



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P960131 A2

HR P960131 A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP<sup>6</sup>: **C 07 D 499/00**  
**C 07 D 499/04**

(21) Broj prijave:

P960131A

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

21.03.1996.

(43) Datum objave prijave patenta:

30.04.1998.

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta:

(71) Podnositelj prijave:

**Pliva, farmaceutska, kemijska, prehrambena i kozmetička industrija,  
dioničko društvo, Ulica grada Vukovara 49, 10000 Zagreb, HR**

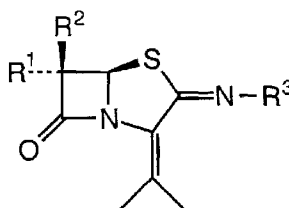
(72) Izumitelj:

**J. Jure Herak, Slavenskoga 2/VI, 10000 Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma:

**4-TIA-1-AZABICIKLO/3.2.0/HEPTAN-3-IMINO-2-IZOPROPILIDEN-7-OKSO ANALOGONI BETA-LAKTAMA, POSTUPCI PRIPRAVE I UPOTREBA**

(57) Sažetak: Predmet ovog izuma su 4-tia-1-azabiciklo/3.2.0/heptan-3-imino-2-izopropiliden-7-okso beta-laktamski analogoni opće formule



I

gdje radikali imaju značenje:

R<sup>1</sup> je vodik ili halogen;

R<sup>2</sup> je vodik, halogen, ftalimid,

R<sup>3</sup> je vodik, alkil, benzil, heterocikl npr. izoksazol, pirazol i dr.

Navedena je korisnost ovih spojeva kao intermedijera za pripremu novih beta-laktamskih analogona ili aktivnih supstancija u preparatima za antimikrobnu terapiju.

HR P960131 A2

**Područje tehnike kojoj izum pripada**

Int. klas. C07D 513/04

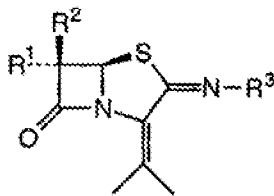
Izum se odnosi na nove derivate 4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-imino-2-izopropiliden-7-okso spojeve, postupke za njihovu pripremu kao i njihovu upotrebu. Ovi spojevi su novi beta-laktamski analogoni bicikličke strukture sačinjene od beta-laktamskog i tiazolidinskog prstena s izopropilidenskim supstituentom u položaju 2 i imino supstituentom u položaju 3, te kao takvi predstavljaju stabilne intermedijere za daljnje kemijske transformacije.

Prema našim saznanjima i dostupnim literaturnim podacima o stanju tehnike 4-tia-1-azabicyklo[3.2.0] heptan-3- imino-2-izopropiliden-7-okso analogoni beta-laktama nisu poznati kao ni postupci za njihovu pripremu.

Najsličniji poznati spojevi su 4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-3-amino-7-okso analogoni beta-laktama, koji su priređeni složenim kemijskim transformacijama preko azetidion strukture. Kod pripreme takvih spojeva nastaju i manje stabilni imino-penami, tautomerni nusprodukti 4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-imino-7-okso derivati u prinosu do 15 % [Tetrahedron Lett, 28 (1987) 2283-2286].

Također su poznati i brojni 4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-2-izopropiliden-3,7-diokso derivati poznati kao anhidro penicilini [Tetrahedron 52 (1996) 331-375], priređeni iz trietilaminske soli penicilina preko mješovitog anhidrida s trifluorocetenom kiselinom i naknadnom obradom piridinom.

Predmet ovog izuma su novi 4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-imino-2-izopropiliden-7-okso analogoni beta-laktamske strukture prikazane općom formulom 1,

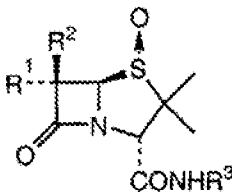


I

gdje radikali imaju značenje:

R<sup>1</sup> je vodik ili halogen,R<sup>2</sup> je vodik, halogen, ftalimid,R<sup>3</sup> je vodik, alkil, benzil, heterocikl npr. izoksazol, pirazol i dr.

