

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 61307 B1

6(51) C 07 D 513/04



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 98222

(22) Заявено на 16.11.93

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 921292 (32) 17.11.92 (33)HR

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 2 на 28.02.95

(45) Отпечатано на 29.08.97

(46) Публикувано в бюлетин № 5
на 30.05.97

(56) Информационни източници:
EP 0031509
JR 59-01491
DE 4230053

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

Pliva Farmaceutska, Kemijska,
Prehrambena i Kozmeticka Industrija
Dionicko Drustvo, Zagreb (HR)

(72) Изобретател(и):

Mice Kovacevic
Jure J. Herak
Zora Mandic
Irena Lukic
Mirjana Tomic
Zinka Brkic, Zagreb (HR)

(74) Представител по индустриална
собственост:

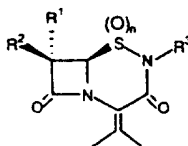
Юлиан Иванов Върбанов
1000 София, ул. "Позитано" 3, ет. 2

(86) № и дата на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

(54) 5-ТИА-1,4-ДИАЗАБИЦИКЛО[4.2.0]ОКТАН-3,8-ДИОКСОАНАЛОЗИ НА β -ЛАКТАМА,
МЕТОДИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО ИМ И ПРИЛОЖЕНИЕ

(57) 5-тиа-1,4-дизабицикло[4.2.0]октан-3,8-диоксо β -лактамовите аналози са с формула



в която R^1 означава водород или халоген, R^2 е водород, халоген, amino, $PhCH_2CONH$, $PhOCH_2CONH$, фталимидо, $o-MeNHCO-C_6H_4-CONH$, изоксазолилкарбоксамидо, R^3 е водород, алкил, бензил, хетероциклична група като изоксазол, пиразол и n има стойност 1 или 2.

15 претенции

BG 61307 B1

(54) 5-ТИА-1,4-ДИАЗАБИЦИКЛО[4.2.0]ОКТАН-3,8-ДИОКСОАНАЛОЗИ НА β -ЛАКТАМА, МЕТОДИ ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ПРИЛОЖЕНИЕ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

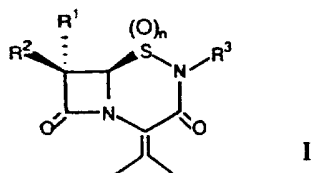
Настоящото изобретение се отнася до 5-тиа-1,4-диазабицикло[4.2.0]октан-3,8-диоксо-5-оксиди и -5,5-диоксиди, методи за тяхното получаване и до тяхното приложение. Тези съединения са нови β -лактамови аналози с бициклична структура, образувана от β -лактамов пръстен и тиадиазинов пръстен. Доколкото ни е познато нивото на техниката, не са известни 5-тиа-1,4-диазабицикло[4.2.0]октан-3,8-диоксоаналоzi на β -лактама, както и методи за тяхното получаване.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Известните най-близки до тях съединения са 5-тиа-1,4-диазабицикло[4.2.0]октан-8-оксоаналоzi на β -лактама, т.е. 2-азацефами (1). Споменатите съединения се получават чрез химически преобразувания на тиазолидинов пръстен на естествения пеницилин или на известни β -лактамови междинни съединения като 6-аминопеницилинова киселина. Известни са 3-азацефами (2), които се получават от пеницилин през тиазолинови-ацетидинови междинни съединения. Получени са също така 4-тиа-1,5-диазабицикло[4.2.0]-октан-8-оксоаналоzi на β -лактама, т.е. 1-аза-2-тиацефами (3), както и 1-карба-2-азацефами (4) и други бициклични β -лактамови аналози.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

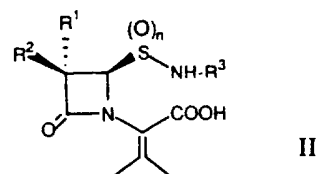
Предмет на настоящото изобретение са 5-тиа-1,4-диазабицикло[4.2.0]октан-3,8-диоксо β -лактамови аналози с обща формула



в която: R^1 означава водород или халоген;

R^2 е водород, халоген, amino, PhCH_2CONH , $\text{PhOCH}_2\text{CONH}$, фталимидо, $\text{o-MeNHCO-C}_6\text{H}_4\text{-CONH}$, изоксазолилкарбоксамидо; R^3 е водород, алкил, бензил, хетероциклична група като изоксазол или пиразол и p може да има стойност 1 или 2.

Друг предмет на настоящото изобретение е метод за получаване на 5-тиа-1,4-диазабицикло[4.2.0]октан-3,8-диоксо β -лактамови аналози с обща формула I, където радикалите имат горните значения, които съединения могат да бъдат получени чрез вътрешномолекулна циклизация на функционалните групи при N_1 - и C_2 -позиции на аминосулфонил и аминосулфинил 4-оксо-ацетидини, съответно с обща формула



в която: R^1 означава водород или халоген; R^2 е водород, халоген, amino, PhCH_2CONH , $\text{PhOCH}_2\text{CONH}$, фталимидо, $\text{o-MeNHCO-C}_6\text{H}_4\text{-CONH}$, изоксазолилкарбоксамидо; R^3 е водород, алкил, бензил, хетероциклична група, като изоксазол, пиразол и p може да има стойност 1 или 2.

