

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU 270 247 K PATENTU

(21) PV 4246-88.Q
(22) Přihlášeno 01 07 87
(30) Právo přednosti od 03 07 86 US (881555)

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

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 501/26
C 07 D 501/34 //
A 61 K 31/545

(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

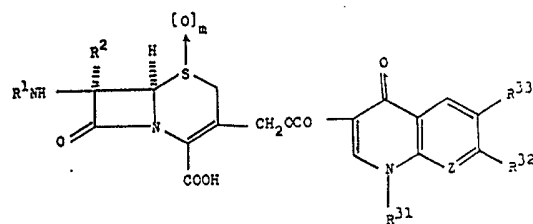
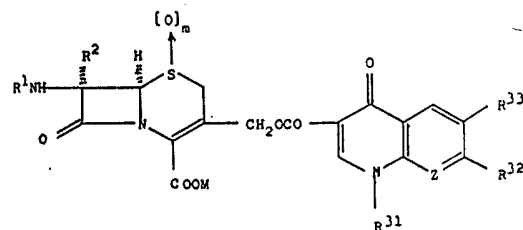
F. HOFFMANN - LA ROCHE AG., BASILEJ (CH)

(54)

Způsob výroby nových solí cefalosporinu

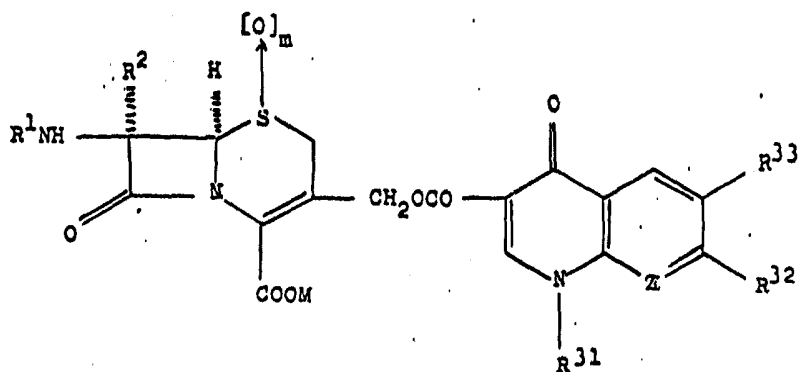
(57) Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, ve kterém m znamená číslo 0, 1 nebo 2, R¹ znamená vodík nebo acylovou skupinu použitelnou k acylaci β-laktamových antibiotik s až 21 atomy uhlíku, R² znamená vodík, C₁₋₈-alkoxy, amino, C₁₋₈-alkylthio nebo C₁₋₇-alkanoylamino, R³¹ znamená vodík, C₁₋₈-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₇-cykloalkyl, halogen-C₁₋₈-alkyl nebo halogenfenyl, Z znamená skupinu R³⁰-C nebo N, R³⁰ znamená vodík nebo halogen nebo R³⁰ a R³¹ tvoří společně C₃₋₅-alkylen, C₂₋₄-alkylenmonooxy nebo C₁₋₂-alkylendioxy, R³² znamená vodík, halogen, C₁₋₈-alkyl nebo popřípadě C₁₋₈-alkylem nebo formylem substituovaný 5- nebo 6-členný N-heterocyklický kruh, který popřípadě ještě obsahuje atom kyslíku nebo další atom dusíku a R³³ znamená vodík nebo halogen nebo R³² a R³³ znamená společně C₁₋₄-alkylendioxyskupinu a M znamená kationt farmaceuticky snášenlivé báze, spočívá v tom, že se karboxylová kyselina vzorce II nechá reagovat s alespoň ekvimolárním množstvím farmaceuticky snášenlivé báze a získaná sůl se popřípadě za přítomnosti

vody popřípadě atmosférické vlhkostí izoluje ve formě hydrátu. Vyráběné sloučeniny jsou antibakteriálně účinné a mohou se používat jako léčiva.



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

Byly nalezeny nové soli cefalosporinu obecného vzorce I

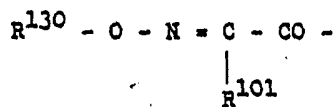
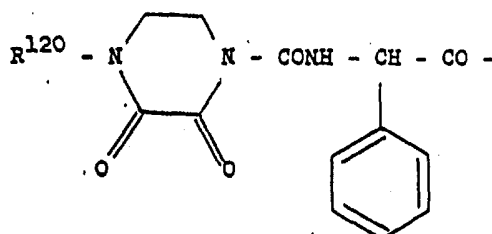
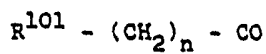
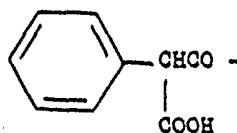
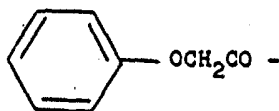
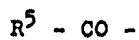


(I),

ve kterém

m znamená číslo 0, 1 nebo 2,

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



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,

a ve kterém dále

- R^2 znamená atom vodíku, alkoxykupinu, 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, alkylovou 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, alkylenmonooxykupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkylendioxykupinu s 1 až 2 atomy uhlíku,
- R^{32} znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy nebo popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku nebo formylovou skupinou substituovaný pěti- nebo šestičlenný N-heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje atom yslíku nebo přídatný atom dusíku,
- R^{33} znamená atom vodíku nebo atom halogenu nebo
- R^{32} a R^{33} znamenají společně alkylendioxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a
- M znamená kationt farmaceuticky snášitelné báze, jakož i jejich hydráty.

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 "alkoxykupina" se vztahuje na přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové oxykupiny, ve kterých má alkylová část shora uvedený význam. Jako příklady lze uvést methoxykupinu, ethoxykupinu, n-propoxykupinu 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, xylolovou 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 trifluormethyllová skupina.

Výraz "substituovaný alkyž" znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována halogenem (například chlorem, fluorem, bromem), trifluormethyllovou 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 "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, 1,3,4-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., alkoxykupina s 1 až 8 atomy uhlíku, jako methoxykupina, ethoxykupina atd., atom halogenu, jako chloru, bromu atd. halogenalkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, jako trifluormethyllová skupina, trichlorethyllová skupina atd., aminoskupina, merkaptoskupina, hydroxyskupina, karbamoylová skupina nebo karboxyskupina atd.

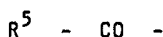
Výraz "cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku" označuje 3- až 7-členný nasycený karbocyklický zbytek, například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl atd.

R^{30} a R^{31} mohou znamenat společně alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, například skupinu $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, nebo $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$, nebo také alkylenmonooxy skupinu 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 alkylendioxy skupinu 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 pěti- nebo šestičlenný kondenzovaný kruh.

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

Výraz "acylová skupina" (substituent R^1) zahrnuje organické skupiny, které se tvoří odstraněním hydroxylové skupiny z karboxylové kyseliny a které obsahují až 21 atomů uhlíku. Jako příklady takových acylových skupin lze uvést ty, kterých se dosud používalo k acylaci β -laktamových antibiotik, včetně 6-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 č. 4 152 432, zveřejněný 1.5.1979, americký patentový spis č. 3 971 778, zveřejněný 27.7.1976 a americký patentový spis č. 4 173 199, zveřejněný 23.19.1979. V těchto publikacích se uvádějí různé acylové skupiny, které se používají v daném případě. Dále uvedené acylové skupiny dále objasňují pojem "acylová skupina", avšak žádným způsobem jej neomezují. Jako příklady acylových skupin lze uvést:

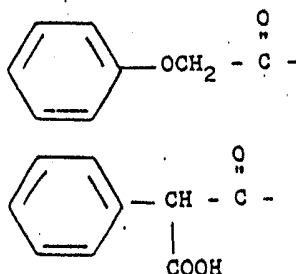
(a) alifatickou skupinu obecného vzorce



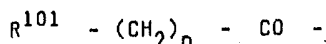
ve kterém

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

(b) karbocyklickou aromatickou skupinu vzorců



(c) heteroaromatickou skupinu obecného vzorce



kde

n znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3 a

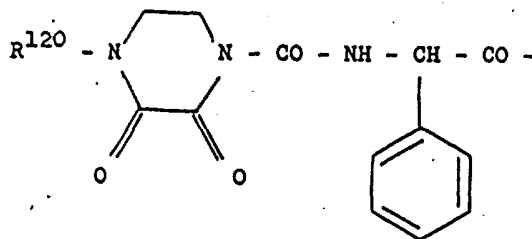
R¹⁰¹

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

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

Výhodnými heteroaromatickými acylovými skupinami jsou takové skupiny, ve kterých R¹⁰¹ znamená 2-amino-4-thiazolylovou skupinu nebo 2-thienylovou skupinu.

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

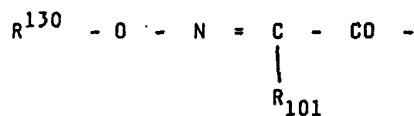


ve kterém

R¹²⁰

znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, například 4-(C₁-C₈-alkyl, výhodně ethyl nebo methyl)-2,3-dioxo-1-piperazinkarbonyl -D-fenylglycyl;

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



kde

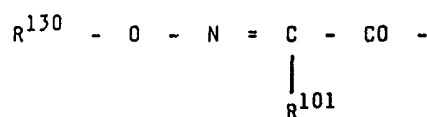
R¹⁰¹

má shora uvedený význam a

R¹³⁰

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

Jako příklady skupin



lze uvést následující skupiny:

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

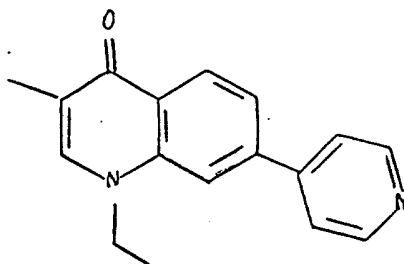
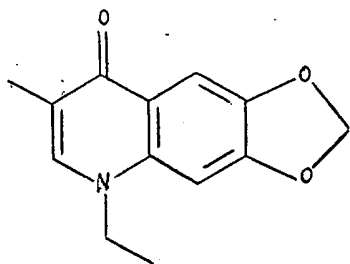
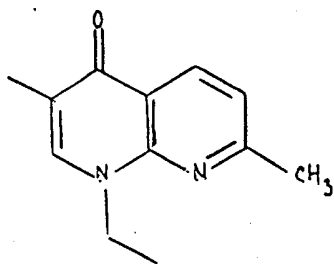
Při výhodném výběru chinolinylových, popřípadě azachinolonylových substituentů v poloze 3 znamená symbol Z skupinu R^{30} -C, ve které R^{30} znamená atom vodíku, atom chloru nebo fluoru, výhodně vodík nebo fluor.