Daljnji predmet ovog izuma je postupak za pripremu 4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-imino-2-izopropiliden-7-okso analogona beta-laktamske strukture prikazane općom formulom 1, gdje radikali imaju značenje kako je već navedeno, a koji se mogu pripraviti pregradnjom sulfoksida amida penicilanske kiseline opće formule II,



II

gdje radikali imaju značenje:

R<sup>1</sup> je vodik ili halogen,R<sup>2</sup> je vodik, halogen, ftalimid,R<sup>3</sup> je vodik, alkil, benzil, heterocikl npr. izoksazol, pirazol i dr.

Postupak pregradnje amidopenicilina opće formule II se provodi u bezvodnim inertnim organskim otapalima uz prisutnost fosforinih spojeva kod temperature od 50 do 150 °C.

Pogodna inertna otapala su npr. bezvodni ugljikovodici kao benzen, toluen ili ksilen, eteri kao dietil-eter, dioksan ili

tetrahidrofuran, klorirani ugljikovodici kao metilen-klorid ili kloroform ili nitrili karbonskih kiselina.

Pogodni fosfori spojevi su trimetil-fosfit, trietil-fosfit, trifenil-fosfin i drugi fosfori spojevi nižeg oksidativnog stupnja.

5 Priprava pogodnih polaznih spojeva prikazanih općom formulom II je predmet našeg prethodnog izuma opisanog u hrvatskoj patentnoj prijavi P 940 345A od 10.06.1994, pod naslovom: "Novi derivati 2-oksoazetidina, metode pripreme, intermedijeri, soli i upotreba" ili je opisana u časopisu [J. Chem Research (S), 176; (M) 1501 (1988)].

10 Njihova sklonost pregradnji u nove bicikličke beta-laktamske analogone opće formule I je pronađena prilikom ispitivanja Cooper-ove pregradnje sulfoksida penicilanske kiseline koji ne posjeduju amidni postrani lanac u položaju 6. Originalna Cooper-ova pregradnja [J. Am. Chem. Soc., 92, 2575 (1972); Rearrangements of Cephalosporins and Penicillins, in Cephalosporins and Penicillins, eds. E.H. Flynn, Academic Press, New York, 1972, p 201] je dobro poznati postupak za pripremu tiazolin-azetidion bicikličke strukture reduktivnom pregradnjom polazeći od sulfoksida penicilina G. Takva vrsta pregradnje zahtjeva upotrebu zaštićene karboksilne kiseline, kao što su esteri i slobodni karboksamidni lanac u položaju 6, što ga posjeduju penicilini G i V.

20 Sada je nađeno da polazeći od sulfoksida penicilanske kiseline opće formule II, dakle takvih spojeva penam strukture, koji imaju amidnu skupinu u položaju 2 a ne posjeduju amidni postrani lanac u položaju 6, u sličnim uvjetima kao što su oni Cooper-ove pregradnje dolazi do stvaranja spojeva penicilanske strukture I s izopropilidenskim supstituentom u položaju 2 i imino supstituentom u položaju 3.

Poseban slučaj predstavlja pregradnja sulfoksida amida penicilanske kiseline opće formule II gdje radikali imaju značenje:

25  $R^1$  je halogen,  
 $R^2$  je halogen,  
 $R^3$  je vodik, alkil, benzil, heterocikl npr. izoksazol, pirazol i dr.

30 gdje prije ili za vrijeme pregradnje može doći do hidrohalehenacije i formiranja amida penicilanske kiseline opće formule II gdje radikali imaju značenje:

35  $R^1$  je vodik, halogen,  
 $R^2$  je vodik, halogen  
 $R^3$  je vodik, alkil, benzil, heterocikl npr. izoksazol, pirazol i dr.