Съединенията с обща формула II са предмет на наш патент (5), озаглавен 4-оксо-ацетидин 2-сулфонове киселинни амиди и техни соли, методи за тяхното получаване и приложението им. Вероятността споменатите съединения да се циклизират до нови бициклични β -лактамови аналози с обща формула I е установена при активирането на тяхната карбоксилна група. Процесът на активиране на карбоксилната група на съединенията с формула II се осъществява с конвенционални методи чрез образуване на активни естери, киселинни хлориди, смесени анхидриди и други подходящи карбоксилни производни, които, получени *in situ*, са циклизирани в сух органичен разтворител, за да се получат съединенията с обща формула I. Активирането на карбоксилната група на някои съединения с формула II и циклизирането до съответните съединения с формула I също се провеждат *in situ* докато се деблокира карбоксилната група, т.е. докато се разцепи бензиловата защитна група с алуминиев трихлорид. Всички взаимно-

действия се осъществяват при конвенционални реакционни условия и получените продукти се изолират след обработване на реакционната смес чрез кристализация или хроматографиране в силикагелова колона.

Друг предмет на изобретението е използването на посочените съединения като удобни междинни продукти при процеса на получаването на нови потенциални β -лактамови антибиотици или като синергисти на β -лактамовите антибиотици. Това довежда до възможността за модифициране на функционалните групи на атомите C_2 , C_3 и C_7 от съединенията с обща формула I, както и до други възможности, осигурени от споменатите субстрати.

Следващ предмет на изобретението е използването на споменатите съединения като потенциално активни материали в готови за използване фармацевтични препарати с антимикробно действие. Някои от тези продукти показват синергитична активност с ампицилин.

По-нататъшни проучвания на зависимостта между структурата и антимикробната активност на β -лактамовите аналози с обща формула I ще показват синергитичното действие на споменатите съединения с други β -лактамови антибиотици.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Пример 1. (6R, 7R) 5-тия-1,4-диазабицикло[4.2.0]октан-2-изопропилиден-4-бензил-7-фенил-ацетамидо-3,8-диоксо-5,5-диоксид

(2R, 3R) 1 (1'-карбоксил-2'-метил-проп-1'-енил)-2-бензиламиносулфонил-3-фенил-ацетамидо-4-оксо-ацетидин (350 mg, 0,74 mmol) се разтваря в метиленхлорид (10 ml), прибавя се разтвор на дициклохексилкарбодиимид (185 mg, 0,90 mmol) в метилен хлорид (10 ml) и се разбърква 1 h при стайна температура. Получената утайка се поглъща и матерната течност се промива с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Органичната част се промива с вода, изсушава се (Na_2SO_4), филтрира се и се изпарява под вакуум. Утайката се хроматографира на силикагелова колона при елуиране със смес от метиленхлорид/етилов ацетат (9:1). Получават се 314 mg (93,2 %) от желаното съединение: т.т. 176-178°C; R_f 0,61

(CH_2Cl_2 :EtOAc=9:1)

IR (KBr): 3290m, 3040w, 2960w, 1795s,

1695m, 1670s, 1620w, 1530m, 1505w, 1460w, 1435w, 1365s, 1350m, 1240w, 1170s, 1120w, 1035w, 1005w, 880w, 755w, 700m cm^{-1} ;

300 MHz¹H NMR ($CDCl_3$) δ : 2,03 и 2,32

5 (6H, 2s, CMe_2), 3,65 (2H, bs, CH_2CO), 4,91 и 4,98 (2H, ABq, J 15,2Hz, NCH_2), 4,98 (1H, d, J 4,3Hz, C_6H), 6,16 (1H, dd, J 4,3 в 10Hz, C_7H), 6,64 (1H, d, J 10Hz, CONH), 7,26-7,42 (10H, m, $2C_6H_5$) ppm;

10 m/e 453 ($M^+ + 1$);

Анализ за $C_{23}H_{23}N_3O_5S$ (453,51)

изчислено: C 60,91; H 5,11; N 9,26; S 7,07 %

получено: C 61,04; H 5,31; N 9,15; S 7,55 %

Пример 2. (6R, 7R) 5-тия-1,4-диазабицикло[4.2.0]октан-2-изопропилиден-4 (5'-метил-изоксазол-3'-ил)-7-фенил-ацетамидо-3,8-диоксо-5,5-диоксид

(2R, 3R) 1 (1'-карбоксил-2'-метил-проп-1'-енил)-2-[(5'-метил-изоксазол-3'-ил)-аминосулфонил]-3-фенил-ацетамидо-4-оксо-ацетидин (300mg, 0,65 mmol) се разтваря в метиленхлорид (10 ml) и реагира с дициклохексилкарбодиимид аналогично на процедурата от пример 1. Получават се 170 mg (58,5 %) от продукта: т.т. 180-183°C; R_f 0,53 (CH_2Cl_2 : EtOAc=4:1).