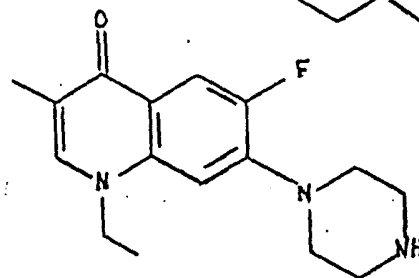
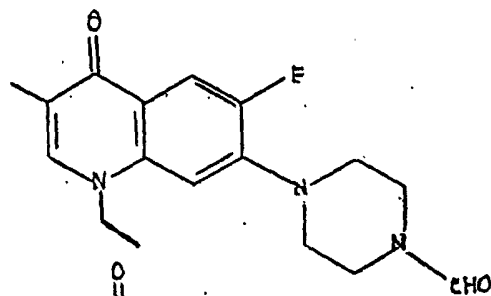
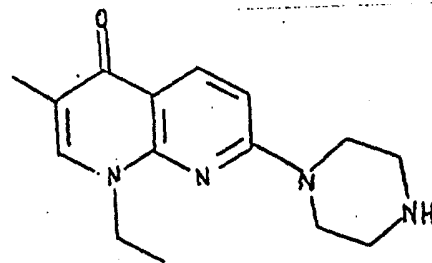
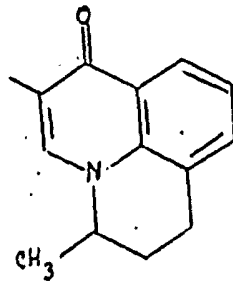
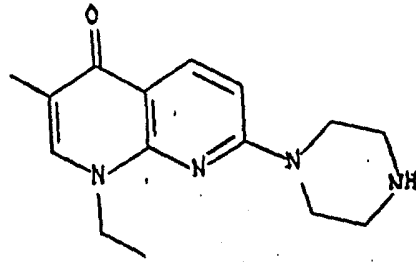
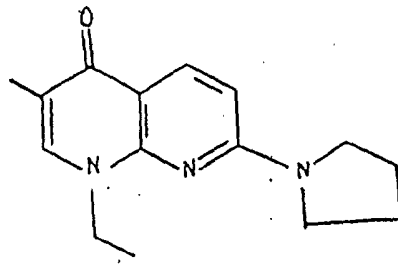
R^{31} znamená výhodně alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zvláště výhodně ethylovou skupinu, nebo halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména fluorethylovou skupinu, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, výhodně cyklopropylovou skupinu;

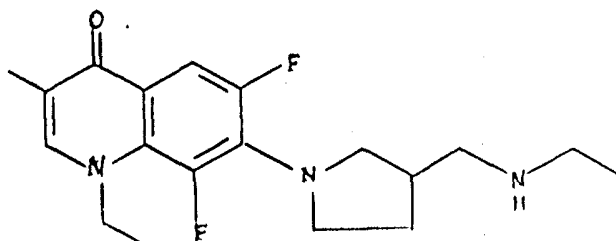
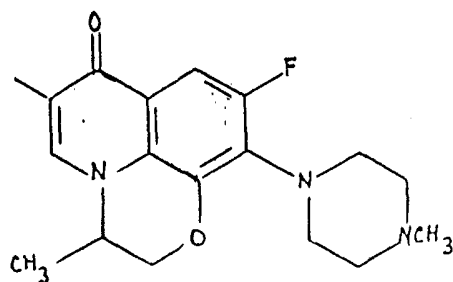
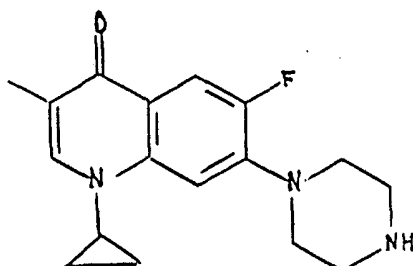
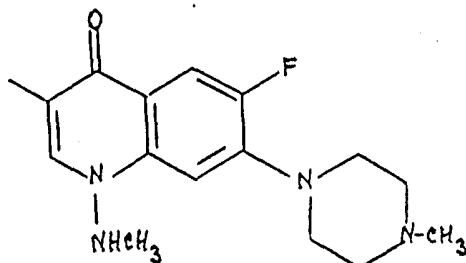
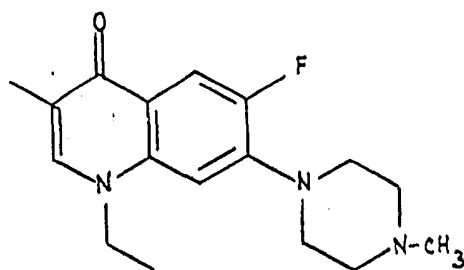
R^{32} znamená výhodně alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména methylovou skupinu, nebo piperazinylovou skupinu, která je na atomu dusíku v poloze 4 popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, výhodně methylovou skupinou;

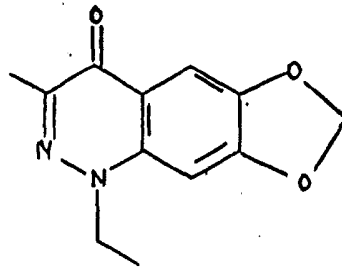
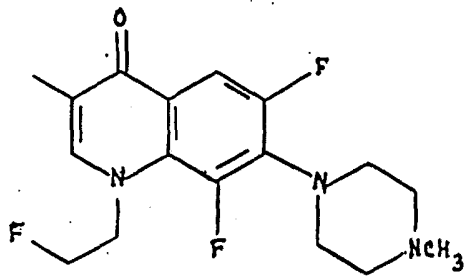
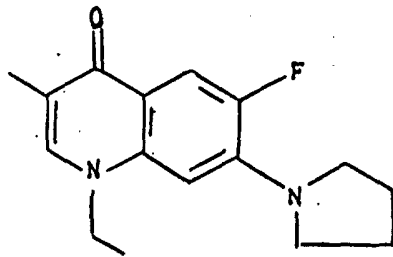
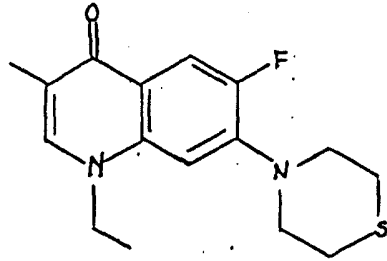
R^{33} znamená výhodně atom vodíku, chloru nebo fluoru, zejména atom vodíku nebo fluoru, zcela zvláště atom fluoru.

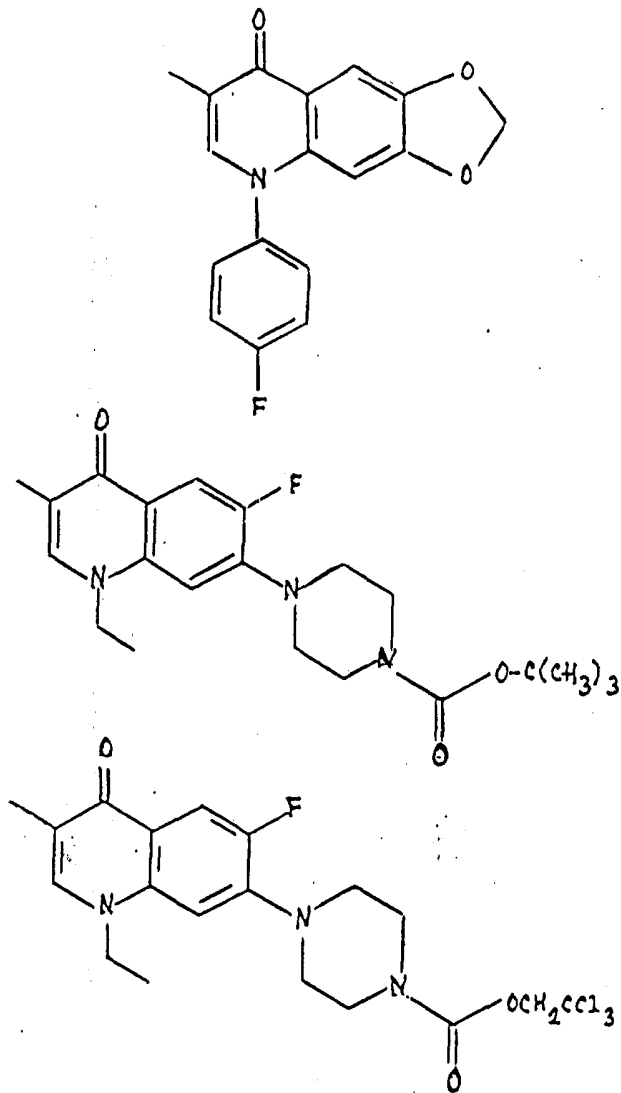
Chinolonylový, popřípadě azachinolonylový substituent v poloze 3 zahrnuje kromě jiného skupiny následujících vzorců:

