(19) OFICIUL DE STAT
PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
București

ROMANIA

(11) Nr. brevet: 111848 B1
(51) Int.Cl.[6] C 07 D 513/04

(12) BREVET DE INVENȚIE

Hotarârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **93-01532**

(22) Data de depozit: **16.11.1993**

(30) Prioritate: **17.11.1992 HR P921292A**

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
28.02.1997 BOPI nr. **2/1997**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:
EP 0031509

(71) Solicitant: **PLIVA FARMACEUTSKA, KEMIJSKA, PREHRAMBENA I KOZMETICKA INDUSTRIJA, DIONICKO DRUSTVO , ZAGREB, HR**

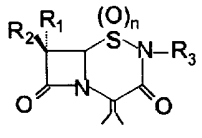
(73) Titular: **PLIVA FARMACEUTSKA, KEMIJSKA, PREHRAMBENA I KOZMETICKA INDUSTRIJA, DIONICKO DRUSTVO , ZAGREB, HR**

(72) Inventatori: **KOVACEVIC MICE, ZAGREB, HR; HERAK J. JURE, ZAGREB, HR; MANDIC ZORA, ZAGREB, HR; LUKIC IRENA, ZAGREB, HR; TOMIC MIRJANA, ZAGREB, HR; BRKIC ZINKA, ZAGREB, HR**

(74) Mandatar: **S.C. ROMINVENT S.A. BUCURESTI, RO**

(54) DERIVAȚI 5-TIA-1,4-DIAZABICICLO(4,2,0) OCTAN-3,8-DIOXO AI *BETA*-LACTAMEI ȘI PROCEDEU DE PREPARARE A ACESTORA

(57) **Rezumat:** Derivații 5-tia-1,4- diazobiciclo(4,2,0)-octan-3,8-di-oxo ai *beta*-lactamei au formula generală I :



(I)

în care R_1 este hidrogen sau halogen, R_2 este hidrogen, halogen, amino, $PhCH_2CONH$, $PhOCH_2CONH$, ftalimido, O-MeNHCO-C_6H_4-CONH, izoxazolil-carboxamido, R_3 este hidrogen, alchil, benzil, izoxazolil sau pirazolil și n poate fi 1 sau 2. Invenția se referă și la procedeul pentru obținerea acestor compuși.

Revendicări: 10

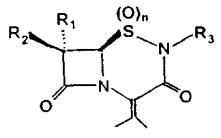
RO 111848 B1

Prezenta invenție se referă la:5-tia-1,4-diazobicicle(4,2,0)-octan-3,8-diozo-5-oxizi și 5-tia-1,4-diazabiciclo-(4,2,0)octan-3,8-dioxo-5,5-dioxizi, la procedee pentru prepararea acestora, precum și la utilizarea acestor compuși ca substanțe active pentru antimercsabană. Acești compuși sunt noi analogi de *beta*-lactamă ai structurii biciclice formate de inelul *beta*-lactamic și inelul tiadiazinic.

Se cunosc analogi 5-tia-1,4-diazobicicle(4,2,0)octan-8-oxo ai *beta*-lactamei, adică, 2-azacefen [Tetrahedron 46 (1990) 3973-3980; **EP 31509** (1979); **JP 5901491** (1984)]. Compușii menționați sunt obținți prin transformări chimice ale inelului tiazolidinei din penicilina naturală sau prin transformări chimice ale intermediarilor, cunoscuți, de *beta*-lactamă, precum este acidul 6-aminopenicilanic.

De asemenea, se cunosc compuși 3-azacefem [Spec.Pub.R.C.S. Nr. 38(1981), 97-108], care de asemenea sunt obinuți de la penicilină prin intermediul tiazolină-azetidinonă. De asemenea sunt obținuți analogi 4-tia-1,5-diazabiciclo(4,2,0)-octan-8-oxo ai *beta*-lactamei, cum este 1-aza-2-tiacefem [*J.C.S. Chem. Commun* (1974) 868; *J.Chem. Soc. Perkin trans* 1 (1975), 1208], precum 1-carba-2-azacefem (Can. J. Chem. 55 (1977) 2719) și diferiți alți analogi biciclici ai *beta*-lactamei.

Un alt obiect al invenției îl constituie derivați de 5-tia-1,4-diazobicicle (4,2,0) octan-3,8-diozo-5-oxizi și 5-tia-1,4-diazabiciclo-(4,2,0)octan-3,8-dioxo. ai *beta*-lactamă cu formula generală I:



(I)

în care R_1 este hidrogen sau halogen; R_2 este hidrogen, halogen, amină, $PhCH_2COHN$, $PhOCH_2CONH$, ftalimidă, *o*-$MeNHCO\text{-}C_6H_4COHN$, izoxazolilcaarboxamidă; R_3 este hidrogen, alchil, benzil, izoxazol, sau pirazol; *n* poate fi 1 sau 2.

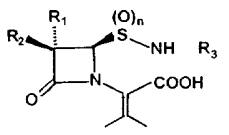
Compuși preferați conform invenției sunt cei în care R_1 este hidrogen ; R_2 este $PhCH_2COHN$,; R_3 este $PhCH_2$l; și *n* este 2, sau R_1 este hidrogen, R_2 este $PhCH_2CONH$, R_3 este 5-metil-izoxazol-3-il și *n* este 2.

Alți compuși preferați sunt cei în care R_1 este hidrogen, R_2 este $PhCH_2CONH$, R_3 este metil și *n* este 2 sau R_1 este hidrogen, R_2 este ftalimidă, R_3 este 5-metil-izoxazol-3-il și *n* este 2.