IR (KBr): 3300m, 3030w, 2960w, 2920w, 1790s, 1715s, 1670s, 1610m, 1520m, 1500w, 1450-1430bw, 1420w, 1380s, 1360m, 1265w, 1250m, 1220w, 1200w, 1170s, 1135w, 1100w, 1065w, 1020w, 975w, 925w, 890w, 795w, 770w cm^{-1} ;

300MHz¹H NMR ($CDCl_3$) δ : 2,09 и 2,33 (6H, 2s, CMe_2), 2,48 (3H, s, Me-изоксазол), 3,64 (2H, bs, CH_2CO), 5,28 (1H, d, J 4,3Hz, C_6H) 6,10 (1H, s, CH-изоксазол), 6,27 (1H, dd, J 4,3 и 10Hz, C_7H), 6,75 (1H, d, J 10Hz, CONH), 7,22-7,37 (5H, m, C_6H_5) ppm.

Пример 3. (6R, 7R) 5-тия-1,4-диазабицикло[4.2.0]октан-2-изопропилиден-4-метил-7-фенил-ацетамидо-3,8-диоксо-5,5-диоксид

(2R, 3R) 1 (1'-карбоксил-2'-метил-проп-1'-енил)-2-метиламиносулфонил-3-фенил-ацетамидо-4-оксо-ацетидин (310 mg, 0,78 mmol) се разтваря в метиленхлорид и реагира с дициклохексилкарбодиимид аналогично на процедурата от пример 1. Получават се 225 mg (59,6 %) бял прах: R_f 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, 735m, 700m, 675m cm^{-1} -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, 735m, 700m, 675m cm^{-1} ;

300 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,04 и 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, C6H), 6,19 (1H, dd, J 4,3 и

(10,4Hz, C₇H), 6,72 (1H, d, J 10,4Hz, CONH), 7,25-7,39 (5H, m, C₆H₅) ppm;

m/e 377 (M^+).

Пример 4. (6R, 7R) 5-тиа-диазабицикло [4.2.0]октан-изопропилиден-4) 5'-метил-изоксазол-3'-ил)-7-фталимида-3,8-диоксо-5,5-диоксид

(2R, 3R) 1(1'-карбоксил-2'-метил-проп-1'-енил)-2-[(5'-метил-изоксазол-3'-ил)-аминосулфонил]-3-фталимида-4-оксо-ацетидин (240mg, 0,5 mmol) се разтваря в тетраhydroфуран (5 ml) и реагира с дициклохексилкарбодиимид аналогично на процедурата от пример 1. Получава се порест продукт (137 mg, 60 %), който кристализира от метанол: т.т. 195-197°C; R_f 0,91 (CH_2Cl_2 :MeOH=9:1);

IR (KBr): 1815s, 1790m, 1740vs, 1725s, 1610m, 1430w, 1390s, 1370s, 1255w, 1215w, 1175s, 1110m, 1010w, 915w, 800w, 760w, 720m, 710m, 655m cm^{-1} ;

300MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,20 и 2,39 (6H, 2s, CMe_2), 2,46 (3H, s, Me-изоксазол), 5,41 (1H, d, J 4,4Hz, C₆H), 6,01 (1H, d, J 4,4Hz, C₇H), 6,27 (1H, s, CH-изоксазол), 7,68-7,92 (4H, m, Pht) ppm.

Пример 5. (6R, 7R) 5-тиа-1,4-диазабицикло [4.2.0]октан-2-изопропилиден-4-метил-7-о-метиламино-карбонилфенилкарбоксамида-3,8-диоксо-5,5-диоксид

(2R, 3R) 1(1'-карбоксил-2'-метил-проп-1'-енил)-2-метиламиносулфонил-3-о-метил-аминокарбонилфенилкарбоксамида-4-оксо-ацетидин (440mg, 1mmol) се разтваря в метиленхлорид (15 ml) при прибавяне на триетиламин (110 mg, 1,1 mmol) и охлаждане до -10°C. В реакционната смес се прибавя етилов хлороформат (120 mg, 1,1 mmol) при разбъркване и след това разбъркването продължава 1 h при температура -10°C и 1,5 h при стайна температура. Реакционната смес се изпарява до сухо под вакуум. Утайката се хроматографира на силикагелова колона и се елуира със смес от мети-

ленхлорид/метанол (19:1). Получава се порест продукт (367 mg, 87,4 %), който кристализира от метанол: т.т. 212-214°C; R_f 0,67 (CH_2Cl_2 :MeOH=9:1);

IR (KBr): 3310vs, 1795vs, 1690s, 1670s, 1645s, 1540sh, 1520s, 1370s, 1330m, 1250m, 1165s, 1000m, 910m, 785w, 760m, cm^{-1} ;

300MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,09 и 2,37 (6H, 2s, CMe_2), 3,01 (3H, d, J 4,9Hz, CONMe), 3,24 (3H, s, SO_2NMe), 5,13 (1H, d, J 4,3Hz, C₆H), 6,22 (1H, b, CONH), 6,33 (1H, dd, J 4,3 и 9,6Hz, C₇H), 7,48-7,68 (4H, m, C₆H₄), 7,77 (1H, d, J 9,6Hz, CONH) ppm;

m/e 420 (M^+).