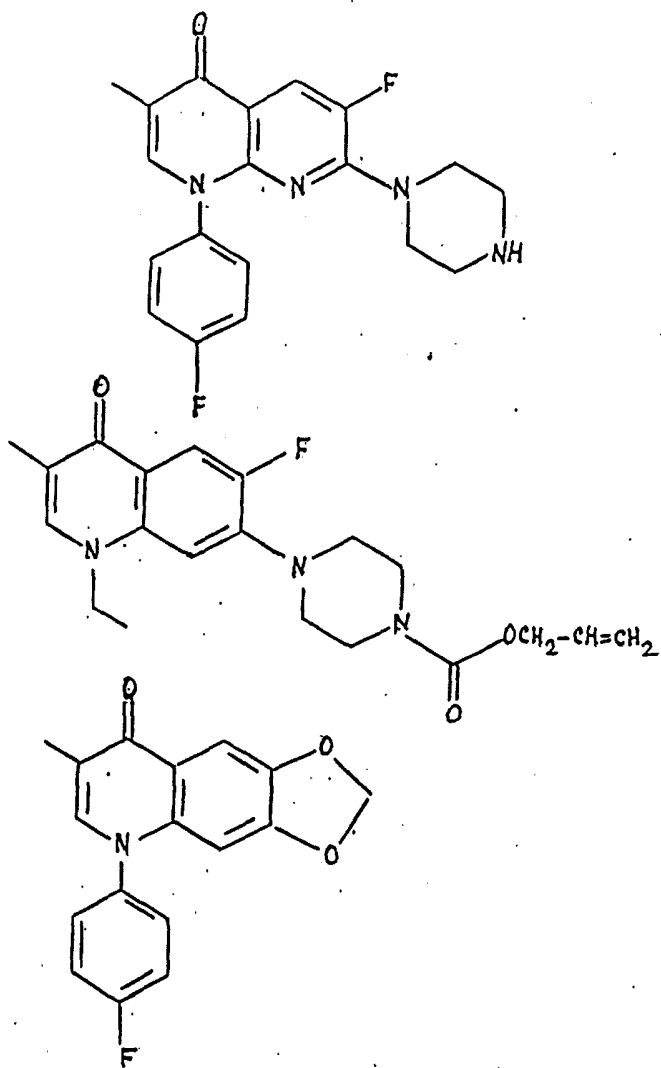


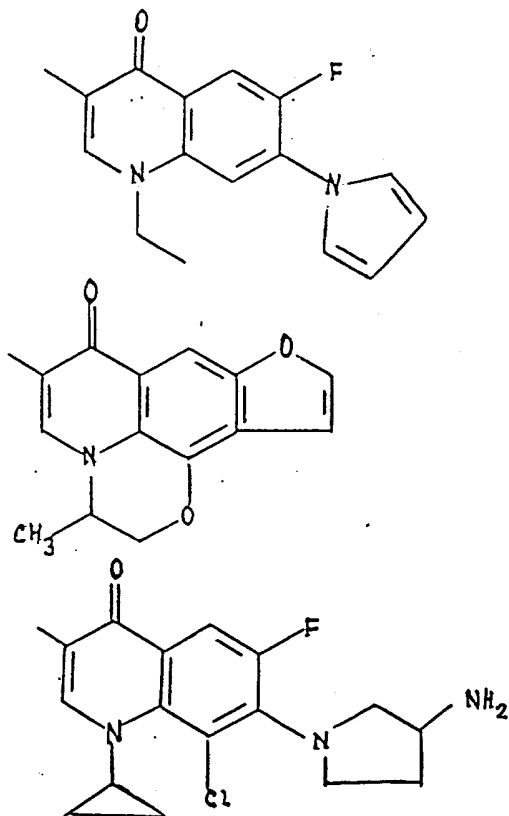




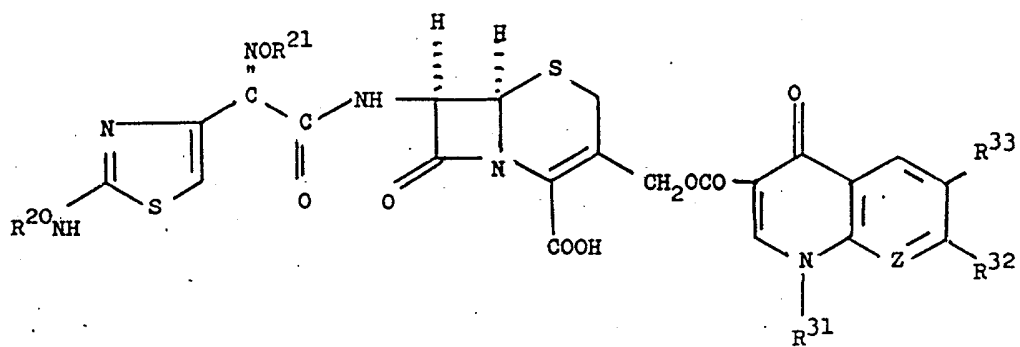








Výhodnou skupinou sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce IB



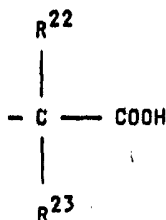
(Ib)

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

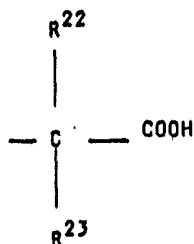
R²² a R²³ znamenají společně s atomem uhlíku, na který jsou vázány, 3- až 7-členný karbocyklický kruh, například cyklopropylový kruh, cyklobutylový kruh nebo cyklopentylový kruh.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce Ib,

ve kterém

R²⁰ znamená atom vodíku a

R²¹ znamená methylovou skupinu nebo skupinu vzorce



přičemž

R²² a R²³ znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu.

Skupiny



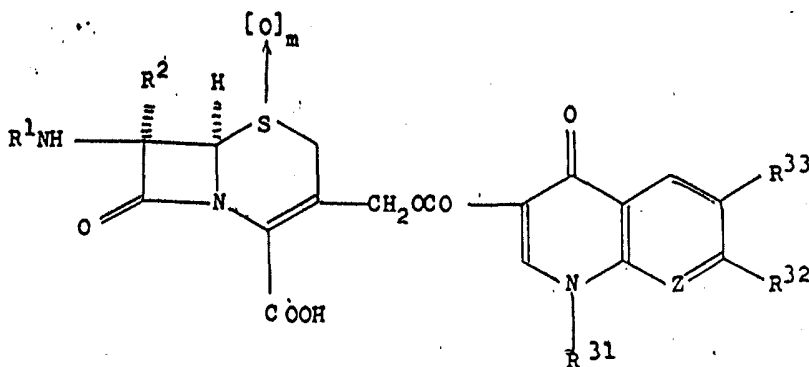
jsou přítomny výhodně v syn-formě, tj. v Z-formě, nebo ve formě směsí, ve kterých převažuje syn-forma.

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

Sloučeniny vzorce I, pokud obsahují bázičnou 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, 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.

Soli cefalosporinu obecného vzorce I 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 předloženého vynálezu je způsob výroby nových solí cefalosporinu obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se karboxylová kyselina obecného vzorce II



(II),

ve kterém

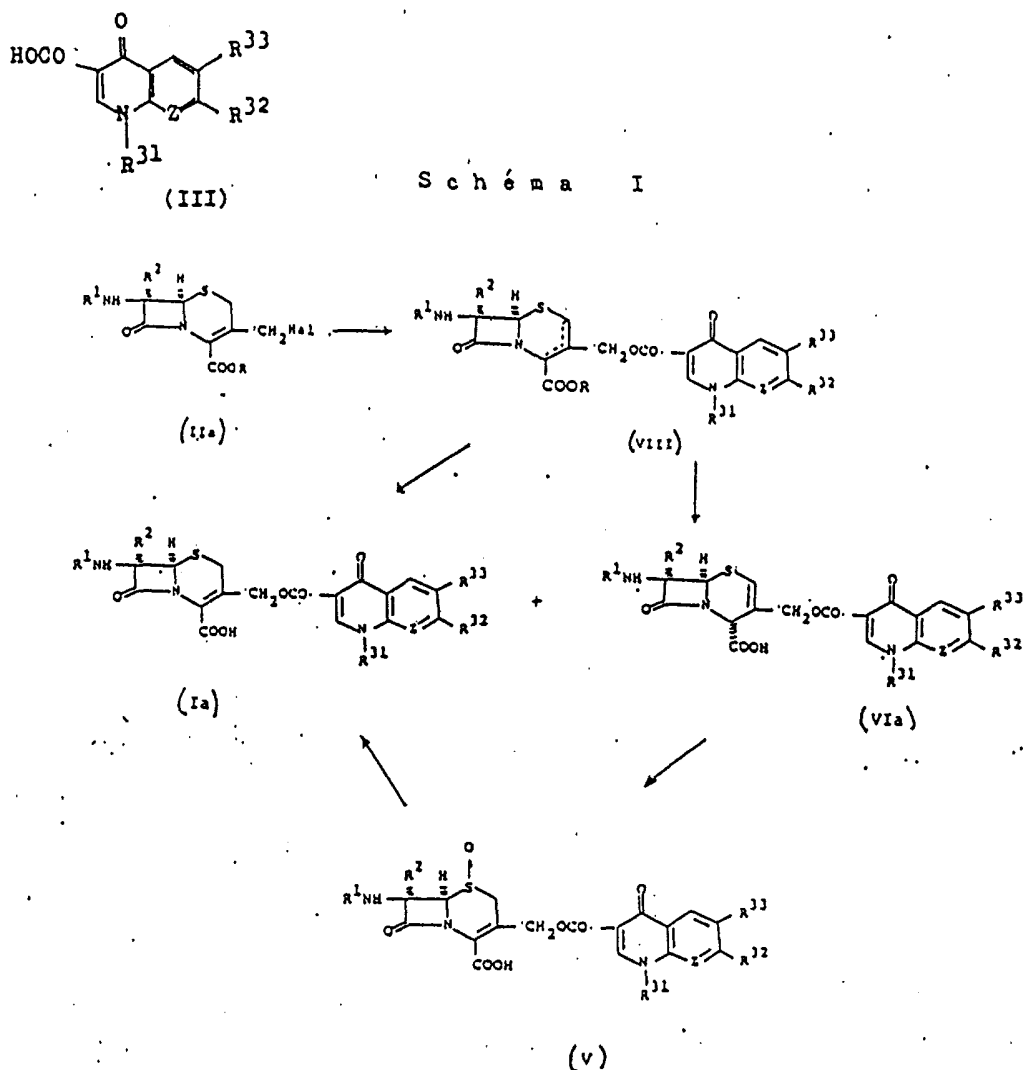
m , R^1 , R^2 , R^{31} , R^{32} a R^{33} mají shora uvedené významy,

nechá reagovat s alespoň ekvimolárním množstvím báze, která je přijatelná z farmaceutického hlediska, a získaná sůl se popřípadě v přítomnosti vody, popřípadě atmosférické vlhkosti, izoluje ve formě svého hydrátu.

