

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

19-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 04. 01. 99

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 20.01.98

(31) Číslo prioritní přihlášky: 98/980026

(33) Země priority: HR

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 11. 08. 99
(Věstník č. 8/99)

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 417/04

C 07 D 417/14

A 61 K 31/425

A 61 K 31/43

A 61 K 31/395

// (C 07 D 417/04,

C 07 D 205:08, C 07 D 275:03)

(71) Přihlášovatel:

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

(72) Původce:

Herak Jure j., Zagreb, HR;

(74) Zástupce:

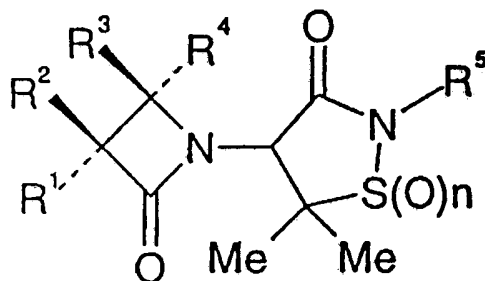
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

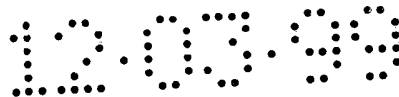
**1-isothiazolidinové deriváty azetidin-2-
onu, způsoby jejich přípravy a jejich
použití**

(57) Anotace:

Předmětem řešení jsou nové azetidin-2-onové sloučeniny, které jsou v pozici 1 substituovány různými izothiazolidinonovými zbytky, jako analoga beta-laktamové struktury, obecného vzorce I, kde R¹ představuje vodík nebo atom halogenu, R² představuje vodík, atom halogenu nebo ftalimidovou skupinu, R³ představuje vodík nebo atom halogenu, R⁴ představuje vodík nebo atom halogenu, R⁵ představuje atom vodíku, nižší lineární nebo větvený alkyl, aryl nebo aralkyl, nebo zbytek obsahující heterocykl s jedním nebo více heteroatomy, jako např. isoxazolyl nebo pyrazolyl, a n je 0, 1 nebo 2. Je zmíněna užitečnost těchto sloučenin jako meziproductů pro přípravu nových beta-laktamových analog nebo aktivních látek v přípravcích pro antibakteriální léčbu.



CZ 19-99 A3



1-isothiazolidinové deriváty azetidin-2-onu, způsoby jejich přípravy a jejich použití.

Oblast techniky

Vynález se týká nových isothiazolidinových derivátů azetidin-2-onu, způsobů jejich přípravy a jejich použití. Tyto sloučeniny jsou novými beta-laktamovými analogy, tvořenými beta-laktamovým kruhem, který je v pozici 1 substituován různými isothiazolidinovými zbytky, a jako takové představují stabilní meziprodukt pro jejich další chemické úpravy, kterými vznikají nové biologicky aktivní beta-laktamové sloučeniny.

Dosavadní stav techniky

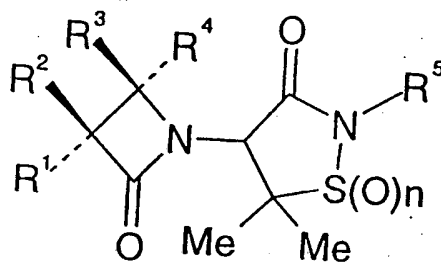
Podle našich znalostí a dostupných údajů z literatury o stavu techniky, nebyly dosud známé ani zmíněné isothiazolidinové deriváty ani způsoby jejich přípravy.

Dobře známé jsou četné deriváty azetidin-2-onu, substituované v pozici 1 různě upravenými lineárními nebo větvenými alifatickými řetězci, které se připravují chemickými úpravami penicilinových derivátů nebo úplně synteticky.

To platí i o četných azetidin-2-onech, které mají v pozici 1 substituent ve formě nesubstituovaného nebo substituovaného cykloalkylového nebo aromatického kruhu, které se připravují synteticky.

