SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 15.01.99

(31) Číslo prioritnej prihlášky: P980026A

(32) Dátum priority: 20.01.98

(33) Krajina priority: HR

(40) Dátum zverejnenia: 10.04.2000

(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

59-99

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

C 07D 275/04

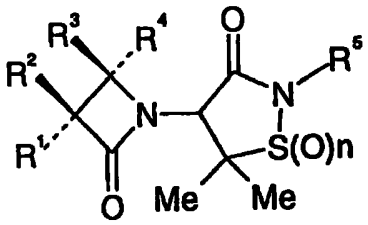
(71) Prihlasovateľ: PLIVA farmaceutska, kemijska, prehrambena i kozmetička industrija, dioničko društvo, Zagreb, HR;

(72) Pôvodca vynálezu: Herak Jure J., Zagreb, HR;

(74) Zástupca: Patentservis Bratislava, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **1-Izotiazolidinónové deriváty azetidin-2-ónu, spôsob ich prípravy a ich použitie**

(57) Anotácia:
Opisujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré sú v pozícii 1 substituované rôznymi izotiazolidinónovými zvyškami, ako analógy beta-laktámovej štruktúry všeobecného vzorca (I), kde R^1 predstavuje vodík alebo atóm halogénu, R^2 predstavuje vodík, atóm halogénu alebo ftalimidovú skupinu, R^3 predstavuje vodík alebo atóm halogénu, R^4 predstavuje vodík alebo atóm halogénu, R^5 predstavuje atóm vodíka, nižší lineárny alebo rozvetvený alkyl, aryl alebo aralkyl, alebo zvyšok, ktorý obsahuje heterocyklus s jedným alebo viacerými heteroatómami ako napríklad izoxazolyl alebo pyrazolyl, a n je 0,1 alebo 2. Je uvedená užitočnosť týchto zlúčenín ako medziproduktov na prípravu nových beta-laktámových analogov alebo aktívnych látok v prípravkoch na antibakteriálnu liečbu.



(I)

PV 59-99

1-izotiazolidinové deriváty azetidín-2-onu, spôsoby ich prípravy a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových izotiazolidinových derivátov azetidín-2-onu, spôsobu ich prípravy a ich použitia. Tieto zlúčeniny sú nové beta-laktámové analogy, vytvorené beta-laktámovým kruhom, ktorý je v pozícii 1 substituovaný rôznymi izotiazolidinovými zvyškami, a tieto predstavujú stabilný medziprodukt pre ich ďalšie chemické úpravy, ktorými vznikajú nové biologicky aktívne beta-laktámové zlúčeniny.

Doterajší stav techniky

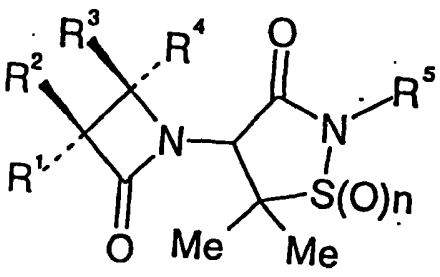
Podľa našich vedomostí a dostupných údajov z literatúty o stave techniky, neboli dosiaľ známe, ani uvedené izotiazolidinové deriváty, ani spôsoby ich prípravy.

Známe je množstvo derivátov azetidín-2-onu, substituované v pozícii 1 rôzne upravenými lineárnymi alebo rozvetvenými alifatickými reťazcami, ktoré sa pripravujú chemickými úpravami penicilanových derivátov alebo celkom synteticky.

To isté platí aj o množstve azetidín-2-onoch, ktoré majú v pozícii 1 substituent vo forme nesubstituovaného alebo substituovaného cykloalkylového alebo aromatického kruhu, ktoré sa pripravujú synteticky.

Podstata vynálezu

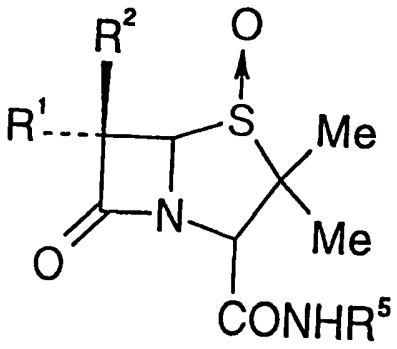
Predmetom predkladaného vynálezu sú 1-izotiazolidinové deriváty azetidín-2-onu všeobecného vzorca na obr. 1,



