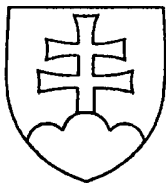


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania: 30.06.94
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 93 1047 A
(32) Dátum priority: 09.07.93
(33) Krajina priority: HR
(43) Dátum zverejnenia: 12.04.95
(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

791-94

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. 6:

C 07 D 205/08,
A 61 K 31/16

(71) Prihlasovateľ: Pliva, Farmaceutiska, kemijska, prehrambena i kozmetička industrija, Zagreb, HR;

(72) Pôvodca vynálezu: Lukić Irena M.Sc., Zagreb, HR;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **2-Brom a 2-nitroxyderiváty 3-brom a 3,3-dibrom-4-oxo-azetidiny, spôsob ich prípravy a ich použitie**

(57) Anotácia:
2-Brom- a 2-nitroxyderiváty 3-brom- a 3,3-dibrom-4-oxo-azetidiny všeobecného vzorca I sa pripravujú reakciou zlúčenín všeobecného vzorca II, s DBN (1,5-diazabicyklo/3.4.0/hón-5-én) za vzniku sulfinovej kyseliny, ktorá reakciou s tionylchloridom a následne s tetrabutlamóniumbromidom poskytne 2-bromo-, 3-bromo- alebo 2-bromo-3,3-dibromo-4-oxo-azetidín, ktorý možno podrobiť reakcii s dusičnanom strieborným v 2-propanole za vzniku 2-nitroxy-, 3-bromo- alebo 2-nitroxy-3,3-dibromo-4-oxo-azeti-dínu. Získané látky sú užitočné intermediáty pri syntézach betaktámových analógov alebo sú zložkami farmaceutických kompozícií s antibakteriálnymi, inhibičnými, protinádorovými alebo antagonistickými účinkami.

- 1 -

2-bromo- a 2-nitroxyderiváty 3-bromo- a 3,3-dibromo-4-oxo-azetidínov, spôsoby ich prípravy a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka 2-bromo- a 2-nitroxyderivátov 3-bromo- a 3,3-dibromo-4-oxo-azetidínov, spôsobov ich prípravy a ich použitia.

Doterajší stav techniky

Sú známe isté 2-chlor deriváty 3-ftalimido-alfa-(1-metyl-etylidén)-4-oxo-1-azetidínocetovej kyseliny, ktoré sa pripravujú reakciou metyl-6-ftalimidopenicilanátu s chlórrom alebo sulfurylchloridom (Kukulja S., J.-Am.-Chem.-Soc. 93, 6267, 1971).

Halogénazetidínóny sa tiež pripravujú reakciou penicilínu s halogenačnými činidlami, ako sú molekulový chlór alebo N-halogén-sukcínimid (US 4,159,984). Ďalej je popísané preusporiadanie oxo-azetidínsulfínových kyselín, získaných zo sulfoxidu penicilínu, halogenačnými činidlami na halogénazetidínóny (Spitzer W.A., Kukulja S., Goodson T., Lammert J.P., Steven R., Lilly Eli Co., EP 60 120, ekvivalentný US 4,368,156; Spitzer W.A., Goodson T., Lammert S.R. a Kukulja S., J.-Org.-Chem. 46, 3569, 1981). Narisada a spol. popísali syntézu chloroazetidínónu z metyltioazetidínónov získaných z penicilínu (US 4,138,486).

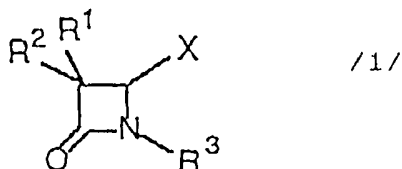
S. Kukulja a S.R. Lammert ďalej popísali prípravu vyššie spomenutých 2-chloroderivátov vychádzajúc z trichlóretylesteru 6-fenyl-acetamidopenicilanátu (Croat.-Chem.-Acta 44, 299-301, 1972). Firma Eli Lilly Company prihlásila prípravu halogénazetidínónov vychádzajúc z 3-exometyléncefalosporínsulfónu s acylamidovou skupinou v polohe 7 a jeho reakciou s aktivovaným chloridom zinnočnatým alebo horečnatým a amónnym, aby sa získali sulfínové kyseliny, ktoré s halogenačnými činidlami dávajú sulfinylchloridy, ktoré sa potom podrobia hydrolýze (EP 132395).