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu jsou 1-isothiazolidinové deriváty azetidinu-2-onu obecného vzorce na obr. I,



Obr. I

kde

R^1 představuje vodík nebo atom halogenu,

R^2 představuje vodík, atom halogenu nebo ftalimidovou skupinu,

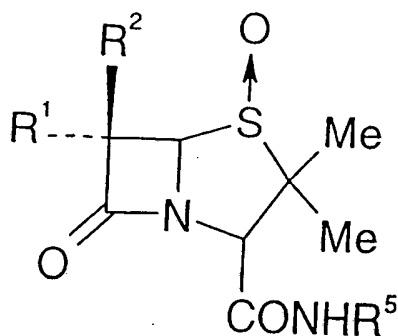
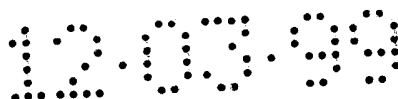
R^3 představuje vodík nebo atom halogenu,

R^4 představuje vodík nebo atom halogenu,

R^5 představuje atom vodíku, nižší lineární nebo větvený alkyl, aryl nebo aralkyl, nebo zbytek obsahující heterocykl, který má 5 nebo 6 členů s jedním nebo více heteroatomy, kterými jsou kyslík, dusík nebo síra, jako např. isoxazolyl nebo pyrazolyl, a

n je 0, 1 nebo 2.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je způsob přípravy 1-isothiazolidinových derivátů azetidinu-2-onů obecného vzorce na obr. I, kde R^1 až R^5 jsou uvedeny výše, které mohou být připraveny přesmykem amidů sulfoxidů penicilanové kyseliny obecného vzorce na obr. II,



Obr. II

kde

R^1 představuje vodík nebo atom halogenu,

R^2 představuje vodík, atom halogenu nebo ftalimidovou skupinu,

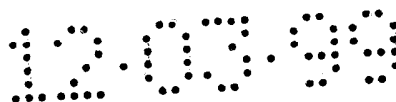
R^5 představuje atom vodíku, nižší lineární nebo větvený alkyl, aryl nebo aralkyl, nebo zbytek obsahující heterocykl, který má 5 nebo 6 členů s jedním nebo více heteroatomy, kterými jsou kyslík, dusík nebo síra, jako např. isoxazolyl nebo pyrazolyl, a, volitelně, následnou oxidací získaných azetidín-2-onů obecného vzorce na obr. I, kde R^1 až R^5 jsou uvedeny výše a n je 0.

Přesmyk amidů sulfoxidů penicilanové kyseliny obecného vzorce na obr. II se provádí v přítomnosti halogenačních činidel v bezvodných inertních organických rozpouštědél nebo bez nich při teplotách od $-50\text{ }^\circ\text{C}$ do $150\text{ }^\circ\text{C}$.

Vhodná inertní rozpouštědla v této reakci jsou např. bezvodné uhlovodíky jako benzen, toluen nebo xylen, ethery jako dyethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran, chlorované uhlovodíky jako methylenchlorid nebo chloroform, nebo nitrily karboxylových kyselin jako acetonitril.

Vhodnými halogenačními činidly jsou thionylchlorid, thionylbromid, sulfurylchlorid, halogenvodíky jako chlorovodík nebo bromovodík.

Příprava výchozích sloučenin obecného vzorce na obr. II je předmětem žadatelova dřívějšího vynálezu, který byl zveřejněn v HR přihlášce P940319A z 24. května 1994 s názvem „Nové 2-oxoazetidínové

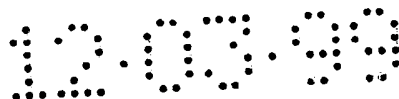


deriváty, způsoby přípravy, meziprodukty, soli a použití“ nebo je zveřejněn v odborném časopise [*J. Chem. Research (S)*, 176; (*M*) 1501 (1988)].

Jejich tendence k přesmyku na nová bicyklická beta-laktamová analoga byla zjištěna při zkoumání Cooperova přesmyku sulfoxidů penicilanové kyseliny, které nemají amidový postranní řetězec v pozici 6. Původní Cooperův přesmyk [*J. Am. Chem. Soc.*, 92, 2575 (1972); Rearrangement of Cefalosporins and Penicillins v *Cefalosporins and Penicillins* : ed. E. H. Flynn, Academic Press, New York, 1972, str. 201] je známým procesem pro přípravu thiazolin-azetidionových bicyklických struktur pomocí redukčního přesmyku, kde výchozí sloučeninou jsou sulfoxidy penicilinu G. Takovýto přesmyk vyžaduje použití blokované karboxylové kyseliny jako např. esterů a volného karboxamidového řetězce v pozici 6, jak je tomu u penicilinů G a V.