40 kod čega ti spojevi mogu biti izolirani ili bez izolacije dalje pregrađeni u beta-laktamsku strukturu prikazanu općom formulom I, gdje radikali imaju značenje:

45  $R^1$  je vodik, halogen,  
 $R^2$  je vodik, halogen  
 $R^3$  je vodik, alkil, benzil, heterocikl npr. izoksazol, pirazol i dr.

50 Sve reakcije se odvijaju uz uobičajene reakcijske uvjete, a nastali produkti se izoliraju nakon obrade reakcijske smjese kristalizacijom ili kromatografijom na stupcu silikagela.

55 Daljnji predmet ovog izuma se odnosi na uporabu ovih spojeva kao korisnih reaktanata u procesu pripreme novih monocikličkih beta-laktama, potencijalnih intermedijera za pripremu beta-laktamskih antibiotika ili sinergista beta-laktamskih antibiotika iz reda penema, oksipenema i carbapenema kao i na druge mogućnosti koje pružaju ovi supstrati.

Daljnji predmet ovog izuma se odnosi na uporabu ovih spojeva kao aktivnih komponenata u gotovim lijekovima s sinergističkim djelovanjem u kombinaciji s drugim beta-laktamskim antibioticima kao na pr s ampicilinom.

Ovaj izum je ilustriran slijedećim primjerima, koji ga ne limitiraju ni u kom pogledu.

(2S,4R,5R,6S)-2-Benzil-karbamoil-6-bromo-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-4-oksidi

### **Primjer 1**

60 Suspenzija (2S,4H,5fl)-2-benzil-karbamoil-6,6-dibromo-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-4-oksidi (1160 mg, 2.5 mmol) i trietil-fosfita (837 mg, 5 mmol) u suhom benzenu (30 ml) se miješa na sobnoj temperaturi kroz tri sata, kod čega nastane bistra otopina. Reakcijska smjesa se obradi vodom i slojevi odijele. Organski sloj se opere vodom,

zatim zasićenom otopinom sode bikarbone i ponovo vodom. Uparavanjem osušenog (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) organskog sloja pod sniženim pritiskom dobije se uljni ostatak, koji nakon kromatografije na silika-gelu daje (2S,4R,5R,6S)-2-benzil-karbamoil-6-bromo-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-4-oksida (810 mg, 84.2 %). Kristalizacijom iz dietil-etera dobije se produkt u obliku bijele krutine: t.t. 134-135 °C; R<sub>f</sub> 0.40 [metilen-klorid etil-acetat (2:1 v/v)];

$[\alpha]_{20}^D = +179^\circ (c1, CH_2Cl_2)$ ;

IR (KBr)<sub>vmax</sub>/cm<sup>-1</sup> 3295s, 2980m, 1790vs, 1655s, 1530ms 1280m, 1240m, 1050s;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39 i 1.67 svaki (3 H, s, CMe<sub>2</sub>), 4.34(1 H, s, 2-H), 4.40 i 4.50 svaki (1 H, dd, J 5.5, 6.4 i 14.6, CH<sub>2</sub>), 4.64(1 H, d, J 1.5, 6-H), 5.14(1 H, d, J 1.5, 5-H), 6.90(1 H, br, NH), 7.27-7.40(5 H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);

Anal. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

nađeno: C, 46.45; H, 4.50; N, 7.15; S, 8.10%;  
izračunato: C, 46.76; H, 4.45; N, 7.27; S, 8.32%.

### **Primjer 2**

(2S,4R,5R,6S)-2-Benzil-karbamoil-6-bromo-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-4-oksida nastaje miješanjem (2S,4R,5R)-2-benzil-karbamoil-6,6-dibromo-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-4-oksida i trietil-fosfita u hladnom (0°C) metilen-kloridu kroz 30 minuta. Nakon dovršene reakcije reakcijska smjesa se obradi kao u Primjeru 1 i prekrizalizara iz dietil-etera.

