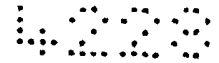


2053/94



3-Bróm és 3,3-dibróm-4-oxo-azetidinek 2-bróm- és 2-nitroxi-  
-származékai, eljárás azok előállítására és alkalmazására  
PLIVA farmaceutska, kemijska, prehrambena i kozmeticka  
industrija, dionicko drustvo, Zágráb, Horvátország

Bejelentés (1974. 07. 08.)  
Előzetes (1973. 07. 09.) (IP 15 2057 A) Jánosi György

68298

### K i v o n a t

A találmány szerinti vegyületeket az (I) általános képlet szemlélteti, ahol

- R<sup>1</sup> jelentése hidrogén- vagy brómatom,  
R<sup>2</sup> jelentése hidrogén- vagy brómatom,  
R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, vagy Me<sub>2</sub>-C=C-COOR<sup>4</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom, metilcsoport, benzilcsoport vagy más karboxi-védőcsoport, és  
X jelentése brómatom vagy nitroxicssoport (-ONO<sub>2</sub>).

A találmány szerinti vegyületeket úgy állítják elő, hogy védett penicillánsav-1,1-dioxidokat 1,5-diazabiciklo[3.4.0]non-5-én-nel (DBN) reagáltatnak, a kapott sót vagy szulfinsavat tionil-kloriddal kezelik, az így kapott terméket szilikagél oszlopon metilén-kloriddal vagy más oldószerrel kromatografálják, a kapott terméket tetrabutil-ammónium-bromiddal kezelik, és az így kapott terméket kívánt esetben ezüst-nitráttal reagáltatják.

A találmány szerinti vegyületek béta-laktám-analógok szintézisében intermediereként, illetőleg antibakteriális, inhibitor, antitumor hatású készítményekben alkalmazhatók.

2053/94

U:O:O:O A

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEKY IRODA Kft.

68298

N 206 = C07D 205/06  
205/08

AGIK 31/  
335

3-Bróm és 3,3-dibróm-4-oxo-azetidinek 2-bróm- és 2-nitroxi-  
-származékai, eljárás azok előállítására és alkalmazására

PLIVA farmaceutska, kemijska, prehrambena i kozmeticka  
industrija, dionicko drustvo, Zágráb, Horvátország

Feltaláló:

LUKIC Irena <sup>3</sup>vegyész, Zágráb, Horvátország

A bejelentés napja: 1994. 07. 08.

Elsőbbsége: 1993. 07. 09. (P 93 1047 A)

Horvátország

79911-5076 GI



A találmány tárgya 3-bróm és 3,3-dibróm-4-oxo-azetidinek 2-bróm- és 2-nitroxi-származékai, eljárás azok előállítására és alkalmazására.

Ismeretes a 3-ftálimido-alfa-(1-metil-etilidén)-4-oxo-1-azetidin-ecetsav néhány olyan 2-klór-származéka, amelyeket úgy állítanak elő, hogy metil-6-ftálimido-penicillanátot klórral vagy szulfuril-kloriddal reagáltatnak [Kukolja S., J. am. Chem. Soc. 93, 6267, (1971)].

Halogén-azetidínokat szintén úgy állítanak elő, hogy penicillint halogénező szerekkel, például molekuláris klórral vagy N-halogén-szukcinimiddel reagáltatnak (US 4 159 984). Ezen kívül leírták már a penicillin-szulfoxidból előállított oxo-azetidin-szulfinsav halogénezőszerekkel halogén-azetidinonokká való átalaktását [Spitzer W.A., Kukolja S., Goodson T., Lammert J.P., Steven R., Lilly Eli Co., EP 60 120 az US 4 368 156 ekvivalense, Spitzer W. A., Goodson T., Lammert S. R. és Kukolja S. J., Org. Chem. 46, 3569 (1981)]. Narisada és mtsai pedig a klór-azetidinon szintézisét ismertetik penicillinből kapott metil-tio--azetidinokból (US 4 138 486).

