



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P921292 A2

HR P921292 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP⁵: **A 61 K 31/33**
C 07 D 513/04

(21) Broj prijave:

P921292A

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

17.11.1992.

(43) Datum objave prijave patenta:

31.08.1994.

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta:

(71) Podnositelj prijave:

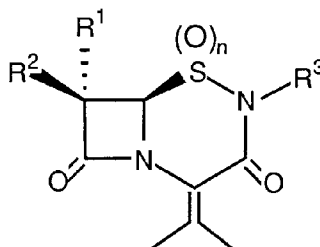
**Pliva, farmaceutska, kemijska, prehrambena i kozmetička industrija,
dioničko društvo, Ulica grada Vukovara 49, 10000 Zagreb, HR**

(72) Izumitelj:

**Miće Kovačević, Slavonskoga 6, 10000 Zagreb, HR
J. Jure Herak, Slavonskoga 2/VI, 10000 Zagreb, HR
Zora Mandić, Vramčeva 18, 10000 Zagreb, HR
Irena Lukić, Veslačka 6, 10000 Zagreb, HR
Mirjana Tomić, Marjanovićev prilaz 6, 10000 Zagreb, HR
Zinka Brkić, Gajnice 14, 10000 Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **5-TIA-1,4-DIAZABICIKLO(4.2.0)OKTAN-3,8-DIOKSO ANALOGONI β -LAKTAMA, POSTUPCI
PRIPREME I UPOTREBA**

(57) Sažetak: Predmet ovog izuma su 5-tia-1,4-diazabiciklo(4.2.0.)oktan-3,8-dioksa β -laktamski analogoni opće formule I



I

gdje radikali imaju značenje:

R¹ je vodik ili halogen;

R² je vodik, halogen, amino, PhCH₂CONH, PhOCH₂CONH, Pht, o-MeNHCO-C₆H₄-CONH, izoksazolilkarboksamido;

R³ je vodik, alkil, benzil, heterocikl npr. izoksazol, pirazol i dr., a
n može biti 1 ili 2.

Navedena je korisnost ovih spojeva kao intermedijera za pripravu novih beta-laktamskih analogona ili aktivnih supstancija u preparatima za antimikrobnu terapiju.

HR P921292 A2

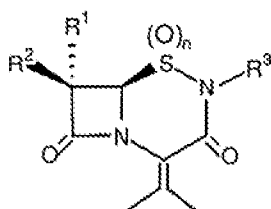
Područje tehnike kojoj izum pripada

Int.klas. C07D 513/04

Izum se odnosi na 5-tia-1,4-diazabiklo[4.2.0.]oktan-3,8-diokso-5-oksidi i 5,5-dioksidi, postupke za njihovu pripravu kao i njihovu upotrebu. Ovi spojevi su novi beta-laktamski analogoni bicikličke strukture sačinjene od beta-laktamskog i tiadiazinskog prstena. Prema našem poznavanju stanja tehnike 5-tia-1,4-diaza-biciklo[4.2.0.]oktan-3,8-diokso analogoni beta-laktama nisu poznati kao ni postupci za njihovu pripravu.

Najsličniji poznati spojevi su 5-tia-1,4-diazabiklo[4.2.0.]oktan-8-okso analogoni beta-laktama tj. 2-azacefemi [Tetrahedron 46 (1990) 3973-3980; Eur. pat. prijava EP 31509 (1979); Jap. pat. prijava JP 5901491 (1984)], a priređeni su kemijskim transformacijama tiazolidinskog prstena prirodnog penicilina ili poznatih beta-laktamskih intermedijera kao što je 6-aminopenicilinska kiselina. Također su poznati i 3-azacefemi [Spec. Pub. R.C.S. No.38 (1981) 97-108], priređeni također iz penicilina preko tiazolin-azetidinonskog intermedijera. Priređeni su i 4-tia-1,5-diaza biciklo [4.2.0.]oktan-8-okso analogoni beta-laktama tj. 1-aza-2 -tiacefemi [J.C.S. Chem. Commun. (1974) 868; J.Chem.Soc. Perkin Trans 1 (1975) 12081, kao i 1-karba-2-azacefemi [Can. J. Chem. 55 (1977) 2719] te drugi različiti biciklički beta-laktamski analogoni.

