

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

219273
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 499/00
C 07 D 513/04

(22) Přihlášeno 02 04 80

(21) (PV 2289-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 06 04 79
(7912168) Velká Británie

(40) Zveřejněno 25 06 82

(45) Vydáno 15 07 85

(72)

Autor vynálezu

LOMBARDI PAOLO, BRESCIA, FRANCESCHI GIOVANNI, ARCAMONE
FEDERICO, MILÁN (Itálie)

(73)

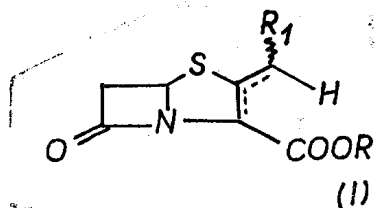
Majitel patentu

FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A., MILÁN (Itálie)

(54) Způsob výroby inhibitorů β -laktamázy

1

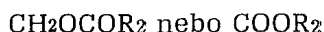
Předmětem vynálezu je způsob výroby
inhibitorů β -laktamázy obecného vzorce I,



kde znamená jeden ze symbolů

..... jednoduchou a druhý dvojnou vazbu,
R atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech
uhlíku, benzyl nebo acetoxymethyl,

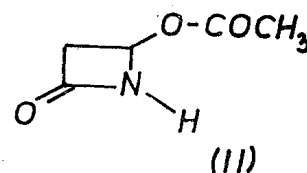
R₁ hydroxymethyl nebo skupinu obecného
vzorce



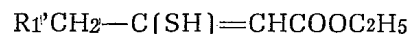
kde

R₂ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlí-
ku,
vyznačující se tím, že se kondenzuje 4-ace-
toxyazetidín-2-on vzorce II

2

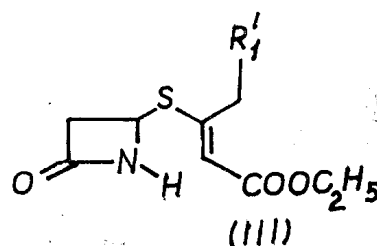


za přítomnosti báze s β -thioketoesterem
obecného vzorce



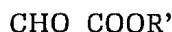
kde

R'₁ má svrchu uvedený význam skupiny
CH₂OCOR₂ nebo COOR₂, kde R₂ má svrchu
uvedený význam,
za vzniku sloučeniny obecného vzorce III,



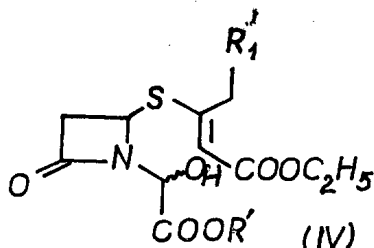
kde

R₁' má svrchu uvedený význam, která se kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce



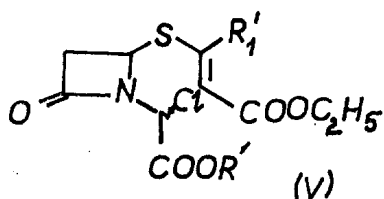
kde

R' má význam uvedený svrchu pro R s výjimkou atomu vodíku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV,



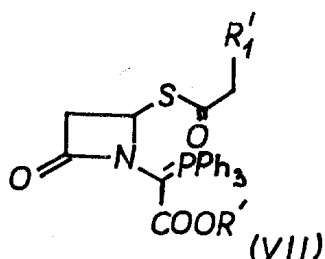
kde

R' a R₁' mají svrchu uvedený význam, tato sloučenina se uvede v reakci s thionylchloridem za přítomnosti pyridinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce V,



kde

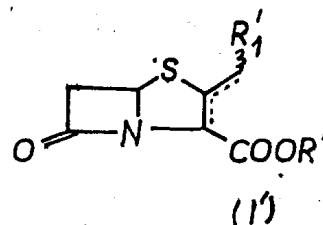
R' a R₁' mají svrchu uvedený význam, a tato sloučenina se převede na sloučeninu obecného vzorce VII,



kde

Ph znamená fenylovou skupinu a R' a R₁' mají svrchu uvedený význam,

dvoustupňovou reakcí s trifenylofosfinem za přítomnosti báze a ozónolýzou, přičemž tyto dva stupně mohou být provedeny v jakémkoli pořadí za předpokladu, že ozónolýza se provádí v kyselém prostředí v případě, že se provádí po reakci s trifenylofosfinem, načež se sloučenina obecného vzorce VII vaří pod zpětným chladičem s toluenem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I',



kde

R', R₁' a symbol — mají svrchu uvedený význam

a popřípadě se tato sloučenina, kde R₁' znamená skupinu COOR₂, převede redukcí této skupiny na sloučeninu obecného vzorce I, kde R₁ znamená hydroxymethylovou skupinu a /nebo se popřípadě hydrolýzou nebo hydrogenolýzou skupiny COOR' převede tato sloučenina na sloučeninu obecného vzorce I, kde R znamená vodík, přičemž exocyklická nebo endocyklická poloha dvojně vazby závisí na rovnováze mezi afinitou skupiny COOR a R₁ k elektronům.

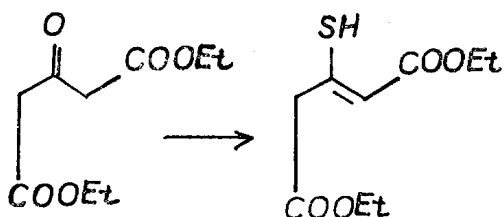
Sloučeniny obecného vzorce I jsou silné ireverzibilní inhibitory různých β -laktamáz, což je možno prokázat podstatným snížením minimálních inhibičních koncentrací ampicilinu v případě bakterií, které produkují β -laktamázu. Tyto látky mají také antibakteriální účinnost.

4-Acetoxyazetidin-2-on obecného vzorce II je popsán v publikaci K. Clauss, D. Grimm a G. Prossel, Justus Liebigs Ann. Chem. 539 (1974) a je na něm možno dosáhnout v poloze 4 nukleofilní substituce působením slabých zásad nebo kyselin, jako jsou například thiooly, thioenoly nebo karbinoly, jak bylo popsáno ve svrchu uvedené publikaci a kromě toho v publikacích W. A. Szako, Aldrichimica Acta 10, 23 (1977), P. H. Bentley, P. D. Berry, G. Brooks, M. L. Gilpin, E. Hunt a I. I. Zomaya, J. C. S. Chem. Comm. 1977, 748, A. Suarato, P. Lombardi, C. Galliani a G. Franceschi, Tetrahedron Lett. 1978, 4059.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady. Ve vzorcích, které jsou v příkladech obsaženy, znamená Me — methylovou skupinu, Et — ethylovou skupinu, Ph — fenylový zbytek a Bz — benzylový zbytek.

