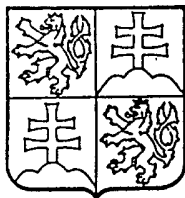


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU 270 245 K PATENTU

(21) PV 4244 - 88.M
(22) Přihlášeno 01 07 87
(30) Právo přednosti od 03 07 86
US (881 555)

(40) Zveřejněno 13 10 89
(45) Vydáno 19 03 91

(11)

(13) 82

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

(72) Autor vynálezu

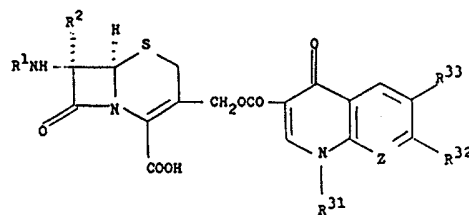
(73) Majitel patentu

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

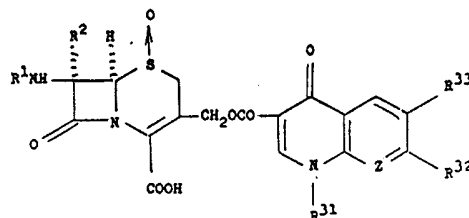
(54)

Způsob výroby nových acyllderivátů

(57) Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená vodík nebo acylovou skupinu použitelnou k acylaci β -laktamových antibiotik s až 21 atomy uhlíku, R^2 znamená vodík, C_{1-8} -alkoxy, amino, C_{1-8} -lakythio nebo C_{1-7} -alkanoyl-amino-skupinu, R^{31} znamená vodík, C_{1-8} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{3-7} -cykloalkyl, halogén- C_{1-8} -alkyl nebo halogenfenyl, Z znamená skupinu 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} -alkylen-monooxyskupinu nebo C_{1-2} -alkylendioxyskupinu, 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, jakož i soli těchto sloučenin a hydrátů sloučenin vzorce I, popřípadě hydrátů jejich solí, spočívá v tom, že se redukuje sloučenina vzorce V 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.



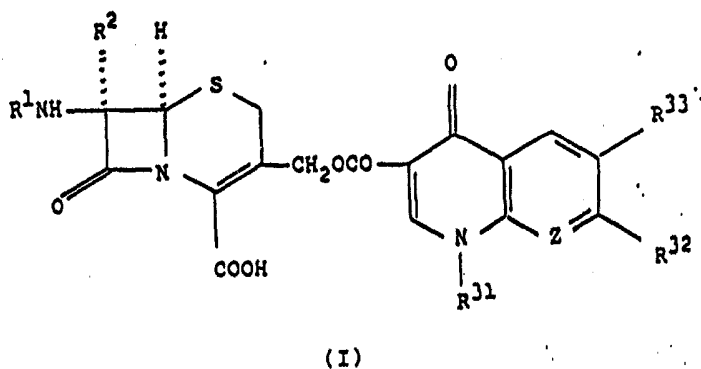
(I)



(V)

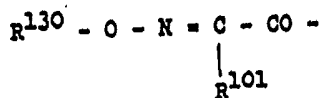
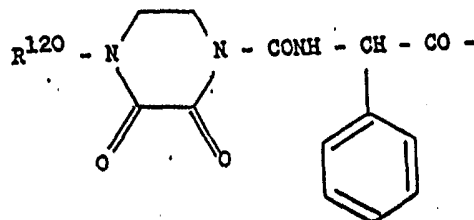
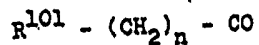
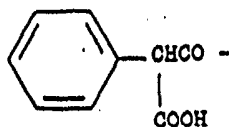
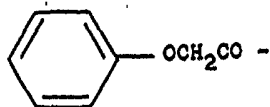
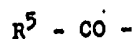
Předložený vynález se týká způsobu výroby nových acylderivátů dále uvedeného obecného vzorce I, které mají cenné farmakologické vlastnosti.

Byly nalezeny nové acylderiváty obecného vzorce I



ve kterém

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



ve kterých

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

ve kterém dále

- R^2 znamená atom vodíku, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkanoylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
- R^{31} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo halogenfenylovou skupinu,
- Z znamená skupinu R^{30} -C nebo atom dusíku,

příčemž

- R^{30} znamená atom vodíku nebo atom halogenu, nebo
- R^{30} a R^{31} znamenají společně alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkylenmonooxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkylendioxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,
- R^{32} znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku nebo formylovou skupinou substituovaný pěti- nebo šestičlenný N-heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje atom kyslíku nebo přídavný atom dusíku,
- R^{33} znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo
- R^{32} a R^{33} znamenají společně alkylendioxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

jakož i soli těchto sloučenin a hydráty sloučenin obecného vzorce I, popřípadě hydráty jejich solí.

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

Výraz "alkoxy skupina" se vztahuje na přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové oxyskupiny, ve kterých má alkylová část shora uvedený význam. Jako příklady lze uvést methoxy skupinu, ethoxy skupinu, n-propoxy skupinu apod.

Výraz "halogen" zahrnuje chlor, brom, jod nebo fluor, pokud není definován 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



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 tri-fluormethylová 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 alkylovou 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 "pěti-, šesti- nebo sedmičlenný heterocyklický kruh s 1 až 4 atomy kyslíku, dusíku nebo/a síry" označuje například následující skupiny :
šestičlenné, heterocyklické kruhy obsahující dusík, jako pyridyl, piperidyl, piperidinoskupinu, N-oxidopyridyl, pyrimidyl, piperaziny, pyridaziny, N-oxidopyridaziny atd.;
pětičlenné heterocyklické kruhy obsahující dusík, jako například pyrrolidiny, pyrazoly, imidazoly, thiazoly, 1,2,3-thiadiazoly, 1,2,4-thiadiazoly, 1,2,4-thiadiazoly, 1,2,3-oxadiazoly,

1,2,4-oxadiazoly, 1,3,4-oxadiazoly, 1,2,5-oxadiazoly, 1,2,3-triazoly, 1,2,4-triazoly, 1H-tetrazoly, 2H-tetrazoly atd. Tyto heterocyklické kruhy mohou být dále substituovány, přičemž přicházejí v úvahu například následující substituenty :
alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, jako methyl, ethyl, n-propyl atd., alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, jako methoxy skupina, ethoxy skupina atd., atom halogenu, jako chloru, bromu atd., halogenalkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, jako trifluormethylová skupina, trichloethylóvá skupina atd., aminoskupina, merkaptoskupina, hydroxyskupina, karbamoylová skupina nebo karboxyskupina atd.

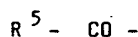
Výraz "cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku" označuje 3- až 7-členný nasycený karbocyklický zbytek, například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl atd.

R^{30} a R^{31} mohou znamenat společně alkylénovou 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 alkylénmono-oxyskupinu 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 alkyléndioxyskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, například $-O-CH_2-O-$, $-O-(CH_2)_2-O-$ nebo $-O-(CH_3)-O-$. Výhodně tvoří pěti- nebo šestičlenný kondenzovaný kruh.

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

Výraz "acylová skupina" (substituent R^1) zahrnuje organické skupiny, které se tvoří odstraněním hydroxylové skupiny z karboxylové kyseliny a které obsahují až 21 atomů uhlíku. Jako příklady takových acylových skupin lze uvést ty, kterých se dosud používalo k acylaci 8-laktamových antibiotik, včetně 6-aminopenicilanové kyseliny a jejích derivátů, jakož i 7-aminocefalosporanové kyseliny a jejích derivátů; srov. například Cephalosporins and Penicillins, Verlag Flynn, Academic Press (1972), belgický patentový spis 866 038, zveřejněný 17.10.1978, belgický patentový spis č. 867 994, zveřejněný 11.12.1978, americký patentový spis s. 4 152 432, zveřejněný 1.5.1979, americký patentový spis č. 3 971 778, zveřejněný 27.7.1976 a americký patentový spis č. 4 173 199, zveřejněný 23.10.1979. V těchto publikacích se uvádějí různé acylové skupiny, které se používají v daném případě. Dále uvedené acylové skupiny dále objasňují pojem "acylová skupina", avšak žádným způsobem jej neomezuji. Jako příklady acylových skupin lze uvést :

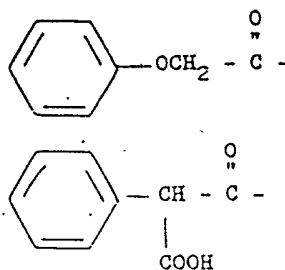
(a) alifatickou skupinu obecného vzorce



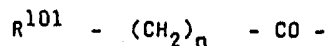
ve kterém

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

(b) karbocyklickou aromatickou skupinu vzorců



(c) heteroaromatickou skupinu obecného vzorce



kde

n

znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3 a

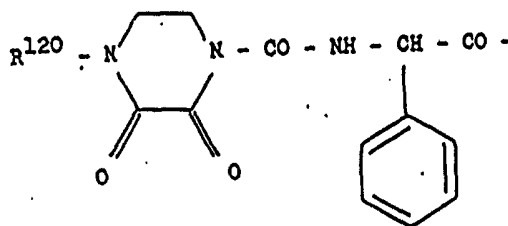
R^{101}

znamená popřípadě aminoskupinou substituovaný pětičlenný heterocyklický kruh s 1 nebo 2 atomy nebo/a síry;