Již dříve bylo zjištěno, že jsou-li výchozí sloučeninou amidy sulfoxidů kyseliny penicilanové obecného vzorce na obr. II, to jest sloučeniny penemové struktury, které mají aminoskupinu v pozici 2, ale nemají amidový postranní řetězec v pozici 6, tak za podobných podmínek jako jsou ty pro Cooperův přesmyk vznikají sloučeniny penicilinové struktury, které mají isopropylidenový substituent v pozici 2 a imino substituent v pozici 3. Tento objev je také předmětem žadatelova dřívějšího vynálezu, který byl zveřejněn v HR přihlášce P 960131A z 21. března 1996 a v EP přihlášce 97104391,4, který má název „4-Thia-1-azabicyklo-[3.2.0]heptan-3-imino-2-isopropyliden-7-oxo analoga beta-laktamů, způsoby přípravy a použití“ nebo je zveřejněn v odborném časopise [*Croat. Chem. Acta* 69 1367-1376 (1996)].

Nyní bylo zjištěno, že jsou-li výchozí sloučeninou sulfoxidy kyseliny penicilanové obecného vzorce na obr. II, tak v přítomnosti chloračnických



činidel vznikají sloučeniny, které mají monocyklickou beta-laktamovou strukturu obecného vzorce na obr. I, kde

R^1 představuje vodík nebo atom halogenu,

R^2 představuje vodík, atom halogenu nebo ftalimidovou skupinu,

R^3 představuje vodík nebo atom halogenu,

R^4 představuje vodík nebo atom halogenu,

R^5 představuje atom vodíku, nižší lineární nebo větvený alkyl, aryl nebo aralkyl, nebo zbytek obsahující heterocykl, který má 5 nebo 6 členů s jedním nebo více heteroatomy, kterými jsou kyslík, dusík nebo síra, jako např. isoxazolyl nebo pyrazolyl, a

n je 0.

Všechny reakce tohoto kroku se provádí za obvyklých reakčních podmínek a získané produkty se, po úpravě reakční směsi, izolují krystalizací nebo chromatografií na koloně plněné silikagelem.

Azatidin-2-onové sloučeniny obecného vzorce na obr. I, kde R^1 až R^5 jsou uvedeny výše a n je 0, mohou být, v závislosti na síle oxidačního činidla, volitelně oxidovány na odpovídající sulfoxidy nebo sulfony obecného vzorce na obr. I, kde R^1 až R^5 jsou uvedeny výše a n je 1 nebo 2. Oxidace může být provedena v kyselých nebo alkalických vodných, organických nebo vodno-organických rozpouštědlech při teplotě od -50 do $+100$ °C. Vhodnými oxidačními činidly jsou např. peroxid vodíku, kyseliny peroctová, kyseliny *m*-chlorperbenzoová, manganistan draselný nebo sodný nebo chloristan draselný nebo sodný.

Všechny chemické reakce se provádí za obvyklých reakčních podmínek a získané produkty se, po úpravě reakční směsi, izolují krystalizací nebo chromatografií na koloně plněné silikagelem.

Další předmět předkládaného vynálezu se týká použití zmíněných sloučenin jako užitečných reaktans v procesu přípravy nových



monocyklických beta-laktamů, potenciálních meziproductů pro přípravu beta-laktamových antibiotik nebo synergistů beta-laktamových antibiotik ze třídy penemů, oxipenemů nebo karpenemů stejně jako použití pro jiné možnosti, nabízené zmíněnými substráty.

Ještě jiný předmět předkládaného vynálezu se týká použití zmíněných sloučenin v kombinaci s jinými antibiotiky jako např. amplicilinem, v lécích připravených pro použití, kde mají synergistický účinek.