De asemenea compușii preferați conform invenției sunt cei în care R_1 este hidrogen, R_2 este hidrogen, R_3 este $PhCH_2$ și *n* este 2 sau R_1 este hidrogen, R_2 este hidrogen, R_3 este 5-metil-izoxazol-3-il și *n* este 2.

Deosebil de preferați sunt compușii în care R_1 este brom, R_2 este brom, R_3 este hidrogen și *n* este 2;. și R_1 este hidrogen, R_2 este $PhOCH_2CONH$, R_3 este 5-metil-izoxazol-3-il și *n* este 2. De asemenea, sunt preferați compuși în care R_1 este hidrogen, R_2 este 3-(0-clorfenil)-5-metil-izoxazol-4-il, R_3 este 5-metil-izoxazol-3-il și *n* este 2, sau R_1 este hidrogen, R_2 este hidrogen, R_3 este $PhCH_2$ și *n* este 1.

Un alt obiect al invenției îl constituie un procedeu pentru prepararea derivaților de 5-tia-1,4-diazobiciclo(4.2.0)octan-3,8-dioxo-*beta*-lactama cu formula generală I, în care radicalii au aceleași semnificații ca mai sus, prin ciclizarea intramoleculară a grupărilor funcționale în poziția N_1- și C_2 a aminosulfonil 4-oxo-azetidinei și respectiv a aminosulfinil 4-oxo-azetidinei, cu formula generală II:



(II)

în care R_1, R_2, R_3 și *n* au semnificațiile menționate mai sus, prin tratarea cu diciclohexilcarbodiimide sau clorură de tionil sau cloroformiat de etil sau anhidridă acetică sau triclorură de aluminiu, când grupa carboxilică a compusului II este transformată într-un ester activ sau clorură acidă sau anhidridă mixtă, în care sunt ciclizate intermolecular, *in situ*, într-un solvent aprotic arbanic sau sunt izolate și apoi ciclizate în condiții convenționale de reacție, după care urmează tratarea amestecului de reacție și izolarea

produșilor, prin cristalizare sau cromatografie pe silicagel.

Invenția prezintă avantaje prin aceea că realizează noi compuși care pot fi utilizați în terapia antimicrobiană.

Se dau în continuare exemple de realizare a invenției :

Exemplul 1. *Prepararea (6R,7R)-5-tia-1,4-diazabiciclo(4.2.0)-octan-2-izopropiliden-4-benzil-7-fenil-acetamido-3,8-dioxo-5,5-dioxidului.*

350 mg,0,74 mmoli, de (2R,3R)1(1 -carboxilic-2 -metil-propil-1 -enil)-2-benzilaminosulfonil-3-fenilacetamido-4-oxo-azetid ină) au fost dizolvate în 10 ml de clorură de metilen, apoi s-a adăugat o soluție de 185 mg, 0,90 mmoli, de diciclohexilcarbodiimidă în 10 ml clorură de metilen, și s-au agitat 1 h la temperatura camerei.

Precipitatul obținut a fost filtrat și filtratul lichidului mumă a fost spălat cu o soluție apoasă saturată, de bicarbonat de sodiu. Partea organică a fost spălată cu apă, uscată pe sulfat de sodiu și apoi este filtrată și evaporată în vid. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel sub eluare cu un amestec de solvenți, clorură de metilen/acetat de etil, 9:1. S-au obținut 314 mg, 93,2 %, produs cu punct de topire 176-178 °C; Rf -0,61, CH_2Cl_2:EtOAc , 9:1.; IR(KBr):3290m, 3040w, 2960w, 1795s, 1695m, 1670s, 1620w, 1530m, 1505w, 1460w, 1435w, 1363s, 1350m, 1240w, 1170s, 1120w, 1035w, 1005w, 880w, 755w, 700m cm-1; 300MHz 1H RMN,($CDCl_3$) 2,03 și 2,32 (6H, 2s, CMe_2); 3,65 (2H, bs, CH_2CO); 4,91 și 4,98 (2H, ABq, J 15,2 Hz, NCH_2); 4,98 (1H, d, J 4,3 Hz, C_6H), 6,16 (1H, dd, J 4,3 in 10 Hz, C_7H); 6,64 (1H, d, J 10 Hz, CONH); 7,26-7,42 (10 H, m, 2 C6H5) ppm;m/e 453 (M+1); Analiza pentru $C_{23}H_{23}N_{30}S_5$ (453,51); Calculat: C 60,91; H 5,11; N 9,26; S 7,07 %; Găsit: C 61,04; H 5,31; N 9,15; S 7,55 %.

Exemplul 2. *Prepararea (6R,7R)-5-tia-1,4-diazabiciclo(4.2.0)-octan-2-izopropiliden-4-(5'-metil-izoxazol-3'-il)-7-fenilacetamido-3,8-dioxo-5,5-dioxidului*

300 mg, 0,65 mmoli, de (2R,3R)1(1'-carboxil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-((5'-metil-izoxa zol-3'-il)-aminosulfonil)-3-fenil-acetamido-4-oxo-azetidină au fost dizolvate în 10 ml clorură de metilen și au fost supuse reacției cu diciclohexilcarbodiimidă, în mod analog cu procedeul descris mai sus. Au fost obținute 170 mg, 58,5 %, de produs cu punct de topire 180 °C; Rf: 0,53 (CH_2Cl_2: EtOAc = 4:1). IR(KBr): 3300m, 3030w, 2960x, 1790s, 1715s, 1670s, 1610m, 1520m, 1500w, 1450-1430bw, 1420w, 1380s, 1360m, 1265w, 1250m, 1220w, 1200w, 1170s, 1135w, 1100w, 1065w, 1020w, 9975w,925w, 890w, 795w, 770w cm-1; 300 MHz 1H RMN ($CDCl_3$) :2,09 și 2,33 (6H, 2s, CMe_2); 2,48 (3H, s, Me-izoxazol); 3,64 (2H, bs, CH_2CO); 5,28 (1H, d, J 4,3 Hz, C_6H); 6,10 (1H, s, CH-izoxazol); 6,27 (1H, dd, J 4,3 și 10 Hz, C_7H; 6,75 (1H, d, J 10 Hz, CONH); 7,22-7,37 (5H, m, C_6H_5) ppm.