Obr. I

kde
R^1 predstavuje vodík alebo atóm halogénu,
R^2 predstavuje vodík, atóm halogénu alebo ftalimidovú skupinu,
R^3 predstavuje vodík alebo atóm halogénu,
R^4 predstavuje vodík alebo atóm halogénu,
R^5 predstavuje atóm vodíka, nižší lineárny alebo rozvetvený alkyl, aryl alebo aralkyl, alebo zvyšok obsahujúci heterocyklus, ktorý má 5 alebo 6 členov s jedným alebo viacerými heteroatómami, ktorými sú kyslík, dusík alebo síra, ako napríklad izoxazolyl alebo pyrazolyl, a
n je 0, 1 alebo 2.

Ďalším predmetom predkladaného vynálezu je spôsob prípravy 1-izotiazolidinových derivátov azetidín-2-onu všeobecného vzorca na obr. 1, kde R^1 až R^5 sú uvedené hore, ktoré môžu byť pripravené prešmykom amidov sulfoxidov penicilanovej kyseliny všeobecného vzorca na obr. 2,



obr. 2

kde
R^1 predstavuje vodík alebo atóm halogénu,
R^2 predstavuje vodík, atóm halogénu alebo ftalimidovú skupinu,
R^5 predstavuje atóm vodíka, nižší lineárny alebo rozvetvený alkyl, aryl alebo aralkyl, alebo zvyšok ktorý obsahuje heterocyklus, ktorý ma 5 alebo 6 členov s jedným alebo viacerými

heteroatómami, ktorými sú kyslík, dusík alebo síra, ako napríklad izoxazolyl alebo parazolyl, a, voliteľne následnú oxidáciu získaných azetidín-2-onov všeobecného vzorca na obr. 1, kde R^1 až R^5 sú uvedené hore a
n je 0.

Prešmyk amidov sulfoxidov penicilanovej kyseliny všeobecného vzorca na obr. 2 sa uskutočňuje za prítomnosti halogénačných činidiel v bezvodových inertných organických rozpúšťadlách alebo bez nich, pri teplotách od -50° C do 150° C.

Vhodné inertné rozpúšťadlá v tejto reakcii sú napríklad bezvodové uhlovodíky ako benzén, toluén alebo xylén, étery ako dyetyléter, dioxan alebo tetrahydrofuran, chlórované uhlovodíky ako metylénchlorid alebo chloroform, alebo nitrily karboxylových kyselín ako acetonitril.

Vhodné halogénačné činidlá sú tionylchlorid, tionylbromid, sulfurylchlorid, halogénvodíky ako chlórovodík alebo brómovodík.

Príprava východzích zlúčenín všeobecného vzorca na obr. 2 je predmetom žiadateľovho predchádzajúceho vynálezu, ktorý bol uverejenený v HR prihláške P940319A z 24. mája 1994 pod názvom „Nové 2-oxoazetidinové deriváty, spôsoby ich prípravy, medziprodukty, soli a ich použitie" alebo je uverejnený v odbornom časopise (J. Chem. Research (S), 176; (M) 1501 (1988)). Ich tendencia k prešmyku na nové bicyklické beta-laktámové analogy bola zistená pri výskume Cooperovho prešmyku sulfoxidov penicilanovej kyseliny, ktoré nemajú amidový bočný reťazec v pozícii 6. Pôvodný Cooperov prešmyk (J. Am. Chem. Soc., 92, 2575 (1972); Rearrengement of Cefalosporins and Penicillins v Cefalosporins and Penicillins : ed. E. H. Flynn, Academic Press, New York, 1972, strana 201) je známym procesom na prípravu tiazolínazetidinonových bicyklických štruktúr pomocou redukčného prešmyku,

kde východzou zlúčeninou sú sulfoxidy penicilínu G. Taký prešmyk vyžaduje použitie blokovanej karboxylovej kyseliny ako napríklad esterov a volného karboxamidového reťazca v pozícii 6, ako je to pri penicilíne G a V.