S. Kukolja és S. R. Lammert ezen kívül ismerteti a fenti 2-klór-származékok előállítását 6-fenil-acetamido-penicillanátok triklór-etil-észteréből (Croat. Chem. Acta 44, 299-301 (1972)). Az EP 132 395 számon közzétett európai szabadalmi bejelentésben halogén-azetidinonok előállítását igénylik, 7-helyzetben savamidcsoportot tartalmazó 3-exometilén-cefalosporin-szulfonokból kiindulva, aktivált cink vagy magnézium és ammónium-klorid alkalmazásával, így

szulfinsavakat kapnak, amelyeket halogénezőszerekkel reagáltatnak, majd a kapott szulfinil-kloridokat hidrolizálják.

A 3-bróm- és 3,3-dibróm-2-klór-azetidinokat pivaloil-oxi-metil-5-bróm- vagy 6,6-dibróm-penicillanát klórral vagy terciér butil-hipoklorittal végzett reakciójával állítják elő (C. Somoza és O. A. Oreste, Tetrahedron 44, 7007-12 (1988)).

A 3-bróm- és 3,3-dibróm-4-oxo-azetidin 2-bróm- és 2-nitroxi-származékai a legjobb tudomásunk szerint nem ismertek.

A találmány (I) általános képletű 3-bróm- és 3,3-dibróm-4-oxo-azetidin 2-bróm- és 2-nitroxi-származékaira vonatkozik. A képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogén- vagy brómatom,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogén- vagy brómatom,

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, Me<sub>2</sub>-C=C-COOR<sup>4</sup>, ahol R<sup>4</sup>

jelentése hidrogénatom, metil-, benzil- vagy más karboxi-védőcsoport,

X jelentése brómatom vagy nitroxicsoport (-ONO<sub>2</sub>).

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű 3-bróm- és 3,3-dibróm-4-oxo-azetidinek 2-bróm- és 2-nitroxi-származékainak előállítására oly módon, hogy egy (II) általános képletű penicillánsav-1,1-dioxidot - ahol R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése a fenti, és R<sup>4</sup> jelentése metil- vagy benzil- vagy más védőcsoport - 1,5-diazabiciklo[3.4.0]on-5-énnel (DBN) reagáltatunk, a kapott szulfinsav-DBN-sót elválasztjuk, tionil-kloriddal kezeljük, majd a tionil-klorid lepárlása után a maradékot szilikagél oszlopon metilén-



kloriddal kromatografáljuk, vagy a kapott maradékot tetrahidrofuránban oldjuk, és tetrabutil-ammónium-bromiddal kezeljük, majd a kapott (I) általános képletű brómszármazékot elválasztjuk.

Az olyan (I) általános képletű 2-bróm-származékokat, ahol  $R^4$  jelentése például benzilcsoport, alumínium-trikloriddal olyan (I) általános képletű vegyületekké alakítjuk, ahol  $R^4$  jelentése hidogénatom, vagy ezüst-nitráttal izopropanolban olyan (I) általános képletű vegyületekké alakítjuk, ahol X jelentése nitroxics csoport, és  $R^4$  jelentése benzilcsoport.

A 6,6-dibróm-penicillánsav-származékokat ismert módon 6-amino-penicillánsavból állítjuk elő (R. A. Volkmann, R. D. Carrol, R. B. Drolet, M. L. Elliott és B. S. Moore, J. Org. Chem. 47, 3344-5 (1982); Wayne E. Barth, US 4 234 579).

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása különböző béta-laktám-analógok előállítására, így pl. 1-oxi-penem-származékok [Masyuki Murakami, Tsutomu Auki, Munenuri Matasura és Wataru Nagata, J. Antibiot. 43, 1441-49 (1990), H. R. Pfaendler, T. Neumann és R. Bartsch, Synthesis (1992) 1179] vagy penem-származékok [V. M. Girijavallabha, A. K. Ganguly, S. W. McCombie, P. Pinto, R. Rizvi, Tetrahedron Let. 22, 3485-88 (1981); C. M. D. Beels, M. S. Abu Rabie, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 665] vagy 1-oxacefalosporin-származékok (US 4 013 652, US 4 234 724, US 4 159 984) előállítására, illetve más monobetalaktámokká vagy gyűrűs vegyületekké történő átalakításra. Emellett az azetidionok megfelelő 2-nitroxi-



-származékai szintén potenciálisan kalcium-antagonisták, mint pl. a nitroglicerín, nikorandil vagy a nipradiol.