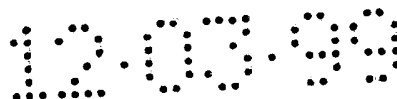
Předkládaný vynález je objasněn následujícími příklady, které však v žádném případě nejsou omezující.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(3S,4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-3-oxo-isothiazolidin-4-yl]-3-brom-4-chlor-azetidín-2-on.

Do roztoku thionylchloridu (8 ml) v bezvodém toluenu (40 ml) byl přidán (2S,4S,5R,6S)-2-benzyl-karbamoyl-6-brom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-4-oxid (1200mg, 3,1 mmol) a roztok byl míchán při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Reakční směs byla ochlazena na 5 °C a byla k ní přidána směs ledu a vody (40 g) a byla míchána při pokojové teplotě až do rozpuštění ledu. Směs byla rozdělena a organická vrstva byla promyta destilovanou vodou (3x20 ml), vysušena pomocí Na₂SO₄, filtrována a odpařena do sucha. Byl získán bezvodý hrubý produkt (1017 mg) ve formě pěny. Po chromatografii na silikagelu a eluci směsí toluen-ethylacetát byly z pěnového zbytku získány dvě látky. Látka s hodnotou R_f 0,77 [toluen-ethylacetát (3:1, v/v)] byla (3S,4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-3-



oxo-isothiazolidin-4-yl]-3-brom-4-chlor-azetidin-2-on.

Krystalizací z diethyletheru vznikl produkt ve formě bílé pevné látky,
m.p. 107-108 °C;

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1795vs, 1690vs, 1460m, 1350vs, 1220m, 1090m,
830s;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 1,49 a 1,57 každý (3H, s, CMe_2), 4,50
(1H, s, isot.-H), 4,52 a 4,67 každý (1H, d, $J = 10,6$ Hz, CH_2) 4,93 (1H,
s, 3-H), 6,30 (1H, s, 4-H), 7,26-7,36 (5H, m, C_6H_5);

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrClN}_2\text{O}_2\text{S}$:

nalezeno : C : 44,45; H 4,30; N 7,25; S 8,20%;

vypočteno : C : 44,62; H 4,00; N 6,94; S 7,94%

Příklad 2

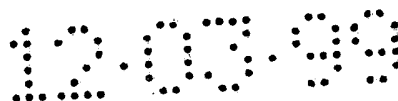
(3S,4S)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-3-oxo-isothiazolidin-4-yl]-3-
brom-4-chlor-azetidin-2-on.

Druhou látkou, která byla získána chromatografií zbytku po odpaření z
příkladu 1, s hodnotou R_f 0,50 [toluen-ethylacetát (3:1 v/v)] byla
(3S,4S)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-3-oxo-isothiazolidin-4-yl]-3-
brom - 4-chlor-azetidin-2-on.

Krystalizací z diethyletheru vznikl produkt ve formě bílé pevné látky,
m.p. 121-123 °C;

IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1796vs, 1685vs, 1455m, 1375m, 1338m, 1078m,
823s;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 1,52 a 1,56 každý (3H, s, CMe_2), 4,07



(1H, s, isot.-H), 4,48 a 4,72 každý (1H, d, $J = 14,1$ Hz, CH₂) 5,40 (1H, d, $J = 4,1$ Hz, 3-H), 5,96 (1H, d, $J = 4,1$ Hz, 4-H), 7,26-7,36 (5H, m, C₆H₅);

Anal. C₁₅H₁₆BrClN₂O₂S:

nalezeno : C : 44,85; H 4,40; N 6,75; S 8,30%;

vypočteno : C : 44,62; H 4,00; N 6,94; S 7,94%

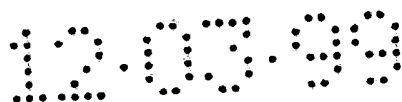
Příklad 3

Roztok (2S,4S,5R,6S)-2-benzyl-karbamoyl-6-brom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-4-oxidu (1200mg, 3,1 mmol) v bezvodém toluenu (50 ml) byl po dobu 15 minut sycen chlorvodíkem. Reakční směs byla další hodinu míchána při pokojové teplotě, byla ochlazená na 5 °C a byla k ní přidána směs ledu a vody (40 g) a byla míchána při pokojové teplotě až do rozpuštění ledu. Po stejném postupu jako v příkladech 1 a 2 byly získány (3S,4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-3-oxo-isothiazolidin-4-yl]-3-brom-4-chlor-azetidín-2-on a (3S,4S)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-3-oxo-isothiazolidin-4-yl]-3-brom-4-chlor-azetidín-2-on.

