



REPUBLIKA SLOVENIJA

Urad RS za varstvo industrijske lastnine

(10) **SI 9300599 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **9300599**

(51) MPK⁵: **C07D 513/04**, A61K 31/54

(22) Datum prijave: **17.11.1993**

(45) Datum objave: **30.06.1994**

(30) Prednost: **17.11.1992 HR P921292A**

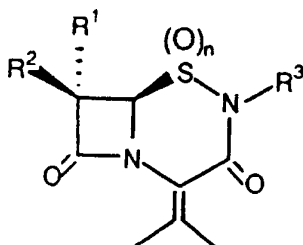
(72) Izumitelj: **KOVAČEVIĆ MIČE, 41000 Zagreb, HR;**
HERAK JURE, 41000 Zagreb, HR;
MANDIĆ ZORA, 41000 Zagreb, HR;
LIKIĆ IRENA, 41000 Zagreb, HR;
TOMIĆ MIRJANA, 41000 Zagreb, HR;
BRKIĆ ZINKA, 41000 Zagreb, HR

(73) Nosilec: **PLIVA Farmaceutska, kemijska, prehrambena i kozmetička industrija dioničko društvo Zagreb,**
Vukovarska av. 49, 41000 Zagreb, HR

(74) Zastopnik: **PATENTNA PISARNA D.O.O., Čopova 14 p.p. 322, 61000 Ljubljana, SI**

(54) **5-TIA-1,4-DIAZABICIKLO/4.2.0/OKTAN-3,8-DIOKSO ANALOGI BETA-LAKTAMA,**
POSTOPKI ZA NJIHOVO PRIPRAVO IN NJIHOVA UPORABA

(57) Opisani so novi 5-tia-1,4-diazabiciklo(4.2.0)-oktan-3,8-dioksa beta-laktamski analogi s splošno formulo I:



kjer je R¹ vodik ali halogen; R² vodik, halogen, amino, PhCH₂CONH, ftalimido, o-MeNHCO-C₆H₄-CONH, izoksazolilkarboksamido; R³ vodik, alkil, benzil, heterocikel, npr. izoksazol, pirazol idr., n pa je lahko 1 ali 2. Lahko jih uporabimo kot intermediate pri pripravi novih beta-laktamskih analogov ali kot aktivne snovi v pripravkih za protimikrobno terapijo.

SI 9300599 A

PLIVA, Farmaceutska, kemijska, prehrambena i
kozmetička industrija dioničko društvo Zagreb

5-tia-1,4-diazabiciklo[4.2.0]oktan-3,8-diokso analogi β -laktama, postopki za njihovo pripravo in njihova uporaba

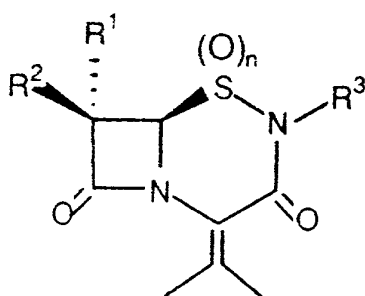
Področje tehnike, v katero spada izum
Mednarodna klasifikacija C 07D 513/04

Izum se nanaša na 5-tia-1,4-diazabiciklo[4.2.0]oktan-3,8-diokso-5-okside in -5,5-diokside, na postopek za njihovo pripravo kot tudi na njihovo uporabo. Te spojine so novi β -laktamski analogi biciklične strukture, proizvedene iz β -laktamskega in tiadiazinskega obroča. Po našem poznavanju stanja tehnike 5-tia-1,4-diazabiciklo-[4.2.0]oktan-3,8-diokso analogi β -laktama niso znani in torej tudi niso znani postopki za njihovo pripravo.

Najbolj podobne znane spojine so 5-tia-1,4-diazabiciklo[4.2.0]oktan-8-okso analogi β -laktama, t.j. 2-azacefemi [Tetrahedron 46 (1990) 3973-3980; evropska patentna prijava EP 31509 (1979); japonska patentna prijava JP 5901491 (1984), dobijo pa jih s kemičnimi transformacijami tiazolidinskega obroča naravnega penicilina ali znanih β -laktamskih intermediatov, kot je 6-aminopenicilanska kislina. Prav tako so znani tudi 3-azacefemi [Spec. Pub. R.C.S. No. 38 (1981) 97--108], prav tako pripravljeni iz penicilina preko tiazolin-azetidinonskega intermediata. Pripravili so tudi 4-tia-1,5-

diazabicyklo[4.2.0]oktan-8-okso analoge β -laktama, t.j. 1-aza-2-tiacefeme [J.C.S. Chem. Commun. (1974) 868; J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 (1975) 1208] kot tudi 1-karba-2-azacefeme [Can. J. Chem. 55 (1977) 2719] ter drugi različne biciklične β -laktamske analoge.

Predmet predloženega izuma so 5-tia-1,4-diazabicyklo[4.2.0]oktan-3,8-diokso- β -laktamski analogi s splošno formulo I



I

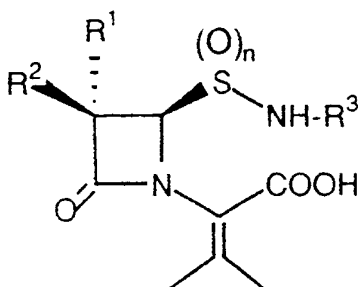
kjer je

R^1 vodik ali halogen;

R^2 vodik, halogen, amino, PhCH_2CONH , $\text{PhOCH}_2\text{CONH}$, ftalimido, $\text{o-MeNHCO-C}_6\text{H}_4\text{-CONH}$, izoksazolilkarboksamido;

R^3 vodik, alkil, benzil, heterocikel, npr.. izoksazol, pirazol idr., n pa je lahko 1 ali 2.