Exemplul 3.*Prepararea (6R,7R)-5-tia-1,4-diazabiciclo(4.2.0)-octan-2-izopropiliden-4-metil-fenil-acetamido-3,8-dioxo-5,5-dioxidului*

310 mg, 0,78 mmoli, de (2R, 3R) 1 (1'-carboxil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-metilamino-sulfonil)-3-fenil-acetamido-4-oxo-azetidină au fost dizolvate în clorură de metilen și supuse reacției cu diciclohexail-carbodiimidă în mod analog cu procedeul anterior, în exemplul 1. Au fost obținute 225 mg, 59,6 %, pudră albă; Rf=0,67 (CH_2Cl_2:EtOAc =4:1); IR(KBr): 3310m, 3040w, 2960w, 1785s 1700s, 1660s, 1620m, 1520s, 1500m, 1445w, 1360s, 1270m, 1240m, 1210w, 1160s, 1120w, 1075w, 1005m, 990m, 930w, 890m, 855w, 825w, 780w, 755w, 735w, 700m, 675m cm^{-1}; 300 MHz ^1H RMN ($CDCl_3$); : 2,04 și 2,34 (6H, 2s, CMe_2); 3,19 (3H, s, NMe); 3,65 (2H, bs, CH_2CO); 4,97 (1H, d, J=4,3 Hz, C_6H); 6,19 (1H, dd, J=4,3 și 10,4 Hz, C_7H); 6,72 (1H, d, J=10,4 Hz, CONH); 7,25-7,39 (5H, m, C_6H_5) ppm; m/e 377 (M^+1).

Exemplul 4. *Prepararea (6R,7R)-5-tia-1,4-diazabiciclo(4.2.0)-octan-2-izopropiliden-4-(5'-metil-izoxazol-3'-il)-7-ftalimido-3,8-diox o-5,5-dioxidului*

240 mg, 0,5 mmoli, de (2R, 3R) 1 (1'-carboxil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'metil-izoxazol3'-il)-aminosulfonil]-3-ftalimido-4-oxo-azetidină au fost dizolvate în 5 ml tetrahidrofuran și au fost supus reacției cu diciclohexilcarbodiimidă în mod analog cu procedeul din exemplul 1. A fost obținut un produs sub formă de spumă, 137 mg, 60 %, care, cristalizat din metanol, are un punct de topire de 195-197 °C; Rf= 0,91 (CH_2Cl_2: MeOH = 9:1; IR (KBr): 1815s, 1790m, 1740vs, 1610m, 1430w, 1390s, 1370s, 1255w, 1215w, 1175s, 1110m, 1010w, 915w, 800w, 760w, 720m, 710m, 655m, cm $^{-1}$; 300 MHz ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 2,20 și 2,39 (6H, 2s, CMe_2); 2,46 (3H, s, Me-izoxazol); 5,41 (1H, d, J=4,4 Hz, C_6H); 6,01 (1H, d, J=4,4 Hr, C_7H); 6,27 (1H, s, CH-izoxazol); 7,68-7,92 (4H, m, Pht) ppm.

Exemplul 5. *Prepararea (6R,7R)-5-tia-1,4-diazabiciclo(4.2.0)-octan-2-izopropiliden-4-metil-7-o-metilamino-carbonilfenil-carboxamido-3,8-dioxo-5,5-dioxidului*

440 mg, 1 mmoli, de (2R, 3R) 1 (1'-carboxil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-metilaminosulfonil]-3-o-metilaminocarbonil-fenilcarboxamido-4-oxo-azetidină au fost dizolvate în 15 ml clorură de metilen sub adăugarea a 110 mg, 1,1 mmoli, declorformiat de etil au fost adăugați la amestecul de reacție sub agitare și apoi agitarea a fost continuată timp de 1 h la temperatura de -10 °C și 1,5 h la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost evaporat pentru uscare în vid. Reziduul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel, eluând cu amestec de solvent clorură de metilen/metanol, 19:1. Au fost obținute 367 mg, 87,4 % de produs sub formă de spumă, care, cristalizat din metanol, are un punct de topire de 212-214 °C; Rf=0,67 (CH_2Cl_2:MeOH= 9:1; IR (HBr): 3310vs, 1795vs, 1690s, 1670s, 1540sh, 1520s, 1370s, 1330m, 1250m, 1165s, 1000m, 910m, 785w, 760m cm^{-1}; 300 MHz ^{1}H RMN ($CDCl_3$) : 2,09 și 2,37 (6H, 2s, CMe_3); 3,02 (3H, d, J=4,9 Hz, CONMe); 3,24 (3H, s, SO_2NMe); 5,13 (1H, d, J=4,3 Hz, C_6H); 6,22 (1H, b, CONH); 6,33 (1H, dd, J=4,3 și 9,6 Hz, C_7H); 7,48-7,68 (4H, m, C_6H_4); 7,77 (1H, d, J=9,6 Hz, CONH) ppm; m/e 420 (M+).

