

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

273 350

(11)

(13) 82

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 501/34
C 07 D 501/46
C 07 D 501/56

(21) PV 4885-89.P
(22) Přihlášeno 28 03 89
(30) Právo přednosti od 31 03 88
(175471)
od 24 05 88 (US)
(197943)

(40) Zveřejněno 14 08 90
(45) Vydáno 26 01 92

(72) Autor vynálezu

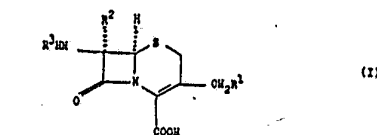
(73) Majitel patentu

ALBRECHT HARRY ALLEN, TOWACO, N. J., KEITH DENNIS DALTON,
MONTCLAIR, N. J., KONZELMANN FREDERICK MARTIN, WEST PA-
TERSON, N. J., ROSSMAN PAMELA LOREEN, NUTLEY, N. J., WEI
CHUNG-CHEN, CEDAR KNOLLS, N. J., WEIGLE MANFRED, NORTH
CALDWELL, N. J., YANG ROXANA, WEST CALDWELL, N. J., (US)
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, BASILEJ (CH)

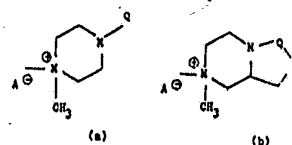
(54)

Způsob výroby nových derivátů cefalosporinu

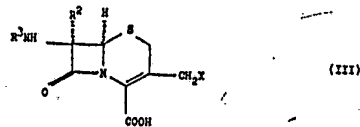
(57) Nové sloučeniny vzorce I, ve kterém R^1 znamená substituovaný N-heterocyklický zbytek vzorců (a) nebo (b); Q znamená substituovanou chinolinylovou skupinu s až 10 atomy uhlíku, přičemž N-heterocyklický zbytek je popřípadě substituován alespoň jedním C_{1-8} -alkylem, R^2 znamená vodík, C_{1-8} -alkoxy, C_{1-8} -alkylthio nebo C_{1-7} -alkanoylamino, R^3 znamená acyl s až 22 atomy uhlíku a A znamená farmaceuticky snášenlivý aniont, jakož i farmaceuticky snášenlivé soli těchto sloučenin a hydráty sloučenin vzorce I, popřípadě hydráty jejich solí se připravují reakcí sloučeniny vzorce III, ve kterém X znamená odštěpitelnou skupinu nebo její soli se sloučeninou vzorce IV nebo IVa, případně přítomné chránicí skupiny se odštěpí a k výrobě solí nebo hydrátů sloučenin vzorce I, popřípadě hydrátů těchto solí se sloučenina vzorce I převede na sůl nebo na hydrát, popřípadě na hydrát této soli. Vyráběné sloučeniny mají antimikrobiální účinnost a mohou se používat jako léčiva.



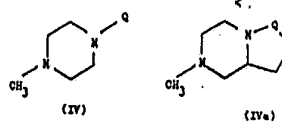
(I)



(a) (b)



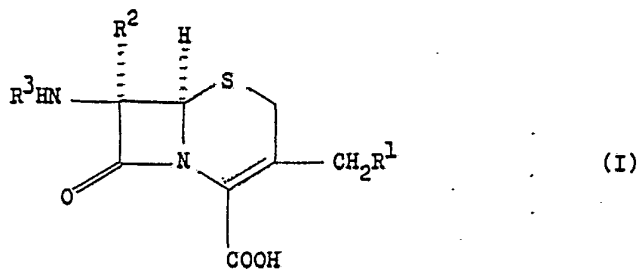
(III)



(IV) (IVa)

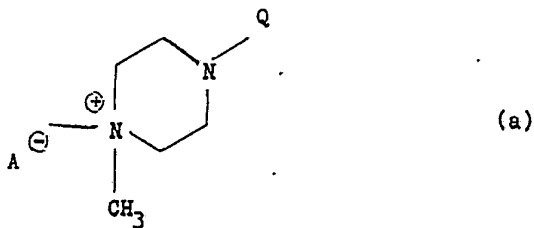
Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů cefalosporinu, které jsou substituovány N-heterocyklickým zbytkem v poloze 3. Nové sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako léčiva.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby nových derivátů cefalosporinu, které jsou substituovány N-heterocyklickým zbytkem v poloze 3, obecného vzorce I

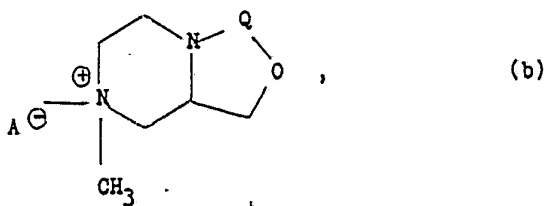


ve kterém

R¹ znamená substituovaný N-heterocyklický zbytek vzorce (a) nebo (b)



nebo



kde

Q znamená substituovanou chinolinylovou skupinu s až 18 atomy uhlíku, přičemž N-heterocyklický zbytek je popřípadě substituován alespoň jednou alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku,

R² znamená atom vodíku, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkanoylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R³ znamená acylovou skupinu s až 22 atomy uhlíku, a

A znamená farmaceuticky snášitelný aniont, jakož i farmaceuticky snášitelných solí těchto sloučenin a hydrátů sloučenin vzorce I, popřípadě hydrátů jejich solí.

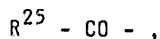
Výraz "alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku" označuje přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, výhodně s 1 až 4 atomy uhlíku, jako například metylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, terc. butylovou skupinu apod.

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

Výraz "halogen" označuje chlor, brom, jod nebo fluor, pokud není definován jinak.

Výraz "arylová skupina" označuje popřípadě substituovanou aromatickou skupinu, jako například fenylovou skupinu, tolylovou skupinu, xylylovou skupinu, mesitylovou skupinu, kumylovou skupinu (isopropylfenylovou skupinu), naftylovou skupinu apod., přičemž arylová skupina může nést například 1 až 3 vhodné substituenty, jako atomy 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 formylovou skupinu, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu, n-butyrylovou skupinu apod.

Výraz "substituovaná fenylová skupina" označuje monosubstituovanou nebo disubstituovanou fenylovou skupinu, přičemž jako substituenty přicházejí v úvahu halogen (například chlor, brom, fluor), alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupina, nitroskupina nebo trifluormethylová skupina.

Výraz "substituovaná alkylová skupina" označuje alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována například atomem halogenu (například chloru, fluoru, bromu), trifluormethylovou skupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou atd.

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

Výraz "aralkylová skupina" 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, jako například fenylovou skupinou, tolylovou skupinou atd.

Výraz "5-, 6- nebo 7-členný heterocyklický kruh s 1 až 4 atomy kyslíku, dusíku nebo/a síry" označuje například následující skupiny:

6-členné heterocyklické kruhy obsahující dusík, jako pyridyl, piperidyl, piperidino, N-oxidopyridyl, pyrimidyl, piperaziny, pyridaziny, N-oxidopyridaziny, atd.;

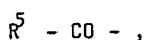
5-členné heterocyklické kruhy obsahující dusík, jako například pyrazolyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, thiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1H-tetrazolyl, 2H-tetrazolyl atd. Tyto heterocyklické kruhy mohou být dále substituovány, přičemž přicházejí v úvahu například následující substituenty:

alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, jako methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina atd., alkoxy skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, jako například methoxy skupina, ethoxy skupina atd., atom halogenu, jako chloru, bromu atd., halogenalkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, jako trifluormethylová skupina, trichlorethylová skupina atd., aminoskupina, merkaptoskupina, hydroxyskupina, karbamoylová skupina nebo karboxyskupina atd.

Výraz "cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku" označuje 3- až 7-člennou nasycenou karbocyklickou skupinu, jako například cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu atd.

Výraz "acylová skupina s až 22 atomy uhlíku" (srov. substituent R^3) označuje všechny organické skupiny, které vzniknou odstraněním hydroxyskupiny z karboxylové kyseliny. Určité acylové skupiny jsou výhodné. Příklady takovýchto výhodných acylových skupin jsou ty, které se dosud používaly k acylaci β -laktamových antibiotik, včetně 6-aminopenicilánové kyseliny a jejích derivátů, jakož i 7-aminocefalosporánové kyseliny a jejích derivátů; srov. například Cephalosporins and Penicillins, Verlag Flynn, Academic Press (1972), belgický patentový spis č. 866 038, zveřejněný 17. 10. 1978, belgický patentový spis č. 867 994, zveřejněný 11. 12. 1978, americký patentový spis č. 4 152 432, zveřejněný 1. 5. 1979, americký patentový spis č. 3 971 778, zveřejněný 27. 7. 1976 a americký patentový spis č. 4 173 199, zveřejněný 23. 10. 1979. V těchto publikacích se uvádějí různé acylové skupiny, které se používají v daném případě. Dále uvedené acylové skupiny dále blíže objasňují výraz "acylová skupina", avšak v žádném směru jej neomezuji. Jako příklady acylových skupin lze uvést:

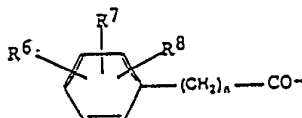
a) alifatické acylové skupiny obecného vzorce

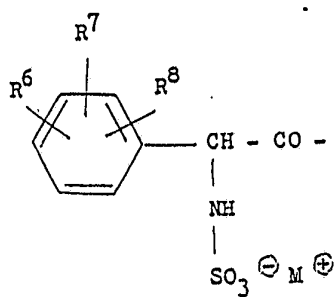
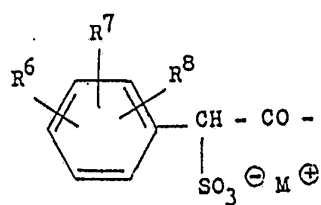
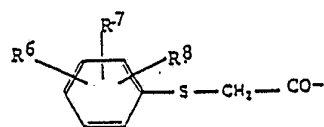
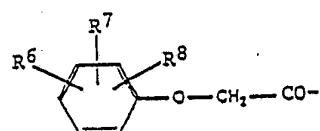
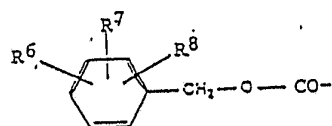
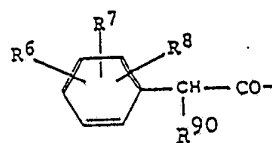


ve kterém

R^5 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkenylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo cyklohexadienylovou skupinu; nebo znamená jedním nebo několika substituenty zvolenými ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 8 atomy uhlíku nebo kyanmethylthioskupinou, substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku;

b) aromatické acylové skupiny obecných vzorců:

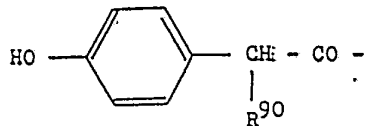
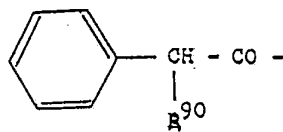
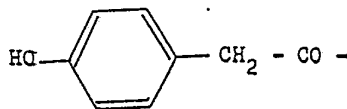
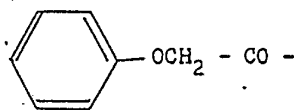
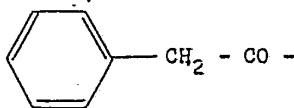




ve kterých

n	znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3;
R ⁶ , R ⁷ a R ⁸	znamenají atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, alkyllovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminomethylovou skupinu,
R ⁹⁰	znamená aminoskupinu, alkanoylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, karboxyskupinu ve formě soli, chráněnou karboxyskupinu, jako například benzyloxykarbonylovou skupinu, formyloxyskupinu, azidoskupinu nebo sulfo skupinu ve formě soli a
M	znamená kationt.