Predmet ovog izuma su 5-tia-1,4-diazabiklo[4.2.0.]oktan-3,8-diokso beta-laktamski analogoni opće formule I,

**I**

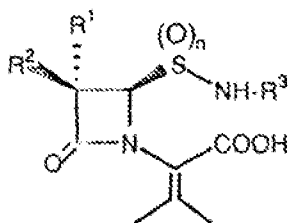
gdje radikali imaju značenje:

R¹ je vodik ili halogen;

R² je vodik, halogen, amino, PhCH₂CONH, PhOCH₂CONH, Pht, o-MeNHCO-C₆H₄-CONH, izoksazolilkarboksamido;

R³ je vodik, alkil, benzil, heterocikl npr. izoksazol, pirazol i dr., a n može biti 1 ili 2.

Daljnji predmet ovog izuma je postupak za pripravu 5-tia-1,4-diazabiklo[4.2.0.]oktan-3,8-diokso analogona beta-laktama opće formule I, gdje radikali imaju značenje kako je već navedeno, a koji se mogu pripremiti intramolekularnom ciklizacijom funkcionalnih grupa u položaju N₁ i C₂ aminosulfonil odnosno aminosulfinil 4-okso-azetidina opće formule II,

**II**

gdje radikali imaju značenje:

R¹ je vodik ili halogen;

R² je vodik, halogen, amino, PhCH₂CONH, PhOCH₂CONH, Pht, o-MeNHCO-C₆H₄-CONH, izoksazolilkarboksamido;

R³ je vodik, alkil, benzil, heterocikl npr. izoksazol, pirazol i dr., a n može biti 1 ili 2.

Spojevi opće formule II. su predmet našeg prethodnog izuma opisanog u njemačkoj patentnoj prijavi P 42 30 053.3 od 08.09.1992., pod naslovom 4-Oxo-azetidin-2-sulfonsäurenamide und ihre Salze, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung. Njihova sklonost da cikliziraju u nove bicikličke beta-laktamske analogone opće formule I je pronađena prilikom aktivacije karboksilne funkcije ovih spojeva. Postupak aktivacije karboksilne funkcije spojeva opće formule II. se izvodi uobičajenim metodama formiranja aktivnih estera, kiselinskih klorida, mješovitih anhidrida i drugih pogodnih karboksilnih derivata koji priređeni in situ u suhom organskom otapalu cikliziraju kod čega nastaju spojevi opće formule I.

Aktivacija karboksilne funkcije nekih spojeva II. i ciklizacija u odgovarajuće spojeve I. odvijaju se i in situ prilikom deblokiranja karboksilne funkcije npr. kod cijepanja benzilne zaštitne grupe s aluminijevim trikloridom. Sve reakcije se odvijaju uz uobičajene reakcijske uvjete, a nastali produkti se izoliraju nakon obrade reakcijske smjese kristalizacijom ili kromatografijom na stupcu silikagela.

Daljnji predmet ovog izuma se odnosi na upotrebu ovih spojeva kao korisnih intermedijera u procesu pripreme novih potencijalnih beta-laktamskih antibiotika ili sinergista beta-laktamskih antibiotika. To se prvenstveno odnosi na mogućnost modifikacije funkcionalnih grupa na C2, C3 i C7 atomima spojeva opće formule I., kao i na druge mogućnosti koje pružaju ovi supstrati.

Daljnji predmet ovog izuma se odnosi na upotrebu ovih spojeva kao potencijalnih sirovina u gotovim lijekovima s antimikrobnim djelovanjem. Neki od ovih spojeva pokazuju s ampicilinom sinergističku aktivnost.

Naredna istraživanja odnosa strukture i antimikrobne aktivnosti beta-laktamskih analogona opće formule I. će pokazati efekt sinergističkog djelovanja ovih spojeva i s drugim beta-laktamskim antibioticima.

Primjer 1

(6R,7R) 5-Tia-1,4-diazabiciklo[4.2.0.]oktan-2-izopropiliden-4-benzil-7-fenilacetamido-3,8-diokso-5,5-dioksid

(2R,3R) 1(1'-Karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-benzilaminosulfonil-3-fenilacetamido-4-okso-azetidin (350 mg, 0.74 mmol) se otopi u metilenkloridu (10 ml), doda se otopina dicikloheksilkarbodiimida (185 mg, 0.90 mmol) u metilenkloridu (10 ml) i miješa 1 sat kod sobne temperature. Izlučeni talog se odsiše i matičnica ispere sa zasićenom vodenom otopinom sode bikarbone. Organski dio se ispere vodom, suši (Na_2SO_4), filtrira i upari u vakuumu. Ostatak se kromatografira na stupcu silikagela uz eluiranje sa smjesom otapala metilenklorid-etilacetat (9:1). Izolira se 314 mg (93.2 %) produkta: tt. 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 i 2.32 (6H, 2s, CMe_2), 3.65 (2H, bs, CH_2CO), 4.91 i 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 i 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(M^+ +1);

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

izračunato: C 60.91; H 5.11; N 9.26; S 7.07 %

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

Primjer 2

(6R,7R) 5-Tia-1,4-diazabiciklo[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)-aminosulfonil]-3-fenilacetamido-4-okso-azetidin (300 mg, 0.65 mmol) se otopi u metilenkloridu (10 ml) i podvrgne reakciji s dicikloheksilkarbodiimidom analogno prethodnom postupku. Izolira se 170 mg (58.5 %): tt. 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 i 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 i 10 Hz, C_7H), 6.75 (1H, d, J 10 Hz, CONH), 7.22-7.37 (5H, m, C_6H_5) ppm.

