vodík, nižší alkyl nebo fenyl; A je sekundární, terciální nebo kvarterní atom dusíku vázaný přímo na propenyl a substituovaný organickým zbytkem s molekulovou hmotností menší než 400, který se skládá z uhlíku, vodíku, a libovolně z kyslíku, síry, dusíku, nebo i některého halogenu,

a dále se týká odvozených snadno hydrolyzovatelných esterů a farmaceuticky využitelných solí těchto látek, a také hydrátů sloučenin vzorce (I) a jejich esterů a solí.

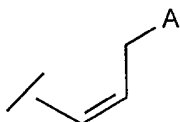
Sloučeniny vzorce (I) se uplatňují při léčbě infekčních chorob, protože mají silné a široké antibakteriální účinky, zvláště proti Gram-pozitivním organismům, to je methicillin-senzitivním (MSSA) a methicillin-rezistentním (MRSA) stafylokokům, enterokokům a pneumokokům.

Dosavadní stav techniky

Ve sloučeninách obecného vzorce (I) se může substituent v pozici 3 vyskytovat v E-formě:



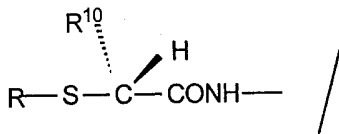
nebo v Z-formě:



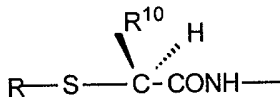
Všeobecně se dává přednost sloučeninám vzorce (I), kde je substituent v pozici 3 v E-formě.

Ve sloučeninách vzorce (I), kde R¹ je nižší alkyl nebo fenyl, se R¹ váže k asymetrickému uhlíku, který může mít (R) nebo (S) konfiguraci:

(R) konfigurace:



(S) konfigurace:

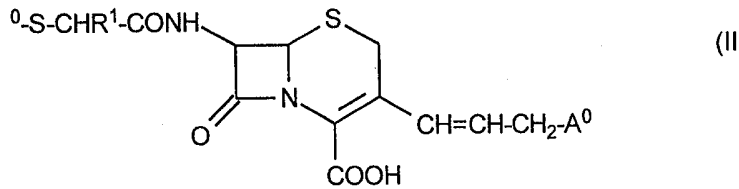


Všeobecně se dává přednost S-formě.

Podstata vynálezu

Podskupina sloučenin uváděných v tomto vynálezu obsahuje

sloučeniny obecného vzorce



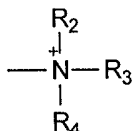
kde R⁰ je nižší alkyl nebo nižší alkenyl; tyto skupiny jsou libovolně substituovány jedním nebo více substituenty R⁷, kterým může být:

- halogen
- nižší cykloalkyl
- naftyl
- libovolně substituovaný fenyl nebo heterocyklyl
- libovolně substituovaný acyl
- libovolně esterifikovaná nebo acylovaná hydroxyskupina
- libovolně acylovaná aminoskupina
- nižší alkylamino, nižší dialkylamino, nižší cykloalkylaminoskupina
- libovolně esterifikovaná nebo amidovaná karboxyskupina
- esterifikovaná merkaptoskupina, nižší alkylsulfinyl, fenylsulfinyl
- nižší alkylsulfonyl, fenylsulfonyl
- kyanoskupina
- amidino, nižší alkylamidino, nižší dialkylamidino, guanidino, nižší alkylguanidino, nižší dialkylguanidinoskupina; nebo

R⁰ je fenyl, naftyl, nebo heterocyklyl; tyto skupiny jsou libovolně substituovány jedním nebo více substituenty R⁸, kterými může být halogen

libovolně substituovaný nižší alkyl, nižší alkenyl
nebo nižší cykloalkyl
libovolně substituovaný fenyl nebo heterocyklyl
libovolně substituovaný acyl
libovolně eterifikovaná nebo acylovaná hydroxyskupina
libovolně acylovaná aminoskupina
nižší alkylamino, nižší dialkylamino, nižší
cykloalkylaminoskupina
libovolně esterifikovaná nebo amidovaná
karboxyskupina
eterifikovaná merkaptoskupina, nižší alkylsulfonyl,
fenylsulfonyl
libovolně amidovaný sulfonyl
nižší alkylsulfonyl, fenylsulfonyl
kyanoskupina;

A⁰ je kvarterní dusíkový zbytek obecného vzorce



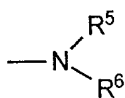
III

kde R², R³ a R⁴ mohou být stejné nebo rozdílné substituenty, z nichž každý je alkyl, cykloalkyl, alkenylalkyl nebo nasycený heterocyklyl;

nebo R² a R³ společně s atomem dusíku představují nasycený nebo částečně nenasycený pěti až osmičlenný heterocyklický kruh libovolně kondenzovaný, který může obsahovat další heteroatomy ze skupiny kyslíku, síry a dusíku, R⁴ zůstává stejný jako v předcházejícím případě nebo představuje 1-2-, 1-3- nebo 1-4-alkylenový nebo vinylenový můstek k heterocyklickému kruhu tvořenému R² a R³;

nebo R^2 , R^3 a R^4 společně s atomem dusíku představují aromatický pěti až šestičetný, libovolně kondenzovaný heterocyklický kruh, který může obsahovat další heteroatomy ze skupiny kyslíku, síry a dusíku; nebo

A^0 je sekundární nebo terciální dusíkový zbytek obecného vzorce



IV

kde R^5 a R^6 mohou být stejné nebo různé substituenty, z nichž každý je alkyl, cykloalkyl, alkenylalkyl nebo heterocyklyl, nebo R^5 je atom vodíku;

nebo R^5 a R^6 společně s atomem dusíku představují nasycený, částečně nenasycený, případně aromatický pěti až šestičetný heterocyklický kruh, libovolně kondenzovaný, který může obsahovat další heteroatomy ze skupiny kyslíku, síry a dusíku, a kde

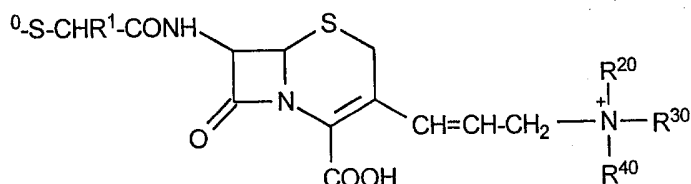
jestliže R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a případně i R^6 představují alkyl, je tato skupina libovolně substituována karbamoyloxy skupinou, případně jedním nebo více substituenty R^7 (jsou popsány výše); a

jestliže R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 představují heterocyklyl nebo část společně vytvořeného heterocyklického kruhu, jak je popsáno výše, substituuje se tento kruh nebo heterocyklická skupina libovolně jedním nebo více substituenty R^8 (jsou popsány výše).

Součástí popisované podskupiny jsou také snadno hydrolyzovatelné estery, farmaceuticky využitelné sole uvedených sloučenin a hydráty sloučenin vzorce (II), jejich estery a sole.

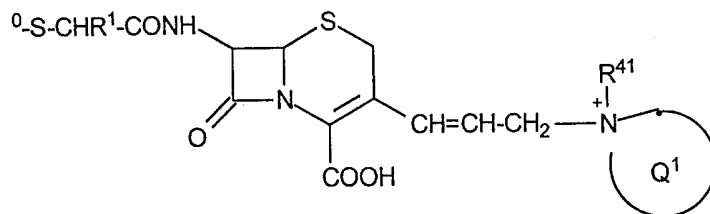
Sloučeniny vzorce (II) se dělí do následujících podskupin:

Sloučeniny obecných vzorců



(IIA)

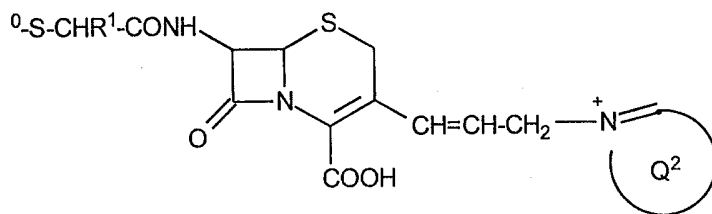
kde R^0 a R^1 jsou stejné, jako v předcházejících případech, a R^{20} , R^{30} a R^{40} mohou být stejné nebo rozdílné substituenty, z nichž každý představuje alkyl (libovolně substituovaný R^7 na místě R^2 , R^3 a R^4), cykloalkyl, alkenylalkyl nebo nasycený heterocyklyl (libovolně substituovaný R^8 na místě R^2 , R^3 a R^4);



(IIB)

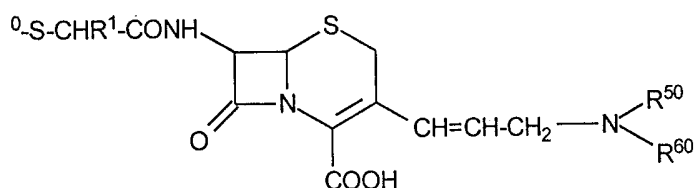
kde R^0 a R^1 jsou stejné, jako v již popsaných případech a Q^1 je nasycený nebo částečně nenasycený pěti až osmičlenný heterocyklický kruh, volně kondenzovaný, který může obsahovat další heteroatomy kyslíku, síry, a dusíku (libovolně substituované R^8 na místě R^2 a R^3) a R^{41} je alkyl (libovolně substituovaný R^7 místo R^4), cykloalkyl, alkenylalkyl nebo nasycený heterocyklyl, případně představuje 1-2-, 1-3- nebo 1-4-alkylenový nebo vinylenový

můstek k heterocyklickému kruhu;



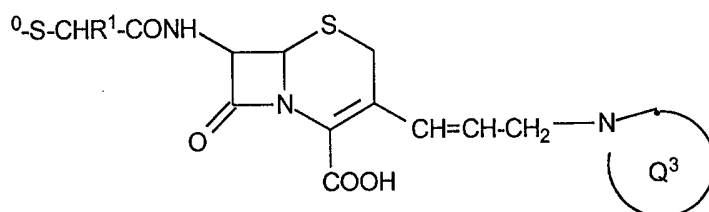
(IIC)

kde R^0 a R^1 jsou definovány výše a Q^2 je aromatický pěti až šestičlenný heterocyklický kruh, libovolně kondenzovaný, který může obsahovat další heteroatomy kyslíku, síry, a dusíku (libovolně substituované R^8 na místě R^2 a R^3 a R^4);



(IID)

kde R^0 a R^1 jsou definovány výše a R^{50} a R^{60} mohou být shodné nebo rozdílné substituenty, z nichž každý je alkyl (libovolně substituovaný R^7 místo R^5 a R^6), cykloalkyl, alkenylalkyl nebo nasycený heterocyklyl (libovolně substituovaný R^8 místo R^5 a R^6), případně R^{50} je vodík;



(IIE)

kde R^0 a R^1 jsou definovány výše a Q^3 je nasycený, částečně nenasycený nebo aromatický pěti až šestičlenný heterocyklický kruh, libovolně kondenzovaný, který může obsahovat další heteroatomy kyslíku, síry, a dusíku (libovolně substituované R^8 na místě R^5 a R^6), a také snadno hydrolyzovatelné estery, farmaceuticky využitelné sole uvedených sloučenin a hydráty sloučenin obecného vzorce IIA až IIE, jejich estery a sole.

Výraz „halogen“ znamená všechny čtyři formy, což je chlor nebo chlorosloučeniny, brom nebo bromosloučeniny, jod nebo jodosloučeniny a fluor nebo fluorosloučeniny, pokud není uvedeno jinak.

Výrazy „alkyl“ a „nižší alkyl“ představují přímý nebo rozvětvený řetězec nasycených uhlovodíkových skupin obsahujících 1 až 8, ale především 1 až 4 uhlíkové atomy, například methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, t-butyl a jiné.

Pod pojmem „substituovaný nižší alkyl“ se rozumí „nižší alkyl“ z poloviny substituovaný například halogenem, aminoskupinou, nižší alkylaminoskupinou, nižší dialkylaminoskupinou, hydroxyskupinou, nižší alkoxyskupinou, kyanoskupinou, karboxyskupinou, karbamoylem apod; Patří sem například karboxymethyl, karbamoylmethyl, trifluormethyl, 2,2,2-trifluorethyl, 2-chlorethyl, 2-hydroxyethyl, metoxymethyl, methylaminomethyl, dimethylaminoethyl a jiné.

Výraz „nižší alkoxyskupina“ představuje přímý nebo rozvětvený řetězec hydrokarbonoxoskupiny, kde „alkylová“ část je nižší alkyl. Do této skupiny patří například metoxy, etoxy, n-propoxyskupina a jiné. Alkylová část může být také

substituována, jak se popisuje výše.

Označení „alkenyl“ a „nižší alkenyl“ vyjadřuje nesubstituované nebo substituované uhlovodíkové řetězce obsahující 2 až 8 uhlíkových atomů, převážně však 2 až 4 atomy uhlíku a nejméně jednu dvojnou vazbu, například vinyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-2-propenyl.

Výraz „alkenylalkyl“ a „nižší alkenylalkyl“ se používá v případě, že dvojná vazba v substituentech nevychází z prvního uhlíkového atomu (jako u vinylu nebo 1-propenylu), ale vyskytuje se až na 2-, 3- a dalších pozicích. Výrazem „nižší alkenyl“ se rozumí skupina obsahující maximálně 8 uhlíkových atomů, například 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-2-propenyl.

Výrazem „substituovaný nižší alkyl“ se myslí nižší alkenyl, jak je definován výše, například vinyl, substituovaný především kyanoskupinou nebo karboxyskupinou, která může být amidována aminoskupinou, nižší alkylamino nebo dialkylaminoskupinou, případně také aminoskupinou přírodní α -aminokyseliny, jako je glycin, alanin a fenylalanin.

Výraz „cykloalkyl“ nebo „nižší cykloalkyl“ představuje 3 až 7 členou část nasyceného karboxylového kruhu, jako například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl apod.

Výrazem „substituovaný nižší cykloalkyl“ se myslí již definovaný nižší cykloalkyl, substituovaný například nižším alkylem, halogenem, aminoskupinou, nižší alkylamino nebo dialkylaminoskupinou, hydroxyskupinou, nižší

alkoxyskupinou, kyanoskupinou, karboxyskupinou atd; patří sem například 3-hydroxy-cyklobutyl, 4-methyl-cyklohexyl nebo 3,4-dimethoxy-cyklopentyl.

„Acyl“ samostatně nebo v kombinaci s jinou skupinou (například „acylaminoskupina“) se odvozuje především od karboxylové kyseliny a tvoří nižší alkanoyl, například formyl, acetyl, propionyl, isobutyryl, pivaloyl, nižší cykloalkanoyl, jako je cyklopropylkarbonyl a benzoyl.

Výraz „aryl“ představuje substituenty odvozené od aromatických uhlovodíků odstraněním jednoho vodíkového atomu, substituované nebo nesubstituované. Aromatické uhlovodíky mohou být jednojaderné nebo vícejaderné. Do této skupiny patří například fenyl, naftyl, anthryl, fenanthryl a jiné. Arylová skupina obsahuje alespoň jeden substituent zastoupený halogenem, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, karboxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, dimethylaminoskupinou, nižším alkylem, karbamoylem; patří sem tolyl, xylyl, mesityl, kumenyl, 2,4-difluorfenyl, 4-karboxyfenyl, 4-nitrofenyl, 4-dimethyl-aminofenyl, 4-methoxyfenyl, 2,4,5-trichlorfenyl a 6-karboxy-2-naftyl.

Výraz „nižší alkylamino a dialkylaminoskupina“ označuje mono a dialkylaminoskupiny, kde nižší alkyl je (podle již uvedené definice) například methylamino, 2-ethylamino, N-methylamino, N-ethylamino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylaminoskupina a jiné. Výrazy nižší alkylamidin a dialkylamidin, stejně jako nižší alkylguanidin a dialkylguanidin se definují obdobně.

„Heterocyklyl“ nebo „heterocyklický kruh“ představuje nenasycený nebo nasycený, substituovaný nebo

nesubstituovaný 4, 5, 6 nebo 7 četný heterocyklický kruh obsahující nejméně jeden heteroatom kyslíku, dusíku nebo síry. Příklady kondenzovaných heterocyklických kruhů (i když jich mnohem více) tvoří následující skupiny: azetidiny, pyridyl, pyrazinyl, piperidyl, morfolinyl, pyrimidyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, triazinyl, imidazolyl, thiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1H-tetrazolyl, 2H-tetrazolyl; furyl, 1H-azepinyl, thiofenyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolidinyl atd. Substituenty heterocyklických kruhů mohou být nižší alkyly libovolně substituované hydroxyskupinou, například methyl, ethyl, propyl, hydroxypropyl atd., nebo nižší alkoxyskupiny, například methoxy nebo ethoxyskupina atd., halogeny, například fluor, chlor, brom atd., halogeny substituované alkyly, například trifluormethyl, trichlorethyl atd., případně aminoskupina, merkaptoskupina, hydroxyl, karbamoyl nebo karboxyl. Dalším substituentem je oxoskupina, například u 2-oxo-oxazolidin-3-ylu nebo 1,1-dioxo-tetrahydrothiofen-3-ylu. Dalšími příklady substituovaných heterocyklů jsou 6-methoxy-pyridin-3-yl, 5-methyl-isoxazol-3-yl, 2-methyl-pyridinyl, 3-hydroxypyridinyl, 4-[4-(3-hydroxypropyl)]-pyridinyl, 1-methylpyrrolidinyl, 4-methyl-morfolinyl a 4-ethoxykarbonyl-5-methyl-thiazolyl.

Výraz „heterocyklyl“ nebo „heterocyklický kruh“ může také znamenat „kondenzovaný heterocyklický kruh“. Již použitý termín kondenzovaný heterocyklický kruh popisuje heterocyklický systém připojený k druhému karboxylovému nebo heterocyklickému 5 nebo 6 člennému nasycenému nebo nenasycenému kruhu. Vzniká bicyklický nasycený, částečně nenasycený nebo aromatický systém obsahující nejméně jeden heteroatom kyslíku, dusíku nebo síry. Příklady

kondenzovaných hetrocyklických kruhů (i když jej jich mnohem více) tvoří následující skupiny: 1-chinolinyl, 2-chinolinyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, 1-chinuklidinyl (1-azonia-bicyklo[2,2,2]okt-1-yl), 3-hydroxy-chinuklidinyl, dehydrochinuklidinyl, 1,5-diazabicyklo [3.3.0]oktanyl, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanyl (4-aza-1-azonia-bicyklo[2,2,2]okt-1-yl, 1-aza-5-methyl-4,6-dioxa-bicyklo[3.3.1]nonanyl, 2,3,4,6,7,8,9,10-oktahydro-pyrimido-[1,2-a]azepin-1-yl a jiné. Heterocyklické kruhy spadající pod Q^1 a Q^2 v již uvedených vzorcích IIB a IIC jsou kvarterní; to znamená, že se výše uvedené příklady heterocyklických kruhů vztahují také na jejich kvarterní formy, tedy například 1-methyl-pyrrolidin-1-ium (ve vzorci IIB) a pyridin-1-ium (ve vzorci IIC).

Výraz „substituovaný fenyl“ představuje fenyl substituovaný jedním, dvěma nebo třemi atomy halogenu, libovolně substituovanými nižším alkylem, chráněným buď hydroxyskupinou, kyanoskupinou nebo karbamylem.

Snadno hydrolyzovatelnými estery sloučenin vzorce I se rozumí sloučeniny vzorce I, jejichž karboxylová skupina (skupiny) (například 2-karboxyskupina) se vyskytuje (vyskytují) ve formě snadno hydrolyzovatelné esterové skupiny. Takovými estery jsou obvykle nižší alkanoyloxy-alkylestery (například acetoxymethyl, pivaloyloxymethyl, 1-acetoxyethyl a 1-pivaloyloxyethyl ester), nižší alkoxykarbonyloxyalkyl estery (například methoxykarbonyloxymethyl, 1-ethoxykarbonyloxyethyl a 1-isopropoxykarbonyloxyethylester), laktonyl estery (například ftalidyl a thioftalidyl ester), nižší alkoxyethyl estery (například methoxyethylester) a nižší alkanoylaminomethyl estery (například acetamidomethylester). Mohou se použít i jiné

estery, například benzyl a kyanomethyl ester. Dalšími příklady takových esterů jsou: (2,2-dimethyl-1-oxo-propoxy) methylester, 2-[(2-methylpropoxy)karbonyl]-2-pentenyl ester, 1-[[[(1-methylethoxy)karbonyl]oxy] ethyl ester, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxo-4-yl)methyl ester, 1-[[[(cyklohexyloxy)karbonyl]oxy] ethyl ester a 3,3-dimethyl-2-oxobutyl ester. Ve sloučeninách uváděných v předkládaném vynálezu se snadno hydrolizovatelné estery tvoří na volných karboxylových skupinách těchto sloučenin.

Farmaceuticky využitelné sole používané v předkládaném vynálezu zahrnují bazické adiční sole kovů, amonnou sůl nebo kvarterní amonné sole odvozené od organických bází, případně také, a to především, kyselé adiční sole odvozené od anorganických nebo organických kyselin. Nejvýznamnějšími kovovými solemi jsou sole alkalických kovů, například sodné. Kvarterní amonné sole organických bází zahrnují například sole tetramethylamonné, tetraethylamonné a další. Mezi takové sole odvozené od aminů patří sole *N*-ethylpiperidinu, prokainu, dibenzylaminu, *N,N'*-dibenzylethylendiaminu, alkylaminů, dialkylaminů, a také sole aminokyselin, například argininu nebo lysinu. Nejvýznamnějšími solemi jsou hydrochloridy, chloridy, sírany, fosforečnany, mléčnany, methansulfonáty a vnitřní sole.

Sloučeniny vzorce I, stejně jako jejich sole a snadno hydrolyzovatelné estery, se mohou vyskytovat jako hydráty. K hydrataci dochází během výrobního procesu nebo je výsledkem hygroskopických vlastností původně bezvodých produktů.

Výraz „amin chránicí skupina“ vyjadřuje chránicí skupinu běžně používanou k nahrazení kyselého protonu

aminoskupiny. Příklady takových skupin se popisují v citované publikaci Green, T.: *Protective Groups in Organic Synthesis*, Chapter 7, John Wiley and Sons, Inc., 1981, str. 218-287. Tato skupina zahrnuje karbamáty, například fluorenylmethyl, 2,2,2-trichlorethyl, 2-halogenethyl, 2-(trimethylsilanyl)ethyl, t-butyl, allyl, benzyl. Dalšími chránicími skupinami jsou 3,5-dimethoxybenzyl, p-nitrobenzyl, difenylmethyl, trifenylmethyl, benzyl, formyl, acetyl, fenylacetyl, trifluoracetyl, chloracetyl, cyklické imidy N-ftaloylu, N-trimethylsilanylu, N-benzensulfonylu, N-toluensulfonylu, N-p-methylbenzylsulfonylu. Nejvýznamnějšími jsou BOC (t-butoxykarbonyl, jiným názvem (1,1-dimethylethoxy)karbonyl, benzyloxykarbonyl a allyloxykarbonyl).

Výraz „karboxylovou kyselinu chránicí skupina“ vyjadřuje chránicí skupinu běžně používanou k nahrazení kyselého protonu karboxylové kyseliny. Příklady takových skupin se popisují v citované publikaci Green, T.: *Protective Groups in Organic Synthesis*, Chapter 5, John Wiley and Sons, Inc., 1981, str. 152-192. Nejznámějšími skupinami jsou methoxymethyl, methylthiomethyl, 2,2,2-trichlorethyl, 2-halogenethyl, 2-(trimethylsilanyl)ethyl, t-butyl, allyl, benzyl, trifenylmethyl (trityl), benzhydryl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, trimethylsilanyl, triethylsilanyl, t-butyldimethylsilanyl, i-propyl-dimethylsilanyl. Nejpoužívanější jsou benzhydryl, t-butyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl a allyl.

Výraz „hydroxyskupinu chránicí skupina“ vyjadřuje chránicí skupinu, ke které se obvykle řadí trimethylsilanyl, t-butyl-dimethylsilanyl, dimethylfenylsilanyl, trifenylmethyl, nižší alkanoyl, acetyl, tetrahydropyranyl,

benzyl, *p*-nitrobenzyl nebo *t*-butyloxykarboxyl.

Následující text přináší podrobnější popis substituentů R^7 a R^8 ve vzorcích II a IIA až IIE:

R^8 zastupující substituovaný nižší alkyl, nižší alkenyl nebo nižší cykloalkyl je substituován hydroxyskupinou, nižší alkoxyskupinou, kyanoskupinou, karboxyskupinou, aminoskupinou, nižšími alkylamino a dialkylaminoskupinami, karbamoylem, karbamoyloxyskupinou nebo 1 až 3 halogeny. Substituovaný nižší alkenyl je především vinyl substituovaný většinou kyano nebo karboxyskupinou, které, mohou být amidovány amino, nižší alkylamino nebo nižší dialkylaminoskupinou, případně také aminoskupinou přírodní α -aminokyseliny, jako je glycin, alanin a fenylalanin.

Karboxylová skupina libovolně se vyskytující na nižším alkyly, nižším alkenylu nebo nižším cykloalkylu R^8 může být esterifikována nebo amidována stejným způsobem jako v následujícím případě, kde se popisuje esterifikace a amidace karboxyskupin R^7 nebo R^8 .

R^8 je především esterifikovaný nebo amidovaný karboxymethyl, například ethoxykarbonylmethyl, hydroxyethylkarbamoylmethyl a hydroxyethoxyethylkarbamoylmethyl.

R^7 nebo R^8 zastupující substituovaný fenyl je substituován 1 až 3 halogeny, nižší alkoxyskupinou, hydroxyskupinou, kyanoskupinou nebo karbamoylem.

R^7 nebo R^8 zastupující libovolně substituovaný heterocyklyl je nasycený nebo nenasycený 5 až 6 členný heterocyklický kruh, který může obsahovat další heteroatomy

kyslíku, síry a dusíku a je libovolně substituován hydroxyskupinou, halogenem, nižší alkoxyskupinou, karboxyskupinou, aminoskupinou, nižšími alkylamino a dialkylaminoskupinami, kyanoskupinou nebo oxoskupinou.

R^7 nebo R^8 zastupující libovolně substituovaný acyl je nižší alkanoyl, nižší cykloalkanoyl nebo benzoyl libovolně substituovaný 1 až 3 halogeny, hydroxyskupinou, nižší alkoxyskupinou, aminoskupinou, nižší alkylamino a dialkylaminoskupinou, karbamoylem, karbamoyloxyskupinou, kyanoskupinou nebo fenylem.

R^7 nebo R^8 zastupující etherifikovanou hydroxyskupinu je nižší alkoxy, nižší cykloalkoxy nebo fenoxyskupina, z nichž každá je libovolně substituována 1 až 3 halogeny, aminoskupinou, hydroxyskupinou, methoxyskupinou, karbamoyloxyskupinou, karboxyskupinou nebo karbamoylem.

R^7 nebo R^8 zastupující acylovanou hydroxyskupinu je nižší alkanoyloxyskupina, benzoyloxyskupina, heterocyklyl-karbonyloxyskupina nebo nižší alkoxykarbonyloxyskupina, z nichž každá je libovolně substituována aminoskupinou, nižšími alkylamino a dialkylaminoskupinami, karboxyskupinou, karbamoylem, karbamoyloxyskupinou nebo 1 až 3 halogeny.

R^7 nebo R^8 zastupující acylovanou aminoskupinu je nižší alkanoylaminoskupina, nižší cykloalkylaminoskupina, benzoylaminoskupina, heterocyklyl-karbonylaminoskupina nebo nižší alkoxykarbonylaminoskupina, z nichž každá je libovolně substituována aminoskupinou, nižšími alkylamino a dialkylaminoskupinami, methoxyskupinou, karboxyskupinou, karbamoylem, karbamoyloxyskupinou nebo 1 až 3 atomy halogenů.

R⁷ nebo R⁸ zastupující esterifikovanou karboxyskupinu je nižší alkoxyalkarbonyl, cykloalkoxyalkarbonyl, fenoxycarbonyl, nižší fenylalkoxyalkarbonyl, z nichž každý je libovolně substituován aminoskupinou, nižšími alkylamino a dialkylaminoskupinami, methoxyskupinou, karboxyskupinou, karbamoylem, karbamoyloxyskupinou nebo 1 až 3 atomy halogenů.

R⁷ nebo R⁸ zastupující amidovanou karboxyskupinu je karbamoyl, nižší alkyl nebo dialkylkarbamoyl, případně nižší cykloalkylkarbamoyl, z nichž každý je libovolně substituován aminoskupinou, nižšími alkylamino a dialkylaminoskupinami, karboxyskupinou, karbamoylem, karbamoyloxyskupinou nebo 1 až 3 atomy halogenů.

R⁸ zastupující substituovaný nižší alkylkarbamoyl nebo nižší cykloalkylkarbamoyl je substituován hydroxyskupinou, nižší alkoxyskupinou, hydroxy- nižší alkoxyskupinou, amidinoskupinou, nižšími alkyl nebo dialkylamidinoskupinami, guanidinoskupinou, nižší alkyl nebo dialkyl guanidinoskupinami, případně heterocyklylem. „Amidinoskupina“ se váže do jedné z poloh 1-, 2- nebo 3-. „Guanidinoskupina“ se váže v jedné ze dvou možných izomerních forem.

R⁷ nebo R⁸ zastupující etherifikovanou merkaptoskupinu je nižší alkylthioskupina, nižší cykloalkylthioskupina nebo fenylthioskupina, z nichž každá je libovolně substituována aminoskupinou, nižšími alkylamino a dialkylaminoskupinami, hydroxyskupinou, methoxyskupinou, karboxyskupinou, karbamoylem, karbamoyloxyskupinou nebo 1 až 3 atomy halogenů.

R⁷ nebo R⁸ zastupující amidovaný sulfonyl je nižší alkyl-aminosulfonyl, nižší nebo cyklo alkyl-aminosulfonyl, z nichž každý je libovolně substituován aminoskupinou, nižšími alkylamino a dialkylaminoskupinami, hydroxyskupinou, methoxyskupinou, karboxyskupinou, karbamoylem, karbamoyloxyskupinou nebo 1 až 3 atomy halogenů.

Heterocyklické kruhy Q¹, Q² a Q³ ve vzorcích IIB, IIC a IIE nejsou substituovány, případně jsou substituovány jedním nebo více výše popsanými substituenty R⁸.

Nejdůležitější začlenění R/R⁰ ve vzorcích I, II a IIA až IIE je následující:

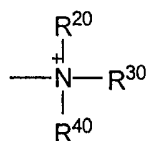
-libovolně substituovaný fenyl, například fenyl, 2,4,5-trichlorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 2,5-dichlorfenyl, 4-hydroxymethylfenyl nebo 3,5-dimethylfenyl;

-libovolně substituovaný naftyl, například 2-naftyl, 6-karboxy-2-naftyl;

-libovolně substituovaný heterocyklyl, například 2-benzooxazolyl, 2-benzothiazolyl nebo 4-pyridinyl;

Nejčastější začlenění A/A⁰ ve vzorcích I, II a IIA až IIE je následující:

skupina vzorce

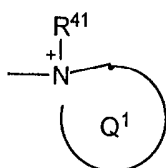


IIIA

kde R^{20} , R^{30} a R^{40} jsou definovány výše, takže například

A/A^0 je trimethyl-ammonio nebo karbamoylmethyl-dimethylammonio; nebo dimethyl-(2-hydroxyalkyl)-ammonio, (2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-dimethyl-ammonio, bis-(2-hydroxy-ethyl)-methyl-ammonio; nebo

skupina vzorce

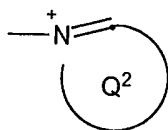


III B

kde Q^1 a R^{41} jsou definovány výše, takže například

A/A^0 je 1-methyl-pyrrolidin-1-ium nebo 4-methyl-morfolin-4-ium; 4-aza-1-azonia-bicyklo[2,2,2]okt-1-yl nebo 1-azonia-bicyklo[2,2,2]okt-1-yl; nebo

skupina vzorce

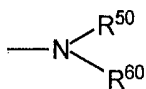


III

kde Q^2 je definován výše, takže například

A/A^0 je pyridin-1-ium, 2-methyl-pyridin-1-ium, 4-karbamoyl-pyridin-1-ium;

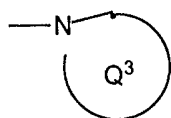
skupina vzorce



III D

kde R⁵⁰ a R⁶⁰ jsou definovány výše, takže například A/A⁰ je dimethylaminoskupina nebo methylcyklpropylaminoskupina;

skupina vzorce



III E

kde Q³ je definován výše, takže například A/A⁰ je benzoimidazol-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 4-hydroxy-piperidin-1-yl.

Významnými sloučeninami vzorce I jsou:

- (E)-(6R,7R)-8-Oxo-7-(2-fenylsulfanyl-acetylamino)-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-7-[2-(5-Ethoxykarbonyl-4-methyl-thiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-(2-Methyl-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-

acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-
2-en-2-karboxylat

- (E)-(6R,7R)-3-[3-(2-Methyl-pyridin-1-ium-1-yl)-
propenyl]-8-oxo-7-(2-fenylsulfanyl-acetylamino)-5-
thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-(3-Hydroxy-pyridin-1-ium-1-yl)-
propenyl]-8-oxo-7-(2-fenylsulfanyl-acetylamino)-5-
thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-8-Oxo-7-(2-fenylsulfanyl-acetylamino)-
3-(3-chinolin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-
bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-(1-Methyl-pyrrolidin-1-ium-1-yl)-
propenyl]-8-oxo-7-(2-fenylsulfanyl-acetylamino)-5-
thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat a
- (E)-(6R,7R)-7-[2-(Naftalen-2-ylsulfanyl)-
acetylamino)]-8-oxo-3-(3-trimethylammonio-
propenyl)-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-
karboxylat

Zvláště významnými sloučeninami vzorce I jsou:

- (E)-(6R,7R)-7-[2-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-
acetylamino)]-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-
propenyl)-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-
karboxylat
- (E)-(6R,7R)-8-Oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-
propenyl)-7-]-8-oxo-7-[2-(2,4,5-trichlor-

fenylsulfanyl)-acetylamino]-5-thia-1-aza-
bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat

- (E)-(6R,7R)-3-[3-(3-Hydroxy-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-7-[2-(Naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino)]-8-oxo-3-(3-chinolin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-(1-Methyl-pyrrolidin-1-ium-1-yl)-propenyl]-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-(Karbamoylmethyl-dimethyl-ammonio-propenyl)-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat a
- (E)-(6R,7R)-7-[2-(Naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino)]-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-[Dimethyl-(2-hydroxy-ethyl)-ammonio]-propenyl]-7-[2-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat

- (E)-(6R,7R)-3-[3-(4-Aza-1-azonia-bicyklo[2,2,2]oktan-1-yl)-propenyl]-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-[(Hydroxy-propyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-[(2-Hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-2-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-7-[2-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-3-[3-[(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-[Bis(2-hydroxy-ethyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-7-[2-(3,5-dimethyl-fenylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[[3-Carbamoylmethyl-dimethyl-ammonio]-propenyl]-7-[2-(6-karboxy-naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-7-[2-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-3-[3-[(1-karboxylatomethyl)-

1,4-diazonia-bicyklo[2.2.2]octan-4-yl)-propenyl]-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat.

Sloučeniny uváděné v předkládaném vynálezu se využívají jako antibiotika mající silné a široké antibakteriální účinky zvláště proti Gram-pozitivním organismům, například methicillin-senzitivním (MSSA) a methicillin-rezistentním (MRSA) stafylokokům, enterokokům a pneumokokům.

Výrobky odpovídající předkládanému vynálezu se využívají jako léky, například ve formě farmaceutických preparátů. Tyto preparáty obsahují buď uvedené látky nebo jejich sole ve směsi s farmaceutickým nosičem. Farmaceutický nosič je inertní organická nebo anorganická látka vhodná pro parenterální nebo enterální (například orální) aplikaci; je to například voda, želatina, arabská guma, laktóza, škrob, stearat hořečnatý, pudr, rostlinný olej, polyalkylenglykoly, vazelína apod. Farmaceutické preparáty se mohou připravit v pevné formě, například tablety, dražé, čípky, kapsle, nebo jako kapaliny, například roztoky, suspenze a emulze. Preparáty se sterilizují a případně mohou obsahovat doplňkové látky, jakými jsou konzervační prostředky, stabilizátory, zvlhčovačla nebo emulgátory, dále sole pro kolísavý osmotický tlak, anestetika nebo pufry. Uvedené látky se používají v preparátech pro parenterální i enterální aplikaci.

Podle charakteru farmakologicky aktivní složky farmaceutické preparáty mohou obsahovat aktivní látku pro prevenci a léčbu infekčních chorob u savců včetně člověka v denní dávce od 10 mg do 4 000 mg, běžné denní dávky se pohybují od 100 mg do 3 000 mg; je samozřejmé, že dávkování závisí také na věku a kondici savců, typu onemocnění a na tom, zda se jedná o prevenci nebo o léčbu. Denní dávka se

může aplikovat najednou nebo rozdělena na několik menších dávek. Předpokládá se, že běžná jednorázová dávka obsahuje 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 000 mg a 2 000 mg aktivní látky.

Některé sloučeniny podle předkládaného vynálezu se testovaly. In vitro aktivita se stanovila při minimální inhibiční koncentraci v řadě mikroorganismů agarovou zředovací metodou v Mueller Hinton agaru, kdy násada = 10^4 CFU/kapku.

Tabulka na následující stránce ukazuje minimální inhibiční koncentraci (MIC; $\mu\text{g/ml}$) v závislosti na sérii patogenních mikroorganismů některých představitelů sloučenin vzorce I.

Navíc se zjistilo, že kombinace sloučenin vzorce I s inhibitory β -laktamázy nebo karbapenemy vede současně k dalšímu posílení antibakteriální aktivity proti Gram-positivním a Gram-negativním bakteriím. Proto sloučeniny vzorce I se mohou libovolně kombinovat s inhibitory β -laktamázy nebo karbapenemy.

Poměr obou složek se pohybuje v širokém rozmezí, od 1:20 do 20:1.

Organismus	MIC [$\mu\text{g/ml}$]							
	Sloučeniny z příkladu č.							
	2	6	7	9	13	15	19	22
S. aureus 6538 (MSSA)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
S. aureus 270A (MRSA)	2	1	2	2	1	2	1	1
E. faecalis 6	2	0.25	1	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5
S. pneumoniae 907	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

Organismus	MIC [$\mu\text{g/ml}$]							
	Sloučeniny z příkladu č.							
	41	59	62	66	67	69	99	112
S. aureus 6538 (MSSA)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
S. aureus 270A (MRSA)	4	2	2	2	2	4	2	4
E. faecalis 6	1	2	1	0.5	1	2	4	2
S. pneumoniae 907	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

Například kombinace s karbapenem antibiotik jako je imipenem, nebo s β -laktamovými inhibitory, jako je (Z)-(2S,3S,5R)-3-(2-kyanoethenyl)-3-methyl-4,4,7-trioxo-4-thia-1-aza-bicyklo[3.2.0]heptan-2-karboxylová kyselina (dále uváděná jako "sloučenina X") zvyšuje antibakteriální účinky sloučenin I proti vysoce rezistentním Gram-pozitivním bakteriím, například methicillin-rezistentní kmen *Staphylococcus aureus*.

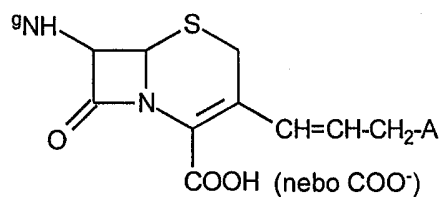
Následující tabulka ukazuje účinky imipenemu a sloučeniny X na minimální inhibiční koncentraci (MIC; $\mu\text{g/ml}$) vybraných sloučenin vzorce I působících proti methicillin-rezistentnímu kmenu *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Sloučenina I samostatně nebo v kombinaci s Imipenem nebo se sloučeninou X	MIC [$\mu\text{g/ml}$]proti MRSA*	
	S. aureus 42080	S. aureus SPO-19
Imipenem	<16	<16
Sloučenina z př. 22	4	4
Sloučenina z př. 22+ Imipenem (4 $\mu\text{g/ml}$)	1	1
Sloučenina z př. 22+sloučenina X (4 $\mu\text{g/ml}$)	1	0,5
Sloučenina z př. 6	8	4
Sloučenina z př. 6+ Imipenem (4 $\mu\text{g/ml}$)	1	0,5
Sloučenina z př. 59	4	4
Sloučenina z př. 59+ Imipenem (4 $\mu\text{g/ml}$)	2	1
Sloučenina z př. 62	4	2
Sloučenina z př. 62+ Imipenem (4 $\mu\text{g/ml}$)	2	1

*) Metoda ředěného agaru s Mueller-Hintonovým agarem; násada: 10^5CFU/kapku

Sloučeniny vzorce I odpovídající předkládanému vynálezu, stejně jako jejich farmaceuticky využitelné sole, hydráty nebo snadno hydrolyzovatelné estery se v souladu s předkládaným vynálezem vyrábějí

(a) úpravou sloučeniny vzorce



V

kde

A je definováno výše

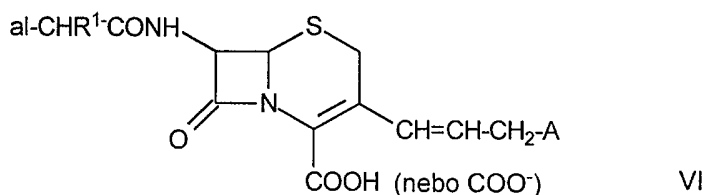
R^g je vodík nebo silanyl chránicí skupina;

případně ester nebo sůl této sloučeniny s karboxylovou kyselinou obecného vzorce



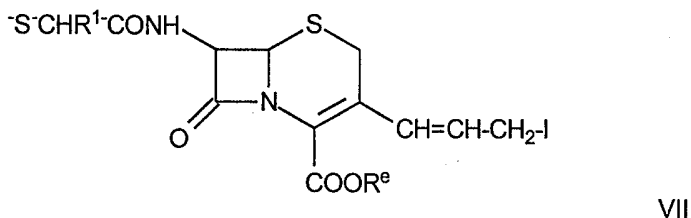
kde R a R¹ jsou substituenty definované výše, případně jejich reaktivní deriváty; nebo

(b) úpravou sloučeniny obecného vzorce



kde R¹ a A jsou definovány výše, Hal je halogen, případně ester nebo sůl této sloučeniny s thiolem vzorce R-SH, nebo také sůl v přítomnosti báze; nebo

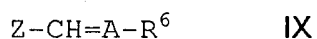
(c) úpravou sloučeniny vzorce



kde R a R¹ jsou substituenty definované výše a R^e je karboxyskupinu chránicí skupina s dusíkatým nukleofilem tvořícím skupinu A, kde A obsahuje již zmíněnou odštěpenou

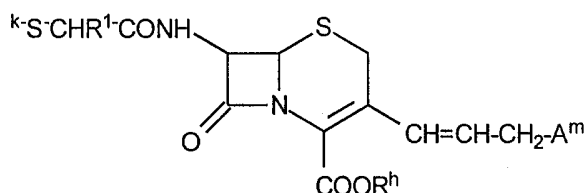
karboxyskupinu chránicí skupinu R^e ; nebo

- (d) výrobou sloučenin vzorce I, kde A je skupina vzorce $NH-R^6$, úpravou sloučeniny vzorce VIII Schiffovou bází obecného vzorce



kde R^6 je popsán výše a Z je aldehydový zbytek $ZCHO$, přičemž Z je alkyl, aryl nebo heterocyklyl, především fenyl a reakční produkt podléhá hydrolýze nebo alkoholýze; nebo

- (e) výrobou sloučenin vzorce I, kde R a případně i A mohou obsahovat volnou aminoskupinu, hydroxyskupinu nebo karboxylovou skupinu (skupiny) odštěpující aminoskupinu, hydroxyskupinu a případně i karboxyskupinu chránicí skupinu (skupiny) ve sloučenině vzorce



kde R^1 je definován výše, R^h je vodík nebo karboxyskupinu chránicí skupina, R^k odpovídá výše definovanému R a A^m je stejné jako již definované A za předpokladu, že jsou splněny následující podmínky:

(i) R^h je karboxylovou kyselinu chránicí skupina;

(ii) R^k je zbytek R obsahující chráněnou aminoskupinu, hydroxyskupinu a případně i karboxylovou skupinu (skupiny);

(iii) A^m je zbytek A obsahující chráněnou aminoskupinu, hydroxyskupinu a případně i karboxylovou skupinu (skupiny);

nebo jejich solí, nebo také

(f) výrobou snadno hydrolyzovatelných esterů sloučeniny vzorce I odpovídající esterifikací karboxylové kyseliny vzorce I, nebo

(g) výrobou hydrátů nebo solí sloučeniny vzorce I, ale i hydrátů těchto solí převádějících sloučeninu vzorce I zase na hydráty a sole nebo hydráty těchto solí.

Reakce sloučeniny vzorce V se sloučeninou vzorce VI (nebo jejím reaktivním derivátem) podle bodu (a) může proběhnout samovolně. Sloučenina vzorce V může reagovat ve formě neutrální vnitřní sole vznikající mezi A a karboxyskupinou, nebo libovolně ve formě mono- nebo diadiční sole s organickou nebo anorganickou kyselinou, například bis-trifluoracetat, mono- nebo dihydrochlorid, mono- nebo dihydrojodid, případně ve formě amonné soli s organickým aminem, jako je například trialkylamonná sůl.

Karboxyskupina (nebo skupiny) ve sloučeninách vzorce V, případně i ve sloučeninách vzorce VI (karboxyskupiny libovolně přítomné v R) však mohou být chráněny zprostředkovaně nebo přímo, například esterifikací za vzniku snadno štěpitelných esterů, jako je silanyl ester (například trimethylsilanylester), *p*-methoxy-benzylester nebo benzhydryl ester.

Dále aminoskupiny libovolně přítomné ve skupině A sloučenin vzorce V a případně i v R sloučenin vzorce VI mohou být chráněny například aminoskupinu chránícími skupinami, štěpitelnými působením kyseliny (například *t*-butoxykarbonyl nebo trifenylmethyl), bazickou hydrolýzou (například trifluoracetyl), hydrazinolýzou (například ftalimidorskupina) nebo katalytickým štěpením v přítomnosti Pd (allyloxykarbonyl). Nejpožívanějšími z nich jsou *t*-butyloxykarbonyl a allyloxykarbonyl. Dalšími významnějšími chránícími skupinami jsou fenylacetyl štěpitelný působením chloridu fosforečného nebo enzymaticky.

Hydroxyskupiny libovolně přítomné v A sloučenin vzorce V a případně i v R sloučenin vzorce VI mohou být chráněny například běžnými hydroxyskupinu chránícími skupinami, jako jsou trimethylsilanyl, *t*-butyl-dimethylsilanyl, dimethylfenylsilanyl, trifenylmethyl, nižší alkanoyl, acetyl, trifluoracetyl, tetrahydropyranyl, benzyl, *p*-nitrobenzyl, nebo *t*-butoxykarbonyl.

7-aminoskupina ve sloučeninách vzorce V může být chráněna přímo silanyl chránící skupinou, jako je například trimethylsilanyl.

Při reakci vnitřní sole nebo adiční sole 7-aminosloučeniny vzorce V, sloučenina V reaguje s reaktivním funkčním derivátem karboxylové kyseliny vzorce VI v inertním rozpouštědle (například dimethylformamidu, dimethylacetamidu, dimethylsulfoxidu a jiných).

Podle jiného postupu karboxylová kyselina vzorce VI nebo její reaktivní funkční derivát mohou reagovat například s již zmíněným esterem sloučeniny vzorce V v přítomnosti

karbodiimidu, jako je N,N' -dicyklohexylkarbodiimid v inertním rozpouštědle (například ethylacetatu, acetonitrilu, dioxanu, chloroformu, dichlormethanu, benzenu, N,N' -dimethylformamidu nebo N,N' -dimethylacetamidu, a následně se odštěpí esterová skupina.

Reakce 7-aminosloučeniny vzorce V s karboxylovou kyselinou vzorce VI nebo jejím reaktivním derivátem probíhá uspokojivě při teplotě mezi $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$, tedy například při pokojové teplotě. Během reakce se odštěpí silanyl chránicí skupina.

Podle bodu (b) procesu uváděného v tomto vynálezu reaguje sloučenina vzorce VII s vhodným thiolem vzorce R-SH, případně s jeho solí v přítomnosti báze, například trialkylaminu, jako jsou trimethylamin, triethylamin, hydrogenuhličitan sodný, DBU (1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-en) za vzniku příslušného thioetheru. V případě, že jsou přítomny karboxiskupiny, aminoskupiny nebo hydroxyskupiny, jsou přechodně chráněny skupinami popsány výše.

Podle bodu (c) procesu uváděného v tomto vynálezu reaguje sloučenina vzorce VIII s vhodným dusíkatým nukleofilem dávajícím skupinu A, například nukleofilem vzorce $\text{NR}^2\text{R}^3\text{R}^4$, kde R^2 , R^3 a R^4 jsou popsány výše (například s pyridinem, 1-methyl-pyrrolidinem nebo 2,2-dimethylamino-acetamidem), nebo s dusíkatým nukleofilem vzorce HNR^5R^6 , kde R^5 a R^6 jsou popsány výše (například pyrrolidinem, benzimidazolem (v souladu s postupem popsáným v patentu EP 0 528 343)) v inertním rozpouštědle jako je dichlormethan při teplotě mezi $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Karboxyskupinu chránicí skupina R^e , která se považuje především za skupinu chránicí silanyl, jako trimethylsilanyl, se při reakci rozštěpí (je-

li R^e silanyl) nebo se rozštěpí až následně působením *p*-methoxybenzylu nebo benzhydrylu.

Podle bodu (d) procesu uváděného v tomto vynálezu reaguje Schiffova báze vzorce IX připravená obecně známým postupem z aminosloučeniny H₂NR⁶, například cyklopropylaminu nebo 2-aminopyridinu, a aldehydu ZCHO, kde Z je alkyl, aryl nebo heterocyklyl (například benzaldehyd) se sloučeninou vzorce VIII v inertním rozpouštědle jako je dichlormethan nebo toluen. Aldehydová složka uvolněná hydrolýzou reakční směsi se oddělí běžnou metodou, například chromatograficky.

Následně se v reakcích probíhajících podle bodů (a) až (d) mohou sejmut nebo odstranit chránicí aminoskupiny, karboxyskupiny nebo hydroxyskupiny obsažené ve sloučeninách vzorce X podle bodu (e) tohoto vynálezu následujícími postupy:

Odstranění aminoskupinu chránicích skupin

Aminoskupinu chránicí skupiny, které přicházejí v úvahu, se využívají v chemii peptidů. Některé příklady těchto látek jsou uvedeny výše.

Nejvýznamnější aminoskupinu chránicí skupiny jsou *t*-butoxykarbonyl (*t*-BOC), trityl, allyloxykarbonyl a trimethylsilanyl.

Aminoskupinu chránicí skupiny se štěpí kyselou hydrolýzou, například ředěnou kyselinou mravenčí (takto se štěpí *t*-butoxykarbonyl nebo trityl), a nebo bazickou hydrolýzou (například trifluoracetyl). Chloracetyl se štěpí

účinkem thiomocoviny.

Allyloxykarbonyl se stěpí na palladiu (0) katalytickou transallylací za přítomnosti allylu jako nosiče, například trimethylsilanyldimethylaminu, jak se popisuje v *Tetrahedron Letters* 33 (1992), str. 477 - 480. Trimethylsilanylová skupina se stěpí hydrolýzou nebo alkoholýzou, například působením isopropanolu.

Aminoskupinu chránící skupiny štěpitelné kyselou hydrolýzou se odstraňují převážně pomocí nižší alkankarboxylové kyseliny, případně halogenované. Nejvíce se používá kyselina mravenčí nebo trifluoroctová. Reakce probíhá v kyselině nebo v přítomnosti přidaného rozpouštědla, jako je halogenovaný nižší alkan, například methylchlorid. Kyselá hydrolýza probíhá obecně při pokojové teplotě, ale může se provádět při mírně zvýšené nebo naopak snížené teplotě (rozmezí teplot se pohybuje od $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Chránící skupiny, které jsou štěpitelné v zásaditých podmínkách, se většinou hydrolyzují vodným roztokem silné alkálie při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Chloracetyl chránící skupina se štěpí působením thiomocoviny v kyselém, neutrálním nebo zásaditém prostředí, při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Odstranění hydroxyskupinu chránících skupin

Hydroxyskupinu chránícími skupinami jsou běžně známé skupiny, například

- pro ochranu hydroxyskupiny přítomné v R, případně i v A, je to obvykle trityl, nižší alkanoyl, především acetyl, dále tetrahydropyranyl, p-nitrobenzyl nebo

trialkylsilanyl, především trimethylsilanyl, případně t-butyl-dimethylsilanyl.

Uvedené chránicí skupiny se odstraňují například následujícími postupy:

- trityl v kyselých rozpouštědlech jako je 90% kyselina mravenčí při teplotě od 0 do 50 °C nebo triethylsilanem v trifluoroctové kyselině při teplotě od -20 do 25 °C; v organických roztocích kyseliny chlorovodíkové při teplotě od -50 do 25 °C;
- acetyl se slabými anorganickými bázemi, jako je hydrogenuhličitan sodný v roztoku ethanol/voda při teplotě od 0 do 50 °C;
- tetrahydropyranyl se slabými organickými kyselinami, jako je p-toluensulfonová kyselina v alkoholu (například ethanolu) při teplotě od 0 °C do bodu varu směsi;
- p-nitrobenzyl s vodíkem nebo jeho donorem, jako jsou cyklohexen nebo cyklohexadien a katalyzátorem, jako Pd/C v rozpouštědle, kterým jsou alkoholy, ethyl acetat, kyselina octová, DMF atd., případně jejich směsi, při teplotě od 0 do 50 °C;

-trimethylsilanyl,

t-butyl-dimethylsilanyl například s NH_4F v methanolu
nebo ethanolu nebo s NBU_4F
v tetrahydrofuranu při teplotě od 0
do 20 °C.

Odstranění skupin chránících funkci karboxyskupiny

Karboxylovou kyselinu chránící skupiny jsou uvedeny výše a zahrnují především esterové formy, které mohou snadno za mírných podmínek přejít na volnou karboxylovou skupinu; esterová forma bývá doplněna například t-butylem, p-nitrobenzylem, p-methoxybenzylem, benzhydrylem, allylem, trimethylsilanylem atd.

Uvedené chránící skupiny se mohou odstranit následujícími postupy:

-benzhydryl trifluoroctovou kyselinou s anisolem
(t.j. methoxybenzenem), fenolem,
kresolem nebo triethylsilanem při
teplotě od -40 °C do pokojové
teploty; vodíkem s Pd/C katalyzátorem v alkoholu (v ethanolu) nebo v tetrahydrogenfuranu; BF_3 -etheratem v kyselině octové při teplotě od 0 do 50 °C;

-t-butyl kyselinou mravenčí nebo
trifluoroctovou s anisolem (nebo bez něj), fenolem, kresolem nebo triethylsilanem a rozpouštědlem,

jako je dichlormethan při teplotě od -10 °C do pokojové teploty;

-*p*-nitrobenzyl sulfidem sodným v roztoku aceton/voda při teplotě od 0 °C do laboratorní teploty; nebo vodíkem s Pd/C katalyzátorem v alkoholu (například v ethanolu) nebo v tetrahydrofuranu;

-*p*-methoxybenzyl kyselinou mravenčí při teplotě od 0 do 50 °C; nebo kyselinou trifluoroctovou a anisolem, fenolem nebo triethylsilanem při teplotě od -40 °C do laboratorní teploty;

-allyl palladiem (0) katalyzovanou transallylační reakcí v přítomnosti sodné nebo draselné soli 2-ethylhexanové kyseliny, viz například *J. Org. Chem.* 47 (1982), str. 587;

-trimethylsilanyl s vodou nebo alkoholem (methanol, ethanol) případně jejich směsí, libovolně v přítomnosti kyseliny nebo báze, jako jsou kyselina chlorovodíková nebo hydrogenuhlíčan sodný, při teplotě 0 až 20 °C.

K výrobě snadno hydrolyzovatelného esteru karboxylových kyselin vzorce I podle bodu (f) se nejvíce využívá reakce

karboxylové kyseliny vzorce I s odpovídajícím halogenidem, především jodidem obsahujícím požadovanou esterovou skupinu. Reakce se může urychlit účinkem zásady, jakou jsou hydroxidy nebo uhličitany alkalických kovů, případně účinkem organického aminu, jako například triethylaminu. Esterifikace probíhá zpravidla v inertním organickém rozpouštědle, například dimethylacetamidu, triamidu kyseliny hexamethylfosforečné, dimethyl sulfoxidu nebo, a to především, dimethylformamidu. Reakce probíhá při teplotách v rozmezí 0 až 40 °C.

Výroba solí a hydrátů sloučenin vzorce I, případně hydrátů již uvedených solí podle bodu (g) probíhá samovolnými procesy, například reakcí karboxylové kyseliny vzorce I nebo její sole s ekvivalentním množstvím požadované báze. Je vhodné provádět reakci ve vodě nebo v organickém rozpouštědle (například ethanolu, methanolu, acetonu a jiných). Je zřejmé, že vznik sole je vyvolán přidáním anorganické nebo organické kyseliny. Sole se obecně tvoří při laboratorní teplotě, ale může se použít i teplot mírně vyšších nebo nižších, tedy v rozmezí 0 až 50 °C.

Výroba hydrátů probíhá obvykle automaticky při výrobním procesu nebo je výsledkem hygroskopických vlastností původně bezvodých produktů. Při řízené výrobě hydrátů se úplný nebo částečný anhydrid karboxylové kyseliny vzorce I, případně její soli vystaví působení vzdušné vlhkosti (při teplotách +10 °C až +40 °C).

Příklad procesu získávání produktů uváděných v tomto vynálezu ukazuje níže uvedené reakční schéma (Schéma 1), které zobrazuje také přípravu výchozích surovin V, VII a VIII a jejich přeměnu na sloučeniny vzorce I.

Sloučenina V se připravuje postupem podle patentu EP 0333154 převedením acetoxy- sloučeniny XI (patent EP 0503453) na jodid XII, který následně reaguje analogicky jako v bodě (c) s dusíkatým nukleofilem $\text{NR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ nebo HNR^5R^6 , kde význam R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 společně s atomem dusíku je popsán výše a R^5 by neměl být vodík; další možností je reakce analogická s postupem popsáným v bodě (d), kdy A představující skupinu NH-R^6 ($\text{R}^5 = \text{H}$) reaguje se Schiffovou bází. Štěpení chránicích skupin je popsáno výše a výsledný produkt se izoluje ve formě neutrální vnitřní sole, případně adiční sole s anorganickou nebo organickou kyselinou, například chlorovodíkovou nebo trifluoroctovou.

Acetoxy- sloučenina XI se připravuje známým postupem, například ze silanyl esteru 7-silanylované-3-jodomethyl-3-cefem-4-karboxylové kyseliny (získaného například ze 7-ACA) metodou popsanou v patentu EP 0503453.

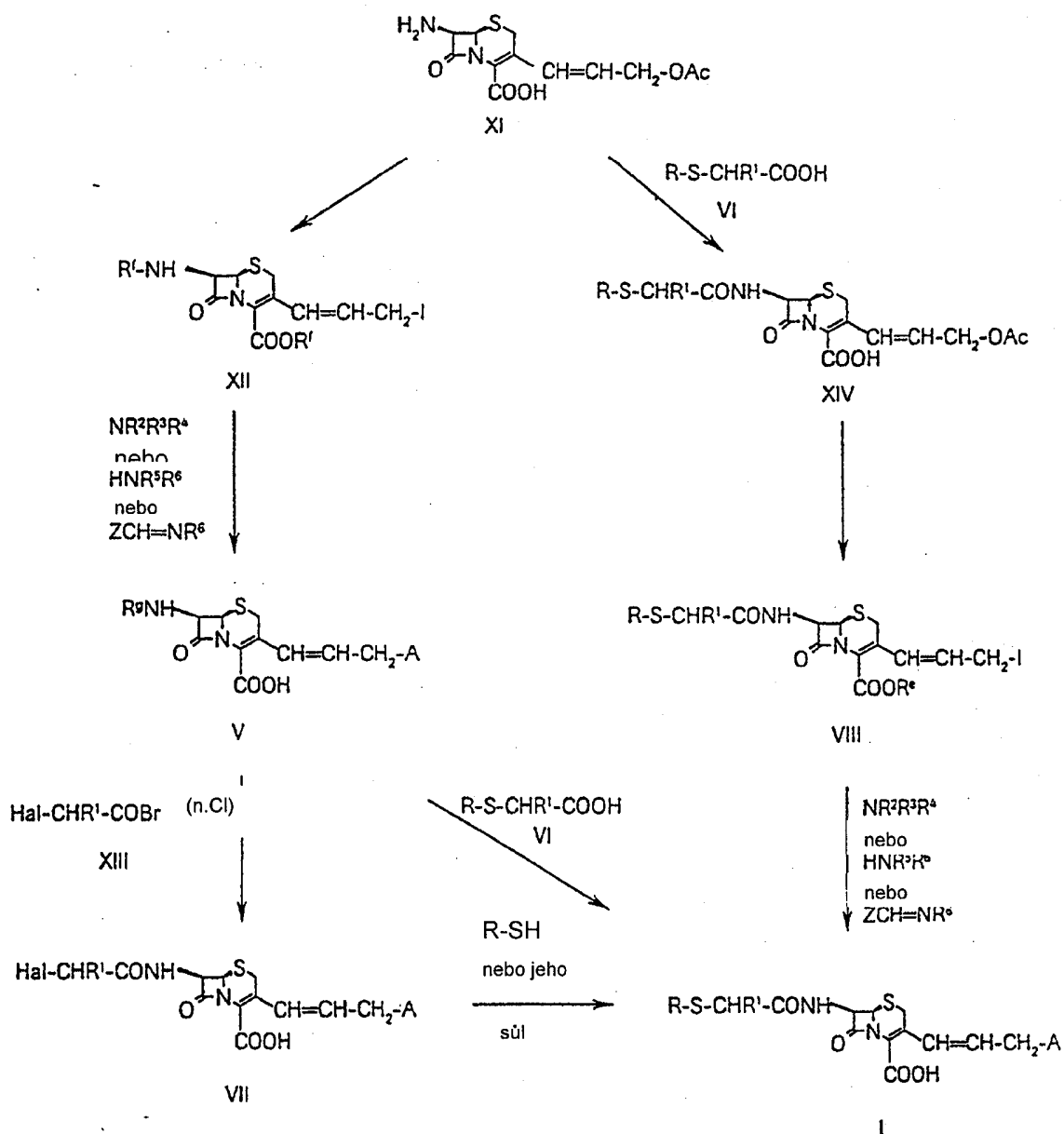
Sloučenina VII se připravuje reakcí sloučeniny V nebo její soli (případně esteru - nejlépe trimethylsilanyl esteru) se sloučeninou $\text{Hal-CHR}^1\text{-COBr}$ (nebo Cl) (XIII), kde Hal je atom halogenu, především chloru nebo bromu a R^1 je definován výše (může to být například dichlormethan). Po odštěpení esterových skupin se produkt VII izoluje jako bromid nebo chlorid.

Sloučenina VIII se připravuje analogicky s postupem popsáným v bodě (a) reakcí sloučeniny XI se sloučeninou VI nebo jejím reaktivním derivátem, a následnou úpravou vznikající sloučeniny XIV již popsáným postupem, kterým se ze sloučeniny XI připraví sloučenina XII. Sloučenina VIII bezprostředně přechází na sloučeninu I, analogicky jako

sloučenina XII na sloučeninu V podle postupů popsaných v bodech (c) nebo (d).

Přehled obrázků na výkresech

Schéma 1



Ac = acetyl;

R^e = karboxyskupinu chránicí skupina, např. silanylová skupina jako trimethylsilanyl;

R^f = silanyl chránicí skupina, např. trimethylsilanyl;

R^g = vodík nebo silanyl chránicí skupina, např. trimethylsilanyl;

Z = aldehydový zbytek ZCHO, kde Z je alkyl, aryl nebo heterocyklyl, především fenyl;

Hal = halogen, především chlor nebo brom;

R, R¹, A, R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ = definovány výše.

Příklady provedení vynálezu

Předkládaný vynález ilustrují následující příklady. Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia (°C).

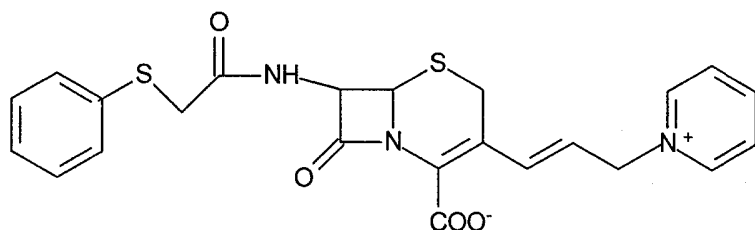
Příklad 1

K roztoku 101 mg (0,6 mmol) fenylsulfanyl ocotvé kyseliny v 1 ml *N,N*-dimethylacetamidu se přidalo 97 mg (0,6 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu a reakční směs se míchala 30 minut při 20 °C v argonové atmosféře. Do žlutého roztoku se přidalo 195 mg (0,5 mmol) chloridu (E)-(6R,7R)-7-amino-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a míchání

směsi pokračovalo ještě 2 hodiny při teplotě 20 °C. Hnědá reakční směs se přidala do 25 ml do intenzivně míchaného diethyletheru a vznikla hnědá sraženina. Po dekantaci směsi se nerozpustný zbytek promíchal ještě jednou s 25 ml diethyletheru a následně odfiltroval. Pevná fáze hnědé barvy se pak rozpustila v asi 10 ml 20% vodného roztoku acetonitrilu a vzniklý roztok se přečistil chromatograficky na MCI (Mitsubishi Chemical Corporation) gelovém CHP20P, přičemž jako eluent se použil acetonitril v koncentračním gradientu 0 - 30% vodného roztoku. Frakce obsahující požadovaný produkt se vakuově zahustila a sušila vymrazováním za vzniku 135 mg (58%) světle žlutého, pevného (E)-(6R,7R)-8-oxo-7-(2-fenylsulfanyl-acetylamino)-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylatu.

IR (Kbr): 1766, 1670, 1650, 1604 cm^{-1}

MS (ISP): 468,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)



Výchozí suroviny použité v příkladu 1 se připravovaly následovně:

(a) K roztoku 20 g trimethylsilanyl esteru (E)-(6R,7R)-3-(3-jodo-propenyl)-8-oxo-7-trimethylsilanyl-amino-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve 120 ml dichlormethanu se při 0 °C během 5 minut přidalo 11,3 ml (0,14 mol) pyridinu a reakční směs se míchala 22 hodin při

0 °C. Pak se přidalo 160 ml isopropanolu a míchání pokračovalo ještě 1 hodinu. Heterogenní směs se vakuově odpařila a tmavě hnědý zbytek se nechal suspendovat v asi 100 ml vody a pak se přečistil chromatograficky na MCI gelu za použití 0 - 20% vodného roztoku acetonitrilu jako eluentu. Frakce obsahující výsledný produkt se vakuově zahustila, zahuštěný zbytek se míchal s 300 ml acetonu a vzniklý nerozpustný podíl se oddělil filtrací za vzniku 5,92 g (47 %) béžově zbarveného, pevného (E)-(6R,7R)-7-amino-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylatu.