Výroba solí obecného vzorce I, popřípadě hydrátů solí obecného vzorce I, postupem podle předloženého vynálezu, se může provádět o sobě známým způsobem, například reakcí karboxylové kyseliny obecného vzorce II s ekvimolárním množstvím báze odpovídající požadované soli, 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, která je mírně vyšší než je teplota místnosti, nebo při teplotě, která je mírně nižší než je teplota místnosti, například v rozsahu teplot od 0 °C do + 50 °C.

Výroba hydrátů se uskutečňuje většinou automaticky v důsledku výrobního způsobu nebo jako důsledek hygroskopických vlastností zprvu bezvodného produktu. Při záměrné výrobě hydrátu se může také zcela nebo částečně bezvodný produkt (tj. sůl cefalosporinu obecného vzorce I) vystavit vlhké atmosféře, například při teplotě od asi +10 °C až do +40 °C.

Následující reakční schéma I objasňuje způsob výroby sloučenin podle vynálezu:



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 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 položek na žádný Δ^3 -isomer.

Objasnění schématu I:

IIa \longrightarrow VIII

Sloučenina vzorce IIa je známou sloučeninou nebo se dá získat analogickým způsobem (srov. například americké patentové spisy č. 4 406 899 a 4 266 049). Tato sloučenina se uvádí v reakci se solí zvoleného chinolonu vzorce III, 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.butylaminiové 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 \triangle 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.butyllová skupina, p-nitrobenzyllová skupina, benzhydrolová skupina, allylová skupina atd. Používat se mohou také shora již uvedené, snadno hydrolyzovatelné estery. Chránicí skupiny esterové skupiny se odštěpí například následujícím způsobem: p-nitrobenzyllová skupina hydrolyzou 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.butyllová 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 \longrightarrow V

Pokud se dvojná vazba isomerizuje za vzniku \triangle 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 alkyldihydroperoxy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkanoyldihydroperoxy, jako terc.butylhydroperoxid, permravnčí kyselina nebo peroctová kyselina; jakož i fenylsubstituované deriváty těchto hydroperoxidů, jako kumenhydroperoxid nebo perbenzooová kyselina. Fenyllová skupina jako substituent může obsahovat popřípadě další substituenty, jako například alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo také atom halogenu nebo karboxylovou skupinu, takže se pak může jednat například o 4-methylperbenzooovou kyselinu, 4-methoxyperbenzooovou kyselinu, 3-chlorperbenzooovou kyselinu nebo o monoperftalovou kyselinu. Jako oxidační činidla se mohou používat také různé anorganické oxidační činidla, jako například peroxid vodíku, ozon, manganistany, jako manganistan draselný nebo manganistan sodný, chlornany, jako chlornan sodný, chlornan draselný nebo chlornan amonný, peroxymonosířová kyselina a peroxydisířová kyselina. Výhodně se používá 3-chlorperbenzooová kyselina. 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 mravnčí kyselině, octové kyselině nebo trifluoroctové kyselině. Reakční teplota se pohybuje zejména v rozsahu od -20 °C do + 50 °C

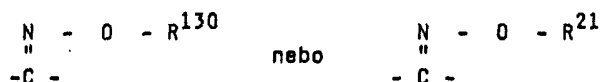
Při použití ekvimolárního množství oxidačního činidla, popřípadě při mírném nadbytku v poměru ku výchozí látce se získá zejména odpovídající sulfoxid vzorce V. Zvýší-li se množství oxidačního činidla na dvojnásobek stechiometrického poměru nebo ještě více, pak

se tvoří odpovídající sulfon.



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 amethylenchloridu. Teplota při této reakci se pohybuje výhodně při asi 0 až -20 °C, zejména při 0 °C.

Soli obecného vzorce I se skupinami



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

Soli vzorce I, jakož i odpovídající hydráty, 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 soli cefalosporinů jsou účinné proti širokém spektru jak gramnegativních i tak gram pozitivních bakterií.

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

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

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

Sloučenina F: sodná sůl [6R-(6 α ,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-piperaziny)-4-oxochinolin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-7-[(2-thienylacetyl)amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

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

Sloučenina I: sodná sůl [6R-(6 α ,7 β)(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.

T a b u l k a

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

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

pokračování tabulky

mikroorganismus minimální inhibiční koncentrace sloučenin ($\mu\text{g/ml}$)

	F	G	H	I
<i>E. coli</i> 40	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>F. 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 te-

rapii peniciliny a cefalosporiny, jsou rovněž použitelné pro nové cefalosporiny podle vynálezu. Aplikace se může tudíž provádět například intravenózním, 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, arabská guma, mléčný cukr, škrob, hořečnatá sůl kyseliny stearové, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, 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-[(fenoxycetyl)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-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]-okt-3-en-2-karboxylové kyseliny

Roztok 22,4 g (0,040 mol) (4-nitrofenyl)-methylesteru [6R-(6 α ,7B)]-3-(brommethyl)-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny a 10,1 g (0,040 mol) sodné soli 1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny ve 200 ml absolutního dimethylformamidu se míchá 5 hodin pod atmosférou argonu. Potom se 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 vykristalují shora uvedené reakční produkty. Matečný loup 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 vykristalovat z ethylacetátu, přičemž se získá přídatná část reakčního produktu. Získaná směs isomerů se použije pro následující reakci. Čistý Δ^3 -ester se získá frakční krystalizací s ethylacetátu a Δ^2 -ester se izoluje preparativní chromatografií na vrstvě destiček silikagelu z matečného louhu.

Data ohou 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 ($M^+ + Na$).

\triangle 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]
]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)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 dimethylforma-
midu se při teplotě -5 až -10 °C přidá po kapkách roztok 2,80 g (0,0116 mol) hydrátu sir-
níku sodného ve 20 ml vody. Po 35 minutách se směs okyslí přidáním 1N roztoku chlorovo-
díkové kyseliny ve vodě na pH 3,5, přičemž se vyloučí pryskyřičná látka. Tato pryskyřice
ztuhne po přidání 50 ml ethylacetátu a 50 ml etheru. Po filtraci, promytí vodou a etherem
a po vysušení při teplotě 50 °C za sníženého tlaku nad oxidem fosforečným se získá reakční
produkt. K filtrátu se přidá další množství etheru, přičemž se vyloučí přídavné množství
sraženiny, která se odfiltruje a rozpustí se ve vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného.
Vodný roztok se promyje ethylacetátem a okyslí se na pH 3,5. 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 charakteristi-
kou:

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

m/z 579 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

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)karbo-
nyl]oxy]-methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karbo-
xylové kyseliny

K suspenzi 2,55 g (0,00442 mol) reakčního produktu z příkladu 2 v 60 ml methylenchlo-
ridu 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 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Příklad 4

Hydrát [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

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 odfiltrbváním. 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:

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

Tento produkt se může převést analogickým způsobem jako je popsán v následujících příkladech na farmaceutický snášenlivou sůl.

Příklad 5

1,1-dimethylethylester [6R-(6 α ,7B)-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 molékulového síta ($4 \cdot 10^{-10}$ m) a potom se přidá roztok 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6 α ,7B)-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 ve vrstvě nebo metodou rychlé chromatografie za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu v poměru 8 : 2 jako elučního činidla.

P ř í k l a d 6

1,1-dimethylethylester [6R-(6 α ,7B)(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-thiazolyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se získá opakováním reakce popsané v příkladu 5 za použití sodné soli 1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny a 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6 α ,7B)(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 rychlé chromatografie za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu v poměru 9 : 1 jako rozpouštědlového systému.

P ř í k l a d 7

1,1-dimethylethylester [6R-(6 α ,7B)(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 5 za použití 5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-karboxylové kyseliny a 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6 α ,7B)(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 rychlé chromatografie za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu v poměru 9 : 1 jako rozpouštědlového systému.

P ř í k l a d 8

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

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

P ř í k l a d 9

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

K roztoku 3,00 g (4,52 mmol) reakčního produktu z příkladu 5 v 15 ml anisolu se za míchání při teplotě místnosti přidá 10,6 ml trifluoroctové kyseliny. Reakční směs se míchá 4 hodiny a potom se odpaří za sníženého tlaku k suchu. Odparek se získá ve formě oleje, který se rozpustí v methylenchloridu a k získanému roztoku se přidá voda. Hodnota pH reakčního roztoku se upraví přidávkem hydrogenuhličitanu sodného na pH 7,5. Směs se míchá

20 minut a potom se vodná fáze odstraní. Přídavek vody a úprava hodnoty pH na 7,5 pomocí hydrogenuhličitanu sodného za míchání se dvakrát opakuje. Tři získané vodné extrakty se spojí a vysuší se vymrazením. Zbytek se čistí chromatografickým na nepolární, stacionární fázi (reversní fáze C_{18}) za použití 50% vodného methanolu jako rozpouštědla. Po odpaření a vysušení vymrazením se získá sloučenina uvedená v názvu.

Získaná sloučenina má následující vlastnosti:

IČ spektrum (technika KBr):

3410, 1765, 1692, 1635, 1528 cm^{-1} .

Hmotové spektrum:

m/z 630 ($M^+ + H$), 652 ($M^+ + Na$).