Nadaljnji predmet predloženega izuma je postopek za pripravo 5-tia-1,4-diazabicyklo- [4.2.0]oktan-3,8-diokso analogov, β -laktama s splošno formulo I, kjer imajo ostanki zgoraj navedeni pomen, te spojine pa lahko pripravimo z intramolekularno ciklizacijo funkcionalnih skupin v položaju N_1 in C_2 aminosulfonil- oz. aminosulfinil-4-okso-azetidinov s splošno formulo II



II

kjer je

- R¹ vodik ali halogen;
 R² vodik, halogen, amino, PhCH₂CONH, PhOCH₂CONH, ftalimido, o-MeNHCO-C₆H₄-CONH, izoksazolilkarboksamido;
 R³ vodik, alkil, benzil, heterocikel, npr. izoksazol, pirazol idr., n pa je lahko 1 ali 2.

Spojine s splošno formulo II so predmet naše nemške patentne prijave P 42 30 053.3 z dne 8.9.1992 z naslovom Amidi 4-okso-azetidin-2-sulfonske kisline in njihove soli, postopek za njihovo pripravo in njihova uporaba. Pri aktivaciji karboksilne funkcije teh spojin smo ugotovili njihovo tendenco, da ciklizirajo v nove biciklične β -laktamske analoge s splošno formulo I. Postopek aktivacije karboksilne funkcije spojin s splošno formulo II izvajamo z običajnimi postopki tvorbe aktivnih ekstro, kislinskih kloridov, mešanih anhidridov in drugih ustreznih karboksilnih derivatov, ki se, dobljeni in situ, ciklizirajo v suhem organskem topilu, pri čemer dobimo spojine s splošno formulo I. Aktivacija karboksilne funkcije nekaterih spojin II in ciklizacija v ustrezne spojine I potekata in situ pri deblokiranju karboksilne funkcije, npr. pri odcepitvi benzilne zaščitne skupine z aluminijevim trikloridom. Vse reakcije potekajo ob običajnih reakcijskih pogojih, nastali produkti pa se izolirajo po obdelavi reakcijske zmesi s kristalizacijo ali s kromatografijo na koloni silikagela.

Nadaljnji predmet predloženega izuma je uporaba teh spojin kot koristnih intermediatov pri procesu priprave novih potencialnih β -laktamskih antibiotikov ali kot sinergistov β -laktamskih antibiotikov. To se zlasti nanaša na možnost modifikacije funkcionalnih skupin na C₂, C₃ in C₇ atomih spojin s splošno formulo I kot tudi na druge možnosti, ki jih nudijo ti substrati.

Nadaljnji predmet predloženega izuma se nanaša na uporabo teh spojin kot potencialnih aktivnih snovi v gotovih zdravilih z antimikrobnim učinkom. Nekatere od teh spojin kažejo z ampicilinom sinergistično aktivnost.

Sledeče raziskave odnosa strukture in antimikrobne aktivnosti β -laktamskih analogov s splošno formulo I bodo pokazale učinek sinergističnega delovanja teh spojin tudi z drugimi β -laktamskimi antibiotiki.

Primer 1(6R,7R) 5-tia-1,4-diazabiklo[4.2.0]oktan-2-izopropiliden-4-benzil-7-fenil-acetamido-3,8-diokso-5,5-dioksid

(2R,3R) 1(1'-karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-benzilaminosulfonil-3-fenil-acetamido-4-okso-azetidin (350 mg, 0,74 mmolov) raztopimo v metilenkloridu (10 ml), dodamo raztopino dicikloheksilkarbodiimida (185 mg, 0,90 mmolov) v metilenkloridu (10 ml) in mešamo 1 uro pri sobni temperaturi. Izločeno oborino odsesamo in matično lužnico izperemo z nasičeno vodno raztopino natrijevega bikarbonata. Organski del izperemo z vodo, sušimo (Na_2SO_4), filtriramo in uparimo v vakuumu. Ostanek kromatografiramo na silikagelni koloni ob eluiranju z zmesjo topil metilenklorida-etilacetata (9:1). Izoliramo 314 mg (93,2 %) produkta: tal. 176-178°C; R_f 0,61 (CH_2Cl_2 :EtOAc = 9:1).

IR (KBr): 3290m, 3040w, 2960w, 1795s, 1695m, 1670s, 1620w, 1530m, 1505w, 1460w, 1435w, 1365s, 1350m, 1240w, 1170s, 1120w, 1035w, 1005w, 880w, 755w, 700m cm^{-1} ;

300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.03 in 2.32 (6H, 2s, CMe_2), 3.65 (2H, bs, CH_2CO), 4.91 in 4.98 (2H, ABq, J 15.2 Hz, NCH_2), 4.98 (1H, d, J 4.3 Hz, C_6H), 6.16 (1H, dd, J 4.3 in 10 Hz, C_7H), 6.64 (1H, d, J 10 Hz, CONH), 7.26-7.42 (10H, m, 2 C_6H_5) ppm;

m/e 453 ($\text{M}^+ + 1$);

Analiza za $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (453.51)

izrač.: C 60.91; H 5.11; N 9.26; S 7.07 %

ugot.: C 61.04; H 5.31; N 9.15; S 7.55 %

Primer 2

(6R,7R) 5-tia-1,4-diazabicklo[4.2.0]oktan-2-izopropiliden-4(5'-metil-izoksazol-3'-il)-7-fenilacetamido-3,8-diokso-5,5-dioksid

(2R,3R) 1(1'-karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metil-izoksazol-3'-il)-amino-sulfonil]-3-fenilacetamido-4-okso-azetidin (300 mg, 0,65 mmolov) raztopimo v metilenkloridu (10 ml) in podvržemo reakciji z dicikloheksilkarbodiimidom analogno prejšnjemu postopku. Izoliramo 170 mg (58,5 %); tal. 180-183°C; R_f 0,53 (CH_2Cl_2 :EtOAc = 4:1).