Výhodnými karbocyklickými aromatickými acylovými skupinami jsou acylové skupiny vzorců



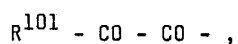
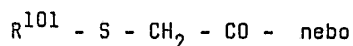
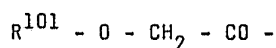
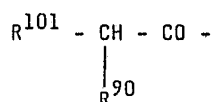
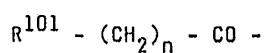
Zvláště výhodnou je druhá ze shora uvedených skupin (tj. fenoxycetylová skupina).

Substituent R⁹⁰ znamená výhodně aminoskupinu, hydroxyskupinu nebo karboxyskupinu přítomnou ve formě soli či sulfoskupinu přítomnou ve formě soli.

Jako příklady dalších acylových skupin, které jsou použitelné podle vynálezu, lze uvést:

sulfofenylacetylovou skupinu,
 hydroxysulfonyloxyfenylacetylovou skupinu,
 sulfamoylfenylacetylovou skupinu,
 (fenoxykarbonyl)fenylacetylovou skupinu,
 (p-tolyloxykarbonyl)fenylacetylovou skupinu,
 formyloxyfenylacetylovou skupinu,
 karboxyfenylacetylovou skupinu,
 formylaminofenylacetylovou skupinu,
 benzyloxykarbonylfenylacetylovou skupinu,
 2-(N,N-dimethylsulfamoyl)-2-fenylacetylovou skupinu,
 atd.

c) heteroaromatické acylové skupiny obecných vzorců



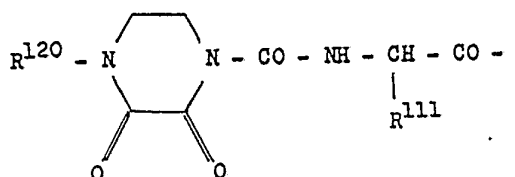
ve kterých

- R^{90} má shora uvedený význam,
 n znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3 a
 R^{101} znamená popřípadě atomem halogenu, hydroxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaný 5-, 6- nebo 7-členný heterocyklický kruh s 1, 2, 3 nebo 4 (výhodně s 1 nebo 2) atomy dusíku, kyslíku nebo/a síry.

Jako příklady heterocyklických kruhů lze uvést thienylovou skupinu, furylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, pyridinylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu a tetrazolylovou skupinu.

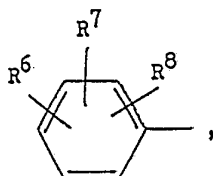
Výhodnými heteroaromatickými acylovými skupinami jsou ty, ve kterých R^{101} znamená 2-amino-4-thiazolylovou skupinu, 2-amino-5-halogen-4-thiazolylovou skupinu, 4-aminopyridin-2-yllovou skupinu, 2-amino-1,3,4-thiadiazol-5-yllovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, 2-furanylovou skupinu, 4-pyridinylovou skupinu nebo 2,6-dichlor-4-pyridinylovou skupinu.

d [[4-subst.-2,3-dioxo-1-piperazinyl)karbonyl]amino]arylacetylové skupiny obecného vzorce



ve kterém

R¹¹¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo aromatickou skupinu obecného vzorce



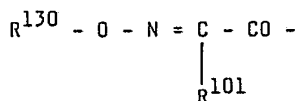
kde

R^6 , R^7 a R^8 mají shora uvedený význam,
nebo R^{111} znamená stejný heterocyklický zbytek jako je definován pro symbol R^{101} ,
a

R¹²⁰ znamená popřípadě jedním nebo několika substituenty zvolenými ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou nebo/a merkaptoskupinou, substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

jako je například 4-alkyl (výhodně ethyl nebo methyl)-2,3-dioxo-1-piperazinkarbonyl-0-fenylglycylová skupina, ve které "alkyl" obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku.

e) (subst.oxyimino)arylacetylové skupiny obecného vzorce



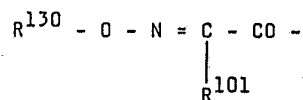
ve kterém

R¹⁰¹ má shora uvedený význam a

R¹³⁰ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, karboxycykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, přičemž alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku je substituována jedním nebo několika substituenty zvolenými ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupin-

nou s 1 až 8 atomy uhlíku, aromatickou skupinou definovanou shora symbolem R^{111} , karboxyskupinou (včetně jejích solí), alkanoylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, karbamoylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou se 2 až 9 atomy uhlíku, fenylmethoxykarbonylovou skupinou, difenylmethoxykarbonylovou skupinou, hydroxyalkoxyfosfinylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, dihydroxyfosfinylovou skupinou, hydroxy(fenylmethoxy)fosfinylovou skupinou nebo dialkoxyfosfinylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylových částech.

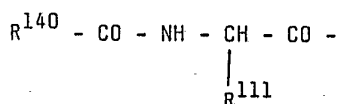
Jako příklady skupin obecného vzorce



lze uvést:

[2-[chloracetyl]amino]-4-thiazolyl](methoxyamino)acetyl,
 (2-amino-4-thiazolyl)(1-methylethoxyimino)acetyl,
 (2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl,
 (2-furyl)(methoxyimino)acetyl,
 (4-hydroxyfenyl)(methoxyimino)acetyl,
 (methoxyimino)(fenyl)acetyl,
 (hydroxyimino)(fenyl)acetyl,
 (hydroxyimino)(2-thienyl)acetyl,
 [[(dichloracetyl)oxy]imino](2-thienyl)acetyl,
 [5-chlor-2-[(chloracetyl)amino]-4-thiazolyl](methoxyimino)acetyl,
 (2-amino-5-chlor-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl,
 [[1-(1-dimethylethoxy)karbonyl]-1-methylethoxy]amino]-2-sulfoamino-4-thiazolyl]acetyl,
 [[1-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-1-methylethoxy]imino][2-(trifenylmethyl)amino]-4-thiazolyl]acetyl,
 (methoxyimino)(2-sulfoamino-4-thiazolyl)acetyl,
 [(1-methylethoxy)imino][2-[(methylsulfonyl)amino]-4-thiazolyl]acetyl,
 [(3-methylsulfonyl)-2-[3H]-thiazolimin-4-yl]-[1-(methylethoxy)imino]acetyl,
 [[2-(chloracetyl)amino]-4-thiazolyl][[[[(4-nitrofenyl)methoxy]karbonyl]methoxy]imino]acetyl,
 (2-amino-4-thiazolyl)[(karboxymethoxy)imino]acetyl,
 (2-amino-4-thiazolyl)[1-karboxy-(1-methylethoxy)imino]acetyl,
 (2-amino-4-thiazolyl)[(aminokarbonyl)methoxy]imine]acetyl.

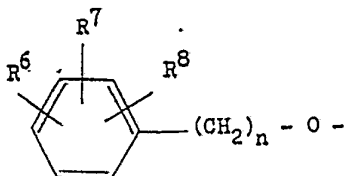
f) (acylamino)acetylové skupiny obecného vzorce



ve kterém

R^{111} má shora uvedený význam a

R^{140} znamená skupinu obecného vzorce



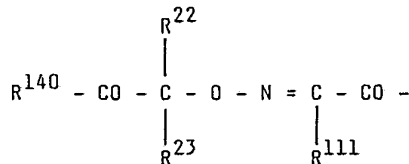
kde

R^6 , R^7 , R^8 a n mají shora uvedený význam,

atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, atomem halogenu, trifluor-methylovou skupinou, aminoskupinou nebo/a kyanoskupinou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v obou alkylových částech, kyanalkylaminoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylu, hydrazinoskupinu, alkyl-hydrazinoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylhydrazinoskupinu nebo alkanoyl-hydrazinoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkanoylové části.

Výhodnými (acylamino)acetylovými skupinami shora uvedeného obecného vzorce jsou ty, ve kterých R^{140} znamená aminoskupinu nebo acylaminoskupinu. Rovněž výhodnými jsou ty skupiny, ve kterých R^{111} znamená fenylovou skupinu nebo 2-thienylovou skupinu.

g) (subst. oxyimino)acetylové skupiny obecného vzorce



ve kterém

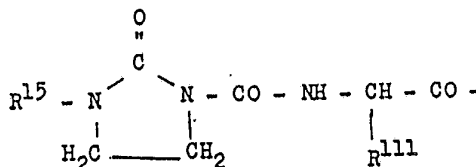
R^{111} a R^{140} mají shora uvedené významy a

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

R^{22} a R^{23} znamenají společně se sousedním atomem uhlíku karbocyklický kruh se 3 až 7 atomy uhlíku, například cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu nebo cyklopentylovou skupinu.

Výhodnými substituovanými oxyiminoacetylovými skupinami shora uvedeného obecného vzorce jsou ty, ve kterých R^{140} znamená aminoskupinu. Rovněž výhodnými jsou ty skupiny, ve kterých R^{111} znamená 2-amino-4-thiazolylovou skupinu.

h) [[[3-subst.-2-oxo-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]acetylové skupiny obecného vzorce



ve kterém

R^{111} má shora uvedený význam a

R^{15} znamená atom vodíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu $-\text{N}=\text{CH}-\text{R}^{111}$ (kde R^{111} má shora uvedený význam), skupinu $\text{R}^{16}-\text{CO}$ (kde R^{16} znamená atom vodíku nebo popřípadě atomem halogenu substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku), aromatickou skupinu definovanou ve významu substituentu R^{111} nebo popřípadě jedním nebo několika substituenty zvolenými ze souboru, který je tvořen atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou nebo/a merkaptoskupinou, substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku.