Bolo už zistené, že ak sú východzou zlúčeninou amidy sulfoxidov kyseliny penicilanovej všeobecného vzorca na obr. 2, t.j. zlúčeniny penémovej štruktúry, ktoré majú aminoskupinu v pozícii 2, ale nemajú amidový bočný reťazec v pozícii 6, tak pri podobných podmienkach ako sú pre Cooperov prešmyk vznikajú zlúčeniny penicilanovej štruktúry, ktoré majú izopropylidenový substituent v pozícii 2 a imino substituent v pozícii 3. Tento objav je tiež predmetom žiadateľovho predchádzajúceho vynálezu, ktorý bol uverejnený v HR prihláške P 960131A z 21. marca 1996 a v EP prihláške 97104391,4, ktorý má názov „4-Tia-1-azabicyklo-(3.2.0)heptán-3-imino-2-izopropylidén-7-oxo analogy beta-laktamov, spôsoby prípravy a použitie" alebo je uverejnený v odbornom časopise (Croat. Chem. Acta 69 1367 - 1376 (1996)).

Teraz bolo zistené, že ak sú východzou zlúčeninou sulfoxidy kyseliny penicilanovej všeobecného vzorca na obr. 2, tak za prítomnosti chloračných činidiel vznikajú zlúčeniny, ktoré majú monocyklickú beta-laktámovú štruktúru všeobecného vzorca na obr. 1,

kde

R^1 predstavuje vodík alebo atóm halogénu,

R^2 predstavuje vodík, atóm halogénu alebo ftalimidovú skupinu,

R^3 predstavuje vodík alebo atóm halogénu,

R^4 predstavuje vodík alebo atóm halogénu,

R^5 predstavuje atóm vodíka, nižší lineárny alebo rozvetvený alkyl, aryl alebo aralkyl, alebo zvyšok, ktorý obsahuje heterocyklus, ktorý má 5 alebo 6 členov, s jedným alebo s viacerými heteroatómami, ktorými sú kyslík, dusík alebo síra ako na-

príklad izoxazolyl alebo parazolyl, a
n je 0.

Všetky reakcie tohoto postupu sa uskutočňujú pri bežných reakčných podmienkach a získané produkty sa po úprave reakčnej zmesi izolujú kryštalizáciou alebo chrómatografiou na kolóne naplnenej silikagélom.

Azatidín-2-onovej zlúčeniny všeobecného vzorca na obr. 1, kde R^1 až R^5 sú uvedené hore a n je 0, môžu byť v závislosti na sile oxidačného činidla voliteľne oxidované na zodpovedajúce sulfoxidy alebo sulfony všeobecného vzorca na obr. 1, kde R^1 až R^5 sú uvedené hore a n je 1 alebo 2. Oxidácia môže byť uskutočnená v kyslých alebo alkalických vodových, organických alebo vodo-organických rozpúšťadlách pri teplote od -50 do +100° C. Vhodnými oxidačnými činidlami sú napríklad peroxid vodíka, kyselina peroctová, kyselina m-chlórperbenzoová, manganistan draselný alebo sodný alebo chloristan draselný alebo sodný.

Všetky chemické reakcie sa uskutočňujú pri bežných reakčných podmienkach a získané produkty sa po úprave reakčnej zmesi izolujú kryštalizáciou alebo chrómatografiou na kolóne naplnenej silikagélom.

Ďalší predmet predkladaného vynálezu sa týka použitia uvedených zlúčenín ako užitočných reaktantov v procese prípravy nových monocyklických beta-laktámov, potenciálnych medziproduktov na prípravu beta-laktámových antibiotík alebo synergistov beta-laktámových antibiotík z triedy penémov, oxipenémov alebo karpenémov rovnako ako použitie pre iné možnosti, ponúkané uvedenými substrátmi.

Ešte iný predmet predkladaného vynálezu sa týka použitia uvedených zlúčenín v kombinácii s inými antibiotikami ako napríklad ampicilínom, v liekoch pripravených na použitie, kde majú synergistický účinok.

Predkladaný výnález je objasnený nasledujúcimi prík-

kladmi, ktoré však v žiadnom prípade nie sú obmedzujúce.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1
(3S,4R)-1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-3-oxo-izotiazolidín-4-yl)--3-bróm-4-chlór-azetidín-2-on