3-bromo- a 3,3-dibromo-2-chloroazetidínóny sa tiež pripravujú reakciou pivaloyloxymetyl-5-bromo- alebo 6,6-dibromopenicilanátu s chlórrom alebo terciárnym butylchlórnanom (C.Somoza a O.A.Oreste, Tetrahedron 44, 7007-12, 1988).

Podľa našich vedomostí 2-bromo- a 2-nitroxyderiváty 3-bromo- a 3,3-dibromo-4-oxo-azetidínov nie sú známe.

Podstata vynálezu

Predmetom tohto vynálezu sú 2-bromo- a 2-nitroxyderiváty 3-bromo- a 3,3-dibromo-4-oxo-azetidínov všeobecného vzorca I



kde

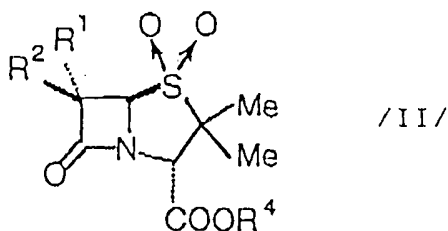
R¹ je vodík alebo bróm,

R² je vodík alebo bróm,

R³ je vodík; Me₂-C=C-COOR⁴, kde R⁴ je vodík, metyl, benzyl alebo niektorá iná ochranná karboxylová skupina, a

X je bróm alebo nitroxylová skupina (-ONO₂).

Ďalším predmetom tohto vynálezu je spôsob prípravy 2-bromo- a 2-nitroxyderivátov 3-bromo- a 3,3-dibromo-4-oxo-azetidínov všeobecného vzorca I, kde radikály majú vyššie uvedený význam, vychádzajúc z derivátov 1,1-dioxidov penicilanovej kyseliny všeobecného vzorca II



kde radikály R¹ a R² majú vyššie uvedený význam a R⁴ je metyl alebo benzyl alebo iná ochranná skupina, reakciou s DBN (1,5-diazabicyklo[3.4.0]nón-5-én) a potom pôsobením tionylchloridu na získanú DBN soľ sulfínovej kyseliny alebo na izolovanú sulfínovú kyselinu, potom, po odstránení tionylchloridu odparením, získaný zvyšok prejde silikagélovým stĺpcom s metylénchloridom ako eluentom, alebo sa získaný zvyšok rozpustí v tetrahydrofuráne a pôsobí sa naň bromidom tetrabutylamónnym a po tomto pôsobení sa izoluje derivát všeobecného vzorca I, kde

R¹ je vodík alebo bróm,

R² je vodík alebo bróm,

R³ je vodík; Me₂-C=C-COOR⁴, kde R⁴ je vodík, metyl, benzyl alebo niektorá iná ochranná karboxylová skupina, a X je bróm.

Získané 2-bromoderiváty všeobecného vzorca I, kde R⁴ je napr. benzyl, sa prevedú odstránením benzylovej skupiny chloridom hlinitým na produkt I, kde R⁴ je vodík, alebo sa podrobia reakcii s dusičnanom strieborným v izopropanole, aby sa získal derivát všeobecného vzorca I, kde X je nitroxylová skupina a R⁴ je benzyl.

Deriváty kyseliny 6,6-dibromopenicilanovej sa pripravia z kyseliny 6-aminopenicilanovej podľa známych postupov (R.A. Volkmann, R.D. Carrol, R.B. Drolet, M.L. Elliott a B.S. Moore, J.Org.Chem. 47, 3344-5, 1982; Wayne E. Barth, U.S. patent 4,234,579).