Výhodnými [[[3-subst.-2-oxo-1-imidazolidinyl]karbonyl]amino]acetylovými skupinami shora uvedeného vzorce jsou ty, ve kterých R^{111} znamená fenylovou skupinu nebo 2-thienylovou skupinu. Rovněž výhodnými jsou ty skupiny, ve kterých R^{15} znamená atom vodíku, methylsulfonylovou skupinu, fenylmethylenaminoskupinu nebo 2-furylmethylenaminoskupinu.

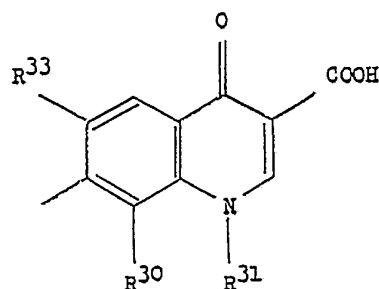
Substituent R^1 v obecném vzorci I představuje některou ze shora zmíněných substituovaných N-heterocyklických skupin obecných vzorců (a), (b) a (c), zejména skupinu obecného vzorce (a) nebo skupinu obecného vzorce (c), ve kterých substituent R^{10} znamená skupinu vzorce (c1). Substituent R^1 může představovat některou z následujících skupin:

(i) skupiny (a) a (b) (kvarterní piperaziniové soli)

Symbol A označuje farmaceuticky snášetlivý aniont, který je odvozen od farmaceuticky snášetlivé organické nebo anorganické kyseliny. Jako příklady takových kyselin lze jmenovat halogenovodíkové kyseliny (například chlorovodíkovou kyselinu, bromovodíkovou kyselinu a jodovodíkovou kyselinu), jakož i také další minerální kyseliny, jako sírovou kyselinu, dusičnou kyselinu, fosforečnou kyselinu nebo pod; nižší alkansulfonové kyseliny a arylsulfonové kyseliny, jako je například ethan-, toluen- a benzensulfonová kyselina, jakož i také další organické kyseliny, jako octová kyselina, trifluoroctová kyselina, vinná kyselina, maleinová kyselina, jablečná kyselina, citronová kyselina, benzoová kyselina, salicylová kyselina, askorbová kyselina apod. Symbol A rovněž zahrnuje aniont, který vzniká z karboxyskupiny v poloze 2 cefalosporinového jádra po dissociaci protonu, a tvoří přitom obojetný iont s kladným nábojem kvarterního atomu dusíku.

Výhodnými formami provedení aniontu A jsou: jodidový aniont, trifluoracetátový aniont a 2-karboxylátový aniont na cefalosporinovém jádře, který tvoří s piperaziniovým zbytkem R^1 vnitřní sůl.

Symbol Q ve skupinách vzorce (a) a (b) znamená substituovanou chinolinylovou skupinu, výhodně skupinu obecného vzorce



ve kterém

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

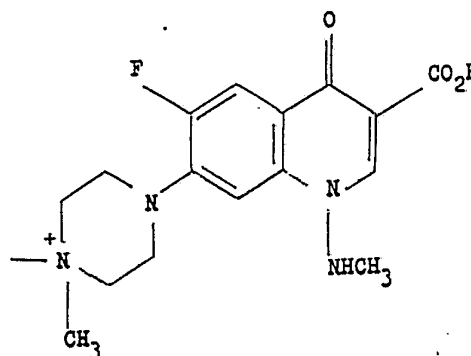
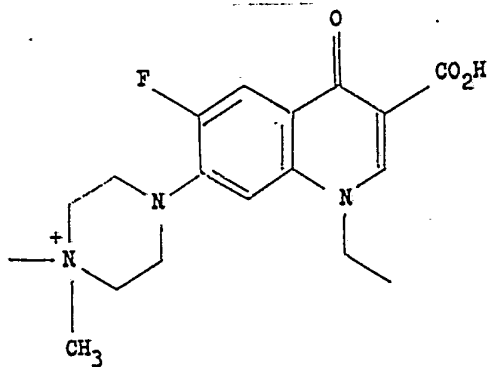
R^{31} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo mono-, di- nebo trihalogenfenylovou skupinu;

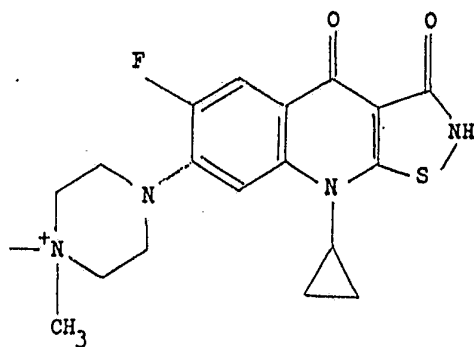
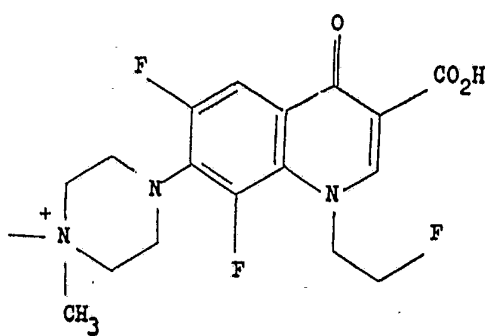
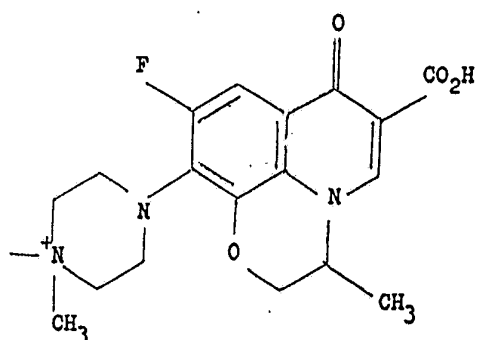
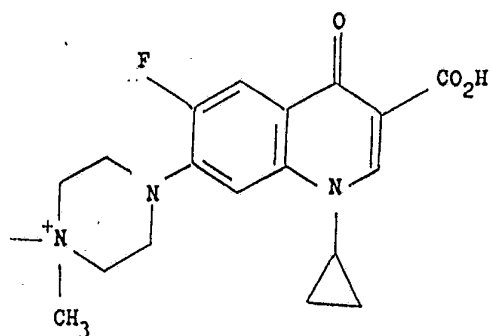
R^{30} a R^{31} znamenají společně alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkylenmonoxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkylendioxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $-OCH_2N(CH_3)-$; a

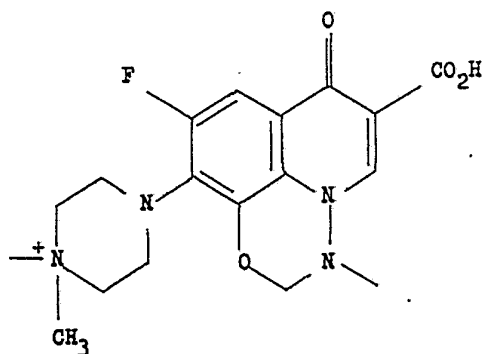
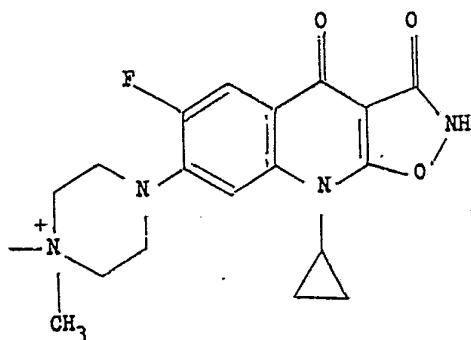
R^{33} znamená atom vodíku nebo atom halogenu.

Při výhodném způsobu provedení postupu podle vynálezu představuje R^{30} atom vodíku, bromu, chloru nebo fluoru, zejména atom vodíku nebo fluoru, a R^{31} znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména ethylovou skupinu, nebo halogenem substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména fluorethylovou skupinu, nebo libovolně cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, zejména cyklopropylovou skupinu a R^{33} znamená atom vodíku, chloru nebo fluoru, zejména atom vodíku nebo fluoru.

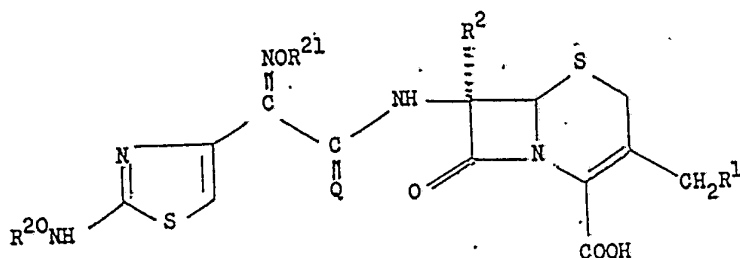
Příklady substituovaných piperaziniových zbytků R^1 ve formě skupin (a) a (b) jsou například skupiny následujících vzorců:







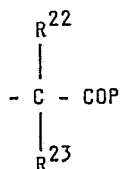
Výhodnými sloučeninami vyráběnými postupem podle tohoto vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená atom vodíku. Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce Ia



(Ia)

ve kterém

- R^1 a R^3 mají shora uvedený význam,
 R^{20} znamená atom vodíku nebo chránicí skupinu aminoskupiny, například tritylovou skupinu nebo chloracetylovou skupinu, a
 R^{21} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



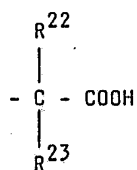
kde

R^{22} a R^{23} mají shora uvedený význam a

P znamená hydroxyskupinu nebo skupinu $-NHR^{19}$, kde

R^{19} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylaminoskupinu nebo alkanoylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku.

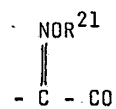
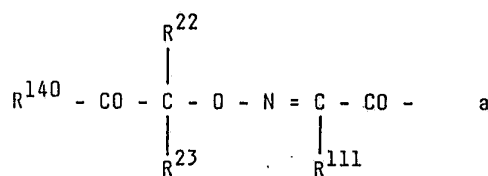
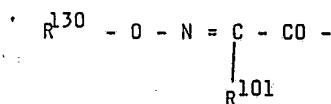
Zvláště výhodně se postupem podle vynálezu připravují sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém R^{20} znamená atom vodíku a R^{21} znamená methylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



kde

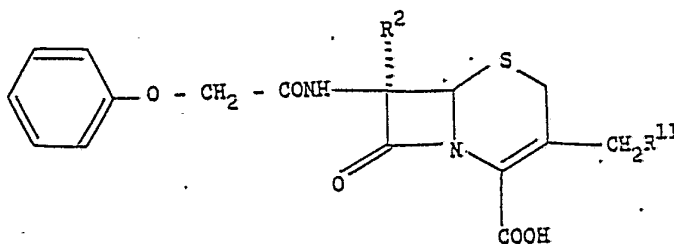
R^{22} a R^{23} znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu.