Primjer 3

(6R,7R) 5-Tia-1,4-diazabiciklo[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 mmol) se otopi u metilenkloridu i podvrgne reakciji s dicikloheksilkarbodiimidom analogno postupku navedenom u primjeru 1. Izolira se 225 mg (59.6 %) bijelog praha: 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 i 2.34 (6H, 2s, CMe_2), 3.19 (3H, s, NMe), 3.65 (2H, bs, CH_2CO), 4.97 (1H, d, J 4.3 Hz, C_6H), 6.19 (1H, dd, J 4.3 i 10.4 Hz, C_7H), 6.72 (1H, d, J 10.4 Hz, CONH), 7.25-7.39 (5H, m, C_6H_5) ppm;
m/e 377(M^+).

Primjer 4

(6R,7R) 5-Tia-1,4-diazabiciklo[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)-aminosulfonil]-3-ftalimido-4-okso-azetidin (240 mg, 0.5 mmol) se otopi u tetrahidrofuranu (5 ml) i podvrgne reakciji s dicikloheksilkarbodiimidom analogno postupku opisanom u primjeru 1. Izdvoji se pjenasti produkt 137 mg (60 %) koji kristalizira iz metanola: tt. 195-197°C; R_f 0.91 (CH_2Cl_2 :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 (CDCl_3) δ : 2.20 i 2.39 (6H, 2s, CMe_2), 2.46 (3H, s, Me-izoksazol), 5.41 (1H, d, J 4.4 Hz, C_6H), 6.01 (1H, d, J 4.4 Hz, C_7H), 6.27 (1H, s, CH-izoksazol), 7.68-7.92 (4H, m, Pht) ppm.

Primjer 5

(6R,7R) 5-Tia-1,4-diazabiciklo[4.2.0.]oktan-2-izopropiliden-4-metil-7-o-metilaminokarbonilfenilkarboksamido-3,8-diokso-5,5-dioksid

(2R,3R) 1(1'-Karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-metilaminosulfonil-3-o-metilaminokarbonilfenilkarboksamido-4-okso-azetidin (440 mg, 1 mmol) se otopi u metilenkloridu (15 ml) uz dodatak trietilamina (110 mg, 1.1 mmol) i ohladi na -10°C. Reakcijskoj otopini se uz miješanje doda etilklorformijat (120 mg, 1.1 mmol) nakon čega se nastavi miješanje 1 sat kod temperature -10°C i 1.5 sati kod sobne temperature. Reakcijska smjesa se upari u vakuumu do suha. Ostatak se kromatografira na stupcu silikagela uz eluiranje smjesom otapala metilenklorid-metanol (19:1). Izdvoji se 367 mg (87.4 %) pjenastog produkta koji kristalizira iz metanola: tt. 212-214°C; R_f 0.67 (CH_2Cl_2 :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 i 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 i 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^+)

Primjer 6

(5R,6R) 5-Tia-1,4-diazabiciklo[4.2.0.]oktan-2-izopropiliden-4-benzil-3,8-diokso-5-oksido

Epimerna smjesa (2R) 1(1'-karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-benzilamino-sulfinil-4-okso-azetidina (970 mg, 3 mmol) s R_f vrijednostima 0.24 i 0.30 (EtOH :MeOH=3:1), priređena iz odgovarajućih benzilnih estera reakcijom s aluminijevim trikloridom postupkom opisanom u primjeru broj 10. naše patentne prijave uložene u Njemačkoj pod brojem P 42 30 053.3 od 08.09.1992, otopi se u metilenkloridu i ohladi na -10 °C. Otopini se doda trietilamin (333 mg, 3.3 mmol) te dokapa otopina etilklorformijata (651 mg, 6 mmol) u metilen-kloridu (5 ml) i miješa 1 sat kod -10°C.