Ďalším predmetom tohto vynálezu je použitie týchto zlúčenín ako užitočných intermediátov pri príprave rôznych analógov beta-laktámov, ako 1-oxypenémov (Masyuki Murakami, Tsumotu Auki, Mune-nuri Matasura a Wataru Nagata, J.Antibiot. 43, 1441-49, 1990; H.R. Pfaendler, T. Neumann a R. Bartsch, Synthesis, 1179, 1992) alebo penémov (V.M. Girijavallabhan, A.K. Ganguly, S.W. McCombie, P. Pinto, R. Rizvi, Tetrahedron Lett. 22, 3485-88, 1981; C.M.D. Beels, M.S. Abu Rabie, J.Chem.Soc.Chem.Comm. 1979, 665) alebo 1-oxacefalosporínov (US 4,013,653, US 4,234,724, US 4,159,984), alebo tento vynález ponúka veľké možnosti transformácie na iné monobaktámy alebo cyklické zlúčeniny. Navyše, zodpovedajúce 2-nitroxyderiváty azetidínov sú aj potenciálnymi Ca⁺⁺antagonistami, ako sú tiež nitroglycerín, nicorandil alebo nipradiol.

Ďalším predmetom tohto vynálezu je použitie týchto zlúčenín ako surovín do prípravkov s antibakteriálnymi, inhibičnými, protinádorovými a antagonistickými účinkami.

Niektoré zo zlúčenín všeobecného vzorca I v koncentráciách okolo 10⁻⁹ M inhibujú rast nádorových buniek ľudského krčka maternice (HeLa) až na 70 %, zatiaľ čo nevykazujú žiadne účinky na normálne fibroblasty (WI38).

Práve popísané poznatky o protinádorových účinkoch uvedených, ako aj niektorých iných analógov (napr. 3,3-dibromo-2-chloro-alfa-(1-metyletylidén)-4-oxo-azetidín-1-octová kyselina) predstavujú nové poznatky o biologickej aktivite betalaktámov.

Vynález je ilustrovaný nasledujúcimi príkladmi, ktoré však nijako neobmedzujú rozsah vynálezu.

Príklad 1

Benzylester kyseliny 2,3,3-tribromo-alfa-(1-metyletylidén)-4-oxo-1-azetidínoctovej

Sulfónbenzylester kyseliny 6,6-dibromopenicilanovej (4.8 g; 0.01 mólu) sa rozpustil v metylénchloride (50 ml) a pridal sa 1,5-diaza-bicyklo[3.4.0]nón-5-én (2.08 g; 2 ml; 0.0167 mólu). Reakčná zmes sa miešala pol hodiny pri laboratórnej teplote, potom sa ochladila na 0 až 5 °C, po kvapkách sa pridali tionylchlorid (24.5 g; 15 ml; 0.205 mólu), miešalo sa pol hodiny pri tejto teplote a ďalšiu hodinu pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa odparila do suchého zvyšku, pridal sa benzén (15 ml) a znova sa odparila do suchého zvyšku. Získaný produkt prešiel silikagélovým stúpcom s metylénchloridom a látka sa izolovala (1.08 g; 21.8 %).

t.top. 68 - 70 °C

Rf 0.72 (metylénchlorid);

IR (KBr): 1795(vs), 1730(s), 1635(m), 1395(m), 1375(m),
1270(m), 1225(vs), 1125-1070(m), 815(m), 700(m)
cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.00 (3H, s, Me), 2.34 (3H, s, Me), 5.16 a
5.25 (každé 1H d, J=12 Hz, CH₂Ph), 6.30 (1H,
s, C₂-H), 7.36 (5H, s, Ar) ppm.