P ř í k l a d 10

Sodná sůl [6R-(6 α ,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[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Suspenze 0,31 mmol reakčního produktu z příkladu 6 v 0,66 ml anisolu se ochladí v atmosféře dusíku na teplotu 0 °C a k takto ochlazené suspenzi se přidá 3,3 ml trifluoroctové kyseliny. Takto získaný roztok se udržuje 18 hodin na teplotě 0 °C a potom se odpaří za sníženého tlaku při teplotě místnosti. Po přidání methylenchloridu se odpaření za sníženého tlaku opakuje. Odparek se rozetře s ethylacetátem a tím se podle možnosti před převedením na sodnou sůl získá pevná látka. Nemá-li se získat pevná látka, převede se zbytek přímo na sodnou sůl. V obou případech se pevná látka, popřípadě získaný olej rozpustí v 9 ml methylenchloridu, načež se přidá po kapkách k takto vyrobenému roztoku v methylenchloridu při teplotě 0 až 3 °C vodný roztok 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 methanolvým gradientem (0 až 100 % methanolu, 20 minut) jako elučního činidla. Po odpaření a vysušení vymrazením se získá reakční produkt s následujícími charakteristickými hodnotami:

IČ spektrum (technika KBr):

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

P ř í k l a d 11

Sodná sůl [6R-(6 α ,7B((Z))]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)-(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[(5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinólin-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, která je popsána v příkladu 10, avšak za použití reakčního produktu z příkladu 7.

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

m/z 679 ($M^+ + H$), 701 ($M^+ + Na$).

P ř í k l a d 12

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

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

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

m/z 716 (M^+ + H), 738 (M^+ + Na).

P ř í k l a d 13

1,1-dimethylethylester [6R-(6 α ,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

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

P ř í k l a d 14

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

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

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

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

P ř í k l a d 15

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

Postupem popsaným v příkladu 5, avšak za použití 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6 α ,7B)]-3-(jodmethyl)-8-oxo-7-[(2-thienylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-

-karboxylové kyseliny a sodné soli 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-formyl-1-piperaziny)-4-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 jako výchozích látek se získá sloučenina uvedená v názvu.

P ř í k l a d 16

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

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

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

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

P ř í k l a d 17

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

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

P ř í k l a d 18

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

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

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

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

P ř í k l a d 19

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

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

P ř í k l a d 20

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-[(fenoxyacetyl)amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

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

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

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

P ř í k l a d 21

1,1-dimethylethylester [6R-(6 α ,7B)(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 5, avšak za použití 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6 α ,7B)]-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.

P ř í k l a d 22

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

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

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

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 23

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

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

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

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

P ř í k l a d 24

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

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

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

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

P ř í k l a d 25

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

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

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

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

P ř í k l a d 26

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

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

P ř í k l a d 27

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

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

P ř í k l a d 28

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

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

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

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

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

P ř í k l a d 29

Sodná sůl [6R-(6 α ,7B)]-[[[(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

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

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

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

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

P ř í k l a d 30

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

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

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

Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

IČ spektrum (technika KBr):

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

Hmotové spektrum:

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

P ř í k l a d 31

Sodná sůl [6R-(6 α ,7 β)(Z)]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)-(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-thiomorfolinyl)-4-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 ($4 \cdot 10^{-10}$ m). Po přidání roztoku 1,07 g 1,1-dimethylethylesteru [6R-(6 α ,7 β)]-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 32

Dihydrát monosodné soli [6R-(6 α ,7B)(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-chinolinyllkarbonyl]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-(6 α ,7B)]-3-(jodmethyl)-7-[[[(methoxyimino)]2-(trifenylylmethyl)-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 přísadkou 2 ml anisolu, 0,2 ml 1,2-ethandithiolu a 25 ml trifluoroctové kyseliny. Směs se míchá 3,5 hodiny při teplotě 0 °C a potom se odpaří při teplotě 0 °C za sníženého tlaku. Ke zbytku se po odpaření přidá methylenchlorid a odpařování se opakuje. Ke zbytku se přidá 5 ml studeného ethylacetátu a potom 25 ml etheru, přičemž se vyloučí pevná látka. Po filtraci, promytí etherem a po vysušení na vzduchu se získá nahnědlá pevná látka. Tato pevná látka se rozpustí ve 100 ml směsi methanolu a chloroformu v poměru 1 : 4 a za chlazení ledem se potom přidá 100 ml vody a 35 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného až k úpravě hodnoty pH na 7,8. Pryskeřice, která se přitom vyloučí, se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu a k získanému roztoku se přidá 20 ml chloroformu a potom voda a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného až k úpravě hodnoty pH na 7,8. Spojené vodné extrakty, které obsahují reakční produkt, se promyjí chloroformem a čistí se chromatografickým s reverzní fází C_{18} pomocí gradientu voda/acetónitril jako rozpouštědla. Frakce, které obsahují reakční produkt, se odpaří za sníženého tlaku a vysuší se vymrazením, přičemž se získá sloučenina uvedená v názvu.

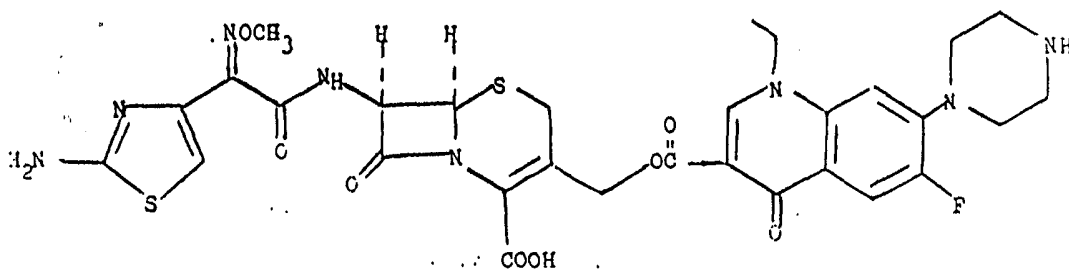
Získaná sloučenina má následující charakteristická data:

Hmotové spektrum:

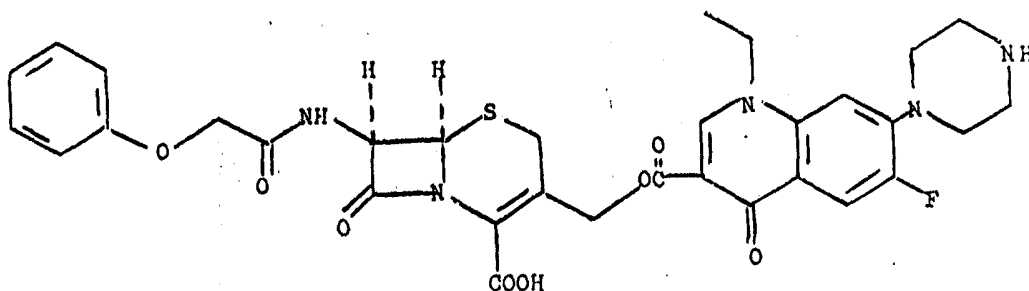
m/z 787 (M^+ + H).

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

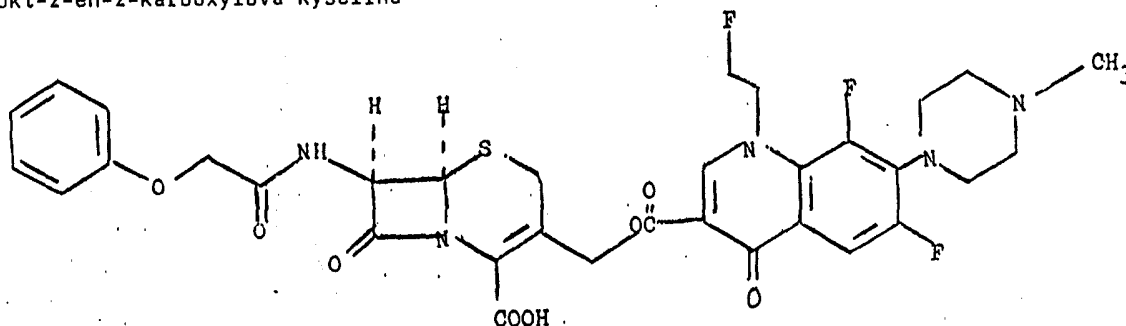
[6R-[6 α ,7B(2)]]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(1-piperaziny)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]-oxy]nethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



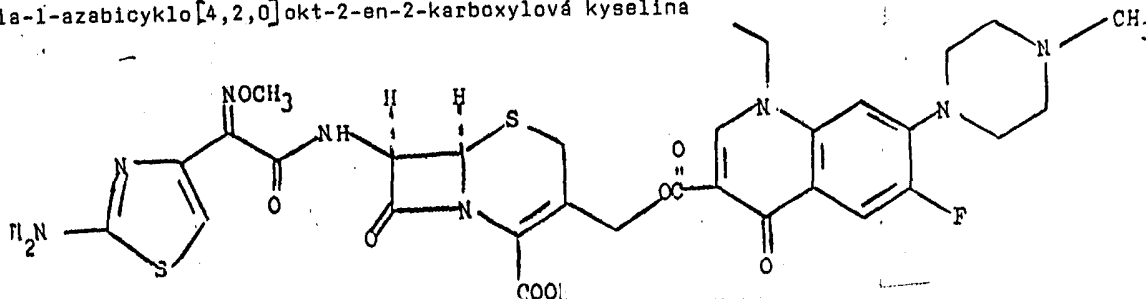
[6R-(6 α ,7B)]-3-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)chinolin-chinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



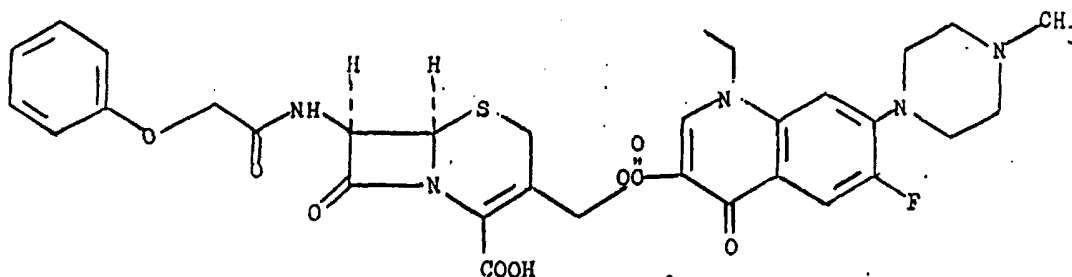
[6R-(6 α ,7B)]-3-[[[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



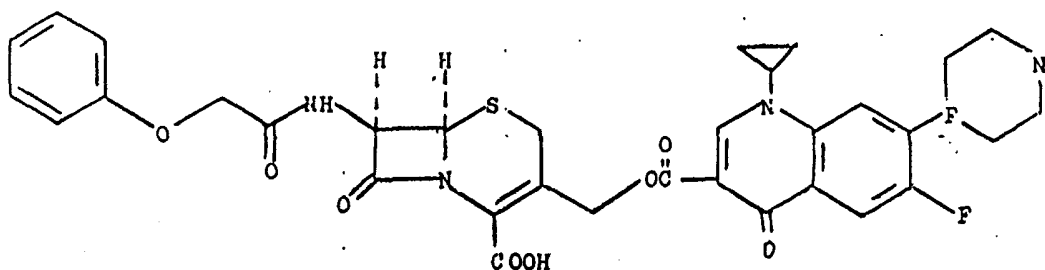
[6R-[6 α ,7B(Z)]]-7[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



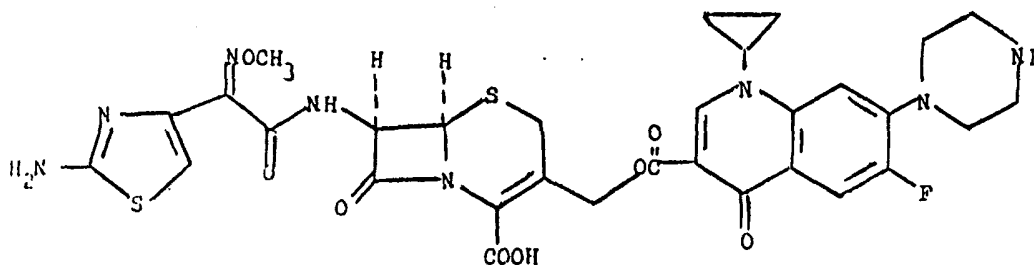
[6R-(6 α ,7D)]-3-[[[1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-3-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



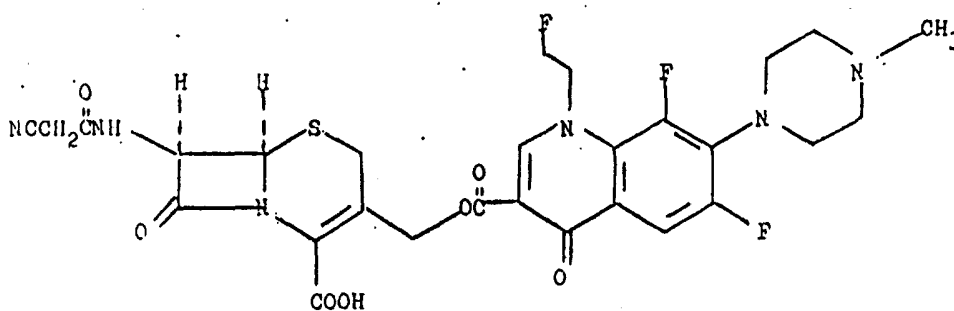
[6R-(6 α ,7D)]-3-[[[1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



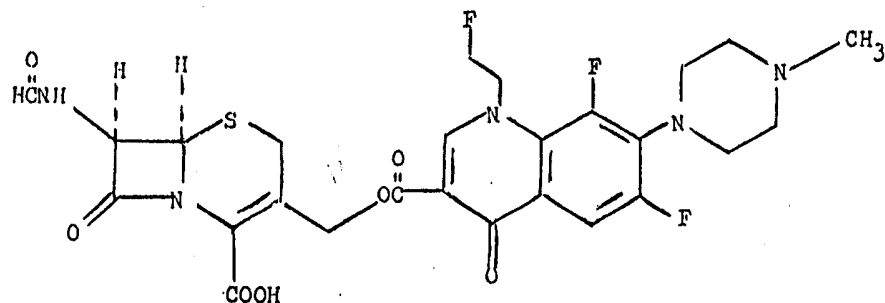
[6R-[6 α ,7D(Z)]]-7-[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl)amino]-3-[[[1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)chinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-karboxylová kyselina



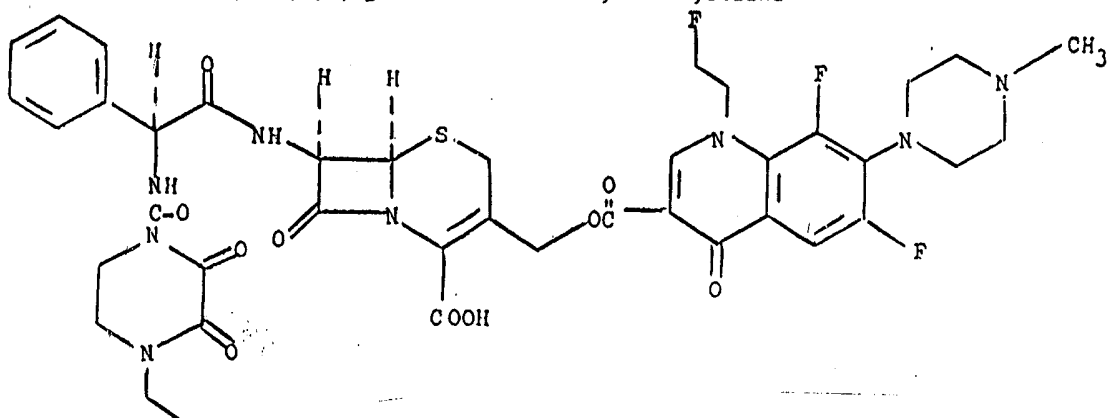
[6R-(6 α ,7D)]-7-[(kyanacetyl)amino]-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



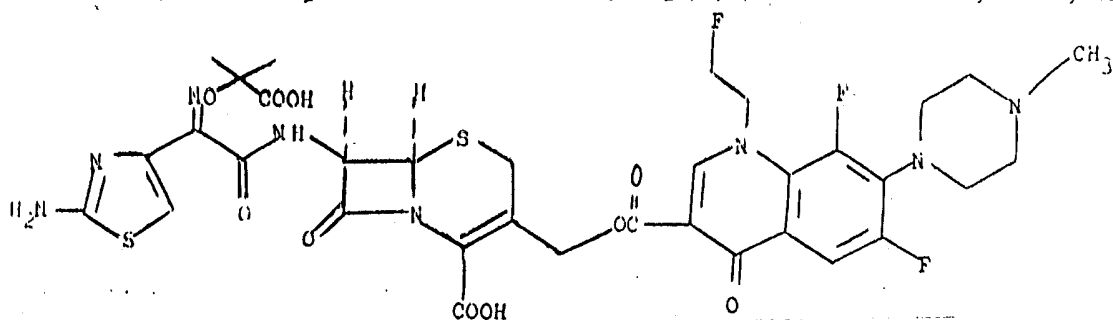
[6R(6 α ,7B)]-7-(formylamino)-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



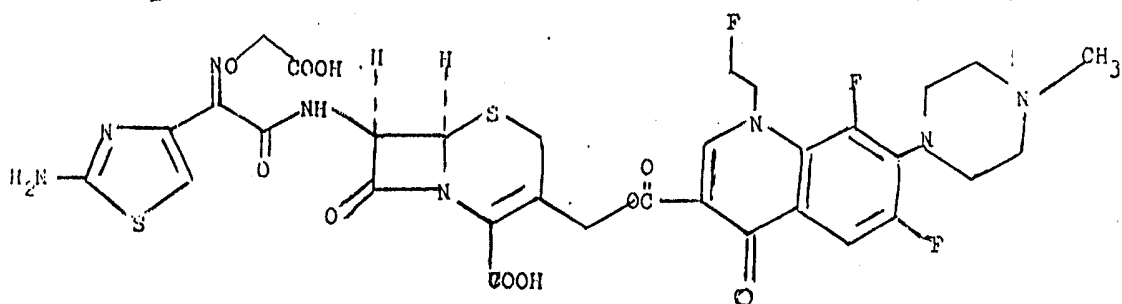
[6R-(6 α ,7B)]-7-[[[4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl]karbonyl]amino]fenylacetát]amino]-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



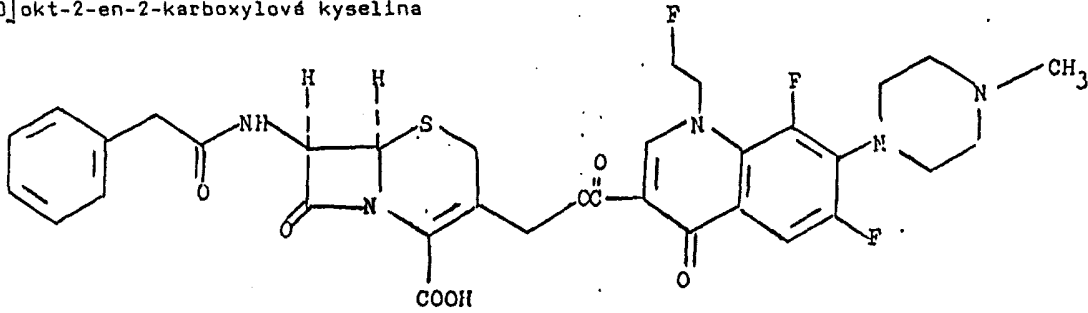
[6R-[6 α ,7B(2)]]-7-[[2-amino-4-thiazolyl][[(1-karboxy-1-methyl)-ethoxy]imino]acetyl]amino]-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



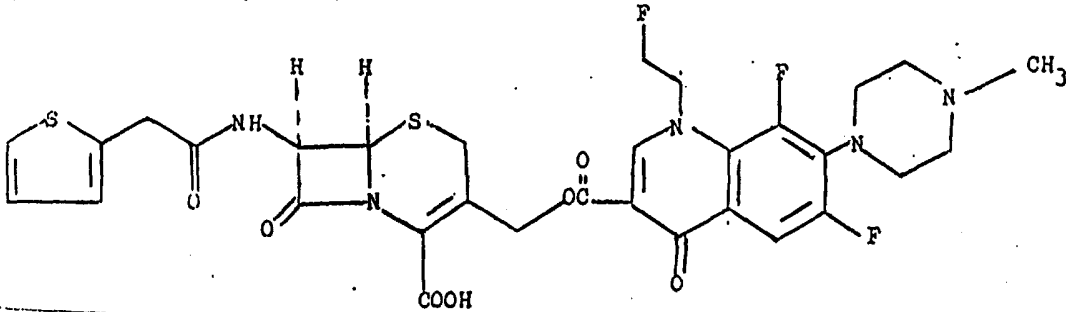
[6R-(6 α ,7B(2)]]-7-[[[(2-amino-4-thiazol)(karboxymethoxy)imino]-acetyl]amino]-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