NMR (D₂O): 3,71 (AB-systém, J = 15 Hz, 2H); 5,07 (d, J = 5 Hz, 1H); 5,16 (m, 2H + 1H); 6,08 (m, 1H); 7,04 (d, J = 16 Hz, 1H); 8,03 (t, 2H); 8,57 (t, 1H); 8,84 (t, 2H) ppm.

MS (ISP): 318,2 (M+H⁺)

(b) Suspenze 1,59 g (10 mmol) tohoto produktu v 10 ml methanolu se míchala 10 minut při 20 °C. Směs se pak ochladila na 0 °C a po přidání 3 ml 4N kyseliny chlorovodíkové v diethyletheru míchání pokračovalo ještě 1 hodinu při 0 °C. Nerozpustný podíl se oddělil filtrací za vzniku 1,50 g (77 %) béžově zbarveného, pevného chloridu (E)-(6R,7R)-7-amino-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

IR (Kbr): 1782, 1710, 1632, 1581 cm⁻¹

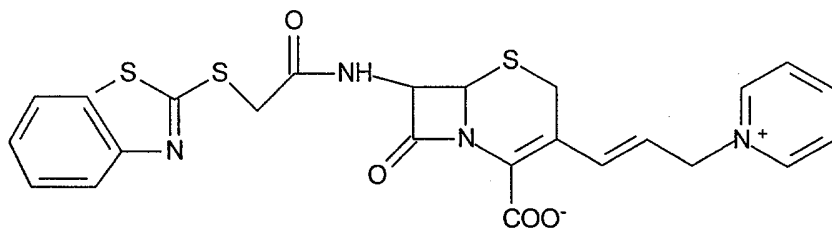
MS (ISP): 318,2 (M-2HCl+H⁺)

Příklad 2

K roztoku 88 mg (0,2 mmol) bromidu (E)-(6R,7R)-7-(2-bromacetylamo)-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 0,4 ml *N,N*-dimethylformamidu se přidalo 37 mg (0,22 mmol) 2-merkpto-benzothiazolu a 22 mg (0,22 mmol) triethylaminu. Hnědý roztok se míchal 1 hodinu při 20 °C, pak se po kapkách, za stálého míchání přidal ke 20 ml diethyletheru a míchání pokračovalo ještě 1 hodinu. Pevný produkt se odfiltraval a přečistil MCI gelovou chromatografií, analogicky jako v příkladu 1. Vzniklo 38 g světle žlutého, pevného (E)-(6R,7R)-7-[2-(benzothiazol-2-sulfanyl)-acetyl-amino]-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylatu.

IR (Kbr): 1774, 1646, 1602, 1546 cm^{-1}

MS (ISP): 525,0 ($\text{M}+\text{H}^+$)



Výchozí suroviny použité v příkladu 2 se připravovaly následovně:

(a) K suspenzi 317 mg (1,0 mmol) (E)-(6R,7R)-7-amino-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylatu v 10 ml dichlormethanu se přidalo 0,8 ml (3,0 mmol) *N,O*-bis-trimethylsilanyl-trifluoracetamidu a směs se míchala 15

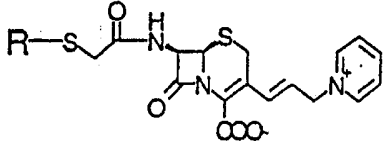
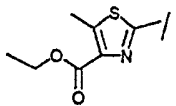
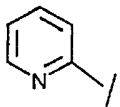
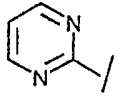
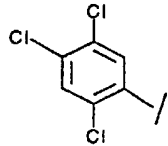
minut při 20 °C. Po přidání 202 mg (1,0 mmol) bromacetyl bromidu pokračovalo míchání při 20 °C ještě 1 hodinu. Heterogenní směs se za stálého míchání přidala do 200 ml diethyletheru obsahujícího 0,1 ml vody. Po 1 hodině míchání při 20 °C se jemný pevný podíl oddělil filtrací za vzniku 420 mg (81 %) světle hnědého, krystalického bromidu (E)-(6R,7R)-7-(2-bromacetyl-amino)-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

IR (Kbr): 1749, 1663, 1646, 1586 cm^{-1}

MS (ISP): 438,1/440,1 (M-HBr+H⁺)

Příklady 3 - 6

Zpracování bromidu (E)-(6R,7R)-7-(2-bromacetyl-amino)-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny analogicky jako v příkladu 2, přičemž 2-merkpto-benzothiazol se nahradil 5-ethoxykarbonyl-2-merkpto-4-methylthiazolem, 2-merkpto-pyridinem, 2-merkpto-pyrimidinem nebo 2,4,5-trichlorthiofenolem; níže uvedené produkty se získaly ve formě pevných, světle žlutých látek:

			
VZOREK č.	R	MS (ISP) (M+H ⁺)	IR(KBr) (cm ⁻¹)
3		561.2	1774, 1711, 1692, 1665, 1632, 1550
4		469.1	1765, 1662, 1632, 1601, 1578, 1559
5		470.1	1768, 1663, 163, 1601, 1562, 1553
6		486.3	1771, 1666, 1625, 1599, 1528

Příklady 7 - 21

Postupem posaným v příkladu 1,

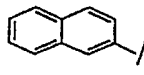
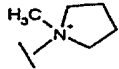

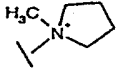
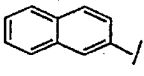
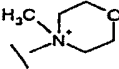
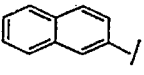
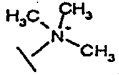
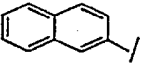
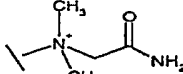
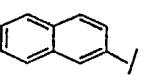
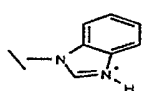
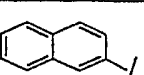
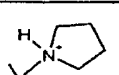
- chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(2-methylpyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,
- chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(2-hydroxypyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,

- chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-8-oxo-3-[3-[4-(3-hydroxy-propyl)-pyridin-1-ium-1-yl]-propenyl]-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,
 - chlorid-hydrochlorid(E)-(6R,7R)-7-amino-8-oxo-3-(3-chinolin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,
 - chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(1-methyl-pyrrolidin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,
- se acylovaly naftalen-2-ylsulfanyl octovou kyselinou, resp. fenylsulfanyl ocotovou kyselinou, a
- chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-methyl-morfolin-4-ium-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,
 - chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-8-oxo-3-(3-trimethylammonio-propenyl)-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,
 - chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(karbamoylmethyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,
 - dihydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(benzimidazol-1-ylamino)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,
 - dihydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-8-oxo-3-(3-pyrrolidin-

1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-
karboxylové kyseliny,

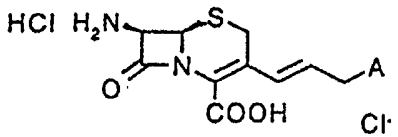
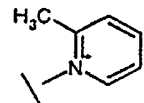
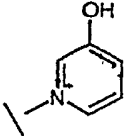
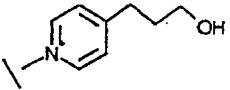
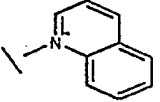
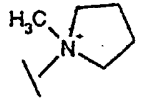
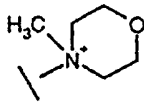
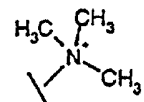
se acylovaly naftalen-2-ylsulfanyl octovou kyselinou za
vzniku následujících světle žlutých, pevných látek:

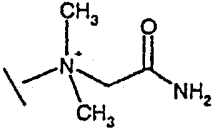
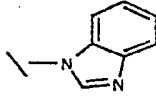
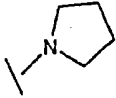
Example No	R	A	MS (ISP) (M+H ⁺)	IR (KBr) (cm ⁻¹)
7			532.2	1762, 1654, 1603, 1544
8			482.3	1769, 1672, 1630, 1605, 1581,
8			534.2	1753, 1658, 1590, 1537, 1501
10			484.2	1782, 1712, 1638, 1592, 1573
11			576.0	1779, 1654, 1641, 1601, 1570, 1543
12			526.0	1764, 1653, 1633, 1607, 1541
13			568.1	1768, 1658, 1594, 1545, 1530
14			518.1	1765, 1666, 1606, 1547, 1528

15			524.2	1762, 1657, 1604, 1537
16			474.3	1769, 1672, 1609,
17			540.2	1766, 1658, 1604, 1543
18			498.2	1763, 1658, 1608, 1542
19			541.1	1762, 1693, 1656, 1626, 1593, 1537
20			557.1	1761, 1657, 1591, 1543
21			510.4	

Výchozí suroviny použité ve výše popsanych příkladech se připravovaly následovně:

(a) Zpracování trimethylsilanyl esteru (E)-(6R,7R)-3-(3-jodo-propenyl)-8-oxo-7-trimethylsilanyl-amino-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-4-karboxylové kyseliny probíhalo analogicky jako v příkladu 1 (a, b), ale pyridin se nahradil 2-methyl-pyridinem, 3-hydroxy-pyridinem, 4-(3-hydroxy-propyl)-pyridinem, chinolinem, 1-methyl-pyrrolidinem, 4-methyl-morfolinem, trimethylaminem, 2-dimethyl-amino-acetamidem, benzimidazolem nebo pyrrolidinem; níže uvedené sloučeniny se získaly ve formě béžových krystalických látek:

			
Sloučenina	A	MS (ISP) (M-2HCl+H ⁺)	IR (KBr) (cm ⁻¹)
Chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(2-methyl-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny		332.2	1781, 1709, 1631, 1579
Chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(3-hydroxy-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny		334.2	1782, 1709, 1632, 1602, 1585, 1510
Chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[4-(3-hydroxy-propyl)-pyridin-1-ium-1-yl]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny		376.3	1780, 1708, 1639
Chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-8-oxo-3-(3-chinolin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny		368.1	1783, 1710, 1625, 1591, 1527,
Chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(1-methyl-pyrrolidin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny		324.3	1781, 1708, 1638, 1589,
Chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-methyl-morfolin-4-ium-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny		340.3	1782, 1711,
Chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-8-oxo-3-(3-trimethylammonio-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny		298.3	1774, 1719, 1681, 1632, 1582, 1536

Chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(karbamoylmethyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny		341.2	1781,1691, 1629, 1593
dihydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(benzimidazol-1-ylamino)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny		357.3	1779, 1706,
dihydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-8-oxo-3-(3-pyrrolidin-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny		310.3	

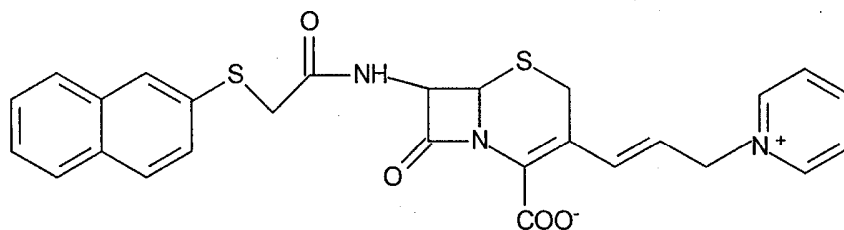
Příklad 22

Směs 2,49 g (Z)-(6R,7R)-3-(3-acetoxy-propenyl)-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, 1,62 g hexamethyldisilazanu a 0,07 g sacharinu v 15 ml dichlormethanu se vařila pod zpětným chladičem 2 hodiny. Vzniklý čirý roztok se ochladil na 0 °C přidalo se 2,60 g jodotrimethylsilanu. Směs se míchala 18 hodin při 0 °C. K takto vzniklé (6R, 7R)-3-(3-jodo-propenyl)-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyselině se přidaly 2,0 ml pyridinu a směs se míchala 8 hodin při 0 °C. Heterogenní směs pak zreagovala s 20 ml 2-propanolu a míchala se 1 hodinu při 0 °C. Po přidavku 8 ml diethyletheru míchání pokračovalo 30 minut a nerozpustný podíl se pak oddělil filtrací. Žlutá pevná fáze se zpracovala MCI gelovou chromatografií analogicky jako v příkladu 1 za použití 0 - 30% vodného roztoku acetonitrilu jako eluentu. Po sušení frakce obsahující produkt vymrazením vzniklo 0,59 g světle žlutého, pevného (E)-(6R, 7R)-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-

acetylamino]-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylatu.

IR (KBr): 778, 1654, 1602, 1521 cm^{-1}

MS (ISP): 518,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)



Výchozí suroviny použité ve výše popsaných příkladech se připravovaly následovně:

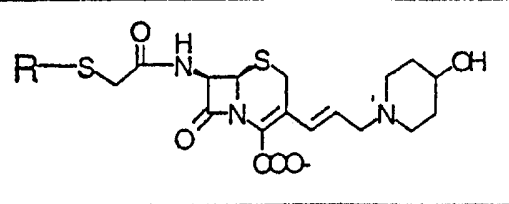
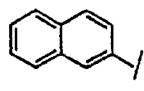
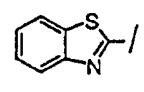
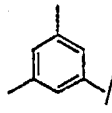
(a) K roztoku 10,5 g (48 mmol) naftalen-2-ylsulfanyl-octové kyseliny v 80 ml *N,N*-dimethylacetamidu se přidalo 7,8 g (48 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu a reakční směs se míchala 30 minut při 20 °C v argonové atmosféře. Do žlutého roztoku se přidalo 11,93 g (0,5 mmol) (Z a E)-(6R,7R)-3-(3-acetoxypropenyl)-7-amino-8-oxo-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a míchání pokračovalo 3 hodiny při 20 °C. Hnědý roztok se pak zředil ethylacetatem (0,5 l), promyl se 1N kyselinou chlorovodíkovou (0,2 l) a vodou (5 x 0,1 l), sušil se přes síran sodný a nakonec se vakuově odpařil. Odparek pak krystaloval z ethylacetatu za vzniku 11,7 g (58 %) světle hnědé, pevné (Z)-(6R,7R)-3-(3-acetoxypropenyl)-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

IR (KBr): 1771, 1731, 1701, 1643, 1623, 1588, 1535 cm^{-1}

MS (ISP): 499,1 (M+H⁺)

Příklady 23 - 25

Postupem posaným v příkladu 1, monohydrojodid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se acyloval naftalen-2-ylsulfanyl octovou kyselinou, benzothiazol-2-ylsulfanyl octovou kyselinou a (3,5-dimethyl-fenylsulfanyl) octovou kyselinou za vzniku níže uvedených světle žlutých pevných látek:

			
Příklad č.	R	MS (ISP) (M+H ⁺)	IR(KBr) (cm ⁻¹)
23		540.3	1772, 1656, 1593, 1538
24		547.3	1774, 1663, 1597, 1537
25		518.4	1760, 1674, 1653, 1601, 1537

Výchozí suroviny použité ve výše popsaných příkladech se připravovaly následovně:

(a) Roztok 2,0 g 4-hydroxy-piperidinu, 1,61 g hexamethyldisilazanu a 0,15 g sacharinu v 30 ml acetonitrilu se zahřívalo 2 hodiny na 80 °C, přičemž aparaturou probublával plynný amoniak jako zdroj plynného dusíku. Roztok se ochladil na 0 °C a přidal se do ledového roztoku 5,2 g esteru (E)-(6R,7R)-3-(3-jodo-propenyl)-8-oxo-7-trimethylsilanylamino-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-4-karboxylové kyseliny v 30 ml dichlormethanu a tmavá reakční směs se míchala 4 hodiny při 0 °C. Pak se přidalo 30 ml isopropanolu míchání pokračovalo ještě 1 hodinu při 20 °C. teplota heterogenní směsi se udržovala 15 hodin na 0 °C a vzniklá sraženina se pak oddělila filtrací. Tmavě hnědá pevná látka se rozpustila v 50 ml vody a pH roztoku se upravilo na hodnotu 2,5 přidávkem 47% kyseliny jodovodíkové. Vzniklá sraženina se oddělila filtrací, promyla 30 ml vody a vysušila za vzniku 0,4 g světle hnědého, pevného jodidu-hydrojodidu (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

MS (ISP): 340,4 (M-2 HI+H⁺)

IR (Nujol): 1780, 1690, 1614 cm⁻¹

Příklady 26 - 32

Postupem posaným v příkladu 1,

- chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, a

- chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(2-methylpyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, a
- chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(1-methylpyrrolidin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,

se acylovaly (3,5-dimethyl-fenylsulfanyl) octovou kyselinou, a dále

- chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(karbamoylmethyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

se acyloval (3,5-dimethyl-fenylsulfanyl) octovou kyselinou, pyridin-4-ylsulfanyl octovou kyselinou, 2-(bifenyl-4-ylsulfanyl) octovou kyselinou a také 2-(4'-methoxy-bifenyl-4-ylsulfanyl) octovou kyselinou za vzniku níže uvedených světle žlutých pevných sloučenin:

Příklad č.	R	A	MS (ISP) (M+H ⁺)	IR (KBr) (cm ⁻¹)
26			496.1	1764, 1656, 1630, 1601
27			510.3	1763, 1659, 1633, 1602, 1546
28			502.2	1769, 1667, 1633, 1602, 1550
29			519.2	1768, 1690, 1631, 1600, 1548
30			492.2	1767, 1691, 1631, 1601, 1582
31			567.3	1758, 1693, 1653, 1597, 1529
32			597.3	1766, 1691, 1660, 1603, 1517

Výchozí suroviny použité ve výše popsaných příkladech se připravovaly následovně:

(a) K roztoku 4,3 g 4'-methoxy-bifenyl-4-thiol a 3,34 g ethyl-2-bromacetatu v 10 ml ethanolu se postupně během 5 minut přidal roztok 1,12 g hydroxidu draselného ve 20 ml ethanolu. Reakční směs se míchala 4 hodiny při 20 °C, poté se přidalo ještě 1,68 g hydroxidu draselného a 3 ml vody a míchání pokračovalo 15 hodin při 20 °C. Směs se přelila do 150 ml ledové vody a pH směsi se upravilo na hodnotu 2 přidáním 3 N kyseliny chlorovodíkové. Vytvořená sraženina se oddělila filtrací, promyla vodou a vysušila za vzniku 4,21 g bílé, krystalické 2-(4'-methoxy-bifenyl-4-ylsulfanyl) octové kyseliny.

NMR (DMSO- d_6): 3,79 (s, 3H); 3,81 (s, 2H); 7,01 (d, 2H);
7,39 (d, 2H); 7,56 (d, 2H); 7,60 (d, 2H)
ppm.

Příklady 33 - 43

Postupem posaným v příkladu 1,

- chlorid-hydrochlorid(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, a
- chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(1-azonia-bicyklo[2.2.2]okt-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,

se acylovaly naftalen-2-ylsulfanyl octovou kyselinou, a dále

- chlorid-hydrochlorid(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-karbamoyl-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,

se acyloval (3,5- a 3,4-dimethyl-fenylsulfanyl) octovou kyselinou a

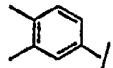
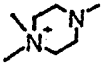
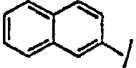
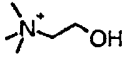
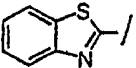
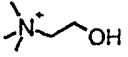
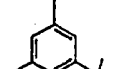
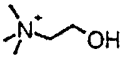
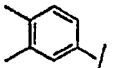
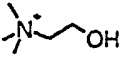
- chlorid-dihydrochlorid(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(1,4-dimethyl-piperazin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,

se acyloval naftalen-2-ylsulfanyl octovou kyselinou, benzothiazol-2-ylsulfanyl octovou kyselinou a (3,4-dimethyl-fenylsulfanyl) octovou kyselinou a

- chlorid-hydrochlorid(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[(2-hydroxyethyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

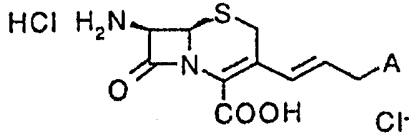

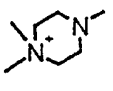
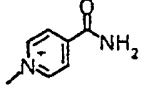
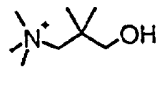
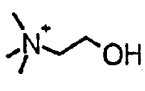
se acyloval naftalen-2-ylsulfanyl octovou kyselinou, benzothiazol-2-ylsulfanyl octovou kyselinou a (3,4- a 3,5-dimethyl-fenylsulfanyl) octovou kyselinou za vzniku níže uvedených světle žlutých pevných sloučenin:

Příklad č.	R	A	MS (ISP) (M+H ⁺)	IR (Nujol) (cm ⁻¹)
33			570.2	1769, 1667, 1606, 1556
34			550.1	1764, 1663, 1612, 1558, 1501
35			539.2	1766, 1687, 1640, 1600
36			539.2	1767, 1689, 1640, 1598
37			553.1	1768, 1667, 1606, 1501
38			560.3	1770, 1678, 1611, 1561

39			531.2	1768, 1667, 1606
40			528.1	1765, 1659, 1601
41			535.3	1769, 1677, 1609
42			506.2	1766, 1666, 1601
43			506.3	1769, 1666, 1606

Výchozí suroviny použité ve výše popsaných příkladech se připravovaly následovně:

(a) Zpracováním trimethylsilanyl esteru (E)-(6R,7R)-3-(3-jodo-propenyl)-8-oxo-7-trimethylsilanyl-amino-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-4-karboxylové kyseliny analogicky jako v příkladu 1 (a, b), ale pyridin se nahradil 1-aza-bicyklo[2.2.2]oktanem, 1,4-dimethyl-piperazinem; nebo také analogicky jako v příkladech 23 - 25 (a), kde se nahradil trimethyl-silanylovaný 4-hydroxy-piperidin trimethyl-silanylovaným 4-karbamoyl-pyridinem, 2,2-dimethyl-3-dimethyl-amino-1-propanolem nebo 2-dimethyl-amono-ethanolem za vzniku níže uvedených běžových krystalických látek:

	A	MS (ISP) (M-2HCl+H ⁺)	IR (KBr) (cm ⁻¹)
Chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[1-azonia-bicyklo[2.2.2]okt-1-yl]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny		350.3	
Chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(1,4-dimethyl-piperazin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny		353.3 (M-3HCl+H ⁺) (M-3HCl+H)	1781, 1708, 1666, 1640, 1590
Chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-karbamoyl-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny		361.1	1803, 1789, 1662, 1615, 1589, 1570
Chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny		370.4	1779, 1707, 1638, 1614, 1574
Chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[(2-hydroxy-ethyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny		328.2	1780, 1702, 1640, 1590

Příklady 44 - 55



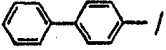
Postupem popsaným v příkladu 1,

- chlorid (E)-(6R,7R)-3-[3-(4-methyl-morfolin-4-ium-4-yl)-propenyl]-8-oxo-7-trimethylsilanylamino-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-4-karboxylové kyseliny, monohydrochlorid

se acyloval

- (3,5-dimethyl-fenylsulfanyl) octovou kyselinou,
- benzothiazol-2-ylsulfanyl octovou kyselinou,
- (1 H-indol-4-ylsulfanyl) octovou kyselinou,
- [4-(1,1-dimethylethyl)-fenylsulfanyl] octovou kyselinou,
- (2-trifluormethyl-fenylsulfanyl) octovou kyselinou,
- (3,4-dimethyl-fenylsulfanyl) octovou kyselinou,
- fenylsulfanyl octovou kyselinou,
- 1,1-dimethylsulfanyl octovou kyselinou,
- cyklohexylsulfanyl octovou kyselinou,
- butylsulfanyl octovou kyselinou a
- (bifenyl-4-ylsulfanyl) octovou kyselinou

za vzniku níže uvedených světle žlutých pevných sloučenin:

53		496.1	1768, 1666, 1605, 1547
54		470.2	1761, 1664, 1600
55		566.3	1759, 1659, 1599, 1530

Příklady 56 - 81

Postupem posaným v příkladu 1,

- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[(1R,1S- a [(1S,2S)-2-hydroxy-methyl-1-methyl-pyrrolidin-1-ium-1-yl]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid a
- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-aza-1-azonia-bicyklo [2.2.2]okt-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1- aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-dihydrojodid

se acylovaly naftalen-2-ylsulfanyl octovou kyselinou, benzothiazol-2-ylsulfanyl octovou kyselinou a (3,5-dimethyl-fenylsulfanyl) octovou kyselinou, a dále

- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[(3-hydroxy-propyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid a
- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(2,3,4,6,7,8,9,10-oktahydro-pyrimido[1,2-a]azepin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat- monohydrojodid a

- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid

se acylovaly naftalen-2-ylsulfanyl octovou kyselinou a benzothiazol-2-ylsulfanyl octovou kyselinou a

- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[(bis-2-hydroxy-ethyl)-methyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid a
- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[(cis- a (trans-4-hydroxy-1-methyl-piperidin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid a
- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-karbamoylmethyl-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid

se acylovaly naftalen-2-ylsulfanyl octovou kyselinou a benzothiazol-2-ylsulfanyl octovou kyselinou, a dále

- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(karboxymethyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid a
- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-dimethylamino-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid a
- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-karboxymethylsulfanyl-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid a
- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-methyl-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid a

- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[[S]-1-karboxy-2-fenyl-ethyl]-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat- monohydrojodid

se acylovaly naftalen-2-ylsulfanyl octovou kyselinou, a dále

- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[4-[N-(2-hydroxy-ethyl)-karbamoylmethyl]-pyridin-1-ium-1-yl]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat- monohydrojodid

se acyloval (3,5-dimethyl-fenylsulfanyl) octovou kyselinou, a dále



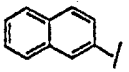
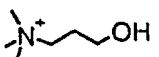
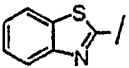
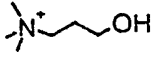
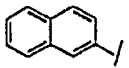

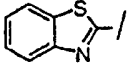

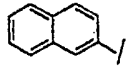
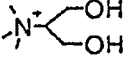
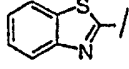
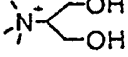
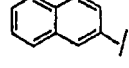
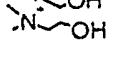

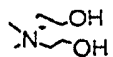
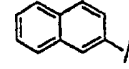
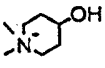

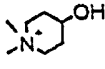
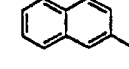
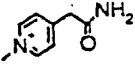
- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[4-[N-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl]-karbamoylmethyl]-pyridin-1-ium-1-yl]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat monohydrojodid


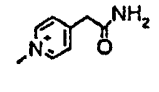
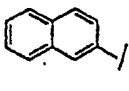
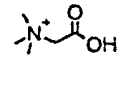
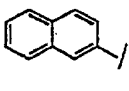
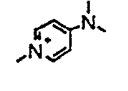
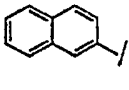
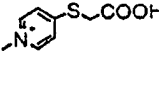
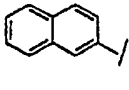
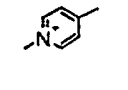

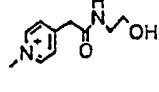
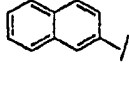
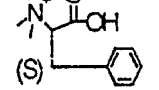
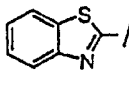
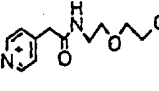

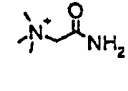
se acyloval benzothiazol-2-ylsulfanyl octovou kyselinou, a

- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(karbamoylmethyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat- monohydrojodid

se acyloval ((Z)-2-kyano-vinylsulfanyl) octovou kyselinou za vzniku níže uvedených světle žlutých, pevných sloučenin:

Příklad č.	R	A	MS (ISP) (M+H')	IR (Nujol) (cm ⁻¹)
56			554.3	1761, 1666, 1588, 1500
57			561.3	1770, 1676, 1607
58			532.3	1765, 1668, 1600
59			551.4	1758, 1660, 1614, 1590
60			558.4	1763, 1680, 1650, 1600

61			529.4	1757, 1658, 1614, 1544
62			542.3	1765, 1657, 1603
63			549.3	1769, 1672, 1605
64			591.4	1769, 1677, 1618
65			598.4	1770, 1680, 1618
66			558.4	1767, 1658, 1607
67			565.3	1761, 1672, 1598
68			558.3	1761, 1669, 1588
69			536.3	1769, 1667, 1602
70			554.4	1767, 1659, 1609
71			532.3	1771, 1674, 1610
72			575.2	1764, 1675, 1658, 1601

73			553.4	1765, 1685, 1655, 1603
74			542.4	1780, 1680, 1638, 1624, 1600
75			561.3	1767, 1649, 1605, 1570
76			608.2	1760, 1665, 1625, 1603
77			532.3	1778, 1654, 1602
78			597.4	1766, 1664, 1638, 1602
79			632.4	1769, 1667, 1630
80			670.4	1765, 1658, 1645, 1600
81			466.3	2210, 1773, 1696, 1682, 1659, 1610

Výchozí suroviny použité ve výše popsáných příkladech se připravovaly následovně:

(a) K roztoku 30,6 g (0,06 mol) trimethylsilanyl esteru (E)-(6R,7R)-3-(3-jodo-propenyl)-8-oxo-7-trimethylsilanyl-amino-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-4-karboxylové kyseliny

v 0,22 l dichlormethanu se postupně během 5 minut při 0 °C přidal roztok 16,8 g (0,15 mol) 1,4-diazobicyklo[2.2.2]oktanu v 0,15 l acetonitrilu. Tmavá reakční směs se míchala 4 hodiny při 0 °C a pak postupně během 3 minut přidalo 0,15 l propanolu za vzniku sraženiny. Míchání pokračovalo ještě 30 minut, sraženina se odfiltrovala, promyla 0,1 l 2-propanolu a vysušila. Kvůli dalšímu přečištění se suchý materiál rozpustil v 0,5 l vody a pH roztoku se upravilo na hodnotu 2,5 přidavkem 47% kyseliny chlorovodíkové. Po 15 minutovém míchání při 20 °C se odfiltrovala hnědá sraženina a čistý roztok se vakuově zahustil na objem 0,25 l. Po přidání 1,8 l 2-propanolu vznikla sraženina, která se oddělila filtrací. Surový produkt se znovu rozpustil v 0,4 l vody, a po odstranění nerozpustných zbytků a zahuštění roztoku na 0,25 l se roztok vysrážel přidavkem 1,5 l 2-propanolu za vzniku 20,4 g světle žlutého, pevného dihydrojodidu (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-aza-1-azonia-bicyklo[2,2,2]oktan-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

MS (ISP): 332,2 (m-2 HI+H⁺)

IR (Nujol): 1781, 1709, 1631, 1579 cm⁻¹

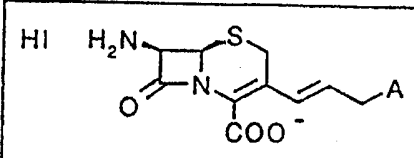
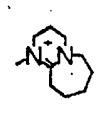
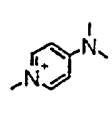
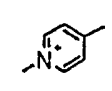
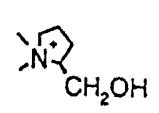
(b) Postupem posaným v příkladech 56 - 81 (a),

trimethylsilanyl ester (E)-(6R,7R)-3-(3-jodo-propenyl)-8-oxo-7-trimethylsilanyl-amino-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-4-karboxylové kyseliny reagoval s

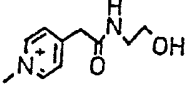
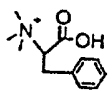
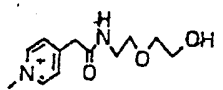
- 2,3,4,6,7,8,9,10-oktahydro-pyrimido [1,2-a]azepinem,

- 4-dimethylamino-pyridinem a s

- 4-methyl-pyridinem
 - a, analogicky s postupem popsaným v příkladu 23 (a), s trimethylsilanylovaným
 - (S)-2-hydroxymethyl-1-methyl-pyrrolidinem,
 - 3-dimethylamino-1-propanolem,
 - 2-dimethylamino-1,3-propandiolem,
 - (bis-2-hydroxy-ethyl)-methyl aminem,
 - 4-hydroxy-1-methyl-piperidinem,
 - dimethylamino octovou kyselinou,
 - pyridin-4-ylsulfanyl octovou kyselinou,
 - 2-pyridin-4-yl-acetamidem,
 - N-(2-hydroxy-ethyl)-2-4-yl-acetamidem a s
 - N-[2-(2-hydroxy-ethoxy)ethyl]-2-pyridin-4-yl-acetamidem
- za vzniku níže uvedených světle hnědých pevných sloučenin:

			
Sloučenina	A	MS (ISP) (M-HI+H ⁺)	IR (Nujol) (cm ⁻¹)
(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(2,3,4,6,7,8,9,10-oktahydro-pyrimido[1,2-a]azepin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid		334.2	1782, 1709, 1632, 1602, 1585, 1510
(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-dimethylamino-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid		376.3	1780, 1708, 1639
(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-methylpyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid		368.1	1783, 1710, 1625, 1591, 1527,
(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[(1R,2S)-a-[(1S,2S)-2-hydroxymethyl-1-methylpyrrolidin-1-ium-1-yl]-propenyl]-8-oxo-		324.3	1781, 1708, 1638, 1589,

5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid			
(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(3-hydroxypropyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid		340.3	1782, 1711,
(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid		298.3	1774, 1719, 1681, 1632, 1582, 1536
(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[(bis-2-hydroxyethyl)-methyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid		341.2	1781,1691, 1629, 1593
(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[(cis- a trans-4-hydroxy-1-methyl-piperidin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2. 0] okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid		357.3	1779, 1706,
(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(karboxymethyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2. 0] okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid		342.3	1782, 1628, 1528
(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-karboxymethylsulfanyl-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2. 0] okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid		408.2	1800, 1720, 1627, 1592
(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-karbamoylmethyl-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-		375.3	1801, 1676, 1639, 1574

bicyklo [4.2. 0] okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid			
(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[4-[N-(2-hydroxy-ethyl)-karbamoylmethyl]-pyridin-1-ium-1-yl]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2. 0] okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid		419.3	1801, 1639, 1543
(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[[S]-1-karboxy-2-fenyl-ethyl]-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2. 0] okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid		432.4	1786, 1628
(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[4-[N-(2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethyl)-karbamoylmethyl]-pyridin-1-ium-1-yl]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2. 0] okt-2-en-2-karboxylat-monohydrojodid		463.4	1802, 1640, 1543

Příklad 82

Postupem posaným v příkladu 2, bromid (E)-(6R,7R)-7-(2-bromo-acetyl-amino)-8-oxo-3-(3-chinolin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny reagoval s 2,4,5-trichlor-benzenthiolem za vzniku světle žlutého (E)-(6R,7R)-7-[2-(2,4,5-trichlor-fenylsulfanyl)-acetyl-amino]-8-oxo-3-(3-chinolin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylatu.

IR (Nujol): 1765, 1670, 1650, 1604 cm^{-1}

MS (ISP): 620,0 ($\text{M}+\text{H}^+(\text{}^{79}\text{Br})$)

Výchozí suroviny použité v příkladu 82 se připravovaly následovně:

(a) Postupem posaným v příkladu 2 (a), chlorid-monohydrochlorid(E)-(6R,7R)-7-amino-8-oxo-3-(3-chinolin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, reagoval s bromacetyl bromidem za vzniku světle hnědého, pevného bromidu (E)-(6R,7R)-7-(2-bromo-acetylamino)-8-oxo-3-(3-chinolin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

MS (ISP): 488,2 (M+H⁺(⁷⁹Br))

Příklady 83 - 102

(b) Postupem posaným v příkladu 2, bromid (E)-(6R,7R)-7-(2-bromo-acetylamino)-3-[3-(4-methyl-morfolin-4-ium-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

reagoval s

- benzooxazol-2-thiolem,
- 2,4,5-trichlorbenzen thiolem,
- 2-methoxy-benzenthiolem,
- 3,5-dimethoxy-benzenthiolem,
- 3-merkpto-benzoovou kyselinou,
- 4-merkpto-benzoovou kyselinou,

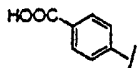

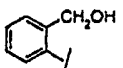

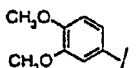

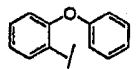

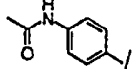

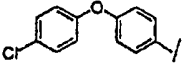

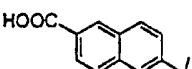

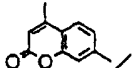

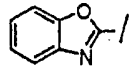
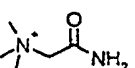
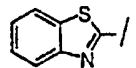
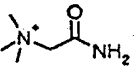
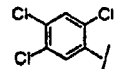
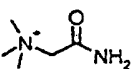
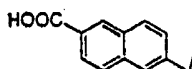
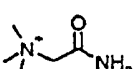
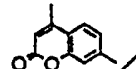
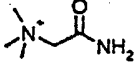
- (2-merkaptο-fenyl) methanolem,
- 3,4-dimethoxy-benzenthiolem,
- 2-fenoxy-benzenthiolem,
- 4-acetylamino-benzenthiolem,
- 4-(4-chlorfenoxy)-benzenthiolem,
- 6-merkaptο-naftalen-2-karboxylovou kyselinou a se
- 7-merkaptο-4-methyl-chromen-2-onem, a dále

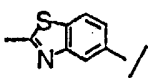
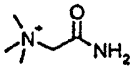
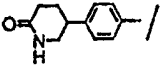
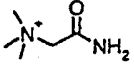
bromid(E)-(6R,7R)-7-(2-bromo-acetylamino)-3-[3-(karbamoylmethyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny reagoval s

- benzooxazol-2-thiolem,
- benzothiazol-2-thiolem,
- 2,4,5-trichloro-benzenthiolem,
- 6-merkaptο-naftalen-2-karboxylovou kyselinou,
- 7-merkaptο-4-methyl-chromen-2-onem, a s
- rac-5-(4-merkaptο-fenyl)-piperidin-2-onem

za vzniku následujících světle žlutých, pevných sloučenin:

Příklad č.	R	A	MS (ISP) (M+H ⁺)	IR (Nujol) (cm ⁻¹)
83			531.1	1769, 1677, 1606, 1559
84			592.0 (³⁵ Cl)	1762, 1672, 1644, 1598
85			520.2	1768, 1667, 1605
86			550.5	1769, 1672, 1603
87			534.2	1769, 1673, 1638, 1594

88			534.2	1769, 1677, 1633, 1593
89			520.2	1768, 1666, 1605
90			549.3	1767, 1665, 1606
91			582.1	1765, 1672, 1602
92			547.1	1766, 1672, 1591
93			616.1 (³⁵ Cl)	1766, 1670, 1600
94			584.4	1771, 1681, 1625, 1609
95			632.4	
96			532.1	1768, 1692, 1631, 1601
97			548.1	1767, 1691, 1631, 1602
98			592.9 (³⁵ Cl)	1763, 1692, 1688, 1647, 1596
99			585.4	1772, 1750, 1702, 1664, 1628, 1590
100			573.4	1758, 1712, 1683, 1648, 1598

101			562.2	1766, 1675, 1631, 1606
102			588.4	1766, 1689, 1637, 1601

Výchozí suroviny použité ve výše popsaných příkladech se připravovaly následovně:

(a) Postupem posaným v příkladu 2 (a),

- chlorid-monohydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-methyl-morfolin-4-ium-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, a
- chlorid-monohydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-3-[3-(karbamoylmethyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-8-oxo-8-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

reagovaly s bromacetyl bromidem za vzniku světle hnědých, pevných sloučenin, a to

- bromidu (E)-(6R,7R)-7-(2-bromo-acetamino)-3-[3-(4-methyl-morfolin-4-ium-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,

MS (ISP): 460,1 (M-HBr+H⁺(⁷⁹Br)), a

- bromidu (E)-(6R,7R)-7-(2-bromo-acetamino)-3-[3-(karbamoylmethyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,

MS (ISP): 461,1 (M-HBr+H⁺(⁷⁹Br)).

Příklady 103 -104

Používal se postup popsany v příkladu 2, ale triethylamin se nahradil ekvimolárním množstvím 4-methyl-morfolinu; (E)-(6R,7R)-7-(2-bromo- a (E)-(6R,7R)-7-(2-jodo- acetamino)-3-[3-(4-karbamoylmethyl-1,4-diazonia- bicyklo[2.2.2] oktan-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat reagoval s benzo- thiazol -2-thiolem, resp. s 3,5-dimethyl-benzenthiolem. Během chromatografického přečištění na MCI gelovém CHP20P se jako eluent nejprve použil 0,5% roztok chloridu sodného, a pak 0 až 30% vodný roztok acetonitrilu. Frakce obsahující produkt se vakuově zahustily a vysušily vakuovým vymrazováním. Získaný amorfni produkt se rozetřel s ethylacetatem za vzniku následujících světle žlutých, pevných sloučenin:

- (E)-(6R,7R)-3-[3-(4-karbamoylmethyl-1,4-diazonia-bicyklo[2.2.2] oktan-4-yl)-propenyl]-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat chloridu,

MS (ISP): 608,3 (M-Cl⁻)⁺

- (E)-(6R,7R)-3-[3-(4-karbamoylmethyl-1,4-diazonia-bicyklo[2.2.2] oktan-4-yl)-propenyl]-7-(2-[3,5-dimethyl-fenylsulfanyl)-acetamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat chloridu,

MS (ISP): 586,3 (M-Cl⁻)⁺.

Výchozí suroviny použité ve výše popsáných příkladech se připravovaly následovně:

(a) Do ledového roztoku 1,12 g 1,4-aza-bicyklo[2.2.2]oktanu v 10 ml *N,N*-dimethylacetamidu se přidalo 1,85 g 2-jodo-acetamidu. Roztok se míchal 3 hodiny při 20 °C a pak se po částech přidalo 0,15 l ethylacetatu. Směs se míchala 1 hodinu a vzniklé krystaly se oddělily filtrací, promyly 0,1 l ethylacetatu a vysušily za vzniku 2,9 g bílých krystalů 4-karbamoylmethyl-1-aza-4-azonia-bicyklo[2.2.2]oktan jodidu.

NMR (DMSO- d_6): 3,06 (široké t, 6 H); 3,51 (široké t, 6 H); 3,97 (s, 2 H); 7,70 (široké s, 1H); 7,90 (široké s, 1H) ppm.

(b) Postupy popsány v příkladech 23 až 25 (a) se 4-karbamoylmethyl-1-aza-4-azonia-bicyklo[2.2.2]oktan jodid silanyloval hexamethyldisilazanem v acetonitrilu, a pak reagoval s trimethylsilanyl esterem (E)-(6R,7R)-3-(3-jodo-propenyl)-8-oxo-7-trimethylsilanyl-amino-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-4-karboxylové kyseliny za vzniku světle žlutého, pevného

(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-karbamoylmethyl-1,4-diazonia-bicyklo[2.2.2]oktan-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat jodidu-monohydrojodidu.

IR (Nujol): 1811, 1688, 1640, 1598 cm^{-1}

MS (ISP): 408,4 (M-HI-I⁻)⁺

(c) K suspenzi 0,66 g (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-karbamoylmethyl-1,4-diazonia-bicyklo[2.2.2]oktan-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat jodidu-monohydrojodidu v 8 ml roztoku dichlormethan/acetonitril (1:1) se přidalo 1,3 ml *N,O*-bis(trimethylsilanyl)trifluoracetamidu a směs se míchala 1 hodinu při 20 °C. Po ochlazení reakční směsi na 0 °C se přidalo 0,35 ml bromacetyl bromidu a míchání pokračovalo ještě 30 minut. Vzniklý roztok se překapal do 0,15 l diethyletheru obsahujícího 0,1 ml vody. Směs se míchala 30 minut při 20 °C a následně se vzniklá sraženina oddfiltrovala, promyla 30 ml diethyletheru a vysušila. Vznikla hnědá, pevná látka, která se nechala suspendovat v 10 ml vody. Po úpravě pH na hodnotu 2,5 přidavkem 2N NaOH se přidalo 0,15 l 2-propanolu a směs se míchala 30 minut při 20 °C. Sraženina se oddfiltrovala, opět se promyla 30 ml diethyletheru a vysušila za vzniku 0,48 g světle hnědé, práškovité směsi (E)-(6R,7R)-7-(2-bromo- a (E)-(6R,7R)-7-(2-jodo- acetylamino)-3-[3-(4-karbamoylmethyl-1,4-diazonia-bicyklo[2.2.2]oktan-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylatu.

MS (ISP): 528,4 (M+H⁺(⁷⁹Br-produkt)); 576,2 (M+H⁺(I-produkt))

Příklad 105

Postupem popsaným v příkladu 1, chlorid-monohydrochlorid(E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(karbamoylmethyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-8-oxo-8-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se acyloval (E)-[2,5-dichloro-4-(2-terc-butoxykarbonyl-vinyl)-fenylsulfanyl] octovou kyselinou a přečistil se

chromatograficky na MCI gelovém CHP20P za použití 0 až 50% vodného roztoku acetonitrilu jako eluentu. Vznikl světle žlutý, pevný (6R,7R)-3-[3-((E)-karbamoylmethyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-7-[(E)-2-[2,5-dichloro-4-(2-terc-butoxykarbonyl-vinyl)fenylsulfanyl]-acetylamino]-8-oxo-8-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat.

Roztok 0,25 g této sloučeniny ve směsi 4 ml dichlormethan/0,5 ml anisol/2 ml trifluoroctová kyselina se míchal 2 hodiny při 20 °C. Roztok se pak vakuově odpařil a olejovitý zbytek se rozetřel s 50 ml diethyletheru za vzniku 0,24 g světle žlutého, pevného monotrifluoracetatu (6R,7R)-3-[(E)-3-(karbamoylmethyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-7-[(E)-2-[4-(2-karboxyvinyl)-(2,5-dichloro-fenylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-8-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

IR (Nujol): 1776, 1695, 1632, 1544 cm^{-1}

MS (ISP): 629,2 (M-CF₃COOH+H⁺(³⁵Cl))

Příklady 106 - 108

Postupem popsáním v příkladu 105,

- chlorid-monohydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-methyl-morfolin-4-ium-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,
- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[(bis-2-hydroxy-ethyl)-methyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat monohydrojodid a

- (E)-(6R,7R)-3-[3-(4-aza-1-azonia-bicyklo[2.2.2] okt-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat dihydrojodid

se acylovaly (E)-2-[2,5-dichloro-4-(2-*terc*-butoxykarbonylvinyl)fenylsulfanyl] octovou kyselinou a přečistily se *terc*-butyl esterem za vzniku světle žlutých, pevných látek:

- monotrifluoracetatu (6R,7R)-7-[(E)-2-[4-(2-karboxyvinyl)-(2,5-dichloro-fenylsulfanyl)-acetylamino]-3-[(E)-3-(4-methyl-morfolin-4-ium-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

IR (Nujol): 1772, 1664, 1632, 1577 cm^{-1}

MS (ISP): 628,2 (M-CF₃COOH+H⁺(³⁵Cl))

- monotrifuoracetatu (6R,7R)-3-[(E)-3-[(bis-2-hydroxyethyl)-methyl-ammonio)-propenyl]-7-[(E)-2-[4-(2-karboxyvinyl)-2,5-dichloro-fenylsulfanyl]-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

IR (Nujol): 1773, 1670, 1630, 1577 cm^{-1}

MS (ISP): 46,2 (M-CF₃COOH+H⁺(³⁵Cl))

a

- ditrifluoroacetatu (6R,7R)-3-[(E)-3-(4-aza-1-azonia-bicyklo[2.2.2] okt-1-yl)-propenyl]-7-[(E)-2-[4-(2-karboxyvinyl)-2,5-dichloro-fenylsulfanyl]-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

IR (Nujol): 1773, 1670, 1630, 1577 cm^{-1}

MS (ISP): 639,2 (M-CF₃COOH+H⁺(³⁵Cl)).

Příklad 109

Postupem popsaným v příkladu 105,

- chlorid-monohydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-methyl-morfolin-4-ium-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

se acyloval (E)-(2-[4-[2-(*terc*-butoxykarbonyl-methyl-karbamoyl)-vinyl]-2,5-dichloro-fenylsulfanyl] octovou kyselinou a přečistil se *terc*-butyl esterem za vzniku světla žlutého, pevného

- trifluoroacetatu (6R,7R)-7-[2-[4-[2-(E)-2-[4-(2-karboxymethyl-karbamoyl)-vinyl]-2,5-dichloro-fenylsulfanyl]-acetylamino]-3-[(E)-3-(4-methyl-morfolin-4-ium-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

IR (Nujol): 1772, 1721, 1658, 1630 cm⁻¹

MS (ISP): 685,2 (M-CF₃COOH+H⁺(³⁵Cl)).

Příklad 110

Postupem popsaným v příkladu 105, chlorid-monohydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(karbamoyl-methyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se acyloval (E)-(2-[4-(2-*terc*-butoxykarbonyl-vinyl)-

fenylsulfanyl] octovou kyselinou a přečistily se *tert*-butyl esterem za vzniku světla žlutého, pevného - monotrifluoroacetatu (6R,7R)-3-[(E)-3-(karbamoyl-methyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-7-[(E)-2-[4-(2-karboxy-vinyl)-fenylsulfanyl]-acetylamino]-8-oxo-8-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

IR (Nujol): 1779, 1694, 1634, 1592 cm^{-1}

MS (ISP): 561,3 (M-CF₃COOH+H⁺)

Výchozí suroviny použité ve výše popsáných příkladech se připravovaly následovně:

(a) Roztok 2,24 g ethyl esteru (4-formyl-fenylsulfanyl) octové kyseliny a 4,72 g *tert*-butyl esteru (trifenylfosforanyliden) octové kyseliny v 50 ml dichlormethanu se temperoval 15 hodin na 20 °C. Pak se roztok vakuově odpařil a olejovitý zbytek se chromatografoval na silikagelu za použití roztoku dichlormethan/hexan (1:1) jako eluentu. Vzniklo 2,53 g bezbarvého, olejovitého ethyl esteru (E)-2-[4-(2-*tert*-butoxykarbonyl-vinyl)-fenylsulfanyl] octové kyseliny.

K roztoku tohoto materiálu ve 20 ml tetrahydrofuranu se přidalo 8 ml 2N vodného roztoku hydroxidu sodného a směs se míchala 2 hodiny při 20 °C. Čistý roztok se zředil 20 ml ethyl acetatu a pak se extrahoval 30 ml vody. Vodná vrstva se ochladila ledem, okyselila na pH = 2,8 přidávkem 3N HCl a směs se extrahovala 60 ml ethyl acetatu. Organická vrstva se sušila přes síran sodný, vakuově odpařila a zbytek se nechal krystalizovat z roztoku ethyl acetat/hexan za vzniku

1,78 g bílých krystalů (E)-2-[4-(2-*terc*-butoxykarbonyl-vinyl)-fenylsulfanyl] octové kyseliny.

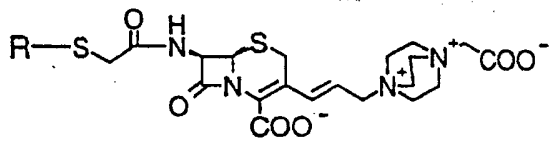
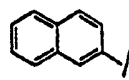
NMR (DMSO- d_6): 1,48 (s, 9H); 3,89 (s, 2H); 6,50 (d, 1H); 7,31 (d, 2H); 7,53 (d, 1H); 7,64 (d, 2H) ppm.

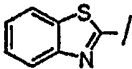
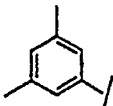
Příklady 111 - 113

Postupem popsáním v příkladu 105, (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-*terc*-butoxykarbonyl-methyl)-1,4-diazonia-bicyklo [2.2.2]okt-1-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboxylat jodid-monohydrojodid se acyloval

- naftalen-2-ylsulfanyl octovou kyselinou,
- benzothiazol-2-ylsulfanyl octovou kyselinou a
- (3,5-dimethyl-fenylsulfanyl) octovou kyselinou

a po přečištění *terc*-butyl esterem vznikly následující světle žluté, pevné sloučeniny:

			
Příklad č.	R	MS (ISP)	IR (Nujol) (cm ⁻¹)
111		631.9 (M ⁺ +Na)	

112			1766, 1632, 1612
113		587.4 (M ⁺ +H)	1767, 1633, 1610

Výchozí suroviny použité ve výše popsaných příkladech se připravovaly následovně:

(a) K ledovému roztoku 5,61 g 1,4-diaza-bicyklo[2.2.2]oktanu v 50 ml *N,N*-dimethyl-acetamidu se přidalo 7,33 ml *tert*-butyl-2-bromacetatu. Roztok se míchal 4 hodiny při 20 °C a pak se přidalo 0,5 l ethylacetatu a 0,3 l diethyletheru. Vzniklá sraženina se odfiltrovala, promyla se 0,5 l ethylacetatu a vysušila za vzniku 14,7 g bílého, krystalického 1-*tert*-butoxykarbonylmethyl-4-aza-1-azonia-bicyklo[2.2.2]oktan bromidu.

NMR (DMSO- d_6): 1,48 (s, 9H); 3,07 (široké t, 6H);
3,48 (široké t, 6H); 4,28 (s, 2H)
ppm.

(b) Postupy popsanými v příkladech 23 až 25 (a), 1-*tert*-butoxykarbonylmethyl-4-aza-1-azonia-bicyklo[2.2.2]oktan bromid se silanizoval hexamethyldisilazanem v acetonitrilu a následně reagoval s trimethylsilanyl esterem (E)-(6R,7R)-3-(3-jodo-propenyl)-8-oxo-7-trimethylsilanyl-amino-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny za vzniku světle žlutého, pevného (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-*tert*-butoxykarbonylmethyl)-1,4-diazonia-bicyklo[2.2.2]oktan-1-

yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat jodidu-monohydrojodidu.

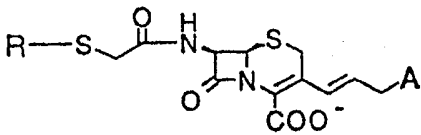
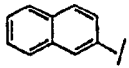
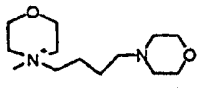
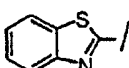
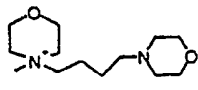
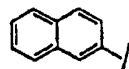
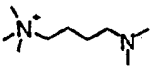
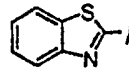
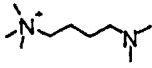
IR (Nujol): 1743, 1611 cm^{-1}

Příklady 114 - 117

Postupem popsaným v příkladu 1,

- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[4-(4-morfolin-4-yl-butyl)-morfolin-4-ium-4-yl]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat dihydrojodid a
- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[dimethyl-(4-dimethylamino-butyl)-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat dihydrojodid

se acylovaly naftalen-2-ylsulfanyl ocotovou kyselinou, a také benzothiazol-2-ylsulfanyl ocotovou kyselinou za vzniku následujících světle žlutých, pevných látek:

				
Příklad č.	R	A	MS (ISP)	IR (Nujol) (cm ⁻¹)
114			667.5	1771, 1676, 1610
115			674.3	1770, 1679, 1610
116			583.4	1762, 1670, 1582
117			590.4	1769, 1678, 1610

Výchozí suroviny použité ve výše popsaných příkladech se připravovaly následovně:

(a) Postupy popsanými v příkladech 56 až 81 (a), trimethylsilanyl ester (E)-(6R,7R)-3-(3-jodo-propenyl)-8-oxo-7-trimethylsilanyl-amino-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny reagoval s 4,4'-butan-1,4-diyl-bis-morfolinem, resp. s

N,N,N',N'-tetramethyl-1,4-butandiaminem za vzniku světle hnědých pevných látek:

- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[4-(4-morfolin-4-yl-butyl)-morfolin-4-ium-4-yl]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat dihydrojodidu

IR (Nujol): 1781, 1593, 1520 cm^{-1}

MS (ISP): 467,4 ($\text{M}-2\text{HI}+\text{H}^+$),

a

- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[dimethyl-(4-dimethylamino-butyl)-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat dihydrojodidu

IR (Nujol): 1782, 1596, 1520 cm^{-1}

MS (ISP): 383,4 ($\text{M}-2\text{HI}+\text{H}^+$).

Příklad 118

Postupem popsaným v příkladu 1, (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(3-*tert*-butoxykarbonylaminoacetoxy-propyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat monohydrojodid se acyloval naftalen-2-ylsulfanyl octovou kyselinou za vzniku (E)-(6R,7R)-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-3-[3-(3-*tert*-butoxykarbonylaminoacetoxy-propyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylatu.

Roztok 40 mg tohoto materiálu v 0,5 ml trifluoroctové kyseliny se míchal 20 minut při 0 °C. Rozpouštědlo se vakuově odpařilo a zbytek se třel 1 hodinu při 0 °C s 10 ml 0,4N roztoku kyseliny chlorovodíkové v diethyletheru. Pevný podíl se odfiltroval, promyl se 20 ml diethyletheru a vysušil se za vzniku 34 mg bílého, pevného chloridu

(E)-(6R,7R)-3-[3-(3-aminoacetoxy-propyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

MS (ISP):

599,1 (M-2 HCl+H⁺).

Výchozí suroviny použité ve výše popsaném příkladu se připravovaly následovně:

(a) K ledovému roztoku 6,2 g 3-dimethylamino-1-propanolu, 10,5 g *N*-(*terc*-butylkarbonyl) glycinu a 1,8 g 4-dimethylamino-pyridinu v 0,2 l dichlormethanu se přidalo 13,8 g *N*-(3-dimethylamino-propyl)-*N'*-ethylkarbodiimidu monohydrochloridu a reakční směs se míchala 4 hodiny při 0 °C. Rozpouštědlo se vakuově odpařilo a olejovitý zbytek se zpracoval chromatograficky na silikagelu za použití směsi ethyl acetat/aceton/triethylamin (5:5:1) jako eluentu. Po odpaření rozpouštědla vzniklo 13,7 g bezbarvého, olejovitého 3-dimethylaminopropyl esteru *terc*-butoxykarbonylamino-octové kyseliny.

NMR (CDCl₃): 1,45 (s, 9H); 1,82 (m, 2H); 2,22 (s, 6H);
2,34 (t, 2H); 3,90 (d, 2H); 4,20 (t,
2H); 5,30 (široké t, 1H) ppm

(b) 3-Dimethylaminopropyl ester *terc*-butoxykarbonylamino-octové kyseliny se nechal působit s hexamethyldisilazanem a sacharinem v acetonitrilu. Výsledný roztok reagoval s trimethylsilanyl esterem (E)-(6*R*,7*R*)-3-(3-jodo-propenyl)-8-oxo-7-trimethylsilanyl-amino-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboxylové kyseliny v dichlormethanu a produkt se srážel přidávkem 2-propanolu analogicky, jako v příkladech 23 - 25 (a). Roztok 5 g surového reakčního produktu ve 20 ml vody ukazoval hodnotu pH=6,2. Po přidání 50 ml 2-propanolu se vytvořila jemná sraženina, která se odfiltrovala. Čirý roztok se vakuově zahustil na objem 20 ml

a pak se nechal za stálého míchání reagovat s 300 ml 2-propanolu. Vzniklá sraženina se odfiltrovala a vysušila za vzniku 1,0 g světle hnědé, pevného (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(3-*terc*-butoxykarbonyl-aminoacetoxy-propyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylatu monohydrojodidu.

IR (Nujol): 1755, 1697, 1598 cm^{-1}

MS (ISP): 499,4 (M-2 HI+H⁺).

Příklady 119 - 122

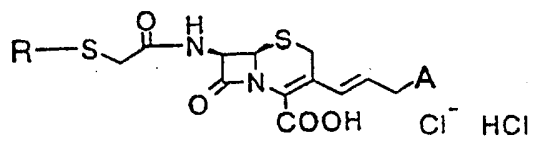
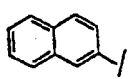
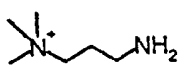
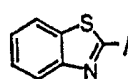
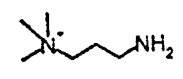
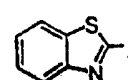
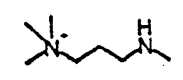
Postupem popsáním v příkladu 118,

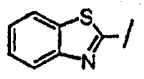
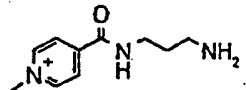
- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[(3-*terc*-butoxykarbonylamino-propyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat monohydrojodid

se acyloval naftalen-2-ylsulfanyl octovou kyselinou, resp. benzothiazol-2-ylsulfanyl octovou kyselinou a

- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[[3-(*terc*-butoxykarbonyl-methyl-amino)-propyl]-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat monohydrojodid a
- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[4-(3-*terc*-butoxykarbonylamino-propylkarbamoyl)-pyridin-1-ium-1-yl]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat monohydrojodid

se acylovaly benzothiazol-2-ylsulfanyl octovou kyselinou. Výsledné produkty reagovaly s trifluorooctovou kyselinou a s 0,4N roztokem kyseliny chlorovodíkové v diethyl etheru za vzniku následujících bílých, pevných sloučenin:

			
Příklad č.	R	A	MS (ISP) (M-2HCl+H ⁺)
119			541.4
120			548.4
121			562.4

122			625.4	XY
-----	---	---	-------	----

Výchozí suroviny použité ve výše popsaných příkladech se připravovaly následovně:

(a) *N,N*-Dimethyl-1,3-propandiamin, *N,N,N'*-trimethyl-1,3-propandiamin a 4-(3-*terc*-butoxykarbonylamino-propylkarbamoyl)-pyridin

reagovaly s hexamethyldisilazanem a sacharinem v acetonitrilu; každý z výsledných roztoků pak reagoval s trimethylsilanyl esterem (E)-(6R,7R)-3-(3-jodo-propenyl)-8-oxo-7-trimethylsilanyl-amino-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny v dichlormethanu a odpovídající produkty se srážely přidavkem 2-propanolu, analogicky jako v příkladech 23 - 25 (a). Surový reakční produkt se přečistil vysrážením z vodného roztoku přidavkem 2-propanolu při pH mezi 5 a 7, analogicky jako příkladu 118 (a), za vzniku světle hnědých, pevných

- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[(3-*terc*-butoxykarbonylamino-propyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat monohydrojodidu

MS (ISP): 441,4 (M-HI+H⁺)

a

- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[[3-(*terc*-butoxykarbonyl-methyl-amino)-propyl]-dimethyl-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat monohydrojodidu

MS (ISP): 455,3 (M-HI+H⁺)

a

- E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-[4-(3-*terc*-butoxykarbonylamino-propylkarbamoyl)-pyridin-1-ium-1-yl]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat monohydrojodidu

MS (ISP): 518,5 (M-HI+H⁺).

(b) K roztoku 10,2 g *N,N*-dimethyl-1,3-propandiaminu ve 200 ml 66% vodného roztoku dioxanu se přidalo 24,1 g bis-(1,1-dimethylethyl) esteru dikarbonové kyseliny a 50 ml 2*N* vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchala 1 hodinu při 20 °C a čirý roztok se pak rozdělil mezi 300 ml ethyl acetatu a 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organická vrstva se sušila přes síran sodný a vakuově odpařovala za vzniku 12,4 g surového *N,N*-dimethylamino-*N'*-*terc*-butoxykarbonyl-1,3-propandiaminu ve formě bezbarvé, olejovité látky.

NMR (DMSO-*d*₆): 1,37 (s, 9H); 1,48 (m, 2H); 2,09 (s, 6H); 2,16 (t, 2H); 2,91 (m, 2H); 6,77 (široké t, 1H) ppm

(c) *N,N,N'*-Trimethyl-1,3-propandiamin a *N*-(3-amino-propyl)-pyridin-4-karboxamid se zpracovávaly analogicky jako v předcházejícím případě za vzniku bezbarvého, olejovitého

- *N'*-*terc*-butoxykarbonyl-*N,N,N'*-trimethyl-1,3-propandiaminu,

a bílého, krystalického

- *N'*-[3-*terc*-butoxykarbonylamino-propyl]-pyridin-4-karboxamidu.

NMR (DMSO- d_6): 1,37 (s, 9H); 1,63 (m, 2H); 2,97 (m, 2H); 3,26 (m, 2H); 6,83 (široké t, 1H); 7,73 (d, 2H); 8,72 (d, 2H); 8,78 (široké t, 1H) ppm.

Příklad 123

K míchané suspenzi 122 mg chloridu-hydrochloridu (E)-(6R,7R)-3-[3-[(3-amino-propyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve 2 ml *N,N*-dimethylformamidu se přidaly během 1 hodiny při 20 °C tři dávky 52 mg fenylmethyl esteru- hydrochloridu methanimidové kyseliny a s každou dávkou se současně přidalo 0,04 ml tetramethylguanidinu. Míchání pokračovalo 1 hodinu a pak se směs chromatograficky přečistila na MCI gelovém CHP20P chromatografu za použití 0 až 30% vodného roztoku acetonitrilu jako eluentu. Frakce obsahující požadovaný produkt se vakuově zahustily a sušily vymrazováním. Zbytkový amorfní materiál se rozmíchal s 10 ml 0,4N roztoku kyseliny chlorovodíkové v diethyletheru. Vznikla bílá, pevná látka, která se odfiltrovala, promyla 20 ml diethyletheru a vysušila za vzniku bílého, pevného chloridu- hydrochloridu (E)-(6R,7R)-3-[3-[3-(formimidoylamino-propyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

MS (ISP): 568,4 (M-2HCl+H⁺).

Příklad 124

K míchané suspenzi 122 mg chloridu-hydrochloridu (E)-(6R,7R)-3-[3-[(3-amino-propyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetyl-amino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny ve 2 ml dimethylsulfoxidu se přidalo 60 mg 1H-1,2,3-triazol-1-karboximidamidu monohydrochloridu a následně 0,05 ml tetramethylguanidinu. Směs se míchala 2 hodiny při 20 °C a pak se chromatograficky přečistila na na MCI gelovém CHP20P chromatografu za použití 0 až 30% vodného roztoku acetonitrilu jako eluentu. Frakce obsahující požadovaný produkt se vakuově zahustily a sušily vymrazováním. Zbytkový amorfní materiál se rozmíchal s 10 ml 0,4N roztoku kyseliny chlorovodíkové v diethyletheru. Vznikla bílá, pevná látka, která se odfiltrovala, promyla 20 ml diethyletheru a vysušila za vzniku bílého, pevného chloridu-hydrochloridu (E)-(6R,7R)-3-[3-[(3-guanidino-propyl)-dimethyl-ammonio]-propenyl]-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

MS (ISP): 583,4 (M-2HCl+H⁺).