IR (KBr): 3300m, 3030w, 2960w, 2920w, 1790s, 1715s, 1670s, 1610m, 1520m, 1500w, 1450-1430bw, 1420w, 1380s, 1360m, 1265w, 1250m, 1220w, 1200w, 1170s, 1135w, 1100w, 1065w, 1020w, 975w, 925w, 890w, 795w, 770w cm^{-1} ;

300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.09 in 2.33 (6H, 2s, CMe_2), 2.48 (3H, s, Me-izoksazol), 3.64 (2H, bs, CH_2CO), 5.28 (1H, d, J 4.3 Hz, C_6H), 6.10 (1H, s, CH-izoksazol), 6.27 (1H, dd, J 4.3 in 10 Hz, C_7H), 6.75 (1H, d, J 10 Hz, CONH), 7.22-7.37 (5H, m, C_6H_5) ppm.

Primer 3

(6R,7R) 5-tia-1,4-diazabicklo[4.2.0]oktan-2-izopropiliden-4-metil-7-fenilacetamido-3,8-diokso-5,5-dioksid

(2R,3R) 1(1'-karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-metilaminosulfonil-3-fenilacetamido-4-okso-azetidin (310 mg, 0,78 mmolov) raztopimo v metilenkloridu in podvržemo reakciji z dicikloheksilkarbodiimidom analogno postopku, navedenemu v primeru 1. Izoliramo 225 mg (59,6 %) belega prahu: R_f 0,67 (CH_2Cl_2 :EtOAc = 4:1);

IR (KBr): 3310m, 3040w, 2960w, 1785s, 1700s, 1660s, 1620m, 1520s, 1500m, 1445w, 1360s, 1270m, 1240m, 1210w, 1160s, 1120w, 1075w, 1005m, 990m, 930w, 890m, 855w, 825w, 780w, 755w, 735m, 700m, 675m cm^{-1} ;

300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.04 in 2.34 (6H, 2s, CMe_2), 3.19 (3H, s, NMe),

3.65 (2H, bs, CH₂CO), 4.97 (1H, d, J 4.3 Hz, C₆H), 6.19 (1H, dd, J 4.3 in 10.4 Hz, C₇H), 6.72 (1H, d, J 10.4 Hz, CONH), 7.25-7.39 (5H, m, C₆H₅) ppm;

m/e 377 (M⁺ + 1).

Primer 4

(6R,7R) 5-tia-1,4-diazabicyklo[4.2.0]oktan-2-izopropiliden-4(5'-metil-izoksazol-3'-il)-7-ftalimido-3,8-diokso-5,5-dioksid

(2R,3R) 1(1'-karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metil-izoksazol-3'-il)-amino-sulfonil]-3-ftalimido-4-okso-azetidin (240 mg, 0,5 mmolov) raztopimo v tetrahidrofuranu (5 ml) in podvržemo reakciji z dicikloheksilkarbodiimidom analogno postopku, opisanemu v primeru 1. Izloči se penasti produkt (137 mg; 60 %), ki kristalizira iz metanola; tal. 195-197°C; R_f 0,91 (CH₂Cl₂:MeOH = 9:1);

IR (KBr): 1815s, 1790m, 1740vs, 1725s, 1610m, 1430w, 1390s, 1370s, 1255w, 1215w, 1175s, 1110m, 1010w, 915w, 800w, 760w, 720m, 710m, 655m cm⁻¹;

300 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.20 in 2.39 (6H, 2s, CMe₂), 2.46 (3H, s, Me-izoksazol), 5.41 (1H, d, J 4.4 Hz, C₆H), 6.01 (1H, d, J 4.4 Hz, C₇H), 6.27 (1H, s, CH-izoksazol), 7.68-7.92 (4H, m, Pht) ppm.

Primer 5

(6R,7R) 5-tia-1,4-diazabicyklo[4.2.0]oktan-2-izopropiliden-4-metil-7-o-metil-amino-karbonilfenilkarboksamido-3,8-diokso-5,5-dioksid

(2R,3R) 1(1'-karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-metilaminosulfonil]-3-o-metil-aminokarbonilfenilkarboksamido-4-okso-azetidin (440 mg, 1 mmol) raztopimo v metilenkloridu (15 ml) ob dodatku trietilamina (110 mg, 1,1 mmol) in ohladimo na -10°C. Reakcijski raztopini dodamo ob mešanju etilkloroformiat (120 mg, 1,1 mmol), nakar nadaljujemo z mešanjem 1 uro pri temperaturi -10°C in 1,5 ure pri sobni temperaturi. Reakcijsko zmes uparimo v vakuumu do suhega. Ostanek

kromatografiramo na silikagelni koloni ob eluiranju z zmesjo topil metilenklorida-metanola (19:1). Izloči se 367 mg (87,4 %) penastega produkta, ki kristalizira iz metanola: tal. 212-214°C; R_f 0,67 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 9:1$);

IR (KBr): 3310vs, 1795vs, 1690s, 1670s, 1645s, 1540sh, 1520s, 1370s, 1330m, 1250m, 1165s, 1000m, 910m, 785w, 760m, cm^{-1} ;

300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.09 in 2.37 (6H, 2s, CMe_2), 3.01 (3H, d, J 4.9 Hz, CONMe), 3.24 (3H, s, SO_2NMe), 5.13 (1H, d, J 4.3 Hz, C_6H), 6.22 (1H, b, CONH), 6.33 (1H, dd, J 4.3 in 9.6 Hz, C_7H), 7.48-7.68 (4H, m, C_6H_4), 7.77 (1H, d, J 9.6 Hz, CONH) ppm;

m/e 420 (M^+).