¹³C (CDCl₃) APT: 22.352 a 23.875 (2 Me), 55.675 (C₃-Br₂),
67.441 (CH₂Ph), 74.084 (C₂-H), 117.031
(N-C=), 128.784 (Ph), 135.112 (C-Ph),
158.071 (COO), 159.948 (=C(Me)₂), 162.283
(C=O).

Analýza na $C_{15}H_{14}Br_3NO_3$: poč.: C 36.32; H 2.84; N 2.82 %
zist.: C 36.61; H 2.75; N 2.76 %

Mol.hmotn.: 496.018; m/e 477(-H₂O), 416(-Br), 404(-CH₂Ph).

Príklad 2

.. Benzylester kyseliny 2,3,3-tribromo-alfa-(1-metyletylidén)-4-oxo-1-azetidínoctovej

Sulfónbenzylester kyseliny 6,6-dibromopenicilanovej (3.84 g; 0.008 mólu) sa rozpustil v metylénchloride (40 ml) a pridal sa 1,5-diaza-bicyklo[3.4.0]non-5-én (1.66 g; 1.6 ml; 0.013 mólu). Reakčná zmes sa miešala pol hodiny pri laboratórnej teplote. Na získaný roztok sa pôsobilo 0.1 N kyselinou chlorovodíkovou a NaCl, vrstvy sa oddelili, vodná vrstva sa ešte dvakrát extrahovala metylénchloridom, sušila a odparila dosucha. K odparenému zvyšku sa pridal roztok tionylchloridu (12 ml) v metylénchloride (40 ml), zmes sa miešala pol hodiny pri laboratórnej teplote, odparila do suchého zvyšku, pridal sa benzén (2 x 30 ml) a znova sa odparila dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (120 ml), pridal sa bromid tetrabutylamónny (2.576 g; 0.008 mólu) a zmes sa miešala až do zmiznutia východiskovej látky (TLC). Roztok sa potom odparil dosucha a prešiel silikagélovým stĺpcom s metylénchloridom ako eluentom. Kombinované frakcie s R_f 0.72 (metylénchlorid) sa odparili a pôsobilo sa na nen-hexánom, aby vznikol produkt s t._{top}-71-72 °C (1.48 g; 37.75 %). Zvyšné spektroskopické údaje boli rovnaké ako v príklade 1.

Príklad 3

Metylester kyseliny 2,3,3-tribromo-alfa-(1-metyletylidén)-4-oxo-1-azetidínoctovej

Sulfónmetylester kyseliny 6,6-dibromopenicilanovej (0.810 g; 0.002 mólu) sa rozpustil v metylénchloride (10 ml) a pridal sa

1,5-diaza-bicyklo[3.4.0]nón-5-én (0.4 g; 0.4 ml; 0.0033 mólu). Reakčná zmes sa miešala pol hodiny pri laboratórnej teplote, potom sa ochladila na 0 až 5 °C, po kvapkách sa pridal tionylchlorid (4.9 g; 3 ml; 0.040 mólu), miešala sa pol hodiny pri tejto teplote a ďalšiu hodinu pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes sa odparila do suchého zvyšku, pridal sa benzén (15 ml) a znova sa odparila do suchého zvyšku. Získaný produkt prešiel silikagélovým stĺpcom s metylénchloridom a látka sa izolovala (0.198 g; 23.6 %).

t.top. 68 - 70 °C

Rf 0.56 (metylénchlorid)

IR (film): 1805(vs), 1735(vs), 1640(m), 1440(m), 1385(vs),
1370(vs), 1270(s), 1230(vs), 1125-1070(bs),
815(s) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) (300 MHz) δ: 2.01 (3H, s, Me), 2.33 (3H, s,
Me), 3.01 (s, 3H, OCH₃), 6.42
(s, 1H, C₂-H) ppm.

¹³C (CDCl₃) APT: 22.286 a 23.815 (2 Me), 52.270 (OCH₃),
55.761 (C₃-Br₂), 74.020 (C₂-H), 116.985
(N-C=), 159.275 (COO), 159.561 (=C(Me)₂),
162.865 (C=O).