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása antibakteriális, inhibitor, antitumor és antagonistá hatású készítmények előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek némelyike  $10^{-5}$  mol/liter koncentrációban gátolja a humán méhnyak (HeLa) tumorsejtek növekedését legalább 70 %-ban, míg a normál fibroblasztokra (WI38) nem gyakorolnak hatást.

A találmány szerinti vegyületek és más analógok (pl. 3,3-dibróm-2-klór-alfal-(1-metil-etilidén)-4-oxo-azetidín-1-ecetsav) antitumor aktivitása a béta-laktámok biológiai aktivitására vonatkozóan új felismerés.

A találmány szerinti megoldást a következő példákkal szemléltetjük, a korlátozás szándéka nélkül.

#### 1. példa

2,3,3-Tribrom-alfa-(1-metil-etilidén)-4-oxo-1-azetidín-ecetsav-benzil-észter

4,8 g (0,01 mol) 6,6-dibróm-penicillánsav-szulfon-benzil-észtert feloldunk 50 ml metilén-kloridban, és hozzáadunk 2,08 g (2 ml; 0,0167 mol) 1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5-ént. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten fél óra hosszat keverjük, majd 0 és 5 °C közé lehűtjük, és cseppenként hozzáadunk 24,5 g (15 ml; 0,205 mol) tionil-kloridot. Az elegyet ezen a hőmérsékleten fél óra hosszat, majd szobahőmérsékleten további 1 óra hosszat keverjük. Ezután a reakcióelegyet szárazra pároljuk, hozzáadunk 15 ml benzolt, majd újra szárazra pároljuk. A kapott



terméket szilikagél oszlopon metilén-kloriddal kromatografáljuk, így 1,08 g (21,8 %) terméket kapunk.

Olvadáspont: 68-70 °C.

R<sub>f</sub> = 0,71 (metilén-klorid)

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

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,00 (3H, s, Me), 2,34 (3H, s, Me),  
5,16 és 5,25 (minden egyes 1H, d, J=12 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 6,30  
(1H, s, C<sub>2</sub>-H), 7,36 (5H, s, Ar) ppm.

<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)APT: 22,352 és 23,875 (2 Me), 55,675 (C<sub>3</sub>-Br<sub>2</sub>),  
67,441 (CH<sub>2</sub>Ph), 74,084 (C<sub>2</sub>-H), 117,031 (N-C=), 128,784  
(Ph), 135,112 (C-Ph), 158,071 (COO), 159,948 (=C(Me)<sub>2</sub>),  
162,283 (C=O).

Elemanalízis a C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> képlet alapján:

számított: C% 36,32; H% 2,84; N% 2,82;

talált: 36,61; 2,75; 2,76.

Moltömeg: 496,018, M/e 477 (-H<sub>2</sub>O), 416 (-Br), 404 (-CH<sub>2</sub>Ph).

## 2. példa

2,3,3-Tribróm-alfa-(1-metil-etilidén)-4-oxo-1-azetidín-  
-ecetsav-benzil-észter

3,84 g (0,008 mol) 6,6-dibróm-penicillánsav-szulfon-  
-benzil-észtert feloldunk 40 ml metilén-kloridban, és  
hozzáadunk 1,66 g (1,6 ml; 0,013 mol) 1,5-diazabicik-  
lo[4.3.0]non-5-ént. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten fél  
óra hosszat keverjük. A kapott oldatot 0,1 n sósavval és  
nátrium-kloriddal kezeljük, a fázisokat elválasztjuk, a  
vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk, megszáritjuk és  
szárazra pároljuk. A maradékhoz 12 ml tionil-klorid 40 ml



metilén-kloriddal készült oldatát adjuk, az elegyet szobahőmérsékleten fél óra hosszat keverjük, szárazra pároljuk, a maradékhoz 2x30 ml benzolt adunk és újra szárazra pároljuk. A kapott maradékot 120 ml tetrahidrofuránban feloldjuk, hozzáadunk 2,576 g (0,008 mol) tetrabutil-ammónium-bromidot, és az elegyet szobahőmérsékleten addig keverjük, míg a kiindulási anyagok el nem tűnnek (TLC). Ezután az oldatot szárazra pároljuk és a maradékot szilikagél oszlopon metilén-kloriddal kromatografáljuk. Az  $R_f = 0,72$  (metilén-klorid) értékkel rendelkező frakciókat egyesítjük és bepároljuk, majd n-hexánnal kezeljük, így 1,48 g (37,75 %) terméket kapunk, olvadáspont: 71-72 °C. A többi spektroszkópai adat megegyezik az 1. példában megadottakkal.