Пример 6. (5R, 6R) 5-тиа-1,4-диазабицикло [4.2.0]октан-2-изопропилиден-4-бензил-3,8-диоксо-5-оксид

Епимерна смес на (2R) 1(1'-карбоксил-2'-метил-проп-1'-енил)-2-бензиламиносулфонил-4-оксо-ацетидин (970 mg, 3 mmol) с R_f стойности 0,24 и 0,30 (EtOH:MeOH=3:1), получена от съответните бензилови естери чрез реакция с алуминиев трихлорид съгласно процеса, описан в пример 10 от ниво (5), се разтваря в метиленхлорид и се охлажда до -10°C. Към разтвора се прибавя триетиламин (333 mg, 3,3 mmol), след което се прибавя на капки разтвор на етилов хлороформат (651 mg, 6 mmol) в метиленхлорид (5 ml) и се разбърква в продължение на 1 h при -10°C. Реакционната смес се промива със студена вода (20 ml), с 1N солна киселина и отново със студена вода. Органичният екстракт се изсушава с натриев сулфат, филтрира се и се изпарява до сухо под вакуум. Получават се 1068 mg (90 %) смес от епимерни смесени анхидриди с R_f стойности 0,32 и 0,43 (CH_2Cl_2 :EtOAc=2:1). Епимерът, имащ R_f стойност 0,43 IR (филм): 3210w, 2980w, 1800vs, 1775vs, 1620w, 1360s, 1240m, 1150vs, 1060s, 1020s, 980m cm^{-1} ; 300MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, t, J 7,1Hz, Me), 2,16 и 2,28 (6H, 2s, CMe_2), 3,08 (1H, dd, J 2,5 и 15,6Hz, β C₃H), 3,26 (1H, dd, J 5,5 и 15,6Hz, α C₃H), 4,15 (1H, 2d, J 5,0 и 6,1Hz, NH), 4,28 и 4,35 (2H, 2dd, J 5,0, 6,1 и 14,1Hz, CH_2Ph), 4,34 (2H, q, J 7,1Hz, CH_2), 4,87 (1H, 2d, J 2,5 и 5,5Hz, C₂H), 7,28-7,35 (5H, m, C₆H₅) ppm, (790 mg, 2 mmol) се разтваря в сух метиленхлорид (20 ml), след което се прибавя на капки при стайна температура триетиламин (222 mg, 2,2 mmol) в метиленхлорид (5 ml). След разбъркване при стайна температу-

ра за 1 h, реакционната смес се промива с 1N солна киселина (20 ml) и вода, изсушава се с натриев сулфат и се изпарява до сухо. Получават се 500 mg тъмнокафяв продукт, който се

прекарва през силикагелова колона и се елуира със смес на метиленхлорид/етилов ацетат. Получават се кристали от продукта (225 mg, 37 %) с т.т. 164-166°C; R_f 0,70 (CH_2Cl_2 :EtOAc=2:1);

IR (филм): 1775vs, 1670s, 1610m, 1390m, 1355s, 1270m, 1230s, 1140m, 1080s, 1020m cm^{-1} ;

$300\text{MHz}^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,08 и 2,30 (6H, 2s, CMe_2), 3,20 (1H, dd, J 1,0 и 15,3Hz, β C_7H), 3,39 (1H, dd, J 4,3 и 15,3Hz, α C_7H), 4,65 и 5,21 (2H, 2d, J 15,0Hz, CH_2Ph), 4,78 (1H, dd, J 1,0 и 4,3Hz, C_6H), 7,33 (5H, s, C_6H_5)ppm.

Пример 7. (5S, 6R) 5-тиа-1,4-диазабицикло[4.2.0]октан-2-изопропилиден-4-бензил-3,8-диоксо-5-оксид

Епимерът на смесения анхидрид от пример 6, имащ R_f стойност 0,32 [IR (филм): 3215w, 2990w, 1800vs, 1780vs, 1620w, 1360s, 1250m, 1150vs, 1060s, 1025s, 985m cm^{-1} ; $300\text{MHz}^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, t, J 7,1 Hz, Me), 2,00 и 2,27 (6H, 2s, CMe_2), 3,24 (1H, dd, J 5,2 и 15,4 Hz, α C_3H), 3,43 (1H, dd, J 2,2 и 2d, J 5,7 и 6,0 Hz, NH), 4,34 (2H, q, J 7,1Hz, CH_2), 4,87 (1H, 2d, J 2,2 и 5,2Hz, C_2H), 7,26-7,35 (5H, m, C_6H_5)ppm], реагира както е посочено в пример 6. По този начин се получава маслоподобен продукт с R_f 0,65 (CH_2Cl_2 :EtOAc=2:1);

IR (филм): 1780vs, 1675s, 1610m, 1380m, 1355s, 1275m, 1230s, 1140m, 1080s, 1020m cm^{-1} ;

$300\text{MHz}^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,06 и 2,33 (6H, 2s, CMe_2), 2,92 (1H, dd, J 2,5 и 16,5Hz, β C_7H), 3,50 (1H, dd, J 5,0 и 16,5Hz, α C_7H), 4,35 и 5,30 (2H, 2d, J 15,0Hz, CH_2Ph), 4,65 (1H, dd, J 2,5 и 5,2Hz, C_6H), 7,32 (5H, s, C_6H_5)ppm.