Primer 6

(5R,6R) 5-tia-1,4-diazabicyklo[4.2.0]oktan-2-izopropiliden-4-benzil-3,8-diokso-5-oksid

Epimerno zmes (2R) 1(1'-karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-benzilaminosulfinil-4-okso-azetidina (970 mg, 3 mmole) z R_f vrednostima 0,24 in 0.30 ($\text{EtOH}:\text{MeOH} = 3:1$), pripravljeno iz ustreznih benzilestrov z reakcijo z aluminijevim trikloridom po postopku, opisanem v primeru 10 naše nemške patentne prijave P 42 30 053.3 od 08.09.1992), raztopimo v metilenkloridu in ohladimo na -10°C. Raztopini dodamo trietilamin (333 mg, 3,3 mmole) in dokapamo raztopino etilkloroformiata (6,51 mg, 6 mmolov) v metilenkloridu (5 ml) in mešamo 1 uro pri -10°C. Reakcijsko zmes speremo s hladno vodo (20 ml), 1 N solno kislino in ponovno s hladno vodo. Organski ekstrakt posušimo nad natrijevim sulfatom, filtriramo in uparimo v vakuumu do suhega. Dobimo 1068 mg (90 %) zmesi epimernih mešanih anhidridov z R_f vrednostim 0,32 in 0,43 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} = 2:1$). Epimer z R_f vrednostjo 0,43 [IR (film): 3210w, 2980w, 1800vs, 1775vs, 1620w, 1360s, 1240m, 1150vs, 1060s, 1020s, 980m cm^{-1} ; 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, J 7.1 Hz, Me), 2.16 in 2.28 (6H, 2s, CMe_2), 3.08 (1H, dd, J 2.5 in 15.6 Hz, β C_3H), 3.26 (1H, dd, J 5.5 in 15.6 Hz, α C_3H), 4.15 (1H, 2d, J 5.0 in 6.1 Hz, NH), 4.28 in 4.35 (2H, 2dd, J 5.0, 6.1 in 14.1 Hz, CH_2Ph), 4.34 (2H, q, J 7.1 Hz, CH_2), 4.87 (1H, 2d, J 2.5 in 5.5 Hz, C_2H), 7.28-7.35 (5H, m, C_6H_5) ppm] (790 mg, 2 mmola) raztopimo v suhem

metilenkloridu (20 ml) in pri sobni temperaturi dokapamo trietilamin (222 mg, 2,2 mmola) v metilenkloridu (5 ml). Po mešanju 1 uro pri sobni temperaturi speremo reakcijsko zmes z 1 N solno kislino (20 ml) in vodo ter sušimo nad natrijevim sulfatom in uparimo do suhega. Dobimo 500 mg temno rjavega produkta, ki ga spustimo skozi silikagelno kolno ob eluiranju z zmesjo metilenklorida-etilacetata. Izloči se 225 mg (37 %) kristalnega produkta.: tal. 164-166°C; R_f 0,70 (CH_2Cl_2 :EtOAc = 2:1);

IR (film): 1775vs, 1670s, 1610m, 1390m, 1355s, 1270m, 1230s, 1140m, 1080s, 1020m cm^{-1} ;

300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.08 in 2.30 (6H, 2s, CMe_2), 3.20 (1H, dd, J 1.0 in 15.3 Hz, β C_7H), 3.39 (1H, dd, J 4.3 in 15.3 Hz, α C_7H), 4.65 in 5.21 (2H, 2d, J 15.0 Hz, CH_2Ph), 4.78 (1H, dd, J 1.0 in 4.3 Hz, C_6H), 7.33 (5H, s, C_6H_5) ppm.

Primer 7

(5S,6R) 5-tia-1,4-diazabiklo[4.2.0]oktan-2-izopropiliden-4-benzil-3,8-diokso- 5-oksid

Epimer mešanega anhidrida iz primera 6 z R_f vrednostjo 0,32 [IR (film): 3215w, 2990w, 1800vs, 1780vs, 1620w, 1360s, 1250m, 1150vs, 1060s, 1025s, 985m cm^{-1} ; 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, J 7.1 Hz, Me), 2.00 in 2.27 (6H, 2s, CMe_2), 3.24 (1H, dd, J 5.2 in 15.4 Hz, α C_3H), 3.43 (1H, dd, J 2.2 in 2d, J 5.7 in 6.0 Hz, NH), 4.34 (2H, q, J 7.1 Hz, CH_2), 4.87 (1H, 2d, J 2.2 in 5.2 Hz, C_2H), 7.26-7.35 (5H, m, C_6H_5) ppm] podvržemo reakciji in obdelavi, kot je navedeno v primeru 6. Dobimo oljnat produkt R_f 0,65 (CH_2Cl_2 :EtOAc = 2:1);

IR (film): 1780vs, 1675s, 1610m, 1380m, 1355s, 1275m, 1230s, 1140m, 1080s, 1020m cm^{-1} ;

300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.06 in 2.33 (6H, 2s, CMe_2), 2.92 (1H, dd, J 2.5 in 16.5 Hz, β C_7H), 3.50 (1H, dd, J 5.0 in 16.5 Hz, α C_7H), 4.35 in 5.30 (2H, 2d, J 15.0 Hz, CH_2Ph), 4.65 (1H, dd, J 2.5 in 5.2 Hz, C_6H), 7.32 (5H, s, C_6H_5) ppm.

Primer 8(6R) 5-tia-1,4-diazabiklo[4.2.0]oktan-2-izopropiliden-4-benzil-3,8-diokso-5,5-dioksid

a) (2R) 1(1'-karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-benzilamino-sulfonil-4-okso-azetidin (338 mg, 1 mmol) raztopimo v tionilkloridu (3 ml) in mešamo 2 uri pri sobni temperaturi. Prebitek tionilklorida uparimo v vakuumu vodne črpalke. Suhi ostanek raztopimo v metilenkloridu (10 ml), mešamo še 30 minut in izperemo z vodo, nasičeno raztopino natrijevega bikarbonata, posušimo nad natrijevim sulfatom in uparimo do suhega ostanka. S kristalizacijo iz 96 %-nega etanola dobimo 183 mg (57 %) produkta: tal. 160-162°C; R_f 0,80 (C_6H_6 :EtOAc = 3:1);

IR (KBr): 1780vs, 1700s, 1620m, 1360s, 1340vs, 1270m, 1230s, 1215s, 1165vs cm^{-1} ;

300 MHz ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.07 in 2.32 (6H, 2s, CMe_2), 3.52 (1H, dd, J 2.2 in 15.2 Hz, β C_7H), 3.58 (1H, dd, J 4.8 in 15.2 Hz, α C_7H), 4.86 (1H, 2d, J 2.2 in 4.8 Hz, C_6H), 4.99 (2H, s, CH_2Ph), 7.30-7.48 (5H, m, C_6H_5) ppm.

m/e 320 (M^+).

b) Isti produkt nastane s segrevanjem (2R) 1(1'-karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-benzilamino-sulfonil-4-okso-azetidina v anhidridu očetne kisline. Po azeotropni odstranitvi prebitka anhidrida očetne kisline z benzenom obdelamo suhi ostanek kot v primeru a).

c) Isti produkt nastane z oksidacijo (5R,6R) ali (5S,6R) 5-tia-1,4-diazabiklo[4.2.0]oktan-2-izopropiliden-4-benzil-3,8-diokso-5-okside ali njune zmesi z oksidacijskimi sredstvi, kot so kalijev permanganat, vodikov peroksid ali m-kloroperbenzojska kislina.

Primer 9(6R) 5-tia-1,4-diazabiklo[4.2.0]oktan-2-izopropiliden-4(5'-metil-izoksazol-3'-il)-3,8-diokso-5,5-dioksid

(2R) 1(1'-karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metil-izoksazol-3'-il)-amino-

sulfonil]-4-okso-azetidin (329 mg, 1 mmol) raztopimo v tionilkloridu (3 ml) in obdelamo, kot je navedeno v primeru 8a. Dobimo 112 mg (36 %) produkta: tal. 170-175°C; R_f 0.65 (C_6H_6 :EtOAc = 3:1);

IR (KBr): 1800vs, 1715s, 1610s, 1360vs, 1260m, 1210m, 1180vs, 1100 cm^{-1} ;

300 MHz ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.15 in 2.35 (6H, 2s, CMe_2), 2.50 (3H, s, Me-izoksazol), 3.59 (1H, dd, J 2.5 in 15.9 Hz, β C_7H), 3.73 (1H, dd, J 4.5 in 15.9 Hz, α C_7H), 5.15 (1H, 2d, J 2.5 in 4.5 Hz, C_6H), 6.17 (1H, s, H-izoksazol) ppm.

m/e 311 (M^+).

Primer 10

(6R) 5-tia-1,4-diazabicyklo[4.2.0]oktan-2-izopropiliden-7,7-dibromo-3,8-diokso-5,5-dioksid

V suspenzijo aluminijevega triklorida (400 mg, 3 mmole) v metilenkloridu (15 ml) dodamo pri 0°C raztopino (2R) 1(1'-benziloksikarbonil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metilizoksazol-3'-il)-amino-sulfonil]-3,3-dibromo-4-okso-azetidina (577 mg, 1 mmol) v metilenkloridu (15 ml) in nato anizol (648 mg, 6 mmolov) ter zmes mešamo pol ure pri sobni temperaturi. Reakcijsko zmes razredčimo z etilacetatom, speremo z razredčeno solno kislino in ekstrahiramo s 5 %-no vodno raztopino natrijevega bikarbonata. Vodni ekstrakt nakisamo s solno kislino in ekstrahiramo z etilacetatom. Organski ekstrakt izperemo z vodo, sušimo (Na_2SO_4) in uparimo. Dobimo 323 mg (83,3 %) kristalnega produkta; tal. 108-110°C; R_f 0,53 (EtOAc:MeOH = 3:1);

IR (film): 1805vs, 1705s, 1630m, 1380m, 1285m, 1130m, 820s, cm^{-1} ;

300 MHz ^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.05 in 2.37 (6H, 2s, CMe_2), 3.28 in 3.26 (1H, 2s, NH), 6.27 (1H, s, C_6H) ppm.

Primer 11

(6R,7R) 5-tia-1,4-diazabiciklo[4.2.0]oktan-2-izopropiliden-4(5'-metil-izoksazol-3'-il)-7-fenoksiacetamido-3,8-diokso-5,5-dioksid

(2R,3R) 1(1'-karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metil-izoksazol-3'-il)-amino-sulfonil]-3-fenoksiacetamido-4-okso-azetidin (146 mg, 0,3 mmole) raztopimo v metilenkloridu (5 ml) ob dodatku trietilamina (34 mg, 0,34 mmolov). Raztopini dodamo pri temperaturi -10°C etilkloroformiat (37 mg, 0,34 mmolov) in reakcijsko zmes obdelamo kot v primeru 5. Dobimo 94 mg (67,3 %) produkta, ki kristalizira z dodatkom metanola; tal. 138-139°C; R_f 0,60 (CH_2Cl_2 :EtOAc = 5:3);

IR (KBr): 3450w, 1810m, 1715s, 1610m, 1535m, 1495m, 1430m, 1380m, 1370m, 1230m, 1170s cm^{-1} ;

300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.15 in 2.38 (6H, 2s, CMe_2), 2.50 (3H, s, Me-izoksazol), 4.55 in 4.59 (2H, ABq, J 15.3 Hz, OCH_2), 5.43 (1H, d, J 4.5 Hz, C_6H), 6.14 (1H, s, CH-izoksazol), 6.34 (1H, dd, J 4.5 in 10.5 Hz, C_7H), 6.91-7.34 (5H, m, OC_6H_5), 7.96 (1H, d, J 10.5 Hz, CONH) ppm.