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

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

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

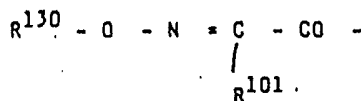


ve kterém

R^{120}

znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, například 4-(C_1 - C_8 -alkyl, výhodně ethyl nebo methyl)-2,3-dioxo-1-piperazinkarbonyl-D-fenylglycyl;

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



kde

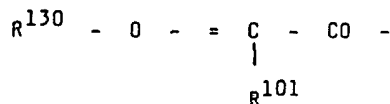
R^{101}

má shora uvedený význam a

R^{130}

znamená popřípadě karboxyskupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku.

jako příklady skupin



lze uvést následující skupiny :

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

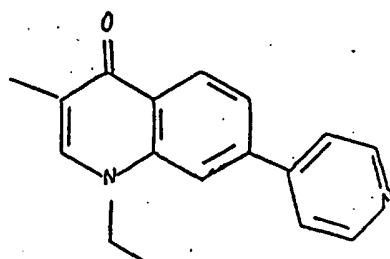
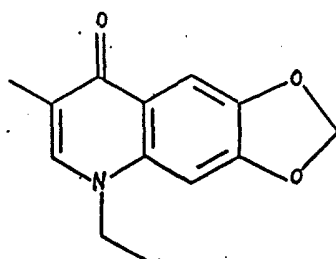
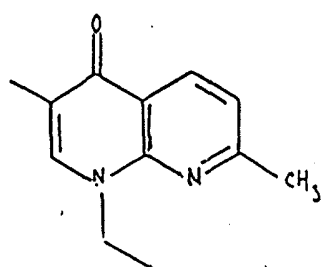
Při výhodném výběru chinolinylových, popřípadě azachinolonylových substituentů v poloze 3 znamená symbol Z skupinu $R^{30} - C$, ve které R^{30} znamená atom vodíku, atom chloru nebo fluoru, výhodně vodík nebo fluor.

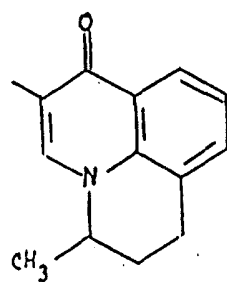
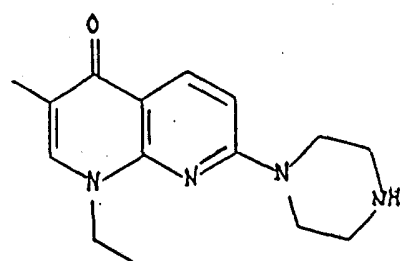
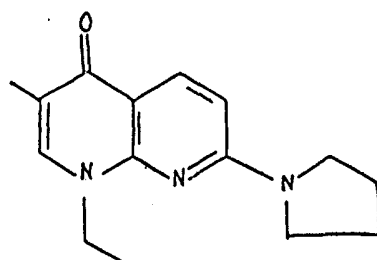
R^{31} znamená výhodně alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zvláště výhodně ethylovou skupinu, nebo halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména fluorethylovou skupinu, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, výhodně cyklopropylovou skupinu;

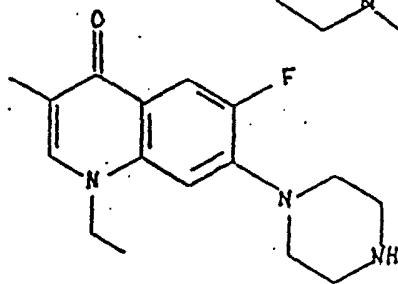
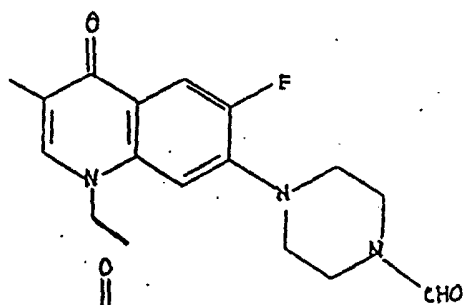
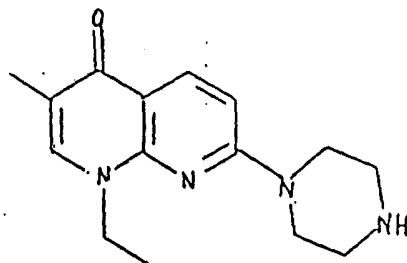
R^{32} znamená výhodně alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména methylovou skupinu, nebo piperazinylovou skupinu, která je na atomu dusíku v poloze 4 popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, výhodně methylovou skupinou;

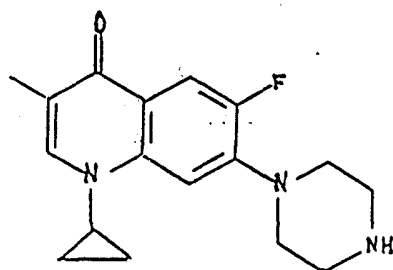
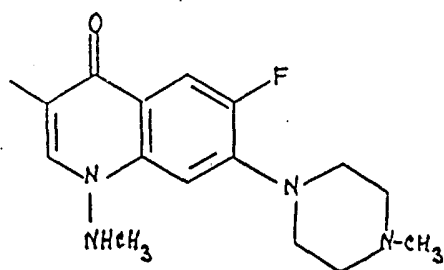
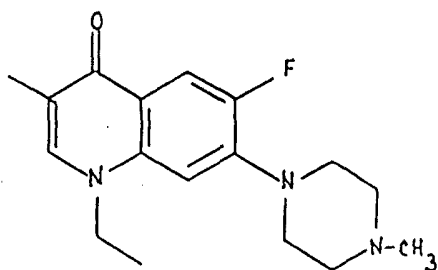
R^{33} znamená výhodně atom vodíku, chloru nebo fluoru, zejména atom vodíku nebo fluoru, zcela zvláště atom fluoru.

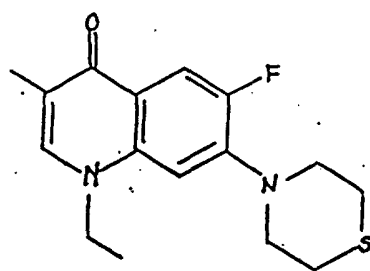
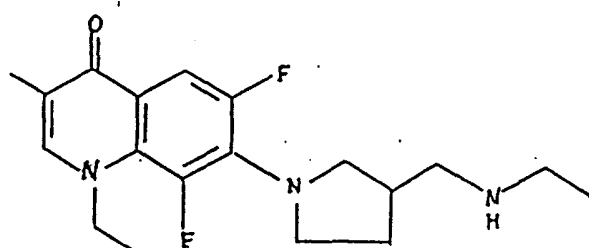
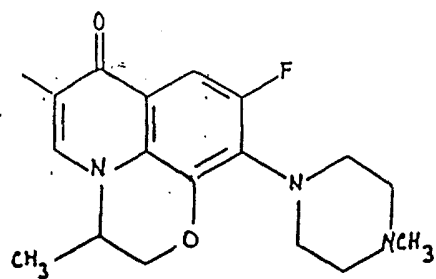
Chinolonylový, popřípadě azachinolonylový substituent v poloze 3 zahrnuje kromě jiného skupiny následujících vzorců :

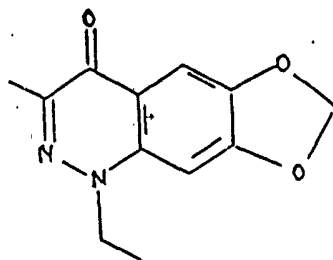
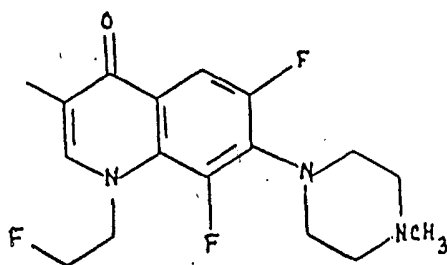
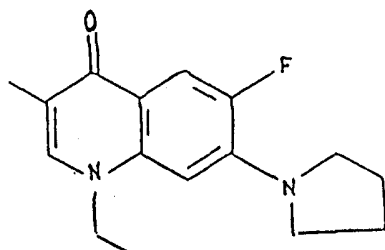