Do roztoku tionylchloridu (8 ml) v bezvodovom toluéne (40 ml) bol pridaný (2S, 4S, 5R, 6S)-2-benzyl-karbamoyl-6--bróm-3,3- dimetyl-7- oxo-4- tia-1- azabicyklo (3.2.0)heptán-4--oxid (1 200 mg, 3,1 mmol) a roztok bol miešaný pri izbovej teplote počas 24 hodín. Reakčná zmes bola ochladená na 5° C a bola k nej pridaná zmes ľadu a vody (40 g) a bola miešaná pri izbovej teplote až do rozpustenia ľadu. Zmes bola rozdelená a organická vrstva bola premytá destilovanou vodou (3 x 20 ml), vysušená pomocou Na_2SO_4, filtrovaná a odparená do sucha. Získaný bol bezvodový hrubý produkt (1017 mg) vo forme peny. Po chrómatografii na silikagéli a elúcii zmesou toluén-etylacetát boli z penového zvyšku získané dve látky. Látka s hodnotou R_f 0,77 (toluén-etylacetát (3 : 1, v/v)) bola (3S,4R)-1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-3-oxo-izotiazolidín-4-yl)--3-bróm-4-chlór-azetidín-2-on.

Kryštalizáciou z dietyléteru vznikol produkt vo forme bielej pevnej látky, m.p. 107 - 108° C;

IR (KBr) ν_{max} /cm^{-1} : 1795 vs, 1690 vs, 1460 m, 1350 vs, 1220 m, 1090 m, 830 s;
^1H NMR (300 MHz, $CDCL_3$), δ : 1,49 a 1,57, každý (3H, s, CMe_2), 4,50 (1H, s, izot.-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. $C_{15}H_{16}BrClN_2O_2S$:

nájdené : C : 44,45; H 4,30; N 7,25; S 8,20 %;
vypočítané : C : 44,62; H 4,00; N 6,94; S 7,94 %.

Príklad 2
(3S,4S)-1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-3-oxo-izotiazolidín-4-yl)--3-bróm -4-chlór-azetidín-2-on

Druhou látkou, ktorá bola získaná chrómatografiou zvyšku po odparení z príkladu 1, s hodnotou R_f 0,50 (toluén--etylacetát (3 : 1 v/v)) bola (3S, 4S)-1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-3-oxo-izotiazolidín-4-yl)-3-bróm-4-chlór-azetidín-2-on.

Kryštalizáciou z dietyléteru vznikol produkt vo forme bielej pevnej látky, m.p. 121 - 123° C;

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

^1H NMR (300 MHz, $CDCL_3$), δ : 1,52 a 1,56, každý (3H, s, CMe_2), 4,07 (1H, s, izot.-H), 4,48 a 4,72, každý (1H, d, J = 14,1 Hz, CH_2) 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, C_6H_5);
Anal. $C_{15}H_{16}BrClN_2O_2S$:
nájdené : C : 44,85; H 4,40; N 6,75; S 8,30 %;
vypočítané : C : 44,62; H 4,00; N 6,94; S 7,94 %.

Príklad 3
Roztok (2S, 4S, 5R, 6S)-2-benzyl-karbamoyl-6-bróm-3,3-dimetyl-7-oxo-4-tia-1-azabicyklo(3.2.0)heptán-4-oxidu (1 200 mg, 3,1 mmol) v bezvodovom toluéne (50 ml) bol počas 15 minút nasýtený chlórovodíkom. Reakčná zmes bola ďalšiu hodinu miešaná pri izbovej teplote, bola ochladená na 5° C a bola k nej pridaná zmes ľadu a vody (40 g) a bola miešaná pri izbovej teplote až do rozpustenia ľadu. Po rovnakom postupe

ako v príkladoch 1 a 2 boli získané (3S, 4R)-1-((4S)-2-benzyl--5,5-dimetyl-3- oxo- izotiazolidín-4-yl)-3- bróm-4- chlór-azetidín-2-on a (3S, 4S)-1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-3-oxo-izotiazolidín-4-yl)-3-bróm-4-chlór-azetidín-2-on.

Príklad 4
(4R)-1-((4S)-2- benzyl-5,5- dimetyl-3-oxo- izotiazolidín-4-yl)--3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-on

Do roztoku tionylchloridu (2 ml) v bezvodovom toluéne (18 ml) bol pri izbovej teplote pridaný (2S, 4R, 5R)-2-benzyl--karbamoyl-6,6-dibróm-3,3-dimetyl-7- oxo-4- tia-1- azabicyklo (3.2.0) heptán-4-oxid (300 mg, 0,65 mmol). Reakčná zmes bola zohriatá na 80° C, miešaná počas 2 hodín pri izbovej teplote a ochladená na 5°C. Bola k nej pridaná zmes ľadu a vody (30 g) a bola miešaná až do rozpustenia ľadu. Reakčná zmes bola rozdelená a organická vrstva bola premytá destilovanou vodou (3 x 20 ml), vysušená pomocou Na_2SO_4, filtrovaná a odparená do sucha. Získaný bol bezvodový hrubý produkt (298 mg) vo forme nažltlej peny. Po chrómatografii na silikagéli s elúciou metylénchloridom, boli z penového zvyšku získané dve látky. Látka s hodnotou R_f 0,86 (toluén-etylacetát (3 : 1, v/v)) bola (4R)-1-((4S)-2-benzyl-5,5- dimetyl-3- oxo- izotiazolidín-4-yl)-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-on a bola získaná vo forme bielej peny.