### 3. példa

2,3,3-Tribrom-alfa-(1-metil-etilidén)-4-oxo-1-azetidín-ecetsav-metil-észter

0,810 g (0,002 mol) 6,6-dibrom-penicillánsav-szulfon-metil-észtert feloldunk 10 ml metilén-kloridban, és hozzáadunk 0,4 g (0,4 ml; 0,0033 mol) 1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5-ént. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten fél óra hosszat keverjük, majd 0 és 5 °C közé hűtjük, és cseppenként hozzáadunk 4,9 g (3 ml; 0,040 mol) tionil-kloridot, és az elegyet ezen a hőmérsékleten fél óra hosszat, majd szobahőmérsékleten további 1 óra hosszat keverjük. Ezután a reakcióelegyet szárazra pároljuk, hozzáadunk 15 ml benzolt és újra szárazra pároljuk. A kapott terméket szilikagél oszlopon metilén-kloriddal kromatografáljuk, így 0,198 g (23,6 %) terméket kapunk.

Olvadáspont: 68-70 °C.

R<sub>f</sub> = 0,56 (metilén-klorid)

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

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz) δ: 2,01 (3H, s, Me), 2,33 (3H, s,  
Me), 3,01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,42 (s, 1H, C<sub>2</sub>-H) ppm.

<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)APT: 22,286 és 23,815 (2 Me), 52,270 (OCH<sub>3</sub>),  
55,761 (C<sub>3</sub>-Br<sub>2</sub>), 74,020 (CH<sub>2</sub>H), 116,985 (N-C=), 159,561  
(=C(Me)<sub>2</sub>), 162,865 (C=O).

Összegképlet: C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>

Moltömeg: 419,926, M<sup>+</sup> 420, m/e 398 (-OCH<sub>3</sub>), 340 (-Br).

#### 4. példa

3,3-Dibróm-2-klór-alfa-(1-metil-etilidén)-4-oxo-1-azetidín-  
-ecetsav-benzil-észter

6,96 g (0,015 mol) 6,6-dibróm-penicillánsav-szulfoxid-  
-benzil-észtert feloldunk 750 ml toluolban és hozzáadunk  
4,02 g (0,030 mol) N-klór-szukcinimidet, és az elegyet  
másfél óra hosszat nitrogén áramban forraljuk. A reakció  
befejezése után 450 ml 1 n sósavat adunk hozzá, és az  
oldatot 1 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk.  
Ezután a fázisokat elválasztjuk, a toluolos fázist vízzel  
mossuk, kalcium-kloridon megszáritjuk és szárazra pároljuk,  
így 5,76 g (85,2 %) nyers terméket kapunk. A kapott terméket  
50 ml metilén-kloridban feloldjuk, hozzáadunk 1,5 g (2,1 ml)  
trietyl-amint, és az elegyet 10 percig szobahőmérsékleten  
keverjük. Ezután vizet adunk a reakcióelegyhez, pH-ját 5 és  
6 közé állítjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-  
-szulfáton megszáritjuk és szárazra pároljuk. A kapott termé-



ket szilikagél oszlopon metilén-kloriddal kromatografáljuk és n-hexánnal elválasztjuk, így 1,98 g (30 %) terméket kapunk.

Olvadáspont: 64-66 °C.

R<sub>f</sub> = 0,70 (metilén-klorid)

IR (KBr)  $\nu$  : 1795(vs), 1730(s), 1635(m), 1395(m), 1375(vs), 1270(vs), 1220(s), 1125-1070(b,m), 820(m) 700(m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz)  $\delta$ : 2,00 és 2,35 (2s, 6H, 2Me), 5,16 és 5,25 (minden egyes 1H, d, J=23 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 6,06 (s, 1H, C<sub>2</sub>-H), 7,37 (s, 5H, Ar) ppm.