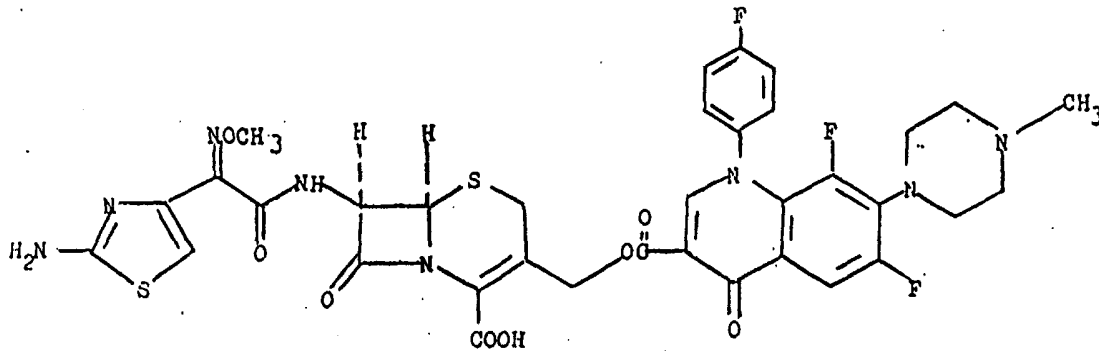
[6R-(6 α ,7B)]-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-(fenylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



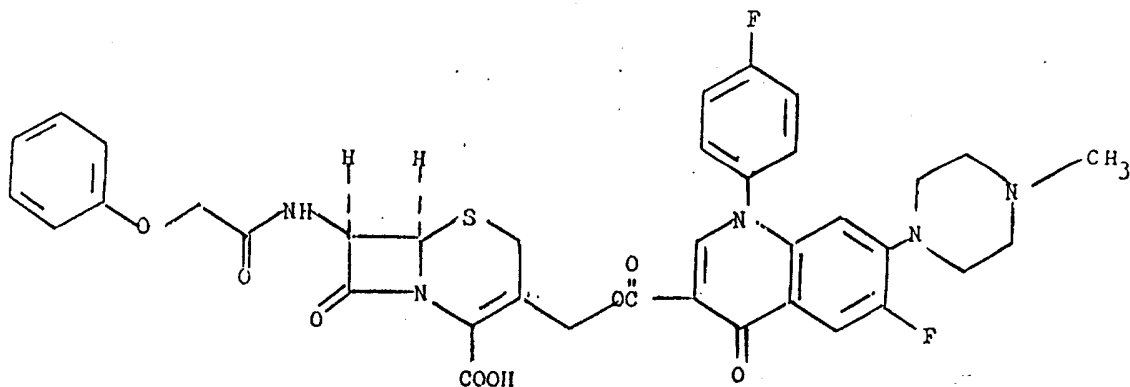
[6R-(6 α ,7B)]-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[2-thienylacetyl]amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



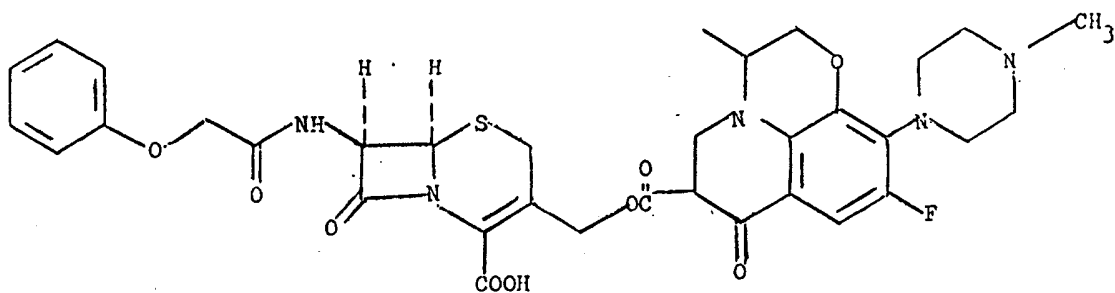
[6R-[6 α ,7B(2)]]-7-[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[6,8-difluor-1-(4-fluorfenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]-okt-2-en-2-karboxylová kyselina



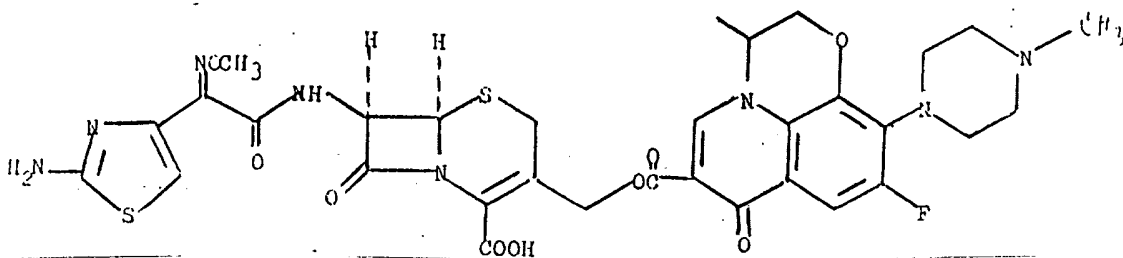
[6R-(6 α ,7B)]-3-[[[6-fluor-1-(4-fluorfenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



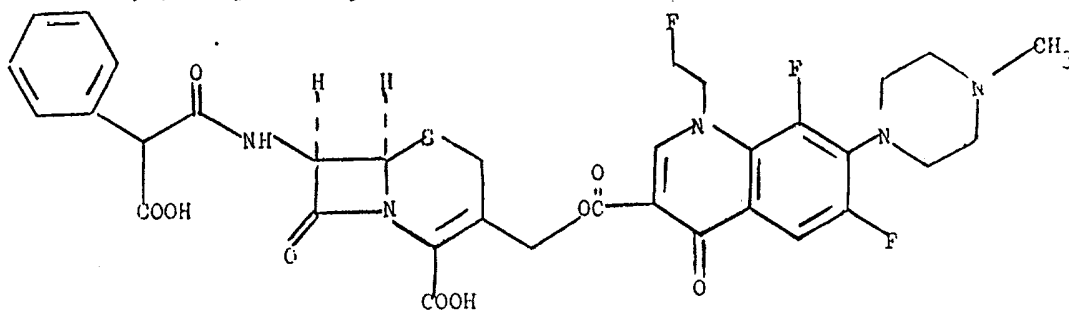
[6R-(6 α ,7B)]-3-[[[9-fluor-3,7-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperaziny)-7-oxo-2H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]karbonyl]oxy]methyl]-3-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



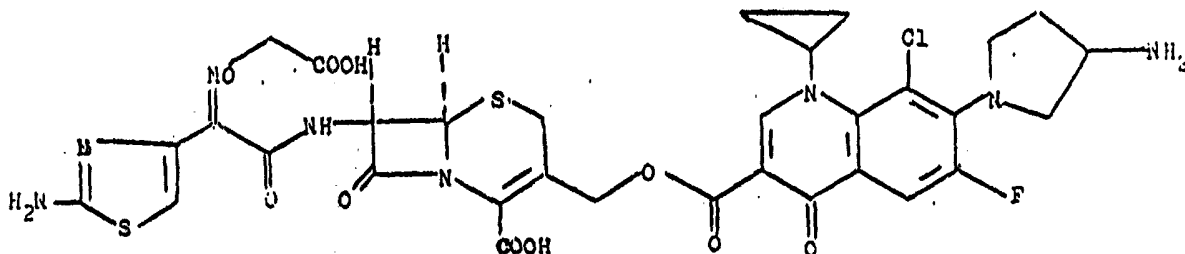
[6R-[6 α ,7B(Z)]]-7-[[[2-amino-4-thiazoly](methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[9-fluor-3,7-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperaziny)-7-oxo-2H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



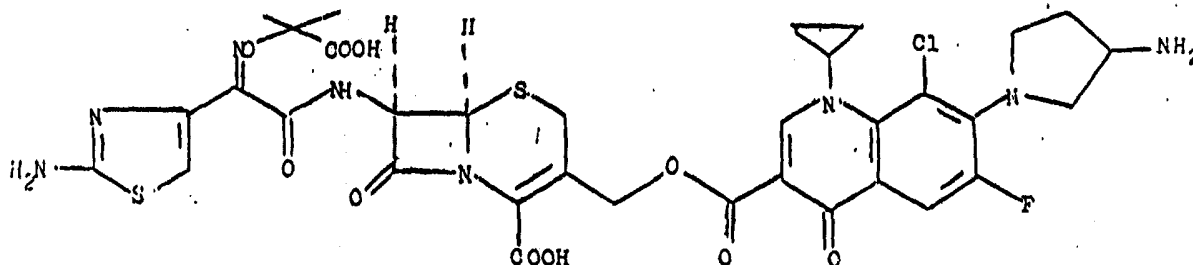
[6R-(6 α ,7B)]- α -[[[2-karboxy-3-[[[6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-chinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-7-yl]amino]karbonyl]benzoová kyselina