Пример 8. (6R) 5-тиа-диазабицикло[4.2.0]октан-2-изопропилиден-4-бензил-3,8-диоксо-5,5-диоксид

а) (2R) 1(1'-карбоксил-2'-метил-проп-1'-енил)-2-бензиламино-сулфонил-4-оксо-ацетидин (338 mg, 1 mmol) се разтваря в тионилхлорид (3 ml) и се разбърква при стайна температура за 2 h. Излишъкът от тионилхлорид се изпарява под вакуум с помощта на водна помпа. Сухата утайка се разтваря в метиленхлорид (10 ml), разбърква се 30 min и се промива с вода, след което се насища с разтвор на натриев бикарбонат, изсушава се с натриев сул-

фат и се изпарява до сухо. Добивът на продукта след изкристилизиране от 96 %-ен етанол е 183 mg (57 %): т.т. 160-162°C; R_f 0,80 (C_6H_6 :EtOAc=3:1);

IR (KBr): 1780vs, 1700s, 1620m, 1360s, 1340vs, 1270m, 1230s, 1215s, 1165vs cm^{-1} ;

$300\text{MHz}^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,07 и 2,32 (6H, 2s, CMe_2), 3,52 (1H, dd, J 2,2 и 15,2Hz, β C_7H), 3,58 (1H, dd, J 4,8 и 15,2Hz, α C_7H), 4,86 (1H, 2d, J 2,2 и 4,8Hz, C_6H), 4,99 (2H, s, CH_2Ph), 7,30-7,48 (5H, m, C_6H_5)ppm. m/e 320 (M^+).

б) Същият продукт се получава чрез загряване на (2R) 1(1'-карбоксил-2'-метил-проп-1'-енил)-2-бензиламино-сулфонил-4-оксо-ацетидин в оцетен анхидрид. След ацеотропно отделяне на излишъка от оцетен анхидрид с бензол сухият остатък се третира както в т.а).

в) Същият продукт се получава чрез окисляване на (5R, 6R) или (5S, 6R) 5-тиа-1,4-диазабицикло[4.2.0]октан-2-изопропилиден-4-бензил-3,8-диоксо-5-оксид или тяхна смес с окислител като калиев перманганат, водороден прекис или m-хлорпербензоена киселина.

Пример 9. (6R) 5-тиа-1,4-диазабицикло[4.2.0]октан-2-изопропилиден-4(5'-метил-изоксазол-3'-ил)-3,8-диоксо-5,5-диоксид

(2R) 1(1'-карбоксил-2'-метил-проп-1'-енил)-2-[(5'-метил-изоксазол-3'-ил)-амино-сулфонил]-4-оксо-ацетидин (329 mg, 1 mmol) се разтварят в тионил хлорид (3ml) и се третират както в пример 8а). Получават се 112 mg (36 %) от продукта: т.т. 170-175°C, R_f 0,65 (C_6H_6 :EtOAc=3:1);

IR (KBr): 1800vs, 1715s, 1610s, 1360vs, 1260m, 1210m, 1180vs, 1100 cm^{-1} ;

$300\text{MHz}^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,15 и 2,35 (6H, 2s, CMe_2), 2,50 (3H, s, Me-изоксазол), 3,59 (1H, dd, J 2,5 и 15,Hz, β C_7H), 3,73 (1H, dd, J 4,5 и 15,9Hz, α C_7H), 5,15 (1H, 2d, J 2,5 и 4,5Hz, C_6H), 6,17 (1H, s, H-изоксазол)ppm. m/e 311 (M^+).

Пример 10. (6R) 5-тиа-диазабицикло[4.2.0]октан-2-изопропилиден-7,7-дихлоромо-3,8-диоксо-5,5-диоксид

Към суспензия на алуминиев трихлорид (400 mg, 3 mmol) в метиленхлорид (15ml) при 0°C се прибавя разтвор на (2R) 1(1'-бензилоксикарбонил-2'-метил-проп-1'-енил)-2-[(5'-метил-изоксазол-3'-ил)-амино-сулфонил]-3,3-дихлоромо-4-оксо-ацетидин (577 mg, 1 mmol) в метиленхлорид (15 ml) и след това анизол (648 mg,

6 mmol), след което сместа се разбърква при стайна температура за половин час. Реакционната смес се разрежда с етилов ацетат, промива се с разредена солна киселина и се екстрахира с 5 %-ен воден разтвор на натриев бикарбонат. Водният екстракт се подкислява със солна киселина и се екстрахира с етилов ацетат. Органичният екстракт се промива с вода, изсушава се (Na_2SO_4) и се изпарява. Получават се 323 mg (83,3 %) кристален продукт: т.т. 108-110°C; R_f 0,53 (EtOAc:MeOH=3:1);

IR (филм): 1805vs, 1705s, 1630m, 1380m, 1285m, 1130m, 820s, cm^{-1} ;

300MHz¹H NMR (CDCl_3) δ : 2,05 и 2,37(6H, 2s, CMe_2), 3,28 и 3,26(1H, 2s, NH), 6,27(1H, s, C_6H)ppm.

Пример 11. (6R, 7R) 5-тия-1,4-диазабицикло[4.2.0]октан-2-изопропилиден-4(5'-метил-изоксазол-3'-ил)-7-феноксиацетамидо-3,8-диоксо-5,5-диоксид

(2R, 3R) 1(1'-карбоксил-2'-метил-проп-1'-енил)-2-[(5'-метил-изоксазол-3'-ил)-аминосулфонил]-3-феноксиацетамидо-4-оксо-ацетидин (146 mg, 0,3 mmol) се разтваря в метиленхлорид (5 ml), като се прибавя триетиламин (34 mg, 0,34 mmol). Към разтвора се прибавя етилов хлороформиат (37 mg, 0,34 mmol) при температура -10°C и реакционната смес се третира както в пример 5. Получават се 5,94 mg (67,3 %) от продукта, който изкрystalизира с помощта на метанол; т.т. 138-139°C; R_f 0,60 (CH_2Cl_2 :EtOAc=5:3);

IR (KBr): 3450w, 1810m, 1715s, 1610m, 1535m, 1495m, 1430m, 1380m, 1370m, 1230m, 1170s cm^{-1} ;

300MHz¹H NMR (CDCl_3) δ : 2,15 и 2,38(6H, 2s, CMe_2), 2,50(3H, s, Me-изоксазол), 4,55 и 4,59(2H, ABq, J 15,3 Hz, OCH_2), 5,43(1H, d, J 4,5Hz, C_6H), 6,14(1H, s, CH-изоксазол), 6,34(1H, dd, J 4,5 и 10,5Hz, C_6H), 6,91-7,34(5H, m, OC_6H_5), 7,96(1H, d, J 10,5Hz, CONH)ppm

Пример 12. (6R, 7R) 5-тия-1,4-диазабицикло[4.2.0]октан-2-изопропилиден-4(5'-метил-изоксазол-3'-ил)-7-[3'-(о-хлорофенил)-5'-метил-изоксазол-4'-ил]ацетамидо-3,8-диоксо-5,5-диоксид

Към разтвор на натриев клоксацилин (4,76 mg, 10 mmol) в диметилформамид (300 ml) се прибавя α -бромо-*m*-ксилол (1,37 ml, 10 mmol) при стайна температура и разбъркване. Реакционната смес се загрява до 65°C и се разбърква 7 h. След охлаждане до стайна темпе-

ратура реакционната смес се прибавя на капки върху лед (500 ml) и се разбърква 30 min. Водният разтвор се екстрахира с дихлорметан (2 x 500 ml). Органичните екстракти се събират и изпаряват при понижено налягане до бледожълта течност (5,08 g, 94,2 %). Хроматографирането през силикагелова колона и елуирането с бензол/етилацетатна смес на суровия продукт (520 mg) водят до получаване на 265 mg (51 %) чист 6-(3'-о-хлорфенил-5'-метил-изоксазол-4'-ил)-карбоксамидо-пеницилинат *m*-метил бензолов естер [R_f 0,50 (бензол:етилов ацетат=5:1); IR (филм): 3395m, 1785vs, 1740s, 1670vs, 1605s, 1500s, 1390m, 1295m, 1260m, 1205s, 1185s, 1045s, 970m, 770s, 755vw, 735w cm^{-1} ; 90MHz¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,48 и 1,62(6H, 2s, CMe_2), 2,44 и 2,78(6H, 2s, Me-Ph и Me-изоксазол), 4,53(1H, s, C_3H), 5,28(2H, s, CH_2 -Ph), 5,58-5,80(2H, m, C_5H и C_6H), 7,12-7,41(8H, 2m, $2\text{C}_6\text{H}_4$), 8,39(1H, d, J 2,9Hz)ppm]

Полученият пеницилинов естер (4,055 g, 7,5 mmol) се разтваря в ледена оцетна киселина (12 ml) и към разтвора се прибавя водороден прекис (1,0 ml, 8,25 mmol). Реакционната смес се разбърква за около 17 h при стайна температура и след това се прибавя капка по капка върху лед (400 ml). Суспензията се разбърква за около 3 h, филтрира се, промива се с вода и се оставя да изсъхне. Получават се 2,43 g (58,3 %) хроматографски чист (5R, 6R) 6-(3'-о-хлорфенил-5'-метил-изоксазол-4'-ил)-карбоксамидо-пеницилинат сулфоксид *m*-метил бензолов естер. За да се анализира, продуктът рекристализира от етилов ацетат [т.т. 128-9°C; R_f 0,7 (бензол:етилов ацетат=1:1); IR (CH_2Cl_2): 3360m, 1785vs, 1740-1720bs, 1655s, 1590s, 1490s, 1365m, 1200m, 1035m cm^{-1} ; 90MHz¹H NMR (CDCl_3) δ : 1,04 и 1,56(6H, 2s, CMe_2), 2,35 и 2,73(6H, 2s, Me-Ph и Me-изоксазол), 4,53(1H, s, C_3H), 4,95(1H, d, J 4,7Hz, C_5 -H), 5,16(2H, 2d, J 2,3 и 15,6Hz, C_2H -Ph), 6,11(1H, dd, J 4,7 и 10,4Hz, C_6H), 6,91(1H, d, J 10,4Hz, NH), 7,17-7,34(4H, m, C_6H_4) и 7,39-7,55(4H, m, C_6H_4 -Cl)ppm]. Анализ:получено: C 58,64 %, H 4,98 %, Cl 6,55 %, N 7,38 %, S 5,5 %; изчислено: C 58,32 %, H 4,71 %, Cl 6,38 %, N 7,56 %, S 5,77 %.

Полученият сулфоксид (2,0 g, 3,6 mmol) се подлага на взаимодействие с N-хлоросукцинимид (0,53 g, 3,9 mmol) в сух толуен (180 ml) в присъствието на калциев окис (1,22 g,

21,6 mmol). Суспензията се загрява до температурата на кипене в азотен поток за 90 min, охлажда се до 15°C и се прибавя 3-амино-5-метил-изоксазол (1,06 g, 10,8 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура за 3 h и се филтрира. Филтратът се екстрахира с вода (3x50 ml); органичната част се изсушава (Na_2SO_4), филтрира се и се изпарява при понижено налягане. Утайката се разтваря в метилен хлорид (20 ml) и се разбърква с триетиламин (0,48 ml) за 2 h при стайна температура. Тя се екстрахира с 0,1 N солна киселина (5 ml), след това с вода (10 ml) и органичният екстракт се изсушава (Na_2SO_4), филтрира се и се изпарява под вакуум. След хроматографиране през силикагелова колона и елуиране със смес от разтворители метиленхлорид/етилов ацетат се получава добив 1,24 g (55,6 %) от (2R, 3R) 1-(1'-м-метилбензилоксикарбонил-2'-метил-проп-1'-енил)-2-[(5'-метил-изоксазол-3'-ил)аминосулфинил]-3-[(3'-о-хлорофенил-5'-метил-изоксазол-4-ил)-карбоксамидо]-4-оксоацетидин [R_f 0,21 (CH_2Cl_2 :EtOAc=4:1); m.m. 94-96°C; 90MHz¹H NMR (CDCl_3) δ : 1,95 и 2,22 (6H, 2s, CMe_2), 2,33 и 2,35 (6H, 2s, 2Me-изоксазол), 2,77 (3H, s, Me-Ph), 4,96 (1H, d, J 4,5Hz, C_2H), 5,13 (2H, bs, OCH_2), 5,61 (1H, dd, J 4,5 и 8,5Hz, C_3H), 5,72 (1H, s, CH-изоксазол), 6,69 (1H, d, J 8,5 Hz, CONH), 7,04-7,55 (8H, m, $2\text{C}_6\text{H}_4$) ppm]

След окисляване с водороден прекис в метиленхлорид се получава (2R, 3R) 1-(1'-м-метилбензилоксикарбонил-2'-метил-проп-1'-енил)-2-[(5'-метил-изоксазол-3'-ил)-аминосулфонил]-3-[(3'-о-хлорофенил-5'-метил-изоксазол-4-ил)-карбоксамидо]-4-оксоацетидин с добив 85,8 % [R_f 0,55 (CH_2Cl_2):MeOH=10:1); IR (филм): 3410w, 3160vw, 3070vw, 1795vs, 1735w, 1685bs, 1620s, 1640m, 1580bs, 1420w, 1300m, 1270m, 1220m, 1170m, 1120m, 1060m, 770m, 740m cm^{-1} ; 300MHz¹H NMR (CDCl_3) δ : 1,84 и 2,11 (6H, 2s, CMe_2), 2,26 и 2,33 (6H, 2s, 2Me-изоксазол), 2,72 (3H, s, CH_3 -Ph), 5,01 (2H, bs, OCH_2), 5,36 (1H, d, J 5,0Hz, C_2H), 5,71-5,92 (2H, m, C_3H и CH-изоксазол), 6,41 (1H, d, J 10Hz, CONH), 7,01-7,62 (8H, m, $2\text{C}_6\text{H}_4$) ppm]. Полученият сулфонамид (0,549 g, 0,82 mmol) се разтваря в метанол (55 ml) и се хидрогенира за 5 h при налягане 450 kN/m², като се използват 10 % Pd върху въглен (250 mg). Реакционната смес се филтрира и матерната течност се изпарява под вакуум. Утайката се

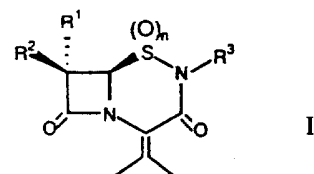
разтваря в метиленхлорид (20 ml) и вода (20ml) и pH се довежда до 8,5 чрез прибавяне на натриев бикарбонат. Водният екстракт се отделя, разклаща се с пресен метиленхлорид, прибавя се ново количество метиленхлорид (15 ml) и pH се довежда до 2,2 чрез прибавяне на солна киселина. Отделя се органичният екстракт, изсушава се (Na_2SO_4) и се филтрира и изпарява под вакуум. Получава се 0,121 g (26,1 %) (2R, 3R) 1-(1'-карбоксил-2'-метил-проп-1'-енил)-2-[(5'-метил-изоксазол-3'-ил)аминосулфонил]-3-[(3'-о-хлорофенил-5'-метил-изоксазол-4-ил)-ацетамидо]-4-оксо-ацетидин [R_f 0,79 (EtOAc:HOAc:H₂O=6:1:1); IR (KBr): 3460-3380bm, 1785vs, 1725m, 1610vs, 1560m, 1505vs, 1460vs, 1390m, 1200m, 1160s, 1050vw, 980w, 705m cm^{-1}]. Към разтвор (330 mg, 0,58 mmol) на получената киселина в метиленхлорид (6 ml) и триетиламин (65 mg, 0,64 mmol), охладен до -10°C, се прибавя етилов хлороформат (69 mg, 0,64 mmol) при разбъркване. Получената реакционна смес се разбърква за 1 h при -10°C и за 2 h при стайна температура и след това се разклаща с вода (1x6 ml). Органичният слой се изсушава (MgSO_4), филтрира се и се изпарява при понижено налягане до сухо. Продуктът се хроматографира през силикагелова колона със смес от разтворители метиленхлорид/етилов ацетат. Получава се прахообразен продукт 74 mg (23 %); R_f 0,64 (CH_2Cl_2 :EtOAc=4:1);

IR (филм): 3410w, 1795vs, 1720s, 1690s, 1590s, 1520s, 1435m, 1370vs, 1300w, 1275m, 1225s, 1165s, cm^{-1} ;

300MHz¹H NMR (CDCl_3) δ : 2,10 и 2,33 (6H, 2s, CMe_2), 2,49 (3H, s, Me-изоксазол), 2,74 (3H, s, Me-изоксазол), 5,28 (1H, d, J 4,2Hz, C_6H), 6,07 (1H, s, CH-изоксазол), 6,35 (1H, dd, J 4,2 и 9,6Hz, C_7H), 6,65 (1H, d, J 9,6Hz, CONH), 7,5-7,6 (4H, m, C_6H_4) ppm.

Патентни претенции

1. 5-тия-1,4-дизабицикло[4.2.0]октан-3,8-диоксо β -лактамови аналози с обща формула



в която R¹ означава водород или халоген,

R^2 е водород, халоген, amino, PhCH_2CONH , $\text{PhOCH}_2\text{CONH}$, фталимидо, $o\text{-MeNHCO-C}_6\text{H}_4\text{-CONH}$, изоксазолилкарбоксамидо; R^3 е водород, алкил, бензил, хетероциклична група като изоксазол или пиразол и p може да има стойност 1 или 2.

2. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^1 означава водород, R^2 е PhCH_2CONH , R^3 - PhCH_2 и p има стойност 2.

3. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^1 означава водород, $R^2\text{-PhCH}_2\text{CONH}$, $R^3\text{-5-метил-изоксазол-3-ил}$ и p има стойност 2.

4. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^1 е водород, $R^2\text{-PhCH}_2\text{CONH}$, R^3 е метил и p има стойност 2.

5. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^1 означава водород, $R^2\text{-фталимидо}$, $R^3\text{-5-метил-изоксазол-3-ил}$ и p има стойност 2.

6. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^1 означава водород, R^2 е $o\text{-MeNHCO-C}_6\text{H}_4\text{-CONH}$, $R^3\text{-метил}$ и N има стойност 2.

7. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^1 означава водород, R^2 е водород, R^3 е PhCH_2 и p има стойност 2.

8. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^1 означава водород, R^2 е водород, R^3 е 5-метил-изоксазол-3-ил и p има стойност 2.

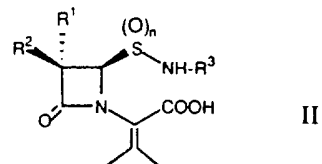
9. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^1 означава бром, R^2 е бром, $R^3\text{-водород}$ и p има стойност 2.

10. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^1 означава водород, R^2 е $\text{PhOCH}_2\text{CONH}$, $R^3\text{-5-метил-изоксазол-3-ил}$ и p има стойност 2.

11. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^1 означава водород, R^2 е 3-(0-хлорофенил)-5-метил-изоксазол-4-ил, $R^3\text{-5-метил-изоксазол-3-ил}$ и p има стойност 2.

12. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^1 означава водород, R^2 е водород, $R^3\text{-PhCH}_2$ и p има стойност 1.

13. Метод за получаване на 5-тия-1,4-дизабицикло[4.2.0]октан-3,8-диоксо β -лактамови аналози с обща формула I, където радикалите имат значения съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че амиди на 4-оксо-ацетидин-2-сулфонови киселини или -сулфинови киселини с обща формула



в която: R^1 означава водород или халоген, R^2 е водород, халоген, PhCH_2CONH , $\text{PhOCH}_2\text{CONH}$, фталимидо, $o\text{-MeNHCO-C}_6\text{H}_4\text{-CONH}$, изоксазолилкарбоксамидо, R^3 е алкил, бензил, хетероциклична група като изоксазол и p може да има стойност 1 или 2, се подлагат на взаимодействие с дициклохексилкарбодиимид или тионилхлорид или етилов хлороформиат или оцетен анхидрид или алуминиев трихлорид, при което карбоксилната група от съединение с формула II се преобразува в активен естер или киселинен хлорид или смесен анхидрид, които са *in situ* вътрешно молекулно циклизирани в сух органичен апротонен разтворител или са изолирани и след това циклизирани при конвенционални реакционни условия, последвано от обработване на реакционната смес и изолиране на продуктите по известните методи.

14. Използване на съединенията съгласно претенция 1, като междинни съединения за получаване на нови β -лактамови аналози с потенциална антимикробна или синергистична активност.

15. Използване на съединенията съгласно претенция 1, като активни вещества в препарати за антимикробна терапия.

Литература

1. Tetrahedron 46 (1990) 3973-3980; EP 31509 (1979); JP 5901491 (1984).
2. Spec. Pub. R.C.S. No.38 (1981) 97-108.
3. J.C.S. Chem. Commun. (1974) 868; J.Chem.Soc. Perkin Trans 1 (1975) 1208.
4. Can. J. Chem. 55 (1977) 2719.
5. DE P 4230053.3 от 08.09.1992.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М. Михайлов

Редактор: Н. Божинова

Пор. 38458

Тираж: 40 3С