Sumárny vzorec C₉H₁₀Br₂NO₂

Mol.hmotn.: 419.926; M⁺ 420, m/e 389 (-OCH₃), 340 (-Br).

Príklad 4

Benzylester kyseliny 3,3-dibromo-2-chloro-alfa-(1-metyletylidén)-
4-oxo-1-azetidínocetovej

Sulfoxidbenzylester kyseliny 6,6-dibromopenicilanovej (6.96 g; 0.015 mólu) sa rozpustil v toluéne (750 ml), pridal sa N-chlorosukcínimid (4.02 g; 0.030 mólu) a zahrieval sa v prúde dusíka pri teplote varu 1.5 hodiny. Po skončení reakcie sa

pridala kyselina chlorovodíková (1 N, 450 ml) a roztok sa refluxoval pod spítným chladičom jednu hodinu. Vrstvy sa oddelili, toluénová vrstva sa premyla vodou, sušila (CaCl_2) a odparila dosucha (5.76 g; 85.2 % hrubého produktu). Získaný produkt sa rozpustil v metylénchloride (50 ml), k roztoku sa pridala trietylamin (1.5 g; 2.1 ml) a miešal sa pri laboratórnej teplote 10 minút. K reakčnej zmesi sa pridala voda, pH sa adjustovalo na 5 až 6, organická vrstva sa premyla vodou, sušila (Na_2SO_4) a odparila dosucha. Získaný produkt prešiel silikagélovým stúpcom s metylénchloridom ako eluentom a produkt (1.98 g; 30 %) sa izoloval pomocou n-hexánu.

t. top. 64 - 66 °C

Rf 0.70 (metylénchlorid);

IR (KBr) : 1795(vs), 1730(s), 1635(m), 1395(m), 1375(m),
1270(vs), 1220(s), 1125-1070(b,m), 820(m),
700(m) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) (300 MHz) δ : 2.00 a 2.35 (2s, 6H, 2Me), 5.16 a
5.25 (každé 1H, d, $J=12$ Hz,
 CH_2Ph), 6.06 (s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.37
(s, 5H, Ar) ppm.

^{13}C (CDCl_3) APT: 22.281 a 23.808 (2 Me), 56.555 ($\text{C}_3\text{-Br}_2$),
67.433 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 81.305 ($\text{C}_2\text{-H}$), 116.748
(N=C=), 128.941 (Ph), 135.130 (C-Ph),
158.509 (COO), 160.273 ($=\text{C}(\text{Me})_2$).

Mol. hmotn.: 451.558; m/e 433 ($-\text{H}_2\text{O}$), 416 ($-\text{Cl}$), 360 ($-\text{CH}_2\text{Ph}$).

Príklad 5

Benzylester kyseliny 3,3-dibromo-alfa-(1-metyletylidén)-2-nitroxy-4-oxo-1-azetidínocetovej

Benzylester kyseliny 2,3,3-tribromo-alfa-(1-metyletylidén)-4-oxo-1-azetidínocetovej (0.744 g; 0.0015 ml) sa rozpustil v 2-

propanole (20 ml), pridal sa dusičnan strieborný (1.01 g; 0.0060 mólu) a zahrieval sa v prúde dusíka pri teplote varu 1 hodinu. Potom sa reakčná zmes odfiltrovala a filtrát sa odparil dosucha. K odparenému zvyšku sa pridal metylénchlorid, precipitát sa odsal a filtrát sa odparil dosucha (0.466 g; 65 %). Získaný produkt prešiel silikagélovým stúpcom s metylénchloridom a izolovala sa látka, ktorá pri státi kryštalizovala (0.418 g; 58.13 %).

t.top. 69 - 71 °C

R_f = 0.75 (metylénchlorid);

IR (KBr): 1805(vs), 1730(vs), 1660(vs), 1390(m), 1375(m),
1285(vs), 1225(vs), 1140(s), 1080(m), 830(s),
760(m), 700(m) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) (300 MHz) δ: 1.99 (3H, s, Me), 2.32 (3H, s, Me), 5.16 a 5.27 (každé 1H d, J=12 Hz, CH₂Ph), 6.42 (1H, s, C₂-H), 7.37 (5H, s, Ar) ppm.