Příklad 4

(4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-3-oxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidín-2-on

Do roztoku thionylchloridu (2 ml) v bezvodém toluenu (18 ml) byl při pokojové teplotě přidán (2S,4R,5R)-2-benzyl-karbamoyl-6,6-dibrom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-4-oxid (300mg, 0,65mmol). Reakční směs byla zahřívána na 80 °C, míchána po dobu 2 hodin při pokojové teplotě a ochlazená na 5 °C. Byla k ní přidána



směs ledu a vody (30 g) a byla míchána až do rozpuštění ledu. Reakční směs byla rozdělena a organická vrstva byla promyta destilovanou vodou (3x20 ml), vysušena pomocí Na₂SO₄, filtrována a odpařena do sucha. Byl získán bezvodý hrubý produkt (298 mg) ve formě nažloutlé pěny. Po chromatografii na silikagelu s elucí methylenchloridem byly z pěnového zbytku získány dvě látky. Látka s hodnotou R_f 0,86 [toluen-ethylacetát (3:1, v/v)] byla (4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-3-oxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidín-2-on a byla získána ve formě bílé pěny.

IR (film) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1802vs, 1679vs, 1457m, 1375m, 1344vs, 1262m, 1112s, 812m;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ : 1,47 a 1,57 každý (3H, s, CMe₂), 4,59 (1H, s, isot.-H), 4,52 a 4,65 každý (1H, d, $J = 14,6$ Hz, CH₂) 6,74 (1H, s, 4-H), 7,26-7,36 (5H, m, C₆H₅);

Anal. C₁₅H₁₅Br₂ClN₂O₂S

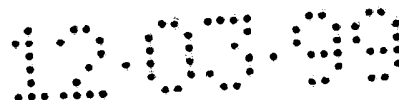
nalezeno : C : 37,12; H 3,00; N 6,05; S 6,94%;

vypočteno : C : 37,33; H 3,13; N 5,80; S 6,64%;

Příklad 5

(4S)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-3-oxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidín-2-on.

Druhou látkou, která byla izolována chromatografií zbytku po odpaření z příkladu 3, s hodnotou R_f 0,77 [toluen-ethylacetát (3:1 v/v)] byla (4S)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-3-oxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidín-2-on a byla získána ve formě pěny.



IR (film) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1805vs, 1689vs, 1457m, 1376m, 1336vs, 1262m, 1102s, 799m;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 1,44 a 1,47 každý (3H, s, CMe_2), 4,00 (1H, s, isot.-H), 4,43 a 4,64 každý (1H, d, $J = 14,6$ Hz, CH_2) 6,04 (1H, s, 4-H), 7,26-7,29 (5H, m, C_6H_5);

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$

nalezeno : C : 37,40; H 3,30; N 5,85; S 6,54%;

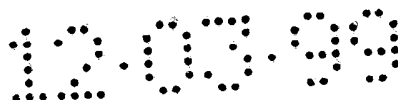
vypočteno : C : 37,33; H 3,13; N 5,80; S 6,64%;

Příklad 6

(3S,4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,3-dioxo-isothiazolidin-4-yl]-3-brom-4-chlor-azetidin-2-on

Roztok (3S,4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-3-oxo-isothiazolidin-4-yl]-3-brom-4-chlor-azetidin-2-onu (200 mg, 0,50 mmol) a kyseliny m-chlorperbenzoové (85%, 100 mg, 0,6 mmol) v methylenchloridu (10 ml) byl míchán po dobu 1 hodiny při pokojové teplotě. Reakční směs byla poté promyta 5% vodným roztokem NaHCO_3 (20 ml) a destilovanou vodou (20 ml). Organický extrakt byl vysušen pomocí Na_2SO_4 , filtrován a odpařen do sucha. Byl získán bezvodý hrubý produkt (180 mg) ve formě nažloutlé pěny. Po krystalizaci z diethyletheru byl z pěnového zbytku získán krystalický produkt s hodnotou R_f 0,57 [toluen-ethylacetát (3:1, v/v)] a m.p. 118-120 °C, identifikovaný jako (3S,4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,3-dioxo-isothiazolidin-4-yl]-3-brom-4-chlor-azetidin-2-on, ve formě bílé pěny.