Skupiny obecných vzorců



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

Další výhodnou skupinu sloučenin představují sloučeniny obecného vzorce Ib



(Ib)

ve kterém

R^2 má shora uvedený význam a

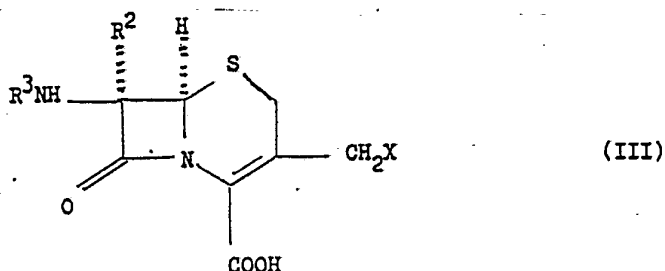
R^{11} znamená jednu ze shora uvedených skupin (a) a (b).

Jako příklady solí sloučenin obecného vzorce I lze uvést soli s alkalickými kovy, jako sůl sodnou a sůl draselnou, 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 dialkylaminy, jakož i soli s aminokyselinami, jako například soli s argininem nebo lysinem.

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

Sloučeniny obecného vzorce I včetně svých solí mohou být hydratovány. K hydrataci může docházet v souvislosti s výrobním způsobem nebo k ní může docházet pozvolna jako důsledek hygroskopických vlastností zprvu bezvodého produktu.

Podle tohoto vynálezu se shora definované sloučeniny obecného vzorce I připravují tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III



(III)

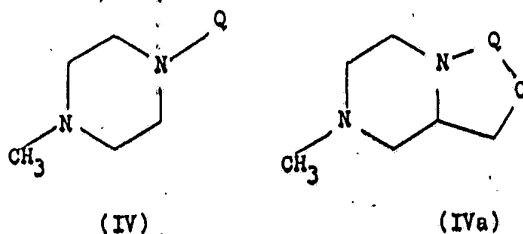
ve kterém

R^2 a R^3 mají shora uvedený význam a

X znamená odštěpitelnou skupinu,

a aminoskupina, hydroxyskupina a karboxyskupina mohou být popřípadě chráněny,

nebo sůl této sloučeniny se sloučeninou obecného vzorce IV nebo IVa



ve kterých

Q má shora uvedený význam,

přičemž atomy dusíku a případně přítomné aminoskupiny, hydroxyskupiny a karboxylové funkce jsou popřípadě chráněny,

případně přítomné chránicí skupiny se odštěpí a, za účelem výroby solí nebo hydrátů sloučeniny obecného vzorce I, popřípadě hydrátů těchto solí, se převede sloučenina obecného vzorce I na sůl nebo na hydrát, popřípadě na hydrát této soli.

Reakce sloučenin obecného vzorce III a jejich solí s deriváty piprazinu obecného vzorce IV nebo IVa postupem podle vynálezu se provádí výhodně tak, že se nejdříve chrání výchozí sloučeniny obecného vzorce III, popřípadě jejich soli, výhodně pomocí trimethylsilylačního činidla, jako například N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamidu (MSTFA), přičemž se chrání případně přítomné amino-, hydroxy- a karboxyskupiny. Odštěpitelnou skupinou X je výhodně atom halogenu, například atom chloru, bromu nebo zejména atom jodu, nižší alkyl- nebo arylsulfonyloxyskupina, například mesyloxyskupina nebo tosyloxyskupina, nebo azidoskupina.

Karboxyskupina sloučenin obecného vzorce III může být libovolně chráněna, například esterifikací na jiný snadno štěpitelný ester, jako terc.butylester, p-nitrobenzylester, benzhydrylester nebo allylester. Karboxyskupina se může chránit také tvorbou solí s anorganickou nebo terciární organickou bází, jako s triethylaminem. Aminoskupiny, přítomné ve skupinách R³, mohou být chráněny. Možnými chránicími skupinami jsou například hydrolytické, za kyselých podmínek, odštěpitelné chránicí skupiny, jako například terc.butoxykarbonylová skupina nebo tritylová skupina, nebo jako hydrolytické za zásadických podmínek odštěpitelné chránicí skupiny, jako například trifluoracetylová skupina. Výhodnými chránicími skupinami jsou chloracetylová skupina, bromacetylová skupina a jodacetylová skupina, zejména chloracetylová skupina. Posléze uvedené chránicí skupiny se mohou odštěpit působením thiomocoviny.

Deriváty piperazinu obecného vzorce IV a IVa jsou výhodně chráněny na atomu dusíku, například skupinou MSTFA.

Reakce se provádí výhodně při teplotě asi 0 °C až při teplotě místnosti a v inertním organickém rozpouštědle, jako chloroformu, methylenchloridu nebo acetonitrilu. Formy sloučenin obecného vzorce I s obojetným iontem se získají reakcí získané halogenidové soli s bází, například s hydrogenuhličitěm sodným nebo s hydroxidem sodným nebo s natriumfosfátovým puforem.

Chránicími skupinami karboxyskupiny jsou výhodně takové, které se mohou za mírných podmínek snadno přeměnit na volnou karboxylovou skupinu, jako je například terc. butylová skupina, p-nitrobenzyllová skupina, benzhydrylová skupina, allylová skupina atd. Chránicí skupiny karboxyskupiny se odštěpují například následujícím způsobem:

p-nitrobenzyllová skupina se odštěpuje hydrolýzou v přítomnosti sirníku sodného při teplotě 0 °C (nebo nižší) až do teploty místnosti v rozpouštědle, jako například v dimethylformamidu (výhodně ve vodném); terc.butyllová skupina a benzhydrollová skupina se odštěpují reakcí s trifluoroctovou kyselinou, popřípadě v přítomnosti anisolu, při teplotě od asi 0 °C do asi teploty místnosti, popřípadě za přítomnosti přídavného rozpouštědla, jako například methylenchloridu; allylová skupina se odštěpuje transalylací katalyzovanou paladiem v přítomnosti sodné nebo draselné soli 2-ethylkapronové kyseliny (srov. např. J. Org. Chem. 1982, 47, 587).

Možnými chráničemi skupinami aminoskupiny jsou takové skupiny, které se používají v chemii peptidů, jako například alkoxykarbonylové skupiny, zejména terc.butoxykarbonylová skupina atd., substituované alkoxykarbonylové skupiny, jako trichlorethoxykarbonylová skupina atd., substituované aralkoxykarbonylové skupiny, jako například p-nitrobenzylloxykarbonylová skupina, aralkylové skupiny, jako například tritylová skupina nebo benzhydrollová skupina, nebo halogenalkanoylové skupiny, jako například chloracetylová skupina, bromacetylová skupina, jodacetylová skupina nebo trifluoracetylová skupina.

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

Chránič skupiny aminoskupiny jsou odštěpitelné například kyselou hydrolýzou (jako například terc.butoxykarbonylová skupina nebo tritylová skupina) nebo také bázičkou hydrolýzou (například trifluoracetylová skupina). Chlor-, brom- a jodacetylové skupiny se mohou odštěpovat působením thiomocoviny.

Chránič skupiny aminoskupiny, které jsou odštěpitelné kyselou hydrolýzou, se odstraňují výhodně pomocí nižší alkanové kyseliny, která může být popřípadě halogenována. Zejména se používá mravenčí kyselina nebo trifluoroctová kyselina. Pracuje se zpravidla při teplotě místnosti, i když se mohou používat také mírně zvýšené, popřípadě mírně snížené teploty, například v rozsahu od asi 0 °C do +40 °C.

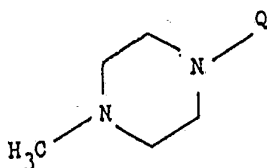
Chránič skupiny, které jsou odštěpitelné za alkalických podmínek, se obecně hydrolyzují zředěným vodným louhem při teplotě 0 °C až +30 °C. Chlor-, brom- a jodacetylové chránič skupiny se mohou odštěpovat působením thiomocoviny v kyselém, neutrálním nebo alkalickém prostředí při teplotě asi 0 °C až +30 °C.

Výroba solí a hydrátů sloučenin obecného vzorce I, popřípadě hydrátů těchto solí postupem podle vynálezu se může provádět tak, že se nechá reagovat například karboxylová kyselina obecného vzorce I s ekvimolárním množstvím žádané báze, účelně v rozpouštědle, jako ve vodě, nebo v organickém rozpouštědle, jako v ethanolu, methanolu, acetonu apod. Odpovídajícím způsobem se provádí tvorba solí adicí organické nebo anorganické kyseliny. Teplota při tvorbě solí není kritickou podmínkou a zpravidla se pracuje při teplotě místnosti, i když lze pracovat i při teplotách, které jsou mírně nad nebo mírně pod teplotou místnosti, asi v rozmezí od 0 °C do +50 °C.

Příprava hydrátů se uskutečňuje většinou automaticky v souvislosti s výrobním postupem nebo jako důsledek hygroskopických vlastností zprvu bezvodého produktu. Jde-li o záměrnou přípravu hydrátu, může se zcela nebo částečně bezvodý produkt (karboxylová kyselina vzorce I nebo některá z jejích solí) vystavit vlhké atmosféře, například při teplotě v rozmezí od asi +10 °C do +40 °C.

Následující reakční schémata blíže objasňují přípravu sloučenin podle vynálezu.

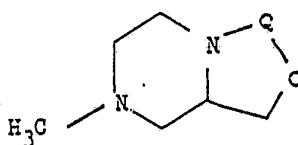
Sloučeniny obecného vzorce IV, které se používají jako výchozí látky, jsou představovány substituovanými deriváty piperazinu obecného vzorce IV



(IV),

ve kterém piperazinové jádro může být substituováno jednou nebo několika alkylovými skupinami s 1 až 8 atomy uhlíku, výhodně alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku.

Místo těchto substituovaných derivátů piperazinu obecného vzorce IV se mohou používat také substituované piperaziny obecného vzorce IVa



(IVa)

V následujících schématech představuje substituent R' snadno odštěpitelnou chránicí skupinu aminoskupiny, jako například terc.butoxykarbonylovou skupinu; R, R¹ a R² mají shora uvedený význam. Reaktivní skupiny jsou výhodně chráněny; tak například mohou být aminoskupiny chráněny skupinami, které jsou snadno odštěpitelné v chemii peptidů, například alkoxykarbonylovými skupinami, jako terc.butoxykarbonylovou skupinou atd.; substituovanými alkoxykarbonylovými skupinami, například trichlorethoxykarbonylovou skupinou apod., substituovanými alkylykarbonylovými skupinami, například monochlormethylkarbonylovými skupinami, substituovanými aralkyloxykarbonylovými skupinami, například p-nitrobenzyloxykarbonylovými skupinami, nebo aralkylovými skupinami, například trifenylmethylovou skupinou.

Výhodnými chránicími skupinami jsou terc.butoxykarbonylová skupina (terc.BOC) nebo trifenylmethylová skupina.