¹³C (CDCl₃) APT: 21.973 a 23.700 (2 Me), 52.935 (C₃-Br₂), 67.344 (CH₂-Ph), 90.895 (C₂-H), 116.654 (N-C=), 128.613 (Ph), 134.660 (C-Ph), 158.290 (COO), 159.634 (=C(Me)₂), 161.669 (C=O).

Mol.hmotn.: 478.11; m/e 432(-NO₂), 398(-Br), 352(-NO₂).

Príklad 6

Benzylester kyseliny 3,3-dibromo-alfa-(1-metyletylidén)-2-nitroxy-4-oxo-1-azetidínoctovej

Benzylester kyseliny 3,3-dibromo-alfa-(1-metyletylidén)-2-nitroxy-4-oxo-1-azetidínoctovej by sme mohli získať analogickým spôsobom ako v príklade 5 s tým rozdielom, že východiskovou látkou by bol benzylester kyseliny 3,3-dibromo-alfa-(1-metyletylidén)-

2-chloro-4-oxo-1-azetidínoctovej.

Príklad 7

Kyselina 2,3,3-tribromo-alfa-(1-metyletylidén)-4-oxo-1-azetidín-
octová

Do ľadom chladenej suspenzie chloridu hlinitého (0.400 g; 0.003 mólu) v metylénchloride (15 ml) sa v prúde dusíka pridával roztok benzylesteru kyseliny 2,3,3-tribromo-alfa-(1-metyletyli-
dén)-4-oxo-1-azetidínoctovej (0.496 g; 0.001 mólu) a anizolu (0.648 g, 0.65 ml, 0.006 mólu) v metylénchloride (15 ml) po kvapkách jednu hodinu a potom sa miešala pri laboratórnej teplote ďalšie tri hodiny. K reakčnej zmesi sa pridali etylacetát (15 ml) a 0.1 N kyselina chlorovodíková (5 ml) a vrstvy sa oddelili. Etylacetátová vrstva sa extrahovala 5 %-ným roztokomhydrogén-
uhličitanu sodného (2 x 20 ml) a vrstvy sa oddelili. Vodná vrstva sa okyslila 0.1 N kyselinou chlorovodíkovou na pH 2, potom sa pridali čerstvý etylacetát (20 ml) a chlorid sodný a vrstvy sa opäť oddelili. Etylacetátová vrstva sa premyla nasýteným soľným roztokom, sušila a odparila do suchého zvyšku, ktorý pri sušení kryštalizoval pri 0.1 mm Hg (0.219 g; 54.0 %).

t. top. 124-6 °C

Rf = 0.50 (etylacetát-metanol 3:1)

IR (KBr): 1800(vs), 1700(s), 1630(m), 1430(m), 1370(m),
1285(m), 1245(m) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆) (90 MHz) δ: 1.89 (3H, s, Me), 2.25 (3H, s, Me) a 6.73 (1H, s, C₂-H) ppm.

Príklad B

Kyselina 3,3-dibromo-2-chloro-alfa-(1-metyletylidén)-4-oxo-1-azetidínoctová

Do ľadom chladenej suspenzie chloridu hlinitého (1.6 g; 0.012 mólu) v metylénchloride (55 ml) sa v prúde dusíka pridával roztok benzylesteru kyseliny 3,3-dibromo-2-chloro-alfa-(1-metyletylidén)-4-oxo-1-azetidínoctovej (1.5 g; 0.003 mólu) a anizolu (2.79 g, 2.7 ml, 0.024 mólu) v metylénchloride (55 ml) po kvapkách jednu hodinu a potom sa miešal pri laboratórnej teplote ďalšie tri hodiny. K reakčnej zmesi sa pridali etylacetát (60 ml) a 0.1 N kyselina chlorovodíková (60 ml) a vrstvy sa oddelili. Etylacetátová vrstva sa extrahovala 5 %-ným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (2 x 50 ml) a vrstvy sa oddelili. Vodná vrstva sa okyslila 0.1 N kyselinou chlorovodíkovou na pH 1, potom sa pridali čerstvý etylacetát (60 ml) a chlorid sodný a vrstvy sa opäť oddelili. Etylacetátová vrstva sa premyla soľným roztokom, sušila a odparila do suchého zvyšku, ktorý pri sušení kryštalizoval pri 0.1 mm Hg (0.931 g; 77.0 %).

t.top. 106-110 °C

R_f = 0.50 (etylacetát-metanol 3:1)

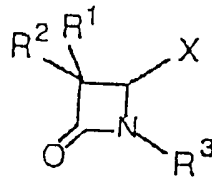
IR (KBr): 1800(vs), 1700(s), 1630(m), 1430(m), 1370(m), 1285(m), 1245(m) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) (300 MHz) δ: 2.065 (3H, s, Me), 2.33 (3H, s, Me) a 6.27 (1H, s, C₂-H) a 9.57 (1H, b, COOH) ppm.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 2-bromo -a 2-nitroxyderiváty 3-bromo- a 3,3-dibromo-4-oxo-azetidínov všeobecného vzorca I

/1/



kde

R^1 je vodík alebo bróm,

R^2 je vodík alebo bróm,

R^3 je vodík; $Me_2-C=C-COOR^4$, kde R^4 je vodík, metyl, benzyl alebo niektorá iná ochranná karboxylová skupina, a

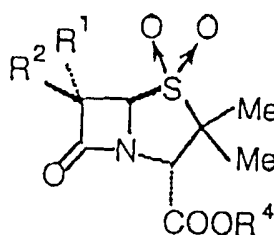
X je bróm alebo nitroxylová skupina ($-ONO_2$).

2. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je vodík, R^2 je bróm, R^3 je $Me_2-C=C-COOR^4$, R^4 je metyl a X je bróm.
3. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je vodík, R^3 je $Me_2-C=C-COOR^4$, R^4 je metyl a X je bróm.
4. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je bróm, R^3 je $Me_2-C=C-COOR^4$, R^4 je metyl a X je bróm.
5. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je vodík, R^2 je bróm, R^3 je $Me_2-C=C-COOR^4$, R^4 je benzyl a X je bróm.
6. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je vodík, R^3 je $Me_2-C=C-COOR^4$, R^4 je benzyl a X je bróm.
7. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je bróm, R^3 je $Me_2-C=C-COOR^4$, R^4 je benzyl a X je bróm.

8. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je vodík, R^2 je bróm, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$, R^4 je vodík a X je bróm.
9. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je vodík, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$, R^4 je vodík a X je bróm.
10. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je bróm, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$, R^4 je vodík a X je bróm.
11. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je vodík, R^2 je bróm, R^3 je vodík a X je bróm.
12. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je vodík, R^3 je vodík a X je bróm.
13. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je bróm, R^3 je vodík a X je bróm.
14. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je vodík, R^2 je bróm, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$, R^4 je metyl a X je nitroxyl.
15. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je vodík, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$, R^4 je metyl a X je nitroxyl.
16. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je bróm, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$, R^4 je metyl a X je nitroxyl.
17. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je vodík, R^2 je bróm, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$, R^4 je benzyl a X je nitroxyl.
18. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je vodík, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$, R^4 je benzyl a X je nitroxyl.
19. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je bróm, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$, R^4 je benzyl a X je nitroxyl.

20. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je vodík, R^2 je bróm, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C}=\text{C-COOR}^4$, R^4 je vodík a X je nitroxyl.
21. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je vodík, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C}=\text{C-COOR}^4$, R^4 je vodík a X je nitroxyl.
22. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je bróm, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C}=\text{C-COOR}^4$, R^4 je vodík a X je nitroxyl.
23. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je vodík, R^2 je bróm, R^3 je vodík a X je bróm.
24. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je vodík, R^3 je vodík a X je nitroxyl.
25. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je bróm, R^3 je vodík a X je nitroxyl.
26. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je vodík, R^2 je bróm, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C}=\text{C-COOR}^4$, R^4 je benzyl a X je chlór.
27. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je vodík, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C}=\text{C-COOR}^4$, R^4 je benzyl a X je chlór.
28. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je bróm, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C}=\text{C-COOR}^4$, R^4 je benzyl a X je chlór.
29. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je vodík, R^2 je bróm, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C}=\text{C-COOR}^4$, R^4 je vodík a X je chlór.

30. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je vodík, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$, R^4 je vodík a X je chlór.
31. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je bróm, R^3 je $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$, R^4 je vodík a X je chlór.
32. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je vodík, R^2 je bróm, R^3 je vodík a X je chlór.
33. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je vodík, R^3 je vodík a X je bróm.
34. Zlúčenina podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že R^1 je bróm, R^2 je bróm, R^3 je vodík a X je chlór.
35. Spôsob prípravy 2-bromo- a 2-nitroxyderivátov 3-bromo- a 3,3-dibromo-4-oxo-azetidínov všeobecného vzorca I, kde radikály majú význam ako v nároku 1, vyznačujúci sa tým, že deriváty 1,1-dioxidov penicilánovej kyseliny všeobecného vzorca II



/II/

kde

R^1 je vodík alebo bróm,

R^2 je vodík alebo bróm,

R^4 je metyl alebo benzyl alebo iná ochranná skupina,

reagujú s DBN (1,5-diazabicyklo/3.4.0/non-5-én) a na získanú DBN soľ sulfínovej kyseliny alebo na izolovanú sulfínovú kyselinu sa pôsobí tionylchloridom, a po odstránení tionylchloridu odparením získaný zvyšok prejde silikagélovým stĺpcom s metylénchloridom alebo iným rozpúšťadlom ako eluentom, alebo sa získaný zvyšok rozpustí v tetrahydrofuráne alebo inom rozpúšťadle a pôsobí sa naň bromidom tetrabutylamónnym a po tomto pôsobení sa izoluje derivát všeobecného vzorca I, kde

R^1 je vodík alebo bróm,

R^2 je vodík alebo bróm,

R^3 je vodík; $Me_2-C=C-COOR^4$, kde R^4 je vodík, metyl, benzyl alebo niektorá iná ochranná karboxylová skupina,

a

X je bróm,

alebo sa 2-bromoderiváty všeobecného vzorca I podrobia reakcii s dusičnanom strieborným v izopropanole a po tomto pôsobení sa izolujú deriváty všeobecného vzorca I, kde

R^1 je vodík alebo bróm,

R^2 je vodík alebo bróm,

R^3 je vodík; $Me_2-C=C-COOR^4$, kde R^4 je vodík, metyl, benzyl alebo niektorá iná ochranná karboxylová skupina, a

X je nitroxylová skupina.

36. Použitie zlúčenín podľa nároku 1 ako intermediátov pri syntéze betalaktámových analógov, 1-oxapenémov, 1-oxacefalosporínov, monobaktámov alebo nových bicyklických systémov.

37. Použitie zlúčenín podľa nároku 1 vo formuláciách s antibakteriálnymi, inhibičnými alebo protinádorovými účinkami.

38. Použitie zlúčenín podľa nároku 1 ako aktívnych látok v koncentráciách okolo 10^{-5} M na inhibovanie rastu nádorových buniek ľudského krčka maternice (HeLa) bez vykazovania nejakého účinku na normálne fibroblasty (WI38).