

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

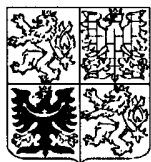
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

835-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19. 03. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.03.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/960131**

(33) Země priority: **HR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 10. 97**
(Věstník č. 10/97)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 513/04

(71) Přihlašovatel:

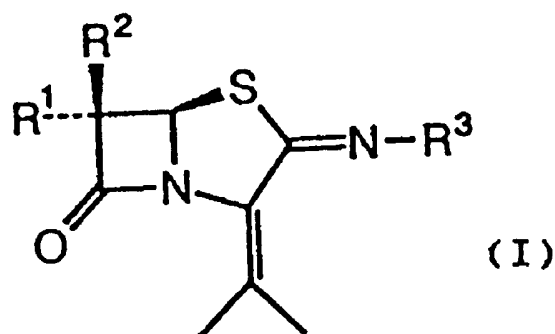
PLIVA, FARMACEUTSKA, KEMIJSKA,
PREHRAMBENA I KOZMETIČKA
INDUSTRIJA, DIONIČKO DRUŠTVO, Zagreb,
HR;

(72) Původce:

Herak Jure J. Dr., Zagreb, HR;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,
Praha 4, 14000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

**4-thia-1-azabicyklo(3,2,0)heptan-3-imino-
-2-isopropyliden-7-oxo deriváty beta
lektámů, způsob jejich přípravy a použití**

(57) Anotace:

4-Thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-
-2-isopropyliden-7-oxo-analoga beta-laktamů
obecného vzorce I, kde R¹ je vodík nebo halo-
gen, R² je vodík, halogen ftalimid, R³ je vodík,
alkyl, benzyl, heterocyklus, např. isoxazol,
pyrazol atd.. Tyto sloučeniny jsou užitečnými
intermediáty v přípravě nových beta-laktamo-
vých analogů nebo aktivních složek v přípra-
vcích pro antimikrobiální terapii.

4-Thia-1-aza bicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo-analoga beta-laktamů, způsob jejich přípravy a jejich použití

č.j.	0 4 9 8 5 6
DOŠLO	
0 2. VII. 97	
U RAD PRŮMYSL. ÚVĚHO VLASTNÍ CTVĚ	
PŘÍL.	

Oblast techniky

Vynález se týká nových 4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxosloučenin, způsobů jejich přípravy a jejich použití. Tyto sloučeniny jsou nové beta-laktamové analoga s bicyklickou strukturou, obsahující beta-laktamový a thiazolidinový kruh s isopropylidenovým substituentem v poloze 2 a iminosubstituentem v poloze 3, a jakožto takové představují stabilní meziprodukty pro další chemické transformace.

Dosavadní stav techniky

Podle našich zjištění a údajů v literatuře o stavu techniky nejsou dosud známy ani 4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo-analoga beta-laktamů, ani způsoby jejich přípravy.

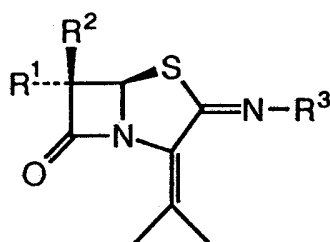
Nejpodobnější známé sloučeniny jsou 4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]hept-2-en-3-amino-7-oxo-analoga beta-laktamů, připravené složitými chemickými transformacemi přes azetidionové struktury. Při přípravě takových sloučenin se tvoří také méně stabilní iminopenamy, to znamená tautomerní vedlejší produkty, 4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-7-oxoderiváty ve výtěžku kolem 15% (Tetrahedron Lett., 28 (1987), 2283-2286).

Četné 4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-2-isopropyliden-3,7-dioxoderiváty jsou známy a označovány jako anhydro peniciliny (Tetrahedron 52 (1996) 331-375) a připravují se

z triethylamoniové soli penicilinu přes smíšený anhydrid s trifluoroctovou kyselinou a následným působením pyridinem.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu jsou nové 4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo analogy s beta-laktamovou strukturou obecného vzorce I



(I)

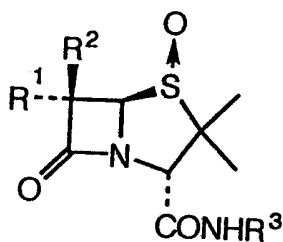
kde

R¹ je vodík nebo halogen

R² je vodík, halogen, ftalimid

R³ je vodík, alkyl, benzyl, heterocyklus např. isoxazol, pyrazol atd.

Dalším předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy 4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxoanalogů beta-laktamové struktury obecného vzorce I, kde radikály mají výše uvedený význam a které se dají připravit přesmykem sulfoxidů amidů penicilanové kyseliny obecného vzorce II



II

kde

R¹ je vodík nebo halogen,

R² je vodík, halogen, ftalimid,

R³ je vodík, alkyl, benzyl, heterocyklus např. isoxazol, pyrazol atd.

Přesmyk amidopenicilinu obecného vzorce II se provádí v bezvodých inertních organických rozpouštědlech za přítomnosti sloučenin fosforu při teplotách od 50 do 150°C.

Vhodnými organickými rozpouštědky jsou např. bezvodé uhlovodíky jako benzen, toluen nebo xylen, ethery jako diethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran, chlorovaná rozpouštědla jako methylenchlorid nebo chloroform nebo nitrily karboxylových kyselin.

Vhodnými sloučeninami fosforu jsou trimethylfosfit, triethylfosfit, trifenylfosfin a jiné sloučeniny fosforu o nižším oxidačním stupni.

Vyroba vhodných výchozích sloučenin obecného vzorce II byla předmětem našeho předcházejícího vynálezu popsaného v Chorvatské patentové přihlášce P 940345 A z 10.06. 1994 pod názvem "Nové deriváty 2-oxoazetidínů, metody přípravy, meziprodukty, soli a použití" nebo je popsána v literatuře [J.Chem.Research (S), 176, (M) 1501 (1988)].

Tendence k přesmyku na nová bicyklické beta-laktamová analoga obecného vzorce I byla nalezena během výzkumu Cooperova přesmyku sulfoxidů penicilánové kyseliny, které nemají amidický postranní řetězec v poloze 6. Původní Cooperův přesmyk ([J.Am.Chem.Soc.92,2575 (1972)]; přesmyk cefalosporinů a penicilinů v Cephalosporins and Penicillins, ed. E.H. Flynn, Academic Press, New York, 1972, str.201) je známý způsob výroby thiazolin-azetidínové

bicyklické struktury reduktivním přesmykem vycházejícím z penicilin G sulfoxidu. Takový přesmyk vyžaduje použití chráněné karboxylové kyseliny např. jako estery a volný karboxamidický řetězec v poloze 6, jak se vyskytuje v penicilinech G a V.

Nyní bylo nalezeno, že vycházejíc ze sulfoxidů penicilanové kyseliny obecného vzorce II, t.zn. ze sloučenin s penamovou strukturou, mající amidickou skupinu v poloze 2, ale nemající amidický postranný řetězec v poloze 6, se tvoří v podmínkách podobných podmínkám Cooperova přesmyku sloučeniny s penicilanovou strukturou I s isopropylidenovým substituentem v poloze 2 a s iminosubstituentem v poloze 3.

Speciálním případem je přesmyk sulfoxidů amidů penicilanové kyseliny obecného vzorce II, kde

R^1 je halogen

R^2 je halogen

R^3 je vodík, alkyl, benzyl, heterocyklus,

např. isoxazol, pyrazol atd.,

přičemž před a během přesmyku může dojít k hydrodehalogenaci a k tvorbě amidů penicilanové kyseliny obecného vzorce II, kde

R^1 je vodík, halogen,

R^2 je vodík, halogen,

R^3 je vodík, alkyl, benzyl, heterocyklus, např. isoxazol, pyrazol atd.,

přičemž se tyto sloučeniny dají izolovat anebo bez izolace dále přesmyknout na beta-laktamovou strukturu obecného vzorce I, kde

R^1 je vodík, halogen,

R^2 je vodík, halogen,

R^3 je vodík, alkyl, benzyl, heterocyklus např. isoxazol, pyrazol atd.

Všechny reakce byly provedeny za běžných reakčních

podmínek a získané produkty byly izolovány po zpracování reakční směsi krystalizací nebo chromatografií na sloupci silikagelu.

Další předmět vynálezu se týká použití těchto sloučenin jako důležitých reaktantů při výrobě nových monocyklických beta-laktamů, potenciální meziprodukty pro výrobu beta-laktamových antibiotik nebo synergistů beta-laktamových antibiotik z třídy penemů, oxipenemů a karbapenemů a pro další možnosti které se těmito substráty nabízejí.

Dalším předmětem předloženého vynálezu souvisí s použitím těchto sloučenin jako aktivních komponent v léčivech se synergickým účinkem v kombinaci s jinými beta-laktamovými antibiotiky jako např. s ampicilinem.

Příklady provedení vynálezu

Předložený vynález je ilustrován následujícími nelimitujícími příklady.

Příklad 1

(2S,4R,5R,6S)-2-Benzylkarbamoyl-6-brom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-4-oxid

Suspenze (2S,4R,5R)-2-benzylkarbamoyl-6,6-dibrom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-4-oxid (1160 mg, 2.5 mmol) a triethylfosfit (837 mg, 5 mmol) v suchém benzenu (30 ml) bylo při pokojové teplotě mícháno 3 hodiny, tvořil se čirý roztok. K reakční směsi byla přidána voda a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou, pak nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a opět vodou. Odpaření sušené (Na_2SO_4) organické vrstvy za sníženého tlaku poskytlo olejovitý zbytek, ze kterého chromatografií na

silikagelu vznikl (2S,4R,5R,6S)-2-benzylkarbamoyl-6-brom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-4-oxid (810 mg, 84.2%). Krystalizací z diethyletheru byl získán produkt ve formě bílé pevné látky.

B. t. 134-135°C

R_f 0.40 (methylenchlorid-ethylacetát 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = +179^\circ$ (c 1, CH_2Cl_2).

IČ (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3295s, 2980m, 1790vs, 1655s, 1530m, 1280m, 1240m, 1050s

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 a 1.67 (každý 3H, s, CMe_2), 4.34 (1H, s, 3-H), 4.40 a 4.50 (každý 1H, dd, $J=5.5$, 6.4 a 14.6, CH_2), 4.64 (1H, d, $J=1.5$, 6-H), 5.14 (1H, d, $J=1.5$, 5-H) 6.90 (1H, br, NH), 7.27-7.40 (5H, m, C_6H_5).

Anal. Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$

Nalezeno: C 46.45, H 4.50, N 7.15, S 8.10%

Vypočteno: C 46.76 H 4.45, N 7.27, S 8.32%

Příklad 2

(2S,4R,5R,6S)-2-Benzylkarbamoyl-6-brom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-4-oxid byl získán mícháním (2S,4R,5R)-2-benzylkarbamoyl-6,6-dibrom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-4-oxidu a triethylfosfitu v metbylenchloridu za chladu (0°C) po dobu 30 minut. Po ukončení reakce byla směs zpracována jako v příkladu 1 a rekrystalována z diethyletheru.

Příklad 3

(2S,4S,5R,6S)-2-Benzylkarbamoyl-6-brom-3,3-dimethyl-7-oxo-

4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-4-oxid

Ke chladnému (0°C) roztoku (2S,4R,5R)-2-benzylkarbamoyl-6,6-dibrom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-4-oxidu (1160 mg, 2.5 mmol) v suchém methylenchloridu (30 ml) byl přidán trifenylofosfin (837 mg, 5 mmol) a bylo mícháno 15 minut. K reakční směsi byla přidána voda a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou, pak nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a opět vodou. Po odpaření sušené (Na₂SO₄) organické vrstvy ve vakuu byl získán pěnovitý zbytek, který po chromatografii na silikagelu poskytl (2S,4S,5R,6S)-2-benzylkarbamoyl-6-brom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-4-oxid (780 mg, 81%). Krystalizací z diethyletheru byl získán produkt ve formě bílého krystalického prášku.

B.t. 141-143°C .

R_f 0.45 (methylenchlorid:ethylacetát 2:1)

$[\alpha]_D^{20} = +213^\circ$ (c 1, CH₂Cl₂)

ÍČ (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3335m, 2980m, 1795vs, 1660s, 1525m, 1275m, 1040m

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.24 a 1.78 (každý 3H, s, CMe₂), 4.47 (1H, s, 3-H), 4.37 a 4.57 (každý 1H, dd, J=6.0, 6.3 a 14.7, CH₂), 4.95 (1H, d, J=1.5, 6-H), 5.12 (1H, d, J=1.5, 5-H), 6.90 (1H, br, NH), 7.23-7.38 (5H, m, C₆H₅).

Anal. pro C₁₅H₁₇BrN₂O₃S

Nalezeno: C 46.55, H 4.32, N 7.50, S 8.15%

Vypočteno: C 46.76, H 4.45, N 7.27, S 8.32%

Příklad 4

(2S,4S,5R,6S)-2-Benzylkarbamoyl-6-brom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-4-oxid byl získán zahříváním (2S,4R,5R)-2-benzylkarbamoyl-6,6-dibrom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-4-oxidu

a trifenylofosfinu v toluenu na 50°C po dobu 15 minut. Po ukončení reakce byla směs zpracována jako v příkladu 3 a rekrystalována z diethyletheru.

Příklad 5

(5R,6S)-3-benzylimino-6-brom-2-isopropyliden-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan

Suspenze (2S,4R,5R,6S)-benzylkarbamoyl-6-brom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-4-oxidu (200 mg, 0.52 mmol) a triethylfosfit (863 mg, 5.2 mmol) v suchém benzenu (30 ml) bylo mícháno pod refluxem 13 hodin. Ochlazená reakční směs byla promyta vodou (20 ml), 1 N kyselinou chlorovodíkovou a zase vodou. Organický extrakt byl sušen síranem sodným, filtrován a odpařen do sucha ve vakuu a olejovitý zbytek po chromatografii na silikagelu poskytl (5R,6S)-3-benzylimino-6-brom-2-isopropyliden-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan (129 mg, 70.7%).

Rekrystalizace ze směsi diethyletheru a n-hexanu poskytla bílý produkt.

B.t. 64-66°C.

R_f 0.55 (toluen)

$[\alpha]_D^{20} = +84.6^\circ$ (C 1, CH_2Cl_2)

MS m/z M^+ 351

IČ (film) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2990w, 2910w, 1790vs, 1630vs, 1450w, 1350m, 1300s, 1160m, 1090m, 1030m.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.12 a 2.30 (každý 3H, s, CMe_2), 4.50 a 4.57 (každý 1H, d $J=16.4$, $=\text{NCH}_2$), 4.92 (1H, d, $J=0.9$, 6-H), 5.29 (1H, d, $J=0.9$, 5-H), 7.25-7.36 (5H, m, C_6H_5).

Anal. pro $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{OS}$

nalezeno: C 51.29, H 4.35, N 7.58%

vypočteno: C 49.67, H 4.22, N 7.25%

Příklad 6

(5R,6S)-3-Benzylimino-6-brom-2-isopropyliden-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan byl získán zahříváním (2S,4S,5R,6S)-2-benzylkarbamoyl-6-brom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-4-oxidu a trifenylofosfinu ve vroucím toluenu po dobu 10 hodin. Po ukončení reakce byla reakční směs zpracována jako v příkladu 5 a rekrystalována ze směsi diethyletheru a n-hexanu.

Příklad 7

(5R,6S)-3-benzylimino-6-brom-2-isopropyliden-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan byl připraven zahříváním (2S,4R,5R)-2-benzylkarbamoyl-6,6-dibrom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-4-oxidu a triethylfosfitu ve vroucím toluenu po dobu 10 hodin. Po ukončení reakce byla reakční směs zpracována jako v příkladu 5 a rekrystalována ze směsi diethyletheru a n-hexanu.

Příklad 8

(5R)-3-benzylimino-2-isopropyliden-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan

Suspenze (2S,4R,5R)-benzylkarbamoyl-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-aza-bicyklo[3,2,0]heptan-4-oxidu (306 mg, 1.0mmol), triethylfosfit (863 mg, 5.2 mmol) v suchém benzenu (30 ml) bylo za refluxu mícháno 30 hodin. Ochlazená reakční směs byla promyta vodou (20 ml), 1N chlorovodíkovou kyselinou

a zase vodou. Organický extrakt byl sušen síranem sodným, zfiltrován a odpařen ve vakuu vodné vývěvy na suchý zbytek, který poskytl po chromatografii na sloupci silikagelu (5R)-3-benzylimino-2-isopropyliden-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]-heptan jako bílý krystalický prášek.

B.t. 73-74°

R_f 0.28 (toluen)

[α]_D²⁰ = +233.2° (c 1, CH₂Cl₂)

MS m/z M⁺ 272.

IČ (film) max/cm⁻¹: 2960w, 2910w, 1780vs, 1630vs, 1450w, 1410m, 1350s, 1300vs, 1250m, 1220m, 1200m, 1150w, 1100m, 1010m.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.09 a 2.30 (každý 3H, s, CMe₂), 3.27 (1H, d, J=1.7, 6α-H), 3.73 (1H, d, J=4.1, 6α-H) 4.51 a 4.57 (každý 1H, d, J=16.8, =NCH₂), 5.19 (1H, dd, J=1.7 a 4.1, 5-H), 7.23-7.38 (5H, m, C₆H₅).

Anal. pro C₁₅H₁₆N₂OS

nalezeno: C 66.07, H 5.92, N 10.26%

vypočteno: C 66.14, H 6.05, N 10.29%

Příklad 9

(5R)-3-Benzylimino-2-isopropyliden-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan byl také připraven mícháním suspenze (5R,6S)-3-benzylimino-6-brom-2-isopropyliden-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptanu (200 mg, 0.57mmol), 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (15 ml) 200 mg 10% Pd-C katalyzátoru v 20 ml ethylacetátu při pokojové teplotě 2 hodiny při tlaku 200 kPa. Suspenze byla zfiltrována přes Celit a vrstvy byly rozděleny. Organická vrstva byla promyta roztokem soli, sušena Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu vodné vývěvy. Zbytek byl zpracován jako v příkladu 8.

Průmyslová využitelnost

Sloučeniny připravené podle předloženého vynálezu se dají použít jako meziprodukty pro přípravu beta-laktamových antibiotik nebo jako aktivní komponenty léčiv se synergickým působením v kombinaci s jinými antibiotiky.

- *C1(C)C(=O)N2C(S1)C(=N2)C(=C3C(C)C)C(=N3)N4C(=O)C(C1)C4

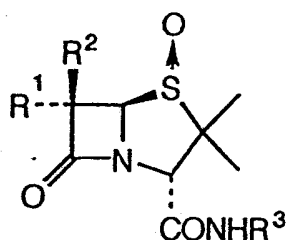
R³ je vodík, alkyl, benzyl, heterocyklus např. isoxazol, pyrazol atd.

2. 4-Thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo-analoga beta-laktamů obecného vzorce I podle nároku 1, kde R¹ je vodík, R² je vodík, R³ je PhCH₂.
3. 4-Thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo-analoga beta-laktamů obecného vzorce I podle nároku 1, kde R¹ je brom, R² je vodík a R³ je PhCH₂.
4. 4-Thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo-analoga beta-laktamů obecného vzorce I podle nároku 1, kde R¹ je brom, R² je vodík a R³ je methyl.

5. 4-Thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo-analoga beta-laktamů obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 je brom, R^2 je vodík a R^3 5-methylisoxal-3-yl.
6. 4-Thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo-analoga beta-laktamů obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 je brom, R^2 je vodík a R^3 je 3,4-dimethylisoxazol-5-yl.
7. 4-Thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo-analoga beta-laktamů obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 je brom, R^2 je vodík a R^3 je 2-fenylpyrazol-3-yl.
8. 4-Thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo-analoga beta-laktamů obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 je brom, R^2 je vodík a R^3 je vodík.
9. 4-Thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo-analoga beta-laktamů obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 je brom, R^2 je brom a R^3 je PhCH_2 .
10. 4-Thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo-analoga beta-laktamů obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 je chlor, R^2 je vodík a R^3 je PhCH_2 .
11. 4-Thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo-analoga beta-laktamů obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 je chlor, R^2 je chlor a R^3 je PhCH_2 .

12. 4-Thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo-analoga beta-laktamů obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^1 je vodík, R^2 je itelimid a R^3 je PhCH_2 .

13. Způsob přípravy 4-thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo-analoga beta-laktamů obecného vzorce I, kde radikály mají význam uvedený v nároku 1, v y z n a - č u j í c í s e t í m, že se sulfoxidy amidů penicilánové kyseliny obecného vzorce II



(II)

kde kde R^1 je vodík neb o halogen,

R^2 je vodík, halogen, itelimid

R^3 je vodík, alkyl, benzyl, heterocyklus např. isoxazol, pyrazol atd.

podrobí reakci se sloučeninou fosforu jako např. trimethylfosfitem, triethylfosfitem trifenyfosfinem atd., při čemž dochází k otevření thiazolidinového kruhu sloučeniny II a potom k nové intramolekulární cyklizaci v suchém aprotickém organickém rozpouštědle za obvyklých reakčních podmínek, pak se reakční směs zpracovává a izoluje se produkt známými metodami, při čemž může být jeden nebo oba atomy halogenu v poloze 6 nesubstituované nebo

substituované vodíkem.

14. Použití 4-Thia-1-azabicyklo[3,2,0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo-analogů beta-laktamů obecného vzorce I z nároku I jako meziproduktů při přípravě nových beta-laktamových analogů s potenciálními antimikrobiálními a synergistickými účinky.