Exemplul 6. *Prepararea (5R,6R)-5-tia-1,4-diazabiciclo(4.2.0)-octan-2-izopropiliden-4-benzil-3,8-dioxo-5,5-dioxidului*

970 mg, 3 mmoli, de amestec epimeric de (2R) 1(1'-carboxil-2'-metil-prop.-1'-enil)-2-benzilaminosulfinil-4-oxo-azetidină având valoarea Rf-ului de 0,24 și 0,30, EtOH:MeOH = 3:1, obținut de la esterii benzilici corespunzători printr-o reacție cu clorură de aluminiu, în concordanță cu procedeul descris în exemplul 10 din cererea de brevet german **P 4230053**,3 (Sept. 1992), a fost dizolvat în clorură de metilen și răcit la -10 °C. La această soluție au fost adăugate 333 mg, 9,3 mmoli, de trietilamină și o soluție de 651 mg, 6 mmoli, cloroformiat de etil în 5 ml de clorură de metilen. Adăugarea a fost făcută picătură cu picătură și a fost agitată timp de 1h la -10 °C. Amestecul de reacție a fost spălat cu 20 ml apă rece, apoi în acid clorhidric 1N și din nou cu apă rece. Extractul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și evaporat pentru uscare în vid. Au fost obținute 1068 mg, 90 %, de amestec de anhidride mixte epimerice cu valoarea Rf-ului de 0,32 și 0,43, CH_2Cl_2:EtOAc =2:1. 790 mg, 2 mmoli, epimer care are valoarea Rf de 0,43 IR,film: 3210w, 2980w, 1800vs, 1775vs, 1620w, 1360s, 1240m, 1150vs, 1020s, 980m cm^{-1}; 300 MHz ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 1,37 (3H, t, J=7,1 Hz, Me); 2,16 și 2,28 (6H, 2s, CMe_2); 3,08 (1H, dd, J=2,5 și 15,6 Hz, C_3H); 3,26 (1H, dd, J=5,5 și 15,6 Hz, C_3H); 4,15 (1H, 2d, J=5,0 și 6,1 Hz, NH); 4,28 și 4,35 (2H, 2dd, J=5,0, 6,1 și 14,1 Hz, CH_2Ph); 4,34 (2H, q, J=7,1 Hz, CH_2); 4,87 (1H, 2d, J=2,2 și 5,5, Hz,C_2H); 7,28-7,35 (5H, m, C_6H_5) ppm a fost dizolvat în 20 ml clorură de metilen uscată și s-au adăugat la temperatura camerei 222 mg, 2,2 mmoli, trietilamină în 5 ml clorurăde metilen, picătură cu picătură. După agitare la temperatura camerei tinp de 1 h, amestecul reacției a fost spălat cu 20 ml acid clorhidric 1N și apă. Amestecul a fost apoi uscat pe sulfat de sodiu și a fost

evaporat la sec. Au fost obținute 500 mg de produs maro-închis, care au fost trecuți printr-o coloană de silicagel, eluând cu amestec de clorură de metilen/acetat de etil . A fost obținut un produs cristalin, 225 mg 37 %, cu punct de topire 164-166 °C; Rf 0,70, CH_2Cl_2:EtOAc=2:1; IR film: 1775vs; 1670s; 1610m; 1390m; 1355s; 1270m; 1230s; 1140m; 1080s; 1020m cm^{-1}.; 300 MHz ^1H RMN ($CDCl_3$) : 2,08 și 2,30 (6H, 2s, CMe_2); 3,20 (1H, dd, J=1,0 și 15,3 Hz, C_7H); 4,65 și 5,21 (2H, 2d, J=15,0 Hz, CH_2Ph); 4,78 (1H, dd, J=1,0 și 4,3 Hz; C_6); 7,33 (5H, s, C_6H_5) ppm.

Exemplul 7. *Prepararea (5R,6R)-5-tia-1,4-diazabiciclo(4.2.0)-octan-2-iropropiliden-4-benzil-3,8-dioxo-5,5-dioxidului*

Epimerul anhidridei mixte din exemplul 6, care are valoarea Rf-ului de 0,32 IR film; 3215w, 2990w,1800vs, 1780vs, 1620w, 1360s, 1250m, 1150vs, 1060s, 1025s, 985 cm^{-1}; 300 MHz ^1H RMN ($CDCL_3$): 1,36 (3H, t, J=7,1 Hz, Me); 2,00 și 2,27 (6H, 2s,CMe_2); 3,24 (1H, dd, J=5,2 și 15,4 Hz C_3H); 3,43 (1H, dd, J=2,2 și 2d, J=5,7 și 6,o Hz,NH); 4,34 (2H, g, J=7,1 Hz, CH_2); 4,87 (1H, 2d, J=2,2 și 5,2 Hz, C_2H), 7,26-7,35 (5H, m, C_6H_5) ppm, a fost supus reacției și tratat așa cum s-a descris în exemplul 6. A fost obținut numai produsul cu Rf=0,65 (CH_2Cl_2:EtOAc = 2:1) Ir film: 1780vs, 1675s, 1610m, 1380m, 1355s, 1275m, 1230s, 1140m, 1080s, 1020m cm^{-1}; 300 MHz ^1H RMN ($CDCl_3$); :2,06 și 2,33 (6H, 2s, CMe_2); 2,92 (1H, dd, J=2,5 și 16,5 Hz, C_7H); 3,50 (1H, dd, J=5,0 și 16,5 Hz, C_7H); 4,35 și 5,30 (2H, 2d, J=15,0 Hz, CH_2Ph); 4,65 (1H, dd, J=2,5 și 5,2 Hz, C_6H); 7,32 (5H, s, $C6_H5$) ppm.