Příklad 1

Diethyl-3-merkapt-2-pentyl-1,5-dioát



Ke 170 ml absolutního ethanolu, který byl předem sycen při teplotě 0 °C po dobu 2 až 2,5 hodiny bezvodým chlorovodíkem, se přidá 15 ml diethyl- β -ketoglutarátu. Získaný roztok se pak zchladí na teplotu -30 stupňů Celsia a sytí se sirovodíkem. Pak se reakční nádoba těsně uzavře a reakce se nechá probíhat 48 hodin při teplotě míst-

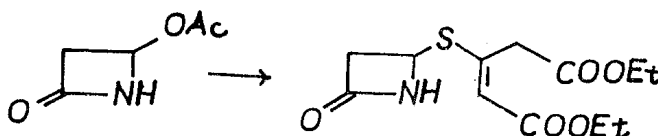
nosti. Pak se reakční směs vlije do roztoku chloridu sodného a důkladně se extrahuje směsí diethyletheru a hexanu v poměru 1:1. Organická vrstva se promývá roztokem chloridu sodného až do neutrální reakce, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu, čímž se získá odparek, který se dále čistí chromatografií na krátkém sloupci silikagelu, sloupec se vymývá 5% ethylacetátem v hexanu.

NMR-spektrum (CDCl₃, δ):

1,30 (6H, t, $J = 7$ Hz),
3,33 (2H, s),
4,17 (4H, q, $J = 7$ Hz),
5,94 (1H, s),
6,44 (1H, s).

Příklad 2

(4R,S)-4-(1'-ethoxykarbonylmethyl-2'-ethoxykarbonylvinylthio)azetidin-2-on



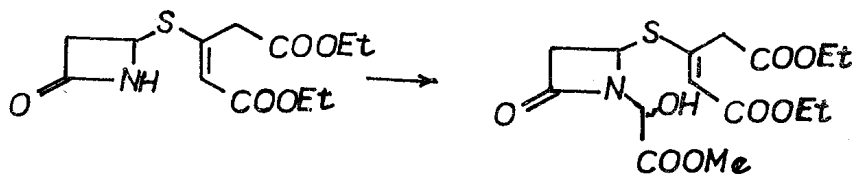
Ke směsi 936 mg (7,25 mmol) 4-acetoxiazetidin-2-onu a 1,58 g (7,25 mmol) diethyl-3-merkapt-2-penten-1,5-dioátu v 60 ml acetonu a 30 ml vody se přidá 670 mg (8 mmol) hydrogenuhlčitanu sodného za stálého míchání při teplotě místnosti. Směs se ještě 1 hodinu míchá a pak se sytí chloridem sodným, okyselí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se slíjí, promývají se roztokem chloridu sodného do neutrální reakce, vysuší se bezvodým síranem sodným a odpaří ve vakuu, čímž se získá olejovitý odparek. Tento odparek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, čímž se získá 1,94 g (6,75 mmol, 93 %) výsledného produktu jako bezbarvého oleje.

NMR-spektrum (CDCl₃, δ):

1,27 (6H, t, $J = 7$ Hz),
3,00 (1H, dq, $J_1 = 16$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, $J_4 = 1,5$ Hz),
3,53 (1H, dq, $J_1 = 16$ Hz, $J_3 = 5$ Hz, $J_4 = 1,5$ Hz),
3,83 (2H, s),
4,17 (2H, q, $J = 7$ Hz),
4,18 (2H, q, $J = 7$ Hz),
5,13 (1H, dd, $J_2 = 2,5$ Hz).

Příklad 3

Methyl-2-[(4'R,S)-4'-(1''-ethoxykarbonylmethyl-2''-ethoxykarbonylvinylthio)-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-hydroxyacetát



K 926 mg (2,3 mmol) (4R,S)-4-(1'-ethoxykarbonylmethyl-2'-ethoxykarbonylvinylthio)azetidin-2-onu a 0,450 ml (3,2 mmol) triethylaminu v roztoku v bezvodém tetrahydrofuranu se přidá po kapkách v molekulárním přebytku methylglyoxylát. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny za přítomnosti molekulárního síta. Pak se reakční směs zředí ethylacetátem, pro-

myje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a chloridem sodným, vysuší se bezvodým síranem sodným a odpaří ve vakuu.

Olejovitý zbytek se smísí s diethyletherem, čímž se získá 560 mg krystalického produktu, který obsahuje jeden z obou diastereoisomerů.

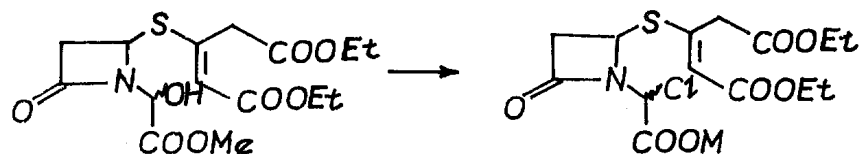
NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,26 (6H, t, $J = 7$ Hz),
3,07 (1H, dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 3$ Hz),
3,53 (1H, dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_3 = 5$ Hz),
3,91 (3H, s),
4,17 (2H, q, $J = 7$ Hz),
4,21 (2H, q, $J = 7$ Hz),
5,29 (2H, d + dd, $J_2 = 3$ Hz, $J_3 = 5$ Hz),
5,97 (1H, s).

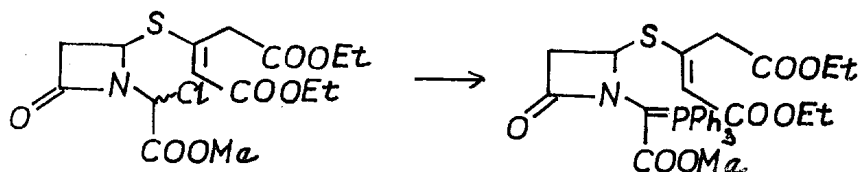
Matečný louh se zahustí a pak se čistí chromatografií na krátkém sloupci silikagelu, čímž se získá 490 mg druhého krystalického diastereoisomeru.

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,27 (6H, t, $J = 7$ Hz),



K diastereomerní směsi 500 mg [1,33 mmol] methyl-2-[(4'R,S)-4'-(1''-ethoxykarbonylmethyl-2''-ethoxykarbonylvinylothio)-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-hydroxyacetátu a 0,28 mililitrů [3,5 mmol] pyridinu v roztoku v bezvodém tetrahydrofuranu se po kapkách přidá při teplotě -30°C v dusíkové atmosféře 2,7 mmol thionylchloridu. Po 30 minutách dalšího míchání při teplotě -30 až 0°C se vzniklá sraženina odfiltruje, filtrát se odpaří ve vakuu při teplotě místnosti a odparek se smísí s 50% ethylacetátem v benzenu a nechá se rychle projít krátkým sloupcem silikagelu. Tímto způsobem se ve výtěžku 94 % získá 491 mg [1,25 mmol] žlutého oleje.



Směs 200 mg [0,51 mmol] methyl-2-[(4'R,S)-4'-(1''-ethoxykarbonylmethyl-2''-ethoxykarbonylvinylothio)-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-chloracetátu, 262 mg [1 mmol] trifenyfosfinu a 0,041 ml pyridinu v roztoku v 6 ml bezvodého tetrahydrofuranu se míchá v dusíkové atmosféře 48 hodin při teplotě 30 až 50°C . Vzniklá sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu a čistí se preparativ-

3,14 (1H, dd, $J = 15$ Hz, $J_2 = 3$ Hz),
3,59 (1H, dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_3 = 5$ Hz),
3,82 (3H, s),
4,12 (2H, q, $J = 7$ Hz),
4,13 (2H, q, $J = 7$ Hz),
4,48 (1H, d, $J = 6$ Hz),
5,27 (1H, dd, $J_2 = 3$ Hz, $J_3 = 5$ Hz),
5,49 (1H, d, $J = 6$ Hz),
5,88 (1H, s).

Celkový výtěžek obou karbinolů je 88 %.

Příklad 4

Methyl-2-[(4'R,S)-4'-(1''-ethoxykarbonylmethyl-2''-ethoxykarbonylvinylothio)-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-chloracetát

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,28 (6H, t, $J = 7$ Hz),
3,20 (1H, dd),
3,67 (1H, dd),
3,87 (3H, s),
4,18 (4H, q, $J = 7$ Hz),
5,37 a 5,62 (1H, dd),
5,88 (1H, s),
6,12 a 6,20 (1H, s).

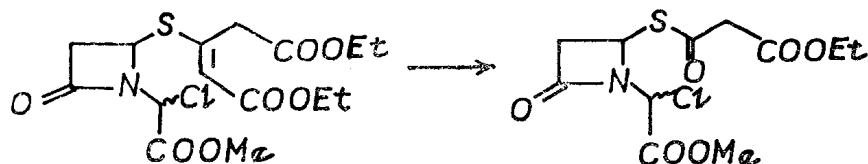
Příklad 5

Methyl-2-[(4'R,S)-4'-(1''-ethoxykarbonylmethyl-2''-ethoxykarbonylvinylothio)-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-trifenyfosforanylidacetát

ní chromatografií na tenké vrstvě. Tímto způsobem se získá 246 mg [0,35 mmol, 70 procent] ylidu ve formě bílé pěny.

Příklad 6

Methyl-2-[(4'R,S)-4'-ethoxykarbonylacetylthio-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-chloracetát



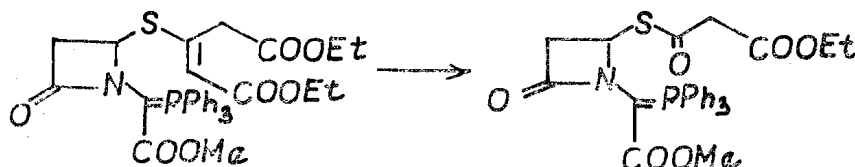
Roztok 491 mg (1,25 mmol) methyl-2-[(4'R,S)-4'-(1''-ethoxykarbonylmethyl)-2''-ethoxykarbonylvinylothio]-2'-oxoazetidin-1'-yl]-chloracetátu v 80 ml dichlormethanu se zchladí na -78°C a ozonizuje. Získaný modrý roztok se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti s metabisulfitem sodným, pak se promyje vodou a vysuší bezvodým síranem sodným. Roztok se odpaří ve vakuu a získaný odparek se čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě. Tímto způsobem se získá 165 ml (0,51 mmol) čirého oleje.

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,30 (3H, s, $J = 7$ Hz),
3,00, 3,23 a 3,45 (2H, m),
3,63 (2H, s),
3,83 a 3,90 (3H, s),
4,22 (2H, q, $J = 7$ Hz),
5,75 (1H, m),
6,08 (1H, s).

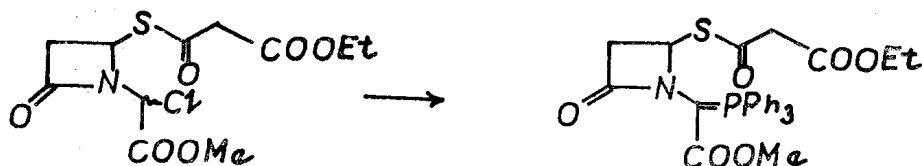
Příklad 7

Methyl-2-[(4'R,S)-4'-ethoxykarbonylacetylthio-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-trifenyfosforanylidenacetát



246 mg (0,35 mmol) methyl-2-[(4'R,S)-4'-(1''-ethoxykarbonylmethyl)-2''-ethoxykarbonylvinylothio]-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-trifenyfosforanylidenacetátu v roztoku v 15 ml dichlormethanu a 18 ml 10% roztoku kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu (v objemovém poměru) se smísí, směs se zchladí na -20°C a ozonizuje se 2,5 minuty. K získanému roztoku se pak přidá za stálé-

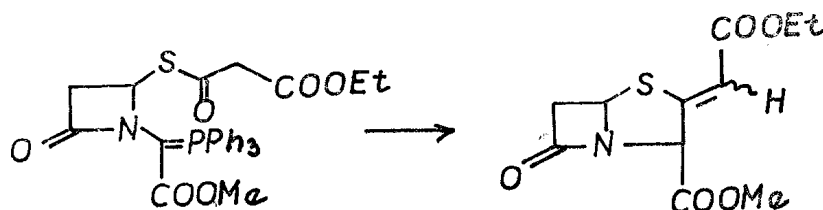
ho míchání metabisulfit sodný, přičemž se teplota nechá stoupnout na teplotu místnosti. Směs se ještě hodinu míchá, načež se zfiltruje a filtrát se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a vysuší se bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se v kvantitativním výtěžku získá výsledná látka.



Jinak je možno získat výslednou sloučeninu také z methyl-2-[(4'R,S)-4'-ethoxykarbonylvinylothio]-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-chloracetátu způsobem, který je obdobný způsobu popsanému v příkladu 6.

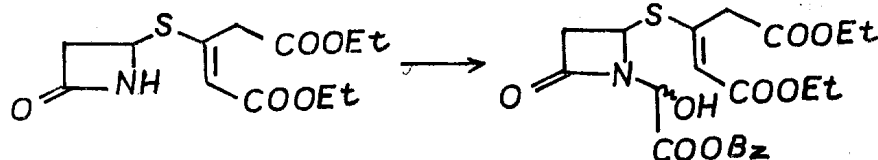
Příklad 8

Methyl-(+)-3-ethoxykarbonylmethylen-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-2-karboxylát



90 mg methyl-2-[(4'R,S)-4'-ethoxykarbonylacetylthio-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-trifenylofosforanylidacetátu v roztoku ve 3 ml toluenu se vaří 30 minut pod zpětným chladičem. Zchlazená reakční směs se odpaří ve vakuu a odparek se čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě.

Spektrum v infračerveném světle (CDCl_3 , cm^{-1}):



Výsledné sloučeniny se získají ve formě diastereoisomerů způsobem obdobným způsobu z příkladu 3. Sloupec silikagelu se vymývá 5 až 10% ethylacetátem v benzenu, čímž se ve výtěžku 84 % získá olejovitý produkt.

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,27 (6H, t, $J = 7$ Hz),
2,87, 3,14 a 4,00 (2H, m),
3,77 a 3,80 (2H, s),
4,15 (4H, q, $J = 7$ Hz),
4,53 (1H, d, $J = 8$ Hz),

1795, 1755, 1700, 1600.

Příklad 9

Benzyl-2-[(4'R,S)-4'-(1''-ethoxykarbonylmethyl-2''-ethoxykarbonylvinylthio)-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-hydroxyacetát

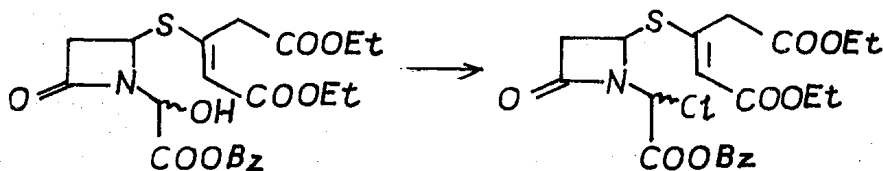
5,24 (4H, m),
5,83 (1H, s),
7,35 (5H, s).

Spektrum v infračerveném světle (CDCl_3 , cm^{-1}):

3530, 1780, 1750, 1710, 1600.

Příklad 10

Benzyl-2-[(4'R,S)-4'-(1''-ethoxykarbonylmethyl-2''-ethoxykarbonylvinylthio)-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-chloracetát



Výsledná sloučenina se získá způsobem obdobným způsobu z příkladu 4 po krátké chromatografii na sloupci silikagelu ve výtěžku 72 %.

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,28 (6H, s, $J = 7$ Hz),
3,12 (1H, dd),
3,65 (1H, dd),
3,80 (2H, s),
4,18 (4H, q, $J = 7$ Hz),
5,24 a 5,28 (2H, s),
5,53 (1H, m),

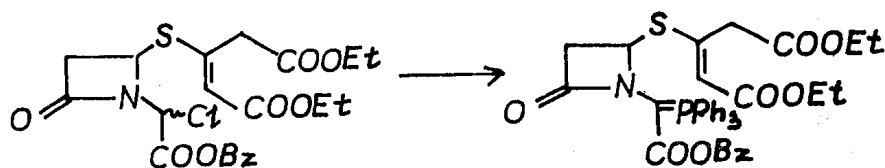
5,82 (1H, s),
6,12 a 6,18 (1H, s),
7,33 (5H, s).

Spektrum v infračerveném světle (CDCl_3 , cm^{-1}):

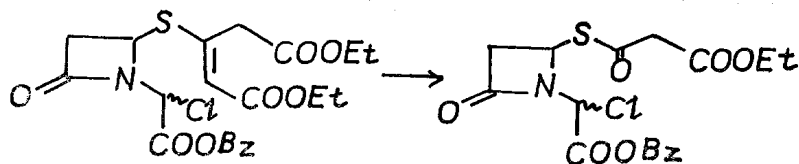
1790, 1750, 1710, 1600.

Příklad 11

Benzyl-2-[(4'R,S)-4'-(1''-ethoxykarbonylmethyl-2''-ethoxykarbonylvinylthio)-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-trifenylofosforanylidacetát



Výsledná sloučenina se získá po čištění na sloupci silikagelu, který se vymývá 30% ethylacetátem v benzenu obdobným způsobem jako v příkladu 5, ve výtěžku 77 %.



Výsledná látka se získá obdobným způsobem jako v příkladu 6.

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,27 (3H, t, $J = 7$ Hz),
3,08 (1H, dm),
3,54 a 3,58 (2H, s),
3,60 (1H, dm),
4,20 (2H, q, $J = 7$ Hz),

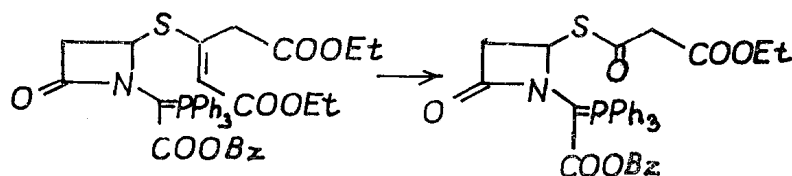
Příklad 12

Benzyl-2-[(4'-R,S)-4'-ethoxykarbonylacetylthio-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-chloracetát

5,23 a 5,30 (2H, s),
5,72 (1H, m),
6,12 (1H, s),
7,40 (5H, s).

Příklad 13

Benzyl-2-[(4'R,S)-4'-ethoxykarbonylacetylthio-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-trifenyfosforanylidacetát



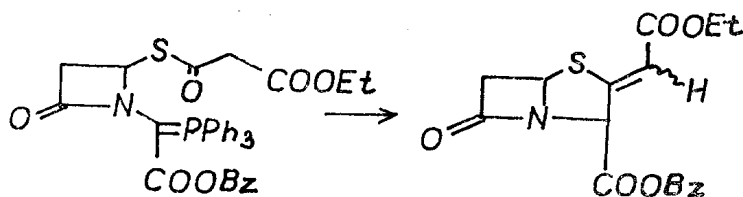
Výsledná sloučenina se získá obdobným způsobem jako v příkladu 7.

Spektrum v infračerveném světle (CDCl_3 , cm^{-1}):

1750, 1690, 1620.

Příklad 14

Benzyl-(+)-3-ethoxykarbonylmethylen-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-2-karboxylát



195 mg (0,31 mmol) benzyl-2-[(4'R,S)-4'-ethoxykarbonylacetylthio-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-trifenyfosforanylidacetátu v roztoku v 5 ml toluenu se vaří 2,5 hodiny v dusíkové atmosféře pod zpětným chladičem. Roztok se zchladí a odpaří ve vakuu a pak se čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě, čímž se ve výtěžku 82 % získá 88 mg (0,254 mmol) výsledné látky ve formě oleje.

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,28 (3H, s, $J = 7$ Hz),
3,20 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_2 = 2$ Hz),
3,70 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_3 = 4$ Hz),

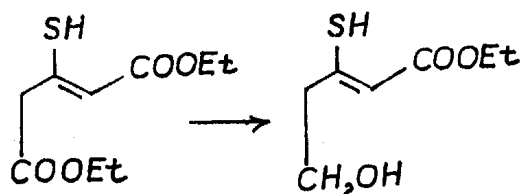
4,22 (2H, q, $J = 7$ Hz),
5,20 (2H, s),
5,36 (1H, dd, $J_3 = 4$ Hz, $J_2 = 2$ Hz),
5,53 (1H, d, $J = 1,2$ Hz),
6,14 (1H, d, $J = 1,2$ Hz),
7,37 (5H, s).

Spektrum v infračerveném světle (CDCl_3 , cm^{-1}):

1795, 1755, 1700, 1600.

Příklad 15

Ethyl-3-merkpto-5-hydroxy-2-pentenoát



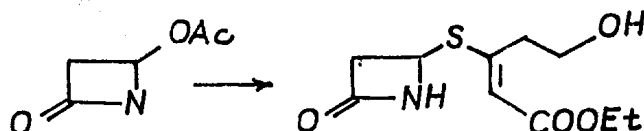
K roztoku 4,425 g [20,3 mmol] diethyl-3-merkapto-2-penten-1,5-dioátu v 70 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě -30 stupňů Celsia za stálého míchání po malých částech v dusíkové atmosféře přidá 920 mg [25,5 mmol] lithiualuminiumhydridu. Získaná zelenavá pěna se po 1 hodině dalšího míchání smísí s 1 N kyselinou chlorovodíkovou a pak se třikrát extrahuje diethyletherem. Extrakty se slíjí, třikrát se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a odpaří ve vakuu, získaný odparek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, který se vymývá 20 až 25% ethylacetátem v hexanu.

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,30 (3H, t, $J = 7$ Hz),
2,60 (2H + 1H, br. t, $J = 6$ Hz),
3,80 (2H, t, $J = 6$ Hz),
4,14 (2H, q, $J = 7$ Hz),
5,87 (1H, s),
6,47 (1H, s).

Příklad 16

(4R,S)-4-(1'-hydroxyethyl-2'-ethoxykarbonylvinylthio)azetidin-2-on



Ke směsi 1,100 g [8,5 mmol] 4-acetoxyazetidin-2-onu a 1,525 g [8,66 mmol] ethyl-3-merkapto-5-hydroxy-2-pentenoátu v 80 ml acetonu a 40 ml vody se za stálého míchání při teplotě místnosti přidá 766 mg [9,15 mmol] hydrogenuhlíčitanu sodného. Pak se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 2, čímž se po chromatografii na sloupci silikagelu při promývání sloupce 40 až 50% ethylacetátem v benzenu ve výtěžku 86 % získá 1,8 g [7,3 mmol] hustého oleje.

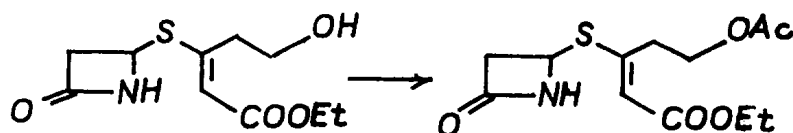
2,97 (2H + 1H, br. t, $J = 6$ Hz),
3,07 (1H, m, $J = 16$ Hz),
3,50 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_3 = 5$ Hz),
3,85 (2H, t, $J = 6$ Hz),
4,17 (2H, q, $J = 7$ Hz),
5,07 (1H, dd, $J_3 = 5$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz),
5,63 (1H, s),
7,17 (1H, br.).

Příklad 17

(4R,S)-4-(1'-acetoxyethyl-2'-ethoxykarbonylvinylthio)azetidin-2-on

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,32 (3H, t, $J = 7$ Hz),



Směs 1,01 g [4,13 mmol] (4R,S)-4-(1'-hydroxyethyl-2'-ethoxykarbonylvinylthio)azetidin-2-onu, 1 ml [10,6 mmol] acethydridu a 0,7 ml [5 mmol] triethylaminu v roztoku v 60 ml dichlormethanu se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se pak třikrát promyje roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem sodným. Odpařením rozpouštědla se získá odparek, který se chromatografuje na sloup-

ci silikagelu, vymývaného 10% ethylacetátem v benzenu, čímž se ve výtěžku 81 % získá 950 mg [3,31 mmol] olejovitého produktu.

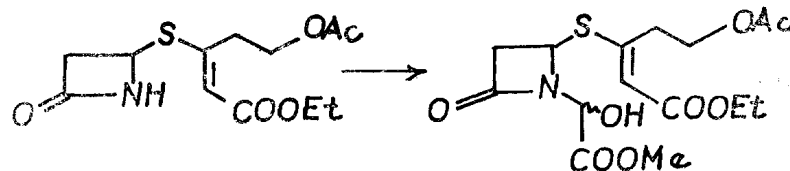
NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,30 (3H, t, $J = 7$ Hz),
2,05 (3H, s),
3,02 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz),

3,12 (2H, t, $J = 6$ Hz),
 3,52 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_3 = 5$ Hz),
 4,17 (2H, t, $J = 6$ Hz),
 4,27 (2H, q, $J = 7$ Hz),
 5,07 (1H, dd, $J_3 = 5$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz),
 5,60 (1H, s),
 7,38 (1H, br.).

Příklad 18

Methyl-2-[(4'R,S)-4'-[1''-acetoxyethyl-2''-ethoxykarbonylvinylothio]-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-hydroxyacetát



Výsledná sloučenina se získá ve formě směsi diastereoisomerů ve výtěžku 87 % po chromatografii na sloupci silikagelu, který se vymývá 25% ethylacetátem v benzenu, způsobem obdobným způsobu z příkladu 3.

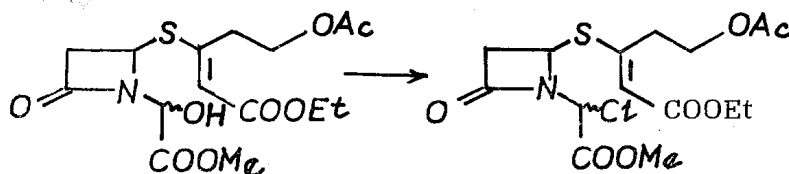
3,01 a 3,44 (4H, m),
 3,83 a 3,87 (3H, s),
 4,15 (4H, m),
 5,21 (2H, m),
 5,71 a 5,73 (1H, s).

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,27 (3H, t),
 2,01 (3H, s),

Příklad 19

Methyl-2-[(4'R,S)-4'-[1''-acetoxyethyl-2''-ethoxykarbonylvinylothio]-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-chloracetát



Výsledná látka se získá ve formě směsi diastereoisomerů ve výtěžku 52 % po preparativní chromatografii na tenké vrstvě způsobem obdobným způsobu z příkladu 4.

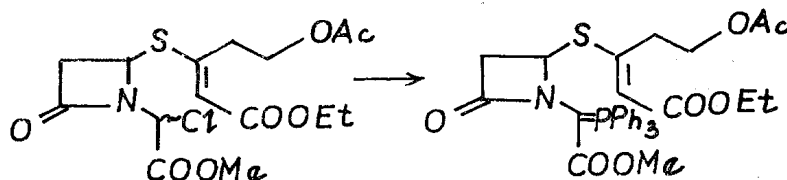
4,17 (2H, t),
 4,28 (2H, t),
 5,32 a 5,55 (1H, dd),
 5,68 (1H, s),
 6,08 a 6,13 (1H, s).

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,28 (3H, t),
 2,05 (3H, s),
 3,16 a 3,60 (4H, m),
 3,82 a 3,87 (3H, s),

Příklad 20

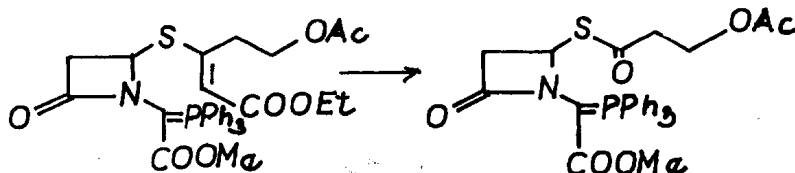
Methyl-2-[(4'R,S)-4'-[1''-ethoxyethyl-2''-ethoxykarbonylvinylothio]-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-trifenyfosforanylidenacetát



Výsledná látka se získá ve výtěžku 68 % po preparativní chromatografii na tenké vrstvě způsobem, který je obdobný způsobu z příkladu 5.

Příklad 21

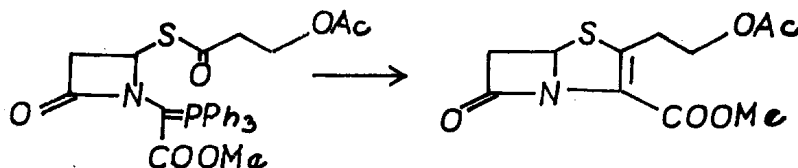
Methyl-2-[(4'R,S)-4'-acetoxymethylacetylthio-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-trifenyfosforanylidenacetát



Výsledná sloučenina se získá v kvantitativním výtěžku způsobem, který je obdobný způsobu z příkladu 7.

Příklad 22

Methyl-(±)-2-acetoxyethyl-2-penam-3-karboxylát



100 mg methyl-2-[(4'R,S)-4'-acetoxyethylacetylthio-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-trifenylylfosforanylidenacetátu v roztoku v 5 ml toluenu se vaří 2 hodiny pod zpětným chladičem. Ze získané reakční směsi se preparativní chromatografií na tenké vrstvě získá výsledná látka ve výtěžku 61 %.

Spektrum v infračerveném světle (CDCl_3 , cm^{-1}):

1795, 1740, 1710, 1520.

Spektrum v ultrafialovém světle (EtOH, nm):

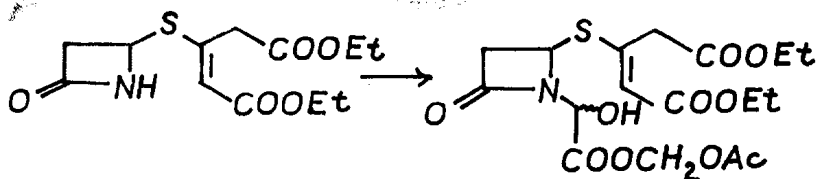
263, 317.

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

2,04 (3H, s),
3,21 (2H, t, $J = 6$ Hz),
3,46 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_2 = 2$ Hz),
3,77 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_3 = 4$ Hz),
3,83 (3H, s),
4,09 (2H, t, $J = 6$ Hz),
5,64 (1H, dd, $J_2 = 2$ Hz, $J_3 = 4$ Hz).

Příklad 23

Acetoxymethyl-2-[(4'R,S)-4'-(1''-ethoxykarbonylmethyl-2''-ethoxykarbonylvinylylthio)-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-hydroxyacetát

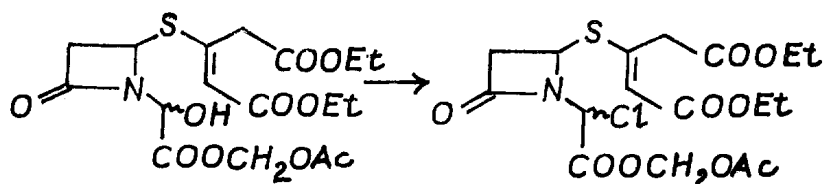


Směs 2,392 g (8,35 mmol) [(4R,S)-4-(1'-ethoxykarbonylmethyl-2'-ethoxykarbonylvinylylthio)azetidin-2-onu a 4 g acetoxymethylglyoxylátu, čerstvě připraveného ozónolýzou odpovídajícího fumarátu v 80 ml benzenu se vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem v Dean-Starkově přístroji. Pak se reakční směs zchladí a vloží na vrchol sloupce silikagelu. Sloupec se vymývá 10% ethyl-

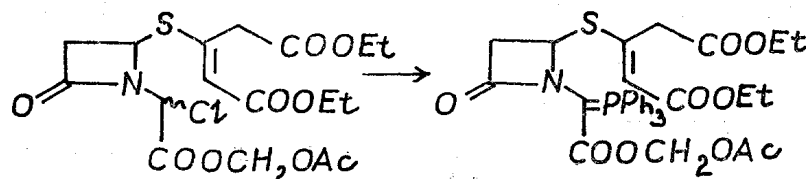
acetátem v benzenu, čímž se ve výtěžku 88,2 % získá 3,10 g (7,15 mmol) výsledné látky ve formě směsi diastereoisomerů.

Příklad 24

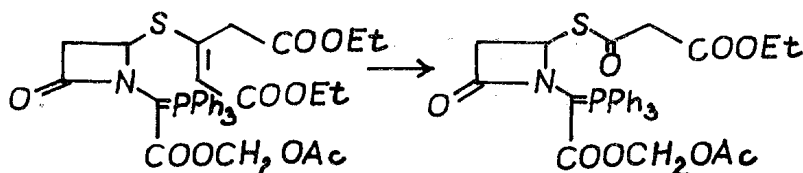
Acetoxymethyl-2-[(4'R,S)-4'-(1''-ethoxykarbonylmethyl-2''-ethoxykarbonylvinylylthio)-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-chloracetát



K 611 mg (1,4 mmol) diastereoisomerní směsi acetoxymethyl-2-[(4'R,S)-4'-(1''-ethoxykarbonylmethyl-2''-ethoxykarbonylvinylthio)-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-hydroxyacetátu a 0,30 ml pyridinu v roztoku v bezvodém tetrahydrofuranu se přidá po kapkách při teplotě -30°C v dusíkové atmosféře 2,8 milimolů thionylchloridu v roztoku v 10 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá 20 minut a pak se vlije do vody a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se slíjí, čtyřikrát se promyjí roztokem chloridu sodného a pak se vysuší bezvodým síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá diastereoisomerní chlorid ve formě žlutavého oleje (563 mg, 1,24 mmol, 89 %).



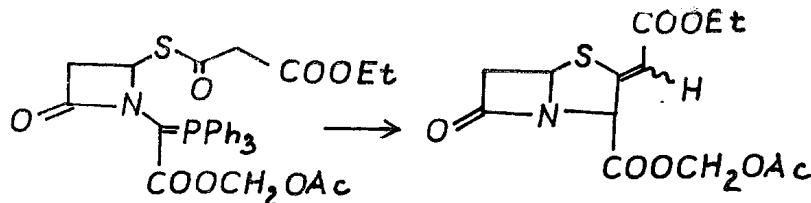
Výsledná látka se získá ve výtěžku 71 % po chromatografii na sloupci silikagelu, který se vymývá 25% ethylacetátem v benzenu, způsobem, který je obdobný způsobu podle příkladu 5.



Výslednou sloučeninu je možno získat způsobem, který je obdobný způsobu popsanému v příkladu 7.

Příklad 27

Acetoxymethyl-(±)-3-ethoxykarbonylmethyl-



665 mg (1,10 mmol) acetoxymethyl-2-[(4'R,S)-4'-ethoxykarbonylacetylthio-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-trifenyfosforanylidenacetátu v roztoku ve 20 ml toluenu se vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Pak se roztok zchladí a vloží na vrchol sloupce silikagelu. Sloupec se vymývá 5%

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,30 (6H, t, $J = 7$ Hz),
2,03 a 2,05 (3H, s),
3,03 3,32 a 3,60 (2H, m),
3,85 a 3,87 (2H, s),
4,17 a 4,19 (4H, q, $J = 7$ Hz),
5,35 a 5,56 (1H, q),
5,85, 5,89 a 5,91 (2H + 1H, s),
6,08 a 6,15 (1H, s).

Příklad 25

Ethoxymethyl-2-[4-(4'R,S)-4'-(1''-ethoxykarbonylmethyl-2''-ethoxykarbonylvinylthio)-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-trifenyfosforanylidenacetát

Příklad 26

Acetoxymethyl-2-[(4'R,S)-4'-ethoxykarbonylacetylthio-2'-oxoazetidin-1'-yl]-2-trifenyfosforanylidenacetát

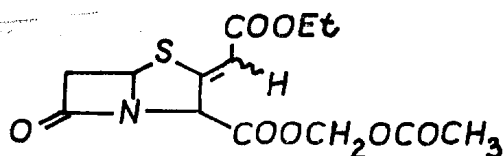
len-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-2-karboxylát

ethylacetátem v benzenu, čímž se ve výtěžku 71 % získá 250 mg (0,78 mmol) olejovitého produktu.

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,32 (3H, s, $J = 7$ Hz),

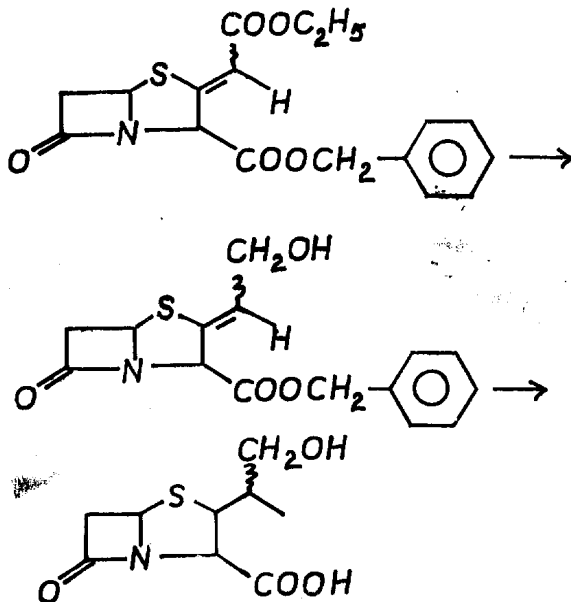
2,30 (1H, s),
 3,23 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_2 = 2$ Hz),
 3,82 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_3 = 4$ Hz),
 4,26 (2H, q, $J = 7$ Hz),
 5,42 (1H, dd, $J_3 = 4$ Hz, $J_2 = 2$ Hz),
 5,55 (1H, d, $J = 1,2$ Hz),
 5,82 (2H, s),



320,5 mg [1 mmol] acetoxymethyl-($\pm$)-3-ethoxykarbonylmethylen-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-2-karboxylátu se uvede v reakci s 1 ekvivalentem kyseliny m-chlorperbenzoové při teplotě místnosti. Olejovitý zbytek se nechá krystalizovat z diethyletheru. Výsledný produkt se získá v kvantitativním výtěžku.

NMR-spektrum (CDCl_3 , δ):

1,28 a 1,30 (3H, t, $J = 7$ Hz),
 2,14 (3H, s),
 3,30 až 4,00 (2H, m),
 3,75 a 4,43 (2H, d, $J = 19$ Hz),
 4,17 (2H, q, $J = 7$ Hz),
 4,89 a 4,98 (1H, dd),

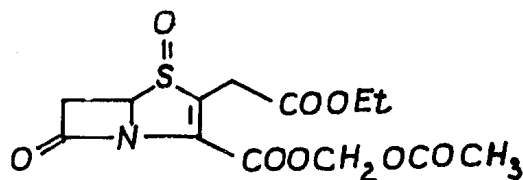


a) Diisobutylaluminiumhydrid (2 ekvivalenty z 1,2 M roztoku v toluenu) se po kapkách přidá k roztoku benzyl-3-ethoxykarbonylmethylen-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3.2.0]-heptan-2-karboxylátu (400 mg), připraveného způsobem podle příkladu 14 ve 25 ml bezvodého tetrahydrofuranu při teplotě -75 stupňů Celsia v dusíkové atmosféře. Směs se hodinu míchá, pak se nechá zteplat na teplotu místnosti a přidá se 10% vodný roz-

6,18 (1H, d, $J = 1,2$ Hz).

Příklad 28

Acetoxymethyl-($\pm$)-2-ethoxykarbonylmethylen-2-penem-3-karboxylát-S-oxid



5,90 (2H, s).

Spektrum v infračerveném světle (CDCl_3 , cm^{-1}):

1810, 1760, 1730.

Spektrum v ultrafialovém světle (nm):

294.

Příklad 29

Kyselina 3-(β -hydroxyethyliden)-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo-[3.2.0]-heptan-2-karboxylová

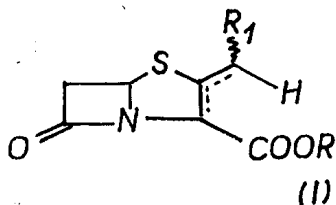
tok kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří. Výsledný produkt se čistí chromatografií na sloupci silikage-lu při použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu v poměru 80 : 20. Získá se 50 mg produktu. Spektrum v infračerveném světle má absorpční maxima při 1795 a 1745 cm^{-1} .

b) 50 mg benzyl-3-(β -hydroxyethyliden)-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo-[3.2.0]-heptan-2-

-karboxylátu se rozpustí v 10 ml ethylacetátu, přidá se 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 100 mg 5% paládia na aktivním uhlí, směs se míchá ve vodíkové atmosféře 30 minut, vodná fáze se dvakrát promyje ethylacetátem, okyslí

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby inhibitorů β -laktamázy obecného vzorce I,

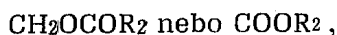


kde

jeden ze symbolů znamená jednoduchou a druhý dvojnou vazbu,

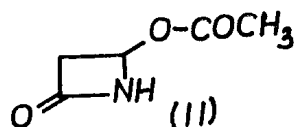
R znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, benzyl nebo acetoxymethyl,

R₁ znamená hydroxymethyl nebo skupinu obecného vzorce

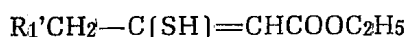


kde

R₂ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, vyznačující se tím, že se kondenzuje 4-acetoxazetidín-2-on vzorce II

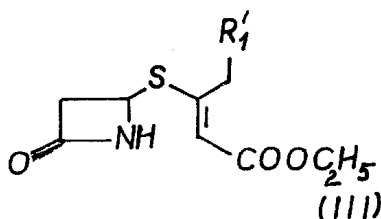


za přítomnosti báze s β -thioketoesterem obecného vzorce



kde

R₁' má svrchu uvedený význam skupiny CH_2OCOR_2 nebo COOR_2 , kde R₂ má svrchu uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III,



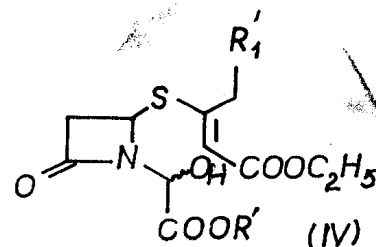
se 10% vodným roztokem kyseliny citrónové a dvakrát se extrahuje methylenchloridem. Získá se 18 mg výsledného produktu. Spektrum v infračerveném světle má absorpční maxima při 1795 a 1695 cm^{-1} .

kde

R₁' má výše uvedený význam, která se kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce $\text{CHO COOR}'$,

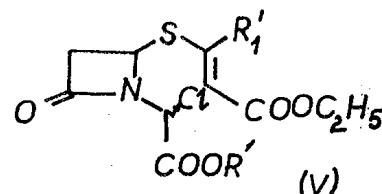
kde

R' má význam uvedený svrchu pro R s výjimkou atomu vodíku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV,



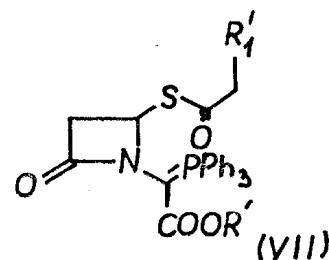
kde

R' a R₁' mají svrchu uvedený význam, tato sloučenina se uvede v reakci s thionylchloridem za přítomnosti pyridinu za vzniku sloučeniny obecného vzorce V,



kde

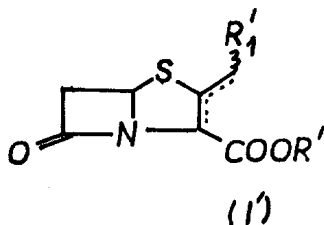
R' a R₁' mají svrchu uvedený význam, a tato sloučenina se převede na sloučeninu obecného vzorce VII,



kde

Ph znamená fenylovou skupinu a

R' a R₁' mají svrchu uvedený význam, dvoustupňovou reakcí s trifenylofosfinem za přítomnosti báze a ozónolýzou, přičemž tyto dva stupně mohou být provedeny v jakémkoliv pořadí za předpokladu, že se ozónolýza provádí v kyselém prostředí v případě, že se provádí až po reakci s trifenylofosfinem, načež se sloučenina obecného vzorce VII vaří pod zpětným chladičem s toluenem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I',



kde

R' a R₁' a symbol --- mají svrchu uvedený význam a popřípadě se tato sloučenina, kde R₁' znamená skupinu COOR₂, převede redukcí této skupiny na sloučeninu obecného vzorce I, kde R₁ znamená hydroxymethylovou skupinu, a/nebo se popřípadě hydrolýzou nebo hydrogenolýzou skupiny COOR' převede tato sloučenina na sloučeninu obecného vzorce I, kde R znamená vodík, přičemž exocyklická nebo endocyklická poloha dvojné vazby závisí na rovnováze mezi afinitou skupiny COOR a R₁ k elektronům.