Reakcijska smjesa se opere hladnom vodom (20 ml), 1 N solnom kiselinom i ponovo hladnom vodom. Organski ekstrakt se osuši nad natrijevim sulfatom, filtrira i upari u vakuumu do suha. Dobije se 1068 mg (90 %) smjese epimernih mješovitih anhidrida s R_f vrijednostima 0.32 i 0.43 (CH_2Cl_2 :EtOAc = 2:1). Epimer s R_f vrijednosti 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 i 2.2.8 (6H, 2s, CMe_2), 3.08 (1H, dd, J 2.5 i 15.6 Hz, β C_3H), 3.26 (1H, dd, J 5.5 i 15.6 Hz, α C_3H), 4.15 (1H, 2d, J 5.0 i 6.1 Hz, NH), 4.28 i 4.35 (2H, 2dd, J 5.0, 6.1 i 14.1 Hz, CH_2Ph), 4.34(2H, q, J 7.1 Hz CH_2), 4.87 (1H, 2d, J 2.5 i 5.5 Hz, C_2H), 7.28-7.35 (5H, m, C_6H_5) ppm] (790 mg, 2 mmol) se otopi u suhom metilenkloridu (20 ml) i dokapa kod sobne temperature trietilamin (222 mg, 2.2 mmol) u metilenkloridu (5 ml).

Nakon miješanja na sobnoj temperaturi 1 sat reakcijska smjesa se opere 1N solnom kiselinom (20 ml) i vodom te suši nad natrijevim sulfatom i upari do suha. Dobije se 500 mg tamno smeđeg produkta koji se propusti kroz kolonu silikagela uz eluiranje smjesom metilenklorid-etilacetat. Izdvoji se 225 mg (37 %) kristaliničnog produkta: tt. 164-166°C; R_f 0.70 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} = 2:1$);

IR (film): 1775vs, 1670s, 1610m, 1390m, 1355s, 1270m, 1230s, 1140m, 1080s, 1020m cm^{-1} ;
300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.08 i 2.30 (6H, 2s, CMe_2), 3.20 (1H, dd, J 1.0 i 15.3 Hz, β C_7H), 3.39 (1H, dd, J 4.3 i 15.3 Hz, α C_7H), 4.65 i 5.21 (2H, 2d, J 15.0 Hz, CH_2Ph), 4.78 (1H, dd, J 1.0 i 4.3 Hz, C_6H), 7.33(5H, s, C_6H_5) ppm.

Primjer 7

(5S,6R) 5-Tia-1,4-diazabicyklo[4.2.0.]oktan-2-izopropiliden-4-benzil-3,8-diokso-5-oksidi

Epimer mješovitog anhidrida iz primjera 6. s R_f vrijednosti 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 i 2.27 (6H, 2s, CMe_2), 3.24 (1H, dd, J 5.2 i 15.4 Hz, α C_3H), 3.43 (1H, dd, J 2.2 i 2d, J 5.7 i 6.0 Hz, NH), 4.34(2H, q, J 7.1, CH_2), 4.87 (1H, 2d, J 2.2 i 5.2 Hz, C_2H), 7.26-7.35 (5H, m, C_6H_5) ppm] se podvrgne reakciji i obradi kako je to navedeno u primjeru 6. Dobije se uljasti produkt R_f 0.6.5 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} = 2:1$);

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

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

Primjer 8

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

a) (2R) 1(1'-Karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-benzilaminosulfonil-4-okso-azetidin (338 mg, 1 mmol) se otopi u tionilkloridu (3 ml) i miješa kod sobne temperature 2 sata. Višak tionilklorida se upari u vakuumu vodene sisaljke. Suhi ostatak se otopi u metilenkloridu (10 ml) i miješa daljnjih 30 minuta te ispere s vodom, zasićenom otopinom sode bikarbone, osuši nad natrijevim sulfatom i upari do suhog ostatka Kristalizacijom iz 96 %-tnog etanola dobije se 183 mg (57 %) produkta: tt. 160-162°C; R_f 0.80 ($\text{C}_6\text{H}_6:\text{EtOAc} = 3:1$);

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

300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.07 i 2.32 (6H, 2s, CMe_2), 3.52 (1H, dd, J 2.2 i 15.2 Hz, β C_7H), 3.58 (1H, dd, J 4.8 i 15.2Hz, α C_7H), 4.86 (1H, 2d, J 2.2 i 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 nastaje zagrijavanjem (2R) 1(1'-karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-benzilaminosulfonil-4-okso-azetidina u anhidridu octene kiseline. Nakon azeotropnog uklanjanja viška anhidrida octene kiseline benzenom suhi ostatak se obradi kao u primjeru a).

c) Isti produkt nastaje oksidacijom (5R,6R) ili (5S,6R) 5-tia-1,4-diazabicyklo[4.2.0.]oktan-2-izopropiliden-4-benzil-3,8-diokso-5-oksida ili njihove smjese sa sredstvima za oksidaciju kao što su kalijev permanganat, vodikov peroksid ili m-klorperbenzojeva kiselina.

Primjer 9

(6R) 5-Tia-1,4-diazabicyklo[4.2.0.]oktan-2-izopropiliden-4(5'-metil-izoksazol-3'-il)-3,8-diokso-5,5-dioksidi

(2R) 1(1'-Karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metil-izoksazol-3'-il)aminosulfonil]-4-okso-azetidin (329 mg, 1 mmol) se otopi u tionilkloridu (3 ml) i obradi kako je navedeno u primjeru 8 a. Dobije se 112 mg (36 %) produkta: tt. 170-175°C; R_f 0.65 ($\text{C}_6\text{H}_6:\text{EtOAc} = 3:1$);

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

300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.15 i 2.35 (6H, 2s, CMe_2), 2.50 (3H, s, Me-izoksazol), 3.59 (1H, dd, J 2.5 i 15.9 Hz, β C_7H), 3.73 (1H, dd, J 4.5 i 15.9 Hz, α C_7H), 5.15 (1H, 2d, J 2.5 i 4.5 Hz, C_6H), 6.17 (1H, s, H-izoksazol) ppm. m/e 311(M^+).

Primjer 10

(6R) 5-Tia-1,4-diazabiciklo[4.2.0.]oktan-2-izopropiliden-7,7-dibrom-3,8-diokso-5,5-dioksid

5 U suspenziju aluminijeva triklorida (400 mg, 3 mmol) u metilenkloridu (15 ml) kod 0°C doda se otopina (2R) 1(1'-benziloksikarbonil-2'-metil-prop-1'-enil)-2[(5'-metil-izoksazol-3'-il)aminosulfonil-3,3-dibrom-4-okso-azetidin (577 mg, 1 mmol) u metilenkloridu (15 ml) i zatim anisol (648 mg, 6 mmol) te smjesa miješa pola sata kod sobne temperature. Reakcijska smjesa se razrijedi s etilacetatom, opere sa razrijeđenom solnom kiselinom i ekstrahira s 5 %-tnom vodenom otopinom sode bikarbone. Vodeni ekstrakt se zakiseli solnom kiselinom i ekstrahira s etilacetatom. Organski ekstrakt se opere sa vodom, suši (Na₂SO₄) i upari. Dobije se 323 mg (83.3 %) kristalnog produkta; tt. 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 (CDCl₃) δ: 2.05 i 2.37 (6H, 2s, CMe₂), 3.28 i 3.26 (1H, 2s, NH), 6.27 (1H,s,C₆H)ppm.

Primjer 11

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

20 (2R,3R) 1(1'-Karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2(5'-metil-izoksazol-3'-il)aminosulfonil-3-fenoksiacetamido-4-okso-azetidin (146 mg, 0.3 mmol) se otopi u metilenkloridu (5 ml) uz dodatak trietilamina (34 mg, 0.34 mmol). Otopini se doda kod temperature -10°C etilklorformijat (37 mg, 0.34 mmol) te reakcijska smjesa obradi kao u primjeru 5. Dobije se 94 mg (67.3 %) produkta koji kristalizira dodatkom metanola; tt. 138-139°C; R_f 0.60 (CH₂Cl₂:EtOAc = 5:3);
25 IR (KBr): 3450w, 1810m, 1715s, 1610m, 1535m, 1495m, 1430m, 1380m, 1370m, 1230m, 1170s cm⁻¹;

300 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.15 i 2.38 (6H, 2s, CMe₂), 2.50 (3H, s, Me-izoksazol), 4.55 i 4.59 (2H, ABq, J 15.3 Hz, OCH₂), 5.43 (1H, d, J 4.5 Hz, C₆H), 6.14 (1H, s, CH-izoksazol), 6.34 (1H, dd, J 4.5 i 10.5 Hz, C₇H), 6.91-7.34 (5H, m, OC₆H₅), 7.96 (1H, d, J 10.5 Hz, CONH) ppm.

Primjer 12

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

35 Otopini kloksacilin natrija (4.76 g, 10 mmol) u dimetilformamidu (300 ml) se uz miješanje kod sobne temperature doda α-brom-m-ksilen (1.37 ml 10 mmol).Reakcijska smjesa se zagrije na 65°C i miješa 7 sati. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu reakcijska se otopina dokapa na led (500 ml) i miješa 30 min. Vodena otopina se ekstrahira s diklormetanom (2x500 ml). Organski se ekstrakti sakupe i upare pod sniženim pritiskom do svijetlo žute tekućine (5.08 g 94.2 %).Kromatografijom na koloni silikagela, uz smjesu benzen-etilacetat kao eluens, iz sirovog produkta (520 mg) dobiveno je 265 mg (51%) čistog m-metilbenzlnog estera 6-(3'-o-klorfenil-5'-metil-izoksazol-4'-il)-karboksamido-penicilanata [R_f 0.50 (benzen:etilacetat=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-d₆) δ:1.48 i 1.62 (6H, 2s, CMe₂), 2.44 i 2.78 (6H, 2s, Me-Ph i Me-izoksazol), 4.53 (1H, s, C₃H), 5.28 (2H, s, CH₂-Ph), 5.58-5.80 (2H, m, C₅H i C₆H), 7.12-7.41 (8H, 2m, 2 C₆H₄), 8.39 (1H, d, J 2.9 Hz) ppm].

Dobiveni penicilin ester (4.055g, 7.5mmol) se otopi u ledenoj octenoj kiselini (12 ml) i otopini doda vodikov peroksid (1.0 ml, 8.25 mmol). Reakcijska smjesa se miješa oko 17 sati na sobnoj temperaturi i zatim dokapa na led (400 ml). Suspenzija se miješa oko 3 sata, filtrira, pere vodom i suši na zraku. Dobiveno je 2.43 g (58,3 %), kromatografski čistog m-metilbenzlnog estera (5R,6R) 6-(3'-o-klorfenil-5'-metil-izoksazol-4'-il)-karboksamido-penicilinat sulfoksida. Za analizu produkt je prekristaliziran iz etilacetata [tt.128-9°C; R_f 0.7 (benzen:etil-acetat=1:1); IR (CH₂Cl₂):3360m, 1785vs, 1740-1720bs, 1655s, 1590s, 1490s, 1365m, 1200m, 1035m, cm⁻¹; 90 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ:1.04 i 1.56 (6H, 2s, CMe₂), 2.35 i 2.73 (6H, 2s, Me-Ph i Me-izoksazol), 4.53 (1H, s, C₃H), 4.95 (1H, d, J 4.7 Hz, C₃H), 5.16 (2H, 2d, J 2.3 i 15.6 Hz, C₂H-Ph), 6.11 (1H, dd, J 4.7 i 10.4 Hz, C₆H), 6.91 (1H, d, J 10.4 Hz, NH), 7.17-7.34 (4H, m, C₆H₄) i 7.39-7.55 (4H, m, C₆H₄-Cl) ppm; Analiza: nađ. C 58.64 %, H 4.98 %, Cl 6.55 %, N 7.38 %, S 5.5 %; rač. C 58.32 %, H 4.71 %, Cl 6.38 %, N 7.56 %, S 5.77 %].

60 Priređeni sulfoksid (2.0 g, 3.6 mmol) se podvrgne reakciji s N-klorsukcinimidom (0.53 g, 3.9 mmol) u suhom toluenu (180 ml) u prisutnosti kalcijeva oksida (1.22 g, 21.6 mmol). Suspenzija se grije kod temperature vrenja u struji dušika 90 min., ohladi na 15°C i doda 3-amino-5-metil-izoksazol (1.06 g, 10.8 mmol). Reakcijska se smjesa miješa na sobnoj temperaturi tri sata i filtrira.

Filtrat se ekstrahira vodom (3x50 ml); organski dio se suši (Na₂SO₄), filtrira i upari pod sniženim pritiskom .Ostatak se otopi u metilenkloridu (20 ml) i miješa s trietilaminom (0.48 ml) 2 sata kod sobne temperature. Ekstrahira se s 0.1 N solnom kiselinom (5 ml), zatim vodom (10 ml) te organski ekstrakt suši (Na₂SO₄), filtrira i upari u vakuumu. Kromatografijom na stupcu silikagela eluiranjem sa smjesom otapala metilenklorid-etilacetat izdvoji se 1.24 g (55.6 %)

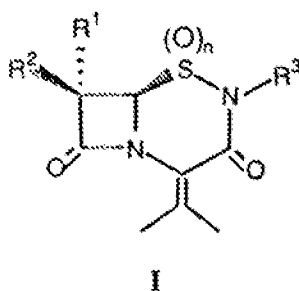
(2R,3R) 1-(1'-m-metilbenziloksikarbonil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metil-izoksazol-3'-il)aminosulfonil]-3-[(3'-o-klorfenil-5'-metil-izoksazol-4-il) karboksamido]-4-okso-azetidina [R_f 0.21 (CH₂Cl₂:EtOAc= 4:1); tt 94-96°C; 90 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.95 i 2.22 (6H, 2s, CMe₂), 2.33 i 2.35 (6H, 2s, 2Me-izoksazol), 2.77 (3H, s, Me-Ph), 4.96 (1H, d, J 4.5 Hz, C₂H), 5.13 (2H, bs, OCH₂), 5.61 (1H, dd, J 4.5 i 8.5 Hz, C₃H), 5.72 (1H, s, CH-izoksazol), 6.69 (1H, d, J 8.5 Hz, CONH), 7.04-7.55 (8H, m, 2 C₆H₄) ppm]. Oksidacijom s vodikovim peroksidom u metilenkloridu dobije se (2R,3R) 1-(1'-m-metilbenziloksikarbonil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metil-izoksazol-3'-il)aminosulfonil]-3-[(3'-o-klorfenil-5'-metil-izoksazol-4-il)karboksamido]-4-okso-azetidin u 85.8 %-tnom iskorištenju [R_f 0.55 (CH₂Cl₂: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 (CDCl₃) δ: 1.84 i 2.11 (6H, 2s, CMe₂), 2.26 i 2.33 (6H, 2s, 2Me-izoksazol), 2.72 (3H, s, CH₃-Ph), 5.01 (2H, bs, OCH₂), 5.36 (1H, d, J 5.0 Hz, C₂H), 5.71-5.92 (2H, m, C₃H i CH-izoksazol), 6.41 (1H, d, J 10 Hz, CONH), 7.01-7.62 (8H, m, 2 C₆H₄) ppm.]. Dobiveni sulfonamid (0.549 g , 0.82 mmol) se zatim otopi u metanolu (55 ml) i hidrira 5 sati kod pritiska 4.5 bara uz 10 % Pd na ugljenu (250 mg). Reakcijska smjesa se filtrira i matičnica upari u vakuumu. Ostatak se otopi u metilenkloridu (20 ml) i vodi (20 ml) te podesi pH na 8.5 dodatkom sode bikarbore. Vodeni ekstrakt se odvoji, izmučka sa svježim metilenkloridom, doda nova količina metilenklorida (15 ml) i podesi pH na 2.2 dodatkom solne kiseline. Organski ekstrakt se odvoji, suši (Na₂SO₄), filtrira i upari u vakuumu. Dobije se 0.121 g (26.1 %) (2R,3R) 1-(1'-karboksil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metil-izoksazol-3'-il)aminosulfonil]-3-[(3'-o-klorfenil)-5'-metil-izoksazo}-4'-il]acetamido-4-okso-azetidina [R_f 0.79 (EtOAc:HOAc:H₂O= 6:1:1); IR (KBr): 3460-3380bm, 1785vs, 1725m, 1610vs, 1560m, 1505vs, 1460vs, 1390m, 1200m, 1160s, 1050vw, 980w, 705m cm⁻¹]. Otopini (330 mg, 0.58 mmol) dobivene kiseline u metilenkloridu (6 ml) i trietilaminu (65 mg, 0.64 mmol) ohlađenoj na -10°C se doda uz miješanje etilkloroformijat (69 mg, 0.64 mmol). Nastala reakcijska smjesa se miješa 1 sat na -10°C i 2 sata na sobnoj temperaturi, nakon čega se izmučka s vodom (1x6 ml). Organski sloj se suši (MgSO₄), filtrira i upari pod sniženim pritiskom do suhog ostatka. Produkt se kromatografira na koloni silikagela sa smjesom otapala metilenkloridetilacetat. Dobije se 74 mg (23 %) praškastog produkta; R_f 0.64 (CH₂Cl₂:EtOAc=4:1) IR (film)v: 3410w, 1795vs, 1720s, 1690s, 1590s, 1520s, 1435m, 1370vs, 1300w,1275m, 1225s, 1165s cm⁻¹;

300 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.10 i 2.33 (6H, 2s, CMe₂), 2.49 (3H, s, Me-izoksazol), 2.74 (3H, s, Me-izoksazol), 5.28 (1H, d, J 4.2 Hz, C₆H), 6.07 (1H, s, CH-izoksazol), 6.35 (1H, dd, J 4.2 i 9.6, C₇H), 6.65 (1H, d, J 9.6 Hz, CONH), 7.5-7.6 (4H, m, C₆H₄) ppm.

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. 5-Tia-1,4-diazabiciklo[4.2.0.]oktan-3,8-diokso analogoni beta-laktama opće formule I,



gdje radikali imaju značenje:

R¹ je vodik ili halogen;

R² je vodik, halogen, amino, PhCH₂CONH, PhOCH₂CONH, Pht, o-MeNHCO-C₆H₄-CONH, izoksazolilkarboksamido;

R³ je vodik, metil, benzil, heterocikl npr. izoksazol, a n može biti 1 ili 2.

2. Spoj prema zahtjevu 1. **naznačen time** daje R¹ vodik, R² PhCH₂CONH, R³ PhCH₂ i n 2;

3. Spoj prema zahtjevu 1. **naznačen time** da je R¹ vodik, R² PhCH₂CONH, R³ 5-metil-izoksazol-3-il i n 2;

4. Spoj prema zahtjevu 1. **naznačen time** da je R¹ vodik, R² PhCH₂CONH, R³ metil i n 2;

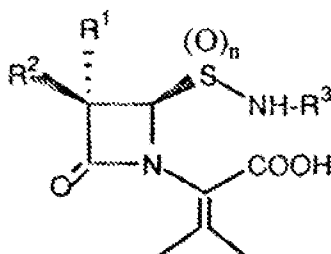
5. Spoj prema zahtjevu 1. **naznačen time** da je R¹ vodik, R² ftalimido, R³ 5-metil-izoksazol-3-il i n 2;

6. Spoj prema zahtjevu 1. **naznačen time** daje R¹ vodik, R² o-MeNHCO-C₆H₄-CONH, R³ metil i n 2;

7. Spoj prema zahtjevu 1. **naznačen time** da je R¹ vodik, R² vodik, R³ PhCH₂ i n 2;

8. Spoj prema zahtjevu 1. **naznačen time** da je R¹ vodik, R² vodik, R³ 5-metil-izoksazol-3-il i n 2;

9. Spoj prema zahtjevu 1. **naznačen time** da je R^1 brom, R^2 brom, R^3 vodik i n 2;
 10. Spoj prema zahtjevu 1. **naznačen time** da je R^1 vodik, R^2 $\text{PhOCH}_2\text{CONH}$, R^3 5-metil-izoksazol-3-il i n 2;
 11. Spoj prema zahtjevu 1. **naznačen time** da je R^1 vodik, R^2 3-(o-klorfenil)-5-metil-izoksazol-4-il, R^3 5-metil-izoksazol-3-il i n 2;
 12. Spoj prema zahtjevu 1. **naznačen time** da je R^1 vodik, R^2 vodik, R^3 PhCH_2 i n 1;
 13. Postupak za pripremu 5-tia-1,4-diazabicyklo[4.2.0.]oktan-3,8-diokso analogona beta-laktama opće formule I, gdje radikali imaju značenje kako je navedeno u zahtjevu 1., **naznačen time** da se amidi 4-okso-azetidin-2-sulfonskih odnosno sulfinskih kiselina opće formule II,



II

gdje radikali imaju značenje :

R^1 je vodik ili halogen;

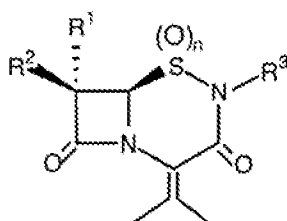
R^2 je vodik, halogen, PhCH_2CONH , $\text{PhOCH}_2\text{CONH}$, ftalimido, o- $\text{MeNHCO-C}_6\text{H}_4\text{-CONH}$, izoksazolil karboksamido;

R^3 je alkil, benzil, heterocikl npr. izoksazol, a n može biti 1 ili 2, pod-vrgnu reakciji s dicikloheksilkarbodiimidom ili tionilkloridom ili etilkloroformijatom ili acetanhidridom ili aluminijskim trikloridom, kod čega se karboksilna skupina spoja II prevede u aktivni ester ili kiselinski klorid ili mješoviti anhidrid, koji in situ u suhom organskom aprotičnom otapalu intramolekularno cikliziraju ili se izoliraju a zatim cikliziraju uz uobičajene reakcijske uvjete i obradu reakcijske smjese te izolaciju produkata opće poznatim metodama.

14. Upotreba spojeva navedenih u zahtjevu 1. kao intermedijera u pripravama novih beta-laktamskih analogona s potencijalnim antimikrobnim ili sinergističkim djelovanjem.
 15. Upotreba spojeva navedenih u zahtjevu 1. u preparatima za antimikrobnu terapiju.

SAŽETAK

Predmet ovog izuma su 5-tia-1,4-diazabicyklo(4.2.0.)oktan-3,8-diokso beta-laktamski analogoni opće formule I



I

gdje radikali imaju značenje:

R^1 je vodik ili halogen;

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

R^3 je vodik, alkil, benzil, heterocikl npr. izoksazol, pirazol i dr., a n može biti 1 ili 2.

Navedena je korisnost ovih spojeva kao intermedijera za pripremu novih beta-laktamskih analogona ili aktivnih supstancija u preparatima za antimikrobnu terapiju.