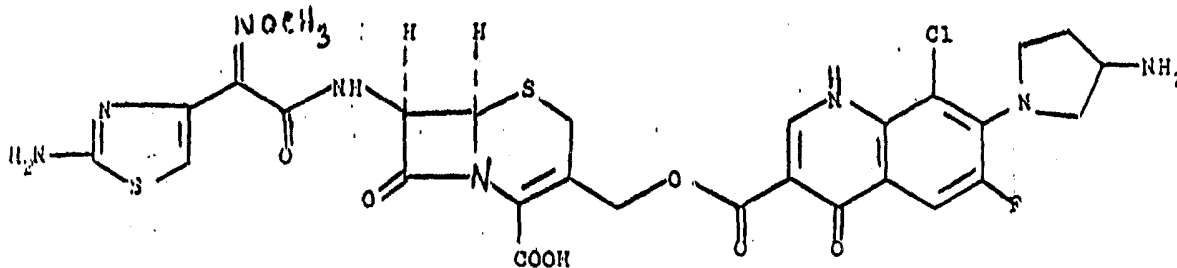
[6R-[6 α ,7B(2)]]-3-[[[7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-yl]karbonyl]oxy]methyl]-7-[[2-amino-4-thiazolyl][(karboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina



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



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



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

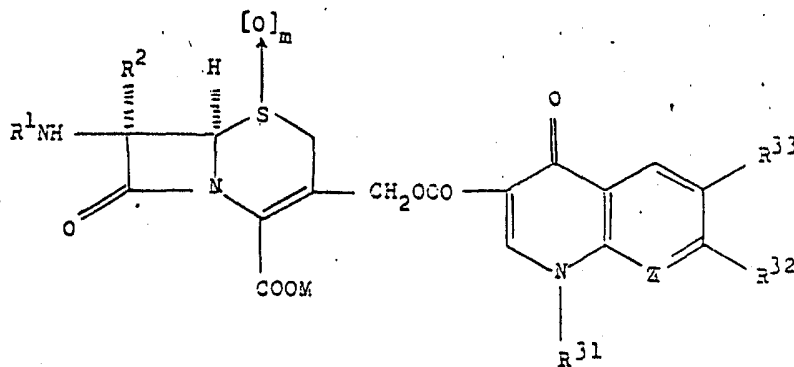
Příklad A

Příprava suchých ampulí pro intramuskulární aplikaci:

Obvyklým způsobem se vyrobí lyofilizát 1 g dihydrátu monosodné soli [6R-(6 α ,7B(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-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 solí cefalosporinu obecného vzorce I

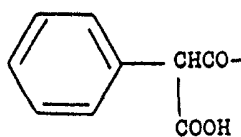
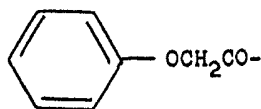
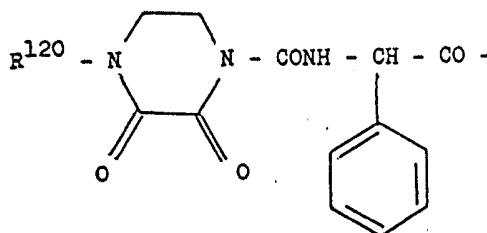


(I),

ve kterém

m

znamená číslo 0, 1 nebo 2,

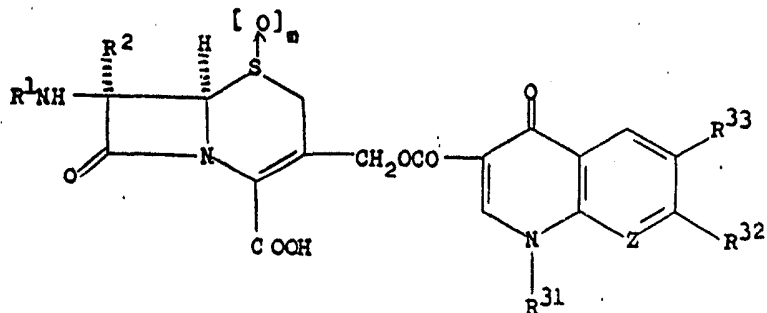
R¹znamená atom vodíku nebo acylovou skupinu použitelnou k acylaci antibiotik β -laktamového typu s až 21 atomy uhlíku, například skupinu vzorcůR⁵-CO-R¹⁰¹ - (CH₂)_n - COR¹³⁰ - O - N = C - CO -
|
R¹⁰¹

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,

a ve kterém dále

- R^2 znamená atom uhlíku, alkoxykupinu 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 skupinou 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, alkylenmonooxykupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkylendioxykupinu 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 alkylendioxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- M znamená kationt farmaceuticky snášitelné báze, jakož i hydrátů solí obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se na karboxylovou kyselinu obecného vzorce II



(II)

ve kterém

m , R^1 , R^2 , Z , R^{31} , R^{32} a R^{33} mají shora uvedený význam, působí alespoň ekvimolárním množstvím farmaceuticky snášitelné báze a získaná sůl se popřípadě v přítomnosti vody, popřípadě atmosférické vlhkosti, izoluje ve formě hydrátu soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém m znamená číslo 0 a 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 II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

Z znamená skupinu $R^{30}-G$,

příčemž

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 2 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 II 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,

R³² znamená piperazinylovou skupinu nebo 4-methylpiperazinylovou skupinu a

R³³ znamená atom vodíku nebo atom fluoru,

a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 3.

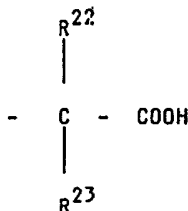
5. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R¹ znamená skupinu $R^{130}-O-N=C-CO-$,

|
R¹⁰¹

R¹⁰¹ znamená 2-amino-4-thiazolylovou skupinu a

R¹⁰³ znamená methylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



kde

R²² a R²³ znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu,

Z znamená skupinu R³⁰-C,

kde

R³⁰ znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

R³¹ 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,

R³² znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, piperazinylovou skupinu nebo alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku substituovanou piperazinylovou skupinou a

R³³ znamená atom vodíku nebo atom 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 II za vzniku sloučenin obecného vzorce uvedeného v bodě 5, ve kterém

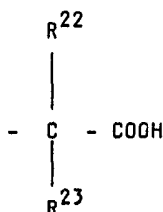
R³⁰ znamená atom vodíku nebo atom fluoru,

R³¹ znamená ethylovou skupinu, fluorethylovou skupinu nebo cyklopropylovou skupinu,

R³² 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 II za vzniku sloučenin obecného vzorce ve formě solí $[R-(6\alpha, \beta)(2)]-7-[[[(2\text{-amino-4-thiazolyl})(R^{21}\text{-oxyimino})\text{acetyl}]amino]-3-[[[6-R^{33}, 8-R^{30}, 1-R^{31}-1,4\text{-dihydro-7-(4-R}^{34}\text{-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinoliny]l]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylových kyselin a hydrátů těchto solí, ve kterých R^{33} a R^{30} znamená atom vodíku nebo atom halogenu, R^{31} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo 2-halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, R^{34} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku a R^{21} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce$



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 II 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 II 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 II 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 II 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 II 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 II 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 II 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 II za vzniku sloučenin obecného vzorce I ve formě solí [6R-(6x, 7B)]-3-[[[6-R³³, 8-R³⁰, 1-R³¹-1, 4-dihydro-7-(4-R³⁴-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolinyl] karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)-amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylových kyselin a hydrátů těchto 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 a R^{34} 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 II za vzniku sloučenin definovaných v bodě 15, 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 definovaný v bodě 15.

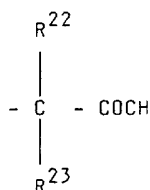
17. Způsob podle bodu 16, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin definovaných v bodě 16, přičemž R^{33} a R^{30} znamenají atom fluoru a R^{31} znamená 2-fluorethylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 16.

18. Způsob podle bodu 15, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin definovaných v bodě 15, 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 15.

19. Způsob podle bodu 15, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin definovaných v bodě 15, 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 15.

20. Způsob podle bodu 15, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin definovaných v bodě 15, 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 15.

21. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I ve formě solí [6R-(6A, 7B)]-7-(formylamino)-3-[[[6-R³³, 8-R³⁰, 1-R³¹-1,4-dihydro-7-(4-R³⁴-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolinyl]karbonyl]oxy]-methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylových kyselin a hydrátů těchto 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 II za vzniku sloučenin definovaných v bodě 21, přičemž R³³ a R³⁰ znamenají 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 II za vzniku sloučenin definovaných v bodě 22, přičemž R³³ a R³⁰ znamená atom fluoru a R³¹ 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 II za vzniku sloučenin definovaných v bodě 21, 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 21.
25. Způsob podle bodu 21, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin definovaných v bodě 21, přičemž R³³ znamená atom fluoru, R³⁰ znamená atom vodíku, R³¹ znamená ethylovou skupinu a R³⁴ 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 II za vzniku sloučenin definovaných v bodě 21, 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 21.
27. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I ve formě solí [6R-(6A, 7B)(Z)]-7-[[[2-amino-4-thiazolyl](R²¹-oxymino)acetyl]amino]-3-[[[6-R³³, 8-R³⁰, 1-R³¹-1,4-dihydro-7-(4-R³⁴-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolinyl]karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylových kyselin a hydrátů těchto 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, R³⁴ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, R²¹ 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 II 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 II 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 II 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 II za vzniku sloučenin definovaných v bodě 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 II 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 II 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 II za vzniku sodné soli $[6R-(6\alpha,7B)]-3-[[[(5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-7-[(fenoxyacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové$ kyseliny.

35. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sodné soli $[6R-(6\alpha,7B)(Z)]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[(1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naf-tyridin-3-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové$ kyseliny.

36. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sodné soli $[6R-(6\alpha,7B)(Z)]-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[(5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo-[4,5-g]chinolin-7-yl)karbonyl]oxy]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové$ kyseliny.

37. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sodné soli [6R-(6 α ,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.

38. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sodné soli [6R-(6 α ,7B)]-3-[[[5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-yl]karbonyl]oxy]methyl-7-[(2-thienylacetyl)amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

39. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sodné soli [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]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

40. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sodné soli [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.

41. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sodné soli [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.

42. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sodné soli [6R-(6 α ,7B)(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.

43. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sodné soli [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.

44. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sodné soli [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.

45. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sodné soli [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.

46. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sodné soli [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.

47. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku dihydrátu sodné soli [6R-(6<,7B)(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-aza-bicyklo[4,2,0]-okt-2-en-2-karboxylové kyseliny.

48. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I definovaných v jednom z bodů 1 až 33, přičemž M znamená kationt sodíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v jednom z bodů 1 až 33.