Chránicími skupinami karboxylové funkce jsou například esterové formy, které se mohou za mírných podmínek převádět na volné karboxylové skupiny. Jako příklady takovýchto skupin lze uvést například terc.butylovou skupinu, p-nitrobenzylovou skupinu, benzhydrylovou skupinu, allylovou skupinu atd. Použitelnými jsou rovněž trimethylsilylesterové skupiny.

Sloučeniny obecných vzorců IIIa, tj. výchozí látky ve schématech I a III, jsou známé a mohou se připravovat běžnými postupy; některé z těchto sloučenin jsou běžné na trhu, jako například 7-aminocefalosporanová kyselina. (Srov. Gordon, E.M., a Sykes, R.B. v "Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics", sv. 1, Morin, R.B. a Gorman, M., nakladatelství Academic Press: New York, 1982; kapitola 3, jakož i citace literatury, které se tam uvádějí; a Ponsford, R.J. a další v "Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics", Proceedings of the Third International Symposium", Brown, A.G. a Roberts, S.M., nakladatelství: Royal Society of Chemistry, Burlington House: London, 1985; kapitola 3 a v ní citovaná literatura.)

S c h é m a I

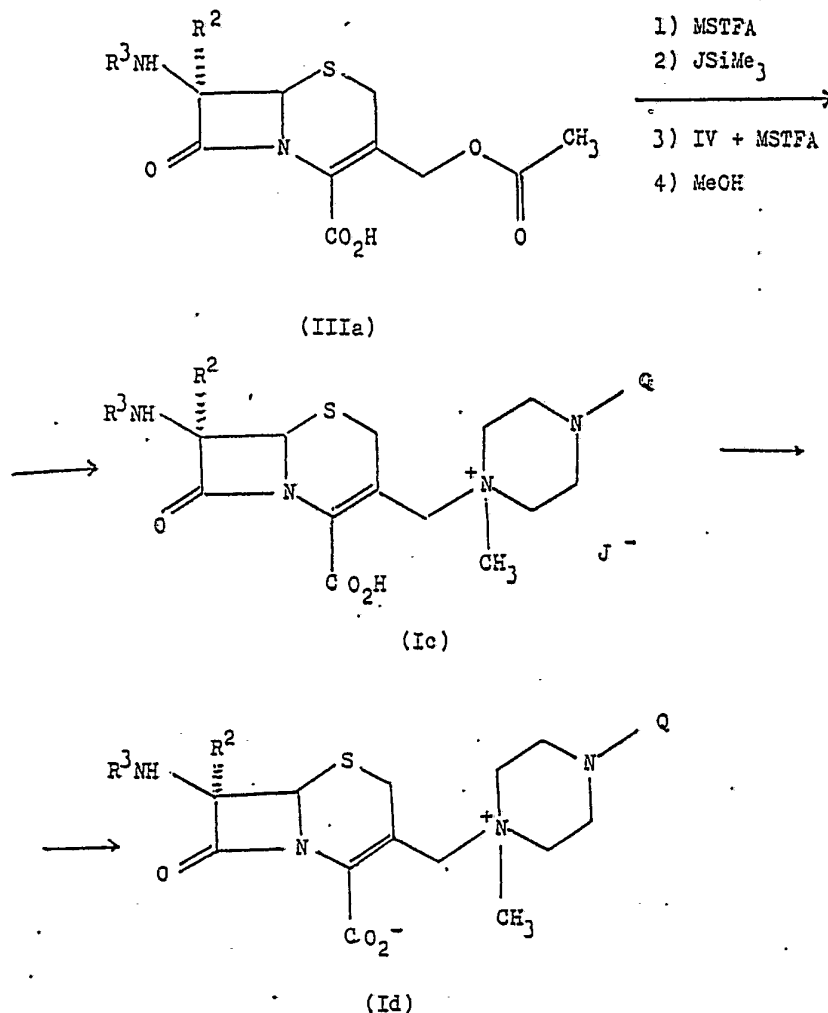


Schéma I:

Výchozí sloučenina vzorce IIIa se předběžně chrání reakcí s trimethylsilylačním činidlem, jako s N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamidem (MSTFA), v inertním rozpouštědle, jako například v chloroformu nebo v methylenchloridu. Získaný trimethylsilylester, ve kterém jsou všechna potenciálně reaktivní místa, jako aminoskupina, hydroxyskupina a karboxyskupina, chráněna trimethylsilylovými skupinami, se poté uvádí v reakci s jedotrimethylsilanem při teplotě od asi 0 °C do asi teploty místnosti po dobu asi 20 minut až asi 2 hodiny. Reakční směs se potom odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve vhodném rozpouštědle, které neobsahuje hydroxylové skupiny, jako například v acetonitrilu. Přidáním nepatrného množství tetrahydrofuranu (THF) se rozloží zbylé množství jedotrimethylsilanu. Získaný chráněný, jedovaný meziprodukt se potom nechá reagovat in situ s chráněným derivátem piperazinu vzorce IV, který byl připraven z piperazinu vzorce IV působením trimethylsilylačního činidla, jako MSTFA, v rozpouštědle, které je za daných podmínek snášitelné, jako v acetonitrilu. Kvarternizační reakce se provádí po dobu asi 30 minut, až 24 hodin, výhodně po dobu asi 2 hodin. Potom se za chlazení ledem přidá rozpouštědlo obsahu-

jící hydroxylové skupiny, jako methanol, čímž se trimethylsilylové chránicí skupiny solvolyticky odstraní a vyloučí se kvarterní jodid vzorce Ic. Po dalším působení báze za vodných podmínek, jako hydrogenuhlčitanu sodného nebo hydroxidu sodného, nebo působení natriumsulfátového pufru, přechází sloučenina vzorce Ic na formu obojetného iontu vzorce Id, přičemž vždy podle množství přidané báze nebo podle hodnoty pH pufru se mohou převést na soli další funkce v substituentu R^3 a v substituentu Q.

Schéma II

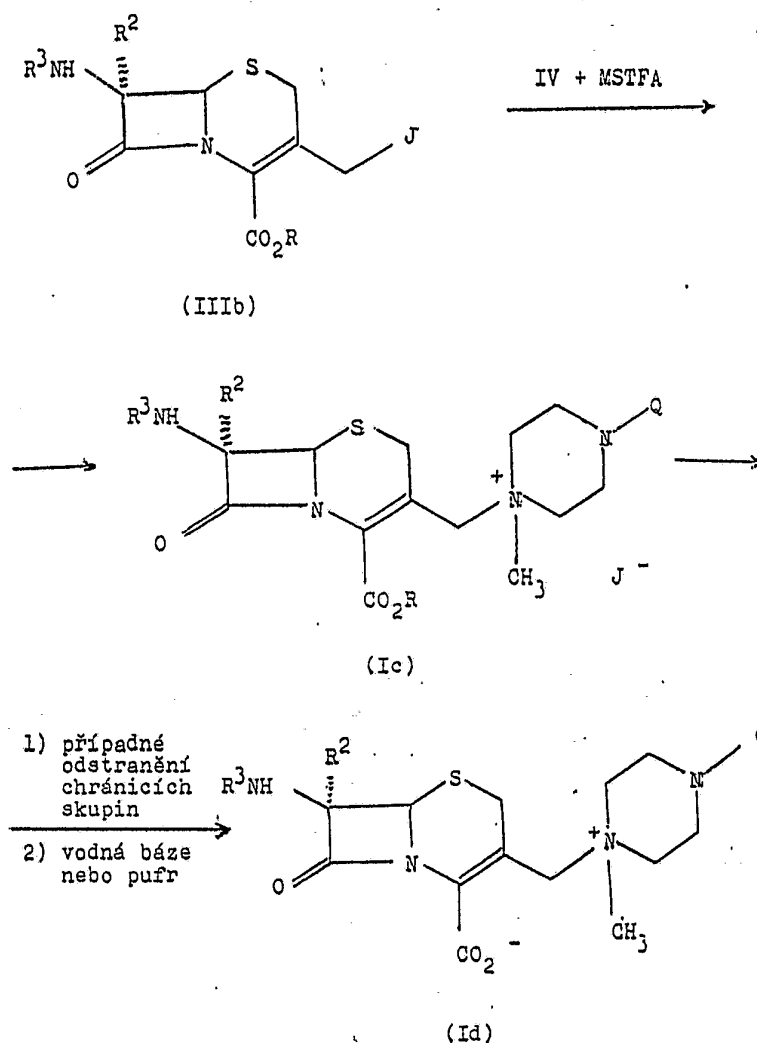


Schéma II:

Sloučeniny vzorce IIIb jsou známy a mohou se připravovat například podle amerického patentového spisu č. 4 266 049 (R. Bonjouklian, 5. 5. 1981). Derivát piperazinu vzorce IV se nejprve chrání a to reakcí s trimethylsilylačním činidlem, jako s MSTFA, ve vhodném rozpouštědle, jako v acetonitrilu, za bezvodných podmínek. Libovolně se mohou používat další obvyklé chránicí skupiny, které jsou odštěpitelné za mírných podmínek. Jako příklady lze uvést přeměnu karboxyskupiny na formu terc.butylesteru nebo p-nitrobenzylesteru. Po reakci sloučenin vzorce IIIb s chráněnou formou derivátu piperazinu vzorce IV v inertním

Sloučenina C: [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-1-[[7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)[1-(1-karboxy-1-methyl)ethoxy]-imino]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo-[4,2,0]okt-2-en-3-yl]methyl]-4-[3-karboxy-1-(2-fluorethyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-7-yl]-1-methylpiperaziniumhydroxid (vnitřní sůl) ve formě monosodné soli

Sloučenina D: [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-1-[[7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]methyl]-4-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-methylpiperaziniumjodid

Sloučenina E: (6R-trans)-4-[3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-chinolinyl]-1-[[2-karboxy-7-(formylamino)-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]methyl]-1-methylpiperaziniumtrifluoracetát.

T a b u l k a 1

Minimální inhibiční koncentrace (μ g/ml), stanovené metodou zředovací řady v kapalném prostředí in vitro

mikroorganismus	sloučeniny				
	A	B	C	D	E
E. coli ATCC 25922	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5
E. coli TEM 1	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5
E. cloacae 5699	0,5	0,5	0,5	1	0,5
E. cloacae P99	0,5	0,5	2	1	0,5
S. marcescens 1071	0,5	0,5	0,5	0,5	1
P. aeruginosa 8710	8	8	8	8	8
P. aeruginosa 18 S/H	8	4	8	32	8
E. faecalis ATCC 29212	64	32	32	32	32
S. pneumoniae 6301	0,063	0,25	1	0,063	1
S. aureus 1059B	2	0,5	8	2	0,5
S. aureus 95	4	1	4	4	1
S. aureus ATCC 29213	4	0,5	4	4	0,5

Při léčbě bakteriální infekce u savce lze sloučeninu podle vynálezu používat v denní dávce od asi 5 do asi 500 mg/kg výhodně od asi 10 do 100 mg/kg, zejména od asi 10 do 55 mg/kg. Pro nové cefalosporiny podle vynálezu jsou rovněž použitelné veškeré způsoby aplikací, které dosud přicházely v úvahu při terapii peniciliny a cefalosporiny. Aplikační formy jsou tudíž například intravenosní, intramuskulární a enterální, například ve formě čípků.

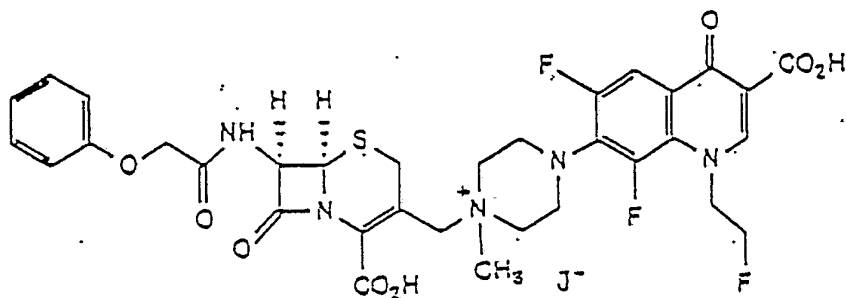
Sloučeniny podle vynálezu se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují tyto sloučeniny nebo jejich soli ve směsi s farmaceutickým, organickým nebo anorganickým inertním nosným materiálem vhodným pro enterální nebo parenterální aplikaci, jako je například voda, želatina, arabská guma, laktosa, škrob, hořečnatá sůl kyseliny stearové, mastek, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, vaselina atd. Farmaceutické přípravky mohou být 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 sterilizují a popřípadě obsahují pomocné látky, jako

jsou konzervační prostředky, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, soli ke změně osmotického tlaku, anestetika nebo pufrý. Uvedené přípravky mohou obsahovat také ještě další terapeuticky cenné látky. Karboxylové kyseliny vzorce I a jejich soli, popřípadě hydráty se používají výhodně k parenterální aplikaci a pro tento účel se výhodně připravují ve formě lyofilizátu nebo suchého prášku k ředění obvyklými prostředky jako je voda a isotonický roztok chloridu sodného, pomocná rozpouštědla, jako je propylenglykol. Pro enterální aplikaci přicházejí v úvahu také snadno hydrolyzovatelné estery vzorce I.

Následující příklady vynález blíže objasňují, jeho rozsah však v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

Výroba [6R-trans]-4-[3-karboxy-1-(2-fluorethyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-7-yl]-1-[[2-karboxy-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]methyl]-1-methylpiperaziniumjodidu



V atmosféře argonu se míchá směs 406 mg (1 mmol) [6R-trans]-3-(acetyloxy)methyl]-8-oxo-7-[(fenoxycetyl)amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, 2 ml absolutního methylenchloridu a 0,60 ml (3 mmol) N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamidu (MSTFA) po dobu 1 hodiny; po přidání 0,28 ml (2 mmol) jodtrimethylsilanu se směs míchá další 2 hodiny. Roztok se poté odpaří k suchu za sníženého tlaku a zbylý olej se rozpustí ve 2 ml acetonitrilu. Po přidání 5 kapek bezvodého tetrahydrofuranu se směs míchá po dobu 5 až 10 minut. Po přidání roztoku 111 mg (0,3 mmol) 6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, 0,11 ml (0,6 mmol) MSTFA a 1 litru acetonitrilu se směs míchá další 2 hodiny. Směs se ochladí na ledové lázni a přidá se k ní asi 100 mg methanolu. Získaná sraženina se odfiltruje, promyje se acetonitrem a vysuší se za sníženého tlaku. Takto se získá sloučenina uvedená v názvu.

NMR spektrum (perdeuterovaný dimethylsulfoxid): hodnoty δ

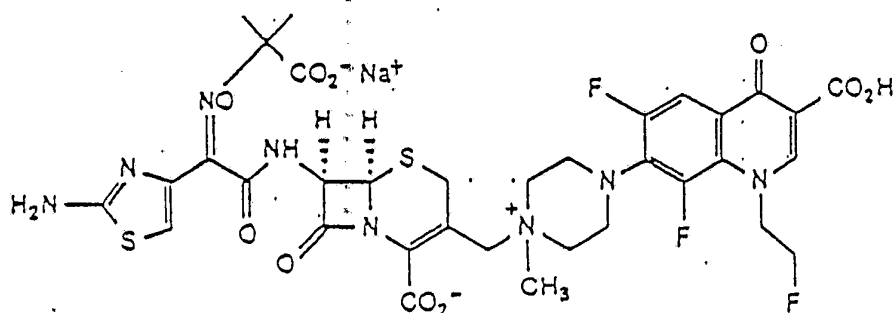
3,15 (s, 3H, NCH_3), 3,45-3,85 (m, 9H, 4 x NCH_2 a CH skupiny SCH_2), 3,95 (d, 1H, J gem = 16,5 Hz, CH skupiny SCH_2), 4,39 a 4,77 (AB, 2H, J gem = 13 Hz, NCH_2), 4,61 a 4,64 (AB, 2H, J gem = 15 Hz, OCH_2CO), 4,83 - 5,07 (M, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{F}$), 5,24 (d, 1H, J = 5 Hz, CH), 5,82 (dd, 1H, J = 5 a 7 Hz, CH), 6,95 (d, 2H, J = 8 Hz, Ar), 6,97 (t, 1H, J = 8 Hz, Ar), 7,29 (t, 2H, J = 8 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 12 Hz, Ar), 8,91 (s, 1H, =CH-), 9,18 (d, 1H, J = 7 Hz, NH);

IČ spektrum (technika KBr): 3400, 1788, 1728, 1700, 1612 cm^{-1}

Hmotové spektrum: m/z = 716 (kationt).

P ř í k l a d 2

Výroba monosodné soli vnitřní soli [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-1-[[7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)[1-(1-karboxy-1-methyl)ethoxy]amino]acetyl]amino]-2-karboxy-8-oxo-5-thial-1-azabicyklo[4,2,0]-okt-2-en-3-yl]methyl]-4-[3-karboxy-1-(2-fluorethyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-7-yl]-1-methylpiperaziniumhydroxidu



V atmosféře argonu se míchá směs 5,12 g (8 mmol) soli [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)[1-(1-karboxy-1-methyl)ethoxy]imino]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny s trifluoroctovou kyselinou, 48 ml absolutního acetonitrilu a 12 ml (64 mmol) N-methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamidu (MSTFA) po dobu 30 minut; po přikapání 2,0 ml (14 mmol) jodtrimethylsilanu se směs míchá dalších 30 minut. Reakční směs se potom ochladí na ledové lázni a přidá se k ní 1,12 ml (14 mmol) absolutního tetrahydrofuranu. Po 10 minutách se přidá roztok 2,27 g (6 mmol) 6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, 24 ml acetonitrilu a 1,28 ml (7,2 mmol) N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamidu a směs se míchá další 1,5 hodiny. Poté se směs odpaří za sníženého tlaku a zbylý olej se rozpustí ve 40 ml acetonitrilu. Po ochlazení na ledové lázni se přidají 4 ml methanolu, načež vznikne hustá sraženina. Po několika minutách se sraženina usadí a odfiltruje se a čtyřikrát se promyje vždy 10 ml acetonitrilu. Po vysušení se pevná látka roztírá se 60 ml methanolu, poté se odfiltruje a čtyřikrát se promyje vždy 10 ml methanolu. Takto získaná pevná látka (5,7 g) se suspenduje ve vodě a k získané suspenzi se přidá až do hodnoty pH 7 vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Tento roztok surového produktu se čistí ve 3 stupních vysokotlakou kapalinovou chromatografií s reversní fází C₁₈. V prvním stupni se používá kolony naplněné 50 g silikagelu (Waters C₁₈) a jako elučního činidla se používá vody a poté 30% acetonitrilu ve vodě. Ve druhém stupni se produkt dále čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na koloně C₁₈-Waters-Prep-500A. Ve třetím stupni se produkt zbavuje soli na koloně pro velmi rychlou chromatografii naplněnou 60 g silikagelu C₁₈ a za použití vody a 20% acetonitrilu ve vodě jako elučního činidla. Po odpaření za sníženého tlaku a po vysušení vymrazením se získá 1,0 g sloučeniny uvedené v názvu.

NMR spektrum (perdeuterovaný dimethylsulfoxid - D₂O): hodnoty δ

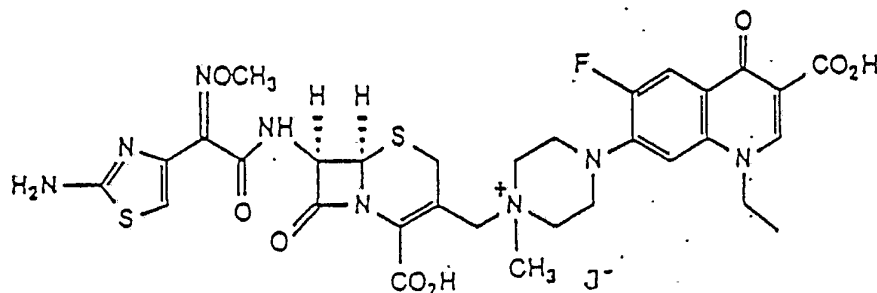
1,37 (s, 3H, CH₃), 1,44 (s, 3H, CH₃), 3,10 (s, 3H, NCH₃), 3,39 a 3,88 (AB, 2H, J gem = 16,5 Hz, SCH₂), 3,40 - 3,70 (m, 8H, 4 x NCH₂), 4,12 a 5,17 (AB, 2H, J gem = 12,5 Hz, NCH₂), 4,62 - 4,94 (m, 4H, NCH₂CH₂F), 5,15 (d, 1H, J = 5 Hz, CH), 5,73 (d, 1H, J = 5 Hz, CH), 6,74 (s, 1H, Ar), 7,83 (d, 1H, J = 12 Hz, Ar), 8,47 (široký, s, 1H, =CH-);

IČ spektrum (technika KBr): 3400, 1772, 1618, 1595 cm⁻¹

Hmotové spektrum: m/z = 859 (M + H)⁺.

P ř í k l a d 3

Výroba [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-1-[[7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]methyl]-4-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-methylpiperaziniumjodidu



V atmosféře argonu se míchá směs 273 mg (0,6 mmol) [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-3-[(acetyloxy)-methyl]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-karboxylové kyseliny, 2 ml absolutního methylenchloridu a 0,45 ml (2,4 mmol) N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamidu po dobu 2 hodin. Po přidání 0,17 ml (1,2 mmol) jodtrimethylsilanu se směs míchá další 2 hodiny. Poté se směs odpaří za sníženého tlaku a zbylý olej se rozpustí ve 2 ml absolutního acetonitrilu. Po přidání několika kapek absolutního tetrahydrofuranu se směs míchá dalších 15 minut. Potom se přidá roztok 60 mg (0,18 mmol) 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, 1 ml absolutního acetonitrilu a 0,07 ml (0,36 mmol) N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamidu a směs se míchá další 2 hodiny. Po přikapání 125 mg methanolu se produkt vyloučí. Pevná látka se odfiltruje, čtyřikrát se promyje vždy 1 ml acetonitrilu a odpaří se za sníženého tlaku. Po roztírání s methanolem za sníženého tlaku se získá sloučenina uvedená v názvu.

NMR spektrum (perdeuterovaný dimethylsulfoxid): hodnoty δ

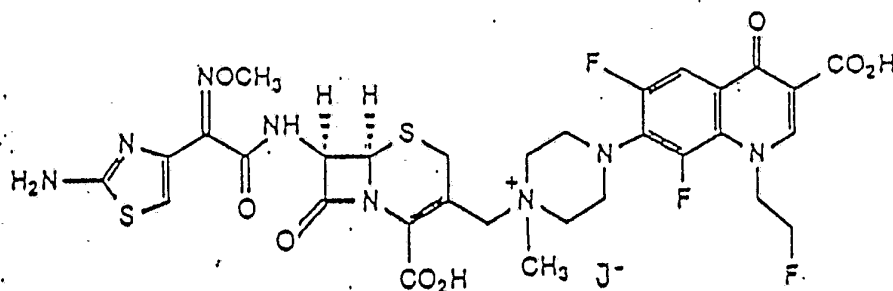
1,45 (široký t, 3H, CH₃ skupiny NEt), 3,15 (s, 3H, NCH₃), 3,50 - 3,95 (m, 9H, 4 x x NCH₂ a CH skupiny SCH₂), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 3,99 (d, 1H, J gem = 16,5 Hz, CH skupiny SCH₂), 4,43 a 4,70 (AB, 2H, J gem = 14 Hz, NCH₂), 4,61 (široký q, 2H, CH₂ skupiny NEt), 5,31 (d, 1H, J = 5 Hz, CH), 5,94 (dd, 1H, J = 5 a 8 Hz, CH), 6,76 (s, 1H, Ar), 7,30 (široký, 2H, NH₂), 7,31 (d, 1H, J = 6,5 Hz, Ar), 8,03 (d, 1H, J = 12,5 Hz, Ar), 9,03 (s, 1H, =CH-), 9,68 (d, 1H, J = 8 Hz, NH);

IČ spektrum (technika KBr): 1785, 1720, 1680, 1628 cm⁻¹

Hmotové spektrum: m/z = 729 (kationt).

P ř í k l a d 4

Výroba [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-1-[7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]methyl]-4-[3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl]-1-methylpiperaziniumjodidu



Směs 84,6 mg (0,186 mmol) [6R-[6 ω ,7 β (Z)]]-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny, 4 ml absolutního methylenchloridu a 0,148 ml (0,8 mmol) N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamidu se míchá 1 hodinu. K získanému roztoku se přidá 0,0625 ml (0,46 mmol) jodtrimethylsilanu. Směs se míchá 2 hodiny a odpaří se k suchu za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 2 ml absolutního acetonitrilu a k roztoku se přidá několik kapek absolutního tetrahydrofuranu. Směs se míchá 3 minuty a poté se k ní přidá roztok 36,9 mg (0,10 mmol) 6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, 0,040 ml (0,215 mmol) N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamidu a 2,0 ml absolutního acetonitrilu. Směs se míchá 3 hodiny. Po přidání 0,50 ml methanolu vznikne sraženina. Pevná látka se odfiltruje, opakovaně se promyje acetonitrem a vysuší se. Získá se 87,5 mg sloučeniny uvedené v názvu.

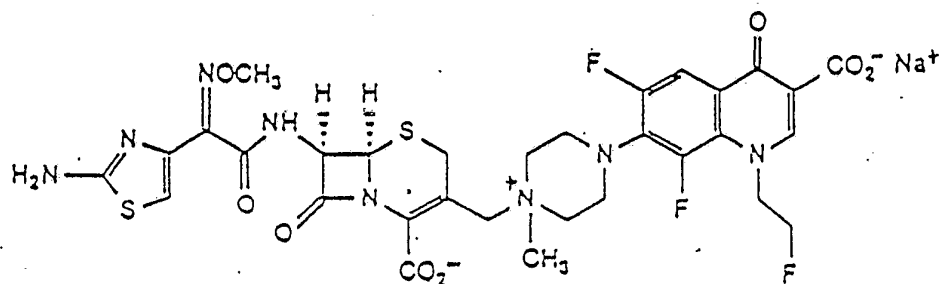
NMR spektrum (perdeuterovaný dimethylsulfoxid): hodnoty δ

3,15 (s, 3H, NCH₃), 3,50 - 3,90 (m, 9H, 4 x NCH₂ a CH skupiny SCH₂), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (d, 1H, J gem = 17 Hz, CH skupiny SCH₂), 4,42 a 4,73 (AB, 2H, J gem = 14 Hz, NCH₂), 4,48 - 5,10 (m, 4H, NCH₂CH₂F), 5,29 (d, 1H, J = 5 Hz, CH), 5,93 (dd, 1H, J = 5 a 7 Hz, CH), 6,86 (s, 1H, Ar), 7,24 (s, 2H, NH₂), 7,98 (d, 1H, J = 12 Hz, Ar), 8,94 (s, -1H = CH-), 9,67 (d, 1H, J = 7 Hz, NH);

IČ spektrum (technika KBr): 3420, 1775, 1720, 1675, 1618 cm⁻¹.

P ř í k l a d 5

Výroba monosodné soli vnitřní soli 6R-[6 ω ,7 β (Z)-1-[7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-yl]methyl]-4-[3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinoliny]-1-methylpiperaziniumhydroxidu.



Suspenze 900 mg sloučeniny vyrobené podle příkladu 4 ve vodě se neutralizuje 0,1N vodným roztokem hydroxidu sodného a získaný roztok se vysuší vymrazením. Zbytek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií s reversní fází C_{18} na koloně Waters-Prep-500A, za použití směsi vody a acetonitrilu s gradientem 0 až 40 % jako elučního činidla. Odpařením a vymrazením příslušných frakcí se získá 344 mg sloučeniny uvedené v názvu.

NMR spektrum (perdeuterovaný dimethylsulfoxid): hodnoty δ

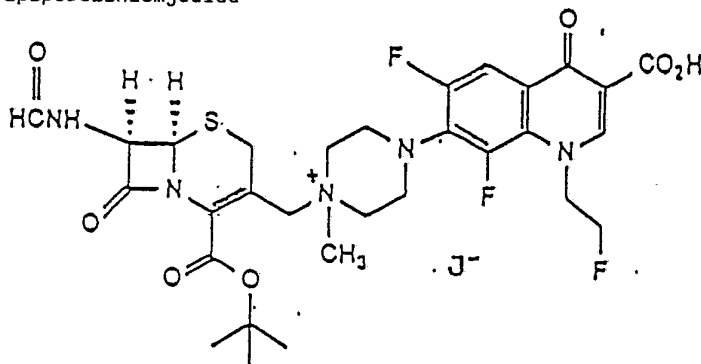
3,10 (s, 3H, NCH_3), 3,40 - 3,76 (m, 9H, 4 x NCH_2 a CH skupiny SCH_2), 3,84 (d, 1H, $J = 16$ Hz, CH skupiny SCH_2), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 4,10 a 5,19 (AB, 2H, $J_{gem} = 14$ Hz), 4,70 - 4,94 (m, 4H, NCH_2CH_2F), 5,13 (d, 1H, $J = 5$ Hz, CH), 5,65 (dd, 1H, $J = 5$ a 7 Hz, CH), 6,74 (s, 1H, Ar), 7,23 (s, 2H, NH_2), 7,82 (d, 1H, $J = 12$ Hz, Ar), 8,55 (s, 1H, =CH-), 9,58 (d, 1H, $J = 7$ Hz, NH);

IČ spektrum (technika KBr): 3410, 1772, 1665, 1618 cm^{-1}

Hmotové spektrum: m/z 787 ($M + H$)⁺.

P ř í k l a d 6

Výroba (6R-trans)-4-[3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-chinolinyl]-1-[[2-(1,1-dimethylethoxy)karbonyl-7-(formylamino)-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]methyl]-1-methylpiperaziniumjodidu



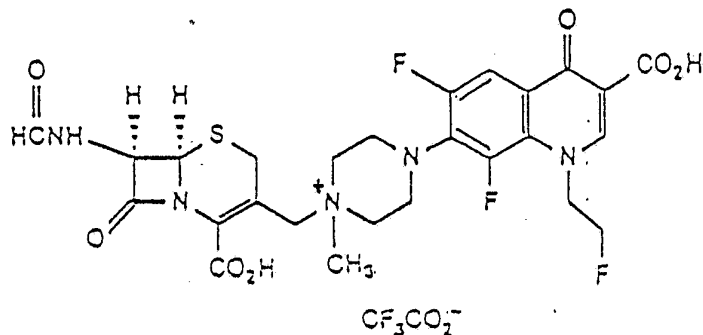
Směs 0,87 g (2,35 mmol) 6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, 0,51 ml (2,6 mmol) N-methyl-N-(trimethylsilyl)trifluoracetamidu a 5 ml absolutního acetamidu se míchá po dobu 30 minut. Po přidání 1,00 g 1,1-dimethylesteru [6R(6*W*,7*P*)]-7-formylamino-3-jodmethyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny se reakční směs míchá dalších 24 hodin. Získaná sraženina se odfiltruje a dá se stranou. Matečný louh se absorbuje na 5 g kolony silikagelu C_{18} . Po eluci vodou, 10% a 20% vodným methanolem se odpovídající frakce spojí a odpaří se za sníženého tlaku. Získá se sraženina, která se odfiltruje a vysuší se. Získá se 380 mg sloučeniny uvedené v názvu.

IČ spektrum (technika KBr): 3440, 1785, 1720, 1610 cm^{-1} ;

Hmotové spektrum: $m/z = 666$ (kationt).

P ř í k l a d 7

Výroba (6R-trans)-4-[3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-chinolinyl]-1-[[2-karboxy-7-(formylamino)-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]methyl]-1-methylpiperaziniumtrifluoracetátu



Směs 200 mg sloučeniny vyrobené podle příkladu 6, 0,2 ml anisolu a 2,5 ml trifluor-
octové kyseliny se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Po odfiltrování nerozpustných po-
dílů se roztok odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 10 ml acetonitrilu a k získa-
nému roztoku se přidá 200 ml etheru k vysrážení produktu. Sraženina se odfiltruje a vysu-
ší, přičemž se získá 135 mg sloučeniny uvedené v názvu.