IR (film) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1788vs, 1724m, 1452m, 1400m, 1324s, 1259m, 1110s, 790m;



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 1,25 a 1,57 každý (3H, s, CMe_2), 4,66 (1H, s, isot.-H), 4,58 a 5,09 každý (1H, d, $J = 15,2$ Hz, CH_2), 4,97 (1H, s, 3-H), 6,03 (1H, s, 4-H), 7,26-7,36 (5H, m, C_6H_5);

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrClN}_2\text{O}_3\text{S}$

nalezeno : C : 42,76; H 3,60; N 6,35; S 8,00%;

vypočteno : C : 42,92; H 3,84; N 6,67; S 7,64%;

Příklad 7

(4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,3-dioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-on.

Působením kyseliny m-chlorperbenzoové na (4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-3-oxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-on v methylenchloridu jako v příkladě 6 a po chromatografii na koloně plněné silikagelem s elucí směsí toluen-ethylacetát byl získán (4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,3-dioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-on (90%) ve formě bílé pěny; hodnota R_f 0,66 [toluen-ethylacetát (3:1 v/v)].

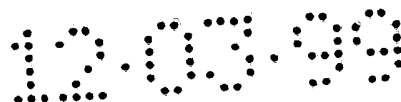
IR (film) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1806vs, 1724vs, 1457m, 1375m, 1324s, 1314s, 1265m, 1108vs, 799m;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 1,23 a 1,60 každý (3H, s, CMe_2), 4,59 a 5,09 každý (1H, d, $J = 15,3$ Hz, CH_2) 4,78 (1H, s, isot.-H), 6,51 (1H, s, 4-H), 7,26-7,35 (5H, m, C_6H_5);

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$

nalezeno : C : 36,36; H 3,35; N 5,40; S 6,25%;

vypočteno : C : 36,12; H 3,03; N 5,62; S 6,43%;



Příklad 8

(4S)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,3-dioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-on.

Působením kyseliny m-chlorperbenzoové na (4S)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-3-oxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-on v methylenchloridu jako v příkladě 6 a po chromatografii na koloně plněné silikagelem s elucí směsí toluen-ethylacetát byl získán (4S)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,3-dioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-on (92%) ve formě bílé pěny; hodnota R_f 0,66 [toluen-ethylacetát (3:1 v/v)].

IR (film) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1809vs, 1728vs, 1457m, 1375m, 1354s, 1265m, 1100vs, 788m;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 1,29 a 1,55 každý (3H, s, CMe_2), 4,31 (1H, s, isot.-H), 4,60 a 5,10 každý (1H, 2d, $J = 15,0$ Hz, CH_2) 6,07 (1H, s, 4-H), 7,18-7,43 (5H, m, C_6H_5);

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$

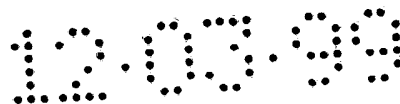
nalezeno : C : 36,00; H 2,85; N 5,75; S 6,20%;

vypočteno : C : 36,12; H 3,03; N 5,62; S 6,43%;

Příklad 9

4R a 4S izomery 1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,1,3-trioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-onu

Roztok (4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-3-oxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-onu (49 mg, 0,1 mmol) a kyseliny m-chlorperbenzoové (85%, 60 mg, 0,3 mmol) v methylenchloridu



(10 ml) byl míchán po dobu 3 hodin při pokojové teplotě a poté byl refluxován po dobu dalších 2 hodin. Ochlazená reakční směs byla upravena jako v příkladě 6. Byl získán bezvodý hrubý produkt (45 mg) ve formě nažloutlé pěny. Po chromatografii na koloně plněné silikagelem s elucí směsí toluen-ethylacetát byl z pěnového zbytku získán produkt s hodnotou R_f 0,35 (methylenchlorid) a byl identifikován jako směs 4R a 4S izomerů 1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,1,3-trioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-onu v poměru 4,5 : 5,5 ve formě bílé pěny.