Exemplul 8. *Prepararare (6R)-5-tia-1,4-diazabiciclo(4.2.0)-octan-2-izo propiliden-4-benzil-3,8-dioxo-5,5-dioxidului*

a) 338 mg, 1 mmoli (2R) 1 (1'-carboxil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-benzilamino-sulfonil-4 -oxo-azetidina a fost dizolvată în 3 ml clorură de tionil și agitată la temperatura camerei timp de 2 oh. Excesul de clorură de tionil a fost evaporat într-o pompă de vid cu apă. Reziduul uscat a fost dizolvat în 10 ml clorură de metilen, a fost agitat încă 30 min și a fost spălat cu apă și cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu. A fost apoi uscat peste sulfat de sodiu și evaporată până la un reziduu uscat. Cristalizarea din etanol 96 % a condus la obținerea a 183 mg, 57 %, din produs cu punctul de topire 160-162 °C; Rf 0,80 (C_6H6:EtOAc = 3:1); IR (KBr): 1780vs, 1700s, 1620m, 1360s,1340vs, 1270m, 1230s, 1215s, 1165vs cm^{-1}; 300 MHz ^1H RMN ($CDCl_3$): 2,07 și 2,32 (6H,2s, CMe_2); 3,52 (1H, dd, J=2,2 și 15,2 Hz, C_7H); 3,58 (1H, dd, J=4,8 și 15,2 Hz, C_7H); 4,86 (1H, 2d, J=2,2 și 4,8 Hz, C_6H); 4,99 (2H, s,CH_2Ph); 7,30-7,48 (5H, m, C_6H_5) ppm. m/e 320 (M^+).

b) Același produs a fost obținut p ? mmoli (2R) 1 (1'-carboxil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-benzilamino-sulfonil-4-oxo-azetidinei în anhidridă acetică. După îndepărtarea azeotropică cu benzen a excesului de anhidridă acetică, reziduul a fost tratat ca la punctul (a).

c) Acelaș produs a fost obținut prin oxidare sau (5S, 6R) rea (6R)-5-tia-1,4-diazabiciclo(4.2.0)-octan-2-izopropiliden-4-benzil-3,8-dioxo–5-oxidului sau unui amestec al acestora cu oxidanți ca de exemplu permanganat de potasiu, apă oxigenată sau acid m-clor -perbenzoic.

Exemplul 9.*Prepararea (6R)-5-tia-1,4-diazabiciclo-(4.2.0)- octan- 2-izo-propilic-4-(5,-metil-izoxazol-3,-il)-3,8-dioxo-5,5-dioxid*

329mg,1mmol,(2R)-1-(1,-carboxil-2,-metil-prop-1,- enil)-2-[(5'-metil-izoxazol-3,-il) aminosulfonil]-4-oxo-azetidina a fost dizolvată în 3 ml clorura de tionil și tratată ca în exemplul (8a). S-au obținut 112 mg, 36 % de produs cu un punct de topire 170-175 °C; Rf 0,65, C_6H_6:EtOAc= 3:1; IR (KBr): 1800vs, 1715s, 1610s, 1360vs, 1260m, 1210m, 1180vs, 1100 cm^{-1}; 300 MHr ^1H RMN ($CDCl_3$): 2,15 si 2,35 (6H, 2s, CMe_2); 2,50 (3H, s, Me-izoxazol); 3,59 (1H, dd, J=2,5 si 15,9 Hz ___C_7H); 3,73 (1H, dd, J=4,5 si 15,9bHz, ___C_7H); 5,15 (1H, 2d, J=2,5 si 4,5 Hz, C_6H); 6,17 (1H, s, H-izoxazol) ppm. m/e 311 (M^+).

Exemplul 10. *Prepararea (6R)-5-tia-1,4-diazabiciclo-[4.2.0]-octan-2-izopropiliden-7,7-dibrom-3,8-dioxo-5,5-dioxidului*

La o suspensie de 400 mg, 3 mmoli, triclorura de aluminiu în 15 ml clorura de metilen la 0 °C s-a adăugat o soluție de 577 mg, 1 mmol, (2R)1-(1'-benziloxicarbonil-2,-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metil-izoxazol-3'-il)aminosulfonil]-3,5-dibromo-4-oxo-azetidina în 15 ml clorură de metilen și apoi s-au daugat 648 mg, 6 mmoli anisol, după care amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de o jumatate de oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu acid clorhidric diluat și apoi a fost diluat cu o soluție apoasă de bicarbonat de sodiu de concentrație 5 %. Extractul apos a fost acidulat cu acid clorhidric și a fost extras cu acetat de etil. Extractul organic a fost spălat cu apă, uscat cu sulfat de sodiu și evaporat. S-au obținut 323 mg, 83,3 % dintr-un produs cristalin cu punct de topire 108-110 °C; Rf 0,53 (EtOAc:NaOH= 3:1); IR film: 1805vs; 1705s; 1630m; 1380m; 1285m; 1130m; 820s cm^{-1}; 300MHz ^{1}R RMN ($CDCL_3$): 2,05 și 2,37 (6H, 2s, CMe_2); 3,28 și 3,26 (1H, 2s, NH); 6,27 (1H, s, C_6H) ppm.