<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) APT: 22,281 és 23,808 (2 Me), 56,555 (C<sub>3</sub>-Br<sub>2</sub>), 67,433 (CH<sub>2</sub>-Ph), 81,305 (C<sub>2</sub>-H), 116,748 (N-C=), 128,941 (Ph), 135,130 (C-Ph), 158,509 (COO), 160,273 (=C(Me)<sub>2</sub>).

Moltömeg: 451,558; m/e 433 (-H<sub>2</sub>O); 416 (-Cl); 360 (-CH<sub>2</sub>Ph).

### 5. példa

3,3-Dibróm-alfa-(1-metil-etilidén)-2-nitroxi-4-oxo-1-azetidin-ecetsav-benzil-észter

0,744 g (0,0015 ml) 2,3,3-tribróm-alfa-(1-metil-etilidén)-4-oxo-1-azetidin-ecetsav-benzil-észtert feloldunk 20 ml 2-propanolban, és hozzáadunk 1,01 g (0,0060 mol) ezüst-nitrátot, és a reakcióelegyet 1 óra hosszat nitrogén áramban forraljuk. Ezután a reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékhoz metilén-kloridot adunk, a csapadékot leszűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk, így 0,466 g (65 %) nyers terméket kapunk, amelyet szilikagél oszlopon metilén-kloriddal kromatografálunk. Az



eluátumból állás közben 0,418 g (58,13 %) termék kristályosodik ki.

Olvadáspont: 69-71 °C.

R<sub>f</sub> = 0,75 (metilén-klorid)

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<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz) δ: 1,99 (3H, s, Me) 2,32 (3H, s, Me),  
5,16 és 5,27 (minden egyes <sup>12</sup>C= 1H d, J=12 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 6,42  
(1H, s, C<sub>2</sub>-H), 7,37 (5H, s, Ar) ppm.

<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) APT: 21,973 és 23,700 (2 Me), 52,935 (C<sub>3</sub>-Br<sub>2</sub>),  
67,344 (CH<sub>2</sub>-Ph), 90,895 (C<sub>2</sub>-H), 116,654 (N-C=),  
128,613 (Ph), 134,660 (C-Ph), 158,290 (COO), 159,634  
(=C(Me)<sub>2</sub>), 161,669 (C=O).

Moltömeg: 478,11; m/e 432 (-NO<sub>2</sub>); 398 (-Br); 352  
(-NO<sub>2</sub>).

#### 6. példa

3,3-Dibróm-alfa-1-(1-metil-etilidén)-2-nitroxi-4-oxo-1-  
azetidin-ecetsav-benzil-észter

Az 5. példa szerinti módon járunk el, kiindulási  
anyagként 3,3-dibróm-alfa-(1-metil-etilidén)-2-klór-4-oxo-1-  
-azetidin-ecetsav-benzil-észtert használunk.

#### 7. példa

2,3,3-Tribróm-alfa-(1-metil-etilidén)-4-oxo-1-azetidin-  
-ecetsav

0,400 g (0,003 mol) alumínium-triklorid 15 ml metilén-  
kloriddal készült jéghideg szuszpenziójához nitrogén áramban  
egy óra alatt cseppenként hozzáadjuk 0,496 g (0,001 mol)



2,3,3-tribróm-alfa-(1-metil-etilidén)-4-oxo-1-azetidín-ecetsav-benzil-észter és 0,648 g (0,65 ml, 0,006 mol) anizol 15 ml metilén-kloriddal készült oldatát, majd az elegyet szobahőmérsékleten további 3 óra hosszat keverjük. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadunk 15 ml etil-acetátot és 5 ml 0,1 n sósavat, és a fázisokat elválasztjuk. Az etil-acetátos fázist 5 tömeg/térfogat%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk (2x20 ml). A vizes fázis pH-ját 0,1 n sósavval 2 értékre állítjuk, majd 20 ml etil-acetátot és nátrium-kloridot adunk hozzá, és a fázisokat újra elválasztjuk. Az etil-acetátos fázist telített konyhasó-oldattal mossuk, megszárítjuk és szárazra pároljuk, a termék (0,219 g; 54,0 %) 13,3 Pa nyomásnál kristályosodik. Olvadáspont: 124-126 °C. Rf = 0,50 (etil-acetát-metanol 3:1) IR (KBr) : 1800(vs), 1700(s), 1630(m), 1430(m), 1370(m), 1285(m), 1245(m) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) (90 MHz) δ: 1,89 (3H, s, Me), 2,25 (3H, s, Me) és 6,73 (1H s, C<sub>2</sub>H) ppm.