IR (film) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1809vs, 1736vs, 1458m, 1341vs, 1304s, 1295m, 1119s, 1138vs, 1103m, 1041m;

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$

nalezeno : C : 35,44; H 3,22; N 5,36; S 5,95%;

vypočteno : C : 35,06; H 2,94; N 5,44; S 6,23%;

(4R)1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,1,3-trioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-on byl charakterizován následovně :

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 1,49 a 1,73 každý (3H, s, CMe_2), 4,70 (1H, s, isot.-H), 4,75 a 4,77 každý (1H, s, CH_2) 6,47 (1H, s, 4-H), 7,37-7,42 (5H, m, C_6H_5);

(4S)1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,1,3-trioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-on byl charakterizován následovně :

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 1,55 a 1,64 každý (3H, s, CMe_2), 4,30 (1H, s, isot.-H), 4,75 a 4,77 každý (1H, s, CH_2) 6,03 (1H, s, 4-H),

7,37-7,42 (5H, m, C₆H₅);

Příklad 10

K ochlazenému (0-5 °C) roztoku (4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-3-oxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidín-2-onu (49 mg, 0,1 mmol) v ethylacetátu (5 ml) a kyselině octové (1 ml) byl pomalu přidáván nasycený vodný roztok KMnO₄, tak aby byla zachována červená barva. Reakční směs byla poté odbarvena přidáním vodného roztoku peroxidu vodíku a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla upravena jako v příkladě 9 a byla získána zmíněná směs 4R a 4S diastereoizomárů.

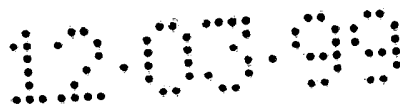
Příklad 11

4R a 4S izomery 1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,1,3-trioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidín-2-onu

Působením kyseliny m-chlorperbenzoové na (4S)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-3-oxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidín-2-on v methylenchloridu jako v příkladě 9 a po chromatografii na koloně plněné silikagelem s elucí směsí toluen-ethylacetát byla získána směs (4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,1,3-trioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidín-2-onu a (4S)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,1,3-trioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidín-2-onu v přibližně stejných množstvích.

Příklad 12

4R a 4S izomery 1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,1,3-trioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidín-2-onu



Působením kyseliny m-chlorperbenzoové na (4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,3-dioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-on v methylenchloridu jako v příkladě 9 a po chromatografii na koloně plněné silikagelem s elucí směsí toluen-ethylacetát byla získána směs (4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,1,3-trioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-onu a (4S)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,1,3-trioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-onu v přibližně stejných množstvích.

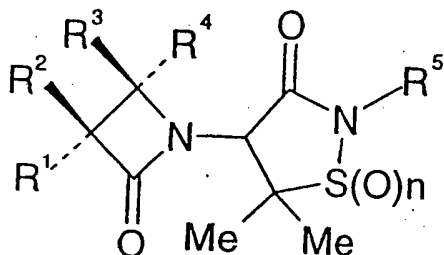
Příklad 13

4R a 4S izomery 1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,1,3-trioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-onu

Působením kyseliny m-chlorperbenzoové na (4S)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,3-dioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-on v methylenchloridu jako v příkladě 9 a po chromatografii na koloně plněné silikagelem s elucí směsí toluen-ethylacetát byla získána směs (4R)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,1,3-trioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-onu a (4S)-1-[(4S)-2-benzyl-5,5-dimethyl-1,1,3-trioxo-isothiazolidin-4-yl]-3,3-dibrom-4-chlor-azetidin-2-onu v přibližně stejných množstvích.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 1-isothiazolidinové deriváty azetidinu-2-onu obecného vzorce na obr. I,