Exemplul 11. *Prepararea (6R,7R)-5-tia-1,4-diazabiciclo-[4.2.0]-octan-2-izopropiliden-4-(5'-metil-izoxazol-3'-il)-7-fenoxiacetamido- 3,8-dioxo-5,5-dioxidului*

146 mg, 0,3 mmoli, (2R,3R)-1-(1'-carboxil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metil-izoxazol-3'-il]-3-fenoxiacetamido-4-oxo-azetidină au fost dizolvată în 5 ml clorură de metilen, adăugând 34 mg, 0,34 mmoli, trietilamină. La soluție s-a adăugat 37 mg, 0,34 mmoli, etilcloro-formiat, la temperatura de -10 °C, iar amestecul de reacție a fost tratat ca în exemplul (5). S-au obținut 94 mg, 67,3 % de produs care cristalizează prin adiție de metanol; punct de topire 138-139 °C; Rf 0,60 (CH_2Cl_2:EtOAc= 5,3); IR (KBr): 3450w, 1810m, 1715s, 1610m, 1535m, 1495m, 1430m, 1380m, 1370m, 1230m, 1170s cm^{-1}; 300 MHz ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 2,15 și 2,38 (6H, 2s, CMe_2); 2,50 (3H, s, Me-izoxazol); 4,55 și 4,59 (2H,ABq, J=15,3 Hz, OCH_2); 5,43 (1H, d, H 4,5 Hz, C_6H); 6,14 (1H, s, CH-izoxazol); 6,34 (1H, dd, J=4,5 și 10,5 Hz, C_7H); 6,91-7,34 (5H, m, OC_6H_5); 7,96 (1H, d, J=10,5 Hz, CONH) ppm.

Exemplul 12. *Prepararea (6R,7R)-5-tia-1,4-diazabiciclo-[4.2.0]- octan-2-izopropiliden-4-(5'-metil-izoxazol-3'-il)-7- 3'-(C-clorfernil)-5'-metil-izoxazol-4'-il-cetamido-3,8-dioxo-5,5-dioxidului*

La o soluție de 4,76 g, 10 mmoli, cloxacilină de sodiu în 300 ml dimetilformamidă, s-a adăugat 1,37 ml, 10 mmoli, *alfa*-brom-*m*-xilen la temperatura camerei, sub agitare. Amestecul de reacție a fost încălzit la 65 °C și a fost agitat timp de 7 h. După răcire la temperatura camerei, soluția s-a adăugat, picătură cu picătură, peste 500 ml gheață și, s-a agitat timp de 30 min. Soluția apoasă a fost extrasă cu 2 x 500 ml diclormetan. Extractele organice au fost colectate și evaporate sub presiune redusă până la obținerea unui lichid galben-viu. În urma cromatografierii produsului brut, 520 mg, pe coloană de silicagel și după eluare cu amestec de benzen/acetat de etil drept eluant, s-au obținut 265 mg, 51 % ester *m*-metil benzilic al 6-(3'-O-clorfenil-5'-metil-izoxazol-4'-il)-carboxamido-penicilinatului; Rf 0,50 benzen:acetat de etil, 5:1; IR film: 3395m, 1785vs,1740s, 1670vs, 1605s, 1500s, 1390m, 1295m, 1260m, 1205s,1185s,1045s, 970m, 770s, 755vs, 735w cm^{-1}; 90 MHz ^{1}H RMN (DMSO-d_6): 1,48 și 1,62 (6H, 2s, CMe_2); 2,44 și 2,78 (6H, 2s, Me-Ph și Me-izoxazol); 4,53 (1H, s, C_3H); 5,28 (2H, s, CH_2-Ph); 5,58-5,80 (2H, m, C_5H); 7,12-7,41 (8H, 2m, 2 C_6H_4); 8,39 (1H, d, J=2,9 Hz) ppm.

Esterul penicilinei obținut 4,055 g, 7,5 mmoli, a fost dizolvat în 12 ml acid acetic glacial și s-a adăugat la soluție de 1,0 ml, 8,25 mmoli apă oxigenată. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 17 h la temperatura camerei și apoi s-a adăugat, picătură cu picătură, peste 400 ml gheață. Suspensia a fost agitată timp de aprope 3 h, apoi a fost filtrată, apălată cu apă și uscată în aer. S-au obținut 2,43 g , 58,3 % ester *m*-metil

benilic al (5R,6R)-6-(3'-O-clorfenil-5'-metil-izoxazol-4'-il)-carboxamido-penicilat sulfoxidului de puritate cromatografică. Pentru analize produsul a fost recristalizat din acetat de etil, punct de topire 128-129 °C; Rf 0,7, benzen:acetat de etil, 1:1; IR (CH_2Cl_2): 3360m, 1785vs, 1740-1720vs, 1655s, 1590s, 1490s, 1365m, 1200m, 1035m cm^{-1}; 90 MHz ^1H RMN ($CDCL_3$): 1,04 și 1,56 (6H, 2s, CMe_2); 2,35 și 2,73 (6H, 2s, Me-Ph și Me-izoxazol); 4,53 (1H, s, C_3H); 4,95 (1H, d, J=4,7 Hz, C_5H); 5,16 (2H, 2d, J=2,3 și 15,6 Hz, C_2H-Ph); 6,11 (1H, dd, J=4,7 și 10,4 Hz, C_6H); 6,91 (1H, d, J=10,4 Hz, NH); 7,17-7,34 (4H, m, C_6H_4) și 7,39-7,55 (4H, m C_6H_4-Cl) ppm. Analize= Găsit: C 58,64 %, H 4,98 %, Cl 6,55 %, N 7,38 %, S 5,5 %; calculat: C 58,32 %, H 4,71 %, Cl 6,38 %, N 7,56 %, S 5,77 %.

