ČESKÁ A SLOVENSKÁ FEDERATIVNÍ REPUBLIKA
(19)

FEDERÁLNÍ ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

270 246

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.[4]
C 07 D 501/26
C 07 D 501/34
A 61 K 31/545

(21) PV 4245-88.0
(22) Přihlášeno 01 07 87
(30) Právo přednosti od 03 07 86 US (881555)

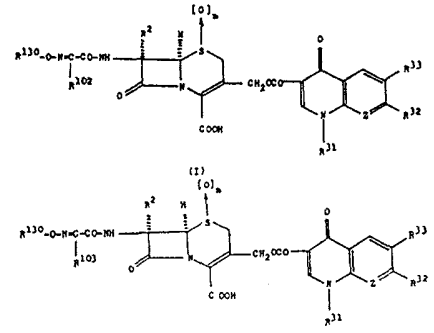
(40) Zveřejněno 13 10 89
(45) Vydáno 04 03 91

(72) Autor vynálezu
ALBRECHT HARRY ALLEN, TOWACO, NEW JERSEY, CHAN KA-KONG, LANDING, NEW JERSEY, KEITH DENNIS DALTON, MONTCLAIR, NEW JERSEY (US), THEN RUDOLF LUDWIG, WEIL-RHEIN (DE), WEIGELE MANFRED, NORTH CALDWELL, NEW JERSEY (US)

(73) Majitel patentu
F. HOFFMANN - LA ROCHE AG, BASILEJ (CH)

(54) Způsob výroby nových acylderivátů

(57) Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, ve kterém m znamená 0, 1 nebo 2, R^2 znamená vodík, C_{1-8}-alkoxy, amino, C_{1-8}-alkylthio nebo C_{1-7}-alkanoylamino, R^{31} znamená vodík, C_{1-8}-alkyl, C_{2-6}-alkenyl, C_{3-7}-cykloalkyl, halogen-C_{1-8}-alkyl nebo halogenfenyl, Z znamená R^{30}-C- nebo N, R^{30} znamená vodík nebo halogen nebo R^{30} a R^{31} tvoří společně C_{3-5}-alkylen, C_{2-4}-alkylenmonooxy nebo C_{1-2}-alkylendioxy, R^{32} znamená vodík, halogen, C_{1-8}-alkyl nebo popřípadě C_{1-8}-alkylem nebo formylem substituovaný 5- nebo 6-členný N-heterocyklický kruh, který popřípadě ještě obsahuje atom kyslíku nebo další atom dusíku, a R^{33} znamená vodík nebo halogen nebo R^{32} a R^{33} znamenají společně C_{1-4}-alkylendioxyskupinu, R^{102} znamená aminoskupinou substituovaný 5-, 6- nebo 7-členný heterocyklický kruh s 1, 2, 3 nebo 4 atomy dusíku, kyslíku nebo/a síry a R^{130} znamená atom vodíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, C_{3-7}-cykloalkyl nebo karboxy-C_{3-7}-cykloalkyl, jakož i snadno hydrolyzovatelných esterů a solí těchto sloučenin a hydrátů sloučenin vzorce I, popřípadě hydrátů jejich solí, spočívá v tom, že se odštěpí chránicí skupina aminoskupiny v R^{103} sloučeniny obecného vzorce VII, ve kterém R^{103} má význam uvedený pro R^{102}, avšak aminoskupina je přítomna v chráněné formě, nebo esteru či soli takové sloučeniny, a získaná sloučenina se popřípadě izoluje ve formě soli, hydrátu nebo ve formě hydrátu soli. Vyráběné sloučeniny jsou antibakteriálně účinné a mohou se používat jako léčiva.

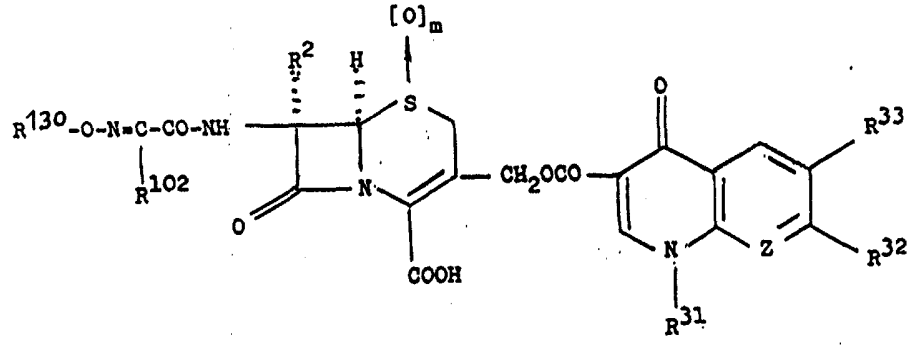


(VII)

CS 270 246 B2

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

Byly nalezeny nové acylderiváty obecného vzorce I



(I)

ve kterém

m znamená číslo 0, 1 nebo 2,

R^2 znamená atom vodíku, alkoxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkanoylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R^{31} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo halogenfenylovou skupinu,

Z znamená skupinu R^{30}-C nebo atom dusíku, přičemž

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

R^{30} a R^{31} znamenají společně alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkylenmonooxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkylendioxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

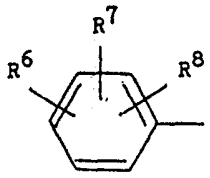
R^{32} znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku nebo formylovou skupinou substituovaný 5- nebo 6-členný N-heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje atom kyslíku nebo přídavný atom dusíku,

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

R^{32} a R^{33} znamenají společně alkylendioxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^{102} znamená aminoskupinou substituovaný 5-, 6- nebo 7-členný heterocyklický kruh s 1, 2, 3 nebo 4 atomy dusíku, kyslíku nebo/a síry a

R^{130} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, karboxycykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která je substituována jedním nebo několika substituenty zvolenými ze skupiny tvořené atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, aromatickou skupinou obecného vzorce



kde
R^6, R^7 a R^8 znamenají vodík, atom halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminomethylovou skupinu,

dále karboxyskupinou, karboxyskupinou ve formě solí, alkanoylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 9 atomy uhlíku, fenylmethoxykarbonylovou skupinou, difenylmethoxykarbonylovou skupinou, hydroxy(alkoxy)fosfinylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části, dihydroxyfosfinylovou skupinou, hydroxy(fenylmethoxy)fosfinylovou skupinou nebo/a di(alkoxy)fosfinylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylových částech,
jakož i snadno hydrolyzovatelné estery a soli těchto sloučenin a hydráty sloučenin vzorce I, popřípadě hydráty jejich solí.

Výraz "alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku" označuje uhlovodíkové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 8 atomy uhlíku, výhodně s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, terc. butylová skupina nebo pod.

Výraz "alkoxyskupina s 1 až 8 atomy uhlíku" označuje přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové oxyskupiny, ve kterých má alkylová část shora uvedený význam. Jako příklady lze uvést methoxyskupinu, ethoxyskupinu, n-propoxyskupinu apod.

Výraz "halogen" zahrnuje chlor, brom, jod nebo fluor, pokud není uvedeno jinak.

Výraz "aryl" označuje případně substituovanou aromatickou skupinu, jako například fenylovou skupinu, tolylovou skupinu, xylylovou skupinu, mesitylovou skupinu, kumylovou skupinu (isopropylfenylovou skupinu), naftylovou skupinu apod., přičemž arylová skupina může obsahovat například 1 až 3 vhodné substituenty, jako atom halogenu (například fluoru, chloru, bromu), hydroxyskupinu apod.

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

$$R^{25} - CO -$$

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

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

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

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

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

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

Výraz "5-, 6- nebo 7-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 atomy kyslíku, dusíku nebo/a síry" označuje například následující skupiny: 6-členné, heterocyklické kruhy obsahující dusík, jako pyridyl, piperidyl, piperidinoskupinu, N-oxidopyridyl, pyrimidyl, piperazinyl, pyridazinyl, N-oxidopyridazinyl atd.; 5-členné heterocyklické kruhy obsahující dusík, jako například pyrrolidinyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, 1, 2, 3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1H-tetrazolyl, 2H-tetrazolyl atd. Tyto heterocyklické kruhy mohou být dále substituovány, přičemž přicházejí v úvahu například následující substituenty: alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, jako methyl, ethyl, n-propyl, atd., alkoxyskupina s 1 až 8 atomy uhlíku, jako methoxyskupina, ethoxyskupina, atd., atom halogenu, jako chloru, bromu, atd., halogenalkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, jako trifluormethylová skupina, trichlorethylová skupina, atd., aminoskupina, metkaptoskupina, hydroxyskupina, karbamoylová skupina nebo karboxyskupina, atd.

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

R^{30} a R^{31} mohou znamenat společně alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, například skupinu $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ nebo $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$, nebo také alkylenmonooxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, například skupinu $-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-(CH_2)_4-O-$ nebo $-CH(CH_3)-CH_2-O-$; nebo také alkylendioxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, jako například $-O-CH_2-O-$, $-O-(CH_2)_2-O-$ nebo $-O-CH(CH_3)-O-$. Výhodně tvoří 5- nebo 6-členný kondenzovaný kruh.

R^{32} a R^{33} mohou znamenat společně alkylendioxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako například skupinu $-O-CH_2-O-$, $-O-(CH_2)_2-O-$, $-O-(CH_2)_3-O-$, $-O-(CH_2)_4-O-$, $-O-CH(CH_3)-O-$, $-O-CH(CH_3)-CH(CH_3)-O-$ nebo podobné skupiny. V tomto případě se výhodně tvoří 5- nebo 6-členný kondenzovaný kruh.

Jako příklady skupin

$$R^{130} - O - N = \underset{\displaystyle R^{102}}{\overset{\displaystyle |}{C}} - CO -$$

lze uvést následující skupiny :

2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isopropoxyiminoacetylovou skupinu,

2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetylovou skupinu,

2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetylovou skupinu,

2-[4-(3-amino-3-karboxypropoxy)fenyl]-2-hydroxyiminoacetylovou skupinu,

2-(5-chlor-2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetylovou skupinu,

2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(karboxymethoxyimino)acetylovou skupinu,

2-(2-imino-3-mesyl-4-thiazolin-4-yl)-2-isopropoxyiminoacetylovou skupinu,

2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(karboxyisopropoxyimino)-acetylovou skupinu atd.

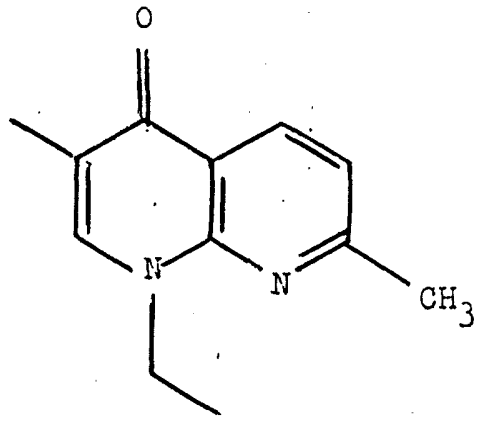
Při výhodném výběru chinolonylových, popřípadě azachinolonylových substituentů v poloze 3 znamená symbol Z skupinu R^{30}-C, ve které R^{30} znamená atom vodíku, atom chloru nebo fluoru, výhodně vodík nebo fluor.

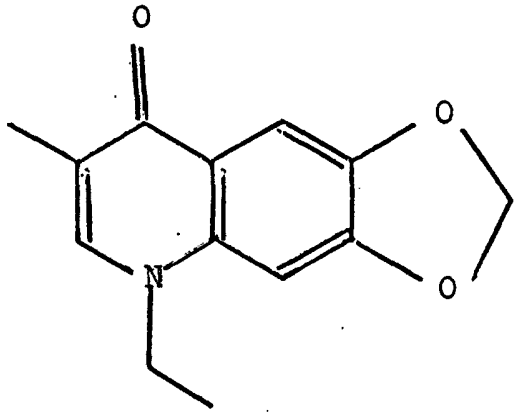
R^{31} znamená výhodně alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zvláště výhodně ethylovou skupinu, nebo halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména fluorethylovou skupinu, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, výhodně cyklopropylovou skupinu;

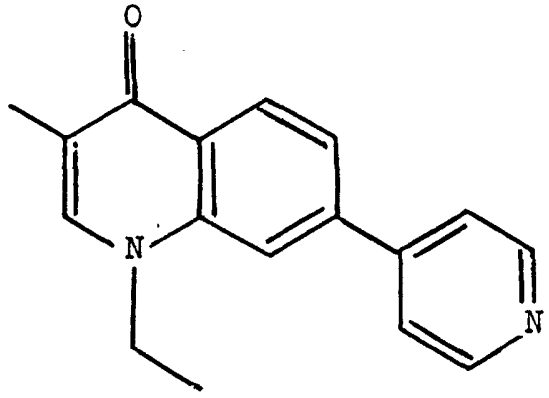
R^{32} znamená výhodně alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména methylovou skupinu, nebo piperazinylovou skupinu, která je na atomu dusíku v poloze 4 popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, výhodně methylovou skupinou;

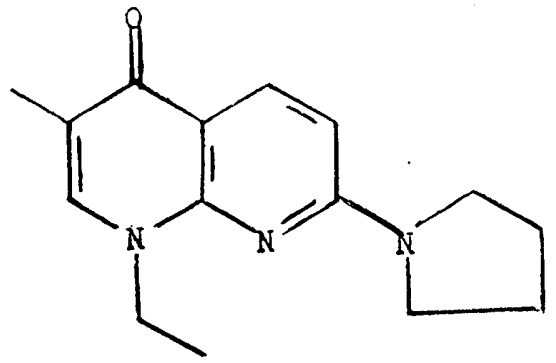
R^{33} znamená výhodně atom vodíku, chloru nebo fluoru, zejména atom vodíku nebo fluoru, zcela zvláště atom fluoru.

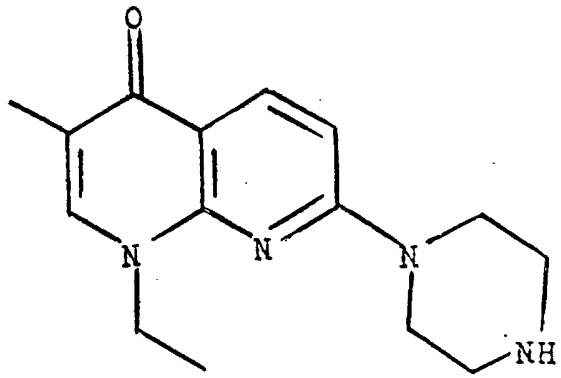
Chinolonylový, popřípadě azachinolonylový substituent v poloze 3 zahrnuje kromě jiného skupiny následujících vzorců:

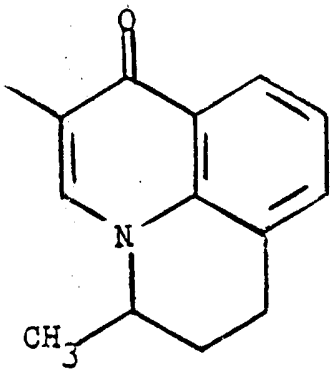

O
N
N
CH3

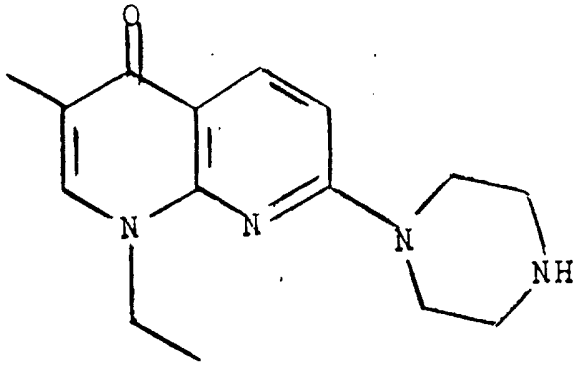

O
O
O
N

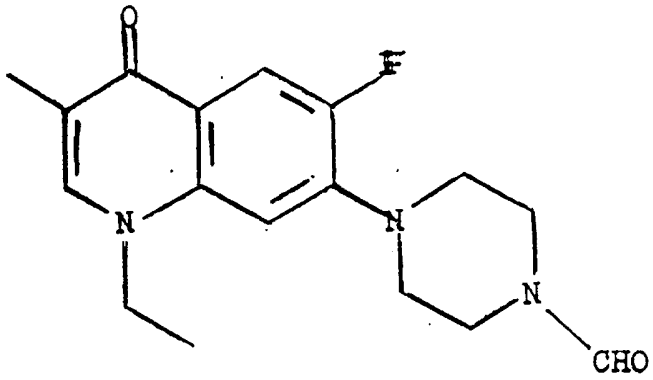

O
N
N

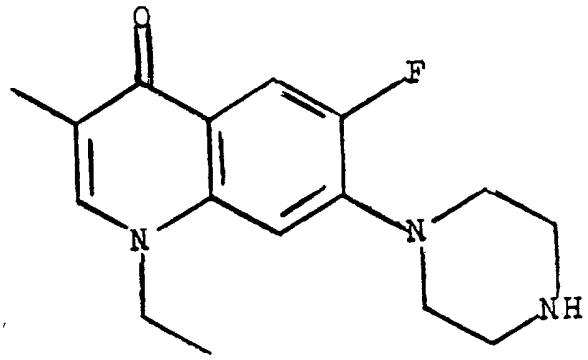


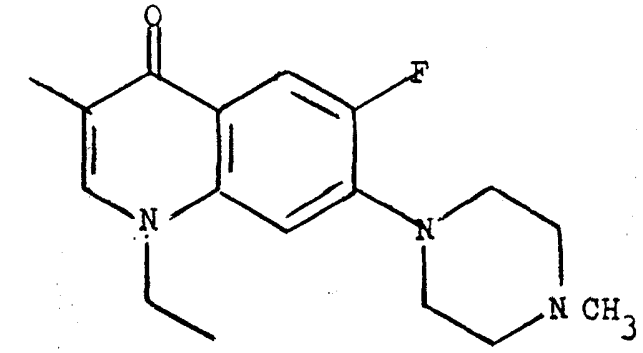


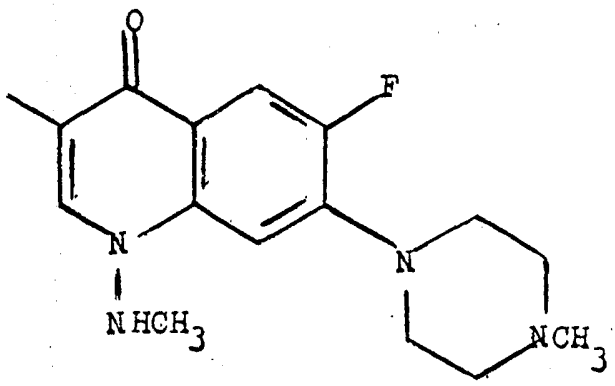


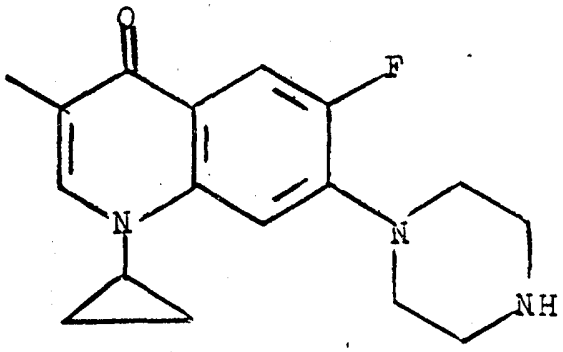

O
N
N
N
NH

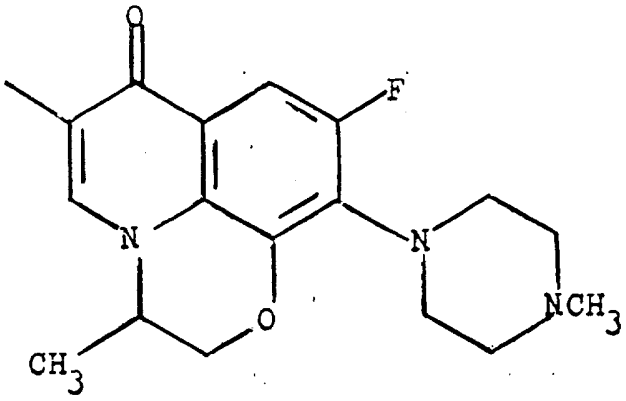

O
F
N
N
N
CHO

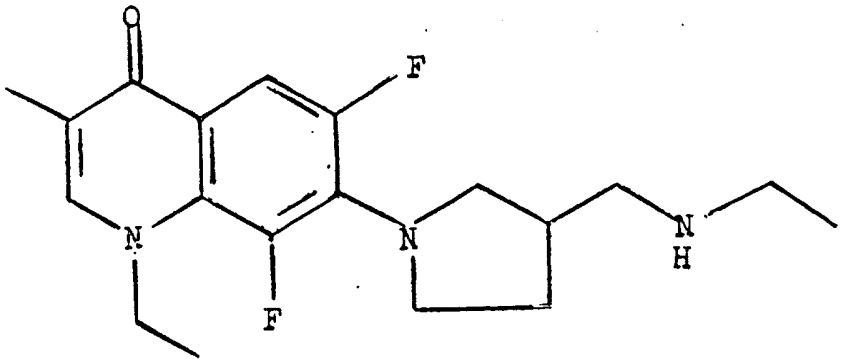

O
F
N
N
NH

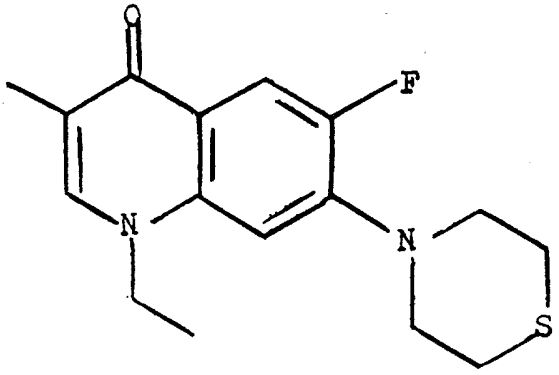


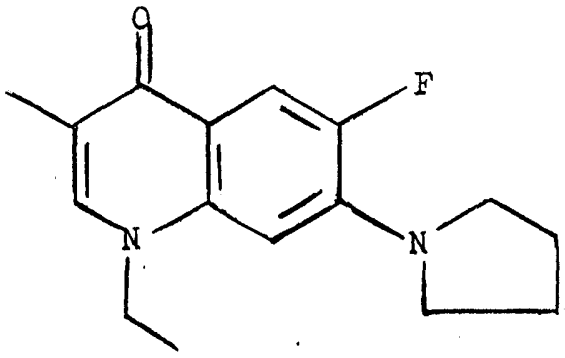


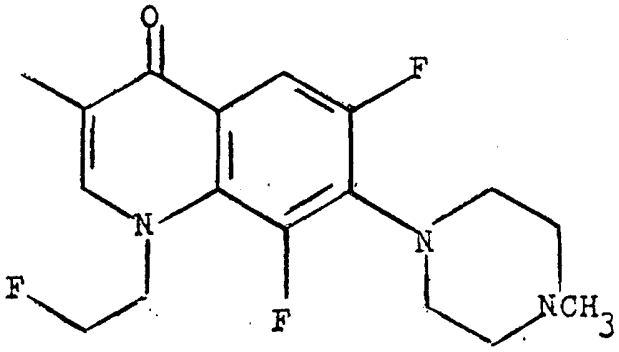


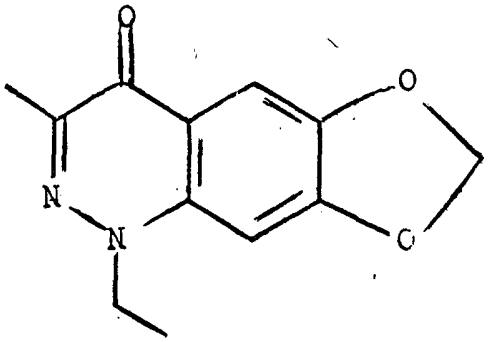


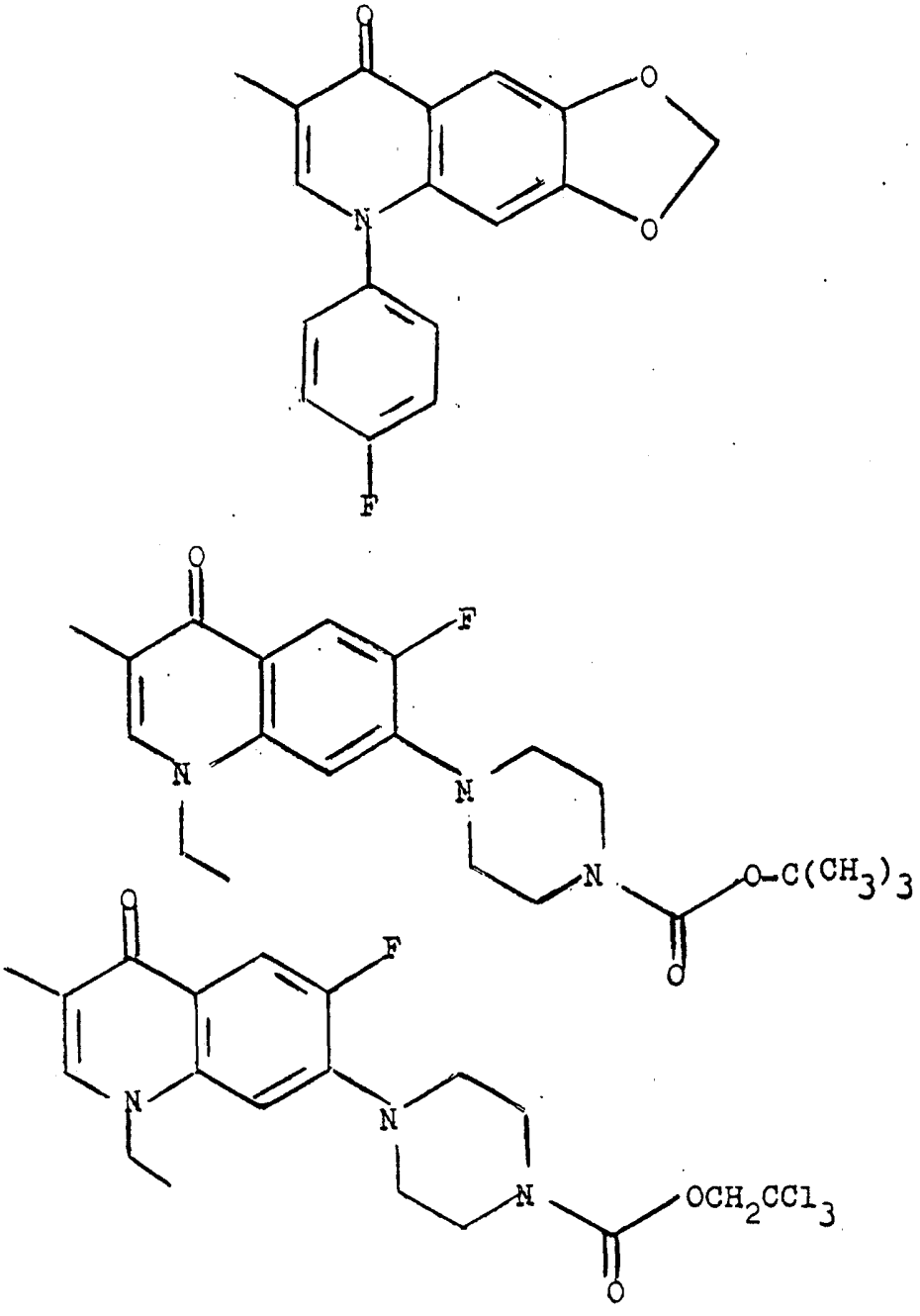


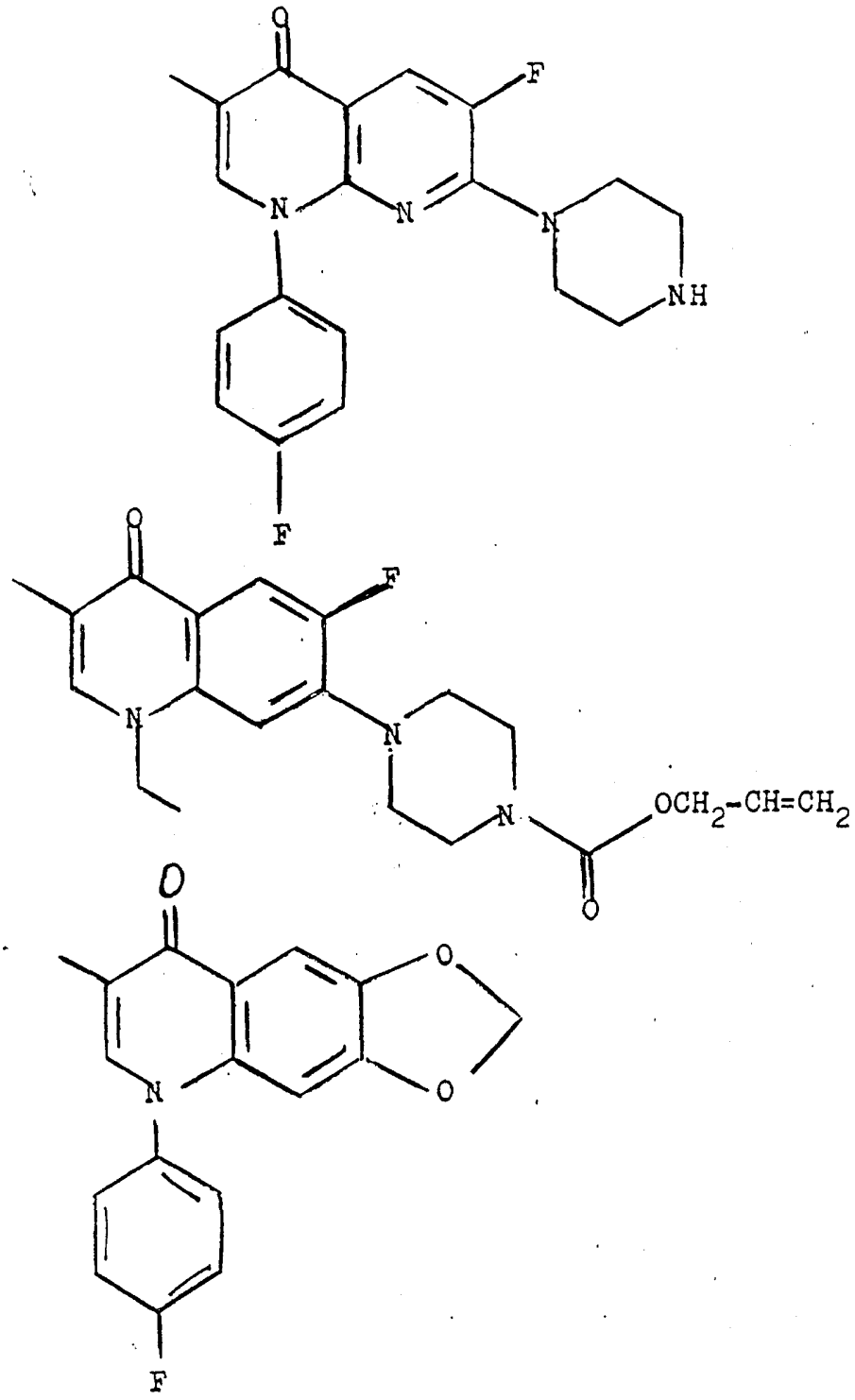


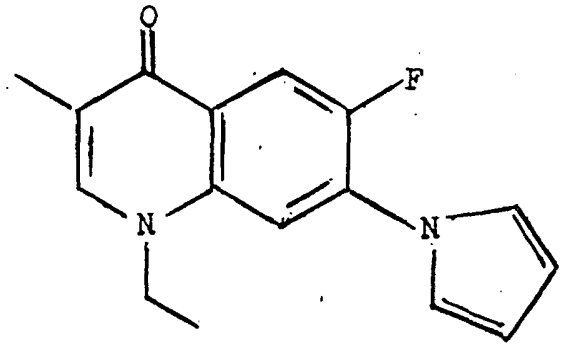

O
F
N
N

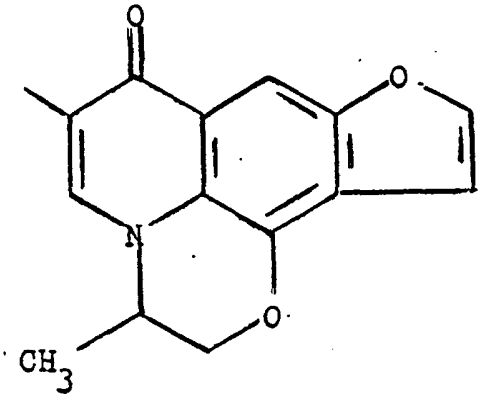

O
F
N
N
F
F
NCH3

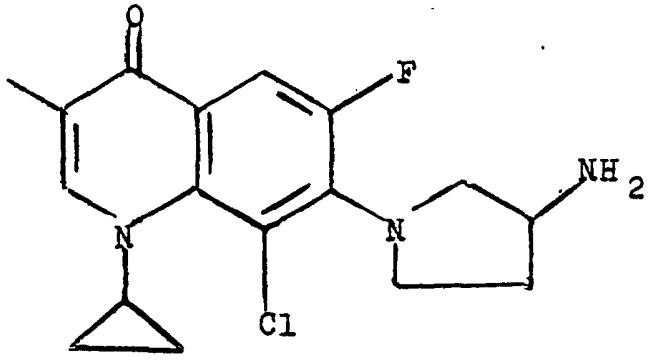

O
O
N
N
O



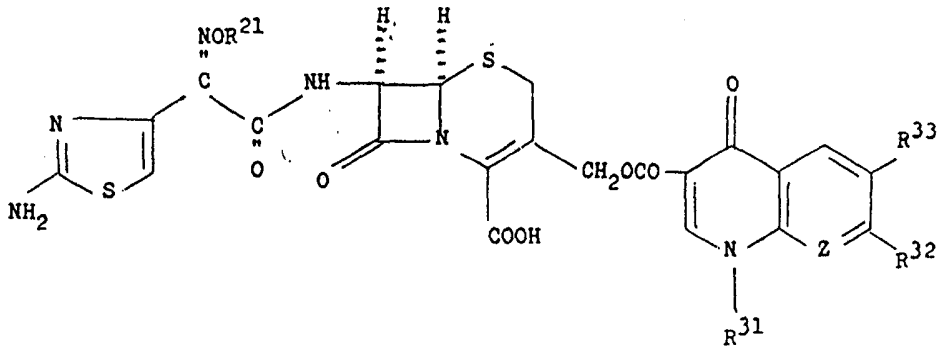

O
F
N
N
N
NH
F
O
F
N
N
N
OCH2-CH=CH2
O
O
O
N
O
F







Výhodnou skupinou sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Ib

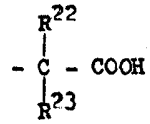


(Ib)

ve kterém

R^1 má shora uvedený význam a

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



kde

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

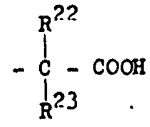
R^{22} a R^{23} znamenají společně s atomem uhlíku, na který jsou vázány, 3- až 7-členný karbocyklický kruh, například cyklopropylový kruh, cyklobutylový kruh nebo cyklopentylový kruh.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce Ib,

ve kterém

R^{20} znamená atom vodíku a

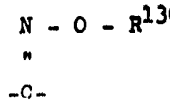
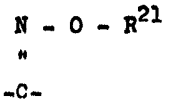
R^{21} znamená methylovou skupinu nebo skupinu vzorce



přičemž

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

Skupiny

 a 

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

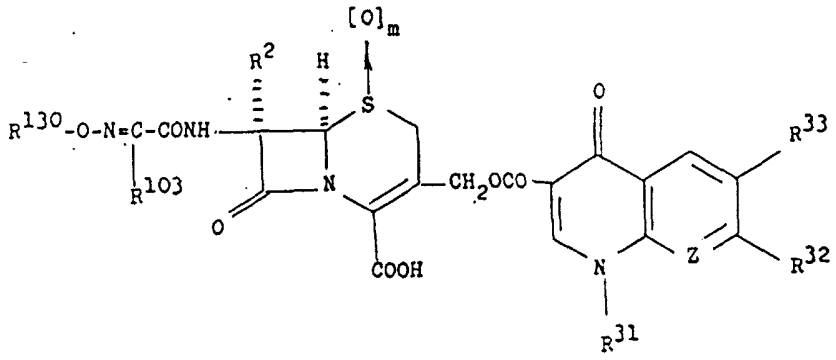
Snadno hydrolyzovatelnými estery sloučenin obecného vzorce I se rozumí sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jsou karboxyskupina, popřípadě karboxyskupiny přítomny ve formě snadno hydrolyzovatelné esterové skupiny. Jako příklady takových esterů, které mohou být obvyklého typu, lze uvést alkanoyloxyalkylestery, například acetoxymethylester, pivaloyloxymethylester, 1-acetoxyethylester a 1-pivaloyloxyethylester; dále alkoxykarbonyloxyalkylestery, například methoxykarbonyloxymethylester, 1-ethoxykarbonyloxyethylester a 1-isopropoxykarbonyloxyethylester; laktonylestery, jako například ftalidylester a thioftalidylester; alkoxymethylestery, jako například methoxymethylester a alkanoylaminomethylestery, například acetamidomethylester. Upotřebitelné jsou však také další estery, jako například benzylester a kyanmethylester. Alkylové části a alkoxylové části ve shora uvedených zbytcích obsahují 1 až 8 atomů uhlíku.

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

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

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

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby nových acylderivátů obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se odštěpí chránicí skupina aminoskupiny v substituentu R^{103} sloučeniny obecného vzorce VII



(VII)

ve kterém

m, R^2, R^{31}, R^{32}, R^{33} a R^{130} mají shora uvedený význam, a

R^{103} má význam uvedený pro R^{102}, přičemž však aminosubstituent je přítomen v chráněném stavu,

nebo esteru či soli takové sloučeniny, a získaná sloučenina se popřípadě izoluje ve formě soli, hydrátu nebo ve formě hydrátu soli.

Jako příklady zbytků vzorce

$$R^{130} - O - N = \underset{\displaystyle R^{103}}{\overset{\displaystyle |}{C}} - CO -$$

lze uvést:

2-[(2-chloracetamidothiazol-4-yl)]-2-[(p-nitrobenzyloxykarbonyl)methoxyimino]acetyl,

2-(2-chloracetamidothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl,

2-(5-chlor-2-chloracetamidothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl,

2-[2-(terc.butoxykarbonyl)isopropoxyimino]-2-(2-sulfoaminothiazol-4-yl)acetyl,

2-[2-(terc.butoxykarbonyl)isopropoxyimino]-2-(2-trifenylmethylaminothiazol-4-yl)acetyl,

2-(2-chloracetamidothiazol-4-yl)-2-isopropoxyiminoacetyl,

2-methoxyimino-2-(2-sulfoaminothiazol-4-yl)acetyl,

2-(2-mesylaminothiazol-4-yl)-2-isopropoxyiminoacetyl.

Odštěpení chránící skupiny aminoskupiny v substituentu R^{103} sloučeniny vzorce VII postupem podle vynálezu vede k odpovídajícím sloučeninám vzorce I s volnou aminoskupinou. Možnými chránicími skupinami aminoskupiny jsou takové skupiny, které se používají v chemii peptidů, například alkoxykarbonylové skupiny, jako například terc.butoxykarbonylová skupina atd., substituované alkoxykarbonylové skupiny, jako například trichlorethoxykarbonylová skupina atd., substituované aralkoxykarbonylové skupiny, například p-nitrobenzyloxykarbonylová skupina, aralkylové skupiny, například tritylová skupina nebo benzhydrylová skupina nebo halogenalkanoylové skupiny, jako například chloracetylová skupina, bromacetylová skupina, jodacetylová skupina nebo trifluoracetylová skupina.

Výhodnými chránicími skupinami aminoskupiny jsou terc. butoxykarbonylová skupina (t-BOC) a tritylová skupina.

Chránicí skupiny aminoskupiny jsou odštěpitelné například kyselou hydrolýzou (například terc.butoxykarbonylová skupina nebo tritylová skupina) nebo také hydrolýzou za bázických podmínek (například trifluoracetylová skupina). Chlor-, brom- a jodacetylové skupiny se mohou odštěpit působením thiomočoviny.

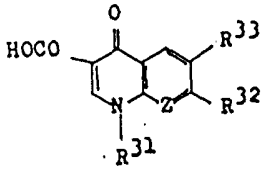
Chránicí skupiny odštěpitelné kyselou hydrolýzou se odstraňují výhodně pomocí nižší alkankarboxylové kyseliny, která může být popřípadě halogenována. Zejména se používá mravenčí kyseliny nebo trifluoroctové kyseliny. Teplota, při které se pracuje, je představována zpravidla teplotou místnosti, i když se mohou používat také mírně zvýše-

né, popřípadě mírně snížené teploty než je teplota místnosti, například teploty v rozsahu od asi 0 °C do +40 °C. Alkalicky odštěpitelné chránicí skupiny se hydrolyzují obecně zředěným vodným hydroxidem při teplotě 0 °C až +30 °C. Chloracetylová skupina, bromacetylová skupina a jodacetylová skupina, kteréžto skupiny se používají jako chránicí skupiny, se mohou odštěpovat působením thiomočoviny v kyselém, neutrálním nebo alkalickém prostředí při teplotě asi 0 °C až +30 °C.

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

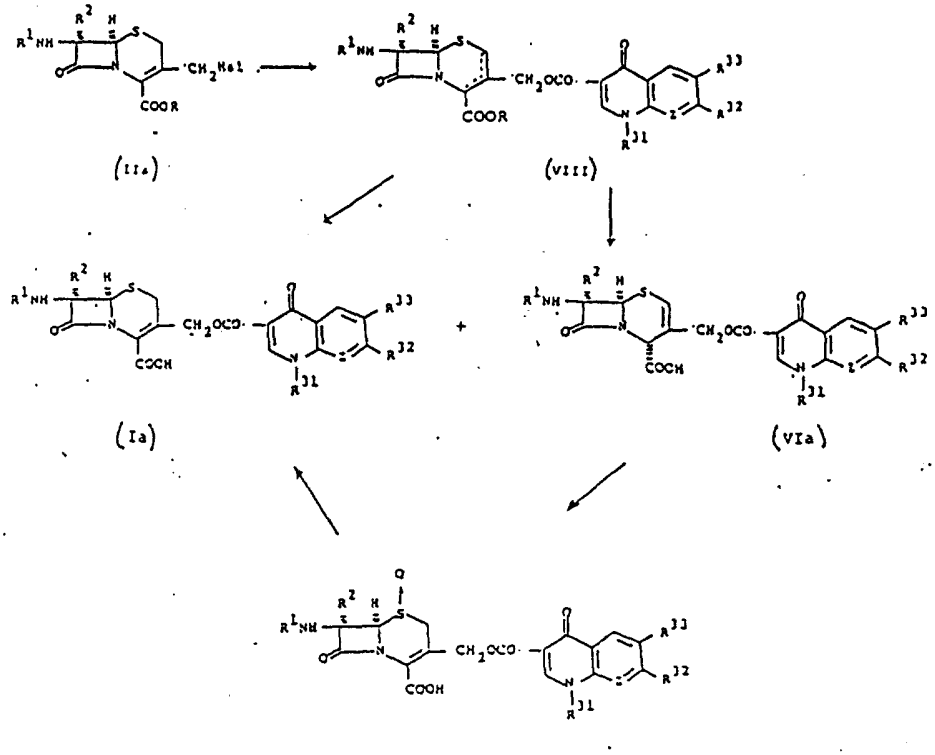
Výroba hydrátů se provádí většinou automaticky v důsledku výrobního způsobu nebo jako důsledek hygroskopických vlastností zprvu bezvodého produktu. Při záměrné výrobě hydrátu se může také zcela nebo částečně bezvodý produkt (karboxylová kyselina vzorce I nebo některá ze solí této kyseliny) vystavit vlhké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

Následující reakční schéma I objasňuje způsob výroby sloučenin podle vynálezu:



(III)

Schéma I



(V)

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

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

Objasnění schématu I:

IIa ⟶ VIII

Sloučenina vzorce IIa je známou sloučeninou nebo se dá získat analogickým způsobem (srov. například americké patentové spisy č. 4 406 899 a 4 266 049). Tato sloučenina se uvádí v reakci se solí zvoleného chinolonu vzorce III, výhodně v rozpouštědle, které neobsahuje hydroxylové skupiny, jako například v dimethylformamidu, methylenchloridu nebo N,N'-dimethylacetamidu. Vhodnými solemi karboxylové kyseliny obecného vzorce III jsou například soli sodné, draselné, cesné, terc.butylamoniové nebo tetramethylamoniové. Symbol Hal v obecném vzorci II znamená atom halogenu zejména atom bromu nebo jodu. Tato reakce se provádí výhodně při teplotě asi 0 až 80 °C, zejména při teplotě místnosti.

VIII ⟶ Ia nebo VIa

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

Chránicími skupinami esterové skupiny R jsou výhodně takové, které se přemění za mírných podmínek na volnou karboxylovou skupinu, například terc. butylová skupina, p-nitrobenzylová skupina, benzhydrylová skupina, allylová skupina atd. Používat se mohou také shora již uvedené, snadno hydrolyzovatelné estery. Chránicí skupiny esterové skupiny se odštěpují například následujícím způsobem: p-nitrobenzylová skupina hydrolýzou v přítomnosti sirníku sodného při teplotě 0 °C (nebo nižší) až při teplotě místnosti v rozpouštědle, jako například v dimethylformamidu (výhodně ve vodném dimethylformamidu); terc.butylová skupina reakcí s trifluoroctovou kyselinou v přítomnosti anisolu při teplotě asi 0 °C až do teploty místnosti, s nebo bez přídavného rozpouštědla, jako například methylenchloridu; allylová skupina transallylací katalysovanou paladiem- (0) za přítomnosti sodné nebo draselné soli 2-ethylkapronové kyseliny (srov. například J. Org. Chem. 1982, 47, 587).

VIa ⟶ V

Pokud se dvojná vazba isomerizuje za vzniku △3-isomeru, oxiduje se takto získaná sloučenina vzorce VIa. Tato oxidace se provádí působením organického nebo anorganického oxidačního činidla. Jako oxidační činidla slouží různé sloučeniny, které snadno odevzdávají kyslík, jako například organické peroxidy, například monosubstituované

organické peroxidy, jako alkylhydroperoxidy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkanoylhydroperoxidy, jako terc.butylhydroperoxid, permravenčí kyselina nebo peroctová kyselina; jakož i fenylsubstituované deriváty těchto hydroperoxidů, jako kumenhydroperoxid nebo perbenzoová kyselina. Fenylová skupina jako substituent může obsahovat popřípadě další substituenty, jako například alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo také atom halogenu nebo karboxylovou skupinu, takže se pak může jednat například o 4-methylperbenzoovou kyselinu, 4-methoxyperbenzoovou kyselinu, 3-chlorperbenzoovou kyselinu nebo o monoperftalovou kyselinu. Jako oxidační činidla se mohou používat také různá anorganická oxidační činidla, jako například peroxid vodíku, ozon, manganistany, jako manganistan draselný nebo manganistan sodný, chlornany, jako chlornan sodný, chlornan draselný nebo chlornan amonný, peroxymonosírová kyselina a peroxidisírová kyselina. Výhodně se používá 3-chlorperbenzoové kyseliny. Oxidace se provádí výhodně v inertním rozpouštědle, například v aprotickém inertním rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, dioxanu, methylenchloridu, chloroformu, ethylacetátu nebo acetonu, nebo v protickém rozpouštědle, jako ve vodě, v nižším alkanolu, například v methanolu nebo ethanolu, nebo v nižší, popřípadě halogenované alkankarboxylové kyselině, například v mravenčí kyselině, octové kyselině nebo trifluoroctové kyselině. Reakční teplota se pohybuje zejména v rozsahu od -20 °C do +50 °C.

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

V ⟶ Ia

Takto získaná sloučenina vzorce V je sama reakčním produktem spadajícím pod obecný vzorec I. Může se však na konečný produkt vzorce Ia redukovat, například působením chloridu fosforitého v dimethylformamidu nebo působením anhydridu trifluoroctové kyseliny v přítomnosti jodidu sodného ve směsi acetonu a methylenchloridu. Teplota při této reakci se pohybuje výhodně při asi 0 až -20 °C, zejména při 0 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I se skupinami

$$-C(=N-O-R^{130})- \quad \text{nebo} \quad -C(=N-O-R^{21})-$$

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

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

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

Sloučenina C: sodná sůl [6R-(6α,7β)(Z)]-[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]-amino]-3-[[[(1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-nafthyridin-3-yl)karbonyl]oxy]-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4,2,0]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

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

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

T a b u l k a

Minimální inhibiční koncentrace in vitro (/ug/ml)

mikroorganismus	C	D	I
E. coli 48	0,5	0,25	0,5
K. pneumonise A	0,5	0,25	0,5
E. cloacae 9570A	2	1	2
E. cloacae 948-1	8	1	4
E. cloacae 2367-2	16	2	4
E. cloacae 7099	8	0,5	2
E. cloacae 214	8	0,5	4
P. vulgaris ATCC 6380	0,25	0,063	0,5
P. mirabilis 190	0,16	0,008	0,031
S. marcescens SM	1	0,5	1
P. seruginosa Stone 130	128	16	8
P. aeruginosa 503-56	128	32	32
S. aureus Smith	2	2	0,25
S. aureus 95	8	4	0,5

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

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

Následující příklady vynález blíže objasňují, avšak jeho rozsah v žádném směru neomezují.

P ř í k l a d 1

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

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

P ř í k l a d 2

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

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

Příklad 3

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

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

Příklad 4

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

Suspenze 0,31 mmol reakčního produktu z příkladu 2 v 0,66 ml anisolu se ochladí v atmosféře dusíku na teplotu 0 °C a k takto ochlazené suspenzi se přidá 3,3 ml trifluoroctové kyseliny. Takto získaný roztok se udržuje 18 hodin na teplotě 0 °C a potom se odpaří za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Po přidání methylenchloridu se odpaření za sníženého tlaku opakuje. Odparek se rozetře s ethylacetátem, a tím se podle možnosti před převedením na sodnou sůl získá pevná látka. Nemá-li se získat pevná látka, převede se zbytek přímo na sodnou sůl.
V obou případech se pevná látka, popřípadě získaný olej rozpustí v 9 ml methylenchloridu, načež se přidá po kapkách k takto vyrobenému roztoku v methylenchloridu při teplotě 0 až 3 °C vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, který obsahuje dostatečné množství hydrogenuhličitanu sodného k tomu, aby se dosáhlo konečné hodnoty pH 7,2 až 7,4. Vodná fáze se vysuší vymrazením a potom se čistí metodou vysoce účinné kapalinové chromatografie za použití kolony s reversní fází a za použití směsi vody a methanolu s methanolovým gradientem (0 až 100 % methanolu, 20 minut) jako elučního činidla.

Po odpaření a vysušení vymrazením se získá reakční produkt s následujícími charakteristickými hodnotami:

IČ spektrum (technika KBr):
3405, 3300, 3200, 1766, 1716, 1681, 1617, 1537 cm^{-1}.

Příklad 5

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

Sloučenina uvedená v názvu se získá podle postupu, který je popsán v příkladu 4, avšak za použití reakčního produktu z příkladu 3.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

IČ spektrum (technika KBr):
3400 - 3200, 1767, 1715, 1685, 1635, 1616, 1533 cm^{-1}.

Hmotnostní spektrum:
m/z 679 (M^+ + H), 701 (M^+ + Na).

Příklad 6

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

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

Příklad 7

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

Sloučenina uvedená v názvu se získá postupem popsaným v příkladu 4, avšak za použití reakčního produktu z příkladu 6.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

IČ spektrum (technika KBr):
3420, 1765, 1712, 1622 cm^{-1}.

Hmotové spektrum:
m/z 764 (M^+ + H).

Příklad 8

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

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

Příklad 9

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

Sloučenina uvedená v názvu se získá postupem popsaným v příkladu 4, avšak za použití reakčního produktu z příkladu 8.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

IČ spektrum (technika KBr):
3455, 3430, 1768, 1682, 1630 cm^{-1}.

Hmotové spektrum:
m/z 722 (M^+ + H).

P ř í k l a d 10

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

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

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

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

IČ spektrum (technika KBr):
3410, 1768, 1715, 1682, 1622 cm^{-1}.

Hmotové spektrum:
m/z 754 (M^+ + H).

P ř í k l a d 11

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

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

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

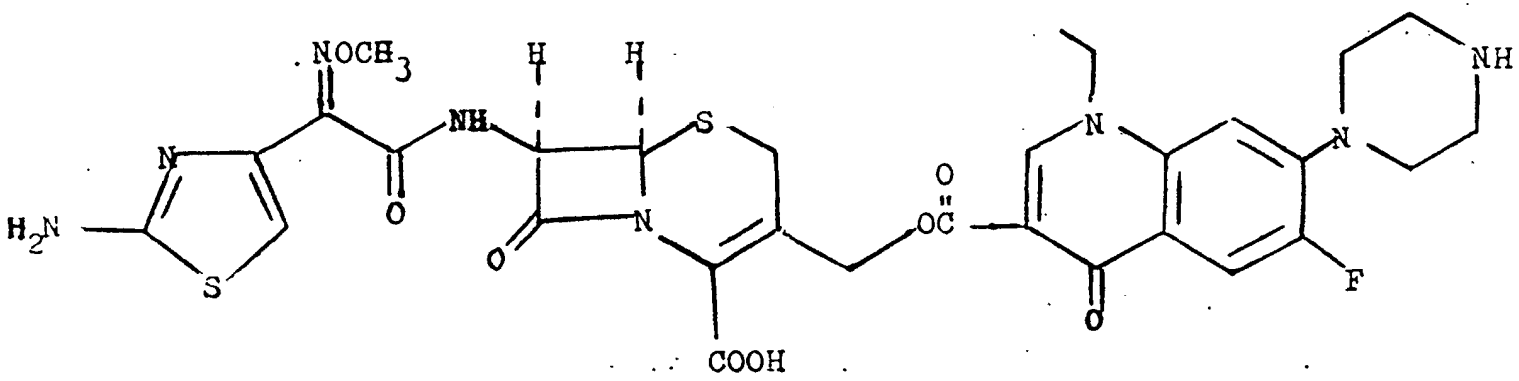
Roztok 2,30 g tohoto 1,1-dimethylethylesteru ve 25 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C smísí s přídavkem 2 ml anisolu, 0,2 ml 1,2-ethandithiolu a 25 ml trifluoroctové kyseliny. Směs se míchá 3,5 hodiny při teplotě 0 °C a potom se odpaří při teplotě 0 °C za sníženého tlaku. Ke zbytku po odpaření se přidá methylenchlorid a odpařování se opakuje. Ke zbytku se přidá 5 ml studeného ethylacetátu a potom 25 ml etheru, přičemž se vyloučí pevná látka. Po filtraci, promytí etherem a po vysušení na vzduchu se získá nahnědlá pevná látka. Tato pevná látka se rozpustí ve 100 ml směsi methanolu s chloroformu v poměru 1 : 4 a za chlazení ledem se potom přidá 100 ml vody a 35 ml 5 % vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného až k úpravě hodnoty pH na 7,8. Pryskyřice, která se přitom vyloučí, se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu a k získanému roztoku se přidá 20 ml chloroformu a potom voda a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného až k úpravě hodnoty pH na 7,8. Spojené vodné extrakty, které obsahují reakční produkt, se promyjí chloroformem a čistí se chromatogramováním s reverzní fází C_{18} pomocí gradientu voda/acetonitril jako rozpouštědla.
Frakce, které obsahují reakční produkt, se odpaří za sníženého tlaku a vysuší se vymrazením, přičemž se získá sloučenina uvedená v názvu.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

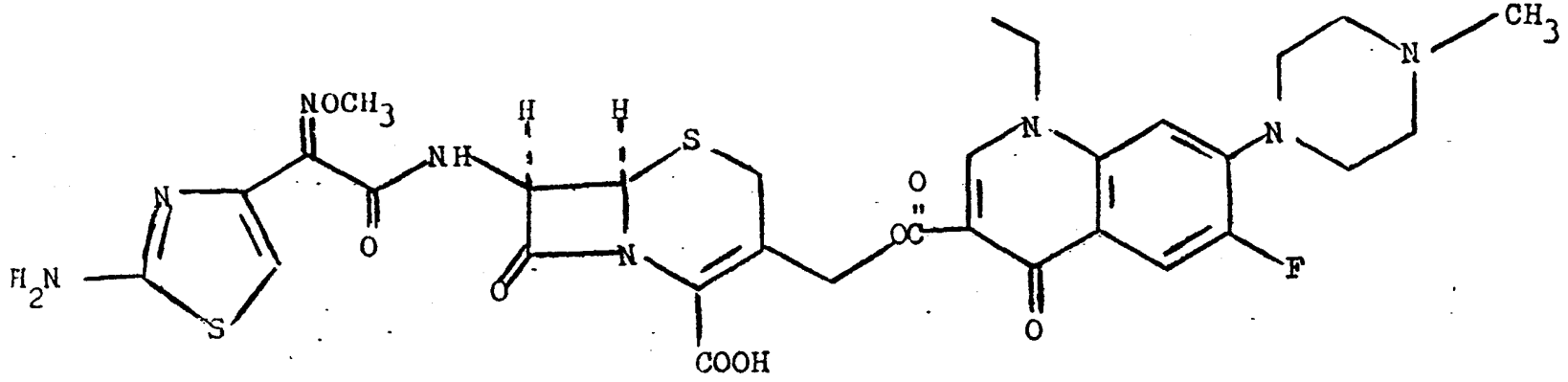
Hmotové spektrum:
m/z 787 ($M^+ + H$).

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

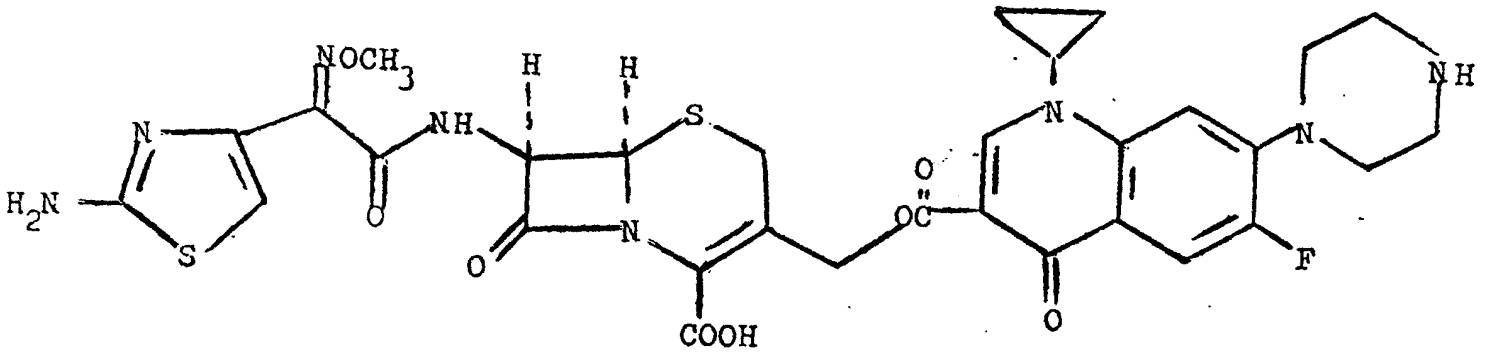
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-
-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]-
oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



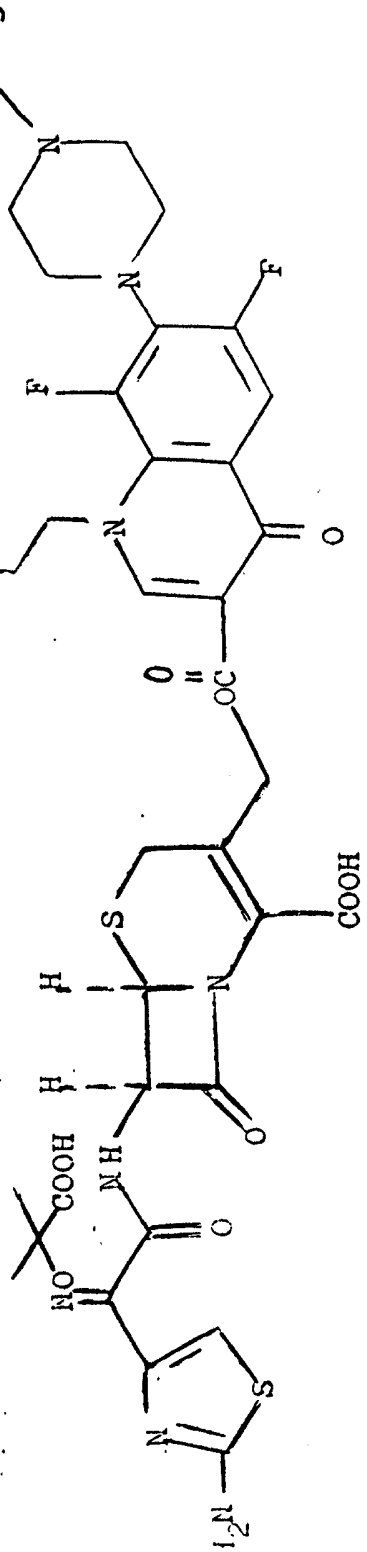
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-
-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-
-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-kar-
boxylová kyselina



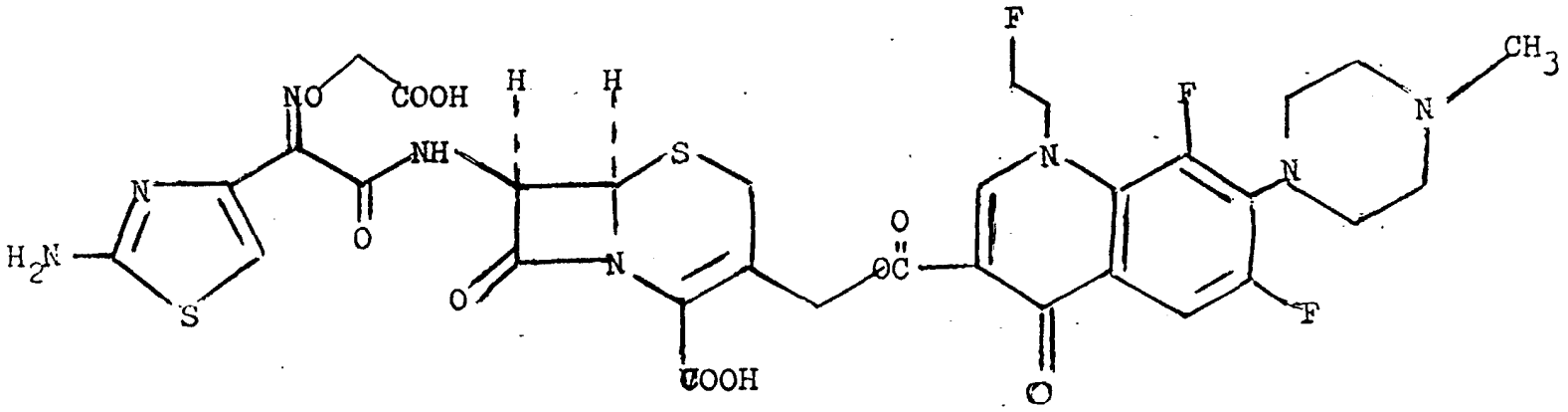
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[[1--cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)chinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-karboxylová kyselina



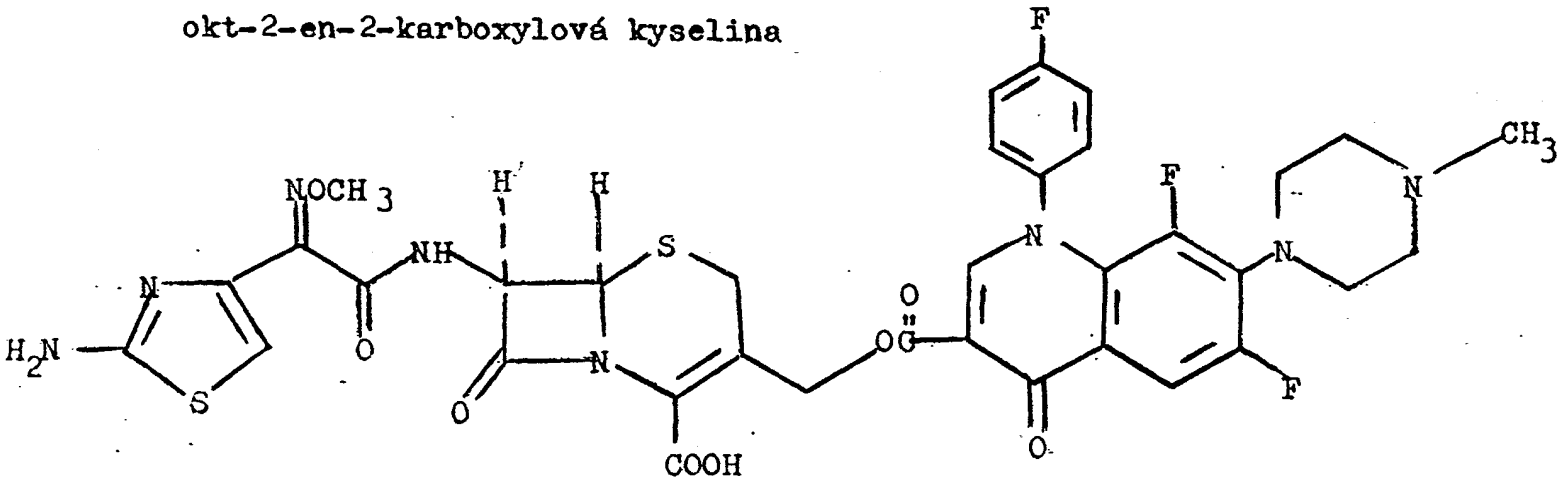
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[2-amino-4-thiazolyl][[(1-karboxy-1-methyl)-ethoxy]imino]acetyl]amino]-3-[[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]-karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



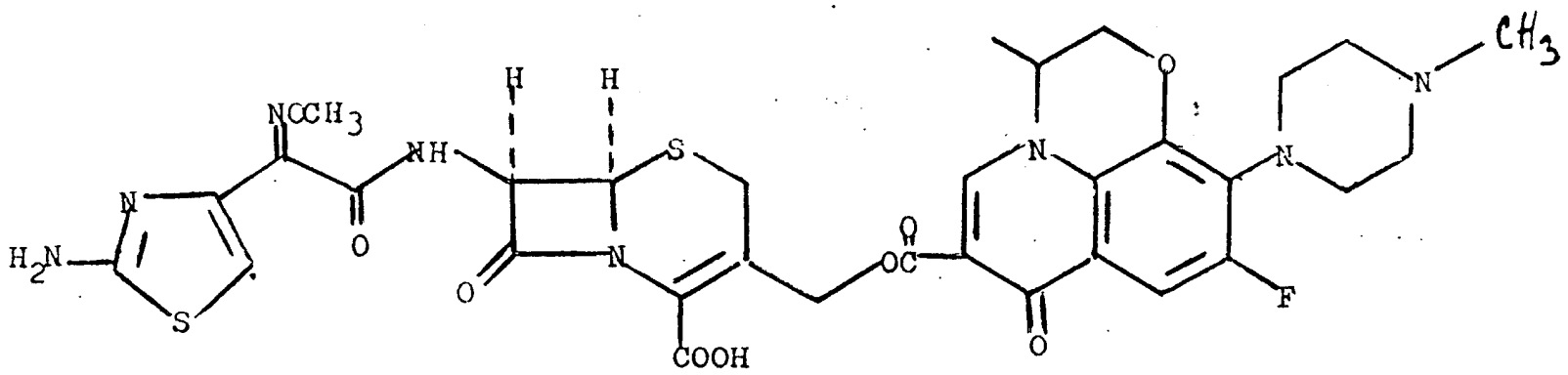
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(karboxymethoxy)imino]-acetyl]amino]-3-[[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



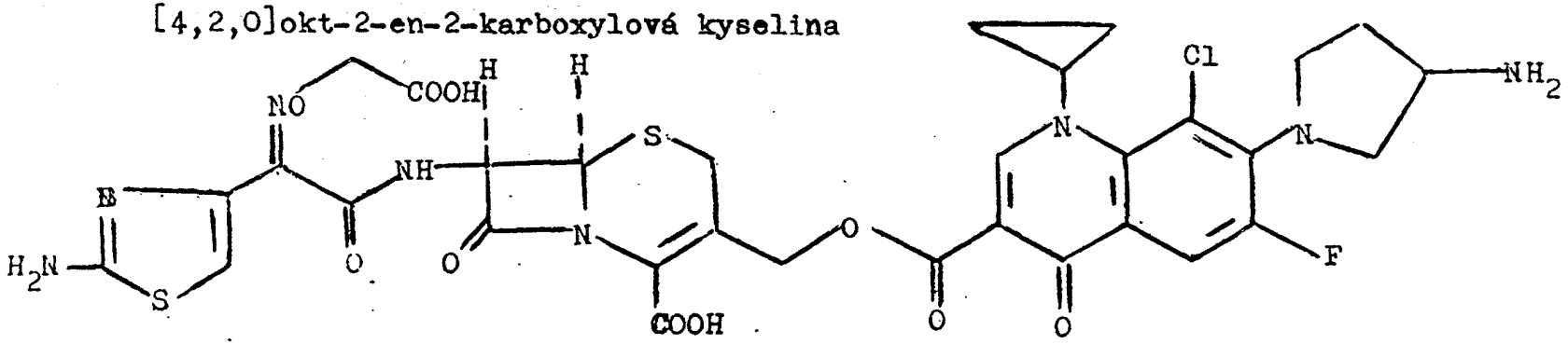
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-
-[[[[6,8-difluor-1-(4-fluorfenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-
-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]-
okt-2-en-2-karboxylová kyselina



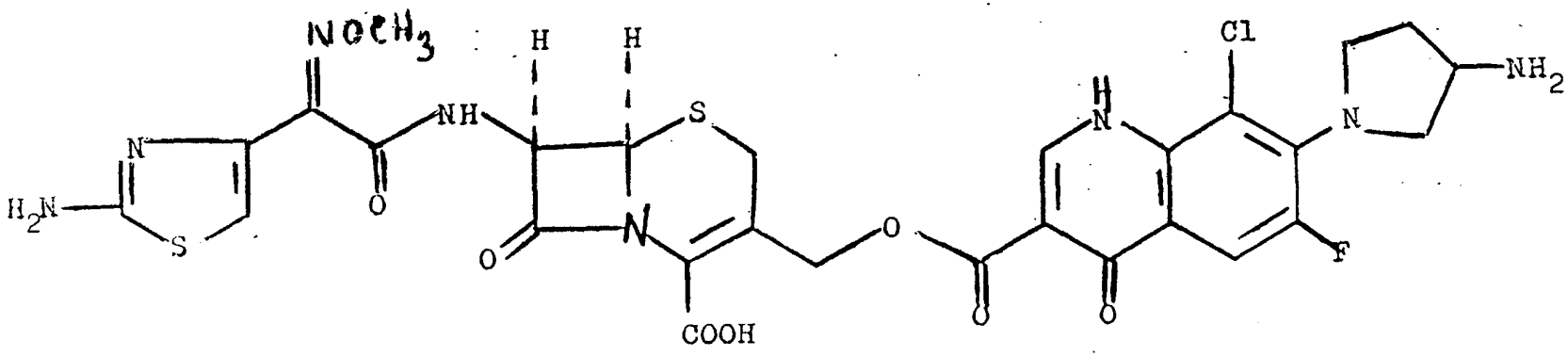
[6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[[9--fluor-3,7-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2H-pyrido[1,2,3-de]--1,4-benzoxazin-6-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2--en-2-karboxylová kyselina



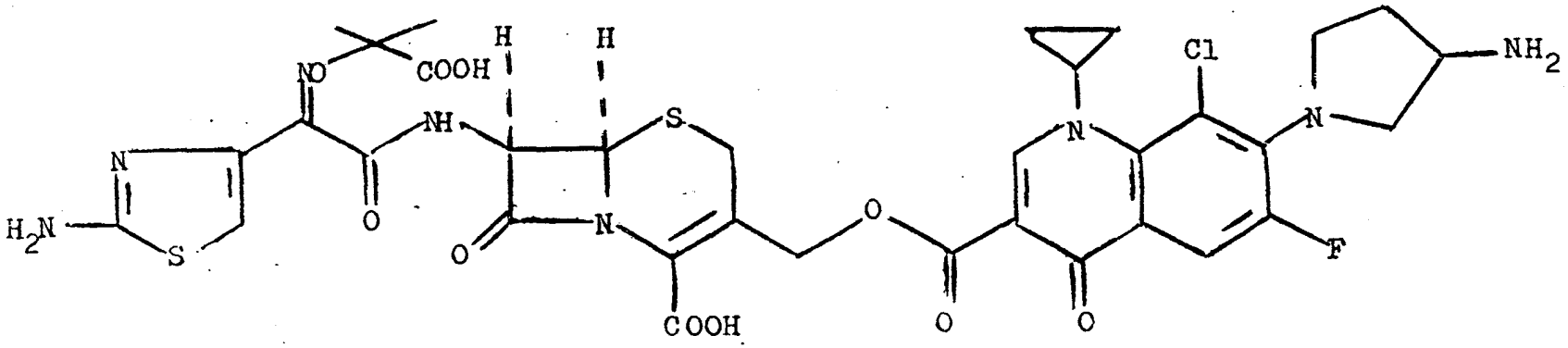
[6R-[6α,7β(Z)]]-3-[[[[7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chlor-1-cyklopropyl-6--fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-7-[[(2-amino-4--thiazolyl)[(karboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



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



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



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

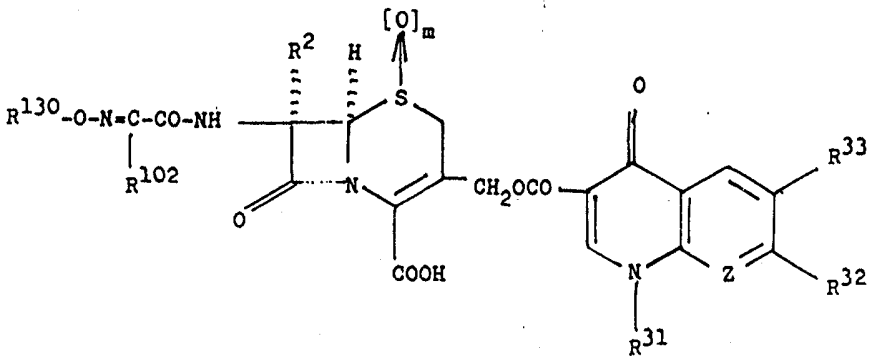
Příklad A

Příprava suchých ampulí pro intramuskulární aplikaci:

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

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových acylderivátů obecného vzorce I



(I)

ve kterém

m znamená číslo 0, 1 nebo 2,

R^2 znamená atom vodíku, alkoxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkanoylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R^{31} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo halogenfenylovou skupinu,

Z znamená skupinu R^{30}-C nebo atom dusíku, přičemž

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

R^{30} a R^{31} znamenají společně alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkylenmonooxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkylendioxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

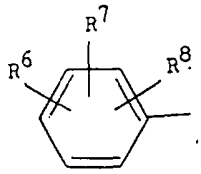
R^{32} znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku nebo formylovou skupinou substituovaný 5- nebo 6-členný N-heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje atom kyslíku nebo přídavný atom dusíku,

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

R^{32} a R^{33} znamenají společně alkylendioxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^{102} znamená aminoskupinou substituovaný 5-, 6- nebo 7-členný heterocyklický kruh s 1, 2, 3 nebo 4 atomy dusíku, kyslíku nebo/a síry a

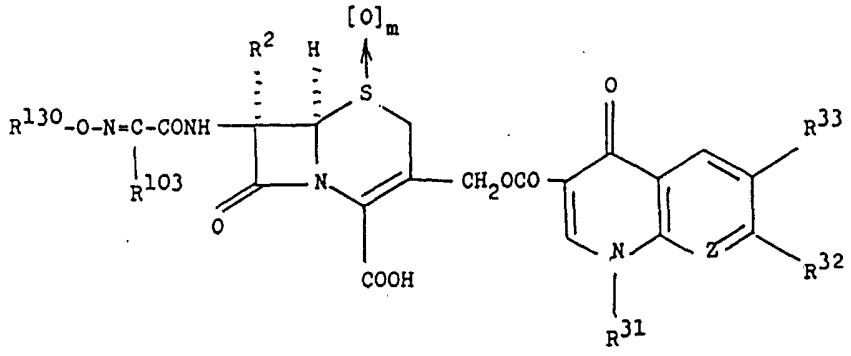
R^{130} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, karboxycykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která je substituována jedním nebo několika substituenty zvolenými ze skupiny tvořené atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, aromatickou skupinou obecného vzorce



kde

R^6, R^7 a R^8 znamenají vodík, atom halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminomethylovou skupinu,

dále karboxyskupinou, karboxyskupinou ve formě solí, alkanoylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 9 atomy uhlíku, fenylmethoxykarbonylovou skupinou, difenylmethoxykarbonylovou skupinou, hydroxy(alkoxy)fosfinylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části, dihydroxyfosfinylovou skupinou, hydroxy(fenylmethoxy)fosfinylovou skupinou nebo/a di(alkoxy)fosfinylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylových částech,
jakož i farmaceuticky přijatelných snadno hydrolyzovatelných esterů a solí těchto sloučenin a hydrátů sloučenin vzorce I, popřípadě hydrátů jejich solí, vyznačující se tím, že se odštěpí chránicí skupina aminoskupiny v substituentu R^{103} sloučeniny obecného vzorce VII



(VII)

ve kterém

m, R^2, R^{31}, R^{32}, R^{33} a R^{130} mají shora uvedený význam, a

R^{103} má význam uvedený pro R^{102}, přičemž však aminosubstituent je přítomen v chráněném stavu,

nebo esteru či soli takové sloučeniny, a získaná sloučenina se popřípadě izoluje ve formě farmaceuticky přijatelného esteru soli, hydrátu nebo ve formě hydrátu soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém m znamená číslo 0, R^2 znamená atom vodíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

Z znamená skupinu R^{30}-C,

přičemž

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

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

R^{32} znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, piperazinylovou skupinu nebo alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou piperazinylovou skupinu a

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

a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1 nebo 2.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

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

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

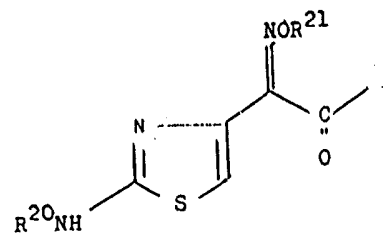
R^{32} znamená piperazinylovou skupinu nebo 4-methylpiperazinylovou skupinu a

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

a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 3.

5. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

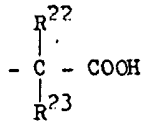
R^{130}-O-N=CR^{102}-CO- znamená acylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém

R^{20} znamená atom vodíku nebo chránicí skupinu aminoskupiny a

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



kde

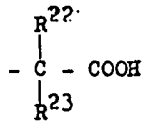
R^{22} a R^{23} znamenají vodík, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo společně s atomem uhlíku, na který jsou vázány, představují 3- až 7-členný karbocyklický kruh,

a ostatní substituenty mají význam uvedený v některém z bodů 1 až 4.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin definovaných v bodu 5, přičemž

R^{20} znamená atom vodíku a

R^{21} znamená methylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce

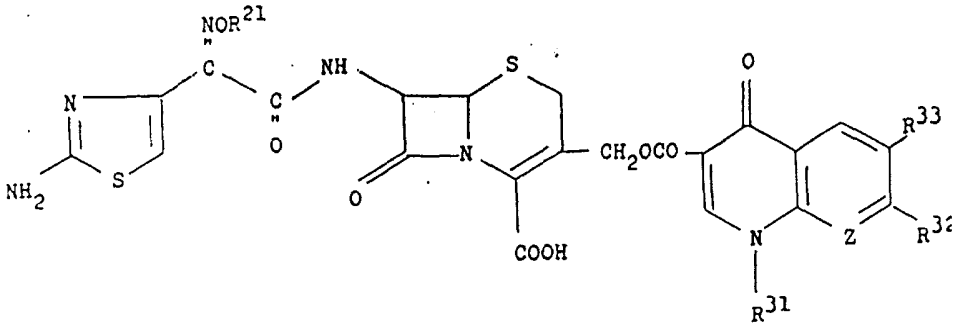


kde

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

a ostatní substituenty mají význam definovaný v bodě 5.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin obecného vzorce



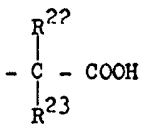
ve kterém

R^{21} má význam uvedený v bodě 5 a

Z, R^{31}, R^{32} a R^{33} mají význam uvedený v bodě 1.

8. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 7, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R^{21} znamená methylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



kde

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

Z znamená skupinu R^{30}-C,

kde

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

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

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

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

a ostatní substituenty mají význam uvedený v některém z bodů 1 až 7.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin obecného vzorce uvedeného v bodě 8, ve kterém

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

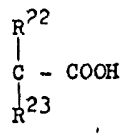
R^{31} znamená ethylovou skupinu, fluorethylovou skupinu nebo cyklopropylovou skupinu,

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

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

10. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin obecného vzorce ve formě [6R-(6α,7β)(Z)]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl)-(R^{21}-oximino)acetyl]amino]-3-[[[[6-R^{33},8-R^{30},1-R^{31}-1,4-dihydro-7-(4-R^{34}-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolinyl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]-

-okt-2-en-2-karboxylových kyselin a jejich solí a hydrátů těchto karboxylových kyselin a hydrátů solí, ve kterých R^{33} a R^{30} znamenají atom vodíku nebo atom halogenu, R^{31} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo 2-halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, R^{34} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku a R^{21} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



ve kterém

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

11. Způsob podle bodu 10, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin definovaných v bodě 10, přičemž R^{21} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 10.

12. Způsob podle bodu 11, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin definovaných v bodě 11, přičemž R^{33} a R^{30} znamenají atomy vodíku nebo fluoru, R^{31} znamená ethylovou skupinu nebo 2-fluorethylovou skupinu a R^{34} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 11.

13. Způsob podle bodu 12, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin definovaných v bodě 12, přičemž R^{33} a R^{30} znamenají fluor a R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 12.

14. Způsob podle bodu 11, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin definovaných v bodě 11, přičemž R^{33} znamená atom fluoru, R^{30} znamená atom vodíku, R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu a R^{34} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 11.

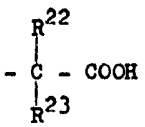
15. Způsob podle bodu 11, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin definovaných v bodě 11, přičemž R^{33} znamená atom fluoru, R^{30} znamená atom vodíku, R^{31} znamená ethylovou skupinu a R^{34} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 11.

16. Způsob podle bodu 11, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin definovaných v bodě 11, přičemž R^{33} znamená atom fluoru, R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu, R^{30} znamená atom vodíku a R^{34} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 11.

17. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 16, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin definovaných v bodech 1 až 16, ve kterých skupiny obecných vzorců

jsou přítomny v syn-isomerní formě nebo ve formě směsí, ve kterých převažuje syn-isomerní forma, a ostatní substituenty mají význam uvedený v jednom z bodů 1 až 16.

18. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin obecného vzorce I ve formě [6R-(6α,7β)(Z)]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl)(R^{21}-oxyimino)acetyl]amino]-3-[[[[6-R^{33},8-R^{30}-1,4-dihydro-7-(4-R^{34}-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolinyl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]-okt-2-en-2-karboxylových kyselin a jejich solí a hydrátů těchto karboxylových kyselin a solí, ve kterých R^{33} a R^{30} znamenají atom vodíku nebo atom halogenu, R^{31} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo 2-halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, R^{34} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, R^{21} znamená skupinu obecného vzorce



kde

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

19. Způsob podle bodu 18, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin definovaných v bodě 18, přičemž R^{22} a R^{23} znamenají oba methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 18.

20. Způsob podle bodu 19, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin definovaných v bodě 19, přičemž R^{33} a R^{30} znamenají atom vodíku nebo fluoru, R^{31} znamená ethylovou skupinu nebo 2-fluorethylovou skupinu a R^{34} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 19.

21. Způsob podle bodu 20, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin definovaných v bodě 20, přičemž R^{33} a R^{30} znamenají atom fluoru a R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam definovaný v bodě 20.

22. Způsob podle bodu 19, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin definovaných v bodě 19, přičemž R^{33} znamená atom fluoru, R^{30} znamená atom vodíku, R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu a R^{34} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam definovaný v bodě 19.

23. Způsob podle bodu 19, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin definovaných v bodě 19, přičemž R^{33} znamená atom fluoru, R^{30} znamená atom vodíku, R^{31} znamená ethylovou skupinu a R^{34} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam definovaný v bodě 19.

24. Způsob podle bodu 19, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku sloučenin definovaných v bodě 19, přičemž R^{33} znamená atom fluoru, R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu, R^{30} znamená atom vodíku a R^{34} znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 19.

25. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku [6R-(6α,7β)(7)]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[(1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naftyridin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i solí této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

26. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku [6R-(6α,7β)(Z)]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[-

-(5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]-chinolin-7-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo 4,?,0 okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i solí této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejich solí.

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

28. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku [6R-(6α,7β)(Z)]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]-karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i solí toto sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejich solí.

29. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku [6R-(6α,7β)(Z)]-7-[[(?-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-thiomorfolinyl]-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i solí toto sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejich solí.

30. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku [6R-(6α,7β)(Z)]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolinyl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,?,0]-okt-2-en-?-karboxylové kyseliny, jakož i solí toto sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejich solí.

31. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku [6R-(6α,7β)(Z)]-3-[[[[7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-7-[[(?-amino-4-thiazolyl)[(karboxymethoxy)-imino]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,?,0]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i solí této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejich solí.

32. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII nebo esteru či soli takové sloučeniny za vzniku [6R-(6α,7β)(Z)]-3-[[[[7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chlor-1-cyklopropyl-6--fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl)[(1-karboxy-1-methylethoxy)imino]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo--[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i solí toto sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

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