Obr. I

kde

R^1 představuje vodík nebo atom halogenu,

R^2 představuje vodík, atom halogenu nebo ftalimidovou skupinu,

R^3 představuje vodík nebo atom halogenu,

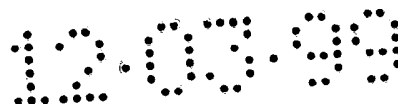
R^4 představuje vodík nebo atom halogenu,

R^5 představuje atom vodíku, nižší lineární nebo větvený alkyl, aryl nebo aralkyl, nebo zbytek obsahující heterocykl, který má 5 nebo 6 členů s jedním nebo více heteroatomy, kterými jsou kyslík, dusík nebo síra, jako např. isoxazolyl nebo pyrazolyl, a

n je 0, 1 nebo 2.

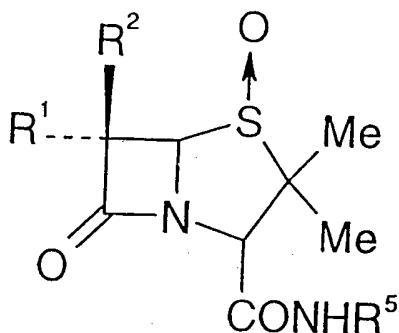
2. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je vodík, R^2 vodík, R^3 je vodík, R^4 je chlor, R^5 je benzyl a n je 0.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je vodík, R^2 vodík, R^3 je chlor, R^4 je vodík, R^5 je benzyl a n je 0.



4. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je vodík, R^2 brom, R^3 je chlor, R^4 je vodík, R^5 je benzyl a n je 0.
5. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je brom, R^2 vodík, R^3 je chlor, R^4 je vodík, R^5 je benzyl a n je 0.
6. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je brom, R^2 vodík, R^3 je chlor, R^4 je vodík, R^5 je benzyl a n je 1.
7. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je brom, R^2 vodík, R^3 je chlor, R^4 je vodík, R^5 je benzyl a n je 2.
8. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je brom, R^2 brom, R^3 je chlor, R^4 je vodík, R^5 je benzyl a n je 0.
9. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je chlor, R^2 vodík, R^3 je chlor, R^4 je vodík, R^5 je benzyl a n je 0.
10. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je brom, R^2 vodík, R^3 je chlor, R^4 je vodík, R^5 je 2-fenyl-pyrazol-3-yl a n je 0.
11. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je brom, R^2 vodík, R^3 je chlor, R^4 je vodík, R^5 je methyl a n je 0.
12. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je vodík, R^2 ftalimidová skupina, R^3 je chlor, R^4 je vodík, R^5 je benzyl a n je 0.

13. Způsob přípravy 1-isothiazolidinových derivátů azetidín-2-onu obecného vzorce na obr. I, kde mají zbytky význam uvedený v nároku 1, vyznačující se tím, že na amidy sulfoxidů penicilanové kyseliny obecného vzorce na obr. II,



Obr. II

kde

R^1 představuje vodík nebo atom halogenu,

R^2 představuje vodík, atom halogenu nebo ftalimidovou skupinu,

R^5 představuje atom vodíku, nižší lineární nebo větvený alkyl, aryl nebo aralkyl, nebo zbytek obsahující heterocykl, který má 5 nebo 6 členů s jedním nebo více heteroatomy, kterými jsou kyslík, dusík nebo síra, jako např. isoxazolyl nebo pyrazolyl,

je působeno halogenačními činidly jako např. thionylchlorid, thionylbromid, sulfurylchlorid, halogenvodíky jako např. chlorovodík nebo bromovodík, za účelem otevření thiazolidinového kruhu sloučeniny na obr. II a poté zpětné intramolekulární cyklizace za vzniku izothiazolidinonového kruhu a současně halogenace azetidínového kruhu, v bezvodém aprotickém rozpouštědle za běžných reakčních podmínek, reakční směs je upravena a produkty jsou izolovány obecně známými metodami a, volitelně, je získán azetidín-2-on obecného vzorce na obr. I, kde zbytky mají dříve uvedený význam a n je 0, následně oxidován.

12.03.99

14. Použití sloučenin podle nároku 1 jako nových beta-laktamových analog, které mají možný antibakteriální účinek.