Příklady 125 - 126

Postupem popsaným v příkladu 123,

- chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-[2-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-3-[3-[dimethyl-(3-methylamino-propyl)-ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a

- chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-3-[3-[4-(3-amino-propylkarbamoyl)-pyridin-1-ium-1-yl]-propenyl]-7-[2-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

reagovaly s fenylmethyl esterem-hydrochloridem methanimidové kyseliny za vzniku bílých, pevných sloučenin

- chloridu-hydrochloridu (E)-(6R,7R)-7-[2-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-3-[3-[[3-(formimidoyl-methyl-amino)-propyl]-dimethyl- ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,

MS (ISP): 589,4 (M-2HCl+H⁺),

a také

- chloridu-hydrochloridu (E)-(6R,7R)-7-[2-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-3-[3-[4-(3-formimidoylamino-propylkarbamoyl)-pyridin-1-ium-1-yl]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,

MS (ISP): 652,4 (M-2HCl+H⁺).

Příklady 127 - 128

Postupem popsaným v příkladu 124,

- chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-7-[2-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-3-[3-[dimethyl-(3-methylamino-propyl)- ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a

- chlorid-hydrochlorid (E)-(6R,7R)-3-[3-[4-(3-amino-propylkarbamoyl)-pyridin-1-ium-1-yl]-propenyl]-7-[2-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

reagovaly s 1H-1,2,3-triazol-1-karboximidamidem-hydrochloridem za vzniku bílých, pevných sloučenin

- chloridu-hydrochloridu (E)-(6R,7R)-7-[2-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-3-[3-[dimethyl-[3-[(1-methyl-guanidino)-propyl]- ammonio]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,

MS (ISP): 604,4 (M-2HCl+H⁺),

a také

- chloridu-hydrochloridu (E)-(6R,7R)-7-[2-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-3-[3-[4-(3-guanidino-propylkarbamoyl)-pyridin-1-ium-1-yl]-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,

MS (ISP): 667,4 (M-2HCl+H⁺).

Příklady 129 - 134

Postupem popsaným v příkladu 2, kdy trimethylamin se zamění za ekvimolární množství 4-methylmorfolinu,

- (E)-(6R,7R)-7-[(R)-2-bromo-propionylamino]-3-[3-(karbamoylmethyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat

reagoval s

- benzothiazol-2-thiolem,
- 3,5-dimethyl-benzenthiolem,
- 6-merkapt-naftalen-2-karboxylovou kyselinou, resp.
- 7-merkapt-4-methyl-chromen-2-onem a
- (E)-(6R,7R)-7-[(R)-2-bromo-propionylamino]-3-[3-(4-methyl-morfolin-4-ium-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat

reagoval s

- benzothiazol-2-thiolem a s
- 3,5-dimethyl-benzenthiolem za vzniku následujících světle žlutých, pevných sloučenin:

Příklad č.	R	A	MS (ISP) (M+H ⁺)	IR (Nujol) (cm ⁻¹)
129			562.3	1769, 1692, 1604
130			533.4	1768, 1685, 1664, 1601
131			599.4	1770, 1692, 1625, 1595
132			587.4	1769, 1690, 1602
133			561.4	1769, 1674, 1609

134			532.4	1769, 1670, 1608
-----	--	--	-------	------------------

Výchozí suroviny použité ve výše popsaných příkladech se připravovaly následovně:

(a) Trimethylsilanyl ester (E)-(6R,7R)-3-(3-jodo-propenyl)-8-oxo-7-trimethylsilanyl-amino-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny reagoval

analogicky jako v příkladech 23 ař 25 (a), ale 4-hydroxy-piperidin se nahradil 2-dimethylamino-acetamidem nebo 4-methyl-morfolinem za vzniku následujících světle hnědých, pevných sloučenin:

- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(karbamoylmethyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat monohydrojodidu

MS (ISP): 341,2 (M-HI+H⁺),

- (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-methyl-morfolin-4-ium-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat monohydrojodidu

MS (ISP): 340,3 (M-HI+H⁺).

(b) K suspenzi 1,4 g (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(karbamoylmethyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0] okt-2-en -2-karboxylatu monohydrojodidu ve 24 ml směsi dichlormethan/acetonitril (1:1) se přidaly 4 ml *N,O*-bis(trimethylsilanyl)-trifluoracetamidu a směs se míchala 30 minut při 20 °C. Po ochlazení reakční směsi na 0 °C se přidalo 2,5 g (R)-2-bromo-propionyl chloridu a míchání pokračovalo ještě 5 minut. Roztok se pak kapal do 0,5 l diethyletheru obsahujícího 0,2 ml vody. Směs se míchala 30 minut, pak se vzniklá sraženina odfiltrovala, promyla se 50 ml diethyletheru a vysušila se. Hnědý pevný produkt se nechal suspendovat v 5 ml vody. Po úpravě pH na 2,5 přídávkem 2N NaOH se přidalo 0,3 l 2-propanolu a směs se míchala 30 minut při 20 °C. Vytvořila se sraženina, která se odfiltrovala, promyla se 50 ml diethyletheru a vysušila se za vzniku 1,3 g světle hnědého prášku (E)-(6R,7R)-7-[(R)-

2-bromo-propionylamino]-3-[3-(karbamoylmethyl-dimethyl-ammonio)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylatu.

NMR (D₂O): 1,66 (d, 3H); 3,11 (s, 3H); 3,12 (s, 3H);
3,56 (dd, 2H); 3,91 (s, 2H); 4,10 (d,
2H); 4,47 (q, 1H); 5,08 (d, 1H); 5,50 (d,
1H); 5,83 (m, 1H); 6,83 (d, 1H) ppm

MS (ISP): 475,1 (M+H⁺(⁷⁹Br)).

(c) (E)-(6R,7R)-7-amino-3-[3-(4-methyl-morfolin-4-ium-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat monohydrojodid se zpracoval postupem popsaným v bodě (b) za vzniku světla žlutého, pevného (E)-(6R,7R)-7-((R)-2-bromo-propionylamino)-3-[3-(4-methyl-morfolin-4-ium-4-yl)-propenyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylatu.

MS (ISP): 474,2 (M+H⁺(⁷⁹Br)).

Následující příklady představují farmaceutické preparáty obsahující deriváty cefalosporinu uváděné v předkládaném vynálezu:

Příklad A

Výroba suchých ampulí pro intramuskulární aplikaci:

Lyofilizovaný (mrazově sublimovaný) 1 g propenyl cefalosporinu se připraví obvyklým způsobem a naplní se do ampule. Sterilní vodní ampule obsahuje 10% propylen glykol.

Před aplikací se lyofilizát smíchá s 2,5 ml 2% vodného roztoku lidokainu hydrochloridu.

Jako účinná látka se může použít některý z preparátů, které se popisují ve výše uvedených příkladech.

Příklad B

Výroba suchých ampulí pro parenterální aplikaci:

Vzorek 0,25 - 0,28 g derivátu propenyl cefalosporinu libovolně ve směsi s 0,25 - 0,28 g karbapenem antibiotikem nebo 0,25 - 0,28 g inhibitoru β -laktamasy se připraví obvyklým způsobem a naplní se do ampule ve formě

a) suchého prášku (krystalického, amorfního nebo lyofilizátu) derivátu propenyl cefalosporinu, libovolně smíšeného se suchým práškovitým karbapenem antibiotikem nebo inhibitorem β -laktamasy; nebo

b) lyofilizátu roztoku derivátu propenyl cefalosporinu, libovolně smíšeného s lyofilizátem roztoku karbapenem antibiotika nebo inhibitoru β -laktamasy.

Suchý prášek (krystalického, amorfního nebo lyofilizátu) derivátu propenyl cefalosporinu, libovolně v kombinaci s karbapenem antibiotikem nebo inhibitorem β -laktamasy se mohou také plnit do samostatných ampulí, které se smísí až před aplikací.

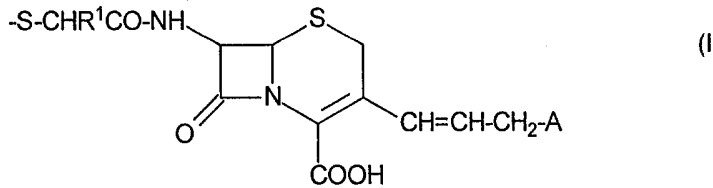
Příklad C

Želatinové kapsle, z nichž každá obsahuje následující složky, se připravují obvyklým způsobem:

Snadno hydrolyzovatelný ester propenyl cefalosporinu vzorce I	500 mg
Luviskol (ve vodě rozpustný polyvinylpyrrolidon)	20 mg
Mannitol	20 mg
Mastek	15 mg
Stearat hořečnatý	2 mg
	<hr/>
	557 mg

PATENTOVÉ NÁROKY

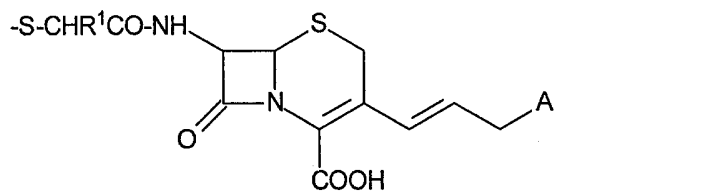
1. Deriváty cefalosporinu obecného vzorce



kde R je organický zbytek, jehož molekulová hmotnost nepřesahuje 400, vázaný na sousední atom síry přes uhlík a skládající se z uhlíku, vodíku, a libovolně z kyslíku, síry, dusíku, nebo i některého halogenu; R¹ je vodík, nižší alkyl nebo fenyl; A je sekundární, terciální nebo kvarterní atom dusíku vázaný přímo na propenyl a substituovaný organickým zbytkem s molekulovou hmotností menší než 400, který se skládá z uhlíku, vodíku, a libovolně z kyslíku, síry, dusíku, nebo i některého halogenu,

a dále se týká odvozených snadno hydrolyzovatelných esterů a farmaceuticky využitelných solí těchto látek, a také hydrátů sloučenin vzorce (I) a jejich esterů a solí.

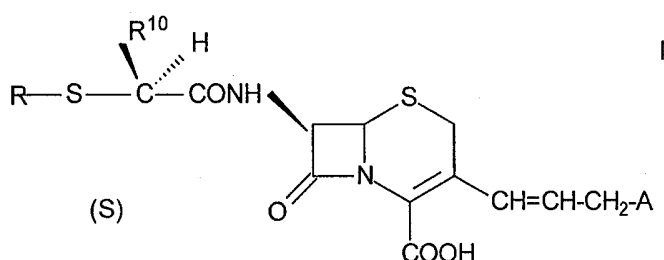
2. Sloučeniny podle nároku 1 vzorce



vyznačující se tím, že 3-substituent je v E-formě a R, R¹ a A jsou jako v nároku 1,

a dále se týká odvozených snadno hydrolyzovatelných esterů a farmaceuticky využitelných solí těchto látek, a také hydrátů sloučenin vzorce Ia a jejich esterů a solí.

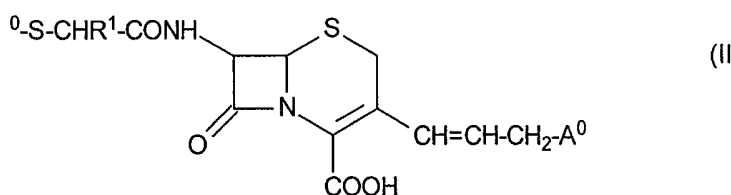
3. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 2 vzorce



vyznačující se tím, že R a A jsou jako v nároku 1 a R¹⁰ je nižší alkyl nebo fenyl,

a dále se týká odvozených snadno hydrolyzovatelných esterů a farmaceuticky využitelných solí těchto látek, a také hydrátů sloučenin vzorce Ia a jejich esterů a solí.

4. Sloučeniny podle některého z nároků 1 až 3 vzorce



vyznačující se tím, že R⁰ je nižší alkyl nebo nižší alkenyl; tyto skupiny jsou libovolně substituovány jedním nebo více substituenty R⁷, kterým může být:

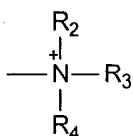
- halogen
- nižší cykloalkyl
- naftyl

libovolně substituovaný fenyl nebo heterocyklyl
 libovolně substituovaný acyl
 libovolněeterifikovaná nebo acylovaná hydroxyskupina
 libovolně acylovaná aminoskupina
 nižší alkylamino, nižší dialkylamino, nižší
 cykloalkylaminoskupina
 libovolně esterifikovaná nebo amidovaná
 karboxyskupina
 eterifikovaná merkaptoskupina, nižší alkylsulfinyl,
 fenylsulfinyl
 nižší alkylsulfonyl, fenylsulfonyl
 kyanoskupina
 amidino, nižší alkylamidino, nižší dialkylamidino,
 guanidino, nižší alkylguanidino,
 nižší dialkylguanidinoskupina; nebo

R^0 je fenyl, naftyl, nebo heterocyklyl; tyto skupiny
 jsou libovolně substituovány jedním nebo více
 substituenty R^8 , kterými může být
 halogen
 libovolně substituovaný nižší alkyl, nižší alkenyl
 nebo nižší cykloalkyl
 libovolně substituovaný fenyl nebo heterocyklyl
 libovolně substituovaný acyl
 libovolně eterifikovaná nebo acylovaná hydroxyskupina
 libovolně acylovaná aminoskupina
 nižší alkylamino, nižší dialkylamino, nižší
 cykloalkylaminoskupina
 libovolně esterifikovaná nebo amidovaná
 karboxyskupina
 eterifikovaná merkaptoskupina, nižší alkylsulfinyl,
 fenylsulfonyl
 libovolně amidovaný sulfonyl

nižší alkylsulfonyl, fenylsulfonyl
kyanoskupina;

A⁰ je kvarterní dusíkový zbytek obecného vzorce



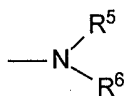
III

kde R², R³ a R⁴ mohou být stejné nebo rozdílné substituenty,
z nichž každý je alkyl, cykloalkyl, alkenylalkyl nebo
nasycený heterocyklyl;

nebo R² a R³ společně s atomem dusíku představují
nasycený nebo částečně nenasycený pěti až osmičtený
heterocyklický kruh libovolně kondenzovaný, který může
obsahovat další heteroatomy ze skupiny kyslíku, síry a
dusíku, R⁴ zůstává stejný jako v předcházejícím případě
nebo představuje 1-2-, 1-3- nebo 1-4-alkylenový nebo
vinylenový můstek k heterocyklickému kruhu tvořenému R²
a R³;

nebo R², R³ a R⁴ společně s atomem dusíku představují
aromatický pěti až šestičtený, libovolně kondenzovaný
heterocyklický kruh, který může obsahovat další
heteroatomy ze skupiny kyslíku, síry a dusíku; nebo

A⁰ je sekundární nebo terciální dusíkový zbytek obecného
vzorce



IV

kde R^5 a R^6 mohou být stejné nebo různé substituenty, z nichž každý je alkyl, cykloalkyl, alkenylalkyl nebo heterocyklyl, nebo R^5 je atom vodíku;

nebo R^5 a R^6 společně s atomem dusíku představují nasycený, částečně nenasycený, případně aromatický pěti až šestičlenný heterocyklický kruh, libovolně kondenzovaný, který může obsahovat další heteroatomy ze skupiny kyslíku, síry a dusíku, a kde

jestliže R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a případně i R^6 představují alkyl, je tato skupina libovolně substituována karbamoyloxy skupinou, případně jedním nebo více substituenty R^7 (jsou popsány výše); a

jestliže R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 představují heterocyklyl nebo část společně vytvořeného heterocyklického kruhu, jak je popsáno výše, substituují se tento kruh nebo heterocyklická skupina libovolně jedním nebo více substituenty R^8 (jsou popsány výše).

Součástí popisované podskupiny jsou také snadno hydrolyzovatelné estery, farmaceuticky využitelné sole uvedených sloučenin a hydráty sloučenin vzorce (II), jejich estery a sole.

5. Sloučeniny podle nároku 4 **vyznačující se tím**, že R^7 se vybírá z

halogen

nižší alkyl

naftyl

libovolně substituovaný fenyl nebo heterocyklyl

libovolně substituovaný acyl

libovolně etherifikovaná nebo acylovaná hydroxyskupina

libovolně acylovaná aminoskupina

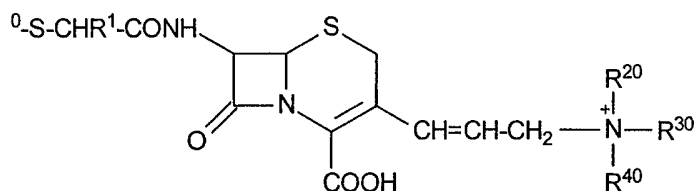
(nižší alkylamino, dialkylamino a cykloalkylaminoskupiny

libovolně esterifikovaná neboamidovaná karboxyskupina
 etherifikovaná merkaptoskupina, nižší alkylsulfinyl,
 fenylsulfinyl,
 nižší alkylsulfonyl, fenylsulfonyl
 kyanoskupina
 a R^8 se vybírá z

halogen

libovolně substituovaný nižší alkyl nebo cykloalkyl
 libovolně substituovaný fenyl
 libovolně substituovaný acyl
 libovolně etherifikovaná neboacylovaná hydroxyskupina
 libovolně acylovaná aminoskupina
 nižší alkylamino, dialkylamino a cykloalkylaminoskupiny
 libovolně esterifikovaná nebo amidovaná karboxyskupina
 etherifikovaná merkaptoskupina, nižší alkylsulfinyl,
 fenylsulfinyl
 libovolně amidovaný sulfonyl
 nižší alkylsulfonyl, fenylsulfonyl
 kyanoskupina.

6. Sloučeniny podle nároku 4 nebo 5 vzorce



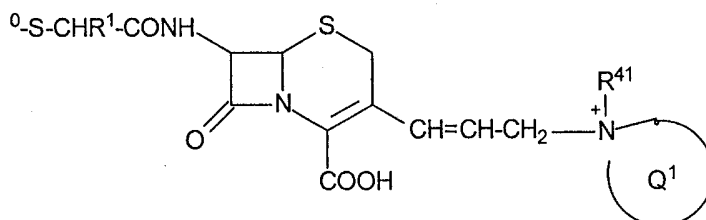
(IIA)

vyznačující se tím, že R^0 a R^1 jsou definovány jako v nároku 4 a R^{20} , R^{30} a R^{40} mohou být stejné nebo rozdílné substituenty, z nichž každý představuje alkyl (libovolně substituovaný R^7 na místě R^2 , R^3 a R^4),

cykloalkyl, alkenylalkyl nebo nasycený heterocyklyl (libovolně substituovaný R^8 na místě R^2 , R^3 a R^4 v nároku 4 nebo 5);

a dále se týká odvozených snadno hydrolyzovatelných esterů a farmaceuticky využitelných solí těchto látek, a také hydrátů sloučenin vzorce IIA a jejich esterů a solí.

7. Sloučeniny podle nároku 4 nebo 5 vzorce

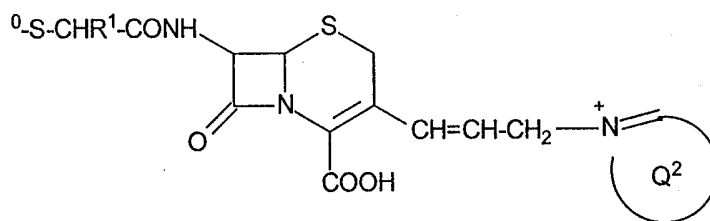


(IIB)

vyznačující se tím, že R^0 a R^1 se definují podle nároku 4 a Q^1 je nasycený nebo částečně nenasycený pěti až osmičlenný heterocyklický kruh, volně kondenzovaný, který může obsahovat další heteroatomy kyslíku, síry, a dusíku (libovolně substituované R^8 na místě R^2 a R^3 v nároku 4 nebo 5 a R^{41} je alkyl (libovolně substituovaný R^7 místo R^4 v nároku 4 nebo 5), cykloalkyl, alkenylalkyl nebo nasycený heterocyklyl, případně představuje 1-2-, 1-3- nebo 1-4-alkylenový nebo vinylenový můstek k heterocyklickému kruhu;

a dále se týká odvozených snadno hydrolyzovatelných esterů a farmaceuticky využitelných solí těchto látek, a také hydrátů sloučenin vzorce IIB a jejich esterů a solí.

8. Sloučeniny podle nároku 4 nebo 5 vzorce

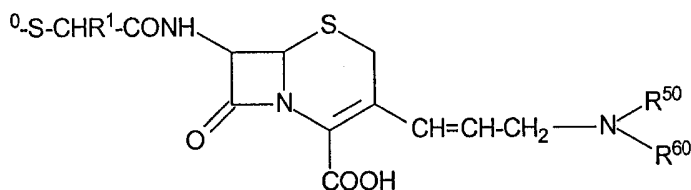


(IIC)

vyznačující se tím, že R^0 a R^1 jsou definovány v nároku 4 a Q^2 je aromatický pěti až šestičlenný heterocyklický kruh, libovolně kondenzovaný, který může obsahovat další heteroatomy kyslíku, síry, a dusíku (libovolně substituované R^8 na místě R^2 a R^3 a R^4 v nároku 4 nebo 5);

a dále se týká odvozených snadno hydrolyzovatelných esterů a farmaceuticky využitelných solí těchto látek, a také hydrátů sloučenin vzorce IIC a jejich esterů a solí.

9. Sloučeniny podle nároku 4 nebo 5 vzorce



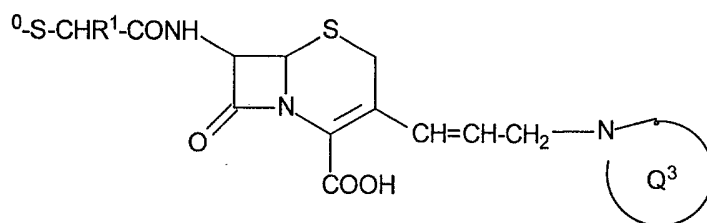
(IID)

vyznačující se tím, že R^0 a R^1 se definují v nároku 4 a R^{50} a R^{60} mohou být shodné nebo rozdílné substituenty, z nichž každý je alkyl (libovolně substituovaný R^7 místo R^5 a R^6 v nároku 4 nebo 5), cykloalkyl, alkenylalkyl nebo nasycený heterocyklyl (libovolně substituovaný R^8 místo R^5 a R^6 v nároku 4 nebo 5), případně R^{50} je vodík;

a dále se týká odvozených snadno hydrolyzovatelných esterů

a farmaceuticky využitelných solí těchto látech, a také hydrátů sloučenin vzorce IID a jejich esterů a solí.

10. Sloučeniny podle nároku 4 nebo 5 vzorce



(IIE)

vyznačující se tím, že R^0 a R^1 jsou definovány podle nároku 4 a Q^3 je nasycený, částečně nenasycený nebo aromatický pěti až šestičetný heterocyklický kruh, libovolně kondenzovaný, který může obsahovat další heteroatomy kyslíku, síry, a dusíku (libovolně substituované R^8 na místě R^5 a R^6 v nároku 4 nebo 5); a dále se týká odvozených snadno hydrolyzovatelných esterů a farmaceuticky využitelných solí těchto látech, a také hydrátů sloučenin vzorce IIE a jejich esterů a solí.

11. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 4 - 10 **vyznačující se tím**, že substituovaný nižší alkylyl, nižší alkenyl nebo nižší cykloalkyl se substituuje hydroxyskupinou, nižší alkoxyskupinou, kyanoskupinou, karboxyskupinou, aminoskupinou, nižšími alkylamino a dialkylaminoskupinami, karbamylem, karbamoyloxyskupinou nebo 1 - 3 halogeny.

12. Sloučeniny podle nároku 11 **vyznačující se tím**, že R^8 je vinyl substituovaný kyanoskupinou nebo karboxyskupinou, které se mohou amidovat aminoskupinou, nižšími alkylamino a dialkylaminoskupinami nebo

aminoskupinou přírodní α -aminokyseliny.

13. Sloučeniny podle nároku 12 **vyznačující se tím**, že R^8 je 2-karboxy-vinyl nebo 2-(karboxymethyl-karbamoyl)-vinyl.

14. Sloučeniny podle nároku 12 **vyznačující se tím**, že R^8 je karbamoylmethyl.

15. Sloučeniny podle nároku 12 **vyznačující se tím**, že R^8 je hydroxyethyl-karbamoylmethyl nebo hydroxyethoxyethyl- karbamoylmethyl.

16. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 4 - 10 **vyznačující se tím**, že R^7 nebo R^8 zastupující fenyl se substituují 1 až 3 halogeny, nižší alkoxykupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou nebo karbamoylem.

17. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 4 - 10 **vyznačující se tím**, že R^7 libovolně zastupující heterocyklyl je nasycený nebo nenasycený 5 až 6 četný heterocyklický kruh, který může obsahovat další heteroatomy vybrané z kyslíku, síry a dusíku, a libovolně se substituuje hydroxyskupinou, halogenem, nižší alkoxykupinou, karboxyskupinou, aminoskupinou, nižšími alkylamino- a dialkylaminoskupinami, kyanoskupinou a oxoskupinou.

18. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 4 - 10 **vyznačující se tím**, že R^8 libovolně zastupující heterocyklyl je nasycený nebo nenasycený 5 až 6 četný heterocyklický kruh, který může obsahovat další heteroatomy vybrané z kyslíku, síry a dusíku, a libovolně se substituuje hydroxyskupinou, halogenem, nižší alkoxykupinou,

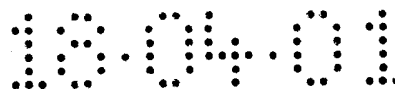
karboxyskupinou, aminoskupinou, nižšími alkylamino- a dialkylaminoskupinami, kyanoskupinou a oxoskupinou.

19. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 4 - 10 **vyznačující se tím**, že R^7 nebo R^8 libovolně zastupující acyl, je nižší alkanoyl, nižší cykloalkanoyl nebo benzoyl, libovolně substutovaný 1 až 3 halogeny, hydroxyskupinou, nižší alkoxyskupinou, aminoskupinou, nižšími alkylamino- a dialkylaminoskupinami, karbamoylem, karbamoyloxyskupinou, kyanoskupinou nebo fenylem.

20. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 4 - 10 **vyznačující se tím**, že R^7 nebo R^8 zastupující etherifikovanou hydroxyskupinu je nižší alkoxyskupina, nižší cykloalkoxy- nebo fenoxyskupina, z nichž každá se může libovolně substituovat 1 až 3 halogeny, aminoskupinou, hydroxyskupinou, methoxyskupinou, karbamoyloxyskupinou, karboxyskupinou nebo karbamoylem.

21. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 4 - 10 **vyznačující se tím**, že R^7 nebo R^8 zastupující acylovanou hydroxyskupinu je nižší alkanoyloxyskupina, benzoyloxyskupina, heterocyklyl-karbonyloxyskupina nebo nižší alkoxykarbonyloxyskupina; každá z nich se může libovolně substituovat aminoskupinou, nižšími alkylamino- a dialkylaminoskupinami, methoxykupinou, karboxyskupinou, karbamoylem, karbamoyloxyskupinou nebo 1 až 3 halogeny.

22. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 4 - 10 **vyznačující se tím**, že R^7 nebo R^8 zastupující acylovanou aminoskupinu je nižší alkanoylaminoskupina, nižší cykloalkylaminoskupina, benzoylaminoskupina, heterocyklyl-karbonylaminoskupina nebo nižší alkoxykarbonylaminoskupina,



z nichž každá se libovolně substituuje aminoskupinou, nižšími alkylamino- a dialkylaminoskupinami, hydroxyskupinou, methoxyskupinou, karboxyskupinou, karbamoylem, karbamoyloxyskupinou nebo 1 až 3 halogeny.

23. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 4 - 10 **vyznačující se tím**, že R^7 nebo R^8 zastupující esterifikovanou karboxyskupinu je nižší alkoxykarbonyl, cykloalkoxykarbonyl, fenoxycarbonyl, fenyl-nižší alkoxykarbonyl, z nichž každý se libovolně substituuje aminoskupinou, nižšími alkylamino- a dialkylaminoskupinami, methoxyskupinou, karboxyskupinou, karbamoylem, karbamoyloxyskupinou nebo 1 až 3 atomy halogenu.

24. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 4 - 10 **vyznačující se tím**, že R^7 nebo R^8 zastupující amidovanou karboxyskupinu je karbamoyl, nižší alkylkarbamoyl a dialkylkarbamoyl nebo nižší cykloalkylkarbamoyl, z nichž každý se libovolně substituuje aminoskupinou, nižšími alkylamino- a dialkylaminoskupinami, methoxyskupinou, karboxyskupinou, karbamoylem, karbamoyloxyskupinou nebo 1 až 3 atomy halogenu.

25. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 4 - 10 **vyznačující se tím**, že R^8 zastupující nižší alkylkarbamoyl nebo nižší cykloalkylkarbamoyl se substituuje hydroxyskupinou, nižší alkoxyskupinou, hydroxy-nižší alkoxyskupinou, amidinoskupinou, nižšími alkylamidino- a dialkylamidinoskupinami, guanidinoskupinou, nižšími alkylguanidino- a dialkylguanidinoskupinami nebo heterocyklylem.

26. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 4 - 10

vyznačující se tím, že R^7 nebo R^8 zastupující etherifikovanou merkaptoskupinu je nižší cykloalkylthio- nebo fenylthioskupina, z nichž každá se libovolně substituuje methoxy- nebo 1 až 3 halogen-aminoskupinou, nižšími alkylamino- a dialkylaminoskupinami, hydroxyskupinou, methoxyskupinou, karboxyskupinou, karbamoylem, karbamoyloxyskupinou nebo 1 až 3 atomy halogenu.

27. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 4 - 10 **vyznačující se tím,** že R^7 nebo R^8 zastupující amidovanou sulfonylskupinu je nižší alkyl-aminosulfonyl, nebo nižší cykloalkyl-aminosulfonyl, z nichž každý se libovolně substituuje aminoskupinou, nižšími alkylamino- a dialkylaminoskupinami, hydroxyskupinou, methoxyskupinou, karboxyskupinou, karbamoylem, karbamoyloxyskupinou nebo 1 až 3 atomy halogenu.

28. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 - 27 **vyznačující se tím,** že R a R^0 jsou libovolně substituovaný fenyl.

29. Sloučeniny podle nároku 28 **vyznačující se tím,** že R a R^0 jsou fenyl, 2,4,5-trichlorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 2,5-dichlorfenyl nebo 4-hydroxy-methylfenyl.

30. Sloučeniny podle nároku 28 **vyznačující se tím,** že R a R^0 jsou 3,5-dimethylfenyl.

31. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 - 27 **vyznačující se tím,** že R a R^0 jsou libovolně substituovaný naftyl.

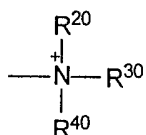
32. Sloučeniny podle nároku 31 **vyznačující se**

tím, že R a R⁰ jsou 2-naftyl nebo 6-karboxy-2-naftyl.

33. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 - 27 **vyznačující se tím**, že R a R⁰ jsou libovolně substituovaný heterocyklyl.

34. Sloučeniny podle nároku 33 **vyznačující se tím**, že R a R⁰ jsou benzooxazolyl, 2-benzothiazolyl nebo 4-pyridinyl.

35. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 - 34 **vyznačující se tím**, že A a A⁰ jsou skupiny vzorce



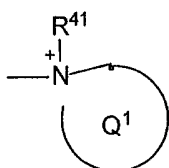
III A

kde R²⁰, R³⁰ a R⁴⁰ se definují v nároku 6.

36. Sloučeniny podle nároku 35 **vyznačující se tím**, že A a A⁰ jsou trimethyl-ammonioskupina nebo karbamoylmethyl-dimethyl-ammonioskupina.

37. Sloučeniny podle nároku 35 **vyznačující se tím**, že A a A⁰ jsou dimethyl-(2-hydroxyethyl)-ammonio, (2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-trimethyl-ammonio, bis-(2-hydroxy-ethyl)-methyl-ammonioskupina nebo (příklad 112).

38. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 - 34 **vyznačující se tím**, že A a A⁰ jsou skupiny vzorce



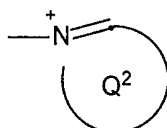
III B

kde Q^1 a R^{41} se definují v nároku 7.

39. Sloučeniny podle nároku 35 **vyznačující se tím**, že A a A^0 jsou 1-methyl-pyrrolidin-1-ium nebo 4-methyl-morfolin-4-ium.

40. Sloučeniny podle nároku 38 **vyznačující se tím**, že A a A^0 jsou 4-aza-1-azonia-bicyklo[2,2,2]okt-1-yl nebo 1-azonia-bicyklo[2,2,2]okt-1-yl.

41. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 - 34 **vyznačující se tím**, že A a A^0 jsou skupiny vzorce

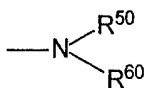


III

kde Q^2 se definuje v nároku 8.

42. Sloučeniny podle nároku 41 **vyznačující se tím**, že A a A^0 jsou pyridin-1-ium, 4-karbamoyl-pyridin-1-ium nebo chinolin-1-ium.

43. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 - 34 **vyznačující se tím**, že A a A^0 jsou skupiny vzorce

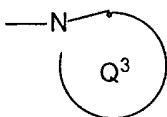


IIID

kde R^{50} a R^{60} se definují v nároku 9.

44. Sloučeniny podle nároku 43 **vyznačující se tím**, že A a A^0 jsou dimethylamino- nebo methylcyklopropylaminoskupina.

45. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 - 34 **vyznačující se tím**, že A a A^0 jsou skupiny vzorce



IIIE

kde Q^3 se definuje v nároku 10.

45. Sloučeniny podle nároku 45 **vyznačující se tím**, že A a A^0 jsou benzoimidazol-1-yl, pyrrolidin-1-yl nebo 4-hydroxy-piperidin-1-yl.

47. Sloučeniny podle nároku 1 vzorce

- (E)-(6R,7R)-8-oxo-7-(2-fenylsulfanyl-acetylamino)-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-7-[2-(5-ethoxykarbonyl-4-methyl-thiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat

- (E)-(6R,7R)-3-[3-(2-methyl-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-(2-methyl-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-7-(2-fenylsulfanyl-acetylamino)-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-(3-hydroxy-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-7-(2-fenylsulfanyl-acetylamino)-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-8-oxo-7-(2-fenylsulfanyl-acetylamino)-3-(3-chinolin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-(1-methyl-pyrrolidin-1-ium-1-yl)-propenyl]-8-oxo-7-(2-fenylsulfanyl-acetylamino)-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat a
- (E)-(6R,7R)-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-3-(3-trimethylammonio-propenyl)-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat.

48. Sloučeniny podle nároku 1 vzorce

- (E)-(6R,7R)-7-[2-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza- bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat

- (E)-(6R,7R)-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-7-[2-(2,4,5-trichlor-fenylsulfanyl)-acetylamino]-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-(3-hydroxy-pyridin-1-ium-1-yl)-propenyl]-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-3-(3-chinolin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-(1-methyl-pyrrolidin-1-ium-1-yl)-propenyl]-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-(karbamoylmethyl-dimethyl-ammonio-propenyl)-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat a
- (E)-(6R,7R)-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-3-(3-pyridin-1-ium-1-yl-propenyl)-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat.

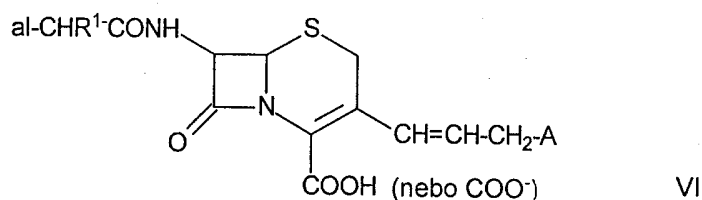
49. Sloučeniny podle nároku 1 vzorce

- (E)-(6R,7R)-3-[3-[Dimethyl-(2-hydroxy-ethyl)-ammonio]-propenyl]-7-[2-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-(4-Aza-1-azoniabicyklo[2,2,2]oktan-1-yl)-propenyl]-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-[(Hydroxy-propyl)-dimethylammonio]-propenyl]-7-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-[(2-Hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-dimethylammonio]-propenyl]-2-[2-(naftalen-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-7-[2-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-3-[3-[(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-dimethylammonio]-propenyl]-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[3-[Bis(2-hydroxy-ethyl)-dimethylammonio]-propenyl]-7-[2-(3,5-dimethylfenylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat
- (E)-(6R,7R)-3-[[3-Carbamoylmethyl-dimethylammonio]-propenyl]-7-[2-(6-karboxy-naftalen-2-

ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat

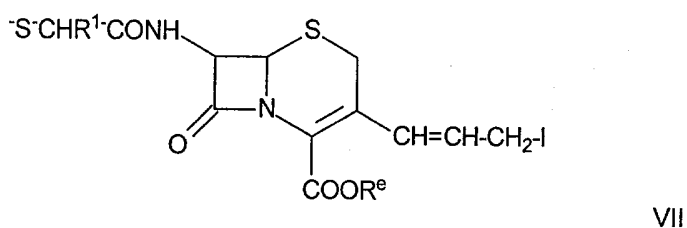
- (E)-(6R,7R)-7-[2-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-acetylamino]-8-oxo-3-[3-[(1-karboxylatomethyl)-1,4-diazonia-bicyklo[2.2.2]octan-4-yl)-propenyl]-5-thia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylat.

50. Sloučeniny obecného vzorce



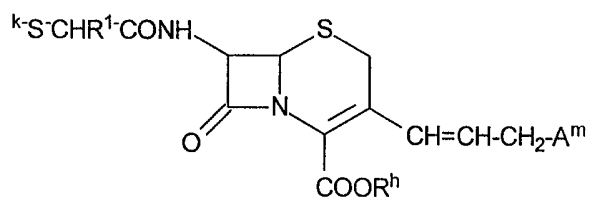
kde R a R¹ se definují v nároku 1 a Hal je halogen; a také estery a sole těchto sloučenin.

51. Sloučeniny obecného vzorce



kde R a R¹ se definují v nároku 1 a R^e je karboxyskupinu chránicí skupina.

52. Sloučeniny obecného vzorce



kde R^1 je se definuje v nároku 1, R^h je vodík nebo karboxyskupinu chránicí skupina, R^k je výše definované R a A^m je stejné jako již definované A za předpokladu, že jsou splněny následující podmínky:

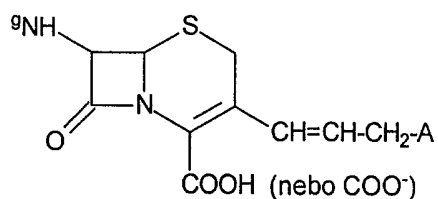
- (i) R^h je karboxylovou kyselinu chránicí skupina;
- (ii) R^k je zbytek R obsahující chráněnou aminoskupinu, hydroxyskupinu a případně i karboxylovou skupinu (skupiny);
- (iii) A^m je zbytek A obsahující chráněnou aminoskupinu, hydroxyskupinu a případně i karboxylovou skupinu (skupiny);

a jejich sole.

53. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 - 49 **vyznačující se tím**, že se používají jako farmaceuticky účinné látky, především k léčbě a prevenci infekčních chorob.

54. Způsob výroby sloučenin podle kteréhokoliv z nároků 1 - 49, který obsahuje

(a) úpravou sloučeniny vzorce

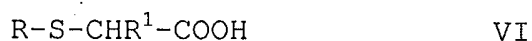


V

kde A se definuje v nároku 1 a

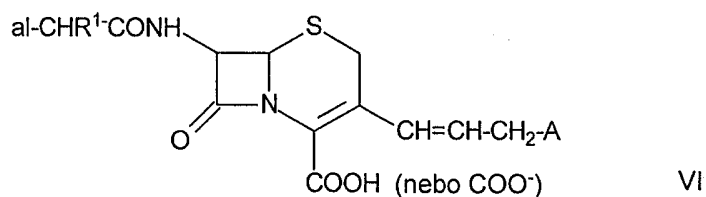
R^g je vodík nebo silanyl chránicí skupina;

nebo ester nebo sůl této sloučeniny s karboxylovou kyselinou obecného vzorce



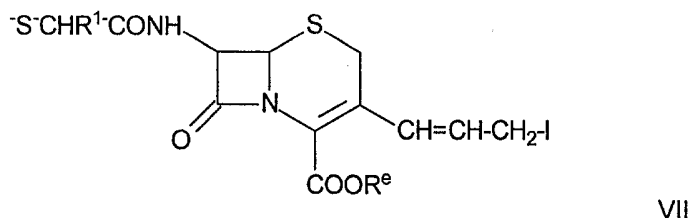
kde R a R^1 se definují v nároku 1;
nebo reaktivní deriváty této sloučeniny; nebo

(b) úpravou sloučeniny obecného vzorce



kde R^1 a A se definují v nároku 1 a Hal je halogen,
nebo ester nebo sůl této sloučeniny s thiolem vzorce R-SH,
nebo sůl této sloučeniny v přítomnosti báze; nebo

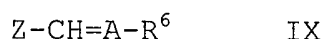
(c) úpravou sloučeniny vzorce



kde R a R^1 se definují v nároku 1 a R^e je karboxyskupinu chránicí skupina

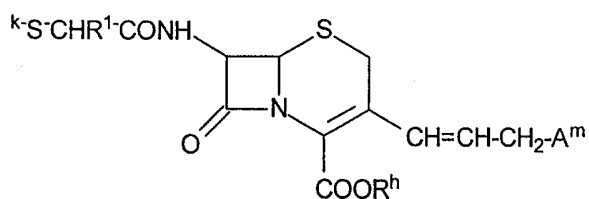
s dusíkatým nukleofilem tvořícím skupinu A, kde A obsahuje již zmíněnou odštěpenou karboxyskupinu chránicí skupinu R^e; nebo

(d) výrobu sloučenin vzorce I, kde A je skupina vzorce NH-R⁶, úpravou sloučeniny vzorce VIII Schiffovou bází obecného vzorce



kde R⁶ se definuje v nároku 3 a Z je aldehydový zbytek ZCHO, kde Z je alkyl, aryl nebo heterocyklyl, především fenyl a reakční produkt podléhá hydrolýze nebo alkoholýze; nebo

(e) výrobu sloučenin vzorce I, kde R a případně i A mohou obsahovat volnou aminoskupinu, hydroxyskupinu nebo karboxylovou skupinu (skupiny) odštěpující aminoskupinu, hydroxyskupinu a případně i karboxyskupinu chránicí skupinu (skupiny) ve sloučenině vzorce



kde R¹ se definuje v nároku 1, R^h je vodík nebo karboxyskupinu chránicí skupina, R^k je jako výše definované R a A^m je jako A definované v nároku 1 za předpokladu, že jsou splněny následující podmínky:

(i) R^h je karboxylovou kyselinu chránicí skupina;

(ii) R^k je zbytek R obsahující chráněnou aminoskupinu, hydroxyskupinu a případně i karboxylovou skupinu (skupiny);

(iii) A^m je zbytek A obsahující chráněnou aminoskupinu, hydroxyskupinu a případně i karboxylovou skupinu (skupiny);

nebo jejich solí, nebo

(f) výrobu snadno hydrolyzovatelných esterů sloučeniny vzorce I odpovídající esterifikací karboxylové kyseliny vzorce I, nebo

(g) výrobu solí nebo hydrátů sloučeniny vzorce I, nebo hydrátů těchto solí převádějících sloučeninu vzorce I zase na hydráty a sole nebo hydráty těchto solí.

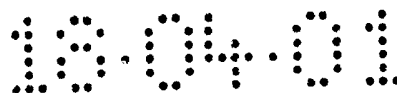
55. Léčivo obsahující sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 - 49.

56. Léčivo pro léčbu a prevenci infekčních chorob obsahující sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 - 49.

57. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 - 49 k léčbě a prevenci infekčních chorob nebo k výrobě léčiv.

58. Léčivo podle nároku 56 nebo 57 **vyznačující se tím**, že obsahuje ještě karbapenem nebo inhibitor β -laktamasy.

59. Léčivo podle nároku 58 **vyznačující se tím**, že karbapenem antibiotikum je imipenem.



60. Léčivo podle nároku 58 **vyznačující se tím**, že inhibitor β -laktamasy je (Z)-(2S,3S,5R)-3-(2-kyanoethenyl)-3-methyl-4,4,7-trioxo-4-thia-1-aza-bicyklo[3.2.0]heptan-2-karboxylová kyselina.

61. Léčivo podle jednoho z nároků 58-60 **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr první složky ke druhé složce je od 1:20 do 20:1.

62. Léčivo podle jednoho z nároků 58-60, **vyznačující se tím**, že slouží k léčbě a prevenci infekčních chorob, včetně MRSA infekcí.

63. Léčivo obsahující antimikrobiální složku podle jednoho z nároků 58-60 a terapeuticky inertní nosič **vyznačující se tím**, že slouží zejména k léčbě a prevenci infekčních chorob, včetně MRSA infekcí.

64. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 - 49 **vyznačující se tím**, že se vždycky připravují postupem definovaným v nároku 54 nebo k němu ekvivalentním obvyklým chemickým postupem.

65. Nové sloučeniny, preparáty, postupy a metody důkladně popsané výše.