IR (film) ν_{max} /cm^{-1} : 1802 vs, 1679 vs, 1457 m, 1375 m, 1344 vs, 1262 m, 1112 s, 812 m;
^1H NMR (300 MHz, $CDCL_3$), δ : 1,47 a 1,57, každý (3H, s, CMe_2), 4,59 (1H, s, izot.-H), 4,52 a 4,65, každý (1H, d, J = 14,6 Hz, CH_2) 6,74 (1H, s, 4-H), 7,26 - 7,36 (5H, m, C_6H_5);
Anal. $C_{15}H_{15}Br_2ClN_2O_2S$:
nájdené : C : 37,12; H 3,00; N 6,05; S 6,94 %;

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

Príklad 5
(4S)-1-((4S)-2- benzyl-5,5- dimetyl-3- oxo- izotiazolidín-4- yl)--3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-on

Druhou látkou, ktorá bola izolovaná chrómatografiou zvyšku po odparení z príkladu 3, s hodnotou R_f 0,77 toluén--etylacetát (3 : 1 v/v)) bola (4S)-1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl--3-oxo- izotiazolidín-4-yl)-3,3- dibróm-4- chlór- azetidín-2-ona bola získaná vo forme peny.

IR (film) ν_{max} /cm^{-1} : 1805 vs, 1689 vs, 1457 m, 1376 m, 1336 vs, 1262 m, 1102 s, 799 m;
^1H NMR (300 MHz, $CDCL_3$), δ : 1,44 a 1,47, každý (3H, s, CMe_2), 4,00 (1H, s, izot.-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. $C_{15}H_{15}Br_2ClN_2O_2S$
nájdené : C : 37,40; H 3,30; N 5,85; S 6,54 %;
vypočítané : C : 37,33; H 3,13; N 5,80; S 6,64 %.

Príklad 6
(3S, 4R)-1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-1,3-dioxo-izotiazolidín--4-yl)-3-bróm-4-chlór-azetidín-2-on

Roztok (3S, 4R)-1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-3-oxo-izotiazolidín-4-yl)-3-bróm-4-chlór-azetidín-2-onu (200 mg, 0,50 mmol) a kyseliny m-chlórperbenzoovej (85 %, 100 mg, 0,6 mmol) v metylénchloride (10 ml) bol miešaný počas 1 hodiny pri izbovej teplote. Reakčná zmes bola potom premytá 5 % vodným roztokom $NaHCO_3$ (20 ml) a destilovanou vodou (20 ml). Organický extrakt bol vysušený pomocou Na_2SO_4, filtrovaný a odparený do sucha. Bol získaný bezvodový hrubý pro-

dukt (180 mg) vo forme nažltlej peny. Po kryštalizácii z dietyléteru bol z penového zvyšku získaný kryštalický produkt s hodnotou R_f 0,57 (toluén-etylacetát (3 : 1, v/v)) a m.p. 118 - 120° C, identifikovaný ako (3S, 4R)-1-((4S)-2-benzyl-5,5--dimetyl-1,3-dioxoizotiazolidín-4-yl)-3-bróm-4-chlór-azetidín--2-on, vo forme bielej peny.

IR (film) ν_{max} /cm^{-1} : 1788 vs, 1724 m, 1452 m, 1400 m, 1324 s, 1259 m, 1110 s, 790 m;
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCL_3$), δ : 1,25 a 1,57, každý (3H, s, CMe_2), 4,66 (1H, s, izot.-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. $C_{15}H_{15}BrClN_2O_3S$
nájdené : C : 42,76; H 3,60; N 6,35; S 8,00 %;
vypočítané : C : 42,92; H 3,84; N 6,67; S 7,64 %.