(2S,4S,5R,6S)-2-Benzil-karbamoil-6-bromo-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-4-oksida

### **Primjer 3**

U ohlađenu otopinu (0°C) (2S,4R,5R)-2-benzil-karbamoil-6,6- dibromo-3,3-dimetil-7- okso-4-tia-1- azabicyklo[3.2.0] heptan-4-oksida (1160 mg, 2.5 mmol) u suhom metilen-kloridu (30 ml) se doda trifetil-fosfin (1310 mg, 5 mmol) i miješa 15 minuta. Reakcijska smjesa se obradi vodom i slojevi odijele. Organski sloj se opere vodom, zatim zasićenom otopinom sode bikarbone i ponovo vodom. Uparavanjem suhog (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) organskog sloja pod sniženim pritiskom dobije se pjenasti ostatak, koji nakon kromatografije na silika-gelu daje (2S,4S,5R,6S)-2-benzil- karbamoil-6- bromo-3)3- dimetil-7- okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-4-oksida (780 mg, 81.0%) Kristalizacijom iz dietil-etera dobije se produkt kao bijeli kristalinični prah: t.t. 141-143 °C; R<sub>f</sub> 0.45 [metilen-klorid etil-acetat (2:1 v/v)];

$[\alpha]_{20}^D = +213^\circ (c1, CH_2Cl_2)$ ; IR (KBr)<sub>vmax</sub>/cm<sup>-1</sup> 3335m, 2980m, 1795vs, 1660 s, 1525m, 1275m, 1040m;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 i 1.78 svaki (3H, s, CMe<sub>2</sub>), 4.47(1H, s, 2-H), 4.37 i 4.57 svaki (1H, dd, J 6.0, 6.3 i 14.7, CH<sub>2</sub>), 4.97(1H, d, J1.5, 6-H), 5.12(1 H, d, J 1.5, 5-H), 6.90(1 H, br, NH), 7.23-7.38(5 H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);

Anal. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S;

nađeno: C, 46.55; H, 4.32; N, 7.50; S, 8.15%;  
izračunato C, 46.76; H, 4.45; N, 7.27; S, 8.32%.

### **Primjer 4**

(2S,4S,5R,6S)-2-Benzil-karbamoil-6-bromo-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-4-oksida nastaje zagrijavanjem (2S,4R,5R)-2-benzil-karbamoil-6,6-dibromo-3,3-dimetil7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-4-oksida i trifetil-fosfina u toluenu na 50°C kroz 15 minuta. Nakon dovršene reakcije reakcijska smjesa se obradi kao u Primjeru 3 i prekrizalizara iz dietil-etera.

(5R,6S)-3-Benzilimino-G-bromo-2-izopropiliden-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan

### **Primjer 5**

Suspencija (2S,4R,5R,6S)-2-benzil-karbamoil-6-bromo-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-4-oksida (200 mg, 0.52 mmol) trietil-fosfita (863 mg, 5.2 mmol) u suhom benzenu (30 ml) se miješa uz refluks 13 sati. Ohlađena reakcijska smjesa se opere vodom (20 ml), 1N solnom kiselinom i ponovo vodom. Organski ekstrakt se osuši nad natrijevim sulfatom, filtrira i upari u vakuumu do suha, a uljni ostatak nakon kromatografije na silika-gelu daje (5R,6S)-3-benzilimino-6-bromo-2-izopropiliden-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan (129 mg, 70.7 %) Prekrizalizacijom iz smjese dietil-etera i n-heksana se dobije bijela krutina: t.t. 64-66 °C; R<sub>f</sub> 0.55 (toluen);

$[\alpha]_{20}^D = +84.6^\circ$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); MS m/z M+ 351;

IR (film)<sub>vmax</sub>/cm<sup>-1</sup> 2990w, 2910w, 1790vs, 1630vs, 1450w, 1350m, 1300s, 1160m, 1090m, 1030m;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.12 i 2.30 svaki (3H, s, CMe<sub>2</sub>), 4.50 i 4.57 svaki (1H, d, J 16.4, =NCH<sub>2</sub>), 4.92(1H, d, J 0.9, 6-H), 5.29(1H, d, J 0.9, 5-H), 7.25-7.36(5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);

Anal. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>OS;

izračunato: C, 51.29; H, 4.35; N, 7.58%.  
nađeno: C, 49.67; H, 4.22; N, 7.25%

### **Primjer 6**

(5R,6S)-3-Benzilimino-6-bromo-2-izopropiliden-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan nastaje zagrijavanjem (2S,4S,5R,6S)-2-benzil-karbamoil-6-bromo-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-4-oksida i trifenil-fosfina u vrijućem toluenu kroz 10 sati. Nakon dovršene reakcije reakcijska smjesa se obradi kao u Primjeru 5 i prekrizalizara iz smjese dietil-etera i n-heksana.

### **Primjer 7**

(5R,6S)-3-Benzilimino-6-bromo-2-izopropiliden-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan nastaje zagrijavanjem (2S,4R,5R)-2-benzil-karbamoil-6,6-dibromo-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-4-oksida i trietil-fosfita u vrijućem toluenu kroz 10 sati. Nakon dovršene reakcije reakcijska smjesa se obradi kao u Primjeru 5 i prekrizalizara iz smjese dietil-etera i n-heksana.

(5R)-3-Benzilimino-2-izopropiliden-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan

### **Primjer 8**

Suspencija (2S,4R,5R)-2-benzil-karbamoil-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptane-4-oksida (306 mg, 1.0 mmol) trietil-fosfita (863 mg, 5.2 mmol) u suhom benzenu (30 ml) se miješa uz refluks 30 sati. Ohlađena reakcijska smjesa se opere vodom (20 ml), 1N solnom kiselinom i ponovo vodom. Organski ekstrakt se osuši nad natrijevim sulfatom, filtrira i upari u vakuumu vodene sisaljke do suhog ostatka, koji nakon kromatografije na stupcu silika-gelu daje (5R)-3-benzilimino-2-izopropiliden-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan kao bijeli kristalinični prah: t.t. 73-74 °C (dietil-eter); R<sub>f</sub> 0.28 (toluen);

$[\alpha]_{20}^D = +233.2^\circ$  (c1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); MS m/z M+ 272;

IR (film)<sub>vmax</sub>/cm<sup>-1</sup> 2960w, 2910w, 1780vs, 1630vs, 1450w, 1410m, 1350s, 1300vs, 1250m, 1220m, 1200m, 1150w, 1100m, 1010m;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.09 i 2.30 svaki (3H, s, CMe<sub>2</sub>), 3.27(1H, d, J 1.7, 6P-H), 3.73(1H, d, J 4.1, 6a-H) 4.51 and 4.57 svaki (1H, d, J 16.8, =NCH<sub>2</sub>), 5.19(1H, dd, J 1.7 and 4.1, 5-H), 7.23-7.38(5 H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);

Anal. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS;

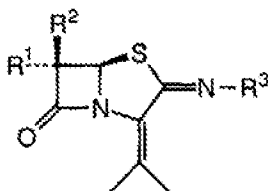
izračunato: C, 66.07; H, 5.92; N, 10.26%.  
nađeno: C, 66.14; H, 6.05; N, 10.29%;

### **Primjer 9**

(5R)-3-Benzilimino-2-izopropiliden-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan se također dobije ako se suspencija (5R,6S)-3-benzilimino-6-bromo-2-izopropiliden-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptana (200 mg, 0.57 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (5% vodena otopina, 15 ml) i 10% Pd-C katalizatora (200 mg) u etil-acetatu (20 ml) miješa na sobnoj temperaturi kroz 2 sata uz tlak od 2 ATM. Suspencija se profiltrira preko Celita i slojevi odvoje. Organski sloj se pere sa slanom vodom osuši (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) i upari pod sniženim pritiskom vodene pumpe a ostatak obradi kako je to opisano u Primjeru 8.

## PATENTNI ZAHTJEVI

- 5 1. 4-Tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-imino-2-izopropiliden-7-okso analogoni beta-laktama opće formule 1,



I

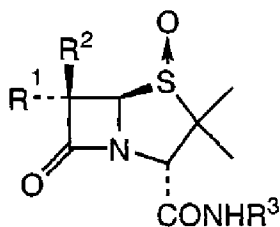
gdje radikali imaju značenje:

R¹ je vodik ili halogen,

R² je vodik, halogen, ftalimid,

R³ je vodik, alkil, benzil, heterocikl npr. izoksazol, pirazol i dr.

- 10 2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da je R¹ vodik, R² vodik i R³ PhCH₂;  
 3. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da je R¹ brom, R² vodik i R³ PhCH₂;  
 4. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da je R¹ brom, R² vodik i R³ metil;  
 5. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da je R¹ brom, R² vodik i R³ 5-metil-izoksazol-3-il;  
 15 6. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da je R¹ brom, R² vodik i R³ 3,4-dimetil-izoksazol-5-il;  
 7. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da je R¹ brom, R² vodik i R³ 2-fenil-pirazol-3-il;  
 8. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da je R¹ brom, R² vodik i R³ vodik;  
 9. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da je R¹ brom, R² brom i R³ PhCH₂;  
 10. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da je R¹ klor, R² vodik i R³ PhCH₂;  
 20 11. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da je R¹ klor, R² klor i R³ PhCH₂;  
 12. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da je R¹ vodik, R² ftalimid i R³ PhCH₂;  
 13. Postupak za pripremu 4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-imino-2-izopropiliden-7-okso analogona beta-laktama opće formule 1, gdje radikali imaju značenje kako je navedeno u zahtjevu 1, **naznačen time** da se sulfoksidi amida penicilanske kiseline opće formule II,



II

gdje radikali imaju značenje:

R¹ je vodik ili halogen;

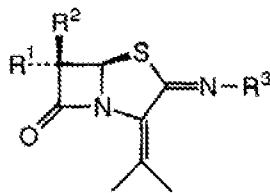
R² je vodik, halogen, ftalimid,

R³ je vodik, alkil, benzil, heterocikl npr. izoksazol, pirazol i dr.

- 30 podvrgnu reakciji s fosforim spojevima kao što su trimetil-fosfit, trietil-fosfit, trifenil-fosfin i drugi kod čega dolazi do otvaranja tiazolidinskog prstena spoja II a zatim do ponovne intramolekularne ciklizacije u suhom organskom aprotičnom otapalu uz uobičajene reakcijske uvjete i obradu reakcijske smjese te izolaciju produkata opće poznatim metodama, kod čega jedan ili oba halogen atoma na položaju 6 mogu biti zadržani ili zamjenjeni vodikom.
- 35 14. Upotreba spojeva navedenih u zahtjevu 1, kao intermedijera u pripravama novih beta-laktamskih analogona s potencijalnim antimikrobnim ili sinergističkim djelovanjem.

## SAŽETAK

- 40 Predmet ovog izuma su 4-tia-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-imino-2-izopropiliden-7-okso beta-laktamski analogoni opće formule



I

gdje radikali imaju značenje:

R<sup>1</sup> je vodik ili halogen;

R<sup>2</sup> je vodik, halogen, ftalimid,

5 R<sup>3</sup> je vodik, alkil, benzil, heterocikl npr. izoksazol, pirazol i dr.

Navedena je korisnost ovih spojeva kao intermedijera za pripravu novih beta-laktamskih analogona ili aktivnih supstancija u preparatima za antimikrobnu terapiju.