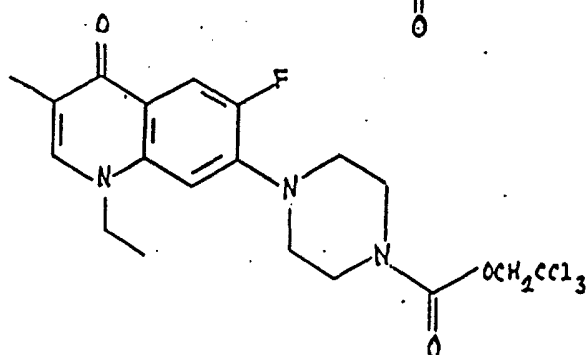
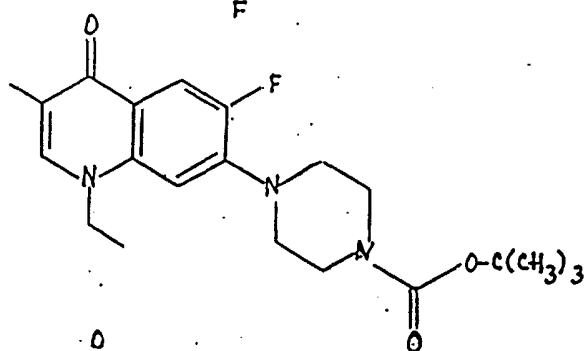
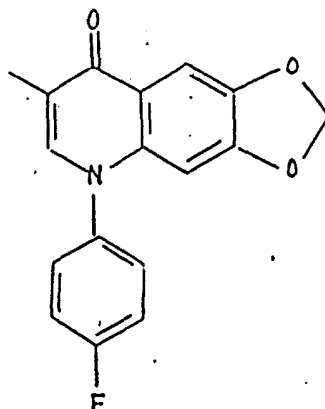


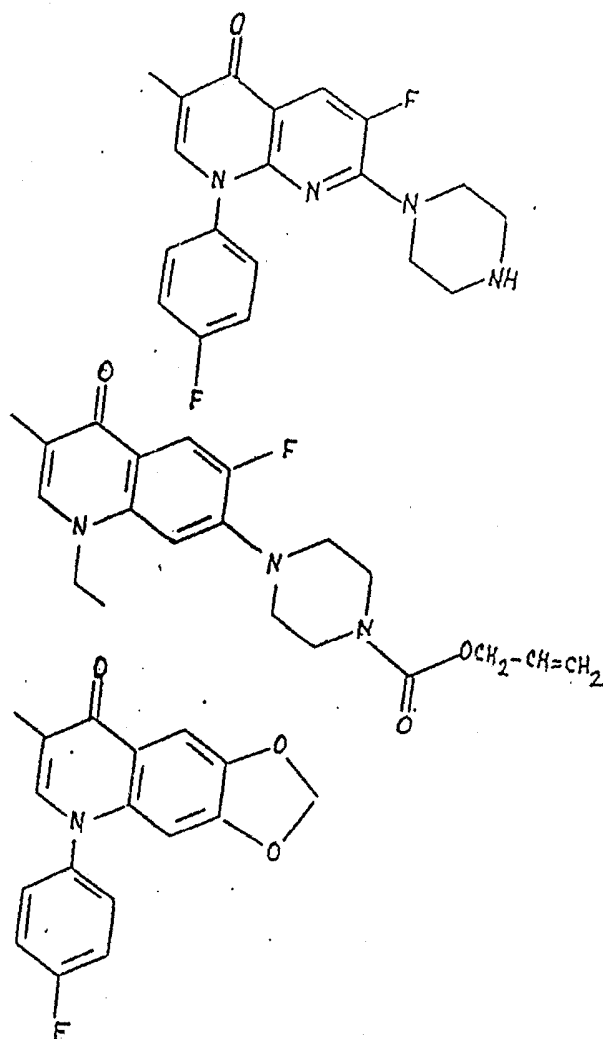


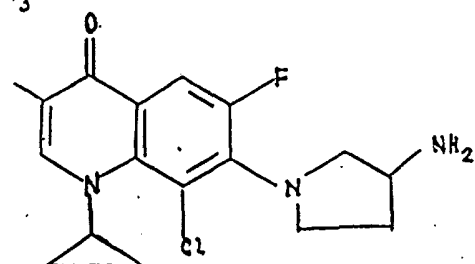
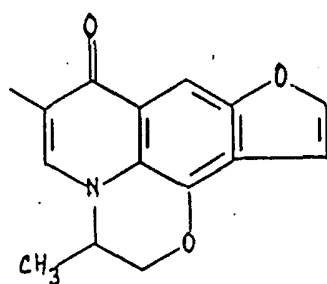
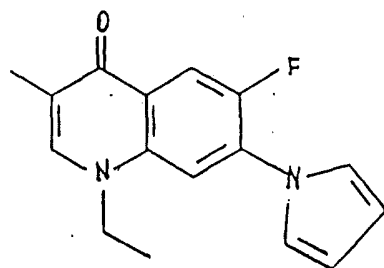




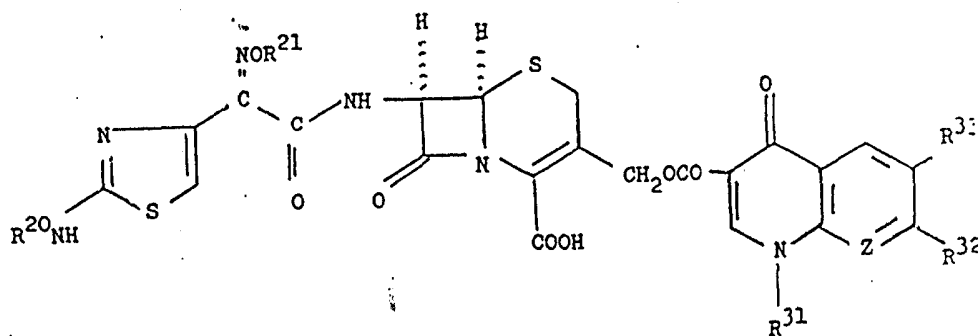








Výhodnou skupinou sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Ib



(Ib)

ve kterém

R¹

má shora uvedený význam,

R²⁰

znamená chránicí skupinu aminoskupiny, jako například tritylovou skupinu nebo chloracetylovou skupinu, nebo výhodně atom vodíku, a

R²¹

znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce

Kde

R²² a R²³

znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo

R²² a R²³

znamenají společně s atomem uhlíku, na který jsou vázány, 3- a 7-členný karbocyklický kruh, například cyklopropylový kruh, cyklobutylový kruh nebo cyklopentylový kruh.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce Ib,

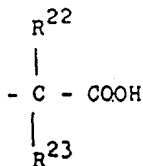
ve kterém

R²⁰

znamená atom vodíku a

R^{21}

znamená methylovou skupinu nebo skupinu vzorce

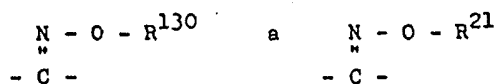


příčemž

 R^{22} a R^{23}

znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu.

Skupiny



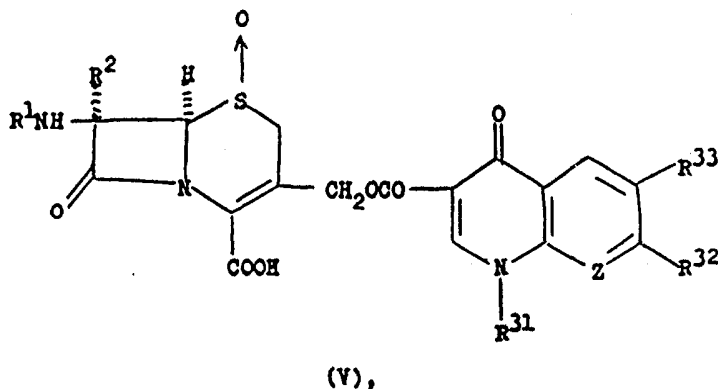
jsou přítomny výhodně v syn-formě, tj. v Z-formě, nebo ve formě směsi, ve kterých převažuje syn-forma.

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

Sloučeniny vzorce I, pokud obsahují bázeickou funkční skupinu, jako například amino-skupinu, tvoří rovněž adiční soli s organickými nebo anorganickými kyselinami. Jako příklady takových kyselin lze uvést hydrohalogenidy, například hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodiny, 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 redukuje sloučenina obecného vzorce V



ve kterém

R^1 , R^2 , R^{31} , R^{32} a R^{33} mají shora uvedený význam, načež se popřípadě získaná sloučenina izoluje ve formě soli, hydrátu nebo ve formě hydrátu soli.

Redukce sulfoxidů obecného vzorce V postupem podle vynálezu se může provádět celou řadou reakcí, například působením chloridu fosforitého v dimethylformaidu nebo působením anhydridu trifluoroctové kyseliny v přítomnosti jodidu sodného ve směsi acetonu a methylenchloridu. Teplota těchto reakcí se pohybuje výhodně mezi asi 0°C a -20°C , zejména pak při 0°C .

Výroba solí a hydrátů sloučenin obecného vzorce I, popřípadě hydrátů těchto solí se může provádět o sobě 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 solí 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 $+50^\circ\text{C}$.

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 $+10^\circ\text{C}$ až $+40^\circ\text{C}$.

Následující reakční schéma I objasňuje způsob výroby sloučenin podle vynálezu:

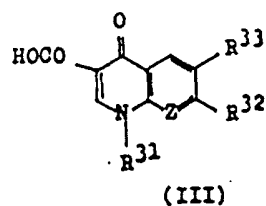
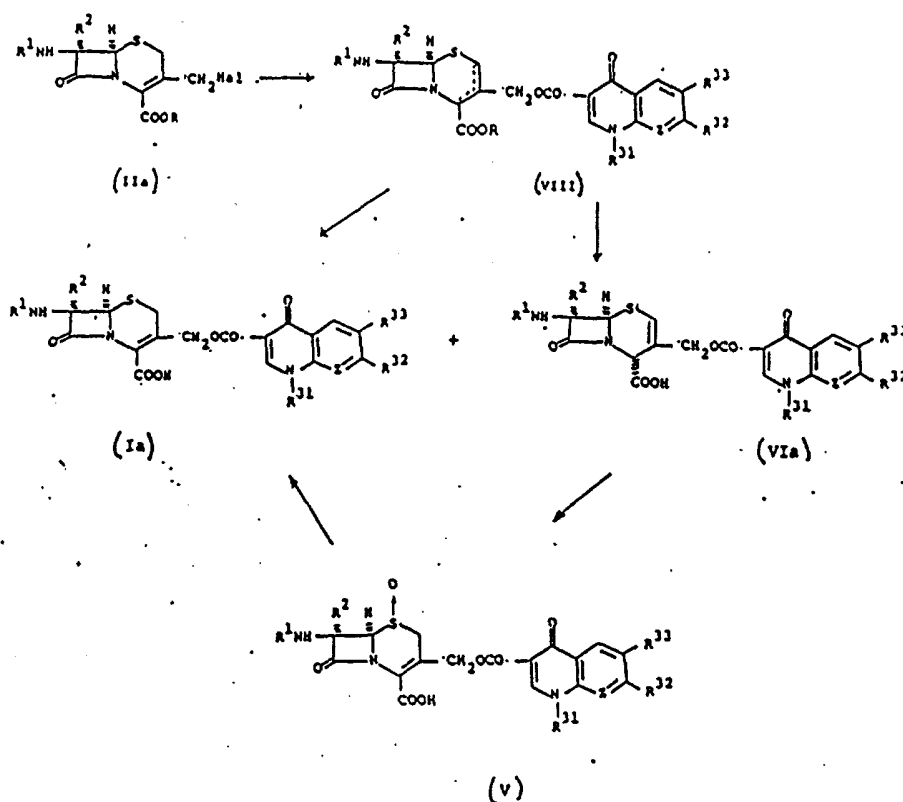


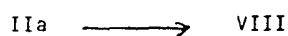
Schéma I



Obecné symboly R^1 , R^2 , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R 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 Δ 3- nebo Δ 2- isomer sloučeniny vzorce VIII. Získaná směs Δ 3-/ Δ 2-isomerů se může podle potřeby čistit výrobou sulfoxidu vzorce V a následující redukcí této sloučeniny nebo rozdělením obou složek na žádný Δ 3-isomer.

Objasnění schématu I :



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 $\longrightarrow$ 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 Δ 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, benzhydrilová skupina, allylová skupina atd.

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 a 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 paládiem-(0) za přítomnosti sodné nebo draselné soli 2-ethylkapronové kyseliny (srov. například J. Org. Chem. 1982, 47, 587).

VIa $\longrightarrow$ V

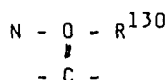
Pokud se dvojná vazba isomerizuje za vzniku Δ 3-isomeru, oxiduje se takto získaná sloučenina vzorce VIa. Tato oxidace se provádí působením organického nebo anorganického oxidačního činidla. Jako oxidační činidla slouží různé sloučeniny, které snadno odevzdávají kyslík, jako například organické peroxidy, například monosubstituované organické peroxidy, jako alkyldroperoxidy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkanoyldroperoxidy, jako terc.butylhydroperoxid, permravenčí kyselina nebo peroctová kyselina; jakož i fenylsubstituované deriváty těchto hydroperoxidů, jako kumenhydroperoxid nebo perbenzoová kyselina. Fenyllová skupina jako substituent může obsahovat popřípadě další substituenty, jako například alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinu 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 mono-perftalovou 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 peroxydisírová kyselina. Výhodně se používá 3-chlorperbenzoové kyseliny. Oxidace se provádí výhodně v inertním rozpouštědle, například v aprotickém inertním rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, dioxanu, methylenchloridu, chloroformu, ethylacetátu nebo acetonu, nebo v protickém rozpouštědle, jako ve vodě, v nižším alkanolu, například v methanolu nebo ethanolu, nebo v nižší, popřípadě halogenované alkankarboxylové kyselině, například v mravenčí kyselině, octové kyselině nebo trifluoroctové kyselině. Reakční teplota se pohybuje zejména v rozsahu od -20° C do + 50° 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.

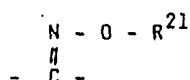
V $\longrightarrow$ Ia

Takto získaná sloučenina vzorce V se nyní redukuje způsobem popsaným shora.

Sloučeniny obecného vzorce I se skupinami



nebo



(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-anti-formy, například překrystalováním nebo chromatografickými metodami za použití vhodného rozpouštědla, popřípadě směsí rozpouštědel.

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

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

Sloučenina A : hydrát [6R-(6 Δ , 7B)]-3-[[[(1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-yl)karbonyl] oxy] methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo [4,2,0] okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

Sloučenina B : monosodná sůl [6R-(6 Δ , 7B)]-3-[(5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo [4,5-g] chinolin-7-yl)karbonyl] oxy] methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo [4,2,0] okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

Sloučenina C : sodná sůl [6R-(6 Δ , 7B) (2)]-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino) acetyl] amino]-3-[[[(1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-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-(6 Δ , 7B) (2)]-[[[(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 E : sodná sůl [6R-(6 Δ , 7B)]-3-[[[[1-ethyl-6fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl] karbonyl]-oxy]-methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo [4,2,0] okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

Sloučenina F : sodná sůl [6R-(6 Δ , 7B)]-3-[[[(5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo [4,5-g] chinolin-7-yl)karbonyl] oxy] methyl]-8-oxo-7-[(2-thienylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo [4,2,0] okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

Sloučenina G : sodná sůl [6R-(6 α , 7B)] -3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl] karbonyl] oxy] methyl]-7-[(2-thienyl-acetyl)-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4,2,0] okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

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

Sloučenina I : sodná sůl [6R-(6 α , 7B) (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 ($\mu\text{g/ml}$)

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

pokračování tabulky

Minimální inhibiční koncentrace sloučenin ($\mu\text{g/ml}$)				
mikroorganismus	F	G	H	I
<i>E. coli</i> 48	2	8	32	0,5
<i>K. pneumoniae</i> A	1	4	32	0,5
<i>E. cloacae</i> 9570A	2	8	32	2
<i>E. cloacae</i> 948-1	1	8	32	4
<i>E. cloacae</i> 2367-2	1	32	32	4
<i>E. cloacae</i> 7099	0,5	2	2	2
<i>E. cloacae</i> 214	2	64	32	4
<i>P. vulgaris</i> ATCC 6380	0,5	4	32	0,5
<i>P. mirabilis</i> 190	0,5	4	0,5	0,031
<i>S. marcescens</i> SM	1	4	32	1
<i>P. aeruginosa</i> Stone 130	32	32	32	8
<i>P. aeruginosa</i> 503-56	64	64	64	32
<i>S. aureus</i> Smith	0,25	0,25	0,25	0,25
<i>S. aureus</i> 95	4	4	0,5	0,5

K potírání bakteriální infekce lze sloučeninu podle 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 enterálním 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, stábská guma, mléčný cukr, škrob, hořečnaté sůl kyseliny stearové, mastek, rostlinné oleje, polyalkylen-glykoly, vaselina atd. Farmaceutické přípravky mohou být přítomny v pevné formě, například ve formě tablet, dražé, čípků, kapslí nebo v kapalně formě, například ve formě roztoků, suspenzí nebo emulzí. Tyto přípravky se popřípadě sterilisují a popřípadě obsahují pomocné látky, jako konzervační prostředky, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, soli ke změně osmotického tlaku, anestetika nebo pufrů. Tyto přípravky mohou obsahovat také ještě další terapeuticky cenné látky. Karboxylové kyseliny vzorce I a jejich soli, popřípadě hydráty přicházejí v úvahu výhodně pro parenterální aplikaci a pro tento účel se připravují výhodně ve formě lyofilizátů nebo suchých prášků k ředění obvyklými prostředky, jako vodou a 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 neomezuje.

P ř í k l a d 1

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

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

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

Data obou isomerů :

Δ 3-isomer :

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum :

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

Δ 2-isomer :

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

m/z 713 (M^+).

P ř í k l a d 2

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

K roztoku 6,11 g (0,00856 mol) směsi obou isomerů z příkladu 1 ve 45 ml dimethylformamidu se při teplotě -5 až -10°C přidá po kapkách roztok 2,80 g (0,0116 mol) hydrátu sirníku sodného ve 20 ml vody. Po 35 minutách se směs okyslí přidáním 1N roztoku chlorovodíkové kyseliny ve vodě na pH 3,5, přičemž se vyloučí pryskyřičná látka. Tato pryskyřice ztuhne po přidání 50 ml ethylacetátu a 50 ml etheru. Po filtraci, promytí vodou a etherem a po vysušení při teplotě 50°C za sníženého tlaku nad oxidem fosforečným se získá reakční produkt. K filtrátu se přidá další množství etheru, přičemž se vyloučí přídatné množství sraženiny, která se odfiltruje a rozpustí se ve vodném roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Vodný roztok se promyje ethylacetátem a okyslí se na pH 3,5. Roztok vyloučené pryskyřice v methylenchloridu se zfiltruje, promyje se vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se další množství reakčního produktu s následující charakteristikou :

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

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

P ř í k l a d 3

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

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

IČ spektrum (technika KBr):

3360, 1794, 1723, 1684, 1637, 1017 cm⁻¹.

Hmotové spektrum:

m/z 595 (M⁺ + H).

P ř í k l a d 4

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

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

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

U reakčního produktu byla zjištěna následující charakteristická data :

IČ spektrum (technika KBr):

3420, 1785, 1708, 1620 cm⁻¹.

Hmotové spektrum:

m/z 579 (M⁺ + H).

P ř í k l a d 5

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladech 1 až 4 se získají následující sloučeniny :

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

IČ spektrum (technika KBr):

3410, 1765, 1692, 1635, 1528 cm⁻¹.

Hmotové spektrum:

m/z 630 (M⁺ + H), 652 (M⁺ + Na).

sodná sůl 6R-(6 α ,7 α)(2)] -7-[[(2-amino-4-thiatolyl)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,

IČ spektrum (technika KBr):

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

sodná sůl [6R-(6 α ,7 α)(2)] -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,

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

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

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

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum :

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

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

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

m/z 620 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 642 ($\text{M}^+ + \text{Na}$);

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

IČ spektrum (technika KBr):

3430, 1765, 1715, 1662, 1623 cm^{-1} ;

Hmotové spektrum:

m/z 706 ($\text{M}^+ + \text{H}$);

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

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

m/z 764 ($\text{M}^+ + \text{H}$);

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

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

m/z 673 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 695 ($\text{M}^+ + \text{Na}$);

sodná sůl [6R-(6 α ,7B)(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,

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

m/z 722 ($\text{M}^+ + \text{H}$);

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

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

m/z 705 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 727 ($\text{M}^+ + \text{Na}$);

sodná sůl [6R-(6 α ,7B)]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1H-pyrrol-1-yl)chinolin-3-yl] karbonyl] oxy] methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo [4,2,0] okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

m/z 669 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 691 ($\text{M}^+ + \text{Na}$);

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

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

m/z 696 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 718 ($\text{M}^+ + \text{Na}$);

sodná sůl [6R-(6 α ,7B)(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,

IČ spektrum (technika KBr):

3410, 1768, 1715, 1682, 1622 cm^{-1} ;

Hmotové spektrum:

m/z 754 ($\text{M}^+ + \text{H}$);

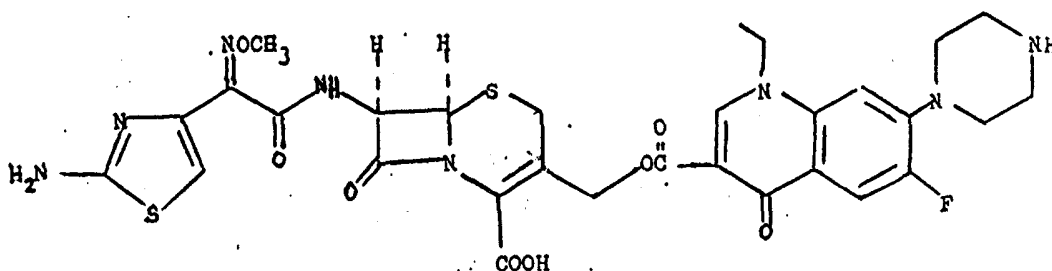
dihydrát monosodné soli [6R-(6 α ,7 β)(2)]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl] amino]-3-[[[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3chinoliny] karbonyl] oxy] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny,

Hmotové spektrum:

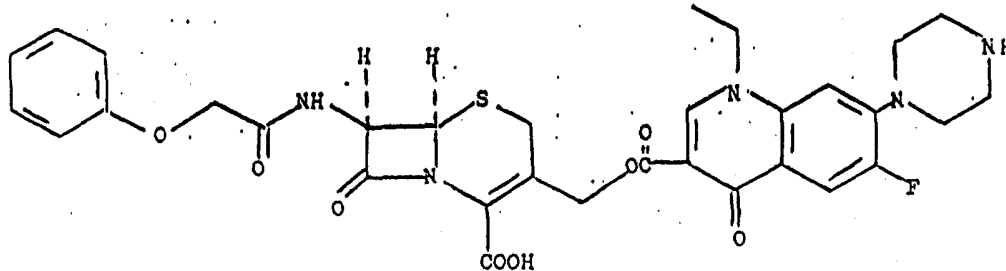
$$m/z \quad 787 \quad (M^+ + H).$$

Následující sloučeniny se mohou připravit metodami objasněnými v předcházejících příkladech:

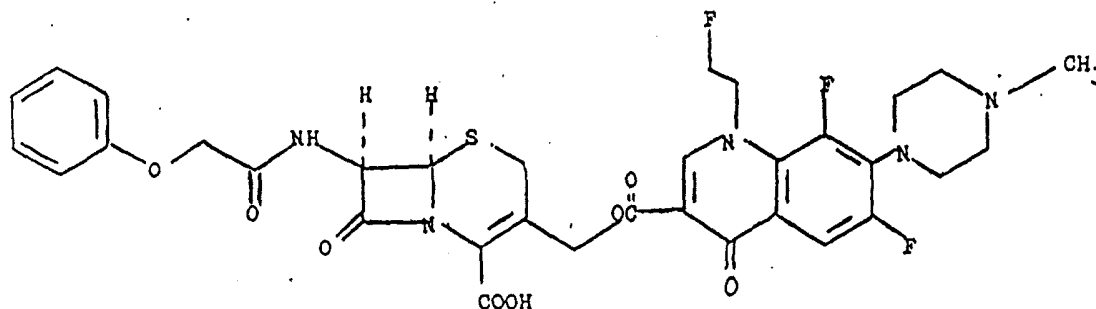
[6R-(6 α ,7 β)(2)]-7-[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl] amino]-3-[[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl] karbonyl] oxy] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



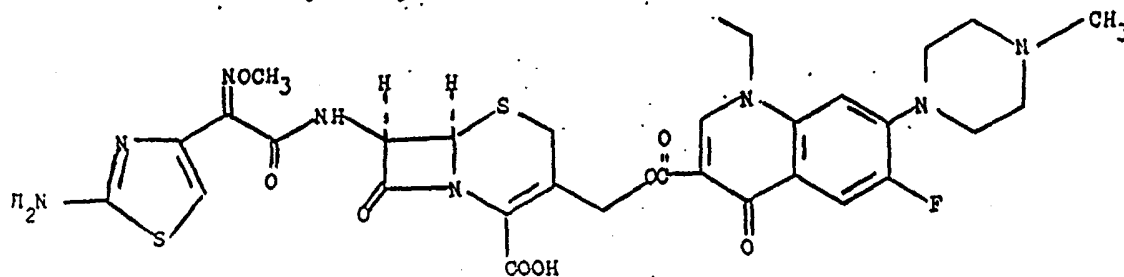
[6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)chinolin-3-yl] karbonyl] oxy] methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl) amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



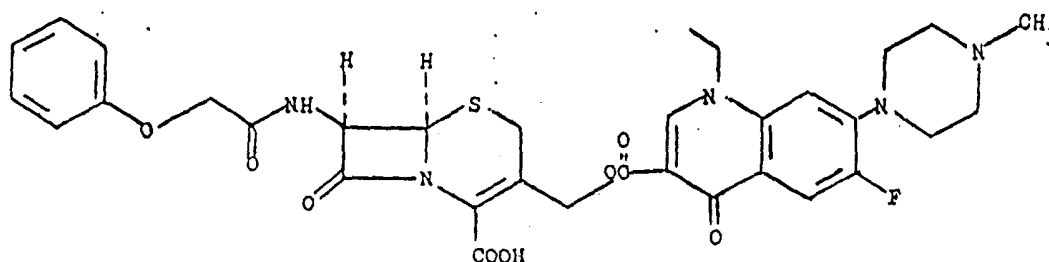
[6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyloxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



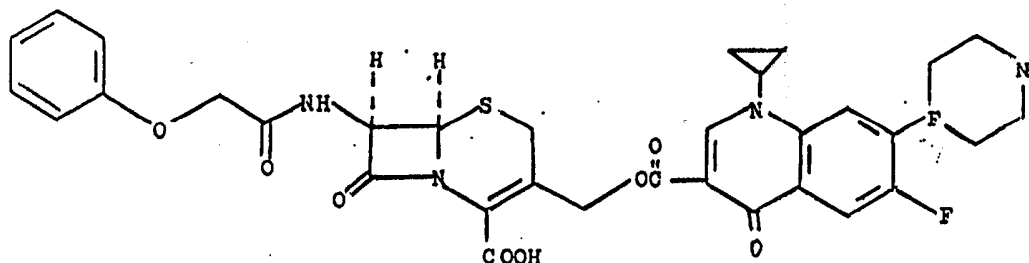
[6R-[6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-amino-4-thiazolyl(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyloxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



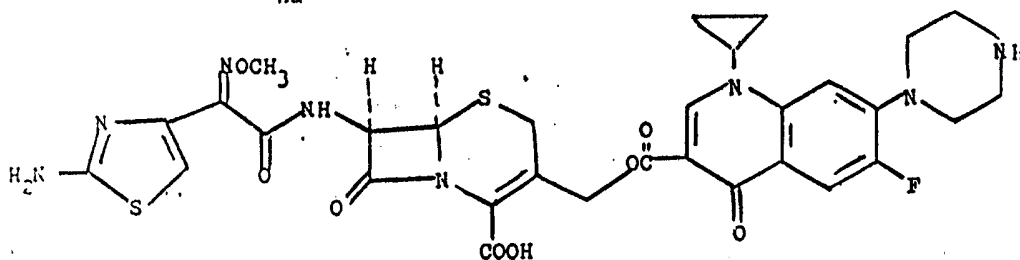
[6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyloxy]methyl]-3-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



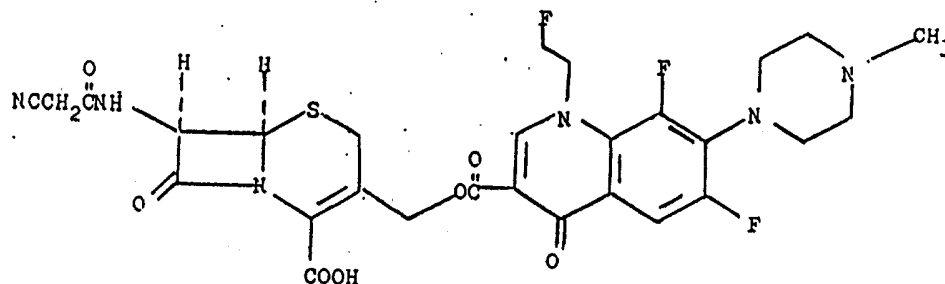
[6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(1-piperaziny)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



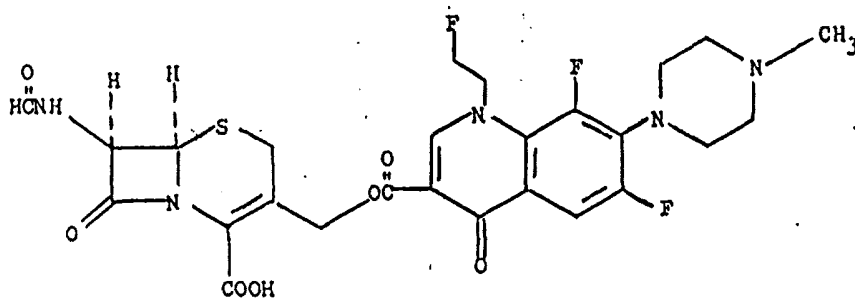
[6R-[6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-amino-4-thiazolyl(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)chinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-karboxylová kyselina



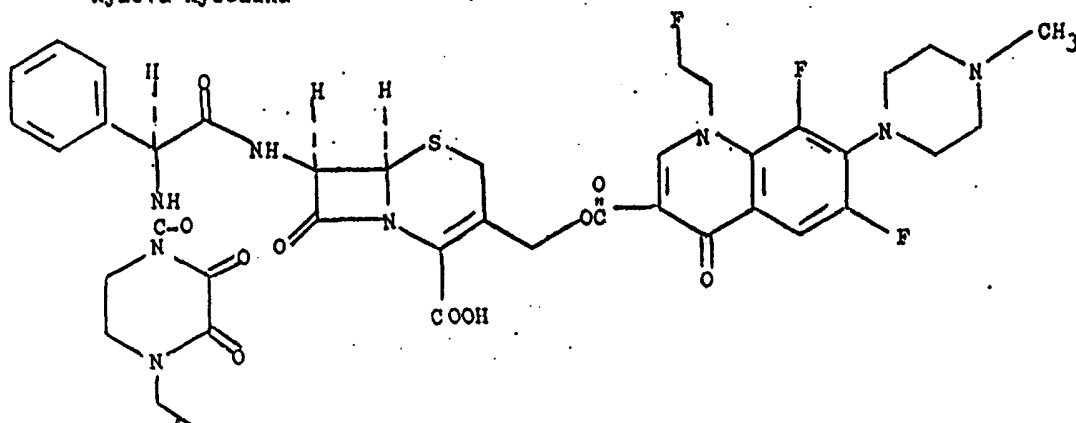
[6R-(6 α ,7 β)]-7-[(kvanacetyl)amino]-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



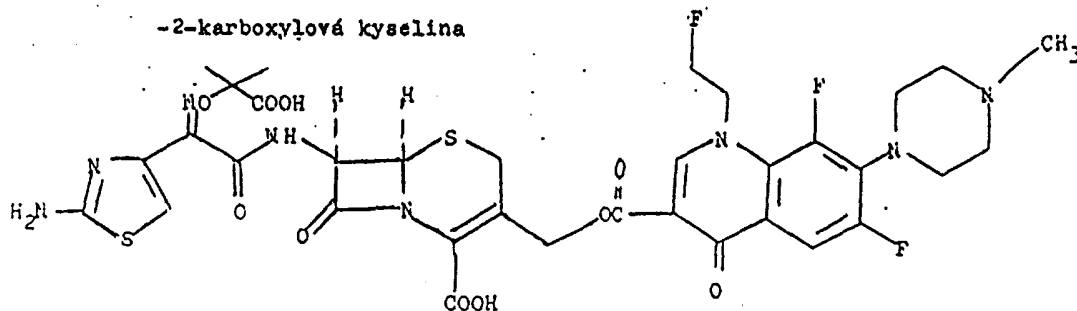
[6R(6 α ,7 β)]-7-(formylamino)-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



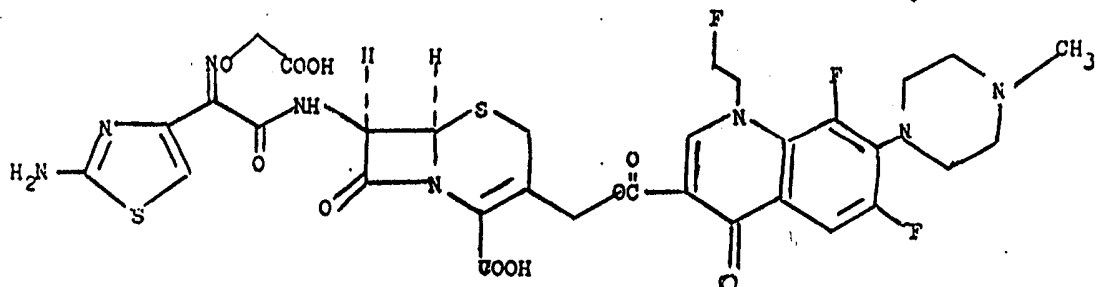
[6R-(6 α ,7 β)]-7-[[[4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl]karbonyl]amino]fenylacetyl]amino]-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



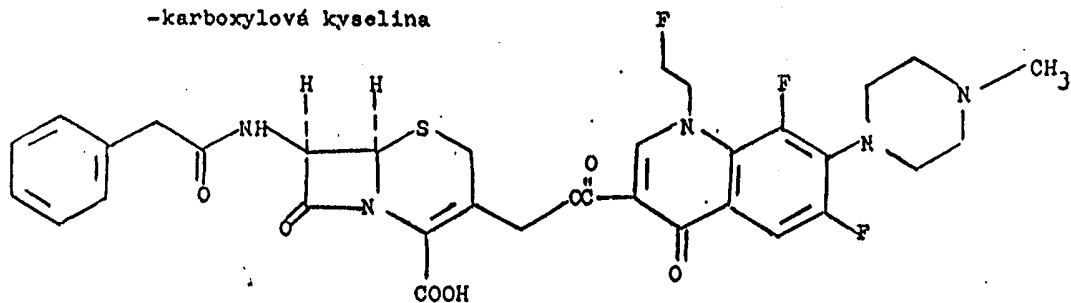
[6R-[6 α ,7 β (Z)]]-7-[[2-amino-4-thiazolyl][(1-karboxy-1-methyl)ethoxy]imino]acetyl]amino]-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



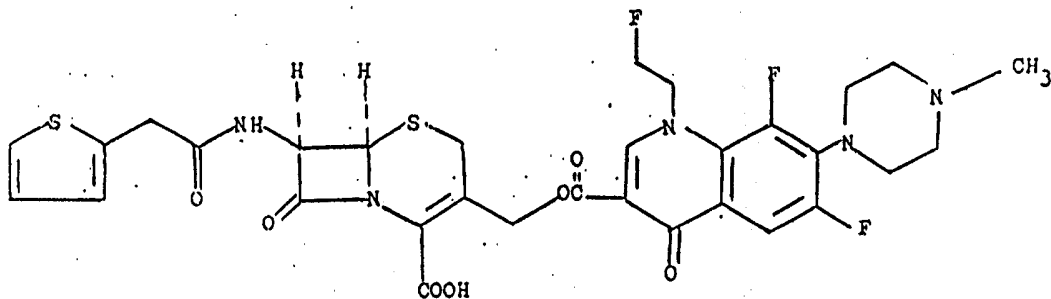
[6R-(6 α ,7 β (Z))]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(karboxymethoxy)imino]-acetyl]amino]-3-[[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



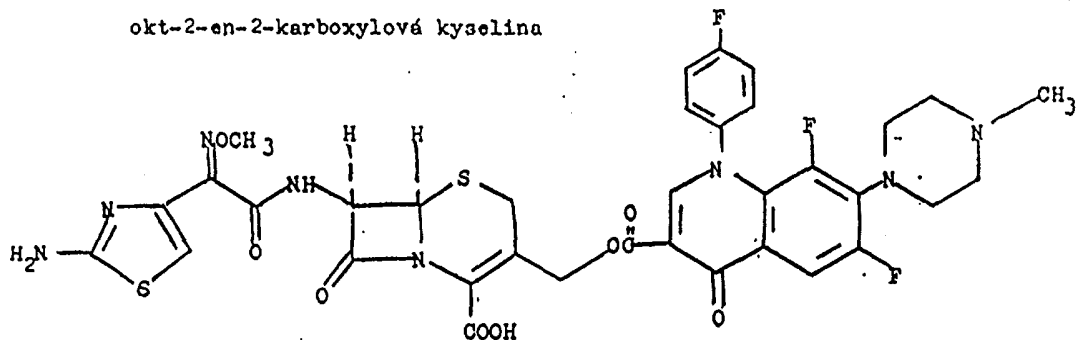
[6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



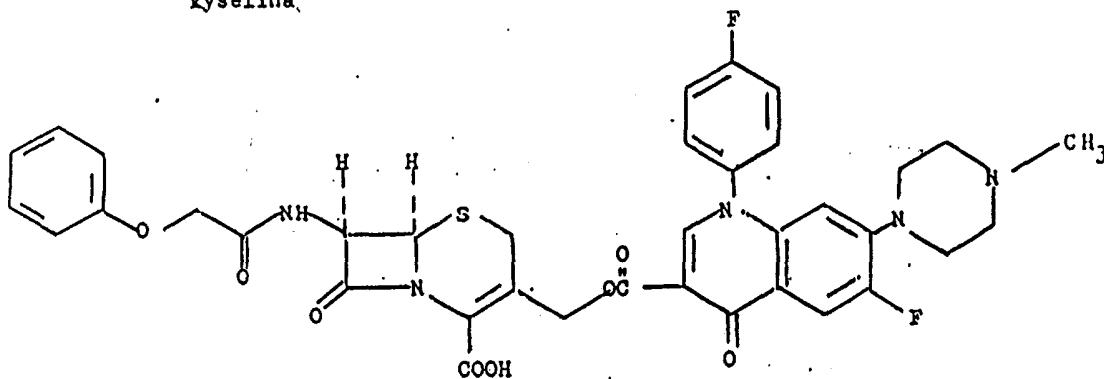
[6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[2-thienylacetyl]amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



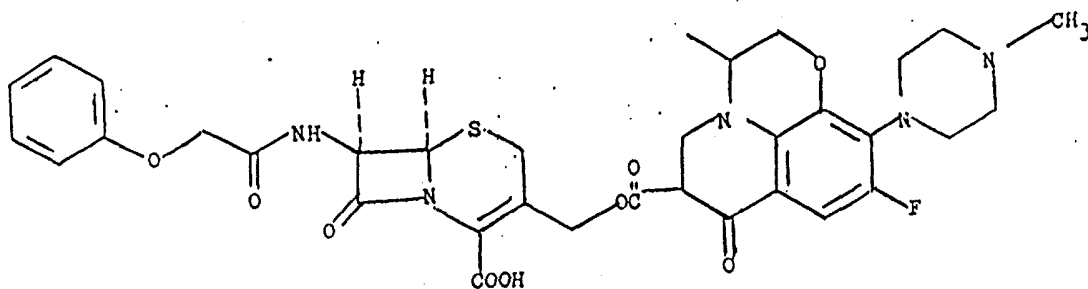
[6R-[6 α ,7 β (2)]]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-
-[[[[6,8-difluor-1-(4-fluorfenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-
-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]-
okt-2-en-2-karboxylová kyselina



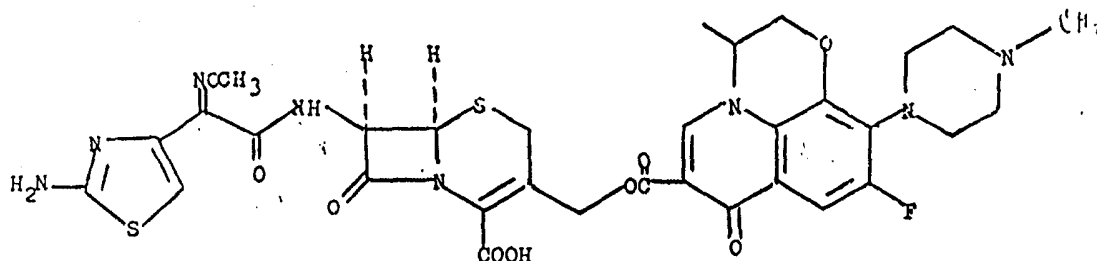
[6R-(6,7 β)]-3-[[[[6-fluor-1-(4-fluorfenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-
-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fe-
noxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová
kyselina



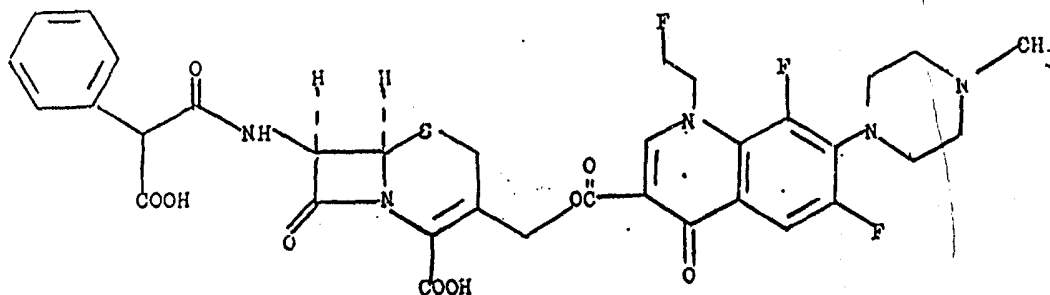
[6R-(6 α ,7 β)]-3-[[[[9-fluor-3,7-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-
-7-oxo-2H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]karbonyl]oxy]methyl]-3-oxo-7-
-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová ky-
selina



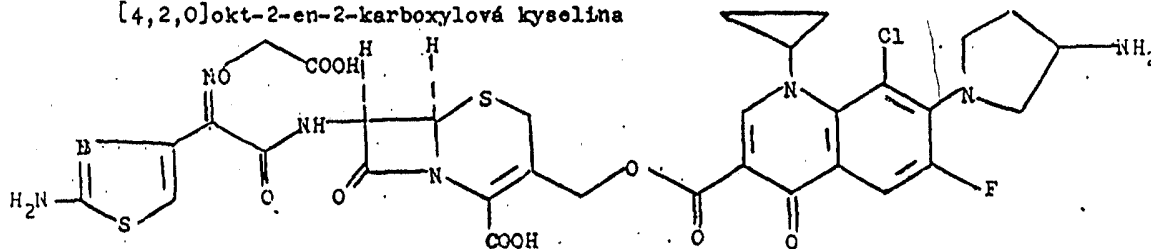
[6R-[6 α ,7 β (Z)]]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[9-fluor-3,7-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



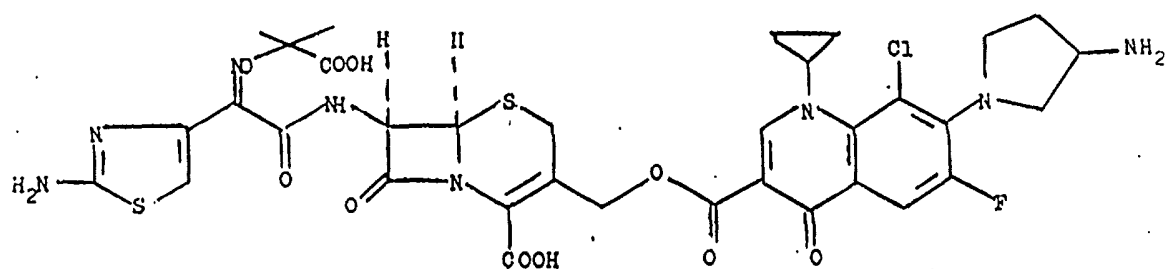
[6R-(6 α ,7 β)]- α -[[[2-karboxy-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-chinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-7-yl]amino]karbonyl]benzoová kyselina