NMR spektrum (perdeuterovaný dimethylsulfoxid): hodnoty δ

3,14 (s, 3H, NCH_3), 3,50 - 3,85 (m, 9H, 4 x NCH_2 a CH skupiny SCH_2), 3,95 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 16,5 \text{ Hz}$, CH skupiny SCH_2), 4,35 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 13 \text{ Hz}$, CH skupiny NCH_2),
4,82 - 5,05 (m, 5H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ a CH skupiny NCH_2), 5,23 (d, 1H, $J = 5 \text{ Hz}$, CH), 5,84
(dvojitý d, 1H, $J = 5$ a 7 Hz , CH), 7,96 (d, 1H, $J = 13 \text{ Hz}$, Ar), 8,17 (s, 1H, NCHO),
8,92 (s, 1H, $=\text{CH}-$), 9,11 (d, 1H, $J = 7 \text{ Hz}$, NH);

IČ spektrum: 3400, 1780, 1720, 1685 cm^{-1} .

Hmotové spektrum: $m/z = 610$ (kationt).

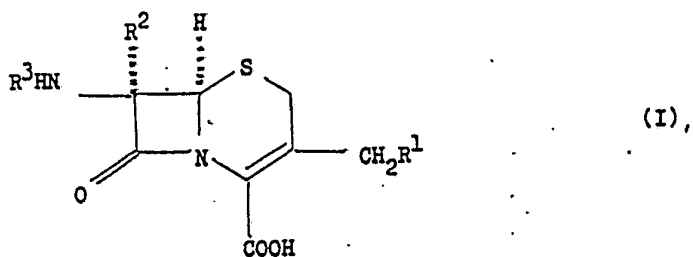
P ř í k l a d A

Výroba suchých ampulí pro intramuskulární aplikaci

Obvyklým způsobem se připraví lyofylizát 1 g účinné látky a naplní se do ampule. Ste-
rilní vodní ampule obsahuje 10% propylenglykol. Před aplikací se k lyofilizátu přidá 2,5
ml 2% vodného roztoku lidokainhydrochloridu. Jako účinná látka se může používat některý
z konečných produktů vyrobených podle příkladů 1 až 7.

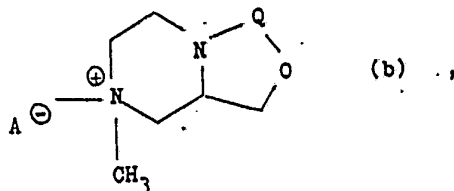
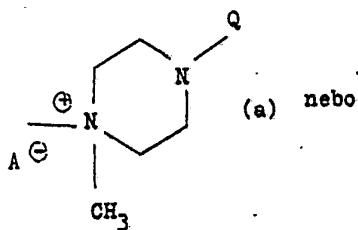
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů cefalosporinu, které jsou substituovány N-heterocyklickým zbytkem v poloze 3, obecného vzorce I



ve kterém

R^1 znamená substituovaný N-heterocyklický zbytek vzorce (a) nebo (b)



příčemž

Q znamená substituovanou chinolinylovou skupinu s až 18 atomy uhlíku,

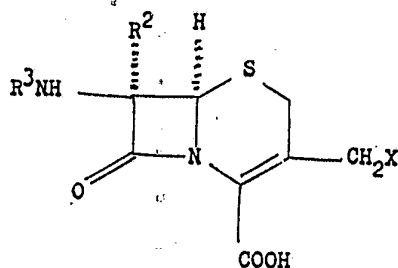
příčemž N-heterocyklický zbytek je popřípadě substituován alespoň jednou alkylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku,

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

R^3 znamená acylovou skupinu s až 22 atomy uhlíku, a

A znamená farmaceuticky snášitelný aniont,

jakož i farmaceuticky snášitelných solí těchto sloučenin a hydrátů sloučenin vzorce I, popřípadě hydrátů jejich solí, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III



(III)

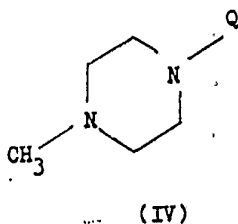
ve kterém

R^2 a R^3 mají shora uvedený význam a

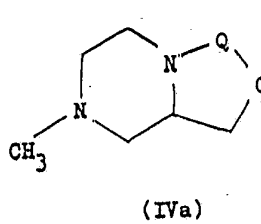
X znamená odštěpitelnou skupinu,

a aminoskupina, hydroxyskupina a karboxyskupina mohou být popřípadě chráněny,

nebo sůl této sloučeniny se sloučeninou obecného vzorce IV nebo IVa



(IV)



(IVa)

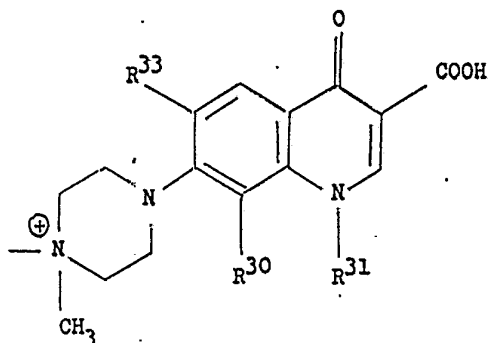
ve kterých

Q má shora uvedený význam,

příčemž atomy dusíku a případně přítomné aminoskupiny, hydroxyskupiny a karboxylové funkce jsou popřípadě chráněny,

Případně přítomné chránicí skupiny se odštěpí a za účelem výroby solí nebo hydrátů sloučeniny obecného vzorce I, popřípadě hydrátů těchto solí, se převede sloučenina obecného vzorce I na sůl nebo na hydrát, popřípadě na hydrát této soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III a IV popřípadě IVa za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená vodík a R^1 a R^3 mají význam uvedený v bodě 2.
3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III a IV popřípadě IVa za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená skupinu obecného vzorce



kde

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

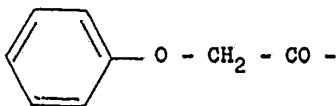
R^{31} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo mono-, di- nebo tri-halogenfenylovou skupinu, nebo

R^{30} a R^{31} znamenají společně alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkylenmonoxyskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkylendioxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $-OCH_2N(CH_3)-$ a

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

R^2 a R^3 mají význam uvedený v bodě 1 nebo 2.

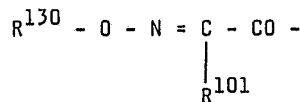
4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III a IV popřípadě IVa za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 má význam uvedený v bodě 3, kde R^{30} znamená atom vodíku, bromu, chloru nebo fluoru, R^{31} znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku a R^{33} znamená atom vodíku, atom chloru nebo atom fluoru a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 3.
5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III a IV popřípadě IVa za vzniku sloučenin obecného vzorce I, přičemž R^1 má význam uvedený v bodě 3, kde R^{30} znamená atom vodíku nebo atom fluoru, R^{31} znamená ethylovou skupinu, fluorethylovou skupinu nebo cyklopropylovou skupinu a R^{33} znamená atom vodíku nebo atom fluoru a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 4.
6. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III a IV popřípadě IVa za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená aromatickou acylovou skupinu vzorce



a ostatní substituenty mají význam uvedený v některém z bodů 1 až 5.

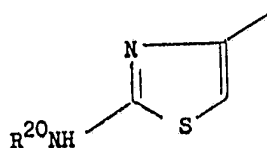
7. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III a IV popřípadě IVa za vzniku sloučenin

obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená (subst.oxyimino)arylacetylovou skupinu obecného vzorce



ve kterém

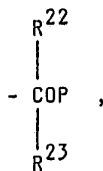
R^{101} znamená skupinu obecného vzorce



kde

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

R^{130} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



kde

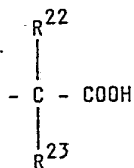
R^{22} a R^{23} znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo společně se sousedním atomem uhlíku představují karbocyklický kruh se 3 až 7 atomy uhlíku a

P znamená hydroxyskupinu nebo skupinu $-NHR^{19}$, ve které

R^{19} znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, aminoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, fenylaminoskupinu nebo alkanoylaminoskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

a ostatní substituenty mají význam uvedený v jednom z bodů 1 až 5.

8. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III a IV popřípadě IVa za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 má význam definovaný v bodě 7, přičemž R^{20} znamená atom vodíku a R^{130} znamená methylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



kde R^{22} a R^{23} znamenají vodík nebo methylovou skupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v bodě 7.

9. Způsob podle jednoho z bodů 7 nebo 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III a IV popřípadě IVa za vzniku sloučenin definovaných v bodě 7 nebo 8 v syn-formě, popřípadě ve formě směsí, ve kterých převažuje syn-forma.
10. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III a IV popřípadě IVa za vzniku
 (6R-trans)-4-[3-karboxy-1-(2-fluorethyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-7-yl]-
 -[[2-karboxy-8-oxo-7-[[fenoxyacetyl]amino]-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]-
 methyl]-1-methylpiperaziniumjodidu,
 monosodné soli vnitřní soli [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-1-[[7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)]1-(1-karbo-
 xy-1-methyl)ethoxy]imino]acetyl]amino]-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-
 -2-en-3-yl]methyl]-4-[3-karboxy-1-(2-fluorethyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-
 -7-yl]-1-methylpiperaziniumhydroxidu a
 [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-1-[[7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-2-karboxy-8-
 -oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]methyl]-4-(3-karboxy-1-ethyl-6-fluor-1,4-
 -dihydro-4-oxo-7-chinolinyl)-1-methylpiperaziniumjodidu.
11. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III a IV popřípadě IVa za vzniku [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-1-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]methyl]-4-[3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl]-1-methylpiperaziniumjodidu.
12. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny vzorce III a IV popřípadě IVa za vzniku monosodné soli vnitřní soli [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-1-[[[(2-amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]methyl]-4-[3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl]-1-methylpiperaziniumhydroxidu.
13. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III a IV popřípadě IVa za vzniku (6R-trans)-4-[3-karboxy-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-chinolinyl]-1-[[2-karboxy-7-(formylamino)-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]methyl]-1-methylpiperaziniumtrifluoracetátu.
14. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce III a IV popřípadě IVa za vzniku [6R-[6 α ,7 β (Z)]]-1-[[7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)-[[1,1-dimethyl-2-(1,1-dimethylethoxy)-2-oxo-ethoxy]imino]acetyl]amino]-2-karboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yl]methyl]-4-[3-karboxy-(2-fluorethyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-7-yl]-1-methylpiperaziniumjodidu.