Primer 12

(6R,7R) 5-tia-1,4-diazabiciklo[4.2.0]oktan-2-izopropiliden-4(5'-metil-izoksazol-3'-il)-7-[3'-(o-klorofenil)-5'-metil-izoksazol-4'-il]acetamido-3,8-diokso-5,5-dioksid

Raztopini kloksacilin natrija (4,76 g, 10 mmolov) v dimetilformamidu (300 ml) dodamo ob mešanju pri sobni temperaturi α -bromo-m-ksilen (1,37 ml, 10 mmolov). Reakcijsko zmes segrejemo na 65°C in mešamo 7 ur. Po ohlajenju na sobno temperaturo dokapamo reakcijsko raztopino na led (500 ml) in mešamo 30 minut. Vodno raztopino ekstrahiramo z diklorometanom (2 x 500 ml). Organske ekstrakte zberemo in uparimo pod zmanjšanim tlakom do svetlo rumene tekočine (5,08 g, 94,2 %). S kromatografijo na silikagelni koloni z zmesjo benzena-etilacetata kot eluenta dobimo iz surovega produkta (520 mg) 265 mg (51 %) čistega m-metilbenzilnega estra 6-(3'-o-klorofenil-5'-metil-izoksazol-4'-il)-karboksamido-penicilinata [R_f 0,50 (benzen:etil acetat = 5:1); IR (film): 3395m, 1785vs, 1740s, 1670vs, 1605s, 1500s,

1390m, 1295m, 1260m, 1205s, 1185s, 1045s, 970m, 770s, 755vw, 735w cm^{-1} ; 90 MHz ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 1.48 in 1.62 (6H, 2s, CMe_2), 2.44 in 2.78 (6H, 2s, Me-Ph in Me-izoksazol), 4.53 (1H, s, C_3H), 5.28 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5.58-5.80 (2H, m, C_5H in C_6H), 7.12-7.41 (8H, 2m, 2 C_6H_4), 8.39 (1H, d, J 2.9 Hz) ppm].

Dobljeni penicilin ester (4.055 g, 7,5 mmolov) raztopimo v ledoctu (12 ml) in raztopini dodamo vodikov peroksid (1,0 ml, 8,25 mmolov). Reakcijsko zmes mešamo okoli 17 ur pri sobni temperaturi in potem dokapamo na led (400 ml). Suspenzijo mešamo okoli 3 ure, filtriramo, speremo z vodo in sušimo na zraku. Dobimo 2,43 g (58,3 %) kromatografsko čistega m-metilbenzilnega estra (5R,6R) 6-(3'-o-klorofenil-5'-metil-izoksazol-4'-il)-karboksamido-penicilinat-sulfoksida. Z analizo prekristaliziramo produkt iz etilacetata [tal. 128-129°C; R_f 0,7 (benzen:etil acetat = 1:1); IR (CH_2Cl_2): 3360m, 1785vs, 1740-1720bs, 1655s, 1590s, 1490s, 1365m, 1200m, 1035m cm^{-1} ; 90 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.04 in 1.56 (6H, 2s, CMe_2), 2.35 in 2.73 (6H, 2s, Me-Ph in Me-izoksazol), 4.53 (1H, s, C_3H), 4.95 (1H, d, J 4.7 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 5.16 (2H, 2d, J 2.3 in 15.6 Hz, $\text{C}_2\text{H-Ph}$), 6.11 (1H, dd, J 4.7 in 10.4 Hz, C_6H), 6.91 (1H, d, J 10.4 Hz, NH), 7.17-7.34 (4H, m, C_6H_4) in 7.39-7.55 (4H, m, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$) ppm]. Analiza: ugot.: C 58.64%, H 4.98%, Cl 6.55%, N 7.38%, S 5.5%; izrač.: C 58.32%, H 4.71%, Cl 6.38%, N 7.56%, S 5.77%.

Dobljeni sulfoksid (2,0 g, 3,6 mmolov) podvržemo reakciji z N-klorosukcinimidom (0,53 g, 3,9 mmolov) v suhem toluenu (180 ml) v prisotnosti kalicijevega oksida (1,22 g, 21,6 mmolov). Suspenzijo segrevamo pri temperaturi vrenja v toku dušika 90 minut, ohladimo na 15°C in dodamo 3-amino-5-metil-izoksazol (1,06 g, 10,8 mmolov). Reakcijsko zmes mešamo 3 ure pri sobni temperaturi in filtriramo. Filtrat ekstrahiramo z vodo (3 x 50 ml); organski del sušimo (Na_2SO_4), filtriramo in uparimo pod znižanim tlakom. Ostanek raztopimo v metilenkloridu (20 ml) in mešamo s trietilaminom (0,48 ml) 2 uri pri sobni temperaturi. Ekstrahiramo z 0,1 N solno kislino (5 ml), nato z vodo (10 ml), organski ekstrakt sušimo (Na_2SO_4), filtriramo in uparimo v vakuumu. S kromatografijo na silikagelni koloni ob eluiranju z zmesjo topil metilenklorida-etilacetata se izloči 1,24 g (55,6 %) (2R,3R) 1(1'-m-metilbenzil-oksikarbonil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metil-izoksazol-3'-il)aminosulfinil]-3-[(3'-o-klorofenil-5'-metil-izoksazol-4-il)-karboksamido]-4-okso-azetidina [R_f 0,21 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:EtOAc}$ = 4:1); tal. 94-96°C; 90 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.95 in 2.22 (6H, 2s, CMe_2), 2.33 in 2.35 (6H, 2s, 2 Me-izoksazol), 2.77 (3H, s, Me-Ph), 4.96 (1H, d, J 4.5 Hz, C_2H), 5.13 (2H, bs, OCH_2), 5.61 (1H, dd, J 4.5 in 8.5 Hz, C_3H), 5.72 (1H, s, CH-izoksazol), 6.69 (1H, d, J 8.5 Hz, CONH), 7.04-7.55 (8H, m, 2 C_6H_4) ppm].

Z oksidacijo z vodikovim peroksidom v metilenkloridu dobimo (2R,3R) 1-(1'-m-metilbenziloksikarbonil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metil-izoksazol-3'-il)-amino-sulfonil]-3-[(3'-o-klorofenil-5'-metil-izoksazol-4-il)karboksamido]-4-okso-azetidin z dobitkom 85,8 % [R_f 0,55 (CH_2Cl_2 :Me-OH = 10:1); IR (film): 3410w, 3160vw, 3070vw, 1795vs, 1735w, 1685bs, 1620s, 1640m, 1580bs, 1420w, 1300m, 1270m, 1220m, 1170m, 1120m, 1060m, 770m, 740m cm^{-1} ; 300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.84 in 2.11 (6H, 2s, CMe_2), 2.26 in 2.33 (6H, 2s, 2Me-izoksazol), 2.72 (3H, s, CH_3 -Ph), 5.01 (2H, bs, OCH_2), 5.36 (1H, d, J 5.0 Hz, C_2H), 5.71-5.92 (2H, m, C_3H in CH-izoksazol), 6.41 (1H, d, J 10 Hz, CONH), 7.01-7.62 (8H, m, $2\text{C}_6\text{H}_4$) ppm]. Dobljeni sulfonamid (0,549 g, 0,82 mmolov) nato raztopimo v metanolu (55 ml) in hidriramo 5 ur pri tlaku 4,5 barov na 10 % Pd na oglju (250 mg). Reakcijsko zmes filtriramo in matično lužnico uparimo v vakuumu. Ostanek raztopimo v metilenkloridu (20 ml) in vodi (20 ml) ter naravnamo pH na 8,5 z dodatkom natrijevega bikarbonata. Vodni ekstrakt izločimo, stresemo s svežim metilenkloridom, dodamo novo količino metilenklorida (15 ml) in naravnamo pH na 2,2 z dodatkom solne kisline. Organski ekstrakt odločimo, sušimo (Na_2SO_4), filtriramo in uparimo v vakuumu. Dobimo 0,121 g (26,1 %) (2R,3R) 1-(1'-karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metil-izoksazol-3'-il)amino-sulfonil]-3-[(3'-o-klorofenil-5'-metil-izoksazol-4'-il)acetamido]-4-okso-azetidina [R_f 0,79 (EtoAc:HOAc: H_2O = 6:1:1); IR (KBr): 3460-3380bm, 1785vs, 1725m, 1610vs, 1560m, 1505vs, 1460vs, 1390m, 1200m, 1160s, 1050vw, 980w, 705m cm^{-1}]. Raztopini (330 mg, 0,58 mmolov) dobljene kisline v metilenkloridu (6 ml) in trietilaminu (65 mg, 0,64 mmolov), ohlajeni na -10°C , dodamo ob mešanju etilkloroformiat (69 mg, 0,64 mmolov). Nastalo reakcijsko zmes mešamo 1 uro pri -10°C in 2 uri pri sobni temperaturi, nakar jo stresemo z vodo (1 x 6 ml). Organski sloj sušimo (MgSO_4). Filtriramo in uparimo pod zmanjšanim tlakom do suhega ostanka. Produkt kromatografiramo na silikagelni koloni z zmesjo topil metilenklorida-etilacetata. Dobimo 74 mg (23 %) praškastega produkta; R_f 0,64 (CH_2Cl_2 :EtOAc = 4:1);

IR (film) ν : 3410w, 1795vs, 1720s, 1690s, 1590s, 1520s, 1435m, 1370vs, 1300w, 1275m, 1225s, 1165s, cm^{-1} ;

300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.10 in 2.33 (6H, 2s, CMe_2), 2.49 (3H, s, Me-izoksazol), 2.74 (3H, s, Me-izoksazol), 5.28 (1H, d, J 4.2 Hz, C_6H), 6.07 (1H, s, CH-izoksazol), 6.35 (1H, dd, J 4.2 in 9.6 Hz, C_7H), 6.65 (1H, d, J 9.6 Hz, CONH), 7.5-7.6 (4H, m, C_6H_4) ppm.

Za

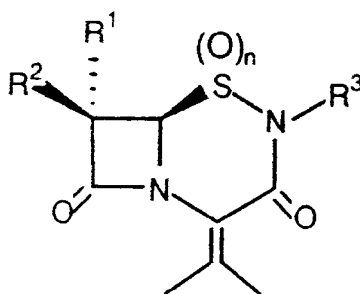
PLIVA, Farmaceutska, kemijska, prehrambena i
kozmetička industrija dioničko društvo Zagreb:

PATENTNA PISARNA
LJUBLJANA



PATENTNI ZAHTEVKI

1. 5-tia-1,4-diazabiciklo[4.2.0]oktan-3,8-diokso analogi β -laktama s splošno formulo I



I

kjer je

R^1 vodik ali halogen;

R^2 vodik, halogen, amino, PhCH_2CONH , $\text{PhOCH}_2\text{CONH}$, ftalimido, $\text{o-MeNHCO-C}_6\text{H}_4\text{-CONH}$, izoksazolilkarboksamido;

R^3 vodik, alkil, benzil, heterocikel, npr.. izoksazol, n pa je lahko 1 ali 2.

2. Spojina po zahtevku 1, označena s tem, da je R^1 vodik, R^2 PhCH_2CONH , R^3 PhCH_2 in n 2.

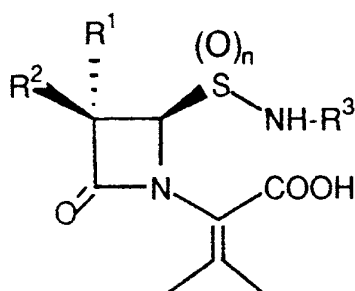
3. Spojina po zahtevku 1, označena s tem, da je R^1 vodik, R^2 PhCH_2CONH , R^3 5-metil-izoksazol-3-il in n 2.

4. Spojina po zahtevku 1, označena s tem, da je R^1 vodik, R^2 PhCH_2CONH , R^3 metil in n 2.

5. Spojina po zahtevku 1, označena s tem, da je R^1 vodik, R^2 ftalimido, R^3 5-metil-izoksazol-3-il in n 2.

6. Spojina po zahtevku 1, označena s tem, da je R^1 vodik, R^2 $\text{o-MeNHCO-C}_6\text{H}_4\text{-CONH}$, R^3 metil in n 2.

7. Spojina po zahtevku 1, označena s tem, da je R^1 vodik, R^2 vodik, R^3 PhCH_2 in n 2.
8. Spojina po zahtevku 1, označena s tem, da je R^1 vodik, R^2 vodik, R^3 5-metil-izoksazol-3-il in n 2.
9. Spojina po zahtevku 1, označena s tem, da je R^1 brom, R^2 brom, R^3 vodik in n 2.
10. Spojina po zahtevku 1, označena s tem, da je R^1 vodik, R^2 $\text{PhOCH}_2\text{CONH}$, R^3 5-metil-izoksazol-3-il in n 2.
11. Spojina po zahtevku 1, označena s tem, da je R^1 vodik, R^2 3-(o-klorofenil)-5-metil-izoksazol-4-il, R^3 5-metil-izoksazol-3-il in n 2.
12. Spojina po zahtevku 1, označena s tem, da je R^1 vodik, R^2 vodik, R^3 PhCH_2 in n 1.
13. Postopek za pripravo 5-tia-1,4-diazabiklo[4.2.0]oktan-3,8-diokso analogov β -laktama s splošno formulo I, kjer imajo ostanki v zahtevku 1 navedeni pomen, označen s tem, da amide 4-okso-azetidin-2-sulfonskih oz. -sulfinskih kislin s splošno formulo II



II

kjer je

R^1 vodik ali halogen;

R^2 je vodik, halogen, PhCH_2CONH , $\text{PhOCH}_2\text{CONH}$, ftalimido, o-MeNHCO- C_6H_4 -CONH, izoksazolilkarboksamido;

R^3 je alkil, benzil, heterocikel, npr. izoksazol, n pa je lahko 1 ali 2, podvržemo

reakciji z dicikloheksilkarbodiimidom ali tionilkloridom ali etilkloroformiatom ali acetanhidridom ali aluminijevim trikloridom, pri čemer karboksilno skupino spojine II prevedemo v aktivni ester ali kislinski klorid ali mešani anhidrid, ki jih in situ v suhem organskem aprotičnem topilu intramolekularno cikliziramo ali izoliramo in potem cikliziramo ob običajnih reakcijskih pogojih ter reakcijsko zmes obdelamo in produkte izoliramo po znanih postopkih.

14. Uporaba spojin po zahtevku 1 kot intermediatov pri pripravi novih β -laktamskih analogov s potencialnim antimikrobnim ali sinergističnim učinkom.

15. Uporaba spojin po zahtevku 1 kot aktivnih snovi v pripravkih za antimikrobno terapijo.

Za

PLIVA, Farmaceutska, kemijska, prehrambena i
kozmetička industrija dioničko društvo Zagreb:

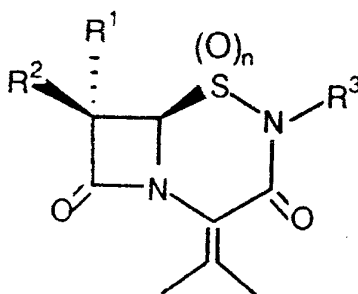
PATENTNA PISARNA
LJUBLJANA



POVZETEK

5-tia-1,4-diazabiciklo[4.2.0]oktan-3,8-diokso analogi β -laktama, postopki za njihovo pripravo in njihova uporaba

Opisani so novi 5-tia-1,4-diazabiciklo[4.2.0]oktan-3,8-diokso β -laktamski analogi s splošno formulo I



I

kjer je

R^1 vodik ali halogen;

R^2 vodik, halogen, amino, PhCH_2CONH , $\text{PhOCH}_2\text{CONH}$, ftalimido, $\text{o-MeNHCO-C}_6\text{H}_4\text{-CONH}$, izoksazolilkarboksamido;

R^3 vodik, alkil, benzil, heterocikel, npr.. izoksazol, pirazol idr., n pa je lahko 1 ali 2.

Lahko jih uporabimo kot intermediate pri pripravi novih β -laktamskih analogov ali kot aktivne snovi v pripravkih za antimikrobno terapijo.