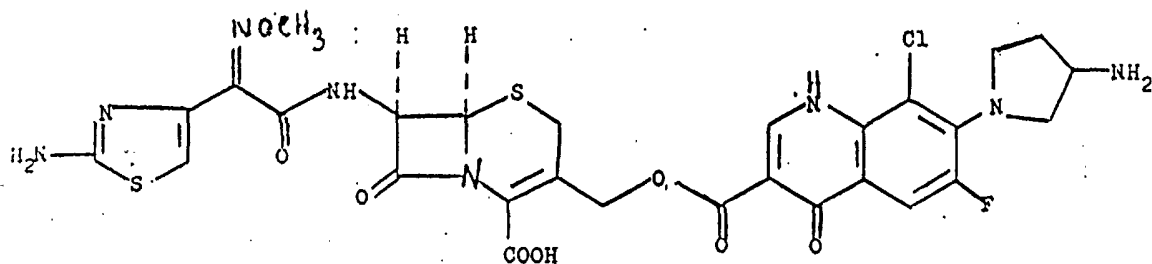
[6R-[6 α ,7 β (Z)]]-3-[[[7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)[(karboxymethoxy)iminolacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



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



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



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

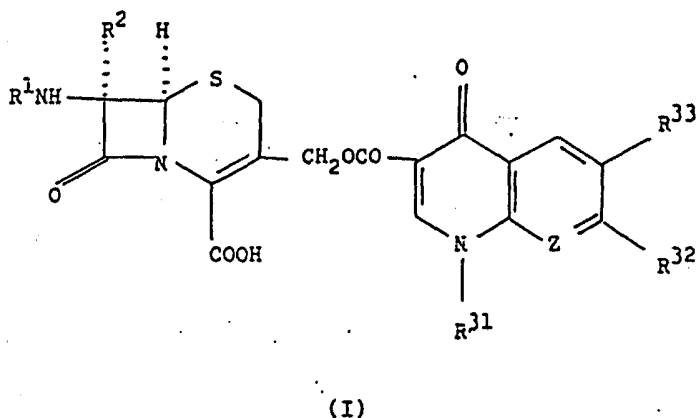
P ř í k l a d A

Příprava suchých ampulí pro intramuskulární aplikaci:

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

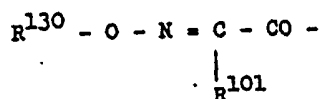
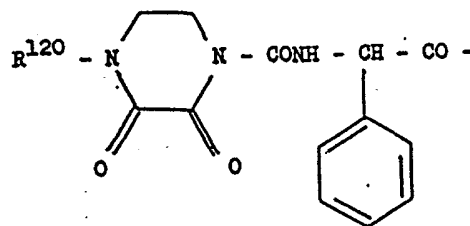
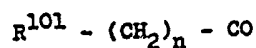
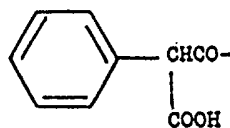
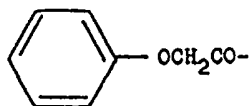
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nových acylderivátů obecného vzorce I



ve kterém

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



ve kterých

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

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

R^{120} znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku a

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

n má hodnotu 0, 1, 2 nebo 3

a ve kterém dále

R^2 znamená atom vodíku, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, amino skupinu, alkylthio skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkanoylamino skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

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

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

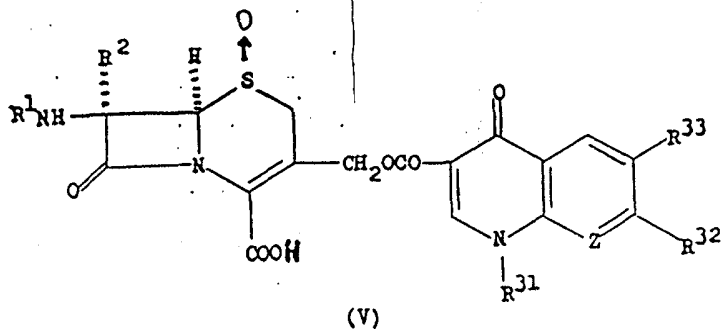
R^{30} znamená atom vodíku nebo atom halogenu, nebo

R^{30} a R^{31} znamenají společně alkýlenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkýlenmonoxy skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkýlendioxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,

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

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

R^{32} a R^{33} znamenají společně alkýlendioxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jakož i farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin a hydrátů sloučenin obecného vzorce I, popřípadě hydrátů jejich solí, vyznačující se tím, že se redukuje sloučením obecného vzorce V



ve kterém

Z , R^1 , R^2 , R^{31} , R^{32} a R^{22} mají shora uvedený význam, načež se získaná sloučenina popřípadě izoluje ve formě farmaceuticky přijatelné 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 V za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém 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 V 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 V 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,

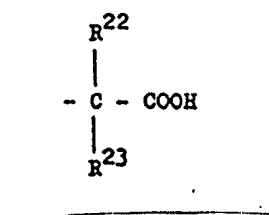
a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 3.

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

R^1 znamená skupinu R^{130} - O-N=C-CO-,
 R^{101}

R^{101} znamená 2-amino-4-thiazolylovou skupinu a

R^{130} 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 halogenu,

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 V za vzniku sloučenin obecného vzorce uvedeného v bodě 5, ve kterém

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

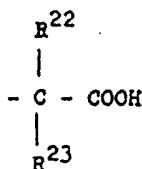
R^{31} znamená ethylovou skupinu, fluorethylovou skupinu nebo cyklopropylovou skupinu,

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

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

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku sloučenin obecného vzorce I ve formě [6R-(6Z, 7B)(2)-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} -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} znamená atom vodíku

nebo atom halogenu, R^{31} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo 2-halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, R^{34} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku a R^{21} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



ve kterém

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

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

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

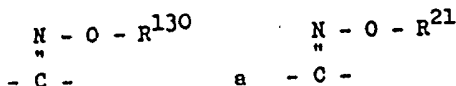
10. Způsob podle bodu 9, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku sloučenin definovaných v bodě 9, přičemž R^{33} a R^{30} znamenají fluor a R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 9.

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

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

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

14. Způsob podle jednoho z bodů 5 až 13, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku sloučenin definovaných v bodech 5 až 13, ve kterých skupiny obecných vzorců



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

15. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku sloučenin obecného vzorce I ve formě [6R-(6 α , 7 β)]-3-[[[6-R³³, 8-R³⁰, 1-R³¹-1, 4-dihydro-7-(4-R³⁴-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinoliny]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-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 R³³ a R³⁰ znamenají atom vodíku nebo atom halogenu, R³¹ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo 2-halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku a R³⁴ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 1.

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

17. Způsob podle bodu 16, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku sloučenin definovaných v bodě 16, přičemž R³³ a R³⁰ znamenají atom fluoru a R³¹ znamená 3-fluorethylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 16.

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

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

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

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

22. Způsob podle bodu 21, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku sloučenin definovaných v bodě 21, přičemž R³³ a R³⁰ znamenají atom vodíku nebo atom fluoru, R³¹ znamená ethylovou skupinu nebo 2-fluorethylovou skupinu a R³⁴ znamená methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam definovaný v bodě 21.

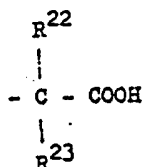
23. Způsob podle bodu 22, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku sloučenin definovaných v bodě 22, přičemž R^{33} a R^{30} znamená atom fluoru a R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě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

24. Způsob podle bodu 21, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku sloučenin definovaných v bodě 21, 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 21.

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

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

27. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku sloučenin obecného vzorce I ve formě [6R-(6A,7B)(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, R^{21} znamená skupinu obecného vzorce



kde

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

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

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

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

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

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

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

34. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku $[6R-(6A,7B)]-3-[[[(1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,6-naftyridin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny$, jakož i solí této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

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

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

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

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

39. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku $[6R-(6A,7B)]-3-[[[(5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-yl)karbonyl]oxy]methyl]-7-C(2-thienylacetyl)$

amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo [4,2,0] okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

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

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

42. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku [6R-(6 α ,7B)-(2)] -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, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

43. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku [6R-(6 α ,7B)-(2)-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 soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

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

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

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

47. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku [6R-(6 α ,7B)(Z)] -[[[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, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

48. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku [6R-(6 α ,7B)(Z)-7-[[[2-amino-4-thiazolyl(methoxyimino)acetyl] amino] -3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluor-ethyl)-1,4-dihydro-7-

-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolinyl] karbonyl] oxy] methyl] -8-oxo-5-thia-1-azabicyklo [4,2,0] okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

49. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku [6R-(6 α ,7B)(Z)]-3-[[[7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-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-karboxylové kyseliny, jakož i soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.

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

51. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce V za vzniku [6R-(6 α ,7B)(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 soli této sloučeniny a hydrátů této sloučeniny, popřípadě hydrátů jejích solí.