#### 8. példa

3,3-Dibróm-2-klór-alfa-(1-metil-etilidén)-4-oxo-azetidín-ecetsav

1,6 g (0,012 mol) alumínium-triklorid 55 ml metilén-kloriddal készült jéghideg szuszpenziójához nitrogén áramban 1 óra alatt cseppenként hozzáadjuk 1,5 g (0,003 mol) 3,3-dibróm-2-klór-alfa-(1-metil-etilidén)-4-oxo-azetidín-ecetsav-benzil-észter és 2,79 g (2,7 ml; 0,024 mol) anizol 55 ml metilén-kloriddal készült oldatát, és az elegyet további 3 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 60 ml etil-



-acetátot és 60 ml 0,1 n sósavat adunk hozzá és a fázisokat elválasztjuk. Az etil-acetátos fázist 2x50 ml 5 tömeg/térfogat%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. A vizes fázis pH-ját 0,1 n sósavval 1 értékre állítjuk, majd újabb 60 ml etil-acetátot és nátrium-kloridot adunk hozzá és a fázisokat újra elválasztjuk. Az etil-acetátos fázist sós vízzel mossuk, megszáritjuk és szárazra pároljuk, a termék (0,931 g; 77,0 %) 13,3 Pa nyomáson kristályosodik.

Olvadáspont: 106-110 °C.

Rf = 0,50 (etil-acetát:metanol 3:1)

IR (KBr): 1800(vs), 1700(s), 1630(m), 1430(m), 1370(m),  
1285(m), 1245(m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (300 MHz)  $\delta$ : 2,065 (3H, s, Me), 2,33 (3H, s, Me)  
és 6,27 (1H, ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ) és 9,57 (1H, b, COOH) ppm.



### Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű 3-bróm- és 3,3-dibróm-4-oxo-  
-azetidinek 2-bróm és 2-nitroxi-származékai, ahol

R<sup>1</sup> jelentése hidrogén- vagy brómatom,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogén- vagy brómatom,

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, vagy Me<sub>2</sub>-C=C-COOR<sup>4</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom, metilcsoport, benzilcsoport vagy más karboxi-védőcsoport, és

X jelentése brómatom vagy nitroxicsoport (-ONO<sub>2</sub>).

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, R<sup>2</sup> jelentése brómatom, R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, R<sup>2</sup> jelentése brómatom, R<sup>3</sup> jelentése Me<sub>2</sub>-C=C-COOR<sup>4</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>4</sup> jelentése metilcsoport és X jelentése brómatom.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R<sup>1</sup> jelentése brómatom, R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, R<sup>3</sup> jelentése Me<sub>2</sub>-C=C-COOR<sup>4</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>4</sup> jelentése metilcsoport és X jelentése brómatom.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R<sup>1</sup> jelentése brómatom, R<sup>2</sup> jelentése brómatom, R<sup>3</sup> jelentése Me<sub>2</sub>-C=C-COOR<sup>4</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>4</sup> jelentése metilcsoport és X jelentése brómatom.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, R<sup>2</sup> jelentése brómatom, R<sup>3</sup> jelentése Me<sub>2</sub>-C=C-COOR<sup>4</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>4</sup> jelentése benzilcsoport, és X jelentése brómatom.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R<sup>1</sup> jelentése

brómatom,  $R^2$  jelentése hidrogénatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport, ahol  $R^4$  jelentése benzilcsoport, és X jelentése brómatom.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport, ahol  $R^4$  jelentése benzilcsoport, és X jelentése brómatom.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport, ahol  $R^4$  jelentése hidrogénatom, és X jelentése brómatom.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése hidrogénatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport, ahol  $R^4$  jelentése hidrogénatom, és X jelentése brómatom.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport, ahol  $R^4$  jelentése hidrogénatom, és X jelentése brómatom.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése hidrogénatom, és X jelentése brómatom.

12. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése hidrogénatom,  $R^3$  jelentése hidrogénatom, és X jelentése brómatom.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése hidrogénatom, és X jelentése brómatom.



14. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport,  $R^4$  jelentése metilcsoport, és X jelentése nitroxicsoport

15. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése hidrogénatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport,  $R^4$  jelentése metilcsoport, és X jelentése nitroxicsoport

16. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport,  $R^4$  jelentése metilcsoport, és X jelentése nitroxicsoport.

17. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport,  $R^4$  jelentése benzilcsoport, és X jelentése nitroxicsoport.

18. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése hidrogénatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport,  $R^4$  jelentése benzilcsoport, és X jelentése nitroxicsoport.

19. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport,  $R^4$  jelentése benzilcsoport, és X jelentése nitroxicsoport.

20. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport,  $R^4$  jelentése hidrogénatom, és X jelentése nitroxicsoport.



21. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése hidrogénatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport,  $R^4$  jelentése hidrogénatom, és X jelentése nitroxicsoport.

22. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport,  $R^4$  jelentése hidrogénatom, és X jelentése nitroxicsoport.

23. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése hidrogénatom, X jelentése nitroxicsoport.

24. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése hidrogénatom,  $R^3$  jelentése hidrogénatom, X jelentése nitroxicsoport.

25. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése hidrogénatom, X jelentése nitroxicsoport.

26. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport,  $R^4$  benzilcsoport és X jelentése klóratom.

27. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése hidrogénatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport,  $R^4$  benzilcsoport és X jelentése klóratom.

28. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése  $\text{Me}_2\text{-C=C-COOR}^4$  általános képletű csoport,  $R^4$  benzilcsoport és X jelentése

klóratom.

29. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése  $Me_2-C=C-COOR^4$  általános képletű csoport,  $R^4$  hidrogénatom, és X jelentése klóratom.

30. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése hidrogénatom,  $R^3$  jelentése  $Me_2-C=C-COOR^4$  általános képletű csoport,  $R^4$  hidrogénatom, és X jelentése klóratom.

31. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése  $Me_2-C=C-COOR^4$  általános képletű csoport,  $R^4$  hidrogénatom, és X jelentése klóratom.

32. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése hidrogénatom, és X jelentése klóratom.

33. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése hidrogénatom,  $R^3$  jelentése hidrogénatom, és X jelentése brómatom.

34. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése brómatom,  $R^2$  jelentése brómatom,  $R^3$  jelentése hidrogénatom, és X jelentése klóratom.

35. Eljárás (I) általános képletű 3-bróm- és 3,3-dibróm-4-oxo-azetidinek 2-bróm- és 2-nitroxi-származékainak előállítására, ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és X jelentése az 1. igénypont szerinti, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű penicillánsav-1,1-dioxid-származékot - ahol  $R^1$  jelentése hidrogén- vagy brómatom,  $R^2$  jelentése hidrogén- vagy brómatom,

R<sup>4</sup> jelentése metilcsoport, benzilcsoport vagy más védőcsoport, 1,5-diazabiciklo[3.4.0]non-én-nel (DBN) reagáltatunk, majd a kapott szulfinsav DBN-sóját vagy az izolált szulfinsavat tionil-kloriddal kezeljük, a tionil-klorid lepárlása után a kapott maradékot szilikagél oszlopon metilén-kloriddal vagy más oldószerrel kromatografáljuk, vagy a kapott maradékot tetrahidrofuránban vagy más oldószerben oldjuk és tetrabutil-ammónium-bromiddal kezeljük, majd a kapott olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol X jelentése brómatom, izoláljuk, vagy az (I) általános képletű vegyületek 2-bróm-származékát ezüst-nitráttal izopropanolban kezeljük, majd a kapott olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol X jelentése nitroxics csoport, izoláljuk.

36. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása béta-laktám analógok, 1-oxo-penem-származékok, 1-oxa-cefalosporin-származékok, monobaktámszármazékok vagy új biciklusos vegyületek szintézisére.

37. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása antibakteriális inhibitor és antitumor hatású készítmények előállítására.

38. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása kb. 10<sup>-5</sup> mol/liter koncentrációban humán méhnyaktumoros sejtek növekedésének gátlására a normál fibroblasztokra (WI38) gyakorolt bármilyen hatás nélkül.

A meghatalmazott:

DANUBIA  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

29.

e 53/94

68298

68298

1/1