Príklad 7
(4R)-1-((4S)-2- benzyl-5,5- dimetyl-1,3- dioxo- izotiazolidín-4--yl))-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-on

Pôsobením kyseliny m-chlórperbenzoovej na (4R)-1-((4S) -2-benzyl-5,5-dimetyl-3-oxo-izotiazolidín-4-yl)-3,3- dibróm-4--chlór-azetidín-2-on v metylénchloride ako v príklade 6 a po chrómatografii na kolóne naplnenej silikagélom s elúciou zmesi toluén-etylacetát bol získaný (4R)-1-((4S)-2-benzyl-5,5--dimetyl-1,3-dioxo-izotiazolidín-4-yl)-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-on (90 %) vo forme bielej peny; hodnota R_f 0,66 (toluén-etylacetát (3 : 1 v/v)).

IR (film) ν_{max} /cm^{-1} : 1806 vs, 1724 vs, 1457 m, 1375 m, 1324 s, 1314 s, 1265 m, 1108 vs, 799 m;
^{1}H 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, izot.-H), 6,51 (1H, s, 4-H), 7,26 - 7,35 (5H, m, C_6H_5);
Anal. $C_{15}H_{15}Br_2ClN_2O_3S$
nájdené : C : 36,36; H 3,35; N 5,40; S 6,25 %;
vypočítané : C : 36,12; H 3,03; N 5,62; S 6,43 %.

Príklad 8
(4S)-1-((4S)-2- benzyl-5,5- dimetyl-1,3- dioxo- izotiazolidín-4--yl)-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-on

Pôsobením kyseliny m-chlórperbenzoovej na (4S)-1--((4S)-2- benzyl-5,5- dimetyl-3- oxo- izotiazolidín-4-yl)-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-on v metylénchloride ako v príklade 6 a po chrómatografii na kolóne naplnenej silikagélom s elúciou zmesi toluén-etylacetát bol získaný (4S)-1-((4S)-2-benzyl--5,5-dimetyl-1,3-dioxo-izotiazolidín-4-yl)-3,3-dibróm-4-chlór--azetidín-2-on (92 %) vo forme bielej peny; hodnota R_f 0,66 (toluén-etylacetát (3 : 1 v/v)).

IR (film) ν_{max} /cm^{-1} : 1809 vs, 1728 vs, 1457 m, 1375 m, 1354 s, 1265 m, 1100 vs, 788 m;
^1H NMR (300 MHz, $CDCL_3$), δ : 1,29 a 1,55, každý (3H, s, CMe_2), 4,31 (1H, s, izot.-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. $C_{15}H_{15}Br_2ClN_2O_3S$
nájdené : C : 36,00; H 2,85; N 5,75; S 6,20 %;
vypočítané : C : 36,12; H 3,03; N 5,62; S 6,43 %.

Príklad 9
4R a 4S izómery 1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-1, 1, 3-trioxoizotiazolidín-4-yl)-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-onu

Roztok (4R)-1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-3-oxo-izotiazo-

lidín-4-yl)-3,3- dibróm-4- chlór- azetidín-2- onu (49mg, 0,1 mmol) a kyseliny m-chlórperbenzoovej (85 %, 60 mg, 0,3 mmol) v metylénchloride (10 ml) bol miešaný počas 3 hodín pri izbovej teplote a potom bol refluxovaný počas ďalších 2 hodín. Ochladená reakčná zmes bola upravená ako v príklade 6. Bol získaný bezvodový hrubý produkt (45 mg) vo forme nažltlej peny. Po chrómatografii na kolóne naplnenej silikagélom s elúciou zmesi toluén - etylacetát bol z penového zvyšku získaný produkt s hodnotou R_f 0,35 (metylénchlorid) a bol identifikovaný ako zmes 4R a 4S izomérov 1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-1, 1, 3-trioxo-izotiazolidín-4-yl)-3,3-dibróm-4--chlór-azetidín-2-onu v pomere 4,5 : 5,5, vo forme bielej peny.

IR (film) ν_{max} /cm^{-1} : 1809 vs, 1736 vs, 1458 m, 1341 vs, 1304 s, 1295 m, 1119 s, 1138 vs, 1103 m, 1041 m;
Anal. $C_{15}H_{15}Br_2ClN_2O_4S$
nájdené : C : 35,44; H 3,22; N 5,36; S 5,95 %;
vypočítané : C : 35,06; H 2,94; N 5,44; S 6,23 %.

(4R)-1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-1, 1, 3-trioxo-izotiazolidín--4-yl))-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-on bol charakterizovaný nasledovne :

^1H NMR (300 MHz, $CDCL_3$), δ : 1,49 a 1,73, každý (3H, s, CMe_2), 4,70 (1H, s, izot.-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- dimetyl-1, 1, 3- trioxo-izotiazolidín--4-yl))-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-on bol charakterizovaný nasledovne :

^1H NMR (300 MHz, $CDCL_3$), δ : 1,55 a 1,64, každý (3H, s, CMe_2), 4,30 (1H, s, izot.-H), 4,75 a 4,77, každý (1H, s, CH_2)

6,03 (1H, s, 4-H), 7,37 - 7,42 (5H, m, C_6H_5);

Príklad 10

K ochladenému (0 - 5° C) roztoku (4R)-1-((4S)-2-benzyl--5,5-dimetyl-3-oxo-izotiazolidín-4-yl)-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-onu (49 mg, 0,1 mmol) v etylacetáte (5 ml) a kyseline octovej (1 ml) bol pomaly pridávaný nasýtený vodný roztok $KMnO_4$ tak, aby bola zachovaná červená farba. Reakčná zmes bola potom odfarbená pridaním vodného roztoku peroxidu vodíka a vrstvy boli oddelené. Organická vrstva bola upravená ako v príklade 9 a bola získaná uvedená zmes 4R a 4S diastereoizomérov.

Príklad 11

4R a 4S izoméry 1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-1, 1, 3-trioxo--izotiazolidín-4-yl)-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-onu

Pôsobením kyseliny m-chlórperbenzoovej na (4S)-1--((4S)-2- benzyl-5,5- dimetyl-3- oxo- izotiazolidín-4-yl)-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-on v metylénchloride ako v príklade 9 a po chrómatografii na kolóne naplnenej silikagélom s elúciou zmesi toluén-etylacetát, bola získaná zmes (4R)-1-((4S)-2--benzyl-5,5- dimetyl-1, 1, 3- trioxo- izotiazolidín-4- yl)-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-onu a (4S)-1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-1,1, 3-trioxo-izotiazolidín-4-yl)-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-onu v približne rovnakých množstvách.

Príklad 12

4R a 4S izoméry 1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-1, 1, 3-trioxo--izotiazolidín-4-yl)-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-onu

Pôsobením kyseliny m-chlórperbenzoovej na (4R)-1--((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-3-dioxo-izotiazolidín-4-yl)-3,3-di-

bróm-4-chlór-azetidín-2-on v metylénchloride ako v príklade 9 a po chrómatografii na kolóne naplnenej silikagélom s elúciou zmesi toluén-etylacetát, bola získaná zmes (4R)-1-((4S)-2--benzyl-5,5- dimetyl-1, 1, 3- trioxo-izotiazolidín-4-yl)-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-onu a (4S)-1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-1, 1, 3-trioxo-izotiazolidín-4-yl)-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-onu v približne rovnakých množstvách.

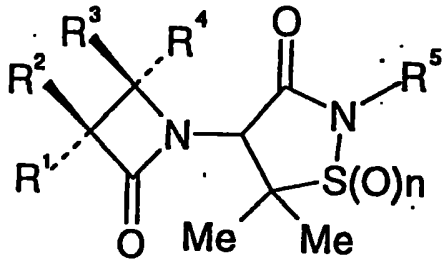
Príklad 13

4R a 4S izoméry 1-((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-1, 1, 3-trioxo--izotiazolidín-4-yl)-3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-onu

Pôsobením kyseliny m-chlórperbenzoovej na (4S)-1--((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-1,3- dioxo-izotiazolidín-4-yl)-3,3--dibróm-4-chlór-azetidín-2-on v metylénchloride ako v príklade 9 a po chrómatografii na kolóne naplnenej silikagélom s elúciou zmesi toluén-etylacetát bola získaná zmes (4R)-1--((4S)-2-benzyl-5,5-dimetyl-1, 1, 3-trioxo-izotiazolidín-4-yl)--3,3-dibróm-4-chlór-azetidín-2-onu a (4S)-1-((4S)-2-benzyl--5,5- dimetyl-1, 1, 3- trioxo- izotiazolidín-4-yl)-3,3- dibróm-4--chlór-azetidín-2-onu v približne rovnakých množstvách.

Patentové nároky

1. 1-izotiazolidinové deriváty azetidín-2-onu všeobecného vzorca na obr. 1,



obr. 1

kde
R^1 predstavuje vodík alebo atóm halogénu,
R^2 predstavuje vodík, atóm halogénu alebo ftalimidovú skupinu,
R^3 predstavuje vodík alebo atóm halogénu,
R^4 predstavuje vodík alebo atóm halogénu,
R^5 predstavuje atóm vodíka, nižší lineárny alebo rozvetvený alkyl, aryl alebo aralkyl, alebo zvyšok, ktorý obsahuje heterocyklus, ktorý má 5 alebo 6 členov s jedným alebo viacerými heteroatómami, ktorými sú kyslík, dusík alebo síra ako napríklad izoxazolyl alebo pyrazolyl, a
n je 0, 1 alebo 2.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^3 je vodík, R^4 je chlór, R^5 je benzyl a n je 0.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^3 je chlór, R^4 je vodík, R^5 je benzyl a n je 0.

4. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^1 je vodík, R^2 je bróm, R^3 je chlór, R^4 je vodík, R^5 je benzyl a n je 0.

5. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^1 je bróm, R^2 je vodík, R^3 je chlór, R^4 je vodík, R^5 je benzyl a n je 0.

6. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^1 je bróm, R^2 je vodík, R^3 je chlór, R^4 je vodík, R^5 je benzyl a n je 1.

7. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^1 je bróm, R^2 je vodík, R^3 je chlór, R^4 je vodík, R^5 je benzyl a n je 2.

8. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^1 je bróm, R^2 je bróm, R^3 je chlór, R^4 je vodík, R^5 je benzyl a n je 0.

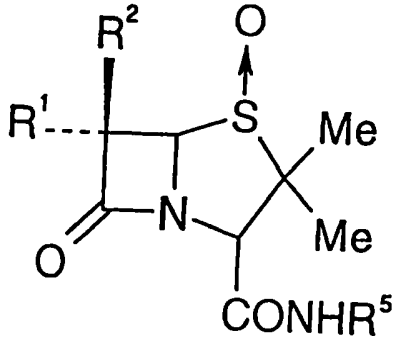
9. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^1 je chlór, R^2 je vodík, R^3 je chlór, R^4 je vodík, R^5 je benzyl a n je 0.

10. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^1 je bróm, R^2 je vodík, R^3 je chlór, R^4 je vodík, R^5 je 2-fenyl-pyrazol-3-yl a n je 0.

11. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^1 je bróm, R^2 je vodík, R^3 je chlór, R^4 je vodík, R^5 je metyl a n je 0.

12. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R^1 je vodík, R^2 je ftalimidová skupina, R^3 je chlór, R^4 je vodík, R^5 je benzyl a n je 0.

13. Spôsob prípravy 1-izotiazolidinových derivátov azetidín-2-onu všeobecného vzorca na obr. 1, kde zvyšky majú význam uvedený v nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že na amidy sulfoxidov penicilanovej kyseliny všeobecného vzorca na obr. 2,



obr. 2

kde
R^1 predstavuje vodík alebo atóm halogénu,
R^2 predstavuje vodík, atóm halogénu alebo ftalimidovú skupinu,
R^5 predstavuje atóm vodíka, nižší lineárny alebo rozvetvený alkyl, aryl alebo aralkyl alebo zvyšok, ktorý obsahuje heterocyklus, ktorý má 5 alebo 6 členov s jedným alebo viacerými heteroatómami, ktorými sú kyslík, dusík alebo síra ako napríklad izoxazolyl alebo parazolyl,
je pôsobené halogénačnými činidlami ako napríklad tionalchlorid, tionylbromid, sulfurylchlorid, halogénvodíky ako napríklad chlórovodík alebo brómovodík, za účelom otvorenia tiazolidinového kruhu zlúčeniny na obr. 2 a potom spätné intramolekulárne cykly počas vzniku izotiazolidinonového kruhu a súčasná halogánacia azetidinového kruhu, v bezvodovom aprotickom rozpúšťadle pri bežných reakčných podmienkach, reakčná zmes je upravená a produkty sú izolované všeobecne známymi metódami a, voliteľne je získaný azetidín-2-on všeobecného vzorca na obr. 1, kde zvyšky majú horeuvedený význam a n je 0, následne oxidovaný.

14. Použitie zlúčenín podľa nároku 1, ako nových betalaktámových analogov, ktoré majú možný antibakteriálny účinok.