Sulfoxidul obținit a fost supus unei reacții cu 0,53 g 3,9 mmoli, N-clor-succinamidă în 180 ml toluen uscat, In prezență de 1,22 g, 21,6 mmoli, oxid de calciu. Suspensia a fost încălzită la temperatura de fierbere sub un curent de azot timp de 90 min, apoi a fost răcită la 15 °C și s-a adăugat 1,06 g, 10,8 mmoli, 3-amino-5-metil-izoxazol. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 h după care a fost filtrat. Filtratul a fost extras cu 3 x 50 ml apă, partea organică a fost uscată pe sulfat de sodiu a fost filtrată și evaporată sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în 20 ml clorură de metilen și a fost agitat cu 0,48 ml trietilamină timp de 2 h la temperatura camerei. A fost extras cu 5 ml acid clorhidric 10,1N, apoi cu 10 ml apă, iar extractul organic a fost uscat pr sulfat de sodiu și evaporat în vacuum.

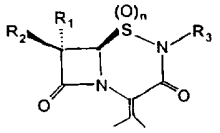
În urma cromatografierii pe coloană de silicagel Si eluare cu amestec de solvenți de clorură de metilen/acetat de etil, s-au obținut 1,24 g, 55,6 %, de (2R,3R)-1-(1'-m-metilbenziloxicarbonil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metil-izoxazol-3'-il)aminosulfinil]-3-[(3'-O-clorfenil-5'-metil-izoxazol-4-il)-carboxamido]-4-oxo-azetidină, Rf 0,21, CH_2:EtOAc = 4:1, cu punct de topire 94-96 °C; 90 MHz ^1H RMN ($CDCl_3$): 1,95 și 2,22 (6H, 2s, CMe_2); 2,33 și 2,35 (6H, 2s, 2Me-izoxazol); 2,77 (3H, s, Me-Ph); 4,96 (1H, d, J=4,5 Hz, C_2H); 5,13 (2H, bs, OCH_2); 5,61 (1H, dd, J=4,5 și 8,5 Hz, C_3H); 5,72 (1H, s, CH-izoxazol); 6,69 (1H, d, J=8,5 Hz, CONH); 7,04-7,55 (8H, m, 2 C_6H_4) ppm.

Oxidarea cu apă oxigenată în clorură de metilen a condus la obținerea (2R,3R)-1-(1'-m-metilbenziloxicarbonil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metil-izoxazol-3'-il)aminosulfinil]-3-[(3'-O-clorfenil-5'-metil-izoxazol-4-il)-carboxamido]-4-oxo-azetidinei cu un randament de 85,8 %, Rf 0,55, CH_2Cl_2:Me-OH = 10:1; IR film: 3410w, 3160w, 3070w, 1795vs, 1735w, 1685bs, 1620s, 1640m, 1580bs, 1420w, 1300m, 1270m, 1220m, 1170m, 1120m, 1060m, 770m, 740m cm^{-1}; 300 MHz ^1H RMN ($CDCl_3$): 1,84 și 2,11 (6H, 2s, CMe_2); 2,26 Si 2,33 (6H, 2s, 2 M3-izoxazol); 2,72 (3H, s, CH_3-Ph); 5,01 (2H, bs, OCH_2); 5,36 (1H, d, J=5,0 Hz, C_2H); 5,71-5,92 (2H, m, C_3H și CH-izoxazol); 6,41, d, J=10 Hz, CONH); 7,01-7,62 (8H, m, 2 C_6H_4) ppm. Sulfonamida obținută, 0,549 g, 0,82 mmoli, a fost apoi dizolvatA în 55 ml metanol și a fost hidrogenată timp de 5 h la presinnea de 4,5 bari utilizând 250 mg Pd 10 % pe carbon. Amestecul de reacție a fost filtrat, iar lichidele mună au fost evacuate în vacuum. Reziduul a fost dizolvat în 20 ml clorură de metilen și 20 ml apă, iar *p*H-ul a fost ajustat la 8,5 prin adaos de bicarbonat de sodiu. Extractul apos a fost separat, amestecată cu clorură de metilen, proaspătă s-a adiționat apoi o nouă cantitate de 15 ml clorură de metilen iar *p*H-ul a fost ajustat la 2,2 prin adăugare de acid clorhidric. Extractul organic a fost separat, uscat cu sulfat de sodiu, filtrat și evaporat în vacuum. S-au obținut 0,121 g 26,1 %, din (2R,3R)-1-(1'-carbonil-2'-metil-prop-1'-enil)-2-[(5'-metil-izoxazol-3'-il)aminosulfinil]-3-[(3'-O-clorfenil-5'-metil-izoxazol-4-il)-acetamido]-4-oxo-azetidină, Rf 0,79, EtOAc:HOAc:H_2O = 6:1:1, IR (KBr): 3460-3380bs, 1785vs, 1725m, 1610vs, 1560m, 1505vs, 1460vs, 1390m, 1200m, 1160s, 1050vw, 986w, 705m cm^{-1}. La o solude 330 mg, 0,58 mmoli,

din acidul obținut în 6 ml clorură de metilen și 65 mg, 0,64 mmoli, răcit la -10 °C, s-a adăugat sub agitare 69 mg, 0,64 mmoli etil clorformiat. Amestecul de reacție obținut a fost agitat timp de o oră la -1o °C și apoi pentru 2 h la temperatura camerei, după care a fost amestecat cu 1 x 6 ml apă. Stratul organic a fost uscat cu sulfat de magneziu, filtrat și evaporat sub presiune scăzută până la un rezidiuu uscat. Produsul a fost cromatografiat pe o coloană de silicagel cu un amestec de solvenți, clorură de metilen/acetat de etil. S-au obținut 74 mg, 23 %; Rf 0,64, CH_2Cl_2:EtOAc = 4:1; IR film:3410w, 1795vs, 1720s, 1690s, 1590s, 1520s, 1435m, 1370vs, 1300w, 1275m, 1225s, 1165s cm^{-1}; 300 MHz ^1H RMN ($CDCl_3$): 2,10 și 2,35 (6H, 2s, CMe_2); 2,49 (3H, s, Me-izoxazol); 2,74 (3H, s, Me-izoxazol); 5,28 (1H, d, J=4,2 Hz, C_6H) 6,07 (1H, s, CH-izoxazol); 6,35 (1H, dd, J=4,2 și 9,6 Hz, C_7H); 6,65 (1H, d, J=9,6 Hz CONH); 7,5-7,6 (4H, m, C_6H_4) ppm.

Revendicări

1. Derivați 5-tia-1,4-diazabicicilo-4.2.0-octan-3,8-dioxo de *beta* -lactam, **caracterizați prin aceea că** prezintă structura chimică corespunzatoare formulei generale I:



(I)

în care R_1 este hidrogen sau halogen; R_2 este hidrogen, halogen, amino, $PhCH_2CONH$, $PhOCH_2CONH$, ftalimido, O-MeNHCO-C_6H_4-CONH, izoxazolil-carboxamido; R_3 este hidrogen, alchil, benzil, izoxazol sau pirazol și *n* poate fi 1 sau 2.

2. Derivați de 5-tia-1,4-diazabicicilo-4.2.0-octan-3,8-dioxo de *beta*-lactam, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, în formula generala I R_1 este hidrogen, R_2 este $PhCH_2CONH$, R_3 este $PhCH_2$ și *n* este 2, sau R_1 este hidrogen, R_2 este $PhCH_2CONH$, R_3 este 5-metil-izoxazol-3-il și *n* este 2.

3. Derivați de 5-tia-1,4-diazabicicilo-4.2.0-octan-3,8-dioxo de *beta*-lactam, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, în formula generala I R_1 este hidrogen, R_2 este $PhCH_2CONH$, R_3 este metil și *n* este 2, sau R_1 este hidrogen, R_2 este ftalimido, R_3 este 5-metil-izoxazol-3-il și *n* este 2.

4. Derivați de 5-tia-1,4-diazabicicilo-4.2.0-octan-3,8-dioxo de *beta*-lactam, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, în formula generala (I) R_1 este hidrogen, R_2 este O-MeNHCO-C_6H_4CONH, R_3 este metil și *n* este 2, sau R_1 este hidrogen, R_2 este hidrogen, R_3 este $PhCH_2$ si *n* este 2.

5. Derivați de 5-tia-1,4-diazabicicilo-4.2.0-octan-3,8-dioxo de *beta*-lactam, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, în formula generala I R_1 este hidrogen, R_2 este hidrogen, R_3 este 5-metil-izoxazol-3-il și *n* este 2, sau R_1 este brom, R_2 este brom, R_3 este hidrogen și *n* este 2.

6. Derivați de 5-tia-1,4-diazabicicilo-4.2.0-octan-3,8-dioxo de *beta*-lactam, conform revendicării 1, *caracterizați prin aceea că*,în formula generala (I) R_1 este hidrogen, R_2 este $PhOCH_2COHN$, R_3 este 5-metil-izoxazol-3-il și *n* este 2, sau R_1 este hidrogen, R_2 este 3-(O-clorofenil)-5-metil-izoxazol-4-il, R_3 este 5-metil-izoxazol-3-il și *n* este 2.

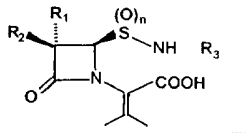
7. Derivați de 5-tia-1,4-diazabicicilo-4.2.0-octan-3,8-dioxo de *beta*-lactamă, conform revendicării 1, caracterizați prin aceea că în formula generala I R_1 este hidrogen, R_2 este hidrogen, R_3 este $PhCH_2$ și *n* este 1.

8. Derivați de 5-tia-1,4-diazabicicilo-4.2.0-octan-3,8-dioxo de *beta*-lactam, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** sunt utilizați ca intermediari în prepararea unor analogi de *beta*-lactamă cu potențial antimicrobian sau,

9. Derivați de 5-tia-1,4-diazabicicilo-4.2.0-octan-3,8-dioxo de *beta*-lactamă, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, sunt utilizați ca substanțe active în formulări farmaceutice pentru terapia

antimicrobiană.

10. Procedeu de preparare a derivaților de 5-tia-1,4-diazabiciclo-4.2.0-octan-3,8-dioxo de *beta*-lactam cu formula generala I **caracterizați prin aceea că** unor acizi 4-oxo-azetidin-2-sulfonic sau ale acizilor sulfinici cu formula generala II:



(II)

în care R_1, R_2 și R_3 au semnificațiile menționate mai sus, cu diciclohexilcarbodiimide sau clorura de tionil sau cloroformiat de etil sau anhidrida acetică sau triclorură de aluminiu, când grupa carboxilică a compusului II este transformată într-un ester activ sau clorură acidă sau anhidrida mixtă, care sunt ciclizate intramolecular, *in situ*, într-un solvent aprotic organic sau sunt izolate și apoi ciclizate în condiții convenabile de reacție, după care urmează tratarea amestecului de reacție și izolarea produșilor prin metode cunoscute, prin cristalizare sau prin cromatografiere pe coloana cu silicagel.

Președintele comisiei de invenții: **chim.Ștefan Rodica**
Examinator: **ing. Orășeanu Cornelia**

Grupa 12

Preț lei

Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci