

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 915026 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 915026

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁶)
C07D477/20

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 27.03.1991

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 24.10.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 24.10.1991

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 27.03.1991 PCT/JP1991/000394
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

27.03.1990 JP 2-77431 12.04.1990 JP 2-96654

27.12.1990 JP 2-414637

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Banyu Pharmaceutical Co. Ltd., 2-3, Nihombashi Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Nakagawa, Susumu, Kamimutsuna 3-chome, Okazaki-shi, JAPAN, (JP)

2 •Ohtake, Norikazu, Kamimutsuna 3-chome, Okazaki-shi, JAPAN, (JP)

3 •Nakano, Fumio, Kamimutsuna 3-chome, Okazaki-shi, JAPAN, (JP)

4 •Yamada, Koji, Kamimutsuna 3-chome, Okazaki-shi, JAPAN, (JP)

5 •Ushijima, Ryosuke, Kamimutsuna 3-chome, Okazaki-shi, JAPAN, (JP)

6 •Murase, Satoshi, Kamimutsuna 3-chome, Okazaki-shi, JAPAN, (JP)

7 •Fukatsu, Hiroshi, Kamimutsuna 3-chome, Okazaki-shi, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

2-(substituoitu pyrrolidinyylitio)karbapeneemijohdannaisia

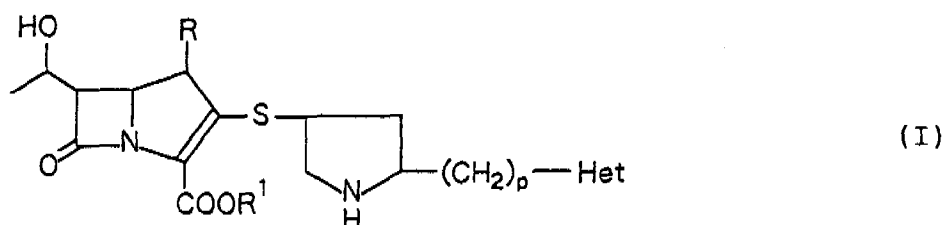
2-(substituerad pyrrolidinyltio)carbapenem derivat

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 6-(1-hydroksietyyli)-2-(2-substituoitu pyrrolidin-4-yyli)-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi

5

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 6-(1-hydroksietyyli)-2-(2-substituoitu pyrrolidin-4-yyli)-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I

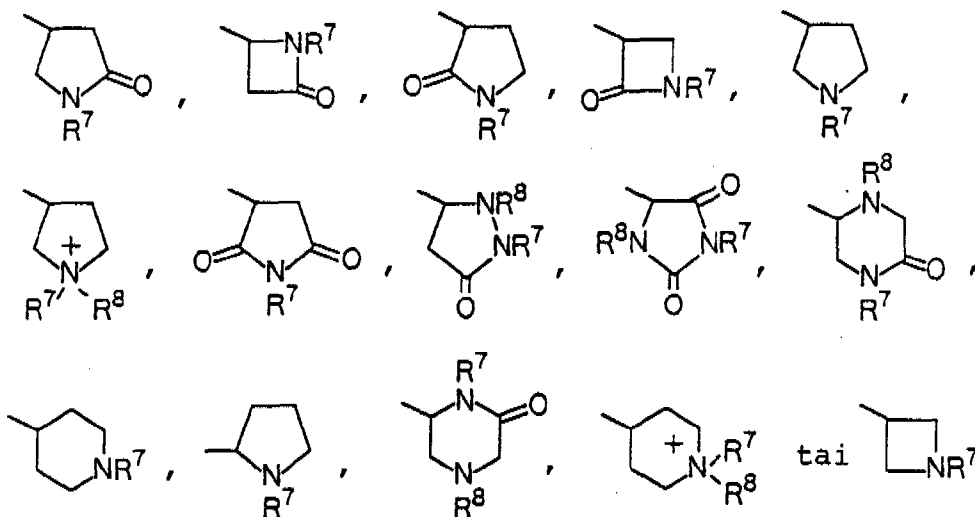
10



15

jossa R on vetyatomi tai metyyliryhmä, R^1 on vetyatomi tai negatiivinen varaus, Het on heterosyklinen ryhmä, jolla on kaava

20



25

30

joka heterosyklinen ryhmä mahdollisesti on substituoitu ryhmällä R^2 , jolloin R^2 on $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ tai

-NH₂, R⁷ ja R⁸, jotka voivat olla samat tai erilaiset, merkitsevät kumpikin vetyatomia, metyyliiryhmää tai ryhmää -CH₂CONH₂ ja p on 0 tai 1; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen tai estereiden valmistamiseksi.

5 Mainitut uudet karbapeneemi-(7-okso-1-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo)yhdisteet ovat bakteerien vastaisia aineita.

Viime vuosina on löydetty luonnosta uusia β-laktaami-antibioottisia aineita, joissa on samat β-laktaamirenkaat kuin penisilliinijohdannaisilla ja kefalosporiinijohdannaisilla, mutta joilla on erilaiset perusrakenteet.

Esimerkiksi voidaan mainita luonnollisesti johdetut karbapeneemiyhdisteet, kuten tienamysiini, joka eristetään Streptomyces cattleyan fermentaatiosta (J. Am. Chem. Soc.,
15 vol. 100 (1978) s. 6491). Tienamysiinillä on erinomainen bakteerien vastainen spektri ja voimakkaat bakteerien vastaiset aktiivisuudet suurta määrää gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteereita vastaan. Sen vuoksi sen kehittäminen erittäin käyttökelpoisena β-laktaamiaineena on
20 ollut odotettua. Tienamysiini itsessään on kuitenkin kemiallisesti epästabiili, ja on raportoitu, että tietty entsyymi, kuten munuaisen dehydropeptidaasi I (jäljempänä viitattu yksinkertaisesti DHP-I:nä), todennäköisesti hajottaa sitä in vivo, jolloin bakteerien vastaisilla aktiivisuuksilla on taipumus pienentyä, ja talteenottonopeus virtsaan on alhainen (Antimicrob. Agents Chemother., vol
22 (1982) s. 62; edellä mainittu, vol. 23 (1983) s. 300).

Merck & Co., Inc. ovat syntetisoineet monia tienamysiinianalogeja tavoitteenaan säilyttää tienamysiinin erinomaiset bakteerien vastaiset aktiivisuudet ja varmistaa kemiallinen stabiilisuus. Sen tuloksena imipeneemi, (5R,6S,8R)-3-[[2-(formimidoyyliamino)etyyli]tio]-6-(1-hydroksietyyli)-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappomonohydraatti, joka on saatu tienamysiinin aminoryhmän formimidoinnilla, on käytännössä kehitetty

farmaseuttisena tuotteena (J. Med. Chem., vol. 22 (1979) s. 1435). Imipeneemin bakteerien vastaiset aktiivisuudet ovat yhtä suuria tai suurempia kuin tienamysiinin erityyppisiä bakteereja vastaan, ja sillä on β -laktamaasiresistenssi. Erityisesti Pseudomonas aeruginosa vastaan sen bakteerien vastaiset aktiivisuudet ovat 2 - 4 kertaa parempia kuin tienamysiinillä. Edelleen imipeneemin stabiilisuus kiinteässä muodossa tai vesiliuoksessa on huomattavasti parempi kuin tienamysiinin.

Ihmisen munuaisen DHP-I kuitenkin todennäköisesti hajottaa imipeneemiä samoin kuin tienamysiiniä. Sen vuoksi sitä ei voida käyttää virtsaelinalueen tulehduksen hoidossa. Edelleen se osoittaa toksisuutta munuaista kohtaan hajoamistuotteista johtuen. Sen vuoksi imipeneemiä ei voida antaa yksinään ja sitä täytyy käyttää yhdistelmänä DHP-I-inhibiittorin, kuten kilastatiinin, kanssa (Antimicrob. Agents Chemother., vol. 12 (Suppl. D) (1983) s. 1). Viime vuosina imipeneemiä on käytetty usein tulehduksellisten sairauksien hoidossa tai ehkäisyssä. Niin muodoin erittäin metisilliiniresistentin Staphylococcus aureuksen, joka on resistentti imipeneemille, ja imipeneemiresistentin Pseudomonas aeruginosan käytöt ovat lisääntymässä kliinisellä alueella. Imipeneemillä ei ole riittävästi hoitavia vaikutuksia näitä resistenttejä bakteereita vastaan.

Keksinnön mukaisesti saatavien karbapeneemijohdannaisten kanssa rakenteeltaan hyvin samankaltaisia karbapeneemiyhdisteitä on kuvattu yleisesti läheisimpää tunnettua tekniikkaa kuvaavissa EP-patenttijulkaisuissa 272 455 ja 333 175. Mainituista EP-patenttijulkaisuista tunnetuilla yhdisteillä on merkittävästi huonompi bakteerien vastainen vaikutus kuin keksinnön mukaisesti saatavilla karbapeneemijohdannaisilla.

EP-patenttijulkaisussa 126 587 ja FI-patenttijulkaisussa 88 037 kuvataan edustava farmaseuttinen karbapeneemijohdannainen, ts. meropeneemi. Muita karbapeneemiyh-

disteitä tunnetaan FI-patenttijulkaisuista 76 339, 81 576, 83 419 ja 84 826 ja EP-patenttijulkaisusta 280 771.

US-patenttijulkaisussa 4 933 333 ja FI-patenttijulkaisussa 88 037 kuvataan karbapeneemiyhdisteitä, joissa on
 5 2-[aminokarbonyyli- tai N-mono- tai N,N-di(alempi alkyyli)aminokarbonyyli]pyrrolidin-4-yylioryhmä karbapeneemirakenteen 2-asemassa, jota rakennetta edustaa meropeneemi, SM-7338: (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-6-(1-hydroksietyyli)-4-metyyli-3-[2-(N,N-dimetyyliaminokarbonyyli)pyrrolidin-
 10 4-yyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-ene-2-karboksyylihappo tyypillisenä yhdisteenä, sekä sen kiteitä.

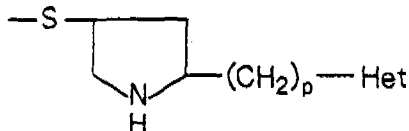
B-laktaamiantibiootit osoittavat selektiivistä toksisuutta bakteereita vastaan eikä niillä ole oleellisia vaikutuksia eläinsoluja vastaan. Sen vuoksi niitä käytetään yleisesti bakteerien aiheuttamien tulehduksellisten
 15 sairauksien hoidossa, harvinaislaatuina antibiootteina, joilla on vain vähän sivuvaikutuksia ja jotka siten ovat erittäin käyttökelpoisia lääkkeitä.

Viime vuosina erittäin metisilliiniresistenttiä
 20 Staphylococcus aureusta tai resistenttiä Pseudomonas aeruginosaa on kuitenkin eristetty yleisesti potilaista, joiden immuniteetti on vähentynyt, bakteereina, jotka aiheuttavat tuskin parannettavissa olevia tulehduksellisia sairauksia. Tätä pidetään kliinisesti vakavana ongelmana.
 25 Niinpä on erittäin toivottavaa kehittää bakteerien vastainen aine, jolla on parannetut bakteerien vastaiset aktiivisuudet tällaisia resistenttejä bakteereita vastaan. Erityisesti mitä tulee karbapeneemiyhdisteisiin, on toivottavaa parantaa bakteerien vastaisia aktiivisuuksia, parantaa stabiilisuutta DHP-I:tä vastaan, vähentää toksisuutta mu-
 30 nuaista vastaan ja vähentää sivuvaikutuksia keskushermostoon.

US-patenttijulkaisussa 4 933 333 ja FI-patenttijulkaisussa 88 037 esitetyillä yhdisteillä, erityisesti meropeneemillä, on oleellisesti parannettu stabiilisuus
 35

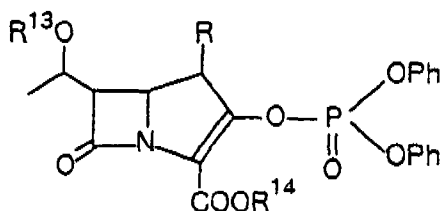
DHP-I:tä vastaan. Bakteerien vastaiset aktiivisuudet edellä mainittua erittäin metisilliiniresistenttiä Staphylococcus aureusta vastaan eivät kuitenkaan ole riittävät, ja karbapeneemiyhdiste, jolla on paremmat bakteerien vastaiset aktiivisuudet, on toivottava.

Nämä keksijät ovat suorittaneet laajoja tutkimuksia tavoitteenaan aikaansaada uusia karbapeneemiyhdisteitä, joilla on erinomaiset bakteerien vastaiset aktiivisuudet ja jotka ovat resistenttejä DHP-I:tä vastaan. Tämän tuloksena he ovat todenneet, että tämän keksinnön mukaisesti saatavat karbapeneemiyhdisteet, joissa on karbapeneemirakenteen 2-asemassa ryhmä, jolla on kaava



jossa Het ja p merkitsevät samaa kuin edellä kaavan I määrittelyn yhteydessä, ovat uusia yhdisteitä, joita ei ole esitetty missään kirjallisuudessa, ja että tällaisilla yhdisteillä on vahvat bakteerien vastaiset aktiivisuudet gram-positiivisia bakteereita, kuten Staphylococcus aureusta ja gram-negatiivisia bakteereita, joihin kuuluu Pseudomonas aeruginosa, vastaan ja että niillä edelleen on erinomainen stabiilisuus DHP-I:tä vastaan. Tämä keksintö on toteutettu tämän havainnon perusteella.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan I mukaisen yhdisteiden tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen tai estereiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että yhdiste, jolla on kaava II

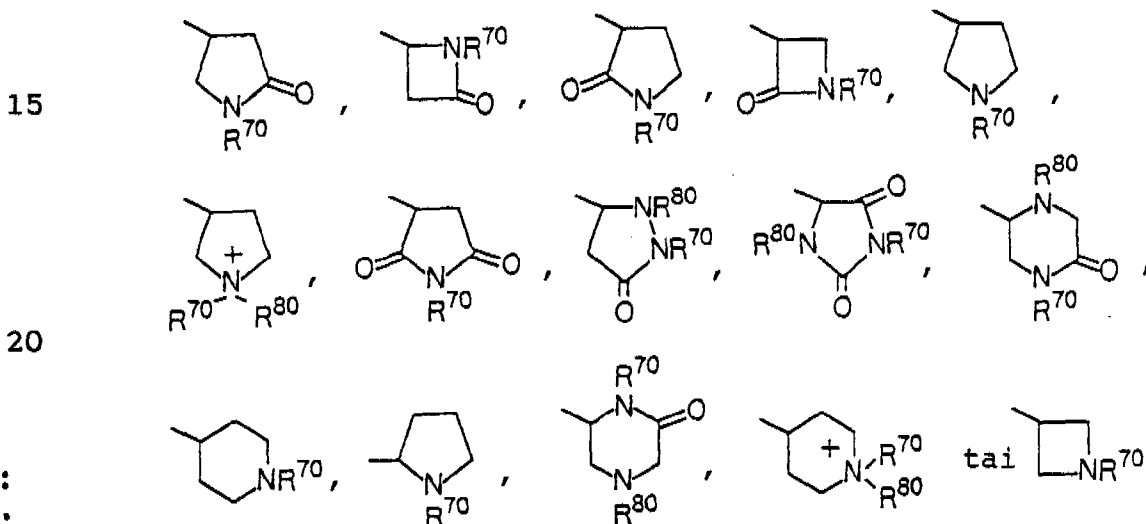


(II)

jossa R merkitsee samaa kuin edellä, R^{13} on vetyatomi tai hydroksyylin suojaryhmä, R^{14} on vetyatomi tai karboksyylin suojaryhmä ja Ph on fenyylliryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava III



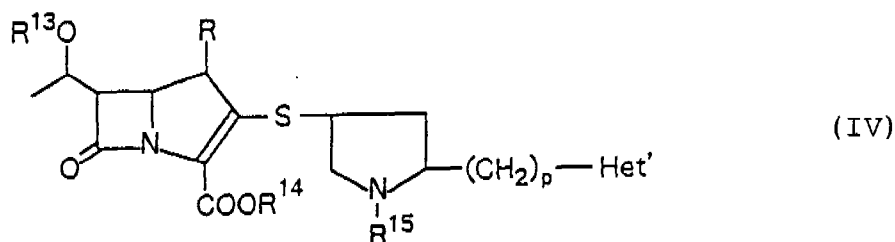
10 jossa R^{15} on vetyatomi tai iminon suojaryhmä, Het' on heterosyklinen ryhmä, jolla on kaava



25 joka heterosyklinen ryhmä mahdollisesti on substituoitu ryhmällä R^{20} , jolloin R^{20} on $-\text{CON}(R^{50})R^{60}$, $-\text{CON}(R^{50})\text{CH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ tai $-\text{N}(R^{50})R^{60}$, jolloin R^{50} ja R^{60} , jotka voivat olla samat tai erilaiset, merkitsevät kumpikin vetyatomia, aminon suojaryhmää tai iminon suojaryhmää ja R^{70} ja R^{80} , jotka voivat olla samat tai erilaiset, merkitsevät kumpi-

30 kin vetyatomia, metyylliryhmää tai ryhmää $-\text{CH}_2\text{CON}(R^{50})R^{60}$, jossa R^{50} ja R^{60} merkitsevät samaa kuin edellä, ja p merkitsee samaa kuin edellä, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava IV

35

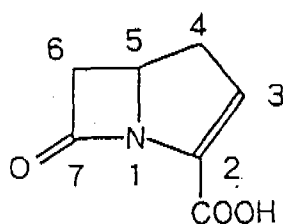


jossa R, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, Het' ja p merkitsevät samaa kuin edellä, ja

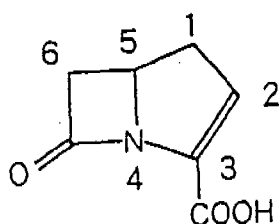
10 tarvittaessa poistetaan kaavan IV mukaisen yhdisteen mahdolliset suojaryhmät.

Tämä keksintö kuvataan nyt yksityiskohtaisesti viittauksella edullisiin toteutusmuotoihin. Ensiksi selitetään tässä selityksessä käytetyt symbolit ja termit.

15 Tämän keksinnön mukaisesti saatavalla yhdisteellä on perusrakenne, jolla on kaava:



25 johon viitataan systemaattisesti 7-okso-1-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappona. Mukavuussyistä tässä selityksessä tähän perusrakenteeseen viitataan 1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappona sijoittamalla numerot, jotka perustuvat tavallisesti laajasti käytettyyn karbapeneemiin, jolla on kaava:



Tämä keksintö käsittää optiset isomeerit, jotka perustuvat karbapeneemirakenteen 1-aseman, 5-aseman, 6-aseman ja 8-aseman asymmetrisiin hiiliatomeihin, ja stereoisomeerit. Näistä isomeereistä edullinen on yhdiste, jolla on (5R,6S,8R)-konfiguraatio, so. yhdiste, jonka steerinen konfiguraatio on (5R,6S) (5,6-trans), kuten tienamysiini, ja jossa 8-aseman hiiliatomilla on R-konfiguraatio, tai yhdiste, jolla on (1R,5S,6S,8R)-konfiguraatio siinä tapauksessa, että 1-asemassa on läsnä metyyli-ryhmä.

Myös mitä tulee 2-[alisyklinen heterorengas -substituentti tai (alisyklinen heterorengas)(alempi alkyyl)]-pyrrolidin-4-ylitioryhmään, tämä keksintö käsittää isomeerit, jotka perustuvat pyrrolidiinirakenteen 2-aseman ja 4-aseman ja sivuketjun 2-aseman asymmetrisiin hiiliatomeihin. Näistä isomeereistä edullisia ovat yhdisteet, joilla on (2'S,4'S)-konfiguraatio ja (2'R,4'R)-konfiguraatio, kun p on 0, ja yhdisteet, joilla on (2'R,4'R)-konfiguraatio ja (2'S,4'R)-konfiguraatio, kun p on kokonaisluku 1.

Edelleen mitä tulee pyrrolidiinirakenteen 2-aseman alisykliseen heterosykliseen ryhmään, on olemassa isomeerejä, jotka perustuvat asymmetrisiin hiiliin, ja tämä keksintö käsittää myös tällaiset isomeerit.

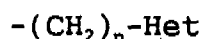
Karboksyylin suojaryhmä voi olla esimerkiksi alempi alkyyliryhmä, kuten metyyli-ryhmä, etyyli-ryhmä, propyyli-ryhmä, isopropyyli-ryhmä tai tert-butyyli-ryhmä; halogenoitu alempi alkyyliryhmä, kuten 2,2,2-trikloorietyyli-ryhmä tai 2,2,2-trifluoretietyyli-ryhmä; alempi alkanoyylioksi-alkyyli-ryhmä, kuten asetoksimetyyli-ryhmä, propionyylioksimetyyli-ryhmä, pivaloyylioksimetyyli-ryhmä, 1-asetoksi-etyyli-ryhmä tai 1-propionyylioksi-etyyli-ryhmä; alempi alkoksikarbonyylioksi-alkyyli-ryhmä, kuten 1-(metoksikarbonyylioksi)etyyli-ryhmä, 1-(etoksikarbonyylioksi)etyyli-ryhmä tai 1-(isopropoksikarbonyylioksi)etyyli-ryhmä; alempi alkenyyli-ryhmä, kuten 2-propenyli-ryhmä, 2-kloori-2-propenyli-ryhmä, 3-metoksikarbonyyli-2-propenyli-ryhmä, 2-metyyli-2-propenyli-

liryhmä, 2-butenyylliryhmä tai kinnamyylliryhmä; aralkyyli-
 ryhmä kuten bentsyylliryhmä, p-metoksibentsyylliryhmä, 3,4-
 dimetoksibentsyylliryhmä, o-nitrobentsyylliryhmä, p-nitro-
 bentsyylliryhmä, bentshydriyliryhmä tai bis-(p-metoksife-
 5 nyyli)metyylliryhmä; (5-substituoitu 2-okso-1,3-dioksol-4-
 yyli)metyylliryhmä, kuten (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-
 yyli)metyylliryhmä; alempi alkyylisilyylliryhmä, kuten tri-
 metyyllisilyylliryhmä tai tert-butyylidimetyylisilyylliryhmä;
 indanyylliryhmä, ftalidyyliryhmä tai metoksimetyylliryhmä.
 10 Eriyisen edullisia ovat 2-propenyyliryhmä, p-nitrobent-
 syylliryhmä, p-metoksibentsyylliryhmä, bentshydriyliryhmä ja
 tert-butyylidimetyylisilyylliryhmä.

Hydroksyylin suojaryhmä voi olla esimerkiksi (alem-
 pi alkyyli)silyylliryhmä, kuten trimetyylisilyylliryhmä tai
 15 tert-butyylidimetyylisilyylliryhmä; (alempi alkoksi)metyy-
 liryhmä, kuten metoksimetyylliryhmä tai 2-metoksietoksime-
 tyylliryhmä; tetrahydropyranyylliryhmä; aralkyylliryhmä, ku-
 ten bentsyylliryhmä, p-metoksibentsyylliryhmä, 2,4-dimetok-
 sibentsyylliryhmä, o-nitrobentsyylliryhmä, p-nitrobentsyyli-
 20 ryhmä tai trityylliryhmä; asyylliryhmä, kuten formyyliryhmä
 tai asetyylliryhmä; (alempi alkoksi)karbonyylliryhmä, kuten
 tert-butoksikarbonyylliryhmä, 2-jodietoksikarbonyylliryhmä
 tai 2,2,2-trikloorietoksikarbonyylliryhmä; alkenyylioksi-
 karbonyylliryhmä, kuten 2-propenylioksikarbonyylliryhmä,
 25 2-kloori-2-propenylioksikarbonyylliryhmä, 3-metoksikarbo-
 nyyli-2-propenylioksikarbonyylliryhmä, 2-metyyli-2-prope-
 nyylioksikarbonyylliryhmä, 2-butenyylioksikarbonyylliryhmä
 tai kinnamyylioksikarbonyylliryhmä; tai aralkyylioksikarbo-
 nyylliryhmä, kuten bentsyylioksikarbonyylliryhmä, p-metoksi-
 bentsyylioksikarbonyylliryhmä, o-nitrobentsyylioksikarbo-
 30 nyylliryhmä tai p-nitrobentsyylioksikarbonyylliryhmä. Eri-
 tyisen edullisia ovat 2-propenylioksikarbonyylliryhmä,
 p-nitrobentsyylioksikarbonyylliryhmä ja tert-butyylidime-
 tyylisilyylliryhmä.

Aminon tai iminon suojaryhmä voi olla esimerkiksi aralkylideeniryhmä, kuten bentsylideeniryhmä, p-kloori-bentsylideeniryhmä, p-nitrobentsylideeniryhmä, salisyli-deeniryhmä, α -naftylideeniryhmä tai β -naftylideeniryhmä; 5 aralkyyliiryhmä, kuten bentsyyliiryhmä, p-metoksibentsyyli-ryhmä, 3,4-dimetoksibentsyyliiryhmä, o-nitrobentsyyliiryhmä, p-nitrobentsyyliiryhmä, bentshydryyliiryhmä, bis-(p-metoksi-fenyyli)metyyliiryhmä tai trityyliiryhmä; alempi alkanoyyli-ryhmä kuten formyyliryhmä, asetyyliiryhmä, propionyyliiryh- 10 mä, butyryyliiryhmä, oksalyyliiryhmä, sukkinyyliiryhmä tai pivaloyyliiryhmä; halogenoitu alempi alkanoyyliiryhmä, kuten klooriasetyyliiryhmä, diklooriasetyyliiryhmä, triklooriase-tyyliiryhmä tai trifluoriasetyyliiryhmä; aryylialkanoyyli-ryhmä, kuten fenyyliasetyyliiryhmä tai fenoksisasetyyliiryh- 15 mä; (alempi alkoksi)karbonyyliiryhmä, kuten metoksikarbo-nyyliiryhmä, etoksikarbonyyliiryhmä, propoksikarbonyyliiryhmä tai tert-butoksikarbonyyliiryhmä; halogenoitu (alempi al-koksi)karbonyyliiryhmä, kuten 2-jodietoksikarbonyyliiryhmä tai 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyliiryhmä; alkenyylioksi- 20 karbonyyliiryhmä kuten 2-propenylioksikarbonyyliiryhmä, 2-kloori-2-propenylioksikarbonyyliiryhmä, 3-metoksikarbonyy-li-2-propenylioksikarbonyyliiryhmä, 2-metyyli-2-propeny-lylioksikarbonyyliiryhmä, 2-butenyylioksikarbonyyliiryhmä tai kinnamylioksikarbonyyliiryhmä; aralkyylioksikarbonyyliiryh- 25 mä, kuten bentsyylioksikarbonyyliiryhmä, o-nitrobentsyyli-oksikarbonyyliiryhmä, p-nitrobentsyylioksikarbonyyliiryhmä tai feenietyylioksikarbonyyliiryhmä; tai (alempi alkyyli)-silyyliiryhmä, kuten trimetyylisilyyliiryhmä tai tert-butyy- lidimetyylisilyyliiryhmä. Erityisen edullisia ovat 2-prope- 30 nylioksikarbonyyliiryhmä, tert-butoksikarbonyyliiryhmä ja p-nitrobentsyylioksikarbonyyliiryhmä.

Alisyklinen heterosyklinen ryhmä pyrrolidin-4-yyli-tioryhmässä karbapeneemirakenteen 2-aseman sivuketjuna on substituoitu pyrrolidiinirenkaan 2-asemaan ja sillä on 35 rakenne, jolla on kaava:



jossa Het ja p merkitsevät samaa kuin kaavan I yhteydessä.

5 R^2 (tai R^{20}) voi olla substituenttina missä tahansa heterosyklisen ryhmän Het (tai Het') hiiliatomissa.

p on 0 tai 1, edullisesti 0.

10 R^1 on vetyatomi tai negatiivinen varaus. Kun alisyklisellä heterosyklisellä ryhmällä, jonka pyrrolidiinirenkaan 2-asema on substituoitu, on kvaternäärinen ammoniumrakenne, niin R^1 on negatiivinen varaus, joka muodostaa parin ammoniumionin kanssa, jolloin kaavan I mukainen yhdiste muodostaa molekyylin sisäisen suolan.

15 Kaavan I mukaisen yhdisteen suola on tavallinen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja se voi olla esimerkiksi suola karbapeneemirakenteen 3-aseman karboksyyli ryhmässä tai pyrrolidiiniemäksessä tai karbapeneemin 2-aseman sivuketjussa olevan alisyklisen heterosyklisen ryhmän emäksessä.

20 Emäksisiä additiosuoloja mainitussa karboksyyli ryhmässä ovat esimerkiksi alkalimetallisuola kuten natriumsuola tai kaliumsuola; maa-alkalimetallisuola kuten kalsiumsuola tai magnesiumsuola; ammoniumsuola; alifaattinen amiinisuola kuten trimetyyliamiinisuola, trietyyliamiinisuola, 25 disykloheksyyliamiinisuola, etanoliamiinisuola, dietanoliamiinisuola, trietanoliamiinisuola tai prokaiinisuola; aralkyyliamiinisuola kuten N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinisuola; aromaattinen heterosyklinen amiinisuola, kuten pyridiinisuola, pikoliinisuola, kinoliinisuola tai 30 isokinoliinisuola; kvaternaarinen ammoniumsuola, kuten tetrametyyliammoniumsuola, tetraetyyliammoniumsuola, bentsyyli trimetyyliammoniumsuola, bentsyyli trietyyliammoniumsuola, bentsyyli tributyyliammoniumsuola, metyyli trioktyyliammoniumsuola tai tetrabutyyliammoniumsuola; ja emäk-

sinen aminohapposuola, kuten arginiinisuoletai lysiini-
suola.

Happoadditiosuoloja pyrrolidiiniemäksessä tai ali-
syklisen heterosyklisen ryhmän emäksessä ovat esimerkiksi
5 epäorgaaninen suola, kuten vetykloridi, sulfaatti, nit-
raatti, fosfaatti, karbonaatti, vetykarbonaatti tai per-
kloraatti; orgaaninen suola, kuten asetaatti, propionaat-
ti, laktaatti, maleaatti, fumaraatti, tartraatti, malaat-
ti, sukkinaatti tai askorbaatti; sulfonaatti, kuten metaa-
10 nisulfonaatti, isetionaatti, bentseenisulfonaatti tai p-
tolueenisulfonaatti; hapan aminohapposuola kuten aspar-
taatti tai glutamaatti.

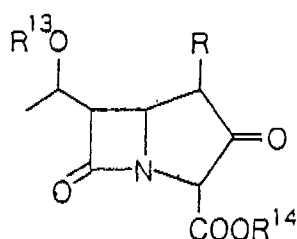
Kaavan I mukaisen yhdisteen myrkytön esterit ar-
koittaa tavallista farmaseuttisesti hyväksyttävää esterit
15 karbapeneemirakenteen 3-aseman karboksyyli-ryhmässä. Se
käsittää esimerkiksi esterin alkanoyylioksimetyyli-ryhmän,
kuten asetoksimetyyli-ryhmän tai pivaloyylioksimetyyli-ryh-
män kanssa, esterin alkoksikarbonyylioksimetyyli-ryhmän
kuten 1-(etoksikarbonyylioksi)etyyli-ryhmän kanssa, esterin
20 ftalidyli-ryhmän kanssa ja esterin (5-substituoitu-2-okso-
1,3-dioksol-4-yyli)metyyli-ryhmän kuten (5-metyyli-2-okso-
1,3-dioksol-4-yyli)metyyli-ryhmän kanssa.

Erityisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteit
ovat (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-
25 [(2S,4S)-2-(pyrrolidin-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-
karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappon ja (1R,5S,6S)-6-[(R)-
1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(piperidin-4-
yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyy-
lihappon.

30 Nyt kuvataan menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen
valmistamiseksi.

Aktivointiaine saatetaan reagoimaan yhdisteeksi,
jolla on kaava:

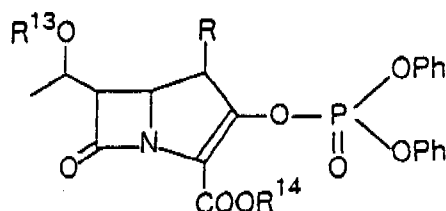
35



(II')

5

jossa R on vetyatomi tai metyylliryhmä, R^{13} on vetyatomi tai hydroksyylin suojaryhmä ja R^{14} on vetyatomi tai karboksyy-
 linsuojaryhmä, inertissä orgaanisessa liuottimessa emäksen
 10 läsnä ollessa, jolloin muodostuu reaktiivinen johdannai-
 nen, jolla on kaava II':



(II)

15

jossa R, R^{13} ja R^{14} ovat edellä määritellyt ja Ph on fenyy-
 liryhmä.

20

Reaktiossa käytettävä inertti orgaaninen liuotin
 voi olla esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani,
 dioksaani, bentseeni, tolueeni, klooribentseeni, metylee-
 nikloridi, kloroformi, hiilitetrakloridi, dikloorietaani,
 trikloorietyleeni, asetoni, etyyliasetaatti, asetonitrii-
 25 li, N,N-dimetyyliformamidi, heksametyylifosforihappotri-
 amidi tai tällaisten liuottimien seos. Erityisen edullisia
 ovat asetonitriili ja bentseeni.

25

Reaktiossa käytettävä emäs voi olla esimerkiksi
 tertiäärinen alifaattinen amiini, kuten trimetyyliamiini,
 trietyyliamiini, N,N-di-isopropylietyyliamiini, N-metyy-
 limorfoliini, N-metyylipyrrolidiini, N-metyylipiperidiini,
 N,N-dimetyyllianiliini, 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-
 30 eeni (DBU) tai 1,5-diatsabisyklo[4.3.0]non-5-eeni (DBN);
 tai aromaattinen amiini, kuten pyridiini, 4-dimetyyliami-
 35 nopyridiini, pikoliini, lutidiini, kinoliini tai isokino-

30

35

5

5

5

10

15

15



25

25



35

Reaktio toteutetaan käyttäen 1 - 2 moolia, edullisesti 1 - 1,5 moolia, emästä ja 1 - 1,2 moolia kaavan III mukaista yhdistettä moolia kohti kaavan II mukaista reaktiivista johdannaista. Reaktio toteutetaan tavallisesti lämpötila-alueella -40 - 50 °C, edullisesti -20 - 20 °C, ja reaktio menee loppuun tavallisesti 0,5 - 3 tunnissa.

Kaavan IV mukainen yhdiste voidaan lisäksi valmistaa yhdessä vaiheessa kaavan II' mukaisesta yhdisteestä. Nimittäin ilman, että eristetään kaavan II mukaista reaktiivista johdannaista, joka on valmistettu kaavan II' mukaisesta yhdisteestä, kaavan III mukainen yhdiste saataan reagoimaan sen kanssa samassa reaktiosysteemissä kaavan IV mukaisen yhdisteen valmistamiseksi tehokkaasti. Valmistuksen toteuttamiseksi yhdessä vaiheessa käytetään 2 - 4 moolia, edullisesti 2,5 - 3,5 moolia, emästä moolia kohti kaavan II' mukaista yhdistettä.

Kun reaktio on mennyt loppuun, käsitellään tavalliseen tapaan, jolloin saadaan kaavan IV mukainen raakatuote, jolle voidaan suorittaa reaktio suojaryhmän poistamiseksi ilman puhdistusta. On kuitenkin edullista puhdistaa raakatuote (IV) kiteyttämällä tai pylväskromatografialla esim. silikageelin avulla.

Näin saadusta kaavan IV mukaisesta yhdisteestä voidaan tarvittaessa saada kaavan I mukainen yhdiste suorittamalla hydroksyyli-ryhmän, amino- tai iminoryhmän ja karboksyyli-ryhmän suojaryhmän poistaminen.

Suojaryhmien poistamismenetelmä vaihtelee riippuen suojaryhmien tyypistä. Poistaminen voidaan kuitenkin toteuttaa tavanomaisten menetelmien mukaisesti, esimerkiksi solvolyyysillä, kemiallisella pelkistyksellä tai hydrauksella.

Kun esimerkiksi edellä mainitussa kaavassa IV hydroksyyli-ryhmän ja/tai amino- tai iminoryhmän suojaryhmä on aralkyylioksidikarbonyyli-ryhmä, kuten bentsyylioksidikarbonyyli-ryhmä tai p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli-ryhmä, ja kar-

boksyyliryhmän suojaryhmä on aralkyyliiryhmä, kuten bent-
syyliiryhmä, p-nitrobentsyyliiryhmä tai bentshydryyliiryhmä,
tällaiset suojaryhmät voidaan poistaa katalyyttisellä hyd-
rauksella platinakatalyytin, kuten platinaoksidin, plati-
5 nalangan tai platinamustan avulla tai palladiumkatalyytin,
kuten palladiummustan, palladiumoksidin, palladiumhiilen
tai palladiumhydroksidihiilen avulla.

Tällaisessa katalyyttisessä hydrauksessa käytettä-
vänä liuottimena voidaan käyttää metanolia, etanolia, tet-
10 rahydrofuraania, dioksaania, etikkahappoa tai tällaisen
orgaanisen liuottimen liuotinseosta veden kanssa tai pus-
kuriliuoksen esim. fosfaatin kanssa.

Reaktio voidaan suorittaa loppuun 0,5 - 4 tunnissa
lämpötila-alueella 0 - 50 °C käyttäen vetykaasuvirtausta
15 101 - 405 kPa:n (1 - 4 atm) paineella.

Kun edellä esitetyssä kaavassa IV hydroksyyliiryh-
män ja/tai amino- tai iminoryhmän suojaryhmä on allyyliok-
sikarbonyyliiryhmä, ja karboksyyliryhmän suojaryhmä on al-
lyyliiryhmä, tällaiset suojaryhmät voidaan poistaa saatta-
20 malla reagoimaan organo-liukoinen palladiumkompleksikata-
lyytti inertissä orgaanisessa liuottimessa, joka sisältää
allyyliiryhmän sitovaa ainetta [W. McCombie et al:n mene-
telmä, J. Org. Chem., vol. 47, s. 587 - 590 (1982) ja F.
Guibé:n menetelmä, sama kirjallisuus, vol. 52, s. 4 984 -
25 4 993 (1987)].

Reaktiossa käyttökelpoisia liuottimia ovat esimer-
kiksi vesi, asetoni, dietyylieetteri, tetrahydrofuraani,
dioksaani, etyyliasetaatti, asetonitriili, metyleeniklo-
ridi, kloroformi ja niiden liuotinseos.

Tässä reaktiossa käyttökelpoisia palladiumyhdiste-
komplekseja ovat esimerkiksi palladiumhiili, palladium-
hydroksidihiili, palladium(II)kloridi, palladium(II)ase-
taatti, tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium (0), tetra-
30 kis(trifenoksifosfiini)palladium (0), tetrakis(trietoksi-
fosfiini)palladium (0), bis[etyleenibis(difenyylifosfiini)-

ni)]palladium (0), tetrakis[tri-(2-furyyli)fosfiini]palladium (0), bis-(trifenyylifosfiini)palladium(II)kloridi ja bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)asetatti.

5 Alkyliryhmän sitova aine voi olla esimerkiksi dimedoni, muurahaishappo, etikkahappo, ammoniumformaatti, natriumformaatti, natrium-2-etyyliheksanoaatti, kalium-2-etyyliheksanoaatti, pyrrolidiini, piperidiini ja tributyy-litinahydridi.

10 Reaktio toteutetaan tavallisesti lämpötila-alueella -10 - 50 °C, edullisesti 0 - 30 °C, käyttäen 0,01 - 0,5 moolia katalyyttiä ja 1 - 6 moolia nukleofiilistä ainetta suhteessa 1 mooliin kaavan IV mukaista yhdistettä, ja reaktio menee loppuun tavallisesti 0,5 - 3 tunnissa.

15 Edelleen kun edellä esitetyssä kaavassa IV hydroksyyli-ryhmän ja/tai amino- tai iminoryhmän suojaryhmä on o-nitrobentsyylioksidikarbonyyli-ryhmä, ja karboksyyli-ryhmän suojaryhmä on o-nitrobentsyyli-ryhmä, niin tällaiset suojaryhmät voidaan poistaa valoreaktiolla (Amit et al:n menetelmä, J. Org. Chem., vol. 39 (1974) s. 192 - 196).

20 Kun suojaryhmien poistoreaktio ovat menneet loppuun, kaavan I mukainen yhdiste voidaan eristää tavallisella käsittelyllä kuten pylväskromatografialla käyttäen silikageeliä tai adsorptiivista hartsia, pakastuskuivausta tai kiteytystä.

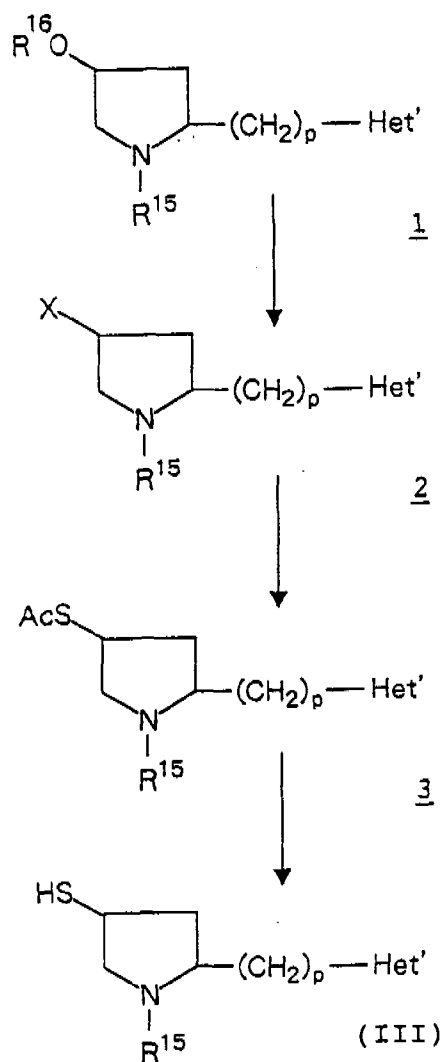
25 Edelleen kun kaavan IV mukaisen yhdisteen 3-asetassa olevan karboksyyli-ryhmän suojaryhmä on alempi alkanoyylioksidialkyyli-ryhmä, kuten asetoksimetyyli-ryhmä tai pivaloyylioksidimetyyli-ryhmä, metoksimetyyli-ryhmä, indanyyli-ryhmä tai ftalidyli-ryhmä, tällainen esteri hydrolysoituu fysiologisesti in vivo. Sen vuoksi tällainen yhdiste an-
30 netaan suoraan ihmiselle tai eläimelle, ilman että siitä poistetaan etukäteen suojaryhmää.

35 Kaavan I mukainen yhdiste voidaan muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai esteriksi tavanomaisella menetelmällä.

Kaavan II mukainen lähtöaine voidaan valmistaa esimerkiksi Salzmänn et al:n menetelmällä, kun R^1 on vetyatomi (J. Am. Chem. Soc., vol. 102 (1981) s. 6161 - 6163) tai Shih et al:n menetelmällä, kun R^1 on metyylliryhmä (Heterocycles, vol. 21 (1984) s. 29 - 40).

Kaavan III mukainen lähtöaine voidaan syntetisoida seuraavalla menetelmällä.

Yhdisteen 1 hydroksyylliryhmä aktivoidaan tavallisella menetelmällä, ja tioasetaatti kuten kaliumtioasetaatti saatetaan reagoimaan sen kanssa sen muuttamiseksi asetyylitiojohdannaiseksi 3, minkä jälkeen suoritetaan emäs- tai happohydrolyysi, jolloin saadaan kaavan III mukainen tiolijohdannainen.



Edellä esitetyissä kaavoissa R^{16} on vetyatomi tai hydroksyylin suojaryhmä, X on poistuva ryhmä, joka valitaan joukosta, jonka muodostavat klooriatomi, bromiatomi, jodiatomi, trifluoriasetoksiryhmä, metaanisulfonyylioksi-
 5 ryhmä, trifluorimetaanisulfonyylioksi- ja p-tolueeni-
 sulfonyylioksi-ryhmä, Ac on asetyyliryhmä ja R^{15} , Het' ja p ovat edellä määritellyt.

Kaavan 1 mukaisten yhdisteiden ryhmä voidaan val-
 mistaa viite-esimerkeissä kuvattujen menetelmien mukai-
 10 sesti.

Tämän keksinnön mukaisesta saatavilla yhdisteillä on voimakkaat bakteerien vastaiset aktiivisuudet erilaisia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteereita vas-
 taan.

Tämän keksinnön mukaisesti saatavien yhdisteiden käyttökelpoisuuden osoittamiseksi bakteerien vastaiset aktiivisuudet in vitro bakteereita vastaan mitattiin seuraavalla agar-levylaimennusmenetelmällä (julkaisussa Japan
 15 Chemotherapy Society, Chemotherapy, vol. 29 (1981) s. 76 -
 20 79, esitetty standardimenetelmä). Yhtä platinasilmukallista jokaista koemikro-organismia inkuboitiin yön yli
 Mueller Hinton -lihalieimessä, siirrostettiin Mueller
 Hinton -aragiin (siirrostusmäärä: 10^6 CFU/ml). Tällainen
 viljelmäelatusaine sisälsi bakteerien vastaisia aineita
 25 erilaisina pitoisuuksina. Inkuboitiin 37 °C:ssa 16 tuntia,
 minkä jälkeen mitattiin minimiestokonsentraatiot (MIC:
 µg/ml).

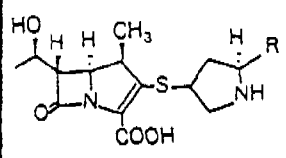
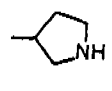
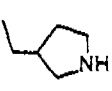
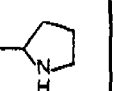
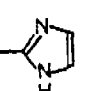
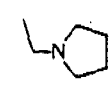
Tämän keksinnön mukaisesti saatavien yhdisteiden bakteerien vastaisten aktiivisuuksien tulokset on esitetty
 30 taulukoissa 1 ja 1a yhdessä vertailuyhdisteille meropenee-
 mi ja imipeneemi sekä EP-patenttijulkaisun 272 455 esimer-
 kin 10-4 ja EP-patenttijulkaisun 333 175 esimerkin 15 yh-
 disteelle saatujen aktiivisuustulosten kanssa.

Taulukko 1
Minimiestokonsentraatio (MIC: $\mu\text{g/ml}$)

Koemikro- organismi	Esimerkki 11		Esimerkki 12	Esimerkki 13		Esim. 43	Esim. 49	Meropeneemi	Imipeneemi
	Diaste- reomee- ri A	Diaste- reomee- ri B	Diastereo- meeri A	Diaste- reomee- ri A	Diaste- reomee- ri B				
<u>P. aeruginosa</u> MB500	0,1	0,2	-	0,2	0,2	0,1	0,2	0,39	1,56
<u>P. aeruginosa</u> MB502	0,78	1,56	1,56	0,78	1,56	0,39	0,78	6,25	3,13
<u>P. aeruginosa</u> AKR17*	0,78	1,56	1,56	1,56	-	1,56	1,56	3,13	6,25

* β -laktamaasia tuottava mikro-organismi

Taulukko 1a: Minimiestokonsentraatio (MIC: µg/ml)

5	Yhdiste  Organismi	Esim. 26	Esim. 31	Esim. 46	EP 272 455; Esim. 10-4	EP 333 175; Esim. 15;
						
10	<i>P. aeruginosa</i> AK 109	0.39	0.78	0.78	3.13	3.13
	<i>P. aeruginosa</i> MB5002	0.39	0.78	3.13	12.5	12.5

Voidaan todeta, että EP-patenttijulkaisuista 272 455 ja 333 175 tunnetuilla yhdisteillä samoin kuin meropenemillä ja imipeneemillä on merkittävästi huonompi bakteerien vastainen vaikutus kuin keksinnön mukaisesti saatavilla karbapeneemijohdannaisilla.

Tämän keksinnön mukaisesti saatavien yhdisteiden bakteerien vastaiset aktiivisuudet, jotka yhdisteet on kuvattu esimerkeissä kaavan I mukaisten yhdisteiden tyyppillisinä esimerkkeinä, mitattiin levydiffuusiokekeella Bauer et al:n menetelmällä (Amer. J. Clin. Pathol., vol. 45 (1966) s. 493). Sisäisenä standardina käytettiin tienamysiiniä tai imipeneemiä.

Kunkin koeyhdisteen MIC laskettiin koeyhdistettä sisältävälle levyille muodostuneen inhibitiorenkaiden halkaisijasta käyttäen laskukaavaa, jonka ovat esittäneet Humphrey ja Lightbown (J. Gen. Microbiol., vol 7 (1952) s. 129). Kullekin mikro-organismille saatiin MIC:n geometrisen keskiarvo ja laskettiin aktiivisuussuhde tienamysiiniin.

Bakteerien vastaiset aktiivisuudet esitetään suhteena tienamysiiniin (= 1,0), jolloin mitä suurempi on numeerinen arvo, sitä suuremmat ovat aktiivisuudet.

DHP-I-herkkyys analysoitiin kvantitatiivisesti Kropp et al:n menetelmällä, Antimicrob. Agents Chemother., vol. 22 (1982) s. 62 - 70, jolloin mitä pienempi oli nu-

meerinen arvo, joka kuvasi suhdetta imipeneemiin ($= 1,0$), sitä suurempi oli stabiilisuus. Tämän keksinnön mukaisesti saatavien yhdisteiden bakteerien vastaista tehokkuutta ja DHP-I-herkkyyttä verrattiin imipeneemin ja meropeneeamin kanssa. Tulokset on esitetty taulukossa 2.

5

000000 915000

Taulukko 2

Bakteerien vastainen tehokkuus suhteessa tienamysiiniin ja DHP-I-herkkyys

	Esimerkki 11		Esim. 13	Esim. 32	Esim. 43	Esim. 49	Meropeneemi	Imipeneemi
	Diaste- reomee- ri A	Diaste- reomee- ri B						
Meth-R <u>S. aureus</u>	15,2	12,3	-	-	22,7	13,6	3,22	2,57
THM-R <u>P.aeruginosa</u>	12,7	11,5	11,5	19,5	21,6	13,8	6,9	2,0
DHP-I- herkkyys	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,07	0,10	0,12	1,0

Keksinnön mukaisesti saatavilla yhdisteillä on erinomaiset bakteerien vastaiset aktiivisuudet erilaisia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteereita vastaan, ja ne ovat käyttökelpoisia bakteerien vastaisina aineina hoidettaessa ja ehkäistäessä tällaisten bakteerien aiheuttamia ihmisen tulehdussairauksia. Tyypillisiä patogeeneja, jotka ovat herkkiä tämän keksinnön mukaisille bakteerien vastaisille aineille, ovat esimerkiksi Staphylococcus-suvun, Enterococcus-suvun, Escherichia-suvun, Enterobacter-suvun, Klebsiella-suvun, Serratia-suvun, Proteus-suvun ja Pseudomonas-suvun lajit. Keksinnön mukaisesti saatavilla yhdisteillä on erinomaiset bakteerien vastaiset aktiivisuudet erityisesti metisilliiniresistenttiä Staphylococcus aureusta ja tienamysiiniresistenttiä Pseudomonas aeruginosaa vastaan.

Tämän keksinnön mukaisesti saatavat yhdisteet ovat hyvin stabiileja DHP-I:tä vastaan, vaikka stabiilisuus vaihtelee riippuen yksittäisistä yhdisteistä, ja myös niiden fysikokemiallinen stabiilisuus ja vesiliukoisuus ovat erinomaisia.

Tämän keksinnön mukaisesti saatavia yhdisteitä voidaan käyttää lääkeformulaatioiden muodossa, jotka sopivat annettaviksi ei-oraalisesti, oraalisesti annettaviksi tai ulkoisesti annettaviksi, sekoittamalla ne tällä alalla tunnettujen kiinteiden tai nestemäisten täyteaineiden kantajien kanssa. Tärkein antotapa on ei-oraalinen (laskimon-sisäinen tai lihaksen sisään annettava injektio) antaminen injektioilla tai antaminen paikallisesti. Lääkeformulaatiot käsittävät nestemäiset formulaatiot, kuten injektiooliukset, siirappimaiset aineet tai emulsiot, kiinteät formulaatiot kuten tabletit, kapselit tai rakeet, ja ulkoiset käyttöformulaatiot kuten voiteet tai peräpuikot. Nämä formulaatiot voivat sisältää lisäaineita, kuten emästä, apuainetta, stabilointiainetta, kostutusainetta, emulgointiainetta, absorptiota edistävää ainetta, pinta-aktiivista

ainetta, jne., joita käytetään tavallisesti tarpeen mukaan.

5 Lisäaineita ovat esimerkiksi tislattu vesi injektiota varten, Ringerin liuos, glukooosi, sakkaroosisiirappi, gelatiini, ravintoöljy, kaakaovoi, etyleeniglykoli, sakkaroosi, maissitärkkelys, magnesiumstearaatti ja talkki.

10 Annos vaihtelee riippuen potilaan tilasta, painosta, iästä, sukupuolesta, formulaatiotyypistä, antokertojen lukumäärästä, jne. Tavallisesti kuitenkin edullinen vuorokausiannos aktiivista aineosaa aikuiselle on noin 5 - 50 mg/kg, ja edullinen vuorokausiannos lapselle on välillä noin 5 - 25 mg/kg, joka annetaan edullisesti kerran vuorokaudessa tai muutamana kertana vuorokaudessa.

15 Tämän keksinnön mukaisesti saatava yhdiste voidaan antaa yhdistelmänä DHP-I:tä inhiboivan aineen, kuten ki-lastatiinin [natrium-(Z)-7-(L-amino-2-karboksietyylitio)-2-(2,2-dimetyylisyklopropanikarboksiamidi)-2-heptenoaatin] kanssa (japanilainen tutkimaton patenttijulkaisu nro 20 81 518/1981; EP-patentti nro 28 778; J. Med. Chem., vol. 30 (1987) s. 1074).

Tätä keksintöä kuvataan nyt yksityiskohtaisemmin esimerkein ja viite-esimerkein.

25 Esimerkeissä ja viite-esimerkeissä ohutkerroskromatografiassa silikageeliä 60F₂₄₅ (Merck) käytettiin levynä, ja detektorilaitteena käytettiin ultraviolettidetektoria. Silikageelinä pylväässä käytettiin Wakogel™ C-300:a (Wako Junyaku), ja käänteisfaasisipylvään silikageelinä käytettiin LC-SORB™ SP-B-ODS:a (Chemco) tai YMC GEL™ ODS-AQ 120-550:a 30 (Yamamura Chemical Laboratories). Korkeapainenestekromatografina käytettiin JASCO 800 -sarjaa (Nippon Bunko). Kun NMR-spektri mitattiin käyttäen dimetyylisulfoksidi-d₆- tai kloroformi-d-liuosta, sisäisenä standardina käytettiin tetrametyylisilaania (TMS), ja kun mitattiin käyttäen deuteriumoksidiliuosta, sisäisenä standardina käytettiin 2,2- 35

dimetyyli-2-silapentaani-5-sulfonaattia (DSS), ja mittaus suoritettiin XL-200 (200 MHz; Varian) -mallisen spektrometrin avulla. Kaikki δ -arvot on ilmoitettu ppm:nä.

NMR-mittauksissa käytettyjen lyhennysten merkityk-

5 set ovat seuraavat:

s: singletti

d: dupletti

t: tripletti

q: kvartettti

10 ABq: AB-tyyppinen kvartettti

dd: kaksoisdupletti

m: multipletti

br: leveä

J: kytkentävakio

15 Hz: hertsi

DMSO- d_6 : dimetyylisulfoksidi- d_6

CDCl₃: kloroformi-d

CD₃OD: metanoli- d_4

D₂O: deuteriumoksidi

20 Reaktiokaavoissa käytettyjen lyhennysten merkitykset ovat seuraavat:

Ac: asettyyliryhmä

All: allyyliryhmä

Alloc: allyylioksikarbonyyliryhmä

25 Boc: tert-butoksikarbonyyliryhmä

Bzl: bentsyyliiryhmä

Et: etyyliiryhmä

Me: metyyliiryhmä

Ms: metaanisulfonyyliryhmä

30 PNB: p-nitrobentsyyliiryhmä

PNZ: p-nitrobentsyylioksikarbonyyliryhmä

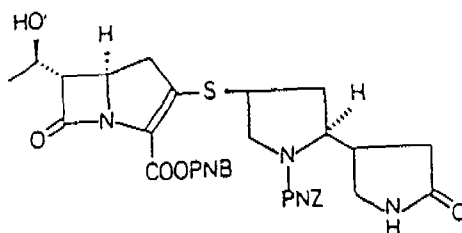
TBDMs: tert-butyylidimetyylisilyyliryhmä

Tr: trityyliryhmä

Esimerkki 1

Natrium-(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-2-
 [(2S,4S)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli-
 tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti

1)

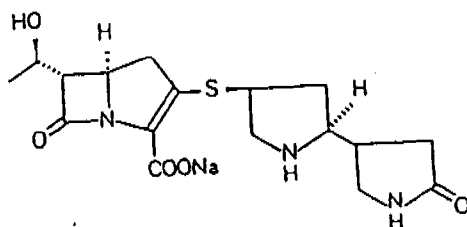


p-nitrobentsyyli-(5R,6S)-2-difenoksifosforyyliok-
 si-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karbok-
 sylaatin (300 mg, 0,55 mmol) liuokseen asetonitriilissä
 (15 ml) lisättiin tipoittain typpivirrassa ja samalla
 jäähdyttäen jäällä ((2S,4S)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyy-
 lioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin
 (205 mg, 0,56 mmol, viite-esimerkin 1-9 yhdiste) asetonit-
 riilissä (6 ml) ja sen jälkeen N,N-di-isopropyylietyyli-
 amiinia (0,10 ml, 0,57 mmol). Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa
 7 tuntia. Sen jälkeen reaktioliuokseen lisättiin etyyli-
 asetaattia (70 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja
 kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivat-
 tiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin ali-
 paineessa. Jäähnnökselle suoritettiin silikageelipylväskro-
 matografointi (Wakogel™ C-300, etyyliasetaatti), jolloin
 saatiinp-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-
 2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrro-
 lidon-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli-tio]-1-karbapen-2-eemi-3-
 karboksylaatti (313 mg, saanto: 86,2 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1350

NMR (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, d, J = 6 Hz), 5,24 (3H, m), 5,52
 (1H, d, J = 14 Hz), 7,33 (2H, d, J = 9 Hz), 7,46 (2H, d,
 J = 9 Hz), 8,24 (2H, d, J = 9 Hz), 8,26 (2H, d, J = 9 Hz)

2)



10-%:ista palladiumhiilikatalyyttiä (150 mg etukä-
teen sekoitettu ja aktivoitu 0,1 M:lla natrium-3-morfoli-
nopropanisulfonaattipuskuriliuoksella vetyvirrassa tunnin
ajan) lisättiin liuokseen, jonka muodostivat edellä esite-
tyllä reaktiolla saatu yhdiste (300 mg, 0,45 mmol) tetra-
hydrofuraanin (10 ml) ja 0,1 M natrium-3-morfolinopropaa-
nisulfonaattipuskuriliuoksen (10 ml) seoksessa. Tätä seos-
ta sekoitettiin vetyvirrassa huoneenlämpötilassa kaksi
tuntia. Katalyytti suodatettiin reaktioseoksesta, ja suo-
dos pestiin etyyliasetaatilla (20 ml), ja vesipitoisen
kerroksen liukenematon aine suodatettiin. Saatu suodos vä-
kevöitiin noin 15 ml:n tilavuuteen. Jäännökselle suori-
tettiin käänteisfaasipylväskromatografointi (LC-SORBTM SP-
B-ODS, 10 % metanolin vesiliuos). Haluttu fraktio väkevöi-
tiin ja pakastuskuivattiin, jolloin saatiin edellä ilmoi-
tettu yhdiste (70 mg, saanto: 38,4 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1680, 1590, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,26 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,54 (1H, m), 2,28
(1H, m), 3,86 (1H, m), 4,21 (2H, m)

HPLC:

Pylväs: YMCTM-Pack ODS-AQ, 5 μ , 4,6 x 150 mm

Eluentti: 0,01 M fosfaattipuskuri (pH 6,5) - metanoli
(80:20)

Virtausnopeus: 1,0 ml/min

Lämpötila: 40 °C

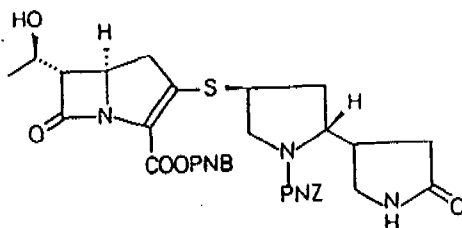
Detektor: 290 nm

Viipymäaika: 2,23 min

Esimerkki 2

Natrium-(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-2-
 [(2R,4S)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli-
 tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti

1)

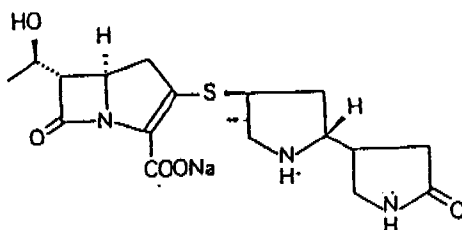


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1
 käyttäen p-nitrobentsyyli-(5R,6S)-2-difenoksisfosforyyliok-
 si-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksy-
 laattia (300 mg, 0,55 mmol) ja (2R,4S)-4-merkaptto-N-(p-
 nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyr-
 rolidiiniä (200 mg, 0,55 mmol), viite-esimerkin 2 yhdis-
 te), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-[(R)-1-
 hydroksietyyli]-2-[(2R,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbo-
 nyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli-tio]-1-kar-
 bapen-2-eemi-3-karboksylaatti (127 mg, saanto: 35 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1790, 1710, 1520, 1350

NMR (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, d, $J = 6$ Hz), 5,25 (3H, m), 5,52
 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,54 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,66 (2H, d,
 $J = 9$ Hz), 8,23 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,26 (2H, d, $J = 9$ Hz)

2)



10-%:ista palladiumhiilikatalyyttiä (60 mg) lisät-
 tiin liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiol-
 la saatu yhdiste (127 mg, 0,19 mmol) tetrahydrofuraanin

(10 ml) ja 0,1 M natrium-3-morfolinopropaanisulfonaatti-puskuriliuoksen (10 ml) seoksessa. Tätä seosta sekoitettiin vetyvirrassa 294 kPa:n (2,9 atm:n) paineessa huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Katalyytti suodatettiin reaktio-

5 seoksesta, ja suodos pestiin etyyliasetaatilla (20 ml), ja vesipitoisen kerroksen liukenematon aine suodatettiin pois. Saadulle suodokselle suoritettiin käänteisfaasipylväskromatografointi (LC-SORB™ SP-B-ODS, 10 % metanolin vesiliuos), sitten väkevöitiin ja pakastuskuivattiin, jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (5,5 mg, saanto: 7,1 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1780, 1600, 1270

NMR (D_2O) δ : 1,28 (3H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 2,54 (3H, m)

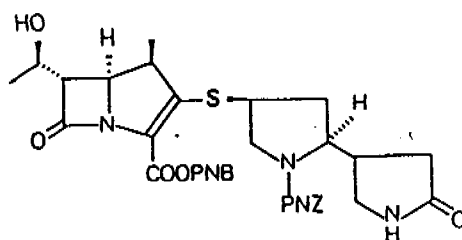
HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

15 Viipymäaika: 5,54 min

Esimerkki 3

Natrium-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti

20 1)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (230 mg, 0,41 mmol) ja (2S,4S)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiiniä (140 mg, 0,38 mmol), viite-esimerkin 1-9 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yy-

30

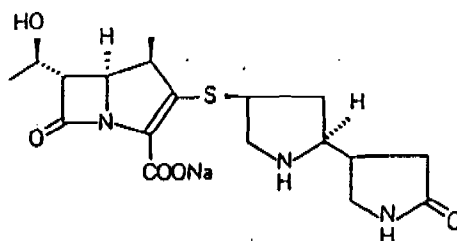
35

li)pyrrolidin-4-yyllitio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (223 mg, saanto: 80,6 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1340

NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,33 (3H, d, $J = 7$ Hz), 5,24 (2H, m), 5,31 ja 5,52 (2H, ABq, $J = 14$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,66 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,20 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,22 (2H, d, $J = 8$ Hz)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (223 mg, 0,33 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (73 mg, saanto: 53,2 %, diastereomeerit A ja B 44:56).

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1680, 1590, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,23 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,30 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,77 (1H, m), 2,27 - 2,42 (1H, m), 4,06 (1H, m), 4,26 (2H, m)

HPLC:

Pylväs: INERTSILTM ODS-2, 5 μ , 4,60 x 250 mm

Eluentti: 0,01 M fosfaattipuskuri (pH 7,0) - metanoli (90:10)

Virtausnopeus: 1,0 ml/min

Lämpötila: 40 °C

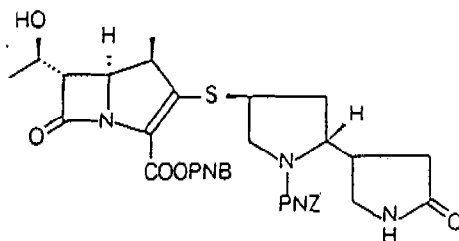
Detektori: 254 nm

Viipymäaika: 13,2 min, 14,6 min (44:56)

Esimerkki 4

Natrium-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2R,4S)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidin-4-yylitio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti

1)

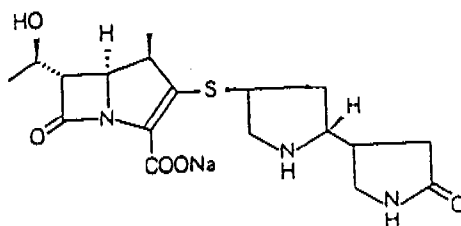


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (230 mg, 0,41 mmol) ja (2R,4S)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiiniä (140 mg, 0,38 mmol, viite-esimerkin 2 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2R,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidin-4-yylitio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (174 mg, saanto: 62,9 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1340

NMR (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,36 (3H, d, $J = 6$ Hz), 5,25 (3H, m), 5,53 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,54 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,67 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,24 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,26 (2H, d, $J = 9$ Hz)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (174 mg, 0,26 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (22 mg, saanto: 20,6 %).

5 IR (KBr) cm^{-1} : 1780, 1600, 1380, 1300

NMR (D_2O) δ : 1,24 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,31 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,98 - 2,98 (3H, m), 3,44 (3H, m), 3,74 (3H, m)

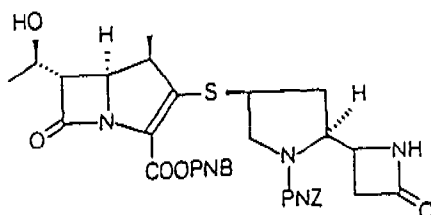
HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 7,46 min

10 Esimerkki 5

Natrium-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-atsetidinon-4-yyli]pyrrolidin-4-yyli-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti, diastereomeeri B

15 1)



20

p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin (110 mg, 0,195 mmol) liuokseen asetonitrilissä (5 ml) lisättiin typpivirrassa -10 °C:ssa (2S,4S)-2-(2-atsetidinon-4-yyli)-4-merkpto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeerin B (67 mg, 0,191 mmol, viite-esimerkin 3 yhdiste) liuos asetonitrilissä (5 ml), ja sen jälkeen siihen lisättiin N,N-di-isopropyyliamiinia (34 μl , 0,21 mmol). Seosta sekoitettiin yön yli 4 °C:ssa. Sitten reaktioliuoksen lisättiin etyyliasetaattia (50 ml). Seos pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageeli-

25

30

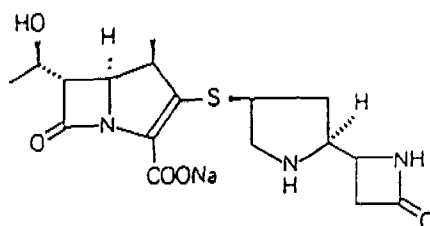
35

pylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 3 % metanoli-klooroformi), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-atsetidinon-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksi-karbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti, diastereomeeri B (88,5 mg, saanto: 68,2 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1700, 1520, 1340

NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,35 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,67 (1H, m), 2,50 - 2,74 (3H, m), 3,08 (1H, dd, $J = 15,5$ Hz), 3,24 - 3,45 (3H, m), 3,70 (2H, m), 3,96 - 4,33 (4H, m), 5,23 (3H, m), 5,52 (1H, d, $J = 13$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,22 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,24 (2H, d, $J = 8$ Hz)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (88 mg, 0,13 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (18 mg, saanto: 33,7 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,26 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,31 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,65 (1H, m), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8$ Hz), 2,73 (1H, br d, $J = 16$ Hz), 3,20 - 3,53 (4H, m), 3,61 (1H, dd, $J = 12,6$ Hz), 3,75 (1H, q, $J = 8$ Hz), 3,85 - 4,40 (4H, m)

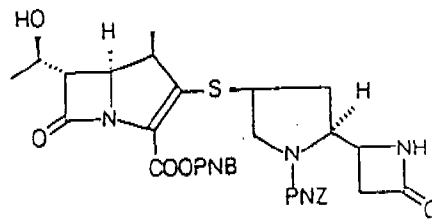
HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 3,8 min

Esimerkki 6

Natrium-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-atsetidinon-4-
yyli)pyrrolidin-4-yyli]tio)-6-[(R)-1-hydroksietyy-
li]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti,
diastereomeeri A

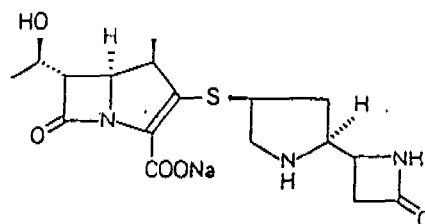
1)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1
käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyy-
lioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-
eemi-3-karboksylaattia (153 mg, 0,27 mmol) ja (2S,4S)-2-
(2-atsetidinon-4-yyli)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyyliok-
sikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeriä A (90 mg,
0,26 mmol, viite-esimerkin 4 yhdiste), jolloin saatiin
p-nitribentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-atsetidinon-
4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-
yyli]tio)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-
eemi-3-karboksylaatti, diastereomeeri A (128 mg, saanto:
70,9 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1700, 1520, 1340
NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,34 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,91 (2H, m), 2,44 - 3,10 (3H, m), 3,17 - 3,46 (2H, m), 3,66 (1H, m), 3,66 (1H, m), 4,00 - 4,36 (5H, m), 5,24 (3H, m), 5,50 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,21 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,23 (2H, d, $J = 8$ Hz)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (128 mg, 0,19 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (28,5 mg, saanto: 36,7 %).

5 IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,25 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,32 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,83 (1H, m), 2,75 (1H, dd, $J = 15,8$ Hz), 2,88 (1H, dd, $J = 15,2$ Hz), 3,18 - 3,55 (4H, m), 3,68 (1H, dd, $J = 12,6$ Hz), 3,86 - 4,40 (5H, m)

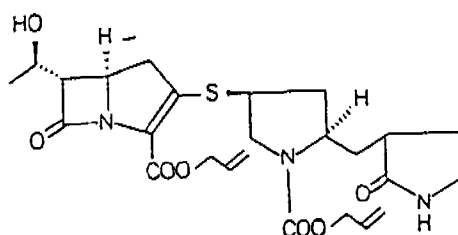
10 HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 3,46 min

Esimerkki 7

(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2R,4S)-2-(α -pyrrolidon-3-yylimetyyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihappo

1)



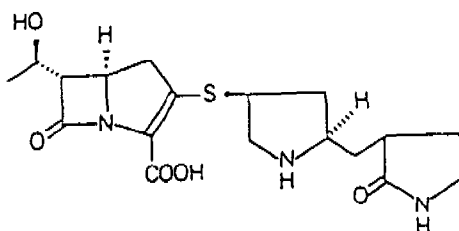
N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (0,13 ml, 0,76 mmol) lisättiin tipoittain liuokseen, jonka muodostivat allyyli-(5R,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (369 mg, 0,76 mmol) ja (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-4-merkaptot-2-(2-pyrrolidon-3-yylimetyyli)pyrrolidiini (216 mg, 0,76 mmol) asetonitrilissä (5,6 ml), samalla jäähdyttäen jäällä. Reaktioseosliuosta sekoitettiin samassa lämpötilassa tunnin ajan ja edelleen sekoitettiin 5 °C:ssa 16 tuntia. Reaktioliuokseen lisättiin etyyliasetaattia (60 ml). Seos pestiin peräkkäin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä natriumsul-

faatilla ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin silikageeli-flash-pylväskromatografiolla (Wakogel™ C-300, 40 ml, asetoni-etyyliasetatti, 2:3). Haluttua tuotetta sisältävä fraktio väkevöitiin, jolloin saatiin allyyli-(5R,6S)-2-
 5 [(2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2-pyrrolidon-3-yylime-
 tyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-
 karpapen-2-eemi-3-karboksylaattia (303 mg, saanto: 76,7 %) vaahtona.

NMR (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, d, J = 6 Hz), 1,7 - 2,2 (4H, m),
 10 2,34 (2H, m), 2,61 (1H, m), 3,1 - 3,4 (6H, m), 3,55 (1H,
 m), 4,0 - 4,3 (4H, m), 4,6 - 4,9 (4H, m), 5,2 - 5,5 (4H,
 m), 5,78 (1H, br s), 6,0 (2H, m)

2)

15



20

Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (300 mg, 0,58 mmol) metyleenikloridissa (6 ml), lisättiin vettä (52 µl). Tästä seoksesta poistettiin ilma. Tähän liuosseokseen lisättiin samalla
 25 jäädyttäen jäällä bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)-
 kloridia (8 mg, 0,011 mmol) ja tributyyliitinahydridiä (0,466 ml, 1,73 ml). Tätä liuosseosta sekoitettiin samassa
 lämpötilassa 5 minuuttia ja edelleen huoneenlämpötilassa
 30 30 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin vettä (40 ml).
 Vesipitoinen kerros pestiin kloroformilla (20 ml, kaksi
 kertaa), ja sitten jäljelle jäänyt orgaaninen liuotin
 poistettiin alipaineessa. Siihen lisättiin aktiivihiltä
 (50 mg). Tätä seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja sitten
 suodatettiin. Suodos väkevöitiin 700 mg:ksi, ja siihen
 lisättiin huoneenlämpötilassa etanolia (1,4 ml). Tämän
 35 liuosseoksen annettiin seistä samassa lämpötilassa 30 mi-

nuuttia, jolloin muodostui sakka. Tähän suspensioon lisät-
tiin tipoittain ja sekoittaen etanolia (1,4 ml) yhden tun-
nin aikana. Sen jälkeen suspensiota sekoitettiin huoneen-
lämpötilassa 30 minuuttia ja edelleen 5 °C:ssa 16 tuntia.

5 Sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin peräkkäin
veden ja etanolin seoksella (1:4) (1,3 ml, kaksi kertaa)
ja asetonilla (2 ml) ja sitten kuivattiin alipaineessa
kahden tunnin ajan, jolloin saatiin edellä ilmoitettu yh-
diste (159 mg, saanto: 69,6 %).

10 IR (KBr) cm^{-1} : 1740, 1690, 1600, 1380

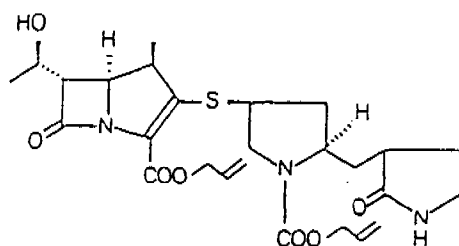
NMR (D_2O) δ : 1,26 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,7 - 2,0 (3H, m),
1,18 (1H, m), 1,38 (1H, m), 2,6 - 2,8 (2H, m), 3,2 (2H, d,
 $J = 9$ Hz), 3,3 - 3,4 (4H, m), 3,7 - 3,9 (2H, m), 4,00 (1H,
m), 4,1 - 4,3 (2H, m)

15 Esimerkki 8

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-
[(2R,4S)-2-(2-pyrrolidon-3-yylimetyyli)pyrrolidin-
4-yylitio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

1)

20



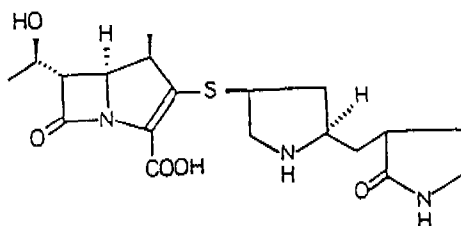
25

N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (0,26 ml, 1,52
mmol) lisättiin tipoittain liuokseen, jonka muodostivat
allyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(R)-1-hyd-
roksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti
30 (759 mg, 1,52 mmol) ja (2R,4S)-N-allyylioksidikarbonyyli-4-
merkaptto-2-(2-pyrrolidon-3-yylimetyyli)pyrrolidiini (432
mg, 1,52 mmol) asetonitriilissä (11 ml) -40 °C:ssa. Reak-
tioliuosseosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 3 tuntia
ja edelleen 5 °C:ssa 16 tuntia. Reaktioliuokseen lisättiin
35 etyyliasetaattia (60 ml). Tämä liuosseos pestiin peräkkäin

kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kyl-
läisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin
vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin. Jäännös
puhdistettiin silikageeli-flash-pylväskromatografialla
5 (Wakogel™ C-300, 40 ml, asetoni-etyyliasetatti, 2:3), ja
haluttua tuotetta sisältävä fraktio väkevöitiin, jolloin
saatiin allyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-N-allyylioksikarbo-
nyyli-2-(2-pyrrolidon-3-yylimetyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-
6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-
10 karboksylaattia (420 mg, saanto: 51,8 %) vaahtona.

NMR (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, d, J = 8 Hz), 1,35 (3H, d, J =
6 Hz), 1,7 (1H, m), 1,9 - 2,4 (5H, m), 2,60 (1H, m), 3,2 -
3,4 (5H, m), 3,58 (1H, m), 3,9 - 4,3 (4H, m), 4,5 - 4,9
(4H, m), 5,2 - 5,5 (4H, m), 5,8 - 6,1 (3H, m)

2)



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reak-
tiolla saatu yhdiste (420 mg, 0,79 mmol) metyleeniklori-
dissa (8,4 ml), lisättiin vettä (71 µl). Tästä liuoksesta
25 poistettiin ilma. Tähän liuosseokseen lisättiin samalla
jäähdyttäen jäällä bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)-
kloridia (11 mg, 0,016 mmol) ja tributyyliitinahydridiä
(0,635 ml, 2,36 mmol). Tätä liuosseosta sekoitettiin sa-
massa lämpötilassa 3 minuuttia ja edelleen huoneenlämpöti-
30 lassa 30 minuuttia. Reaktioliuokseen lisättiin vettä
(40 ml), ja vesipitoinen kerros pestiin kloroformilla
(20 ml, kaksi kertaa). Sen jälkeen jäljelle jäänyt orgaa-
ninen liuotin poistettiin alipaineessa. Siihen lisättiin
aktiivihhiiltä (50 mg). Tätä seosta sekoitettiin 30 minuut-
35 tia ja sitten suodatettiin. Suodos väkevöitiin 500 mg:ksi,

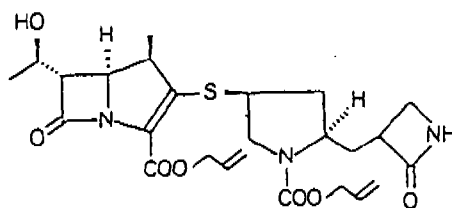
ja siihen lisättiin huoneenlämpötilassa etanolia (1 ml).
Tämän liuosseoksen annettiin seistä samassa lämpötilassa
tunnin ajan, jolloin muodostui sakka. Tähän suspensioon
lisättiin tipoittain ja sekoittaen etanolia (3,5 ml) yhden
5 tunnin aikana. Tätä suspensiota sekoitettiin huoneenlämpö-
tilassa 30 minuuttia ja edelleen 5 °C:ssa 16 tuntia. Sakka
otettiin talteen suodattamalla, sitten pestiin peräkkäin
veden ja etanolin seoksella (1:9) (1 ml, kolme kertaa) ja
asetonilla (3 ml) ja kuivattiin kaksi tuntia alipaineessa,
10 jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (232 mg, saanto:
72,0 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1700, 1640, 1590, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,21 (3H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 1,28 (3H, d, $J =$
6 Hz), 1,7 - 2,0 (3H, m), 2,20 (1H, m), 2,40 (1H, m),
15 2,6 - 2,9 (2H, m), 3,3 - 3,5 (5H, m), 3,70 (1H, m), 3,86
(1H, m), 4,0 (1H, m), 4,242 (2H, m)

Esimerkki 9

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-atsetidinon-3-yylimetyy-
li)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-
20 1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
1)

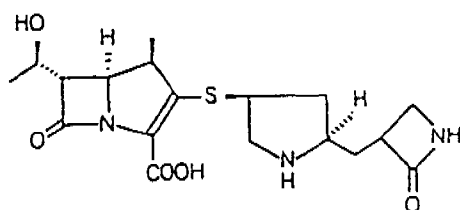


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-1
käyttäen allyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-
30 [(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-kar-
boksylaattia (331 mg, 0,66 mmol), (2R,4S)-N-allyylioksi-
karbonyyli-2-(2-atsetidinon-3-yylimetyyli)-4-merkaptopyr-
rolidiiniä (180 mg, 0,66 mmol) ja N,N-di-isopropyylietyy-
liamiinia (0,12 ml, 0,66 mmol), jolloin saatiin allyyli-
35 (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2-atse-

tidinon-3-yylimetyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (125 mg, saanto: 36,3 %) vaahtona.

NMR (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, d, J = 7 Hz), 1,36 (3H, d, J = 6 Hz), 1,8 (1H, m), 2,0 (1H, m), 2,65 (2H, m), 3,1 (1H, m), 3,3 (3H, m), 3,48 (1H, t, J = 6 Hz), 3,6 (1H, m), 4,0 (2H, m), 4,25 (2H, m), 4,62 (2H, br d, J = 6 Hz), 4,8 (2H, m), 5,2 - 5,5 (4H, m), 5,66 (1H, br s), 5,98 (2H, m)

2)



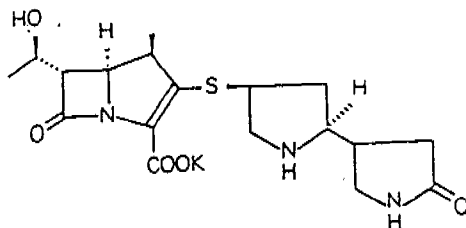
Toteutettiin sama suojaryhmän poistoreaktio ja jälkikäsittely kuin esimerkissä 8-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (125 mg, 0,24 mmol), bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)kloridia (3,4 mg, 0,0048 mmol), tributyyliitinahydridiä (0,194 ml, 0,722 mmol) ja vettä (22 μ l). Saatu vesipitoinen kerros puhdistettiin käänteisfaasipylväskromatografialla (YMC GELTM ODS-AQ 120-S50, 50 ml, metanoli-vesi, 15:85), ja haluttua tuotetta sisältävä fraktio väkevöitiin ja pakastuskuivattiin, jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (20 mg, saanto: 21,0 %).

IR (KBr) cm⁻¹: 1740, 1600, 1390

NMR (D₂O) δ : 1,18 (3H, d, J = 7 Hz), 1,26 (3H, d, J = 6 Hz), 1,3 (1H, m), 2,2 (3H, m), 2,7 (1H, m), 3,1 - 3,7 (7H, m), 3,92 (1H, m), 4,1 - 4,3 (2H, m)

Esimerkki 10

Kalium-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti, diastereomeerit A ja B



Esimerkin 3 yhdisteelle (100 mg) suoritettiin Waters 600E (pylväs: YMC™-Pack SH-365-5 S-5 120A ODS, eluentti: 0,01 M kaliumfosfaattipuskuri (pH 7,0) - metanoli, 85:15, virtausnopeus: 14 ml/min, detektor: 290 nm, lämpötila: 26 °C), jolloin saatiin diastereomeerin A (viipymäaika: 25,5 min) ja vastaavasti diastereomeerin B (viipymäaika: 30,2 min) fraktiot. Diastereomeeriä A sisältävä fraktio väkevöitiin noin 15 ml:ksi, ja väkevöidylle liuokselle suoritettiin käänteisfaasipylväskromatografointi (YMC™ GEL ODS-AQ 120-S50, vietiin läpi tislattua vettä suolojen poistamiseksi ja sen jälkeen haluttu tuote eluoi-
ttiin 20-prosenttisella metanolin vesiliuoksella). Haluttu fraktio väkevöitiin ja pakastuskuivattiin, jolloin saatiin edellä ilmoitetun yhdisteen diastereomeeri A (16 mg). Diastereomeeri B (14,8 mg) saatiin samalla tavalla kuin edellä.

Diastereomeeri A

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1680, 1590, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,22 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,30 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,67 (1H, m), 2,35 (1H, dd, $J = 18,7$ Hz), 4,02 (1H, m), 4,25 (2H, m)

Diastereomeeri B

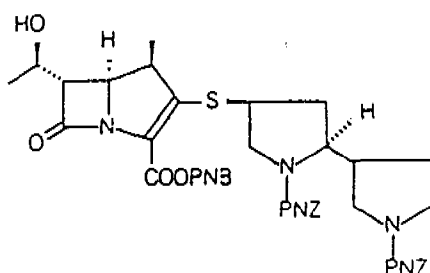
IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1680, 1590, 1390

NMR (D₂O) δ : 1,22 (3H, d, J = 8 Hz), 1,30 (3H, d, J = 7 Hz), 1,72 (1H, m), 2,28 (1H, dd, J = 8,17 Hz), 4,02 (1H, m), 4,26 (2H, m)

Esimerkki 11

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(pyrrolidin-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapon diaste-reomeerit A ja B

1)

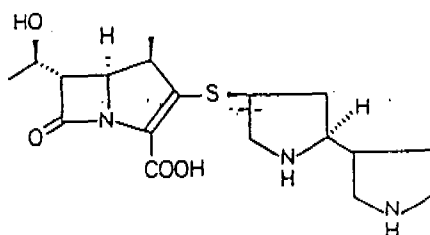


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaattia (1,39 g, 2,34 mmol) ja (2S,4S)-4-merkpto-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidin-3-yyli]pyrrolidiiniä (1,24 g, 2,34 mmol, viite-esimerkin 5-6 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidin-3-yyli]pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaatti (1,59 g, saanto: 77,7 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1610, 1520, 1400, 1350

NMR (CDCl₃) δ : 1,28 (3H, d, J = 7 Hz), 1,34 (3H, d, J = 6 Hz), 5,14 - 5,58 (6H, m), 7,52 (4H, br d, J = 8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 8,20 (6H, br d, J = 8 Hz)

2)



Edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,52 g, 1,74 mmol) liuotinseokseen, joka sisälsi tetrahydrofuraa-
nia (40 ml), etanolia (2 ml) ja 0,25 M natrium-3-morfoli-
nopropanisulfonaattipuskuriliuosta (pH 7,0, 18 ml). Sen
5 jälkeen siihen lisättiin 10 % palladiumhiilikatalyyttiä
(750 mg). Tätä seosta sekoitettiin vetyvirrassa 304 kPa:n
(3 atm:n) paineella huoneenlämpötilassa kaksi tuntia. Ka-
talyytti suodatettiin reaktioseoksesta, ja suodos pestiin
etyyliasetaatilla (50 ml). Sitten vesiliuoksen liukenema-
10 ton aine suodatettiin pois. Näin saadulle vesipitoiselle
kerrokselle suoritettiin käänteisfaasipylväskromatogra-
fointi (LC-SORBTM SP-B-ODS, 15 % metanolin vesiliuos → 20 %
metanolin vesiliuos), sitten väkevöitiin ja pakastuskui-
vattiin, jolloin saatiin edellä ilmoitetun yhdisteen dia-
15 stereomeeri A (97 mg, saanto: 14,6 %) ja vastaavasti dia-
stereomeeri B (110 mg, saanto: 16,6 %).

Diastereomeeri A

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1580, 1540, 1380

NMR (D_2O) δ : 1,16 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,24 (3H, d, $J =$
20 76 Hz), 1,74 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,44 (2H, m), 3,73
(1H, m), 4,17 (2H, m)

HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 2,6 min

Diastereomeeri B

25 IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,23 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,30 (3H, d, $J =$
7 Hz), 1,74 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,50 (2H, m), 3,78 (1H,
m), 4,28 (2H, m)

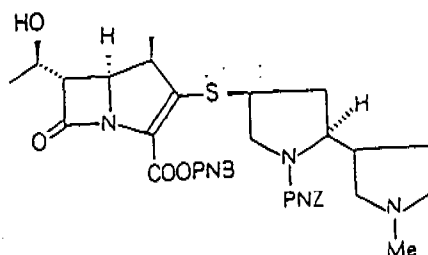
HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

30 Viipymäaika: 3,6 min

Esimerkki 12

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-
 [(2S,4S)-2-(N-metyylipyrrolidin-3-yyli)pyrrolidin-
 4-yyli]tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapon
 diastereomeerit A ja B

1)

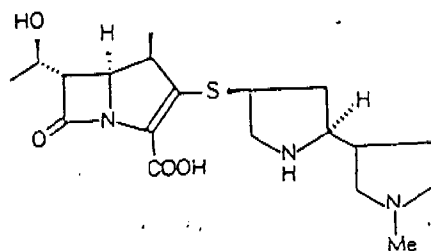


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1
 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyy-
 lioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-
 eemi-3-karboksyylaattia (680 mg, 1,14 mmol) ja (2S,4S)-4-
 merkapto-2-(N-metyylipyrrolidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyy-
 lioksikarbonyyli)pyrrolidiinitrifluorimetaanisulfonaattia
 (650 mg, 1,26 mmol, viite-esimerkkien 6-9 yhdiste), jol-
 loin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydrok-
 sietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksikar-
 bonyyli))-2-(N-metyylipyrrolidin-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli-
 tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaatti (603 mg, saanto:
 74,3 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1610, 1520

NMR (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,42 (3H, d, $J = 7$ Hz), 5,24 (4H, m), 7,54 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,68 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,25 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,27 (2H, d, $J = 8$ Hz)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (290 mg, 0,41 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitetun yhdisteen diastereomeeri A (27 mg, saanto: 16,7 %) ja vastaavasti diastereomeeri B (27 mg, saanto: 16,7 %).

Diastereomeeri A

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1590, 1380

NMR (D_2O) δ : 1,21 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,30 (3H, d, $J = 76$ Hz), 1,53 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,94 (3H, s), 3,91 (1H, m), 4,23 (2H, m)

HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 3,5 min

Diastereomeeri B

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1380

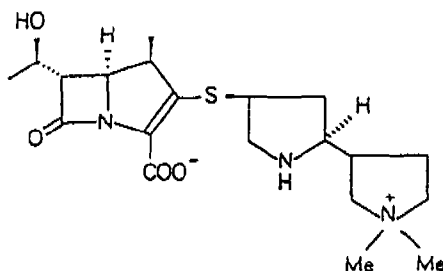
NMR (D_2O) δ : 1,18 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,27 (3H, d, $J = 76$ Hz), 1,80 (1H, m), 2,24 (1H, m), 2,88 (3H, s), 3,52 (1H, m), 3,74 (1H, m), 4,20 (2H, m)

HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 4,3 min

Esimerkki 13

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(N,N-dimetyyli-3-pyrrolidinio)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeerit A ja B



Liuokseen, jonka muodosti esimerkissä 12-1 saatu yhdiste (300 mg, 0,42 mmol) asetonissa (5 ml), lisättiin metyylijodidia (0,13 ml, 2,09 mmol), ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioliuos väkevöitiin

alipaineessa, ja saatua jäännöstä käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1-2, jolloin saatiin edellä ilmoitetun yhdisteen diastereomeeri A (17 mg, saanto: 9,8 %) ja vastaavasti diastereomeeri B (29 mg, saanto: 16,7 %).

5 Diastereomeeri A

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1380

NMR (D_2O) δ : 1,20 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,29 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,12 (1H, m), 2,44 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,77 (2H, m), 4,22 (2H, m)

10 HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 2,7 min

Diastereomeeri B

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1380

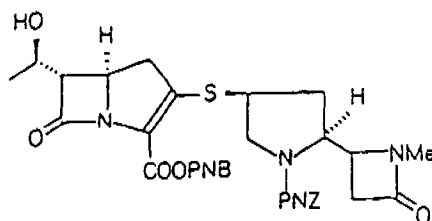
15 NMR (D_2O) δ : 1,22 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,30 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,02 (1H, m), 2,52 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,78 (2H, m), 4,22 (2H, m)

HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 3,5 min

Esimerkki 14

20 Natrium-(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-2-(N-metyyli-2-atsetidinon-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti
1)



30 Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(5R,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (235 mg, 0,40 mmol) ja (2S,4S)-4-merkaptto-2-(N-metyyli-2-atsetidinon-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksi-karbonyyli)pyrrolidiiniä (149 mg, 0,41 mmol, viite-esimerkin

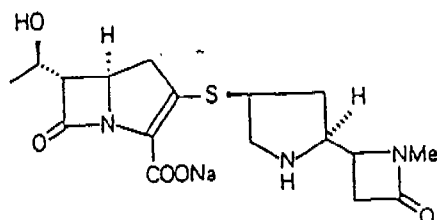
7 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(5R,5S)-6-
 [(R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-2-(N-metyyli-2-atsetidi-
 non-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrrolidin-
 4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (265 mg,

5 saanto: 94,5 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1780, 1740, 1700, 1520, 1340

NMR (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, d, $J = 6$ Hz), 2,78 (3H, s), 5,26
 (3H, m), 5,52 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,54 (2H, d, $J = 8$ Hz),
 7,66 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,22 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,24 (2H,
 10 d, $J = 8$ Hz)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2
 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä
 (265 mg, 0,37 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitetun yh-
 disteen diastereomeeri A (4 mg, saanto: 2,7 %), diastereo-
 meeri B (25 mg, saanto: 16,7 %) ja diastereomeerien A ja
 B seos (25 mg, saanto: 16,7 %).

Diastereomeeri A

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,27 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,66 (1H, m), 2,90
 (3H, s), 3,10 - 3,47 (5H, m), 3,67 (2H, m), 4,22 (2H, m)

HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 2,68 min

Diastereomeeri B

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,28 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,89 (1H, m), 2,88
 (3H, s), 2,92 (2H, m), 3,16 - 3,48 (5H, m), 3,75 (1H, dd,
 $J = 12,6$ Hz), 4,24 (2H, m)

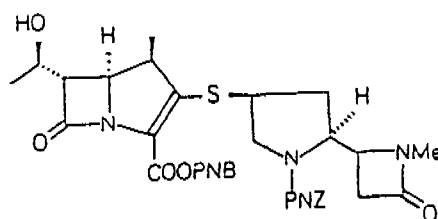
HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 2,85 min

Esimerkki 15

Natrium-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(N-metyyli-2-atsetidinon-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti

1)

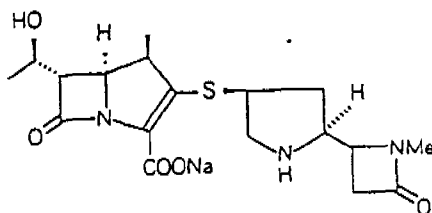


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (240 mg, 0,40 mmol) ja (2S,4S)-4-merkpto-2-(N-metyyli-2-atsetidinon-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiiniä (149 mg, 0,41 mmol), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(N-metyyli-2-atsetidinon-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (236 mg, saanto: 82,7 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1700, 1520, 1350

NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,36 (3H, d, $J = 6$ Hz), 2,78 (3H, s), 5,26 (3H, m), 5,50 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,54 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,67 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,22 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,24 (2H, d, $J = 8$ Hz)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (236 mg, 0,33 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitetun yhdisteen diastereomeeri A (25 mg, saanto: 18,1 %) ja diastereomeeri B (39 mg, saanto: 28,2 %).

Diastereomeeri A

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1600, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,22 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,30 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,78 (1H, m), 2,81 (2H, m), 2,94 (3H, s), 3,20 - 3,55 (5H, m), 3,74 (1H, dd, $J = 12,6$ Hz), 4,26 (2H, m)

HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 4,86 min

Diastereomeeri B

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1600, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,24 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,30 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,88 (1H, m), 2,90 (3H, s), 2,95 (2H, m), 3,18 - 3,34 (5H, m), 3,70 (1H, dd, $J = 12,6$ Hz), 4,26 (2H, m)

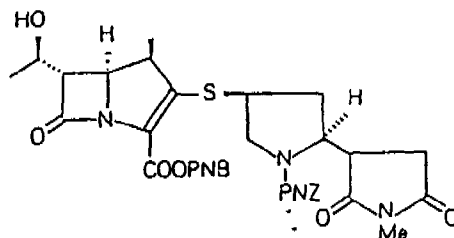
HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 5,43 min

Esimerkki 16

Natrium-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(N-metyyli-2,5-dioksopyrrolidin-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri A

1)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (500 mg, 0,84 mmol) ja (2S,4S)-4-

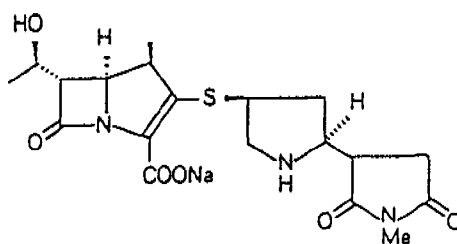
merkaptto-2-(N-metyyli-2,5-diokso-pyrrolidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinindistereomeeriä A (330 mg, 0,84 mmol, viite-esimerkin 8 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(N-metyyli-2,5-diokso-pyrrolidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri A (311 mg, saanto: 50,1 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1350

10 NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,34 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,95 (3H, br s), 3,68 (1H, m), 4,57 (1H, m), 5,20 (3H, m), 5,52 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,66 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,22 (4H, d, $J = 8$ Hz)

2)

15



20

Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (311 mg, 0,42 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (76,8 mg, saanto: 40,9 %).

25 IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1700, 1610, 1590

NMR (D_2O) δ : 1,20 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,26 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,95 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,25 - 3,74 (5H, m), 4,00 (2H, m), 4,20 (2H, m)

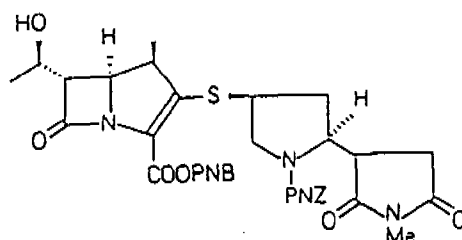
HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

30 Viipymäaika: 4,60 min

Esimerkki 17

Natrium-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(N-metyyli-2,5-dioksopyrrolidin-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri B

1)

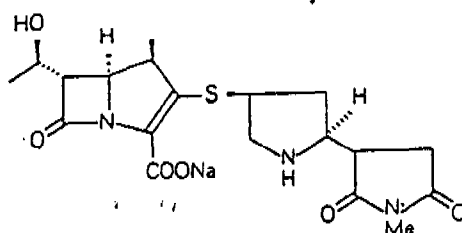


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (220 mg, 0,37 mmol) ja (2S,4S)-4-merkpto-2-(N-metyyli-2,5-dioksopyrrolidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinindia stereomeeriä B (140 mg, 0,36 mmol), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(N-metyyli-2,5-dioksopyrrolidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri B (244 mg, saanto: 89,4 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1350

NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,34 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,62 (1H, m), 2,96 (3H, s), 5,26 (3H, m), 5,50 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,54 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,67 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,22 (4H, d, $J = 8$ Hz)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (244 mg, 0,322 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (35 mg, saanto: 23,7 %).

5 IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1700, 1610, 1590

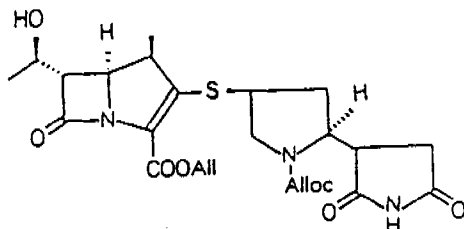
NMR (D_2O) δ : 1,22 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,30 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,84 (1H, m), 2,66 (1H, dd, $J = 18,6$ Hz), 2,84 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,12 (1H, dd, $J = 18$ Hz, 9 Hz), 3,30 - 3,58 (4H, m), 3,72 (1H, dd, $J = 12,6$ Hz), 3,97 (2H, m),
10 4,25 (2H, m)

HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 6,99 min

Esimerkki 18

15 (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2,5-dioksopyrrolidin-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
1)

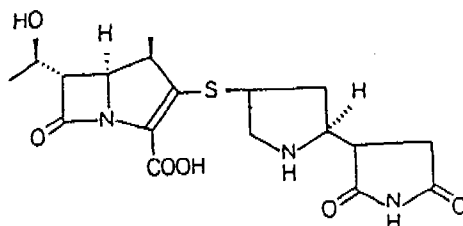


25 Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-1 käyttäen allyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (230 mg, 0,46 mmol) ja (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2,5-dioksopyrrolidin-3-yyli)-4-merkaptopyrrolidiiniä (130 mg, 0,46 mmol, viite-esimerkin 9 yhdiste), jolloin saatiin allyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2,5-dioksopyrrolidin-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (125 mg, saanto: 50,9 %).

30 IR (KBr) cm^{-1} : 1780, 1720, 1410, 1330

NMR (CDCl₃) δ: 1,24 (3H, d, J = 7 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,63 (1H, m), 5,13 - 5,54 (4H, m), 5,78 - 6,08 (2H, m)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (120 mg, 0,23 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (28,5 mg, saanto: 30,9 %).

IR (KBr) cm⁻¹: 1760, 1720, 1600, 1380

NMR (D₂O) δ: 1,18 (3H, d, J = 7 Hz), 1,25 (3H, d, J = 6 Hz), 1,70 (1H, m), 2,53 - 2,80 (2H, m), 3,03 (1H, m), 3,25 - 3,50 (4H, m), 3,60 (1H, m), 3,80 - 4,00 (2H, m), 4,20 (2H, m)

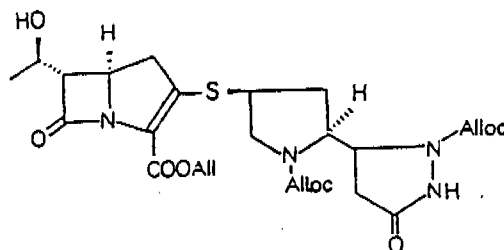
HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 2,46 min

Esimerkki 19

(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-2-(3-pyratsolidinon-5-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

1)



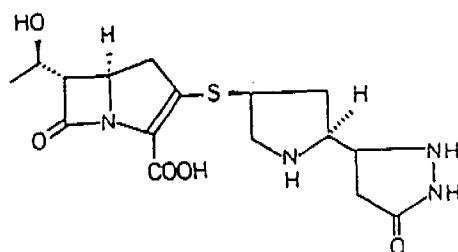
Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-1 käyttäen allyyli-(5R,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaattia

(195 mg, 0,40 mmol) ja (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(1-allyylioksikarbonyyli-3-pyratsolidinon-5-yyli)-4-merkaptopyrrolidiiniä (162 mg, 0,40 mmol), jolloin saatiin allyyli-(5R,6S)-2-[(2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(1-allyylioksikarbonyyli-3-pyratsolidinon-5-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (155 mg, saanto: 65,4 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1550, 1330

NMR (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, d, $J = 6$ Hz), 4,52 - 4,90 (6H, m), 5,18 - 5,56 (6H, m), 5,78 - 6,10 (3H, m)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (155 mg, 0,26 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (39 mg, saanto: 38,8 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1680, 1590, 1390

NMR (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,88 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,70 (1H, m), 3,06 - 3,27 (2H, m), 3,42 (2H, m), 3,70 - 3,90 (2H, m)

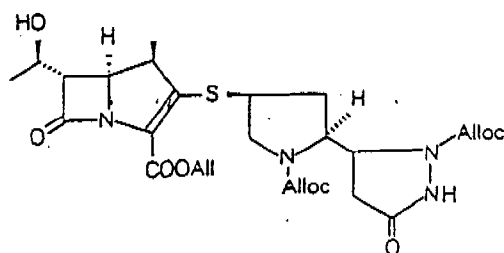
HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 1,53 min

Esimerkki 20

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(3-pyratsolidinon-5-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

1)

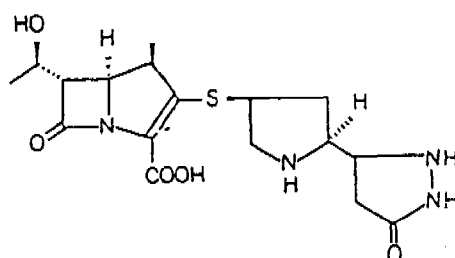


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-1 käyttäen allyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (330 mg, 0,66 mmol) ja (2S,4S)-N-allyylioksi-karbonyyli-2-(1-allyylioksikarbonyyli-3-pyratsolidinon-5-yyli)-4-merkaptopyrrolidiiniä (234 mg, 0,66 mmol), jolloin saatiin allyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(1-allyylioksikarbonyyli-3-pyratsolidinon-5-yyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (172 mg, saanto: 43,1 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1410, 1320

NMR (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,35 (3H, d, $J = 6$ Hz), 4,50 - 4,90 (6H, m), 5,20 - 5,56 (6H, m), 5,80 - 6,10 (3H, m)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (172 mg, 0,285 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (42 mg, saanto: 37,2 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1680, 1590, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,20 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,26 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,85 (1H, m), 2,35 (1H, br d, $J = 18$ Hz), 2,70 (1H, m), 3,10 (1H, dd, $J = 18,9$ Hz), 3,15 - 3,52 (3H, m), 3,62 - 3,90 (2H, m), 3,93 - 4,32 (4H, m)

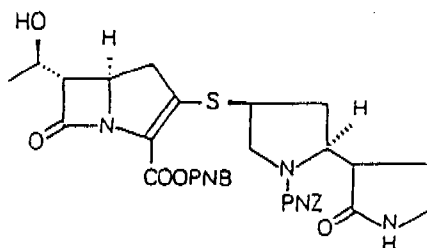
HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 2,23 min

Esimerkki 21

Natrium-(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-2-
 [(2S,4S)-2-(2-pyrrolidon-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli-
 tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti

1)

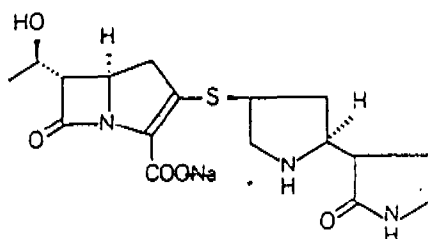


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1
 käyttäen p-nitrobentsyyli-(5R,6S)-2-difenoksisfosforyyliok-
 si-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksy-
 laattia (180 mg, 0,31 mmol) ja (2S,4S)-4-merkaptto-N-(p-
 nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-3-yyli)pyr-
 roliidiiniä (110 mg, 0,30 mmol, viite-esimerkin 11 yhdis-
 te), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-[(R)-1-
 hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbo-
 nyyli)-2-(2-pyrrolidon-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli-tio]-1-kar-
 bapen-2-eemi-3-karboksylaatti (151 mg, saanto: 70 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1350

NMR (CDCl_3) δ : 1,38 (3H, d, $J = 6$ Hz), 5,30 (3H, m), 5,56
 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,57 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,70 (2H, d,
 $J = 8$ Hz), 8,25 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,28 (2H, d, $J = 8$ Hz)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2
 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä

(150 mg, 0,22 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (35 mg, saanto: 38,1 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1690, 1590, 1380

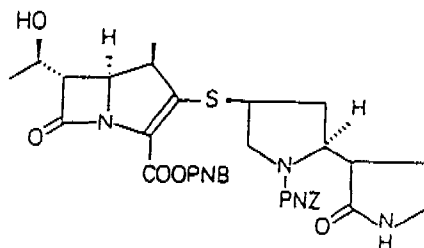
NMR (D_2O) δ : 1,29 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,72 - 2,07 (3H, m), 2,39 (1H, m), 2,80 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,20 (2H, m), 3,44 (3H, m), 3,78 (2H, m), 3,99 (2H, m), 4,24 (2H, m)

HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 1,93 min

Esimerkki 22

Natrium-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli-9-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(2-pyrrolidon-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti
1)

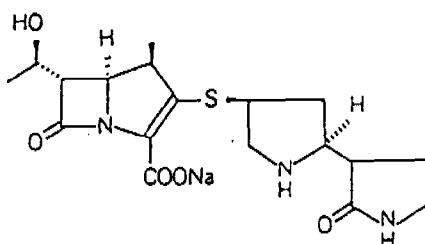


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (180 mg, 0,30 mmol) ja (2S,4S)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-3-yyli)pyrrolidiiniä (110 mg, 0,30 mmol), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-[(2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (161 mg, saanto: 74,9 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1350

NMR (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,40 (3H, d, $J = 6$ Hz), 5,32 (3H, m), 5,56 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,58 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,70 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,27 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,29 (2H, d, $J = 8$ Hz)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (160 mg, 0,23 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (37 mg, saanto: 37,5 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1690, 1600, 1380

NMR (D_2O) δ : 1,18 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,25 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,63 - 2,07 (3H, m), 2,36 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,98 (1H, m), 3,30 - 3,50 (4H, m), 3,72 (2H, m), 3,95 (1H, m), 4,22 (2H, m)

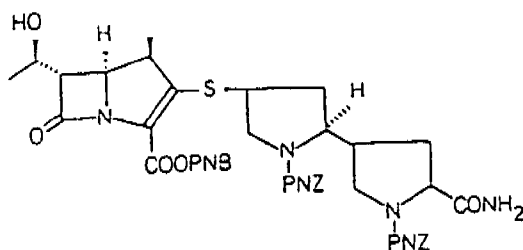
HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 3,23 min

Esimerkki 23

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-karbamoyylypyrrolidin-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapon diastereomeeri I

1)



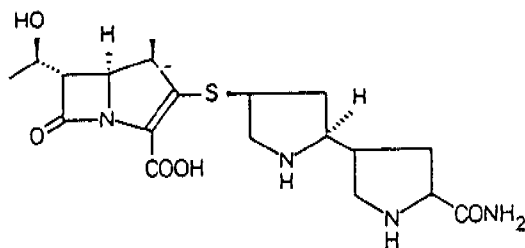
Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaattia (174 mg, 0,29 mmol) ja (2S,4S)-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrroli-

din-4-yyli]-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-pyrrolidiinin diastereomeeriä I (160 mg, 0,28 mmol, viite-esimerkin 13 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri I (223 mg, saanto: 82,9 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1400, 1350

10 NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,37 (3H, d, $J = 6$ Hz), 5,25 (5H, m), 5,52 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,53 (4H, d, $J = 8$ Hz), 7,67 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,23 (6H, d, $J = 8$ Hz)
2)

15



20

Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (223 mg, 0,24 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (50,7 mg, saanto: 49,8 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1700, 1390

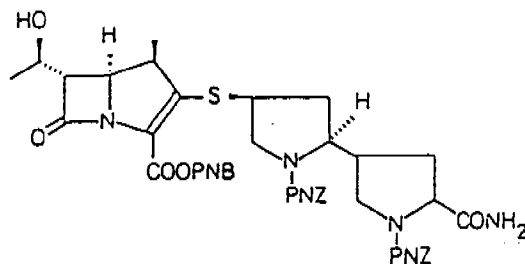
25

NMR (D_2O) δ : 1,19 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,27 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,58 (2H, m), 2,00 - 2,32 (2H, m), 2,42 - 2,74 (2H, m), 2,82 (1H, dd, $J = 12,8$ Hz), 3,22 (1H, dd, $J = 12,4$ Hz), 3,30 - 3,54 (4H, m), 3,92 (1H, m), 4,10 (1H, dd, $J = 9,4$ Hz), 4,20 (2H, m)

Esimerkki 24

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-karbamoyylylpyrrolidin-4-yyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapon diastereomeeri II

1)

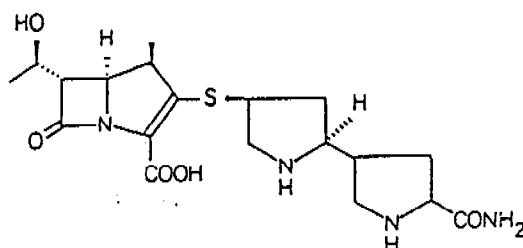


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (290 mg, 0,49 mmol) ja (2S,4S)-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-4-merkaptio-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeriä II (280 mg, 0,49 mmol), viite-esimerkin 14 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri II (419 mg, saanto: 93,4 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1350

NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,37 (3H, d, $J = 6$ Hz), 5,26 (5H, m), 5,52 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,53 (4H, d, $J = 8$ Hz), 7,68 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,24 (6H, d, $J = 8$ Hz)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (419 mg, 0,46 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (93 mg, saanto: 48 %).

5 IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1700, 1390

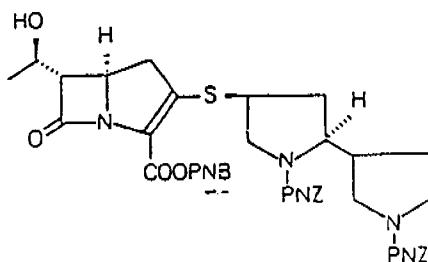
NMR (D_2O) δ : 1,20 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,28 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,62 (2H, m), 2,44 - 2,75 (3H, m), 2,83 (1H, dd, $J = 10,8$ Hz), 3,16 - 3,57 (6H, m), 3,94 (1H, m), 4,08 (1H, m), 4,23 (2H, m)

10 HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 2,84 min

Esimerkki 25

(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-2-(pyrrolidin-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapon diastereomeeri A
1)

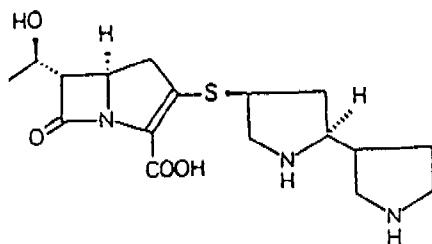


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(5R,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksy-laattia (255 mg, 0,45 mmol) ja (2S,4S)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-3-yyli]pyrrolidiiniä (240 mg, 0,45 mmol, viite-esimerkin 5 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-3-yyli]pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaatti (297 mg, saanto: 78,6 %).

35 IR (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1350

NMR (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, d, J = 6 Hz), 4,00 - 4,40 (4H, m), 5,16 - 5,35 (5H, m), 5,52 (1H, d, J = 14 Hz), 7,52 (4H, d, J = 8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 8,21 (6H, m)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (297 mg, 0,345 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitetun yhdisteen diastereomeeri A (13,6 mg, saanto: 10,7 %).

IR (KBr) cm⁻¹: 1760, 1690, 1390

NMR (D₂O) δ: 1,27 (3H, d, J = 6 Hz), 1,46 (1H, m), 1,68 - 2,10 (2H, m), 2,14 - 2,80 (3H, m), 3,80 (2H, m), 4,22 (2H, m)

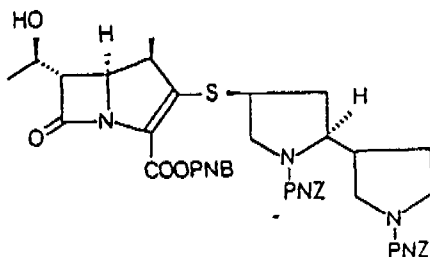
HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 2,03 min

Esimerkki 26

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(pyrrolidin-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli-thio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapon diastereomeeri A

1)



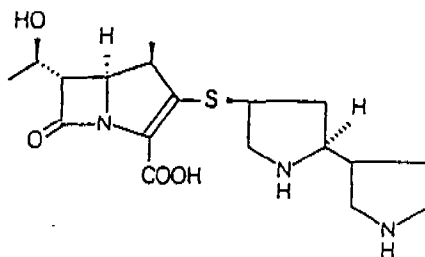
Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-

eemi-3-karboksylaattia (1,75 g, 2,94 mmol) ja (2S,4S)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-3-yyli]pyrrolidiinin diastereomeeriä A (1,56 g, 2,94 mmol, viite-esimerkin 15-7 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-3-yyli]pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri A (2,37 g, saanto: 92 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1350

NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,37 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,60 - 2,15 (4H, m), 2,55 (1H, m), 2,78 (1H, m), 4,04 - 4,35 (3H, m), 5,24 (5H, m), 5,53 (1H, br d, $J = 14$ Hz), 7,54 (4H, br d, $J = 8$ Hz), 7,67 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,24 (6H, br d, $J = 8$ Hz)

2)

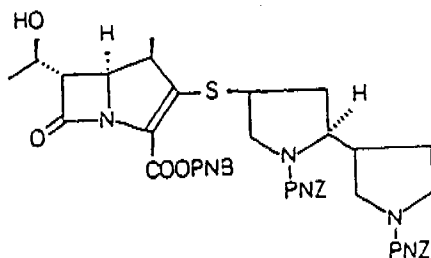


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 11-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (2,37 g, 2,71 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (298 mg, saanto: 28,8 %). Tämän yhdisteen eri spektritulokset olivat yhtäpitävät esimerkissä 11-2 saadun diastereomeerin A tulosten kanssa.

Esimerkki 27

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-
 [(2S,4S)-2-(pyrrolidin-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli-
 tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapon diaste-
 reomeeri B

1)

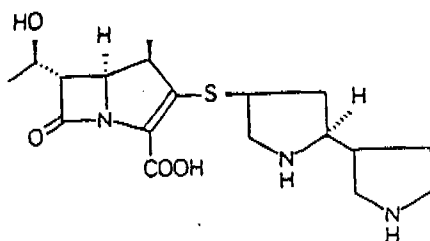


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1
 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyy-
 lioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-
 eemi-3-karboksylaattia (1,27 g, 2,14 mmol) ja (2S,4S)-4-
 merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-[N-(p-nitro-
 bentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidin-3-yyli]pyrrolidiinin
 diastereomeeriä B (1,14 g, 2,15 mmol, viite-esimerkin 16
 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-
 [(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-N-(p-nitro-
 bentsyylioksidikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksidikarbo-
 nyli)pyrrolidin-3-yyli]pyrrolidin-4-yyli-tio]-1-karbapen-
 2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri B (1,65 g, saanto:
 88,3 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1350

NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,37 (3H, t, $J = 6$ Hz), 1,50 - 2,08 (4H, m), 2,42 - 2,70 (2H, m), 3,48 - 3,70 (3H, m), 4,01 - 4,76 (3H, m), 5,24 (5H, m), 5,54 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,54 (4H, br d, $J = 8$ Hz), 7,67 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,24 (6H, br d, $J = 8$ Hz)

2)



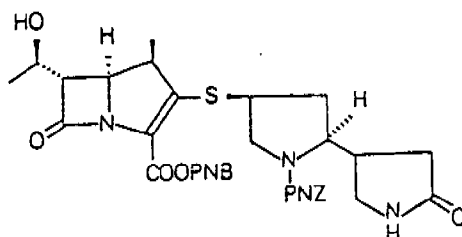
Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (1,65 g, 1,89 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (220 mg, saanto: 30,6 %). Tämän yhdisteen eri spek-

Esimerkki 28

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli-

10 tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapon diastereomeeri A

1)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaattia (6,67 g, 11,2 mmol) ja (2S,4S)-4-merkapto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeriä A (3,9 g, 10,7 mmol, viite-esimerkin 18-4 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaatin diastereomeeri A (6,01 g, saanto: 77,1 %).

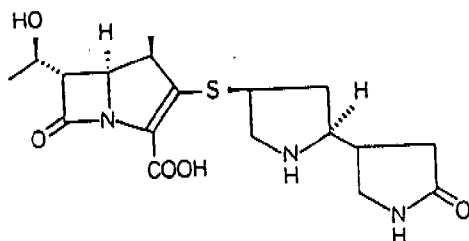
IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1340, 1250

NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,33 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,72 (2H, m), 2,06 - 2,68 (3H, m), 2,96 - 3,7 (5H, m), 4,04 - 4,36 (2H, m), 5,24 (2H, m), 5,31 ja 5,52 (2H, ABq, $J = 14$ Hz), 5,8 (1H, br), 7,53 (2H, d, $J = 8$ Hz),

7,64 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,20 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,22 (2H, d, $J = 8$ Hz)

2)

5



10

Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (6 g, 8,62 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (1,68 g, saanto: 49,4 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1680, 1595, 1385, 1280

15

NMR (D_2O) δ : 1,15 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,23 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,7 (1H, m), 2,3 (1H, m), 2,54 - 3,1 (3H, m), 3,1 - 3,5 (3H, m), 3,55 - 3,94 (3H, m), 4,0 (1H, m), 4,19 (2H, m)

HPLC:

20

Pylväs: YMC AQ-304

Eluentti: 0,01 M fosfaattipuskuri (pH 7,0) - asetonitriili (96:4)

Virtausnopeus: 1,0 ml/min

Lämpötila: 40 °C

25

Detektori: 254 nm

Viipymäaika: 14,83 min

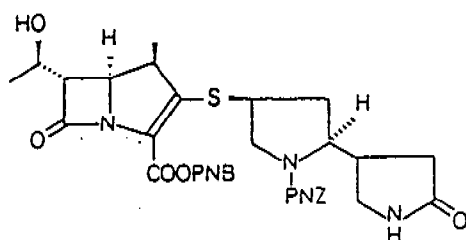
Esimerkki 29

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli-tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapon diastereomeeri B

30

1)

35

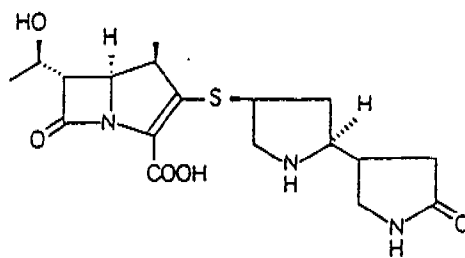


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (10,61 g, 17 mmol) ja (2S,4S)-4-merkpto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeriä B (5,92 g, 16,2 mmol, viite-esimerkin 19-4 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri B (9,9 g, saanto: 83,7 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1705, 1695, 1605, 1345, 1205

NMR (D_2O) δ : 1,27 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,36 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,72 - 2,06 (2H, m), 2,1 - 2,68 (3H, m), 3,02 - 3,7 (5H, m), 4,06 - 4,16 (2H, m), 5,31 ja 5,52 (2H, ABq, $J = 14$ Hz), 6,04 (1H, br), 7,53 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,66 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,20 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,22 (2H, d, $J = 8$ Hz)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (9,8 g, 14,1 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (1,42 g, saanto: 25,5 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1680, 1590, 1390, 1280

NMR (CDCl_3) δ : 1,19 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,26 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,72 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,52 - 3,10 (3H, m), 3,26 - 3,50 (3H, m), 3,60 - 3,90 (3H, m), 4,02 (1H, m), 4,22 (2H, m)

HPLC:

Pylväs: YMC AQ-304

Eluentti: 0,01 M fosfaattipuskuri (pH 7,0) - asetonitriili (96:4)

5 Virtausnopeus: 1,0 ml/min

Lämpötila: 40 °C

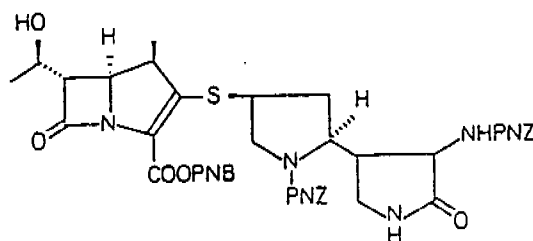
Detektor: 254 nm

Viipymäaika: 15,18 min

Esimerkki 30

10 (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(3-amino-2-pyrrolidon-4-
 yyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(R)-1-hydroksietyy-
 li]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
 1)

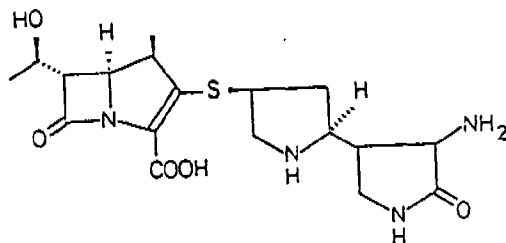
15



20

Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1
 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyy-
 lioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-
 eemi-3-karboksylaattia (155,4 mg, 0,26 mmol) ja (2S,4S)-
 4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-[3-[(p-
 25 nitrobentsyylioksidikarbonyyli)amino]-2-pyrrolidon-4-yyli]-
 pyrrolidiiniä (110 mg, 0,197 mmol, viite-esimerkin 20-6
 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-
 [(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-N-(p-nitro-
 bentsyylioksidikarbonyyli)-2-[3-[(p-nitrobentsyylioksidikarbo-
 30 nyyli)amino]-2-pyrrolidon-4-yyli]pyrrolidin-4-yylitio]-1-
 karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (87 mg, saanto: 48,9 %).
 IR (KBr) cm^{-1} : 1775, 1710, 1605, 1525, 1350, 735
 NMR (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, d, J = 8 Hz), 1,35 (3H, d, J =
 8 Hz), 1,6 - 1,8 (2H, m), 2,78 (1H, m), 3,1 - 3,5 (6H, m),
 35 3,65 (1H, m), 4,0 - 4,4 (5H, m), 5,2 (4H, s), 5,28 (1H, d,

$J = 16 \text{ Hz}$), 5,5 (1H, d, $J = 16 \text{ Hz}$), 6,32 (1H, br), 7,52 (4H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7,65 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 8,2 (6H, m) 2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (87 mg, 0,096 mmol). Saadulle reaktioliuokselle suoritettiin pylväskromatografia (HP-20 SS, 5 - 10 % metanolin vesiliuos), ja haluttu fraktio väkevöitiin ja pakastuskui-vattiin, jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (25,72 mg, saanto: 65,1 %).

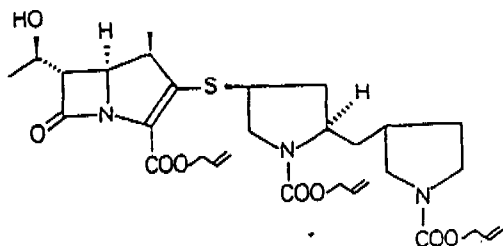
IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1700, 1605, 1595, 1385

NMR (D_2O) δ : 1,17 (3H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 1,24 (3H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 2,5 - 2,8 (2H, m), 2,6 - 2,8 (2H, m), 3,1 - 3,6 (5H, m), 3,9 - 4,4 (5H, m)

Esimerkki 31

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2R,4S)-2-(pyrrolidin-3-yylimetyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

1)

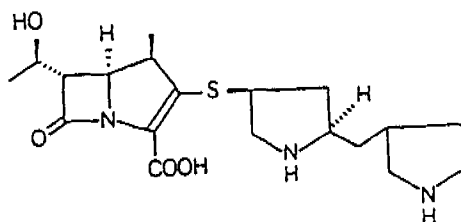


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-1 käyttäen allyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-difenoksisfosforyylioksi-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (790 mg, 1,6 mmol), (2R,4S)-N-allyylioksi-

bonyyli-2-(N-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-3-yylimettyyli)-4-merkaptopyrrolidiiniä (560 mg, 1,6 mmol) ja N,N-diisopropyylietyyliamiinia (0,28 ml, 1,6 mmol), jolloin saatiin allyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(N-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-3-yylimettyyli)pyrrolidin-4-yyliitio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-mettyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (480 mg, saanto: 50 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,28 (3H, d, J = 6 Hz), 1,36 (3H, d, J = 6 Hz), 1,5 - 1,8 (3H, m), 1,9 - 2,2 (4H, m), 2,62 (1H, m), 3,02 (1H, m), 3,2 - 3,4 (4H, m), 3,5 - 3,7 (3H, m), 4,0 - 4,3 (3H, m), 4,6 - 4,9 (6H, m), 5,2 - 5,56 (6H, m), 5,9 - 6,1 (3H, m)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (480 mg, 0,8 mmol), bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)-kloridia (11 mg, 0,016 mmol), tributyyliitinahydridiä (1,28 ml, 4,77 mmol) ja vettä (107 µl, 5,96 mmol). Saatu vesipitoinen kerros puhdistettiin käänteisfaasipylväskromatografiolla (YMC GEL™ ODS-AQ 120-S50, 50 ml, eluoitiin metanolin ja veden seoksella (1:4) ja pakastuskuivattiin, jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (128 mg, saanto: 41 %).

IR (KBr) cm⁻¹: 1760, 1600, 1390

NMR (D₂O) δ: 1,2 (3H, d, J = 6 Hz), 1,28 (3H, d, J = 7 Hz), 1,6 - 1,9 (3H, m), 2,2 - 2,7 (3H, m), 2,9 - 3,6 (10H, m), 3,8 (1H, m), 4,2 - 4,4 (2H, m)

5

10

CC(O)C1=CC(=C2C(=C1)C(=O)N2C(=O)OCC=C)SC3CCN(C(=O)OCC=C)CC3CCN(C(=O)OCC=C)C(=O)N

25

30

The chemical structure of the inhibitor 1 is shown. It features a penicillanic acid core, which consists of a fused four-membered beta-lactam ring and five-membered thiazolidine ring. The beta-lactam ring has a carbonyl group (=O) and a hydroxyl group (-OH) on the adjacent carbon. The thiazolidine ring has a carboxylic acid group (-COOH) and a sulfur atom (-S-). The sulfur atom is linked to a 2-aminopropyl side chain (-CH2-CH(NH2)-CH3). The nitrogen atom of the beta-lactam ring is linked to a 2-hydroxypropyl side chain (-CH2-CH(OH)-CH3).

35

Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (250 mg, 0,387 mmol), bis(trifenylifosfiini)palladium-(II)kloridia (5,4 mg, 0,008 mmol), tributyyliitinahydridiä (0,62 ml, 2,3 mmol) ja vettä (52 µl, 2,9 mmol). Saatu vesipitoinen kerros puhdistettiin käänteisfaasipylväskromatografialla (LC-SORBTM SP-B-ODS, 14 ml, eluoitiin metanolin ja veden seoksella (3:7)) ja pakastuskuivattiin, jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (107 mg, saanto: 63 %).

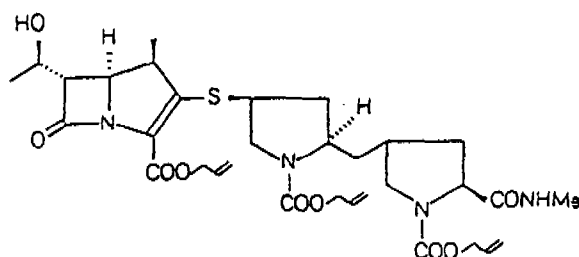
IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1680, 1590, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,22 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,28 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,58 (1H, m), 1,8 - 2,4 (5H, m), 2,6 - 2,84 (2H, m), 3,2 - 3,7 (6H, m), 3,95 (1H, m), 4,1 (1H, dd, $J = 10,4$ Hz), 4,2 - 4,3 (2H, m)

Esimerkki 33

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2R,4S)-2-[(2S)-2-(metyylikarbamoyyli)pyrrolidin-4-yylimetyyli]pyrrolidin-4-yyli]tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

1)

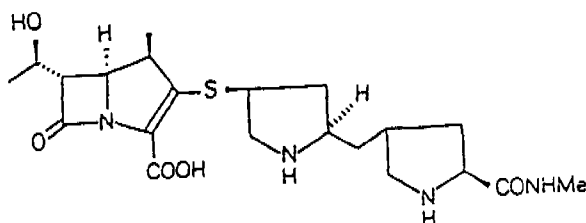


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-1 käyttäen allyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-difenoksifosforyylioksi-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaattia (204 mg, 0,41 mmol), (2R,4S)-N-allyylioksi-karbonyyli-2-[(2S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(metyylikarbamoyyli)pyrrolidin-4-yylimetyyli]-4-merkaptopyrrolidiiniä (168 mg, 0,41 mmol) ja N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (71 µl, 0,41 mmol), jolloin saatiin allyyli-(1R,5S,6S)-2-

[(2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[(2S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(metyylikarbamoyyli)pyrrolidin-4-yyli-metyyli]-pyrrolidin-4-yyli-tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (180 mg, saanto: 67 %).

5 NMR (CDCl₃) δ : 1,26 (3H, d, J = 6 Hz), 1,36 (3H, d, J = 6 Hz), 1,5 - 1,8 (3H, m), 1,8 - 2,6 (4H, m), 2,8 (3H, d, J = 4 Hz), 3,0 (1H, m), 3,1 - 3,4 (3H, m), 3,8 (2H, m), 3,9 - 4,4 (5H, m), 4,5 - 4,9 (6H, m), 5,1 - 5,5 (6H, m), 5,8 - 6,0 (3H, m), 6,9 (0,5H, br s), 7,3 (0,5H, br s)

10 2)



15

Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (180 mg, 0,27 mmol), bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)-kloridia (4 mg, 0,005 mmol), tributyyli-tinahydridiä (0,44 ml, 1,6 mmol) ja vettä (37 μ l, 2 mmol). Saatu vesipitoinen kerros puhdistettiin käänteisfaasipylväskromatografialla (LC-SORBTM SP-B-ODS, 14 ml, eluoi-tiin metanolin ja veden seoksella (3:7)) ja pakastuskuivattiin, jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (60 mg, saanto: 49 %).

25

IR (KBr) cm⁻¹: 1750, 1600, 1390

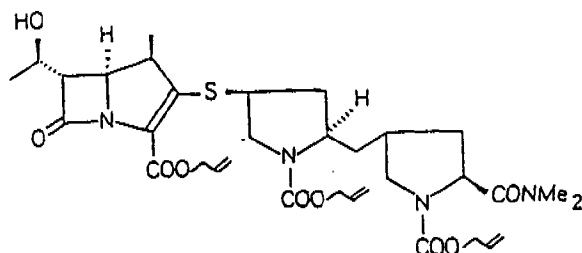
30

NMR (D₂O) δ : 1,2 (3H, d, J = 6 Hz), 1,28 (3H, d, J = 7 Hz), 1,56 (1H, m), 1,8 - 2,3 (5H, m), 2,6 - 2,8 (2H, m), 2,76 (3H, s), 3,2 - 3,7 (6H, m), 3,95 (1H, m), 4,04 (1H, dd, J = 10,4 Hz), 4,2 - 4,3 (2H, m)

Esimerkki 34

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-
 [(2R,4S)-2-[(2S)-2-(dimetyylikarbamoyyli)pyrrolidi-
 din-4-yylimetyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-1-karbapen-
 2-eemi-3-karboksyylihappo

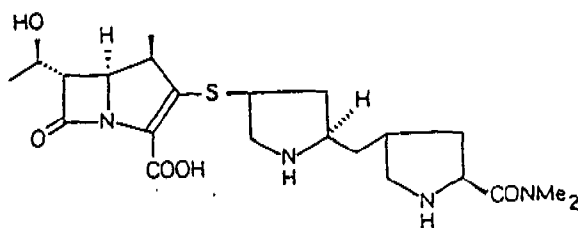
1)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-1
 käyttäen allyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-
 metyyli-2-difenoksifosforyylioksi-1-karbapen-2-eemi-3-kar-
 boksylaattia (129 mg, 0,26 mmol), (2R,4S)-N-allyylioksi-
 karbonyyli-2-[(2S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(dimetyy-
 likarbamoyyli)pyrrolidin-4-yylimetyyli]-4-merkaptopyrro-
 lidiiniä (110 mg, 0,26 mmol) ja N,N-di-isopropyylietyy-
 liamiinia (45 µl, 0,26 mmol), jolloin saatiin allyyli-
 (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[(2S)-N-
 allyylioksikarbonyyli-2-(dimetyylikarbamoyyli)pyrrolidin-
 4-yylimetyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(R)-1-hydroksietyy-
 li]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (78 mg,
 saanto: 45 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, d, J = 6 Hz), 1,37 (3H, d, J =
 6 Hz), 1,4 - 2,6 (7H, m), 2,9 - 3,3 (4H, m), 2,98 (3H, s),
 3,12 (3H, s), 3,5 - 4,3 (7H, m), 4,5 - 4,9 (6H, m), 5,1 -
 5,5 (6H, m), 5,9 (3H, m)

2)



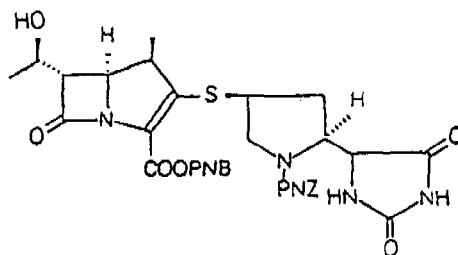
Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (78 mg, 0,12 mmol), bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)-kloridia (2 mg, 0,002 mmol), tributyylitinahydridiä (0,186 ml, 0,69 mmol) ja vettä (16 µl, 0,87 mmol). Saatu vesipitoinen kerros puhdistettiin käänteisfaasipylväskromatografiolla (LC-SORB™ SP-B-ODS, 14 ml, eluoiitiin metanolin ja veden seoksella (2:3)) ja pakastuskuivattiin, jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (11 mg, saanto: 20 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1640, 1600, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,2 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,28 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,5 (1H, m), 1,8 - 2,4 (5H, m), 2,6 - 2,9 (2H, m), 2,96 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,1 - 3,6 (6H, m), 3,8 - 4,0 (2H, m), 4,1 - 4,3 (2H, m)

Esimerkki 35

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2,4-dioksoimidatsolidin-5-yyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
1)



(2S,4S)-2-(2,4-dioksoimidatsolidin-5-yyli)-4-(p-metoksibentsyyli)tio]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-pyrrolidiiniä (250 mg, 0,499 mmol, viite-esimerkin 28 yhdiste) ja anisolia (0,27 ml, 2,48 mmol) liuotettiin trifluorietikkahappoon (5 ml), ja liuosta jäähdytettiin jäällä typpivirrassa. Sen jälkeen siihen lisättiin trifluorimetaanisulfonihappoa (0,07 ml, 0,791 mmol) tipoittain, ja seosta sekoitettiin 50 minuuttia samalla jäähdyttäen jääl-

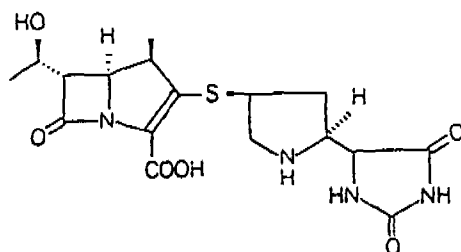
lä. Liuotin tislattiin pois, ja jäännös pestiin dietyyli-eetterillä, jolloin saatiin raakatuotetioli.

Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (300 mg, 0,505 mmol) ja edellä esitetyllä reaktiolla saatua tiolia, jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2,4-dioksoimidatsolidin-5-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (100 mg, saanto: 28 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 1775, 1725, 1610, 1520, 1350, 1285, 1250

NMR (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,33 (3H, d, $J = 6$ Hz), 4,4 (1H, m), 4,7 ja 5,05 (1H, s), 5,25 (2H, s), 5,3 ja 5,5 (2H, ABq, $J = 14$ Hz), 7,58 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,69 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,2 - 8,3 (4H, m)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (100 mg, 0,138 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (23 mg, saanto: 41 %).

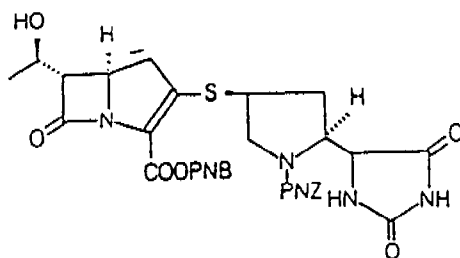
IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 1760, 1730, 1600, 1400

NMR (D_2O) δ : 1,20 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,27 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,75 (1H, m), 2,6 (1H, m), 3,0 - 3,6 (4H, m), 3,7 - 4,0 (2H, m), 4,1 - 4,3 (2H, m), 4,57 (1H, d, $J = 8$ Hz)

UV λ_{max} (0,1 M 3-morfolinopropaanisulfonihappopuskuri, pH 7,0): 300 nm ($\epsilon = 9400$)

Esimerkki 36

(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2,4-dioksoimidatsolidin-5-
 yyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(R)-1-hydroksietyy-
 li]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
 1)

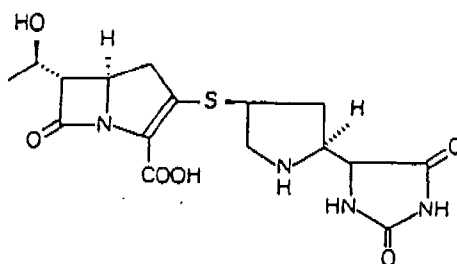


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1
 käyttäen p-nitrobentsyyli-(5R,6S)-2-difenoksisfosforyyliok-
 si-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksy-
 laattia (150 mg, 0,258 mmol) ja (2S,4S)-2-(2,4-dioksoimi-
 datsolidin-5-yyli)-4-(p-metoksibentsyyli)-N-(p-nitro-
 bentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiiniä (120 mg, 0,240 mmol,
 viite-esimerkin 28 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobent-
 syyli-(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2,4-dioksoimidatsolidin-5-yy-
 li)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli-
 tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karbok-
 sylaatti (30 mg, saanto: 18 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 1780, 1730, 1610, 1520, 1350

NMR (CDCl_3 + CD_3OD) δ : 1,32 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,78 (1H,
 m), 2,40 (1H, m), 3,0 - 3,5 (4H, m), 4,0 - 4,5 (4H, m),
 4,73 ja 5,04 (1H, s), 5,28 (2H, s), 5,28 ja 5,49 (2H, ABq,
 $J = 13$ Hz), 7,57 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,67 (2H, d, $J = 9$
 Hz), 8,1 - 8,3 (4H, m)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (30 mg, 0,042 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (11 mg, saanto: 66 %).

5 IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 1760, 1720, 1600, 1400

NMR (D_2O) δ : 1,26 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,55 (1H, m), 2,5 (1H, m), 3,1 - 3,6 (4H, m), 4,1 - 4,3 (2H, m), 4,38 (1H, d, $J = 5$ Hz)

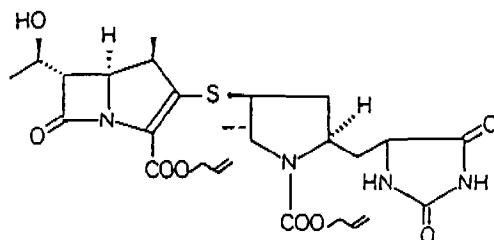
10 UV λ_{max} (0,1 M 3-morfolinopropaanisulfonihappopuskuri, pH 7,0): 301 nm (epsilon = 4600)

Esimerkki 37

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2,4-dioksoimidatsolidin-5-yylimetyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karbo-

15 syylihapon diastereomeeri A

1)



20

25

30

Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-1 käyttäen allyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karbo-

25 boksylaattia (220 mg, 0,440 mmol) ja (2R,4S)-N-allyyliok-

sikarbonyyli-2-(2,4-dioksoimidatsolidin-5-yylimetyyli)-4-

trityylitiopyrrolidiinin diastereomeeriä A (270 mg, 0,498

30 mmol, viite-esimerkin 29 yhdiste), jolloin saatiin allyy-

li-(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2,4-

dioksoimidatsolidin-5-yylimetyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-

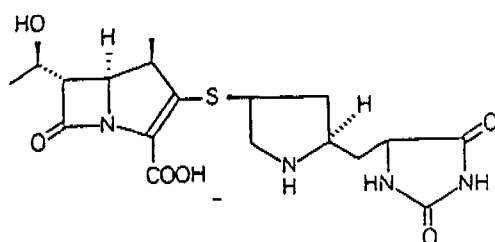
6'-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-

karboksylaatin diastereomeeri A (70 mg, saanto: 26 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3550, 3480, 3420, 3200, 1780, 1730, 1550, 1420

NMR (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,36 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,5 - 2,5 (4H, m), 2,7 (2H, m), 3,1 - 3,6 (3H, m), 3,7 (1H, m), 3,8 - 4,4 (4H, m), 4,4 - 4,9 (4H, m), 5,0 - 5,5 (4H, m), 5,6 - 6,05 (2H, m), 6,89 (1H, s), 8,78 (1H, s)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (70 mg, 0,128 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (19 mg, saanto: 35 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 3250, 1760, 1720, 1590, 1390

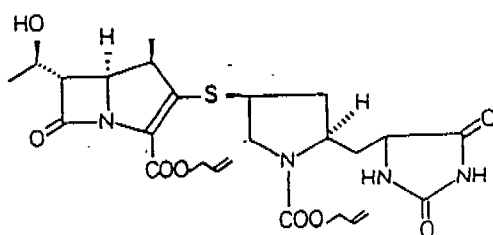
NMR (D_2O) δ : 1,15 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,22 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,7 (1H, m), 2,3 (2H, m), 2,75 (1H, m), 3,2 - 3,5 (3H, m), 3,5 - 3,9 (2H, m), 3,95 (1H, m), 4,2 (2H, m), 4,34 (1H, t, $J = 6$ Hz)

UV λ_{max} (0,1 M 3-morfolinopropaanisulfonihappopuskuri, pH 7,0): 298 nm (epsilon = 9300)

Esimerkki 38

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2,4-dioksoimidatsolidin-5-yylimetyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihapon distereomeeri B

1)

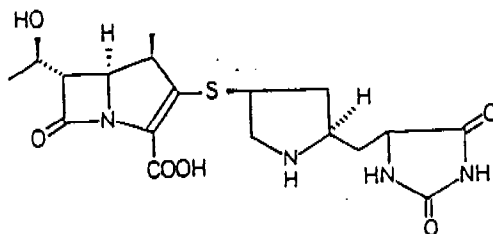


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-1 käyttäen allyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-
 [(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-kar-
 boksylaattia (220 mg, 0,440 mmol) ja (2R,4S)-N-allyyli-
 oksikarbonyyli-2-(2,4-dioksoimidatsolidin-5-yylimetyyli)-
 4-trityylitiopyrrolidiinin diastereomeeriä B (220 mg,
 0,406 mmol, viite-esimerkin 29 yhdiste), jolloin saatiin
 allyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-
 (2,4-dioksoimidatsolidin-5-yylimetyyli)pyrrolidin-4-yyli-
 tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-
 3-karboksylaatin diastereomeeri B (70 mg, saanto: 31 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 3270, 1775, 1730, 1550, 1415

NMR (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,36 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,5 - 2,1 (4H, m), 2,3 (1H, m), 2,7 (1H, m), 3,1 -
 3,45 (3H, m), 3,65 (1H, m), 3,9 - 4,4 (4H, m), 4,4 - 4,9
 (4H, m), 5,1 - 5,6 (4H, m), 5,7 - 6,1 (2H, m), 6,73 (1H,
 s), 8,34 (1H, s)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 8-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (70 mg, 0,128 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (18 mg, saanto: 33 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 3230, 1760, 1720, 1590, 1395

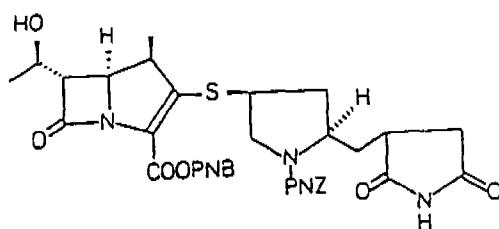
NMR (D_2O) δ : 1,12 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,19 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,65 (1H, m), 2,3 (2H, m), 2,73 (1H, m), 3,2 - 3,5 (3H, m), 3,61 (1H, m), 3,8 (1H, m), 3,94 (1H, m), 4,15 (2H, m), 4,34 (1H, t, $J = 6$ Hz)

UV λ_{max} (0,1 M 3-morfolinopropaanisulfonihappopuskuri, pH 7,0): 298 nm (epsilon = 9400)

Esimerkki 39

Natrium-(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2,5-dioksopyrrolidin-3-yylimetyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti

1)



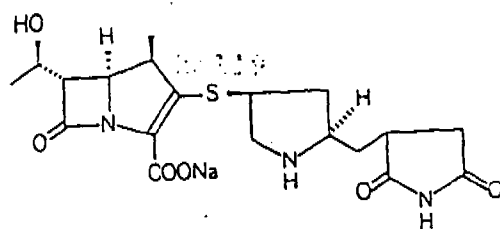
Liuokseen, jonka muodosti (2R,4S)-4-asetyyli-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2,5-dioksopyrrolidin-3-yylimetyyli)pyrrolidiini (250 mg, 0,57 mmol, viite-esimerkin 30 yhdiste) metanolissa (5,0 ml), lisättiin 2 N natriumhydroksidin vesiliuosta samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Sen jälkeen siihen lisättiin 6 N vetykloridihappoa (0,11 ml, 0,66 mmol), ja seosta uutettiin metyleenikloridilla. Uute kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin (2R,4S)-4-merkapt-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2,5-dioksopyrrolidin-3-yylimetyyli)pyrrolidiini.

Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua tiolia ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (273 mg, 0,46 mmol), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2,5-dioksopyrrolidin-3-yylimetyyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (229 mg, saanto: 67 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,28 (3H, d, J = 8 Hz), 1,38 (3H, d, J = 8 Hz), 5,24 (4H, br s), 7,54 (4H, d, J = 8 Hz), 8,25 (4H, d, J = 8 Hz)

2)

5



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (210 mg, 0,28 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (26 mg, saanto: 21 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 2950, 1760, 1720, 1600, 1380, 1180

NMR (D_2O) δ : 1,10 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,16 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,58 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,46 (1H, m), 2,66 (1H, m), 2,94 (2H, m), 3,28 (2H, m), 3,54 (1H, m), 3,74 (1H, m), 4,12 (2H, m)

HPLC:

Eluentti: 0,01 M fosfaattipuskuri (pH 6,5) - metanoli (85:15)

20 Virtausnopeus: 0,8 ml/min

Muut olosuhteet ovat samat kuin esimerkissä 1

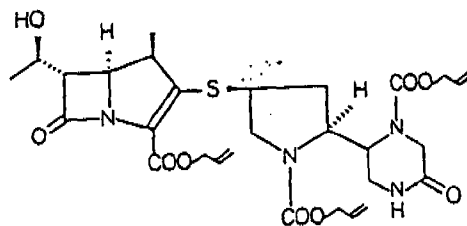
Viipymäaika: 4,28 min

Esimerkki 40

25 (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(5-oksopiperatsin-2-yyli)-pyrrolidin-4-yyli]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapon diastereomeeri A

1)

30

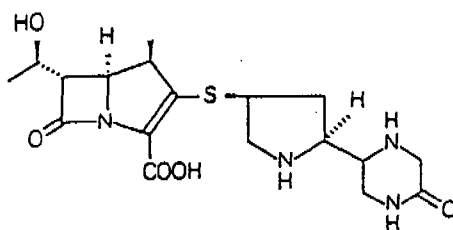


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 39-1 käyttäen (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-4-asetyyli-2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-oksopiperatsin-2-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeriä A (250 mg, 0,60 mmol, viite-esimerkin 31 yhdiste), jolloin saatiin (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-oksopiperatsin-2-yyli)-4-merkaptopyrrolidiinin diastereomeeri A.

Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua tiolia ja allyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (242 mg, 0,48 mmol), jolloin saatiin allyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-oksopiperatsin-2-yyli)pyrrolidin-4-yyli-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri A (222 mg, saanto: 74 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, d, J = 6 Hz), 1,38 (3H, d, J = 6 Hz), 1,80 (1H, m), 2,50 (1H, m), 3,0 - 5,0 (19H, m), 5,20 - 5,60 (6H, m), 5,96 (3H, m)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 9-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (diastereomeeri A, 220 mg, 0,35 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (diastereomeeri A, 88 mg, saanto: 60 %).

IR (KBr) cm⁻¹: 3400, 2950, 1760, 1660, 1600, 1380

NMR (D₂O) δ: 1,20 (3H, d, J = 6 Hz), 1,26 (3H, d, J = 6 Hz), 1,78 (1H, m), 2,64 (1H, m), 3,10 - 3,80 (10H, m), 4,00 (1H, m), 4,22 (2H, m)

HPLC:

Virtausnopeus: 0,8 ml/min

Muut olosuhteet ovat samat kuin esimerkissä 1

Viipymäaika: 3,02 min

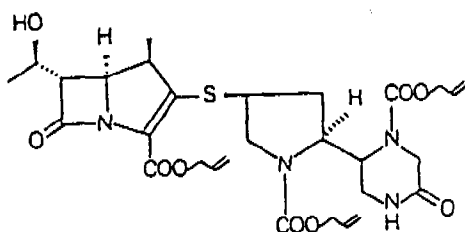
5

Esimerkki 41

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(5-okso-piperatsin-2-yyli)-pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapon diastereomeeri B

10

1)



15

Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 39-1 käyttäen (2S,4S)-4-asetyyli]tio-N-allyylioksikarbonyyli-2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-okso-piperatsin-2-yyli)pyrrolidinin diastereomeeriä B (200 mg, 0,48 mmol, viite-esimerkin 31 yhdiste), jolloin saatiin (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-okso-piperatsin-2-yyli)-4-merkaptopyrrolidinin diastereomeeri B.

20

Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua tiolia ja allyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaattia (243 mg, 0,48 mmol), jolloin saatiin allyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-okso-piperatsin-2-yyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaatin diastereomeeri B (246 mg, saanto: 65 %).

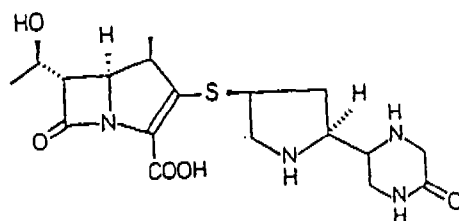
25

30

NMR (CDCl₃) δ: 1,24 (3H, d, J = 6 Hz), 1,38 (3H, d, J = 6 Hz), 1,80 (1H, m), 2,60 (1H, m), 3,10 - 3,80 (10H, m), 4,0 - 5,0 (9H, m), 5,20 - 5,60 (6H, m), 5,96 (3H, m)

35

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 9-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (diastereomeeri B, 240 mg, 0,39 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (diastereomeeri B, 53 mg, saanto: 33 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 1760, 1660, 1600, 1380

NMR (D_2O) δ : 1,18 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,20 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,76 (1H, m), 2,64 (1H, m), 3,10 - 3,80 (10H, m), 3,94 (1H, m), 4,18 (2H, m)

HPLC:

Eluentti: 0,1 M fosfaattipuskuri (pH 6,5) - metanoli (85:15)

Virtausnopeus: 0,8 ml/min

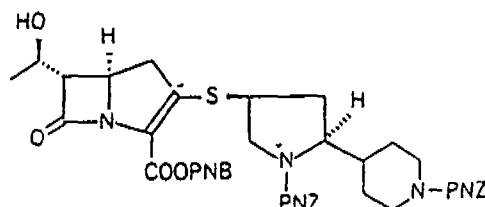
Muut olosuhteet ovat samat kuin esimerkissä 1

Viipymäaika: 3,92 min

Esimerkki 42

(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-2-(piperidin-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

1)



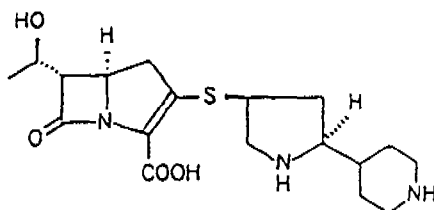
Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäenp-nitrobentsyyli-(5R,6S)-2-difenoksisfosforyyliok-

si-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksy-
laattia (270 mg, 0,46 mmol) ja (2S,4S)-4-merkaptto-N-(p-
nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksi-
karbonyyli)piperidin-4-yyli]pyrrolidiiniä (216 mg, 0,40
5 mmol, viite-esimerkin 32 yhdiste), jolloin saatiin p-nit-
robentsyyli-(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-
N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyyli-
oksikarbonyyli)piperidin-4-yyli]pyrrolidin-4-yyli]-1-
karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (267 mg, saanto: 65,6 %).

10 IR (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1340

NMR (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, d, $J = 6$ Hz), 2,76 (2H, m), 3,54
(1H, m), 4,00 (1H, m), 5,24 (5H, m), 5,52 (1H, d, 14 Hz),
7,52 (4H, d, $J = 8$ Hz), 7,66 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,22 (6H,
m)

15 2)



20

Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2
käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä
(265 mg, 0,30 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yh-
diste (33 mg, saanto: 28,5 %).

25

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1590, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,26 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,31 - 1,56 (3H, m),
1,69 (1H, m), 1,85 - 2,14 (2H, m), 2,50 (1H, m), 2,81 -
3,06 (4H, m), 3,10 (3H, m), 3,40 (3H, m), 3,74 (1H, m),
4,20 (2H, m)

30

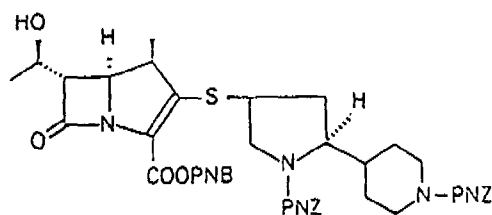
HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 3,06 min

Esimerkki 43

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-
 [(2S,4S)-2-(piperidin-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-
 1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

1)

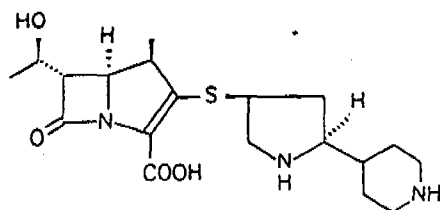


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1
 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyy-
 lioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-
 eemi-3-karboksylaattia (245 mg, 0,41 mmol) ja (2S,4S)-4-
 merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-[N-(p-nitro-
 bentsyylioksidikarbonyyli)piperidin-4-yyli]pyrrolidiiniä
 (216 mg, 0,40 mmol, viite-esimerkin 32 yhdiste), jolloin
 saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyy-
 li]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyy-
 li)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)piperidin-4-yy-
 li]pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti
 (279 mg, saanto: 76,2 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1340

NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,36 (3H, t, $J = 6$ Hz), 1,44 - 1,84 (3H, m), 5,15 (5H, m), 5,53 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,56 (4H, d, $J = 8$ Hz), 7,68 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,24 (6H, m)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (275 mg, 0,31 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (57 mg, saanto: 46,6 %).

5 IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,19 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,27 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,28 - 1,58 (3H, m), 1,70 (1H, m), 1,85 - 2,15 (2H, m), 2,46 (1H, m), 2,78 - 3,18 (5H, m), 3,40 (4H, m), 3,76 (1H, m), 4,22 (2H, m)

10 HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

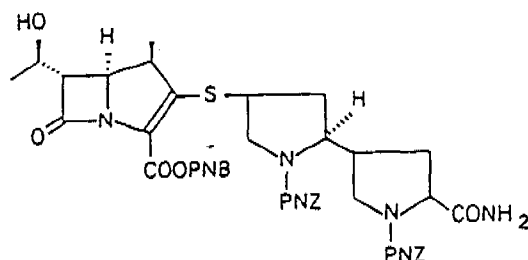
Viipymäaika: 3,28 min

Esimerkki 44

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-karbamoyylypyrrolidin-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapon diastereomeeri III

1)

20



25

Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaattia (185 mg, 0,31 mmol) ja (2S,4S)-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeriä III (175 mg, 0,31 mmol, viite-esimerkin 33 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(R)-1-hydrok-

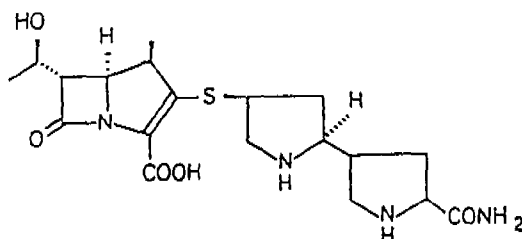
35

(218 mg, saanto: 76,3 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1600, 1520, 1340

NMR (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,36 (3H, d, $J = 6$ Hz), 4,02 - 4,40 (5H, m), 5,22 (5H, m), 5,52 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,50 (4H, d, $J = 8$ Hz), 7,66 2H, d, $J = 8$ Hz), 8,22 (6H, m)

2)



10

Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (218 mg, 0,24 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (46 mg, saanto: 45,6 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1680, 1600, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,19 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,27 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,40 - 1,68 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,60 (1H, m), 2,82 (1H, m), 3,04 - 3,47 (6H, m), 3,85 (1H, m), 3,98 (1H, t, $J = 8$ Hz), 4,21 (2H, m)

HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

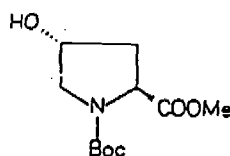
Viipymäaika: 2,15 min

25

Viite-esimerkki 1

(2S,4S)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiini

1)



30

L-hydroksiproliinimetyyliesterivetykloridin(8,2 g, 45,2 mmol) vesiliuokseen (40 ml) lisättiin huoneenlämpö-

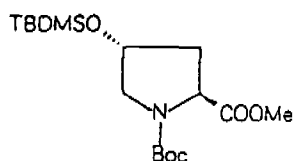
35

tilassa trietyyliamiinia (7,54 ml, 54,2 mmol), ja sen jälkeen siihen lisättiin 2-(tert-butoksykarbonyyli)-4,6-dimetyylypyrimidiinin (10,8 g, 45 mmol) liuos dioksaanissa (80 ml). Reaktioliuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia, ja sitten dioksaani tislattiin pois alipaineessa. Jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (250 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 0,1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella, laimealla vetykloridihapolla, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella ja sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 5 % metanoli-metyleenikloridi), jolloin saatiin N-tert-butoksykarbonyyli-L-hydroksiproliinimetyyliesteri (9,3 g, saanto: 84 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,38 - 1,48 (9H, m), 1,98 - 2,38 (2H, m), 3,40 - 3,72 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,35 - 4,58 (2H, m)

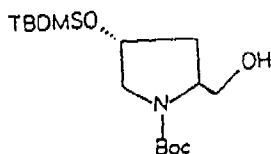
2)

20



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (14,0 g, 57,1 mmol) N,N-dimetyyli-formamidissa (150 ml), lisättiin imidatsolia (4,95 g, 72,7 mmol) ja tert-butyylidimetyylisilylikloridia (10,7 g, 71,0 mmol) typpivirrassa huoneenlämpötilassa. Tätä liuosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioliuokseen lisättiin etyyliasetaatia (500 ml), ja orgaaninen kerros pestiin kaksi kertaa vedellä ja kerran kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-L-proliinimetyyliesteri (19 g, saanto: 92,6 %).

3)

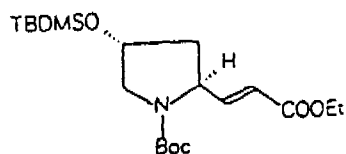


5

Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (19,0 g, 52,9 mmol) tetrahydrofuraanissa (180 ml), lisättiin litiumkloridia (4,49 g, 106 mmol) ja sitten natriumboorihydridiä (4,0 g, 106 mmol) typpivirrassa. Tähän seokseen lisättiin tipoittain etanolia (180 ml), ja reaktioliuosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Tähän reaktioseokseen lisättiin kylmästä ammoniumkloridin vesiliuosta (100 ml) ylimääräisen pelkistimen hajottamiseksi. Sen jälkeen tämä seos väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (500 ml), ja orgaaninen kerros pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyylliasetaatti, 5:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-hydroksimetyyllipyrrolidiini (14,88 g, saanto: 84,9 %).

25

4)



30

Dimetyylisulfoksidin (3,6 ml, 50,7 mmol) liuos metyleenikloridissa (15 ml) lisättiin tipoittain oksalyyli-kloridin (2,89 ml, 33,9 mmol) liuokseen metyleenikloridissa (100 ml) typpivirrassa -78 °C:ssa. Reaktioliuosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Tähän seok-

35

seen lisättiin tipoittain $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-hydroksime-
 5 tyylipyrrolidiinin (8,0 g, 24,2 mmol) liuos metyleenikloridissa (50 ml). Tätä seosta sekoitettiin samassa lämpö-
 tilassa 30 minuuttia, ja sitten siihen lisättiin trietyy-
 liamiinia (11,1 ml, 79,8 mmol). Seosta sekoitettiin vielä
 30 minuuttia. Reaktioseos kaadettiin metyleenikloridiin
 (200 ml), ja orgaaninen kerros pestiin peräkkäin laimealla
 10 vetykloridihapolla, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin
 vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesium-
 sulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin
 öljymäinen (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyy-
 lidimetyylisiloksi-2-formyylipyrrolidiinijäännös.

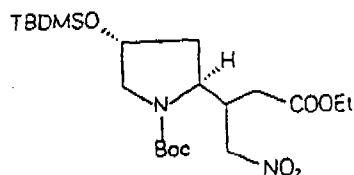
Suspensioon, jonka muodosti 60 % natriumhydridi
 15 (1,0 g, 25,0 mmol) tetrahydrofuraanissa (100 ml), lisät-
 tiin etyyliidietoksifosforyyliasettaattia (6,0 g, 26,8 mmol)
 typpivirrassa jäähdyttäen samalla jäällä. Tätä liuosta
 sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Tähän
 reaktioliuokseen lisättiin tipoittain edellä esitetyllä
 20 reaktiolla saadun (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-
 butyylidimetyylisiloksi-2-formyylipyrrolidiinin tetrahyd-
 rofuraaniliuosta (20 ml), ja seosta sekoitettiin edelleen
 samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioliuosta uutet-
 tiin etyyliasetaatilla (150 ml). Orgaaninen kerros pestiin
 25 peräkkäin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesi-
 liuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsul-
 faatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suori-
 tettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300,
 heksaani-etyyliasetaatilla, 10:1), jolloin saatiin (E)-3-
 30 [(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyli-
 siloksi-pyrrolidin-2-yyli]akryylihappoetyyliesteri (9,4 g,
 saanto: 97,5 %).

NMR (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,30 (3H, d,
 J = 7 Hz), 1,44 (9H, br s), 1,84 (1H, m), 2,10 (1H, m),

3,48 (2H, m), 4,12 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4,35 (1H, m), 5,88 (1H, br d, $J = 16$ Hz), 6,86 (1H, m)

5)

5

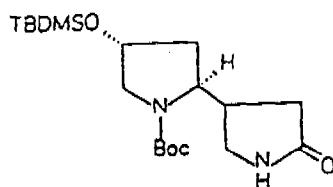


1,1,3,3-tetrametyyliguanidiinia (5,8 ml, 46,2 mmol) lisättiin tipoittain liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (9,0 g, 22,6 mmol) nitrometaanissa (33 ml), typpivirrassa huoneenlämpötilassa. Seosta sekoitettiin yön yli samassa lämpötilassa. Reaktioliuokseen lisättiin etyyliasetaattia (200 ml), ja orgaaninen kerros pestiin peräkkäin laimealla vetykloridihapolla, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyyliasetaatti, 10:1), jolloin saatiin 3-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-pyrrolidin-2-yyli]-4-nitrovoihappoetyyliesteri (10,1 g, saanto: 97,3 %).

NMR (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,27 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,48 (9H, br s), 1,73 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,44 (2H, m), 3,16 (1H, m), 4,16 (4H, m), 4,33 (1H, m), 4,53 (1H, m)

6)

30



35

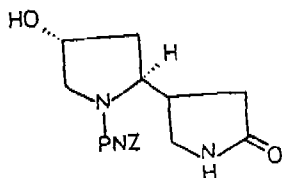
Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (3,6 g, 7,8 mmol) etanolissa (50 ml), lisättiin Raney-nikkeliä (W-2-tyyppi, 3,0 ml). Seosta se-

koitettiin yön yli huoneenlämpötilassa vetyatmosfäärissä. Katalyytti suodatettiin reaktioliuoksesta. Suodos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin bentseeniin (50 ml) ja seosta refluksoititiin yön yli. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa, ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 1 % metanoli-kloroformi), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiini (1,87 g, saanto: 62,2 %).

10 NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,72 (1H, m), 1,88 - 2,48 (3H, m), 2,95 - 3,75 (5H, m), 4,13 (1H, m), 4,30 (1H, m)

7)

15

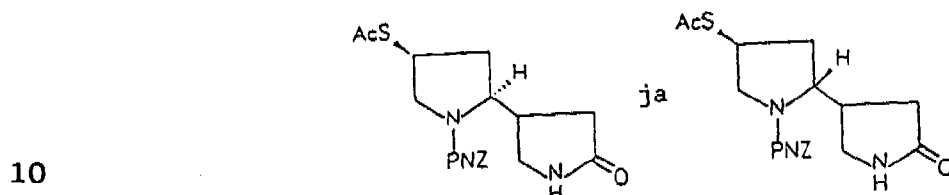


Edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,87 g, 4,87 mmol) liuotettiin 80-prosenttiseen trifluorietikkahapon vesiliuokseen (20 ml), ja liuosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa, ja jäännös liuotettiin seokseen, jonka muodostivat dioksaani (10 ml) ja vesi (10 ml). pH säädettiin arvoon 8 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella. Sen jälkeen siihen lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-tio)pyrimidiiniä (1,55 g, 4,86 mmol). Tätä liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa, ja jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 3 % metanoli-kloroformi), jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-n-(p-nitrobentsyyliok-

sikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiini (769 mg, saanto: 45,2 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,72 - 2,52 (5H, m), 2,98 - 3,58 (3H, m), 3,78 (1H, m), 4,24 (1H, m), 4,48 (1H, m), 5,25 (2H, br s),
 5 7,54 (2H, d, J = 9 Hz), 8,24 (2H, d, J = 9 Hz)

8)



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (302 mg, 0,87 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml) typpivirrassa, lisättiin trifenyylifosfiinia
 15 (567 mg, 2,16 mmol), ja sen jälkeen siihen lisättiin dietyyliatsodikarboksylaattia (0,341 ml, 2,17 mmol) tipoit-
 tain samalla jäähdyttäen jäällä. Reaktioliuosta sekoitettiin 30 minuuttia samalla jäähdyttäen jäällä. Sen jälkeen
 20 siihen lisättiin tipoitain tioetikkahappoa (0,155 ml, 2,17 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi
 tuntia. Sitten reaktioliuosta uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä
 25 natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedet-
 tömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa.
 Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyli-
 tio-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-
 yyli)pyrrolidiiniä (166 mg, saanto: 47,1 %) eluoimalla
 30 heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella (1:1) ja (2R,4S)-
 4-asetyylitio-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-
 pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiiniä (166 mg, saanto: 47,1 %) eluoimalla 3-prosenttisellä metanoli-kloroformilla.

(2S,4S)-isomeeri

IR (KBr) cm⁻¹: 1700, 1520, 1340, 1110

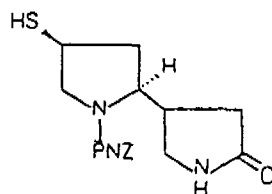
NMR (CDCl₃) δ : 1,70 (1H, m), 1,98 - 2,62 (4H, m), 2,37 (3H, s), 3,17 (2H, m), 3,42 (1H, m), 3,87 (1H, m), 4,05 - 4,35 (2H, m), 5,24 (2H, br s), 7,55 (2H, d, J = 9 Hz), 8,26 (2H, d, J = 9 Hz)

5 (2R,4S)-isomeeri

IR (KBr) cm⁻¹: 1700, 1520, 1350, 1120

NMR (CDCl₃) δ : 1,68 (1H, m), 2,30 - 2,95 (4H, m), 2,38 (3H, s), 3,20 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,88 (2H, m), 4,06 - 4,30 (2H, m), 5,26 (2H, br s), 7,56 (2H, d, J = 9 Hz), 8,26 (2H, d, J = 9 Hz)

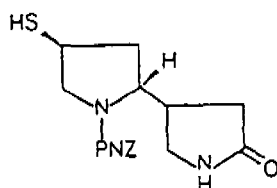
9)



15 Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu (2S,4S)-isomeeri (166 mg, 0,41 mmol) metanolissa (10 ml), lisättiin 1 N natriumhydroksidin vesiliuosta (0,42 ml) tipoittain typpivirrassa samalla jäähdyttäen
20 jäällä. Tätä liuosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 15 minuuttia. Reaktioliuokseen lisättiin tipoittain 1 N vetykloridihappoa (0,45 ml). Sitten reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla
25 (70 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivatettiin vedetömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,4S)-4-merkapto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiini (140 mg,
30 saanto: 94 %).

Viite-esimerkki 2

(2R,4S)-4-merkapto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiini

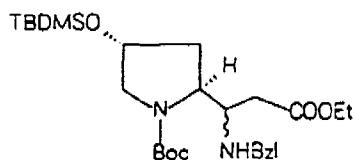


Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 1-9 käyttäen (2R,4S)-4-asetyylitio-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiiniä (166 mg, 0,41 mmol, viite-esimerkin 1-8 yhdiste), jolloin
 5 saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (140 mg, saanto: 94 %).

Viite-esimerkki 3

(2S,4S)-2-(2-asetidinon-4-yyli)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri B

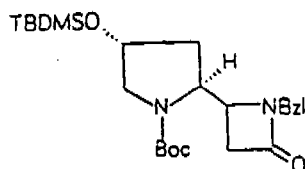
1))



[(2S,4R)-N-tert-butoksidikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksidipyrrolidin-2-yyli]akryylihapoetyyliesteriin (2,18 g, 5,46 mmol, viite-esimerkin 1-4 yhdiste) lisättiin bentsyyliamiinia (1,2 ml, 11 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa viisi vuorokautta. Sitten tälle seok-
 20 selle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyliasetatti, 3:1), jolloin saatiin 3-bentsyyliamino-3-[(2S,4R)-N-tert-butoksidikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksidipyrrolidin-2-yyli]propioni-
 25 hapoetyyliesteri (1,95 g, saanto: 70,5 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,24 (3H, t, J = 8 Hz), 1,44 (9H, s), 1,90 (1H, m), 2,35 (2H, m), 3,26 (1H, m), 3,89 ja 3,96 (2H, ABq, J = 8 Hz), 4,14 (2H, q, J = 8 Hz), 4,39 (1H, m), 7,31 (5H, m)

2))



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,98 g, 3,9 mmol) etanolissa (30 ml), lisättiin huoneenlämpötilassa 1 N natriumhydroksidin vesiliuosta (4,3 ml). Tätä liuosta sekoitettiin yön yli samassa lämpötilassa. Tähän reaktioliuokseen lisättiin 1 N vetykloridihappoa (4,3 ml). Tämä liuos väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin tetrahydrofuraania (50 ml), ja liukenematon aine suodatettiin pois. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Saatu öljymainen aine (1,83 g) liuotettiin asetonitriiliin (380 ml). Siihen lisättiin typpivirrassa trifenyylifosfiinia (1,2 g, 4,58 mmol) ja 2,2'-dipyridyyldisulfidia (1,01 g, 4,58 mmol). Tätä liuosta sekoitettiin 80 °C:ssa 4,5 tuntia. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa ja uutettiin etyyliasetaatilla (150 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 0,1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyyliasetaatti, 10:1 → 3:1), jolloin saatiin (2S,4R)-2-(N-bentsyyli-2-atsetidinon-4-yyli)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-pyrrolidiinin diastereomeeri B (1,07 g, saanto: 60,7 %, erittäin polaarinen yhdiste) ja diastereomeeri A (0,47 g, saanto: 26,8 %).

Diastereomeeri B

IR (KBr) cm^{-1} : 1730, 1690, 1390, 1170

NMR (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,50 (9H, br s), 2,54 (1H, br d, $J = 14$ Hz), 2,93 (1H, dd, $J = 14,4$ Hz), 3,16 (1H, dd, $J = 12,4$ Hz), 7,35 (5H, m)

Diastereomeeri A

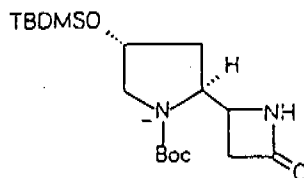
IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1700, 1400, 1260

NMR (CDCl_3) δ : 0,04 (6H, s), 0,85 (9H, s), 1,45 (9H, br s), 1,84 (2H, m), 2,58 (1H, br d, $J = 16$ Hz), 2,92 (2H,

m), 3,44 (1H, m), 3,95 - 4,30 (4H, m), 4,60 (1H, m), 7,30 (5H, m)

3)

5

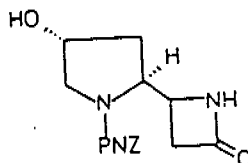


10 Liuokseen, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu diastereomeeri B (470 mg, 0,98 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml) ja tert-butyylialkoholi (1 ml) -78 °C:ssa, lisättiin nestemäistä ammoniakkaa (noin 30 ml). Reaktioliuokseen lisättiin natriummetallia (100 mg, 4,35 mmol) samassa lämpötilassa. Seosta sekoitettiin 15 minuuttia, ja siihen lisättiin ammoniumkloridia (465 mg, 8,69 mmol). Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja ammoniakki tislattiin pois. Jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, sitten 20 kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageeli-pylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyliasetatti, 1:1), jolloin saatiin (2S,4R)-2-(2-atsetidinon-4-yyli)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyli-siloksi-pyrrolidiinin diastereomeeri B (340 mg, saanto: 89,1 %).

25 IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1700, 1380, 1260
NMR (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,61 (1H, m), 2,02 (1H, m), 2,62 (1H, br d, $J = 16$ Hz), 3,02 (1H, dd, $J = 16,6$ Hz), 3,33 (1H, m), 3,50 (2H, m), 30 4,05 (1H, m), 4,30 (1H, m)

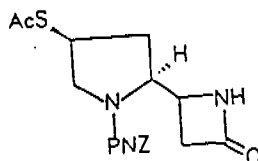
4)

35



- Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (340 mg, 0,88 mmol) metyleenikloridissa (3 ml), lisättiin anisolia (yksi tippa) ja trifluorietikkahappoa (3 ml) tipoittain typpivirrassa samalla
- 5 jäähdyttään jäällä. Reaktioliuosta sekoitettiin tunnin ajan samalla jäähdyttään jäällä ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin (5 ml). Siihen lisättiin trietyyliamiinia (1,2 ml, 8,6 mmol) ja 4,5-dime-
- 10 tyyli-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyylitio)pyrimidiiniä (280 mg, 0,88 mmol) samalla jäähdyttään jäällä, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktioliuosta uutettiin etyyliasetaatilla (70 ml). Orgaaninen kerros
- pestiin peräkkäin 0,1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella,
- 15 sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin asetonitriiliin (5 ml), ja siihen lisättiin huoneenlämpötilassa ti-
- poittain 46 % vetyfluoridihappoa (0,5 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Sitten reaktio-
- 20 liuosta uutettiin etyyliasetaatilla (70 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 5-prosenttisella natriumvetykarbonaattiliuoksella, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin
- vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suo-
- 25 ritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 3 % metanoli-kloroformi), jolloin saatiin (2S,4R)-
- 2-(2-atsetidinon-4-yyli)-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri B (177 mg, saanto: 60,3 %).
- 30 IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1700, 1520, 1340
- NMR (CDCl_3) δ : 1,72 (1H, m), 2,14 (1H, m), 2,64 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3,06 (2H, m), 3,57 (1H, m), 3,74 (1H, m), 4,12 (1H, m), 4,44 (1H, m), 5,22 (2H, br s), 7,52 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,22 (2H, d, $J = 8$ Hz)

5)

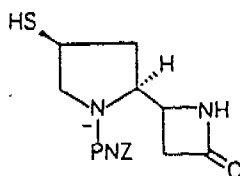


5

Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (177 mg, 0,53 mmol) tetrahydrofuraa-
 nissa (10 ml), lisättiin trifenyylifosfiinia (347 mg,
 10 1,32 mmol) typpivirrassa samalla jäähdyttäen jäällä, ja
 sen jälkeen siihen lisättiin tipoittain dietyyliatsodikar-
 boksylaattia (0,208 ml, 0,132 mmol). Reaktioliuosta sekoit-
 tettiin 30 minuuttia samalla jäähdyttäen jäällä, ja sitten
 siihen lisättiin tipoittain tioetikkahappoa (95 µl, 0,132
 15 mmol). Tätä reaktioseosta sekoitettiin samassa lämpötilas-
 sa 3 tuntia. Sen jälkeen reaktioliuosta uutettiin etyyli-
 asetaatilla (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin
 vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella,
 sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja
 20 väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin sili-
 kageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, etyyliase-
 taatti), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyli-2-(2-atse-
 tidinon-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrro-
 lidiinin diastereomeeri B (77 mg, saanto: 37,1 %).
 25 NMR (CDCl₃) δ: 1,65 (1H, m), 2,38 (3H, s), 3,08 (1H, dd,
 J = 16,4 Hz), 3,30 (1H, t, J = 9 Hz), 3,64 - 4,28 (4H, m),
 5,25 (2H, br s), 7,55 (2H, d, J = 8 Hz), 8,26 (2H, d, J =
 8 Hz)

6)

30



5
10

15

1)



25

30

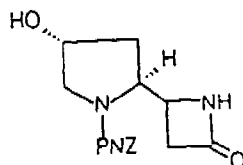
35

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,93 (2H, m), 2,66 (1H, d, J = 16 Hz), 2,97 (1H, ddd, J =

16,5,2 Hz), 3,26 (1H, dd, $J = 12,5$ Hz), 3,55 (1H, m),
4,00 - 4,44 (3H, m)

2)

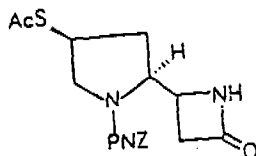
5



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä
3-4 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistet-
tä (350 mg, 0,90 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-2-(2-at-
setidinon-4-yyli)-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksikar-
bonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A (185 mg, saanto:
61 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1740, 1670, 1520, 1440, 1340
NMR (CDCl_3) δ : 2,06 (2H, m), 2,70 (1H, d, $J = 16$ Hz), 3,02
(1H, br d, $J = 16$ Hz), 3,47 (1H, m), 3,76 (1H, m), 4,16
(1H, m), 4,34 (1H, m), 4,50 (1H, m), 5,26 (2H, br s), 7,54
(2H, d, $J = 8$ Hz), 8,24 (2H, d, $J = 8$ Hz)

20 3)



25

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä
3-5 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistet-
tä (185 mg, 0,55 mmol), dietyyliatsodikarboksylaattia
(0,218 ml, 0,138 mmol), trifenyylifosfiinia (365 mg, 0,138
mmol) ja tioetikkahappoa (99 μl , 0,138 mmol), jolloin saa-
tiin (2S,4S)-4-asetyyilitio-2-(2-atsetidinon-4-yyli)-N-(p-
nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri
A (107 mg, saanto: 49,3 %).

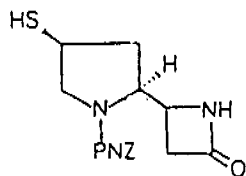
NMR (CDCl_3) δ : 1,87 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,52 (1H, m),
2,78 (1H, m), 3,04 (1H, br d, $J = 12$ Hz), 3,18 (1H, t, $J =$

35

10 Hz), 3,80 - 4,32 (4H, m), 5,24 (2H, br s), 7,54 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,23 (2H, d, $J = 8$ Hz)

4)

5



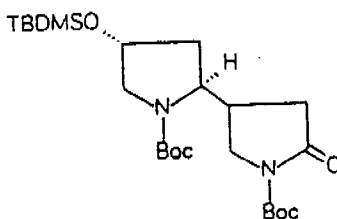
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 3-6 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (107 mg, 0,27 mmol) ja 1 N natriumhydroksidin vesiliuosta (0,27 mmol), jolloin saatiin (2S,4S)-2-(2-asetidinon-4-yyli)-4-merkapt-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A (90,8 mg, saanto: 95 %).

Viite-esimerkki 5

(2S,4S)-4-merkapt-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-3-yyli]pyrrolidiini

1)

20



25

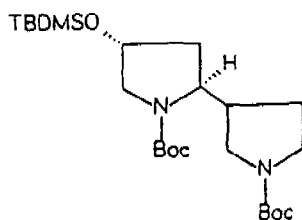
Trietyyliamiinia (0,53 ml, 3,81 mmol), 4-dimetyyliaminopyridiiniä (465 mg, 3,81 mmol) ja di-tert-butyylidikarbonaattia (1,66 g, 760 mmol) lisättiin liuokseen, jonka muodosti viite-esimerkissä 1-6 saatu yhdiste (1,46 g, 3,80 mmol) metyleenikloridissa (15 ml), typpivirrassa huoneenlämpötilassa. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 4,5 tuntia. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa, ja jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin laimealla vetykloridihapolla, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivat-

30

35

tiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyliasetatti, 5:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(N-tert-butoksykarbonyyli-2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiini (1,76 g, saanto 96 %).
NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,54 (9H, s), 1,68 (1H, m), 2,00 (1H, m), 3,25 (1H, m), 4,10 (1H, m), 4,34 (1H, m)

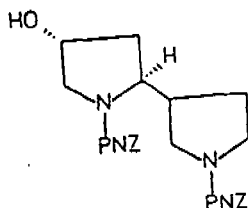
2)



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,76 g, 3,64 mmol) tetrahydrofuraanissa (18 ml), lisättiin boraani-dimetyylisulfidikompleksia (1,09 ml, 10,9 mmol) typpivirrassa huoneenlämpötilassa, ja sen jälkeen seosta refluksoitiin 1,5 tuntia. Reaktioliuokseen lisättiin metanolia (5 ml) samalla jäähdyttäen jäällä ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyliasetatti, 10:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(N-tert-butyylisiloksykarbonyylipyrrolidin-3-yyli)pyrrolidiini (1,62 g, saanto: 94,8 %).

NMR (CDCl₃) δ. 0,05 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (18H, s), 1,60 - 2,04 (4H, m), 4,07 (1H, m), 4,34 (1H, m)

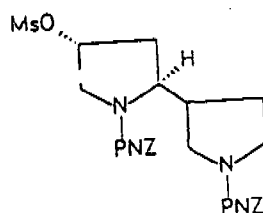
3)



Edellä esitetyllä reaktiolla saatuun yhdisteeseen (1,60 g, 3,40 mmol) lisättiin 1,6 N vetykloridin liuosta metanolissa (15 ml), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin dioksaanin (20 ml) ja veden (10 ml) seokseen, ja liuoksen pH säädettiin arvoon 8,5 trietyyliamiinilla. Sen jälkeen siihen lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyylitio)pyrimidiiniä (2,17 g, 6,80 mmol). Tätä reaktioliuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa, ja jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 2 % metanoli-kloroformi), jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiin-3-yyli]pyrrolidiini (1,55 g, saanto: 88,6 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,52 - 2,20 (4H, m), 3,76 (1H, m), 4,23 (1H, m), 4,48 (1H, m), 5,22 (4H, s), 7,52 (4H, d, J = 8 Hz), 8,20 (4H, d, J = 8 Hz)

4)

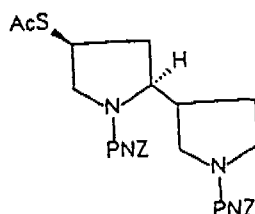


Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,55 g, 3,02 mmol) tetrahydrofuraanissa (15 ml), lisättiin trietyyliamiinia (0,52 ml, 3,74 mmol) ja metaanisulfonyylikloridia (0,28 ml, 3,62 mmol) typpivirrassa samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Reaktio-

seosta uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin si-
 5 likageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, etyyli-asetaat-
 ti), jolloin saatiin (2S,4R)-4-metaanisulfonyyli-
 oksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[N-(p-nitro-
 bentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-3-yyli]pyrrolidiini
 (1,76 g, saanto: 98,6 %).

10 NMR (CDCl₃) δ: 3,04 (3H, s), 4,18 (2H, m), 5,24 (4H, br s), 7,53 (4H, d, J = 8 Hz), 8,24 (4H, d, J = 8 Hz)

5)

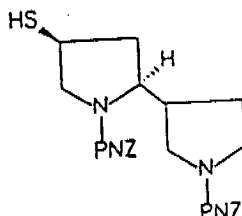


15

Liuokseen, jonka muodosti vedetön kaliumkarbonaat-
 ti (616 mg, 4,46 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (30 ml),
 20 lisättiin tioetikkahappoa (0,31 ml, 4,50 mmol) ti-
 poit-
 tain typpivirrassa 0 °C:ssa, ja seosta sekoitettiin samas-
 sa lämpötilassa 20 minuuttia. Tähän seokseen lisättiin
 0 °C:ssa liuos, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiol-
 la saatu yhdiste (1,76 g, 2,97 mmol) N,N-dimetyyliformami-
 25 dissa (5 ml), ja natriumjodidia (450 mg, 30 mmol). Tätä
 seosta sekoitettiin yön yli 60 - 70 °C:n lämpötilassa.
 Reaktioseosta uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaa-
 ninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumklori-
 din vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magne-
 30 siumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle
 suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™
 C-300, heksaani-etyyyliasetaatti, 1:1), jolloin saatiin
 (2S,4S)-4-asetyyli-
 35 tio-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-
 2-[N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-3-yyli]-
 pyrrolidiini (1,34 g, saanto: 78,8 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,54 - 2,10 (4H, m), 2,36 (3H, s), 3,90 (1H, m), 4,12 (1H, m), 4,26 (1H, m), 5,24 (4H, s), 7,52 (4H, d, J = 8 Hz), 8,24 (4H, d, J = 8 Hz)

6)

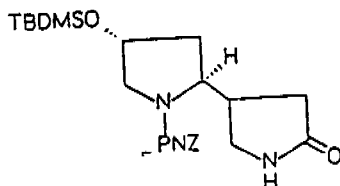


Edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,34 g, 2,34 mmol) liuotettiin metanolin (25 ml) ja tetrahydrofuraanin (10 ml) seokseen. Siihen lisättiin 1 N natriumhydroksidin vesiliuosta (2,46 ml) typpivirrassa samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 15 minuuttia. Reaktioliuokseen lisättiin 1 N vetykloridihappoa (2,53 ml) tipoittain, ja seos väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (1,24 g, saanto: 100 %).

Viite-esimerkki 6

(2S,4S)-4-merkapto-2-(N-metyylipyrrolidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinitrifluorimetaanisulfonaatti

1)

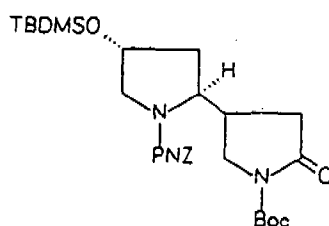


Liuokseen, jonka muodosti viite-esimerkissä 1-6 saatu yhdiste (1,72 g, 4,48 mmol) metyleenikloridissa (17 ml), lisättiin 2,6-lutidiinia (1,04 ml, 8,93 mmol) ja trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaattia (1,34 ml,

6,70 mmol) typpivirrassa huoneenlämpötilassa, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioluokseen lisättiin metanolia (5 ml) tipoittain, ja sitten liuos väkevöitiin. Jäännökseen lisättiin dioksaania (15 ml). Tähän reaktioluokseen lisättiin trietyyliamiinia (0,94 ml, 6,72 mmol) ja 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyylitio)pyrimidiiniä (1,43 g, 4,48 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa, ja jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin laimealla vetykloridihapolla, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2S,4R)-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiini (813 mg, saanto: 39,2 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,03 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,78 (1H, m), 1,92 - 2,50 (3H, m), 2,93 - 3,54 (4H, m), 3,66 (1H, m), 4,10 (1H, m), 4,38 (1H, m), 5,23 (2H, ABq, J = 14 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8 Hz), 8,23 (2H, d, J = 8 Hz)

2)

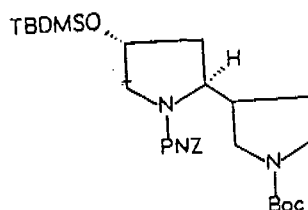


Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-1 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (813 mg, 1,76 mmol) ja di-tert-butyylidikarbonaattia (766 mg, 3,51 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-(N-tert-butoksykarbonyyli-2-pyrroli-

don-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrrolidiini
(944 mg, saanto: 95,5 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s),
1,52 (9H, s), 1,74 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,20 - 2,96 (3H,
5 m), 4,19 (1H, m), 4,39 (1H, br s), 5,24 (2H, ABq, J =
14 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8 Hz), 8,24 (2H, d, J = 8 Hz)

3)

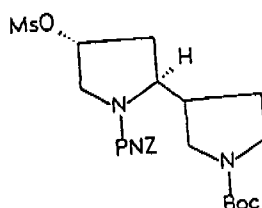


Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä

5-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistet-
15 tä (944 mg, 1,68 mmol) ja boraani-dimetyylisulfidikomplek-
sia (0,50 ml, 5,0 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-4-tert-
butyylidimetyylisiloksi-2-(N-tert-butoksykarbonyylipyrro-
lidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrroli-
20 diini (730 mg, saanto: 79,3 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,05 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,85 (9H, s),
1,45 (9H, s), 1,52 - 2,08 (4H, m), 2,82 (1H, m), 2,90 -
3,80 (6H, m), 4,15 (1H, m), 4,40 (1H, br s), 5,24 (2H, m),
7,54 (2H, d, J = 8 Hz), 8,23 (2H, d, J = 8 Hz)

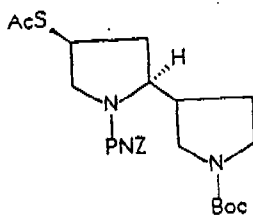
4)



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reak-
tiolla saatu yhdiste (6,98 g, 12,7 mmol) tetrahydrofuraa-
nissa (100 ml), lisättiin 1 M tetrabutyyliammoniumfluori-
35 din liuosta tetrahydrofuraanissa (13,7 ml) typpivirrassa

samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin samassa
 lämpötilassa 40 minuuttia. Reaktioliuokseen lisättiin kyl-
 läistä ammoniumkloridin vesiliuosta (20 ml), ja seosta
 uutettiin etyyliasetaatilla (150 ml). Orgaaninen kerros
 5 pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuok-
 sella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla
 ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin tetrahyd-
 rofuraaniin (100 ml). Sen jälkeen siihen lisättiin tri-
 etyyliamiinia (1,77 ml, 12,7 mmol) ja metaanisulfonyyli-
 10 kloridia (0,99 ml, 12,8 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä,
 ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa tunnin ajan.
 Reaktioliuosta uutettiin etyyliasetaatilla (150 ml). Or-
 gaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumklo-
 ridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä mag-
 15 nesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännöksel-
 le suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wako-
 gel™ C-300, heksaani-etyyliasetaatilla, 1:1), jolloin saa-
 tiin (2S,4R)-2-(N-tert-butoksykarbonyylipyrrolidin-3-yy-
 li)-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksykarbo-
 20 nyyli)pyrrolidiini (6,64 g, saanto: 100 %).
 NMR (CDCl₃) δ: 1,36 (9H, s), 2,96 (3H; s), 3,98 - 4,24 (2H,
 m), 5,18 (2H, m), 7,46 (2H, d, J = 8 Hz), 8,16 (2H, d, J =
 8 Hz)

5)

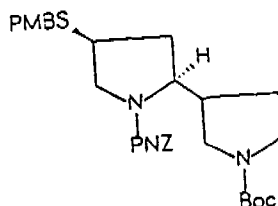


Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä
 5-5 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistet-
 tä (6,6 g, 12,9 mmol) ja tioetikkahappoa (1,33 ml, 19,3
 mmol), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyli-2-(N-tert-

butoksikarbonyylipyrrolidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini (4,57 g, saanto: 72,1 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 2,35 (3H, s), 3,86 (1H, m), 4,08 (1H, m), 4,24 (1H, m), 5,23 (2H, br s), 7,53 (2H, d, J = 8 Hz), 8,24 (2H, d, J = 8 Hz)

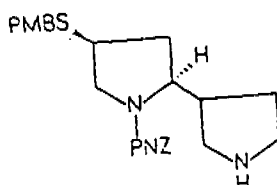
6)



Liukseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (4,56 g, 9,25 mmol) metanolissa (100 ml), lisättiin 1 N natriumhydroksidin vesiliuosta (9,7 ml) typpivirrassa samalla jäähdyttäen jäällä. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 15 minuuttia. Tähän reaktioliukseen lisättiin trietyyliamiinia (2,0 ml, 14,4 mmol) ja p-metoksibentsyylikloridia (1,82 ml, 13,4 mmol), ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2 tuntia. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa ja jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (300 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyliasetaatti, 3:1), jolloin saatiin (2S,4S)-2-(N-tert-butoksikarbonyylipyrrolidin-3-yyli)-4-(p-metoksibentsyyli)pyrrolidiini (4,97 g, saanto: 94,1 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,50 - 1,98 (3H, m), 2,33 (1H, m), 2,70 (1H, m), 3,74 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,96 (1H, m), 5,20 (2H, br s), 6,86 (2H, d, J = 8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 8,24 (2H, d, J = 8 Hz)

7)



5

Liukseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (4,97 g, 8,70 mmol) metyleenikloridissa (50 ml), lisättiin trifluorietikkahappoa (6,7 ml, 10,0 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa, ja jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (150 ml). Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,4S)-4-(p-metoksibentsyylitio)-N-(p-nitrobenzoylioksikarbonyyli)-2-(3-pyrrolidinyyli)pyrrolidiini (4,0 g, saanto: 97,6 %).

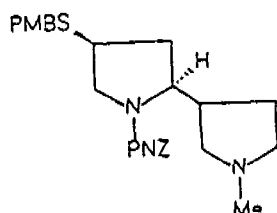
10

15

20

NMR (CDCl₃) δ: 1,62 (1H, m), 1,75 - 2,18 (2H, m), 2,42 (1H, m), 2,82 (1H, m), 3,75 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,09 (1H, m), 5,20 (2H, br s), 6,86 (2H, d, J = 8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8 Hz)

8)



25

30

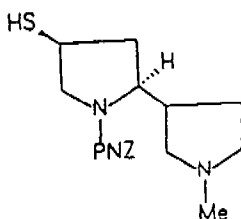
Liukseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,4 g, 2,97 mmol) asetonitriilissä (15 ml), lisättiin 37-prosenttista formaldehydin vesiliuosta (0,6 ml, 7,5 mmol) ja natriumsyaaniboorihydridiä (300 mg, 4,77 mmol) huoneenlämpötilassa, ja seosta sekoi-

35

tettiin samassa lämpötilassa 15 minuuttia. Tämä reaktio-
seos neutraloitiin etikkahapolla ja sitä sekoitettiin
edelleen huoneenlämpötilassa 1 tuntia. Reaktioseosta uu-
tettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen kerros pes-
5 tiin 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella, vedellä ja
kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivat-
tiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin ali-
paineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskro-
matografointi (Wakogel™ C-300, etyyliasetaatti-metanoli,
10 1:1), jolloin saatiin (2S,4S)-4-(p-metoksibentsyylitio)-
2-(N-metyylipyrrolidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikar-
bonyyli)pyrrolidiini (617 mg, saanto: 42,8 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,42 - 2,04 (3H, m), 3,74 (2H, s), 3,82 (3H,
s), 3,98 (1H, m), 5,20 (2H, br s), 6,86 (2H, d, J = 8 Hz),
15 7,24 (2H, d, J = 8 Hz), 7,47 (2H, br d, J = 8 Hz), 8,25
(2H, d, J = 8 Hz)

9)

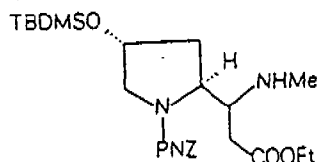


Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reak-
25 tiolla saatu yhdiste (617 mg, 1,27 mmol) trifluorietikka-
hapossa (2,26 ml) 0 °C:ssa, lisättiin anisolia (0,34 ml,
3,13 mmol) ja trifluorimetaanisulfonihappoa (0,27 ml,
3,05 mmol), ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1
tunti. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa, ja jäännös
30 dekantoitiin useaan kertaan kuivan dietyylieetterin kans-
sa, jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (650 mg,
saanto: 99 %).

Viite-esimerkki 7

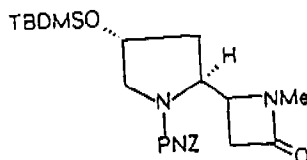
(2S,4S)-4-merkapto-2-(N-metyyli-2-atsetidinon-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidini

1)



3-[(2S,4R)-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-2-yyli]akryylihapon etyyliesteriin (2,94 g, 6,15 mmol, JP-patenttihakemuksen nro 342 948/1989 viite-esimerkin 1-6 yhdiste) lisättiin 5,3 M metyyliamiinin etanoliliuosta (5 ml, 26,6 mmol) huoneenlämpötilassa, ja seoksen annettiin seistä samassa lämpötilassa 2 vuorokautta. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa, ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, etyyliasetaatti), jolloin saatiin 3-metyyliamino-3-[(2S,4R)-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-2-yyli]propionihapon etyyliesteri (1,67 g, saanto: 53,3 %). NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,80 - 2,16 (2H, m), 2,24 - 2,50 (6H, m), 3,40 (2H, m), 3,65 (1H, m), 4,16 (2H, m), 4,40 (1H, m), 5,30 (2H, m), 7,56 (2H, m), 8,24 (2H, d, J = 8 Hz)

2)

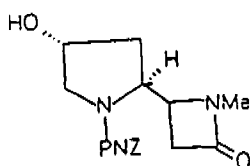


Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 3-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä.

(1,67 g, 3,28 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-4-tert-butyy-lidimetyylisiloksi-2-(N-metyyli-2-atsetidinon-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrrolidiini (700 mg, saanto: 46,1 %).

5 NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,72 - 2,00 (2H, m), 2,55 (1H, m), 2,80 (3H, s), 2,94 (1H, m), 3,36 (1H, m), 3,70 (1H, m), 4,10 (1H, m), 4,40 (2H, m), 5,16 - 5,22 (2H, m), 7,67 (2H, d, J = 8 Hz), 8,24 (2H, d, J = 8 Hz)

10 3)

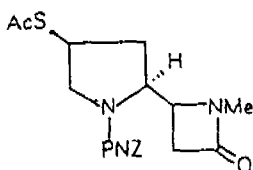


15

Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (700 mg, 1,51 mmol) asetonitriilissä (10 ml) huoneenlämpötilassa, lisättiin 46-prosenttista vetyfluoridihappoa (1 ml), ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti. Sitten reaktioluosta uutettiin etyyliasetaatilla ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 5-prosenttisella natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin sili-kageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 2 % metanolikloroformi), jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-2-(N-metyyli-2-atsetidinon-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrrolidiini (316 mg, saanto: 59,9 %).

20
25
30 NMR (CDCl₃) δ: 1,70 - 2,18 (2H, m), 2,52 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,88 (1H, m), 3,60 - 3,88 (2H, m), 4,08 (1H, m), 4,40 (2H, m), 5,22 (2H, br s), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 8,16 (2H, d, J = 8 Hz)

4)



5

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 3-5 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (315 mg, 0,90 mmol), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyli-

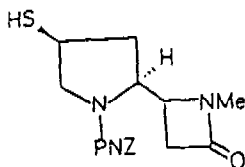
10

litio-2-(N-metyyli-2-atsetidinon-4-yyli)-N-(p-nitrobent-

syylioksidikarbonyyli)pyrrolidiini (348 mg, saanto: 94,7 %).
IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1700, 1520, 1340
NMR (CDCl_3) δ : 1,75 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,79 (3H, s),
3,88 (1H, m), 3,98 - 4,20 (3H, m), 5,28 (2H, br s), 7,55
(2H, d, $J = 8$ Hz), 8,25 (2H, d, $J = 8$ Hz)

15

5)



20

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 1-9 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (348 mg, 0,86 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (298 mg, saanto: 95,5 %).

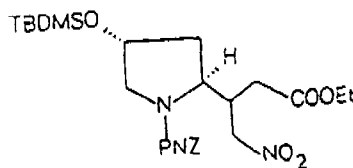
25

Viite-esimerkki 8

(2S,4S)-4-merkapto-2-(N-metyyli-2,5-dioksopyrrolidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeerit A ja B

30

1)



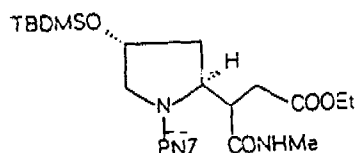
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 1-5 käyttäen 3-[(2S,4R)-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-2-yyli]akryyli-

5 hapon etyyliesteriä (3,8 g, 7,95 mmol, JP-patenttihakemuk-
sen nro 342 948/1989 viite-esimerkin 1-6 yhdiste), jolloin
saatiin 3-[(2S,4R)-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-N-(p-
nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-2-yyli]-4-nitro-
voihapon etyyliesteri (4,0 g, saanto: 93,3 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,82 (9H, s),
10 1,26 (3H, m), 1,80 (1H, m), 2,03 (1H, m), 2,22 - 2,54 (3H,
m), 3,27 (2H, m), 4,15 (3H, m), 4,32 - 4,70 (2H, m), 5,24
(2H, br s), 7,54 (2H, m), 8,25 (2H, d, J = 8 Hz)

2)

15



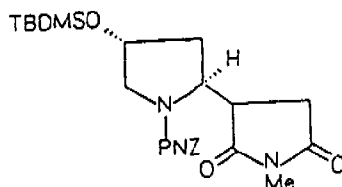
20

Liukseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reak-
tiolla saatu yhdiste (4,0 g, 7,42 mmol) dimetyylisulfok-
sidissa (40 ml), lisättiin natriumnitriittiä (2,56 g,
37,1 mmol) typpivirrassa huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen
siihen lisättiin tipoittain butyylinitriittiä (1,74 ml,
14,9 mmol), ja seosta sekoitettiin yön yli samassa läm-
pötilassa. Reaktioliuosta uutettiin etyyliasetaatilla
25 (150 ml). Orgaaninen kerros pestiin kolme kertaa vedellä
ja kerran kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sit-
ten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väke-
vöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin tetrahydrofuraa-
niin (50 ml). Sitten siihen lisättiin tipoittain trietyy-
liamiinia (0,97 ml, 6,95 mmol) ja isobutyryliklooriformaat-
tia (0,90 ml, 6,94 mmol) typpivirrassa -20 °C:ssa, ja
seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Sen
jälkeen siihen lisättiin 40-prosenttista metyyliamiinia
35 (1 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia samalla

jäähdyttäen jäällä ja sitten uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2S,4R)-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(2-etoksikarbonyyli-1-metyylikarbamoyylietyyli)-N-(p-nitrobenzoylioksikarbonyyli)pyrrolidiini (1,8 g, saanto: 45,6 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 3,34 (1H, m), 3,56 (1H, m), 4,12 (2H, m), 4,32 (1H, m), 5,28 (2H, m), 7,52 (2H, m), 8,25 (2H, m)

3)

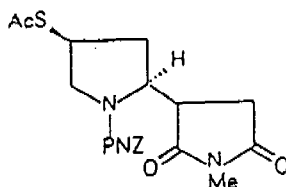


Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,8 g, 3,35 mmol) etanolissa (30 ml), lisättiin tipoittain 1 N natriumhydroksidin vesiliuosta (3,7 ml) huoneenlämpötilassa, ja seosta sekoitettiin yön yli samassa lämpötilassa. Reaktioliuokseen lisättiin 1 N vetykloridihappoa (3,7 ml), ja seos väkevöitiin alipaineessa. Sen jälkeen jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (70 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin etikkahappoanhydridiin (15 ml), ja siihen lisättiin natriumasetaattia (1,38 g, 16,8 mmol). Seosta sekoitettiin 100 °C:ssa 1,5 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa, ja sen jälkeen jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (70 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesi-

liuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelikromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyliasettaatti, 3:1), jolloin saatiin (2S,4R)-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-(N-metyyli-2,5-dioksopyrrolidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini (1,28 g, saanto: 77,8 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,71 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,16 - 3,87 (3H, m), 4,37 (1H, m), 4,54 (1H, m), 5,22 (2H, m), 7,50 (2H, m), 8,20 (2H, m)

4)



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 7-3 ja 7-4 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (1,28 g, 2,61 mmol), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyli-2-(N-metyyli-2,5-dioksopyrrolidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinindia stereomeeri A (406 mg, saanto: 35,8 %) ja vastaavasti diastereomeeri B (170 mg, saanto: 15 %).

Diastereomeeri A

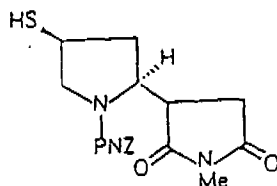
NMR (CDCl₃) δ: 1,60 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,60 - 3,98 (2H, m), 4,22 (1H, m), 4,47 (1H, m), 5,24 (2H, br s), 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 8,24 (2H, d, J 0 8 Hz)

Diastereomeeri B

IR (KBr) cm⁻¹: 1700, 1520, 1440, 1350

NMR (CDCl₃) δ: 1,72 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,97 (3H, br s), 3,25 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,18 (1H, m), 4,42 (1H, m), 5,07 - 5,30 (2H, m), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 8,24 (2H, d, J = 8 Hz)

5)

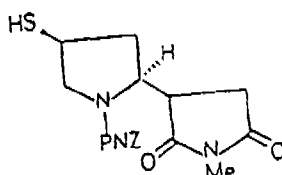


5

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 1-9 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua diastereomeeriä A (406 mg, 0,93 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitetun yhdisteen diastereomeeri A (330 mg, saanto: 90 %).

10

6)



15

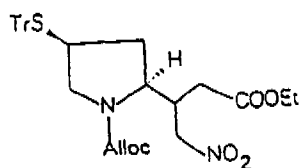
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 1-9 käyttäen viite-esimerkissä 8-4 saatua diastereomeeriä B (170 mg, 0,39 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitetun yhdisteen diastereomeeri B (145 mg, saanto: 94,6 %).

20

Viite-esimerkki 9

(2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2,5-dioksopyrrolidin-3-yyli)-4-merkaptopyrrolidiini

1)



25

30

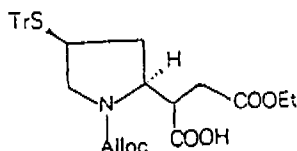
Toteutettiin sama menettely kuin esimerkissä 1-5 käyttäen 3-[(2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-4-trityylitio-pyrrolidin-2-yyli]akryylihapon etyyliesteriä (5,23 g, 9,9 mmol), joka oli saatu samanlaisella reaktiolla kuin viite-esimerkissä 1-4, jolloin saatiin 3-[(2S,4S)-N-allyy-

35

lioksikarboxyyli-4-trityylietiopyrrolidin-2-yyli]-4-nitro-
voihapon etyyliesteri (4,74 g, saanto: 81,2 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,24 (3H, t, J = 8 Hz), 3,92 (1H, m), 4,12
(2H, q, J = 8 Hz), 4,47 (3H, m), 5,26 (2H, m), 5,86 (1H,
5 m), 7,16 - 7,74 (15H, m)

2)

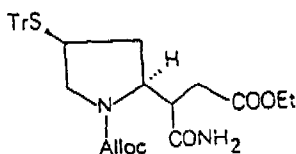


10

Liukseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (4,7 g, 8,0 mmol) dimetyylisulfoksidissa (35 ml), lisättiin natriumnitriittiä (2,76 g, 40 mmol) typpivirrassa huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen siihen lisättiin tipoitain butyylinitriittiä (1,87 ml, 16 mmol), ja seosta sekoitettiin yön yli samassa lämpötilassa. Reaktioliuosta uutettiin etyyliasetaatilla (150 ml). Orgaaninen kerros pestiin kolme kertaa vedellä ja kerran kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 1 % metanoli-kloroformi), jolloin saatiin (2S,4S)-N-allyylioksikarboxyyli-2-(1-karboksi-2-etoksikarboxyylietyyli)-4-trityylietiopyrrolidiini (1,9 g, saanto: 41,5 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, m), 3,90 - 4,24 (3H, m), 4,48 (2H, m), 5,18 - 5,32 (2H, m), 5,86 (1H, m), 7,16 - 7,60 (15H, m)

3)



30

Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,9 g, 3,3 mmol) tetrahydrofuraanissa (30 ml), lisättiin tipoittain trietyyliamiinia (0,56 ml, 4,0 mmol) ja isobutyryliklooriformaattia (0,52 ml, 4,0 mmol) typpivirrassa -20 °C:ssa, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Sen jälkeen siihen lisättiin väkevää vesipitoista ammoniakkia (0,7 ml, 10,5 mmol), ja seosta sekoitettiin edelleen 30 minuuttia samalla jäähdyttäen jäällä. Reaktioliuosta uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin sili-kageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyliasetatti, 5:1), jolloin saatiin (2S,4S)-N-allyyli-oksikarbonyyli-2-(1-karbamoyyli-2-etoksikarbonyylietyyli)-4-trityyllitiopyrrolidiinin polaarinen yhdiste (744 mg, saanto: 39,2 %) ja vähemmän polaarinen yhdiste (711 mg, saanto: 37,5 %).

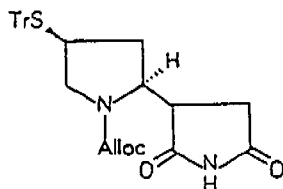
20 Polaarinen yhdiste

NMR (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,98 (2H, m), 3,85 (1H, m), 4,15 (2H, q, J = 7 Hz), 4,50 (2H, m), 5,24 (2H, m), 5,85 (1H, m), 7,15 - 7,60 (15H, m)

Vähemmän polaarinen yhdiste

25 NMR (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,95 (2H, m), 2,26 (1H, m), 3,76 (1H, m), 4,12 (2H, q, J = 7 Hz), 4,50 (2H, m), 5,24 (2H, m), 5,84 (1H, m), 7,14 - 7,57 (15H, m)

4)

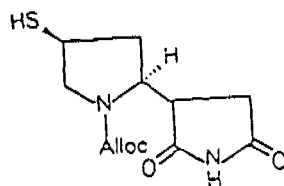


35 Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu polaarinen yhdiste (744 mg, 1,3 mmol) tetrahydrofuraanissa (37 ml), lisättiin natriumhydridiä (57 mg,

1,43 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 15 minuuttia. Reaktioliuokseen lisättiin vettä (1 ml) ja sitten 1 N vetykloridihappoa (1,43 ml), ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla (70 ml).

5 Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyliasetaatilla, 3:1), jolloin saatiin
 10 (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2,5-dioksopyrrolidin-3-yyli)-4-trityyllitiopyrrolidiini (630 mg, saanto: 92,1 %).
 NMR (CDCl₃) δ: 1,40 (1H, m), 2,14 (1H, m), 2,15 - 2,95 (4H, m), 3,88 (1H, m), 4,10 (1H, m), 4,47 (2H, m), 5,13 - 5,36 (2H, m), 5,84 (1H, m), 7,10 - 7,60 (15H, m)

15 5)



20

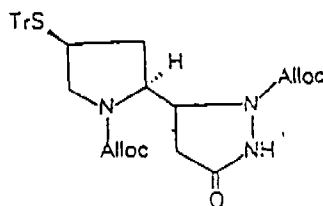
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 22-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (630 mg, 1,2 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (219 mg, saanto: 64,4 %).

25 NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ: 2,38 - 2,78 (4H, m), 2,95 - 3,26 (2H, m), 3,80 - 4,22 (1H, m), 4,34 (1H, m), 4,56 (2H, m), 5,16 - 5,38 (2H, m), 5,90 (1H, m)

Viite-esimerkki 10

30 (2S,4S)-N-allylioksikarbonyyli-4-merkaptto-2-(1-allylioksikarbonyyli-3-pyratsolidinon-5-yyli)pyrrolidiini

1)

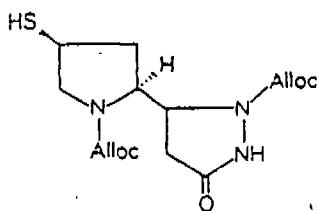


35

Liuokseen, jonka muodosti 3-[(2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-4-trityyllitiopyrrolidin-2-yyli]akryylihapon etyyliesteri (1,53 g, 2,9 mmol) etanolissa (7,5 ml), lisättiin tipoittain hydratsiinimonohydraattia (0,61 ml, 12,6 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 2 % metanoli-kloroformi), jolloin saatiin (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(3-pyratsolidinon-5-yyli)-4-trityyllitiopyrrolidiini (830 mg, saanto: 51,1 %). Tämä yhdiste liuotettiin välittömästi metyleenikloridiin (10 ml). Sen jälkeen siihen lisättiin tipoittain ja samalla jäähdyttäen jäällä trietyyliamiinia (0,24 ml, 1,7 mmol) ja allyyliklooriformaattia (0,18 ml, 1,7 mmol), ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa, ja jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 1 % metanoli-kloroformi), jolloin saatiin (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(1-allyylioksikarbonyyli-3-pyratsolidinon-5-yyli)-4-trityyllitiopyrrolidiini (592 mg, saanto: 62 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,46 - 1,88 (2H, m), 1,94 - 2,24 (2H, m), 2,56 - 3,00 (4H, m), 3,70 (1H, m), 4,34 - 4,50 (4H, m), 5,12 - 5,40 (4H, m), 5,75 - 6,00 (2H, m), 7,15 - 8,60 (15H, m)

2)

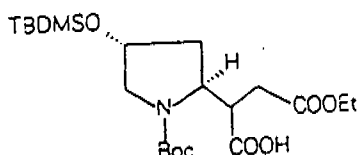


Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 22-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (592 mg, 0,92 mmol), jolloin saatiin (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-4-merkaptto-2-(1-allyylioksikarbonyyli-3-pyratsolidinon-5-yyli)pyrrolidiini (324 mg, saanto: 87,8 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,60 - 1,95 (2H, m), 2,30 (1H, dd, J = 17,3 Hz), 2,56 (1H, m), 2,88 - 3,30 (3H, m), 3,88 - 4,24 (2H, m), 4,52 - 4,98 (4H, m), 5,00 - 5,45 (4H, m), 5,82 - 6,08 (2H, m)

Viite-esimerkki 11

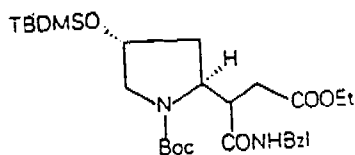
(2S,4S)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-3-yyli)pyrrolidiini
1)



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 9-2 käyttäen viite-esimerkissä 1-5 saatua 3-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-pyrrolidin-2-yyli]-4-nitrovoihapon etyyliesteriä (5,9 g, 12,8 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-2-(2-etoksikarbonyyli-1-karboksietyyli)-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-N-tert-butoksikarbonyylipyrrolidiini (3,57 g, saanto: 62,5 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,26 (3H, t, J = 8 Hz), 1,48 (9H, s), 2,01 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,38 (1H, m), 3,25 (1H, dd, J = 12,4 Hz), 3,38 - 3,90 (3H, m), 4,16 (2H, q, J = 8 Hz), 4,25 - 4,55 (2H, m)

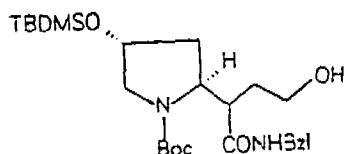
2)



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 9-3 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (3,57 g, 8,0 mmol) ja bentsyyliamiinia (1,55 ml, 14,2 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-2-(1-bentsyylikarbamoyyli-2-etoksikarbonyylietyyli)-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-N-tert-butoksikarbonylipyrrolidiini (3,7 g, saanto: 86,3 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,85 (9H, s), 1,24 (3H, t, J = 8 Hz), 1,33 - 1,55 (9H, m), 1,90 (1H, m), 2,30 (1H, m), 2,82 (1H, m), 3,22 (1H, m), 3,35 - 3,82 (2H, m), 4,00 - 4,65 (5H, m), 7,30 (5H, m)

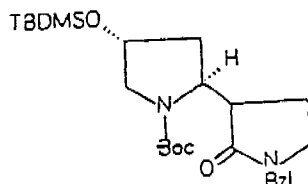
3)



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,89 g, 3,5 mmol) etanolissa (30 ml), lisättiin 1 N natriumhydroksidin vesiliuosta (3,9 ml) huoneenlämpötilassa, ja seosta sekoitettiin yön yli samassa lämpötilassa. Reaktioliuokseen lisättiin 1 N vetykloridihappoa (3,9 ml), ja reaktioseos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,4R)-2-(1-bentsyylikarbamoyyli-2-karboksietyyli)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksiipyrrolidiini (1,79 g, saanto: 100 %). Tämän yhdisteen liuokseen tetrahydrofuraanissa (35 ml) lisättiin tipoitain boraani-dimetyylisulfidikompleksia (0,72 ml, 7,2 mmol) typpivirrassa huoneenlämpötilassa, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti. Reaktioliuokseen lisättiin metanolia (5 ml), ja seos väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyliasetatti, 1:1), jolloin saatiin 3-bentsyylikarbamoyyli-3-[(2S,4R)-

N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-
pyrrolidin-2-yyli]-1-propanoli (1,27 g, saanto: 72,9 %).
NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,24 - 1,60
(11H, m), 1,73 - 2,32 (2H, m), 3,32 - 3,73 (3H, m), 4,12 -
5 4,34 (2H, m), 4,40 (1H, m), 7,30 (5H, m)

4)

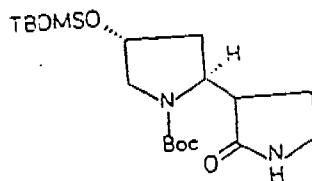


10

Kalium-tert-butoksidin (640 mg, 5,7 mmol) liuokseen
tetrahydrofuraanissa (17 ml) lisättiin tipoittain liuos,
jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste
15 (1,27 g, 2,6 mmol) heksametyylifosforihappotriamidissa
(17 ml), typpivirrassa 0 °C:ssa, ja seosta sekoitettiin
samassa lämpötilassa 1 tunti. Reaktioliuokseen lisättiin
tipoittain p-tolueenisulfonyylikloridin (520 mg, 2,7 mmol)
liuos tetrahydrofuraanissa (3 ml), ja seosta sekoitettiin
20 0 °C:ssa 1 tunti ja 50 °C:ssa 2 tuntia. Reaktioseos jääh-
dytettiin jäällä ja siihen lisättiin kylläistä ammonium-
kloridin vesiliuosta (5 ml). Seosta uutettiin etyyliase-
taatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin kolme kertaa
vedellä ja kerran kylläisellä natriumkloridin vesiliuok-
25 sella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla
ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin si-
likageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-
etyyliasetaatti, 10:1), jolloin saatiin (2S,4R)-2-(N-bent-
syyli-2-pyrrolidon-3-yyli)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-
30 tert-butyylidimetyylisiloksi-pyrrolidiini (343 mg, saanto:
39,8 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,46 (9H, s),
1,90 - 2,30 (3H, m), 3,00 - 3,60 (5H, m), 4,18 - 4,64 (5H,
m), 7,18 - 7,42 (5H, m)

5)



5

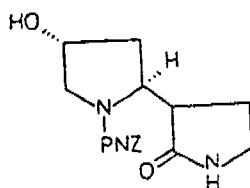
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 3-3 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (760 mg, 1,6 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-bu-

10

toksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(2-pyrrolidon-3-yyli)pyrrolidiini (476 mg, saanto: 77,2 %).
NMR (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,82 (1H, m), 2,04 (2H, m), 3,20 - 3,70 (5H, m), 4,32 (1H, m), 4,42 (1H, m)

15

6)



20

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 3-4 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (476 mg, 1,24 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydrok-

25

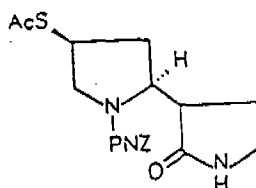
si-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-3-yyli)pyrrolidiini (342 mg, saanto: 79,1 %).

IR (KBr) cm⁻¹: 1700, 1520, 1350

NMR (CDCl₃) δ: 1,70 - 2,28 (4H, m), 3,18 - 3,50 (3H, m), 3,52 - 3,88 (2H, m), 4,28 - 4,68 (2H, m), 5,22 (2H, m), 7,53 (2H, d, J = 8 Hz), 8,20 (2H, d, J = 8 Hz)

30

7)

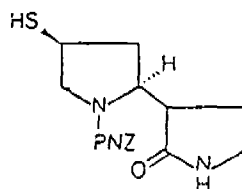


Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 3-5 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (342 mg, 0,98 mmol), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyliitio-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-3-yyli)pyrrolidiini (271 mg, saanto: 68,2 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1530, 1520

NMR (CDCl_3) δ : 1,62 - 2,18 (3H, m), 2,35 (3H, s), 3,02 - 3,70 (5H, m), 3,83 (1H, m), 4,25 (1H, m), 4,44 (1H, m), 5,28 (2H, br s), 7,56 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,25 (2H, d, $J = 8$ Hz)

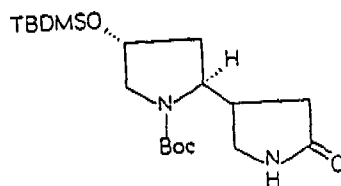
8)



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 1-9 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (271 mg, 0,67 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (220 mg, saanto: 90,5 %).

Viite-esimerkki 12

(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeerit A ja B



Viite-esimerkin 1-6 yhdisteeseen (10,82 g, 22,32 mmol) lisättiin n-heksaania (75 ml), ja seos kuumennettiin 40 °C:seen liuotusta varten ja sitten suodatettiin. Suodoksen annettiin seistä yön yli huoneenlämpötilassa. Sakka otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin edellä ilmoitetun yhdisteen polaarinen yhdiste (dia-

stereomeeri A; 3,74 g, saanto: 34,6 %). Suodos väkevöitiin, ja jäännökseen lisättiin n-heksaania (70 ml). Sen jälkeen toistettiin edellä esitetty menettely, jolloin saatiin edellä ilmoitetun yhdisteen alhaisen polaarisuuden omaava yhdiste (diastereomeeri B; 1,87 g, saanto: 17,3 %).

Diastereomeeri A (polaarinen yhdiste)

s.p.: 92 - 95 °C

$[\alpha]_D^{20}$: -50,8° (C = 1,031, MeOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 1685, 1395, 1250, 1175

10 NMR (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,72 - 1,97 (2H, m), 2,2 (1H, dd, J = 18,8 Hz), 2,41 (1H, dd, J = 18,8 Hz), 2,9 - 3,8 (5H, m), 4,15 (1H, br), 4,32 (1H, br), 6,06 (1H, br)

Diastereomeeri B (vähemmän polaarinen yhdiste)

15 s.p.: 97 - 100 °C

$[\alpha]_D^{20}$: -53,9° (C = 0,978, MeOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 1685, 1665, 1385, 1255, 1160

20 NMR (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,7 - 1,95 (2H, m), 2,04 (1H, dd, J = 16,8 Hz), 2,32 (1H, dd, J = 16,8 Hz), 2,9 - 3,6 (5H, m), 4,1 (1H, br), 4,32 (1H, br), 6,0 (1H, br)

HPLC:

Pylväs: Daicel CHIRALCEL OD

Eluentti: Heksaani:isopropanoli = 9:1

25 Virtausnopeus: 0,5 ml/min

Lämpötila: 38 °C

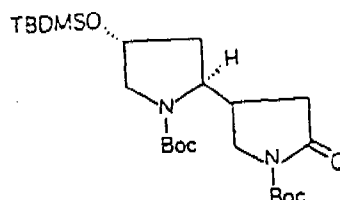
Detektor: 210 nm

Viipymäaika: Diastereomeeri A: 19,8 min; Diastereomeeri B: 16,3 min

Viite-esimerkki 13

(2S,4S)-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksi-
 karbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-4-merkaptto-N-(p-nit-
 robentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereo-
 meeri I

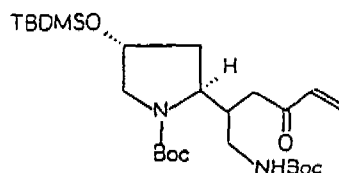
1)



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä
 6-2 käyttäen viite-esimerkissä 12 saatua (2S,4R)-N-tert-
 butoksidikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(2-pyr-
 rolidon-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeriä A (polaarinen
 yhdiste; 8,0 g, 20,8 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-N-
 tert-butoksidikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-
 (N-tert-butoksidikarbonyyli-2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidii-
 nin diastereomeeri A (9,5 g, saanto: 94,2 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (9H, s),
 1,53 (9H, s), 1,70 (1H, m), 1,97 (1H, m), 2,16 - 2,90 (3H,
 m), 3,24 (1H, dd, J 0 12,4 Hz), 3,36 - 3,70 (2H, m), 3,76
 (1H, dd, J = 10,8 Hz), 4,12 (1H, m), 4,33 (1H, m)

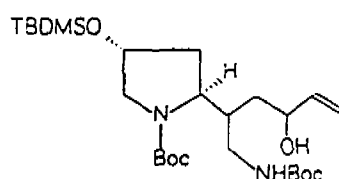
2)



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reak-
 tiolla saatu yhdiste (9,3 g, 19,2 mmol) tetrahydrofuraa-
 nissa (120 ml), lisättiin tipoittain 1 M vinyylimagnesium-
 bromidin tetrahydrofuraaniliuosta (23 ml) typpivirrassa
 -40 °C:ssa, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2
 tuntia. Reaktioluokseen lisättiin tipoittain 50-prosent-

tista etikkahapon metanoliliuosta (10 ml), ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla (200 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyliasetaatti, 10:1), jolloin saatiin 5-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksipyrrolidin-2-yyli]-6-tert-butoksikarbonyyliamino-1-heksen-3-onin diastereomeeri A (4,1 g, saanto: 41,7 %). NMR (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,42 (9H, s), 1,46 (9H, s), 4,04 (1H, m), 4,24 (1H, m), 5,80 (1H, br d, J = 10 Hz), 6,22 (1H, d, J = 17 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 17,10 Hz)

3)

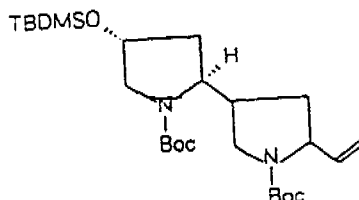


Edellä esitetyllä reaktiolla saatuun yhdisteeseen (4,1 g, 8,0 mmol) lisättiin ceriumkloridiheksahydraatin (2,84 g, 8,0 mmol) liuos metanolissa (30 ml). Sen jälkeen siihen lisättiin natriumboorihydridiä (310 mg, 8,2 mmol) -15 °C:ssa, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 15 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin vettä (10 ml), ja seos väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyliasetaatti, 8:1), jolloin saatiin 5-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksipyrroli-

din-2-yyli]-6-tert-butoksikarbonyyliamino-1-heksen-3-oli
(3,53 g, saanto: 85,8 %).

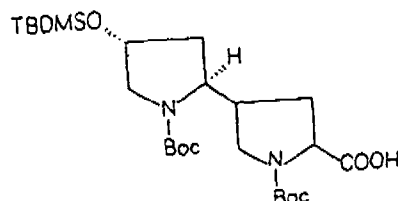
NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,43 (9H, s),
1,46 (9H, s), 4,30 (2H, m), 5,12 (1H, br d, J = 10 Hz),
5,28 (1H, br d, J = 16 Hz), 5,90 (1H, m)

4)



Liuokseen, jonka muodosti kalium-tert-butoksidi
(1,7 g, 15,1 mmol) tetrahydrofuraanissa (50 ml), lisättiin
tipoittain liuos, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla
saatu yhdiste (3,53 g, 6,9 mmol) tetrahydrofuraanissa (15 ml),
typpivirrassa -10 °C:ssa, ja seosta sekoitettiin samassa
lämpötilassa 30 minuuttia. Sen jälkeen siihen lisättiin
tipoittain p-tolueenisulfonyylikloridin (1,44 g, 7,5 mmol)
liuos tetrahydrofuraanissa (10 ml). Reaktioliuosta
sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti. Sitten siihen
lisättiin kylläistä ammoniumkloridin vesiliuosta (10 ml),
ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaaninen
kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin
vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä
magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa.
Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografia
(Wakogel™ C-300, heksaani-etyyyliasetaatti, 10:1), jolloin
saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(N-tert-butoksikarbonyyli-2-vinyyli-
pyrrolidin-4-yyli)pyrrolidiini (2,09 g, saanto: 61,5 %).
NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,42 (9H, s),
1,45 (9H, s), 2,98 (1H, m), 3,14 (1H, dd, J 0 12,4 Hz),
3,32 - 3,72 (2H, m), 3,92 - 4,20 (2H, m), 4,34 (1H, m),
4,96 - 5,20 (2H, m), 5,74 (1H, m)

5)

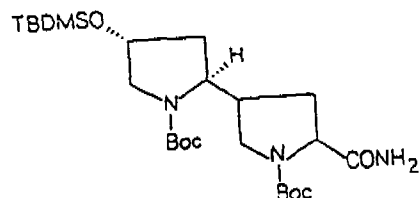


5

Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (2,09 g, 4,2 mmol) hiilitetrakloridin (10 ml) ja asetonitriilin (10 ml) seoksessa, lisättiin vettä (13 ml) ja natriumperiodaattia (3,70 g, 17,3 mmol), ja seosta sekoitettiin voimakkaasti. Tähän reaktioseokseen lisättiin ruteniumkloridihydraattia (20 mg, 0,096 mmol), ja seosta sekoitettiin voimakkaasti huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa, ja jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 1 % metanoli-kloroformi), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-(N-tert-butoksykarbonyyli-2-karboksy-pyrrolidin-4-yyli)-pyrrolidiini (1,07 g, saanto: 50,7 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (18H, br s), 3,10 (1H, m), 3,24 (1H, m), 3,40 - 3,74 (2H, m), 3,96 - 4,40 (3H, m)

6)



30

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 9-3 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistet-

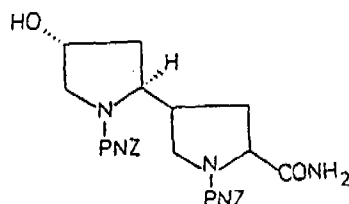
35

tä (1,07 g, 2,1 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-(N-tert-butoksikarbonyyli-2-karbamoyylylpyrrolidin-4-yyli)pyrrolidiini (867 mg, saanto: 81,2 %).

5 NMR (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (18H, s), 3,06 (1H, br t, J = 12 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 12,4 Hz), 3,36 - 3,82 (2H, m), 3,98 - 4,40 (3H, m)

7)

10



15

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-3 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (861 mg, 1,68 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylisiloksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylisiloksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri I (polaarinen yhdiste, 621 mg, saanto: 66,4 %) ja diastereomeeri II (vähemmän polaarinen yhdiste, 216 mg, saanto: 23,1 %).

20

Polaarinen yhdiste

NMR (CDCl₃) δ: 3,78 (2H, m), 4,26 (2H, m), 4,50 (1H, m), 5,26 (4H, br s), 7,54 (4H, d, J = 8 Hz), 8,25 (4H, d, J = 8 Hz)

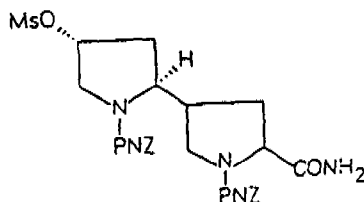
25

Vähemmän polaarinen yhdiste

NMR (CDCl₃) δ: 3,70 (2H, m), 4,00 - 4,53 (3H, m), 5,24 (4H, br s), 7,51 (4H, d, J = 8 Hz), 8,20 (4H, d, J = 8 Hz)

8)

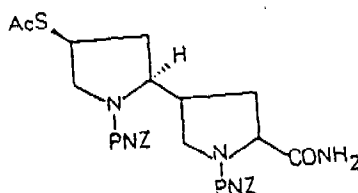
30



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-4 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua polaarista yhdistettä (621 mg, 1,1 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri I (670 mg, saanto: 94,6 %).

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,25 (3H, s), 3,48 - 3,70 (2H, m), 3,92 - 4,22 (3H, m), 5,04 - 5,34 (5H, m), 7,64 (4H, d, $J = 8$ Hz), 8,24 (4H, m)

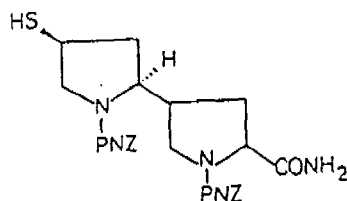
9)



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (670 mg, 1,06 mmol) N,N-dimetyyli-formamidissa (10 ml), lisättiin natriumjodidia (174 mg, 1,16 mmol) ja kaliumtioasetaattia (240 mg, 2,1 mmol) typ-pivirrassa, ja seosta sekoitettiin yön yli 60 - 70 °C:n lämpötilassa. Reaktioliuosta uutettiin etyyliasetaatilla (70 ml). Orgaaninen kerros pestiin kolme kertaa vedellä ja kerran kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten 25 kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 1 % metanoli-kloroformi), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyli-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri I (479 mg, saanto: 73,8 %).

NMR (CDCl₃) δ : 1,74 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,40 - 2,90 (3H, m), 5,24 (4H, br s), 7,54 (4H, br d, $J = 8$ Hz), 8,22 (4H, br d, $J = 8$ Hz)

10)



5

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 1-9 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (479 mg, 0,78 mmol), jolloin saatiin (2S,4S)-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri I (280 mg, saanto: 62,7 %).

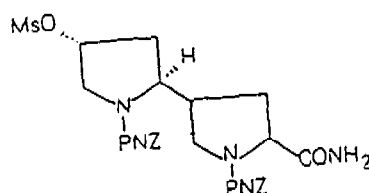
10

Viite-esimerkki 14

(2S,4S)-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri II

15

1)



20

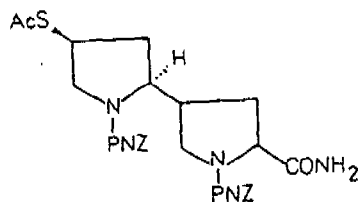
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-4 käyttäen viite-esimerkissä 13-7 saatua (2S,4R)-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiiniä (vähemmän polaarinen yhdiste, 216 mg, 0,39 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri II (221 mg, saanto: 89,7 %).

25

30

NMR (CDCl₃) δ: 3,04 (3H, s), 3,58 (2H, m), 4,08 - 4,32 (2H, m), 4,42 (1H, m), 5,10 - 5,38 (5H, m), 5,50 - 5,68 (1H, m)

2)

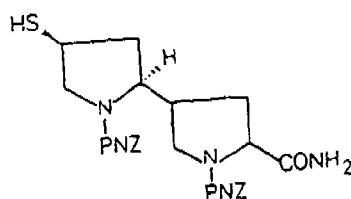


5

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 13-9 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (221 mg, 0,35 mmol), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyli-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri II (180 mg, saanto: 84,0 %). NMR (CDCl₃) δ: 1,66 (1H, m), 1,88 - 2,28 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,54 (1H, m), 2,82 (1H, m), 3,06 - 3,35 (2H, m), 3,63 (1H, m), 3,86 (1H, m), 4,08 (1H, m), 4,27 (1H, m), 4,47 (1H, m), 5,62 (4H, m), 7,54 (4H, d, J 0 8 Hz), 8,24 (4H, d, J = 8 Hz)

15

3)



20

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 1-9 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (180 mg, 0,29 mmol), jolloin saatiin (2S,4S)-2-[[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-4-merkapt-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri II (160 mg, saanto: 95 %).

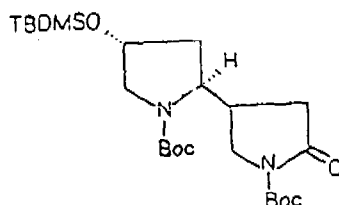
25

Viite-esimerkki 15

(2S,4S)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]pyrrolidiinin diastereomeeri A

5

1)



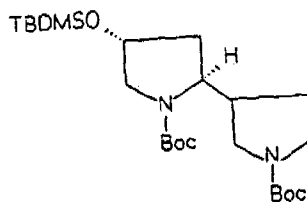
10

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-1 käyttäen viite-esimerkissä 12 saatua (2S,4R)-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-N-tert-butoksidikarbonyyli-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeriä A (4,8 g, 12,0 mmol), jolloin saatiin raakatuotteena (2S,4R)-4-tert-butyylidimetyylisiloksidikarbonyyli-2-(N-tert-butoksidikarbonyyli-2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A (6,8 g).

20

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,52 (9H, s), 1,60 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,10 - 2,58 (2H, m), 3,22 (1H, m), 3,42 - 3,88 (3H, m), 4,08 (1H, m), 4,30 (1H, m)

2)



25

30

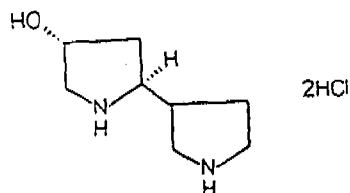
35

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (6,8 g), jolloin saatiin (2S,4R)-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-N-tert-butoksidikarbonyyli-2-(N-tert-butoksidikarbonyyli-2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A keltaisena öljymäisenä aineena (5,7 g), joka käytettiin seuraavassa reaktiossa ilman puhdistusta.

NMR (CDCl₃) δ : 0,05 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,44 (18H, s), 1,56 - 2,04 (4H, m), 3,02 - 3,70 (6H, m), 4,00 (1H, m), 4,34 (1H, m)

3)

5



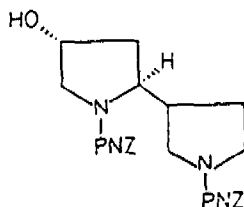
10 Edellä esitetyssä reaktiossa saatu yhdiste (5,7 g) lisättiin noin 3 N vetykloridin metanoliliuokseen, ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktio-
seos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,4R)-4-
15 hydroksi-2-(3-pyrrolidinyyli)pyrrolidiinindia stereomeerin A divetykloridikiteitä (2,4 g).

IR (KBr) cm⁻¹: 3300, 2900, 2700, 1430, 1410, 1060

NMR (D₂O) δ : 1,92 (2H, m), 2,16 - 2,46 (2H, m), 2,68 (1H, m), 3,06 (1H, dd, J = 12,10 Hz), 3,34 (2H, br d, J = 12 Hz), 3,42 - 3,66 (3H, m), 3,82 (1H, m), 4,67 (1H, m)

20

4)

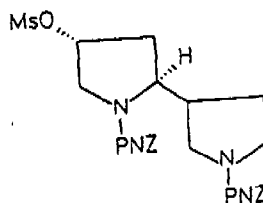


25

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-3 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (1,1 g), jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksi)karbonyyli-2-[N-(p-nitrobentsyylioksi)karbonyyli]pyrrolidin-4-yyli]pyrrolidiinin diastereomeeri A öljymäisenä aineena (2,2 g, saanto: 88 %).

30

5)

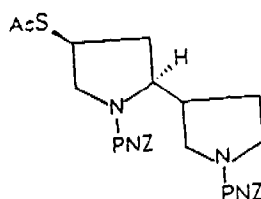


35

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-4 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (2,2 g), jolloin saatiin (2S,4R)-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-2-[N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]pyrrolidiinin diaste-

reomeeri A vaahtomaisena aineena (2,6 g).
NMR (CDCl₃) δ: 2,02 (2H, m), 2,50 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,14 - 3,82 (6H, m), 4,20 (2H, m), 5,24 (4H, br s), 7,53 (4H, d, J = 8 Hz), 8,24 (4H, d, J = 8 Hz)

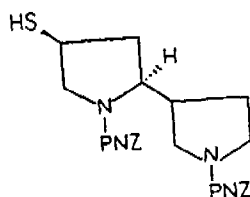
6)



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-5 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (2,6 g), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyliitio-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]pyrrolidiini (1,7 g, saanto ensimmäisestä vaiheesta: 73 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,54 - 2,10 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,40 - 2,82 (2H, m), 3,02 - 3,70 (6H, m), 3,88 (1H, m), 4,00 - 4,32 (2H, m), 5,24 (4H, br s), 7,52 (4H, d, J = 8 Hz), 8,24 (4H, d, J = 8 Hz)

7)

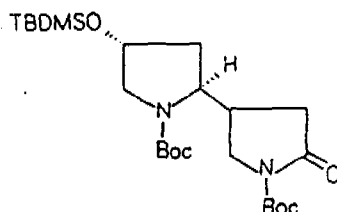


Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 1-9 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (1,7 g), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (1,59 g).

Viite-esimerkki 16

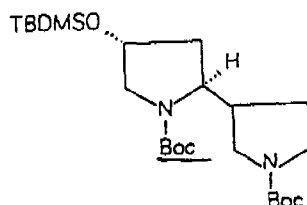
(2S,4S)-4-merkapto-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]pyrrolidiinin diastereomeeri B

1)



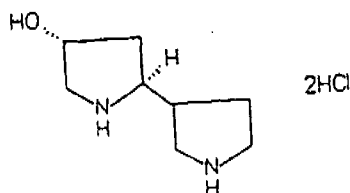
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-1 käyttäen viite-esimerkissä 12 saatua (2S,4R)-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-N-tert-butoksykarbonyyli-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeriä B (5,1 g, 13,3 mmol), jolloin saatiin raakatuotteena (2S,4R)-4-tert-butyylidimetyylisiloksioksykarbonyyli-2-(N-tert-butoksykarbonyyli-2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeri B (7,5 g).

2)



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (7,5 g), jolloin saatiin (2S,4R)-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-N-tert-butoksykarbonyyli-2-(N-tert-butoksykarbonyylipyrrolidin-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeri B keltaisena öljymäisenä aineena (6,9 g), joka käytettiin seuraavassa reaktiossa ilman puhdistusta.

3)



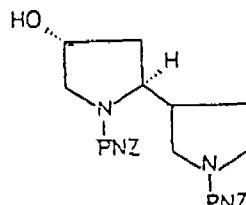
2HCl

Edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (6,9 g) lisättiin noin 3 N vetykloridin metanoliliuokseen, ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktio-

5 seos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-2-(3-pyrrolidinyyli)pyrrolidiinindiastereomeerin B divetykloridikiteitä (3,0 g).

4)

10

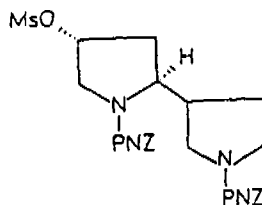


15

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-3 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (3,0 g), jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]pyrrolidiinin diastereomeeri B öljymäisenä aineena (6,8 g, saanto: 99 %).

5)

20



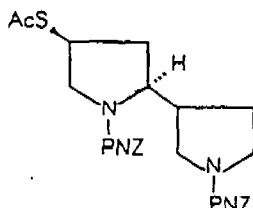
25

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-4 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (6,8 g), jolloin saatiin (2S,4R)-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]pyrrolidiinin diastereomeeri B vahtomaisena aineena (7,8 g).

30

6)

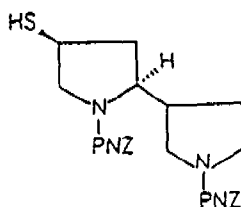
35



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-5 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (3,6 g, 5,8 mmol), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyli-tio-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobent-

syylioksidikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]pyrrolidiinin dia-
stereomeeri B (1,3 g, saanto: 39 %).
NMR (CDCl₃) δ: 1,54 - 2,10 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,40 -
2,82 (2H, m), 3,02 - 3,70 (6H, m), 3,88 (1H, m), 4,00 -
4,32 (2H, m), 5,24 (4H, br s), 7,52 (4H, d, J = 8 Hz),
8,24 (4H, d, J 0 8 Hz)

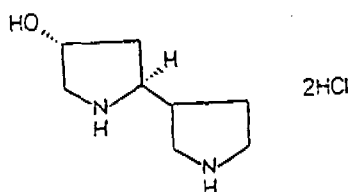
7)



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 1-9 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (1,7 g), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (1,6 g).

Viite-esimerkki 17

(2S,4R)-4-hydroksi-2-(3-pyrrolidinyyli)pyrrolidiini-divetykloridi



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 15-3 käyttäen (2S,4R)-N-tert-butoksidikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(N-tert-butoksidikarbonyylipyrrolidin-3-yyli)pyrrolidiiniä (308 g, 0,654 mmol, viite-esimerkin 5-2 yhdiste), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (133 g, saanto: 88 %).

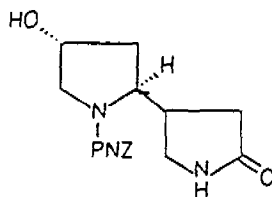
IR (KBr) cm^{-1} : 3390, 3000 - 2400, 1600, 1420, 1270, 1065, 980

NMR (D_2O) δ : 1,76 - 2,18 (2H, m), 2,20 - 2,48 (2H, m), 2,58 - 2,98 (2H, m), 3,10 - 3,28 (1H, m), 3,30 - 3,50 (2H, m), 3,50 - 3,82 (3H, m), 3,82 - 4,04 (1H, m), 4,70 (1H, m)

Viite-esimerkki 18

(2S,4S)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinindia stereomeeri A

1)



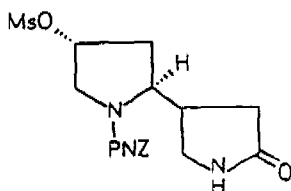
15

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 1-7 käyttäen (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeriä A (61,38 g, 160 mmol, viite-esimerkin 12 yhdiste), jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A (41,68 g, saanto: 74,6 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1695, 1605, 1520, 1430, 1345, 1110

NMR (CDCl_3) δ : 1,6 - 2,0 (2H, m), 2,0 - 2,54 (2H, m), 3,0 - 3,56 (4H, m), 3,8 (1H, m), 4,26 (1H, m), 4,5 (1H, m), 5,25 (2H, s), 5,83 (1H, br), 7,54 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,22 (2H, d, $J = 9$ Hz)

2)



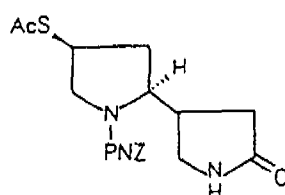
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-4 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistet-

tä (41,6 g, 120 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-4-metaani-sulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A (47,28 g, saanto: 92,3 %).

5 IR (KBr) cm^{-1} : 1710, 1695, 1605, 1525, 1345, 1170

NMR (CDCl_3) δ : 1,5 - 2,1 (4H, m), 2,4 - 2,8 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,1 - 3,64 (3H, m), 4,0 - 4,5 (2H, m), 5,2 (2H, s), 6,32 (1H, br), 7,52 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,22 (2H, d, $J = 9$ Hz)

10 3)



15

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-5 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (13 g, 30 mmol), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyliitio-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A (4,61 g, saanto: 37,7 %).

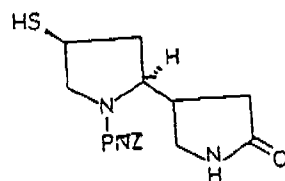
20

IR (KBr) cm^{-1} : 1705, 1695, 1515, 1405, 1345, 1110

NMR (CDCl_3) δ : 1,68 (2H, m), 2,04 - 2,64 (4H, m), 2,35 (3H, s), 3,18 (2H, m), 3,42 (1H, m), 3,84 (1H, m), 4,04 - 4,34 (2H, m), 5,23 (2H, s), 5,97 (1H, br), 7,53 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,25 (2H, d, $J = 9$ Hz)

25

4)



30

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-6 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistet-

tä (4,61 g, 11 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (3,92 g, saanto: 97,5 %).

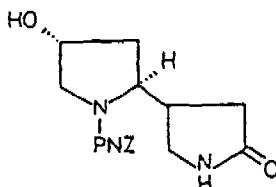
IR (KBr) cm^{-1} : 1695, 1525, 1400, 1345, 1110

5 NMR (CDCl_3) δ : 1,42 - 1,8 (2H, m), 1,73 (1H, d, $J = 8$ Hz), 2,04 - 2,6 (3H, m), 2,98 - 3,48 (5H, m), 4,10 (2H, m), 5,24 (2H, s), 6,0 (1H, br), 7,52 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,24 (2H, d, $J = 9$ Hz)

Viite-esimerkki 19

10 (2S,4S)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinindia stereomeeri B

1)



15

(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidi-metyylisiloksi-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin dia-
 20 stereomeeri B (62,48 g, 163 mmol, viite-esimerkin 12 yhdiste) liuotettiin metanoliin (600 ml), ja liuos jäähdytettiin 0 °C:seen. Sen jälkeen siihen lisättiin 2,5 N vetykloridihappoa/metanoliliuosta (230 ml, 570 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Sakka otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinivetykloridia valkoisena jauheena (30,01 g, saanto: 89,1 %). Tätä valkoista jauhetta (10,53 g, 50 mmol) liuotettiin dioksaanin (50 ml) ja veden (50 ml) seokseen, ja pH säädettiin arvoon 8 trietyyliamiinilla. Sen jälkeen siihen lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyylitio)pyrimidiiniä (17,55 g, 55 mmol), ja seoksen annettiin reagoida 6 tuntia niin, että pH pidettiin samalla arvossa 8. Reaktioliuos väkevöitiin, ja siihen lisättiin tetrahydrofuraania (100 ml). Liukenematon aine suoda-

25

30

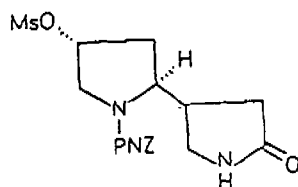
35

tettiin pois ja suodos väkevöitiin. Jäännös pylväskromato-
 grafoitiin (Wakogel™ C-300, kloroformi-metanoli, 40:1),
 jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyyliok-
 sikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinindia-
 5 reomeeri B (17,48 g, saanto: 98,2 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1690, 1680, 1525, 1345, 1110, 1095

NMR (CDCl_3) δ : 1,5 - 1,96 (2H, m), 1,98 - 2,46 (2H, m),
 3,0 - 3,56 (4H, m), 3,7 - 3,9 (1H, m), 4,25 (1H, m), 4,5
 (1H, br), 5,26 (2H, s), 6,02 (1H, br), 7,54 (2H, d, J =
 10 9 Hz), 8,25 (2H, d, J = 9 Hz)

2)



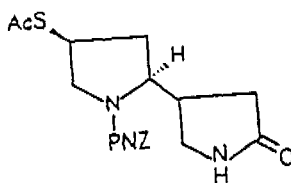
15

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä
 5-4 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistet-
 tä (17,46 g, 50 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-4-metaani-
 20 sulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-
 pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeri B (17,46 g,
 saanto: 81,8 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1705, 1690, 1520, 1345, 1170, 905

NMR (CDCl_3) δ : 1,74 (2H, br), 1,9 - 2,6 (4H, m), 3,04 (3H,
 25 s), 3,2 - 3,64 (3H, m), 4,1 - 4,36 (2H, m), 5,28 (2H, s),
 5,92 (1H, br), 7,54 (2H, d, J = 9 Hz), 8,24 (2H, d, J =
 9 Hz)

3)



30

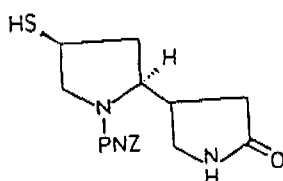
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä
 5-5 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistet-
 35

tä (17,4 g, 41 mmol), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyli-
tio-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2-pyrrolidon-4-
yyli)pyrrolidiinin diastereomeeri B (14,29 g, saanto:
85,6 %).

5 IR (KBr) cm^{-1} : 1705, 1695, 1520, 1400, 1345, 1110

NMR (CDCl_3) δ : 1,74 (2H, m), 2,0 - 2,60 (4H, m), 2,34 (3H, s), 3,0 - 3,5 (3H, m), 3,84 (1H, m), 4,0 - 4,3 (2H, m), 5,22 (2H, s), 6,02 (1H, br), 7,52 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,24 (2H, d, $J = 9$ Hz)

10 4)



15

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä
5-6 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistet-
tä (7 g, 17 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yh-
diste (5,94 g, saanto: 95,6 %).

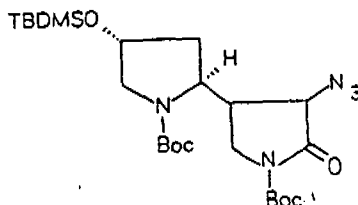
20 IR (KBr) cm^{-1} : 1695, 1520, 1400, 1345, 1105

NMR (CDCl_3) δ : 1,5 - 1,88 (2H, m), 1,75 (1H, d, $J = 8$ Hz),
2,12 (1H, dd, $J = 18,8$ Hz), 2,37 (1H, dd, $J = 18,8$ Hz),
2,44 (1H, m), 3,0 - 3,56 (5H, m), 4,0 - 4,22 (2H, m), 5,22
(2H, s), 6,14 (1H, br), 7,52 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,23 (2H,
25 d, $J = 9$ Hz)

Viite-esimerkki 20

(2S,4S)-4-merkapto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyy-
li)-2-[3-[(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)amino]-
2-pyrrolidon-4-yyli]pyrrolidiini

30 1)

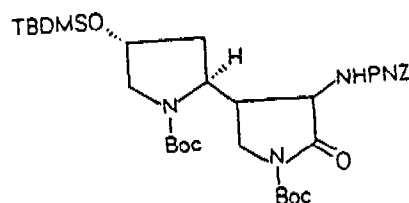


Liuokseen, jonka muodosti di-isopropyyliamiini
 (0,64 ml, 4,6 mmol) tetrahydrofuraanissa (40 ml), lisät-
 tiin tipoitain 1,6 M n-butyylilitiumia (2,5 ml, 4 mmol)
 typpivirrassa -78 °C:ssa, ja reaktioliuosta sekoitet-
 tiin 45 minuuttia. Tähän liuokseen lisättiin tipoitain
 (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyli-
 siloksi-2-(N-tert-butoksikarbonyyli-2-pyrrolidon-4-yyli)-
 pyrrolidiinin (986 mg, 2 mmol, viite-esimerkin 5-1 yhdis-
 te) liuos tetrahydrofuraanissa (10 ml), ja seosta sekoit-
 tettiin samassa lämpötilassa 2 tuntia. Sen jälkeen siihen
 lisättiin p-tolueenisulfonyyliatsidia (945 mg, 4,8 mmol),
 ja seosta sekoitettiin edelleen 1 tunti. Sitten tähän
 reaktioliuokseen lisättiin trimetyylisilyylikloridia
 (1,29 ml, 10 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpöti-
 lassa 1 tunti. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa.
 Jäännökseen lisättiin kylläistä natriumvetykarbonaatin
 vesiliuosta, ja sitten seosta uutettiin metyleenikloridil-
 la (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä natrium-
 kloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä
 magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännök-
 selle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wa-
 kogel™ C-300, kloroformi), jolloin saatiin (2S,4R)-2-(3-
 atsido-N-tert-butoksikarbonyyli-2-pyrrolidon-4-yyli)-N-
 tert-butoksikarbonyyli-4-(tert-butyylidimetyylisiloksi)-
 pyrrolidiini (720 mg, saanto: 68,5 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 2110, 1790, 1760, 1695, 1315, 1155

NMR (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,48 (9H, s),
 1,6 - 2,2 (2H, m), 3,1 - 3,85 (5H, m), 4,10 (1H, br), 4,26
 (1H, br), 4,5 (1H, br)

2)

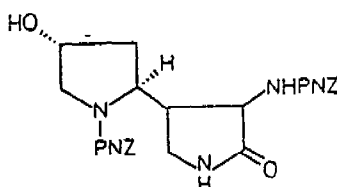


Edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (720 mg, 1,37 mmol) liuotettiin metanoliin (50 ml), ja siihen lisättiin 10-prosenttista palladiumhiilikatalyyttiä (200 mg). Seosta sekoitettiin voimakkaasti vetyvirrassa 2 tuntia. Seos suodatettiin, ja saatu suodos väkevöitiin, jolloin saatiin raakatuoteöljy (730 mg). Tämä öljy liuotettiin dioksaanin (20 ml) ja veden (20 ml) seokseen. pH säädettiin arvoon 8 trietyyliamiinilla, ja sen jälkeen siihen lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-
 10 tio)pyrimidiiniä (504 mg, 1,6 mmol). Tätä liuosta sekoitettiin 6 tuntia niin, että pH pidettiin samalla arvossa 8. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Uute pestiin peräkkäin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kyl-
 15 läisellä natriumkloridin vesiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageeli-pylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, kloroformi-metanolii, 100:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-[N-tert-butoksikarbonyyli-3-[(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)amino]-2-pyrrolidon-4-yyli]pyrrolidiini (840 mg, saanto: 90,6 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1795, 1695, 1525, 1350, 1255, 1155

25 NMR (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,54 (9H, s), 1,72 - 2,1 (2H, m), 3,08 - 3,78 (5H, m), 4,1 - 4,3 (3H, m), 5,2 (2H, br), 7,5 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 8,24 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$)

3)



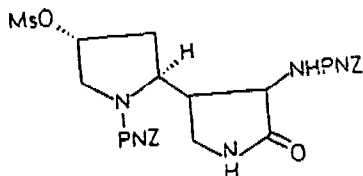
35 Edellä esitetyssä reaktiossa saatu yhdiste (840 mg, 1,2 mmol) liuotettiin kuivaan metyleenikloridiin (20 ml),

ja liuos jäähdytettiin 0 °C:seen. Sen jälkeen siihen lisättiin trifluorietikkahappoa (1 ml, 13 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Reaktioliuos väkevöitiin ja trifluorietikkahappo poistettiin. Sen jälkeen jäännös liuotettiin metanoliin (30 ml), ja siihen lisättiin 2,5 N vetykloridihapon metanoliliuosta (0,63 ml, 1,6 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Reaktioliuos väkevöitiin. Sitten saatu jäännös liuotettiin dioksaanin (20 ml) ja veden (20 ml) seokseen. Samalla, kun pH säädettiin arvoon 8 trietyyliamiinilla, siihen lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyylitio)pyrimidiiniä (850 mg, 2,6 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Reaktioliuos väkevöitiin, ja jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, kloroformi-metanoli, 50:1), jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[3-[(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)amino]-2-pyrrolidon-4-yyli]pyrrolidiini (450 mg, saanto: 69 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1520, 1345

NMR (CDCl_3 + CD_3OD) δ : 1,96 - 2,24 (2H, m), 3,06 - 3,84 (5H, m), 4,08 - 4,5 (3H, m), 5,22 (2H, s), 5,24 (2H, s), 7,54 (4H, d, $J = 9$ Hz), 8,22 (4H, d, $J = 9$ Hz)

4)



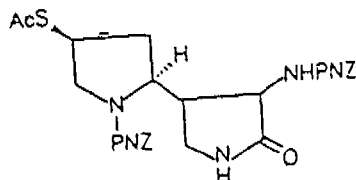
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-4 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (450 mg, 0,83 mmol), jolloin saatiin raakatuotteena

(2S,4R)-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksi-karbonyyli)-2-[3-[(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)amino]-2-pyrrolidon-4-yyli]pyrrolidiini (620 mg).

IR (KBr) cm^{-1} : 1710, 1610, 1525, 1350, 1175

5

5)



10

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-5 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (620 mg), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyliitio-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[3-[(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)amino]-2-pyrrolidon-4-yyli]pyrrolidiini (130 mg, saanto: 26 %).

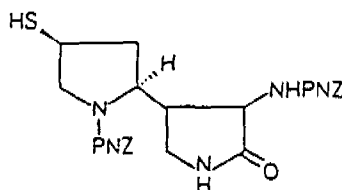
15

IR (KBr) cm^{-1} : 1710, 1700, 1610, 1525, 1350, 1110

NMR (CDCl_3) δ : 1,86 - 1,96 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,68 (1H, br), 3,0 - 3,4 (4H, m), 4,84 (1H, m), 4,1 - 4,4 (2H, m), 5,2 (4H, br), 5,92 (1H, br), 6,84 (1H, br), 7,54 (4H, d, J = 9 Hz), 8,22 (4H, d, J = 9 Hz)

20

6)



25

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-6 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (130 mg, 0,21 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste so. (2S,4S)-4-merkaptio-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[3-[(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)amino]-2-pyrrolidon-4-yyli]pyrrolidiini (110 mg, saanto: 91 %).

30

IR (KBr) cm^{-1} : 1710, 1610, 1515, 1350

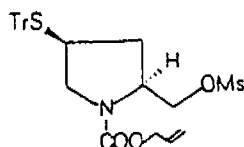
NMR (CDCl₃) δ: 1,6 - 1,9 (2H, br), 1,77 (1H, d, J = 8 Hz), 2,77 (1H, br), 3,95 - 4,42 (4H, m), 4,05 - 4,2 (3H, br), 5,19 (2H, s), 5,21 (2H, s), 5,9 (1H, br), 6,92 (1H, br), 7,54 (4H, d, J = 9 Hz), 8,2 (4H, d, J = 9 Hz)

5 Viite-esimerkki 21

(2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-jodimetyyli-4-trityyllitiopyrrolidiini

1)

10



15

20

25

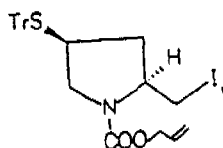
30

Metaanisulfonyylikloridin (20,5 ml, 265 mmol) liuos metyleenikloridissa (20 ml) lisättiin tipoittain liuokseen, jonka muodostivat (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-hydroksimetyyli-4-trityyllitiopyrrolidiini (119 g, 259 mmol, JP-patenttihakemuksen nro 192 093/1990 viite-esimerkin 3-1 yhdiste) ja trietyyliamiini (40,3 ml, 289 mmol) metyleenikloridissa (1 l), samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioliuos pestiin peräkkäin vedellä (500 ml), kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (250 ml) ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (250 ml), sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin. Jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia (30 ml) ja di-isopropyylieetteriä (270 ml), ja saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-metaanisulfonyylioksimeetyyli-4-trityyllitiopyrrolidiini (130,8 g, saanto: 94 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,8 (1H, m), 2,1 (1H, m), 1,7 - 2,4 (3H, m), 3,0 (3H, s), 3,9 (1H, m), 4,1 - 4,6 (4H, m), 5,2 - 5,4 (2H, m), 5,9 (1H, m), 7,2 - 7,6 (15H, m)

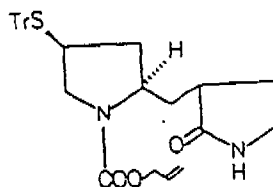
2)

35



Liuosta, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (130,8 g, 243 mmol), natriumjodidi (180 g, 1,2 mmol) ja 2-butanoni (1,3 l), kuumennettiin ja sekoitettiin 3 tuntia. Reaktioliuos pestiin peräkkäin vedellä (300 ml), 10-prosenttisella natriumtiosulfaatin vesiliuoksella (200 ml) ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (500 ml), sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännökseen lisättiin diisopropyylietteriä (120 ml) ja n-heksaania (300 ml), ja saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (123,7 g, saanto: 89 %). NMR (CDCl₃) δ: 1,6 (1H, m), 2,1 (1H, m), 2,7 - 3,1 (3H, m), 3,3 - 3,6 (3H, m), 4,5 (2H, br s), 5,25 (2H, m), 5,9 (1H, m), 7,2 - 7,6 (15H, m)

Viite-esimerkki 22
 (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-4-merkapto-2-(2-oksopyrrolidin-3-yylimetyyli)pyrrolidiini
 1)



Litiumdi-isopropyyliamidia (2,1 M tetrahydrofuraaniliuos, 6,45 ml, 13,5 mmol) lisättiin tipoittain N-terbutyylidimetyylisilyyli-2-oksopyrrolidiinin (1,80 g, 9,03 mmol) liuokseen tetrahydrofuraanissa (150 ml) -78 °C:ssa, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 15 minuuttia. Sen jälkeen siihen lisättiin tipoittain (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-jodimetyyli-4-trityyllitiopyrrolidiinin (2,57 g, 4,5 mmol) liuos tetrahydrofuraanissa (18 ml), ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti. Reaktioliuos kaadettiin seokseen, jonka muodostivat etyyliaseaatti (150 ml) ja 10-prosenttinen ammoniumkloridin vesiliuos (50 ml), neste-erottelua varten. Orgaaninen kerros

pestiin peräkkäin 10-prosenttisella natriumdivetyfosfaatin vesiliuoksella (100 ml) ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (100 ml), sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös liuotettiin

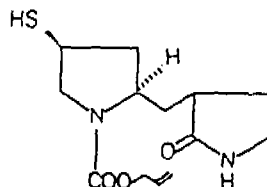
5 tetrahydrofuraaniin (12 ml) ja metanoliin (3 ml), ja siihen lisättiin 6 N vetykloridihappoa (3 ml) samalla jäähdyttäen jäällä. Seosta sekoitettiin 1 tunti. Reaktioluokseen lisättiin etyyliasetaattia (50 ml), ja orgaaninen kerros pestiin peräkkäin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (30 ml) ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (30 ml), sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageeli-flash-pylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 40 ml, etyyliasetatti-n-heksaani, 3:1), jolloin

10 saatiin (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2-oksopyrrolidin-3-yylimetyyli)-4-trityyllitiopyrrolidiini (880 mg, saanto: 37 %).

15 NMR (CDCl₃) δ: 1,5 (1H, m), 1,7 - 2,3 (6H, m), 2,6 - 3,0 (3H, m), 3,34 (2H, m), 3,66 (1H, m), 4,5 (2H, br s), 5,3 (2H, m), 5,9 (2H, m), 7,2 - 7,6 (15H, m)

20

2)



25

Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,32 g, 2,51 mmol) metyleenikloridissa (1,3 ml), lisättiin trifluorietikkahappoa (1,3 ml)

30 ja trietyylisilaania (0,42 ml, 2,63 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Orgaaninen liuotin poistettiin alipaineessa, ja jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia (50 ml). Seos pestiin peräkkäin 1 M fosfaattipuskuriliuoksella (pH 5,5,

35 30 ml x 2) ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella

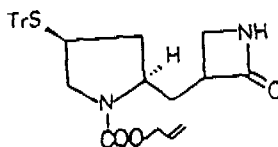
(30 ml), sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin silikageeli-flash-pylväskromatografialla (Wakogel™ C-300, 40 ml, asetonietyyliasetatti, 3:7), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (650 mg, saanto: 91 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,5 - 1,7 (2H, m), 1,9 - 2,4 (5H, m), 2,65 (1H, m), 3,1 - 3,4 (4H, m), 3,92 (1H, m), 4,1 (1H, m), 4,6 (2H, br d, J = 6 Hz), 5,2 - 5,4 (2H, m), 5,95 (2H, m)

Viite-esimerkki 23

(2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-4-merkaptto-2-(2-oksoatsetidin-3-yyli-metyyli)pyrrolidiini

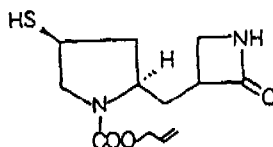
1)



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 22-1 käyttäen N-tert-butyylidimetyyllisilyyli-2-oksoatsetidiiniä (650 mg, 3,5 mmol), litiumdi-isopropyyliamidia (2,1 M tetrahydrofuraaniliuos, 3,34 ml, 7,0 mmol) ja (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-jodimetyyli-4-trityyllitiopyrrolidiiniä (1 g, 1,75 mmol), jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2-oksoatsetidin-3-yyli-metyyli)-4-trityyllitiopyrrolidiini (220 mg, saanto: 24 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,5 (1H, m), 1,9 - 2,3 (2H, m), 2,7 - 3,1 (4H, m), 3,2 (1H, m), 3,4 (1H, t, J = 5 Hz), 3,7 (1H, m), 4,5 (2H, br s), 5,3 (2H, m), 5,62 (1H, br s), 5,9 (1H, m), 7,2 - 7,6 (15H, m)

2)



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 22-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdis-

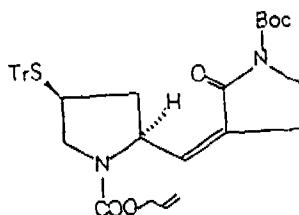
tettä (510 mg, 0,99 mmol) ja trietyylisilaania (0,17 ml, 1,05 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste, joka käytettiin seuraavassa reaktiossa ilman puhdistusta.

Viite-esimerkki 24

5 (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(N-allyylioksi-karbonyylipyrrolidin-3-ylimetyyli)-4-merkaptopyrrolidiini

1)

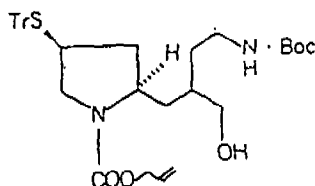
10



Liuokseen, jonka muodostivat (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[(Z)-2-okso-pyrrolidin-3-ylideenimetyyli]-4-trityyllitio-pyrrolidiini (3 g, 5,7 mmol, JP-patenttihakemuksen nro 192 093/1990 viite-esimerkin 7-1 yhdiste), trietyyliamiini (0,8 ml, 5,7 mmol), 4-(dimetyyliamino)pyridiini (6,99 mg, 5,7 mmol) ja tetrahydrofuraani (30 ml),
 20 lisättiin di-tert-butyylidikarbonaattia (1,97 ml, 8,6 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 5 tuntia, ja sen jälkeen liuotin poistettiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia (50 ml), ja seos pestiin peräkkäin 10-prosenttisella natriumdivetyfosfaatin vesiliuoksella (20 ml) ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (20 ml), sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin silikageeli-flash-pylväskromatografialla (Wakogel™ C-300, 40 ml, etyyliasetaatti-n-heksaani, 1:2), jolloin saatiin
 30 (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[(Z)-N-tert-butoksikarbonyyli-2-okso-pyrrolidin-3-ylideenimetyyli]-4-trityyllitio-pyrrolidiini (3,24 g, saanto: 91 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,5 (1H, m), 1,56 (9H, s), 2,4 - 3,2 (6H, m), 3,7 (2H, m), 4,3 - 4,6 (2H, m), 5,1 - 5,5 (3H, m),
 35 5,7 - 6,0 (2H, m), 7,2 - 7,6 (15H, m)

2)

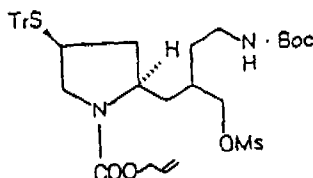


5

Liukseen, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (500 mg, 0,8 mmol) ja tetrahydrofuraani (2,5 ml), lisättiin peräkkäin litiumkloridia (68 mg, 1,6 mmol), natriumboorihydridiä (61 mg, 1,6 mmol) ja etanolia (5 ml), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Reaktioluokseen lisättiin etyyliasetaattia (30 ml), ja seos pestiin peräkkäin vedellä (15 ml x 2) ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (15 ml), sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin silikageeli-flash-pylväskromatografiolla (Wakogel™ C-300, 40 ml, etyyliasetaattin-heksaani, 1:1), jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyylioksykarbonyyli-2-[4-tert-butoksikarbonyyliamino-2-(hydroksime-tyyli)butyyli]-4-trityyllitiopyrrolidiini (270 mg, saanto: 54 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,2 - 1,5 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,7 - 2,1 (2H, m), 2,22 (1H, m), 2,6 - 3,0 (3H, m), 3,16 (2H, m), 3,4 - 3,8 (3H, m), 4,5 (2H, br s), 4,7 (0,5H, br s), 4,9 (0,5H, br s), 5,2 - 5,4 (2H, m), 5,9 (1H, m), 7,2 - 7,6 (15H, m)

3)



30

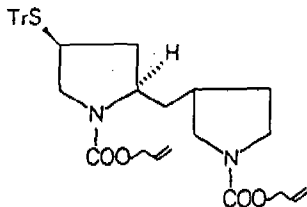
Liukseen, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (270 mg, 0,43 mmol), trietyyliamiini (66 µl, 0,47 mmol) ja metyleenikloridi (3 ml), li-

35

sättiin tipoittain metaanisulfonyylikloridia (35 µl, 0,45 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioliuokseen lisät-
 5 tiin metyleenikloridia (30 ml), ja seos pestiin peräkkäin vedellä (15 ml), kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesi-
 liuoksella (15 ml) ja kylläisellä natriumkloridin vesi-
 liuoksella (15 ml), sitten kuivattiin vedettömällä nat-
 riumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin si-
 10 likageeli-flash-pylväskromatografialla (Wakogel™ C-300, 40 ml, etyyliasetaatti-n-heksaani, 1:1), jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[4-tert-butoksikarbonyy-
 liamino-2-(metaanisulfonyylioksimetyyli)butyyli]-4-trityy-
 litiopyrrolidiini (270 mg, saanto: 89 %).
 NMR (CDCl₃) δ: 1,3 - 2,0 (6H, m), 1,44 (9H, s), 2,2 (1H,
 15 m), 2,6 - 3,3 (5H, m), 3,0 (1,5H, s), 3,02 (1,5H, s), 3,8 (1H, m), 4,14 (2H, m), 4,4 - 4,7 (2,5H, m), 5,02 (0,5H, br s), 5,2 - 5,4 (2H, m), 5,9 (1H, m), 7,2 - 7,6 (15H, m)

4)

20



25

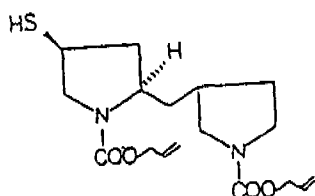
Edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (260 mg, 0,367 mmol) liuotettiin 1,55 N vetykloridin metanoliliuok-
 seen (0,7 ml), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 tuntia. Liuotin poistettiin alipaineessa, ja sitten sii-
 hen lisättiin tetrahydrofuraania (5 ml) ja trietyyliami-
 30 nia (0,11 ml, 0,81 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneen-
 lämpötilassa 1 tunti. Reaktioliuokseen lisättiin trietyy-
 liamiinia (0,11 ml, 0,81 mmol), ja sen jälkeen siihen li-
 sätettiin tipoittain allyyliklooriformaattia (43 µl, 0,4 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä. Seosta sekoitettiin sa-
 massa lämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioliuokseen lisät-
 35 tiin etyyliasetaattia (30 ml), ja seos pestiin peräkkäin

vedellä (15 ml), kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (15 ml) ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (15 ml), sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin silikageeli-flash-pylväskromatografialla (Wakogel™ C-300, 40 ml, etyyliasetaatti-n-heksaani, 1:1), jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(N-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-3-yyliimetyyli)-4-trityyllitiopyrrolidiini (180 mg, saanto: 82 %).

10 NMR (CDCl₃) δ: 1,3 - 1,5 (3H, m), 1,8 - 2,2 (4H, m), 2,6 - 3,0 (4H, m), 3,3 (1H, m), 3,4 - 3,7 (3H, m), 4,5 (2H, br s), 4,6 (2H, br d, J = 5 Hz), 5,2 - 5,4 (4H, m), 5,8 - 6,1 (2H, m), 7,2 - 7,6 (15H, m)

5)

15



20 Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 22-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (1,03 g, 1,73 mmol) ja trietyylisilaania (0,29 ml, 1,81 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (560 mg, saanto: 92 %).

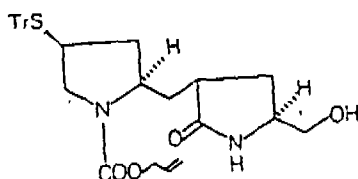
25 NMR (CDCl₃) δ: 1,5 - 1,8 (4H, m), 1,9 - 2,3 (4H, m), 2,62 (1H, m), 2,9 - 4,2 (7H, m), 4,6 (4H, m), 5,2 - 5,4 (4H, m), 5,9 - 6,1 (2H, m)

Viite-esimerkki 25

30 (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[(2S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-karbamoyylipyrrolidin-4-yyliimetyyli]-4-merkaptopyrrolidiini

1)

35



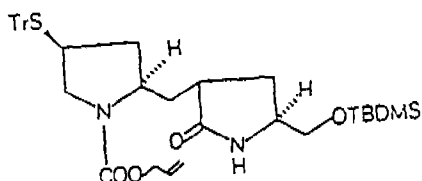
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 22-1 käyttäen N-tert-butyylidimetyyllisilyyli-5-tert-butyylidimetyyllisiloksimetyyli-2-oksopyrrolidiiniä (10,67 g, 31,6 mmol), litiumdi-isopropyyliamidia (2,1 M tetrahydrofuraaniliuos, 15,1 ml, 31,6 mmol) ja (2S,4S)-N-allyyliok-

5 sikarbonyyli-2-jodimetyyli-4-trityyllitiopyrrolidiiniä (10 g, 17,6 mmol), jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyylioksi-

10 karbonyyli-2-[(5S)-5-hydroksimetyyli-2-oksopyrrolidin-3-yylimetyyli]-4-trityyllitiopyrrolidiini (2 g, saanto: 21 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,3 - 2,4 (8H, m), 2,7 - 3,0 (2H, m), 3,5 (1H, m), 3,6 - 3,8 (3H, m), 4,5 (2H, br s), 5,2 - 5,4 (2H, m), 5,9 (1H, m), 6,3 (1H, br s), 7,2 - 7,6 (15H, m)

2)



20 Liuokseen, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (4 g, 7,18 mmol), tert-butyylidimetyyllisilyylikloridi (1,19 g, 7,9 mmol) ja N,N-dimetyyli-

25 sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Reaktioluokseen lisättiin etyyliasetaattia (80 ml), ja seos pestiin peräkkäin vedellä (40 ml x 2), kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (40 ml) ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (40 ml), sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin silikageeli-flash-pylväskromatografialla (Wakogel™ C-300, 40 ml, etyyliasetaatti-n-heksaani, 2:1), jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyylioksi-

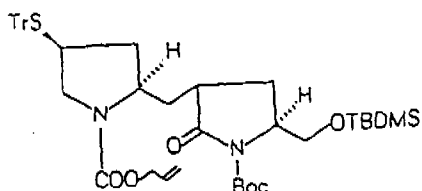
30 karbonyyli-2-[(5S)-5-tert-butyylidimetyyllisiloksimetyyli-2-oksopyrrolidin-3-yyli-

35 metyyli]-4-trityyllitiopyrrolidiini (4,1 g, saanto: 85 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,9 (9H, s), 1,3 - 2,4 (8H, m), 2,8 - 3,0 (2H, m), 3,3 - 3,7 (4H, m), 4,5 (2H, br s), 5,2 - 5,4 (2H, m), 5,9 (2H, m), 7,2 - 7,6 (15H, m)

3)

5



10

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 24-1 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (4,1 g, 6,1 mmol), di-tert-butyylidikarbonaattia (2,53 ml, 11 mmol), 4-(dimetyyliamino)pyridiiniä (746 mg, 6,1 mmol) ja trietyyliamiinia (0,94 ml, 6,7 mmol), jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[(5S)-N-tert-butoksikarbonyyli-5-tert-butyylidimetyyllisiloksimetyyli-2-okso-pyrrolidin-3-yyli-metyyli]-4-trityyllitiopyrrolidiini (4,7 g, saanto: 100 %).

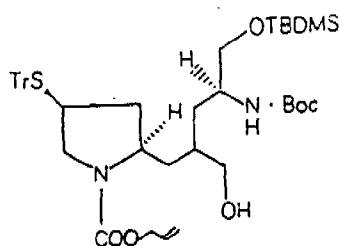
15

20

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,9 (9H, s), 1,5 (2H, m), 1,52 (9H, s), 1,9 (2H, m), 2,15 (2H, m), 2,8 - 3,0 (4H, m), 3,62 (1H, m), 3,7 (1H, dd, J = 10,2 Hz), 3,9 (1H, dd, J = 10,4 Hz), 4,1 (1H, m), 4,5 (2H, br s), 5,1 - 5,3 (2H, m), 5,9 (1H, m), 7,2 - 7,6 (15H, m)

4)

25



30

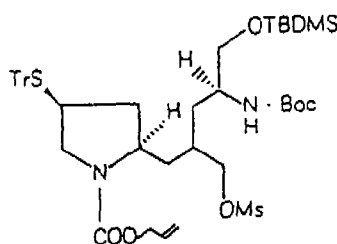
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 24-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (4,7 g, 6,1 mmol), litiumkloridia (518 mg, 12,2 mmol) ja natriumboorihydridiä (463 mg, 12,2 mmol), jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[(4S)-4-tert-

35

butoksikarbonyyliamino-5-tert-butyylidimetyyllisiloksi-
2-hydroksimetyyllipentyyli]-4-trityylitiopyrrolidiini
(2,18 g, saanto: 46 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,9 (9H, s), 1,4 - 1,8 (6H,
m), 1,48 (9H, s), 2,2 (1H, m), 2,6 - 3,0 (3H, m), 3,5 -
3,9 (6H, m), 4,5 (2H, br s), 4,7 (1H, br s), 5,2 - 5,4
(2H, m), 5,9 (1H, m), 7,2 - 7,6 (15H, m)

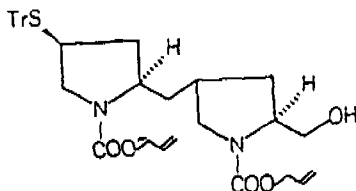
5)



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkis-
sä 24-3 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yh-
distettä (2,18 g, 2,8 mmol), metaanisulfonyylikloridia
(0,24 ml, 3 mmol) ja trietyyliamiinia (0,47 ml, 3,4 mmol),
jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[(4S)-
4-tert-butoksikarbonyyliamino-5-tert-butyylidimetyyllisi-
loksi-2-metaanisulfonyylioksimeetyyllipentyyli]-4-trityyli-
tiopyrrolidiini (2,15 g, saanto: 90 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,9 (9H, s), 1,3 - 1,9 (6H,
m), 1,45 (9H, s), 2,2 (1H, m), 2,6 - 3,0 (3H, m), 3,0 (3H,
s), 3,4 - 3,8 (4H, m), 4,1 - 4,7 (5H, m), 5,1 - 5,3 (2H,
m), 5,9 (1H, m), 7,2 - 7,6 (15H, m)

6)



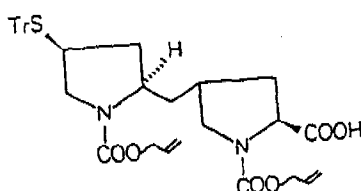
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä
24-4 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdis-
tettä (2,15 g, 2,52 mmol), 1 N vetykloridin metanoliliuos-

ta (25 ml), allyyliklooriformaattia (0,35 ml, 3,28 mmol) ja trietyyliamiinia (1,76 ml, 12,6 ml), jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[(2S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-hydroksimetyylipyrrolidin-4-yylimetyyli]-4-trityyllitio-
 5 pyrrolidiini (1,21 g, saanto: 77 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,3 - 2,2 (7H, m), 2,6 - 3,05 (4H, m), 3,5 - 3,7 (4H, m), 4,05 (1H, m), 4,45 (2H, br d, J = 4 Hz), 4,6 (2H, m), 5,1 - 5,3 (4H, m), 5,8 - 6,0 (2H, m), 7,2 - 7,6 (15H, m)

10

7)



15

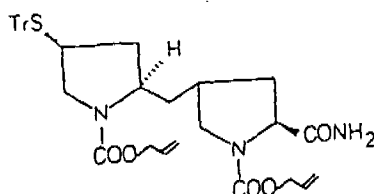
Liuosta, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,21 g, 1,93 mmol), pyridiniumdikromaatti (3,63 g, 9,65 mmol) ja N,N-dimetyyliformamidi (7,2 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia.

20

Reaktioliuokseen lisättiin etyyliasetaattia (50 ml), ja seos pestiin vedellä (20 ml x 2). Orgaaniseen kerrokseen lisättiin vettä (30 ml), joka sisälsi kaliumkarbonaattia (270 mg, 1,93 mmol), nesteiden erotusta varten. Vesipitoi-
 25 nen kerros tehtiin happamaksi 6 N vetykloridihapolla, ja nesteiden erottamista varten lisättiin etyyliasetaattia (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (20 ml), sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[(2S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-karboksi-
 30 pyrrolidin-4-yylimetyyli]-4-trityyllitio-
 pyrrolidiini (1 g, saanto: 81 %).

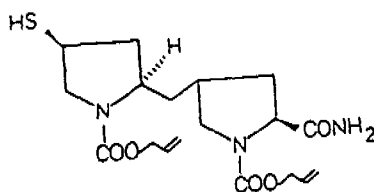
NMR (CDCl₃) δ: 1,3 - 1,5 (2H, m), 1,8 - 2,4 (5H, m), 2,7 - 3,1 (4H, m), 3,5 - 3,9 (2H, m), 4,3 - 4,8 (5H, m), 5,1 - 5,5 (4H, m), 5,8 - 6,0 (2H, m), 7,2 - 7,6 (15H, m)

8)



5 Liuokseen, jonka muodostivat edellä esitetyllä
 reaktiolla saatu yhdiste (400 mg, 0,62 mmol), trietyyli-
 amiini (96 μ l, 0,69 mmol) ja tetrahydrofuraani (6 ml)
 10 -15 °C:ssa, lisättiin tipoitain isobutyrylikloori-
 formaattia (90 μ l, 0,69 mmol), ja seosta sekoitettiin samassa
 lämpötilassa 20 minuuttia. Sen jälkeen siihen lisättiin
 väkevää vesipitoista ammoniakkia (0,18 ml), ja seosta se-
 koitettiin 0 °C:ssa 1 tunti. Reaktioliuokseen lisättiin
 15 etyyliasetaatia (30 ml), ja seos pestiin peräkkäin kyl-
 läisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella (15 ml) ja kyl-
 läisellä natriumkloridin vesiliuoksella (15 ml), sitten
 kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin,
 jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[(2S)-
 20 N-allyylioksikarbonyyli-2-karbamoyylipyrrolidin-4-yylime-
 tyyli]-4-trityyllitiopyrrolidiini (310 mg, saanto: 78 %).
 NMR (CDCl_3) δ : 1,3 - 2,5 (7H, m), 2,7 - 3,1 (4H, m), 3,72
 (2H, m), 4,3 - 4,7 (5H, m), 5,1 - 5,5 (5H, m), 5,9 - 6,1
 (2,5H, m), 6,8 (0,5H, br s), 7,2 - 7,6 (15H, m)

9)



30 Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä
 22-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdis-
 tettä (310 mg, 0,48 mmol) ja trietyylisilaania (81 μ l,
 0,51 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste
 35 (190 mg, saanto: 100 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,5 - 2,7 (8H, m), 3,0 - 3,3 (3H, m), 3,7 (1H, m), 3,86 (1H, m), 4,06 (1H, m), 4,4 (1H, d, J = 8 Hz), 4,6 (4H, m), 5,2 - 5,5 (5H, m), 5,8 - 6,0 (2,5H, m), 6,8 (0,5H, br s)

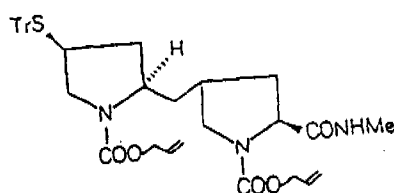
5

Viite-esimerkki 26

(2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[(2S)-N-allyyli-oksikarbonyyli-2-(metyylikarbamoyyli)pyrrolidin-4-yylimetyyli]-4-merkaptopyrrolidiini

1)

10



15

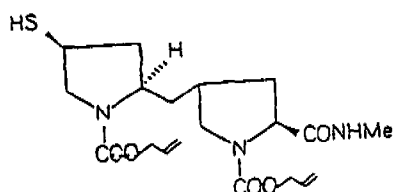
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 25-8 käyttäen (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[(2S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-karboksi-pyrrolidin-4-yylimetyyli]-4-trityylitiopyrrolidiiniä (300 mg, 0,47 mmol), isobutyryliklooriformaattia (74 µl, 0,56 mmol), trietyyliamiinia (78 µl, 0,56 mmol) ja 40-prosenttista metyyliamiinin vesiliuosta (0,19 ml), jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[(2S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(metyylikarbamoyyli)pyrrolidin-4-yylimetyyli]-4-trityylitiopyrrolidiini (300 mg, saanto: 98 %).

25

NMR (CDCl₃) δ: 1,3 - 2,5 (7H, m), 2,6 - 3,0 (3H, m), 2,8 (3H, d, J = 5 Hz), 3,6 (2H, m), 4,3 (1H, d, J = 8 Hz), 4,4 - 4,6 (4H, m), 5,1 - 5,4 (4H, m), 5,8 - 6,0 (2,5H, m), 6,7 (0,5H, br s), 7,2 - 7,6 (15H, m)

2)

30



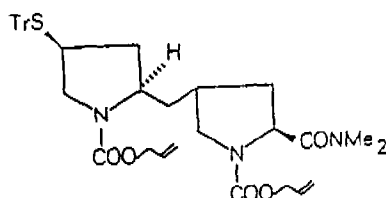
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 22-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (300 mg, 0,46 mmol) ja trietyylisilaania (83 µl, 0,5 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste

(168 mg, saanto: 89 %).
NMR (CDCl₃) δ: 1,5 - 2,7 (8H, m), 2,82 (3H, d, J = 5 Hz), 3,0 - 3,3 (3H, m), 3,7 (1H, m), 3,9 (1H, m), 4,1 (1H, m), 4,4 (1H, d, J = 8 Hz), 4,6 (4H, m), 5,2 - 5,4 (4H, m), 5,8 - 6,1 (2,5H, m), 6,9 (0,5H, br s)

Viite-esimerkki 27

(2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[(2S)-N-allyyli-oksikarbonyyli-2-(dimetyylikarbamoyyli)pyrrolidin-4-yylimetyyli]-4-merkaptopyrrolidiini

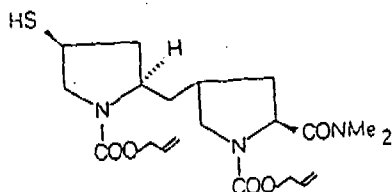
1)



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 25-8 käyttäen (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[(2S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-karboksi-pyrrolidin-4-yylimetyyli]-4-trityylitiopyrrolidiiniä (300 mg, 0,47 mmol), isobutyryliklooriformaattia (74 µl, 0,56 mmol), trietyyliamiinia (78 µl, 0,56 mmol) ja 50-prosenttista dimetyyliamiinin vesiliuosta (0,27 ml), jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyyli-oksikarbonyyli-2-[(2S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(dimetyylikarbamoyyli)pyrrolidin-4-yylimetyyli]-4-trityylitiopyrrolidiini (290 mg, saanto: 93 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,3 - 2,3 (7H, m), 2,6 - 3,0 (4H, m), 2,9 (6H, s), 3,5 (2H, m), 4,1 - 4,7 (5H, m), 5,1 - 5,3 (4H, m), 5,7 - 5,9 (2H, m), 7,2 - 7,6 (15H, m)

2)



5

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 22-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (290 mg, 0,43 mmol) ja trietyylisilaania (76 µl, 0,48 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (110 mg, saanto: 60 %).

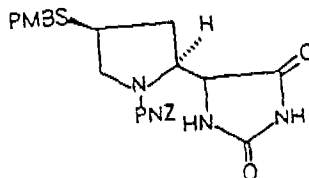
NMR (CDCl₃) δ: 1,5 - 2,7 (8H, m), 2,9 - 3,3 (3H, m), 2,98 (3H, s), 3,1 (3H, s), 3,7 - 4,2 (3H, m), 4,4 - 4,8 (5H, m), 5,2 - 5,4 (4H, m), 5,9 (2H, m)

15

Viite-esimerkki 28

(2S,4S)-2-(2,4-dioksoimidatsolidin-5-yyli)-4-(p-metoksibentsyyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini

20



Dimetyylisulfoksidin (2,2 ml, 3,10 mmol) liuokseen metyleenikloridissa (30 ml) lisättiin tipoittain oksalyylikloridia (1,3 ml, 14,9 mmol) typpivirrassa -78 °C:ssa, ja reaktioliuosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Tähän seokseen lisättiin tipoittain liuos, jonka muodosti (2S,4S)-2-hydroksimetyyli-4-(p-metoksibentsyyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini (4,32 g, 9,99 mmol) metyleenikloridissa (20 ml) ja joka oli jäähdytetty -78 °C:seen. Tätä seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia, ja sen jälkeen siihen lisättiin tipoittain trietyyliamiinia (7,0 ml, 50,2 mmol). Tätä seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 10 minuuttia

35

ja edelleen huoneenlämpötilassa 1 tunti. Sen jälkeen siihen lisättiin metyleenikloridia (400 ml), ja seos pestiin 1 N kaliumvetysulfaatin vesiliuoksella ja vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Sitten liuotin tislattiin pois, jolloin saatiin raakatuotealdehydi.

Edellä esitetyllä reaktiolla saatu raakatuotealdehydi liuostettiin etanolin (15 ml), veden (15 ml) ja N,N-dimetyyliformamidin (6 ml) liuotin seokseen. Sen jälkeen siihen lisättiin ammoniumkarbonaattia (4,50 g, 46,8 mmol) ja sitten natriumsyanidia (0,98 g, 20,0 mmol), ja seosta sekoitettiin 60 °C:ssa 6 tuntia. Seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Sen jälkeen orgaaninen liuotin tislattiin, pois ja jäännökseen lisättiin vettä (100 ml) ja kloroformia (100 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, ja sitten vesipitoista kerrosta uutettiin kloroformilla (100 ml x 2). Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, sitten pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Liuotin tislattiin pois alipaineessa, ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, metanoli-kloroformi), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (1,82 g, saanto: 36 %).

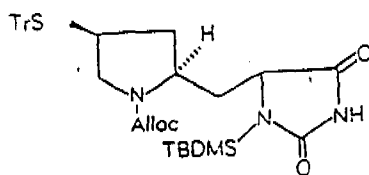
IR (KBr) cm^{-1} : 3250, 1770, 1730, 1710, 1610, 1510, 1350

NMR (CDCl_3 + CD_3OD) δ : 1,9 - 2,3 (2H, m), 3,7 - 4,1 (1H, m), 4,26 (1H, m), 4,72 ja 5,04 (1H, s), 5,22 (2H, s), 6,86 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,24 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,51 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,26 (2H, d, $J = 8$ Hz)

Viite-esimerkki 29

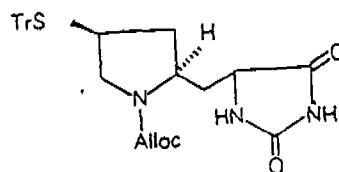
(2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2,4-dioksoimidatsolidin-5-yyliimetyyli)-4-trityyllitiopyrrolididin diastereomeerit A ja B

1)



Di-isopropyylimiinin (1 ml, 7,14 mmol) liuokseen tetrahydrofuraanissa (5 ml) lisättiin tipoit-
 5 massa lämpötilassa 10 minuuttia ja jäällä jäähdyttäen 30
 minuuttia. Tähän reaktioliuokseen lisättiin tipoit-
 -78 °C:ssa N,N'-bis-(tert-butyylidimetyylisilyyli)hydan-
 toinin (1,65 g, 5,02 mmol) liuos tetrahydrofuraanissa
 (2 ml). Tätä liuosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1
 10 tunti. Sen jälkeen tähän reaktioliuokseen lisättiin heksa-
 metyylifosforihappotriamidia (1,75 ml, 10 mmol), ja seosta
 sekoitettiin 10 minuuttia. Sitten siihen lisättiin tipoit-
 tain (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-jodimetyyli-4-tri-
 tyyllitiopyrrolidiinin (2,28 g, 4,00 mmol, viite-esimerkin
 15 21-2 yhdiste) liuos tetrahydrofuraanissa (3 ml). Reaktio-
 liuosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2 tuntia. Reak-
 tioliuokseen lisättiin kylläistä ammoniumkloridin vesi-
 liuosta (10 ml) ja etyyliasetaattia (300 ml). Orgaaninen
 kerros pestiin peräkkäin 1 N kaliumvetysulfaatin vesi-
 20 liuoksella, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesi-
 liuoksella ja sitten kuivattiin vedettömällä natriumsul-
 faatilla. Liuotin tislattiin pois alipaineessa, ja jään-
 nökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi
 (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyyliasetaatti), jolloin saa-
 25 tiin (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(1-tert-butyylidi-
 metyylisilyyli-2,4-dioksoimidatsolidin-5-yylimetyyli)-4-
 trityyllitiopyrrolidiini (1,19 g, saanto: 45 %).
 IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 3250, 1765, 1700, 1400, 1200
 NMR (CDCl_3) δ : 0,27 ja 0,35 (6H, s), 0,94 ja 0,97 (9H, s),
 1,5 (1H, m), 1,7 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,6 - 3,0 (3H, m),
 30 4,2 (1H, m), 4,3 - 4,6 (3H, m), 5,25 (2H, m), 6,85 (1H,
 m), 7,1 - 7,7 (15H, m), 8,06 ja 8,11 (1H, s)

2)



35

5 Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,10 g, 1,68 mmol) asetonitriilisä (15 ml), lisättiin 49-prosenttisen vetyfluoridihapon (1,5 ml) ja asetonitriiliin (13,5 ml) seos. Tätä liuosta
 10 sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Tähän reaktioliuokseen lisättiin etyyliasetaattia (300 ml). Tämä liuos pestiin peräkkäin vedellä, kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella ja sitten kuivattiin vedettömällä
 15 natriumsulfaattilla. Liuotin tislattiin pois alipaineessa, ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, metanoli-kloroformi), jolloin saatiin edellä ilmoitetun yhdisteen diastereomeeri A (550 mg, saanto: 61 %, polaarinen yhdiste) ja diastereomeeri B (220 mg, saanto: 24 %, alhaisen polaarisuuden omaava yhdiste).

Diastereomeeri A

IR (KBr) cm^{-1} : 3550, 3480, 3420, 1770, 1730, 1680, 1445, 1410

20 NMR (CDCl_3) δ : 1,2 - 2,4 (4H, m), 2,75 (2H, m), 3,05 (1H, m), 3,8 (1H, m), 4,10 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 4,49 (2H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 5,26 (2H, m), 5,9 (1H, m), 6,54 (1H, s), 7,0 - 7,7 (15H, m), 8,41 (1H, s)

Diastereomeeri B

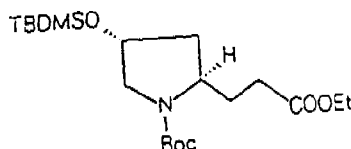
25 IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 3230, 1775, 1730, 1700, 1445, 1410

NMR (CDCl_3) δ : 1,2 - 1,9 (2H, m), 1,95 - 2,45 (2H, m), 2,7 (2H, m), 3,05 (1H, m), 3,8 - 4,05 (2H, m), 4,46 (2H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 5,26 (2H, m), 5,85 (1H, m), 6,59 (1H, s), 7,1 - 7,6 (15H, m), 8,12 (1H, s)

Viite-esimerkki 30

(2R,4S)-4-asetyyliitio-N-(p-nitrobentsyyliokskar-bonyyli)-2-(2,5-dioksopyrrolidin-3-yyliimetyyli)pyrrolidiini

1)

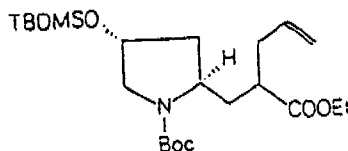


10

Etyyli-3-[(2S,4R)-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-N-tert-butokskar-bonyylipyrrolidin-2-yyli]akrylaattia (10 g, 26,8 mmol) hydrattiin katalyyttisesti etanolissa (200 ml) 10-prosenttisen palladiumhiilen (500 mg) avulla 60 °C:ssa 3 tuntia. Reaktioliuoksen annettiin jäähtyä, ja katalyytti suodatettiin pois. Suodos väkevöitiin alipaineessa, ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 300 ml, etyyliasetaattiheksaani, 1:10), jolloin saatiin etyyli-3-[(2R,4R)-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-N-tert-butokskar-bonyylipyrrolidin-2-yyli]propionaatti (9,91 g, saanto: 98 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,28 (3H, t, J = 8 Hz), 1,48 (9H, s), 1,78 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,30 (2H, m), 3,38 (2H, m), 3,96 (1H, m), 4,14 (2H, q, J = 8 Hz), 4,32 (1H, m)

2)



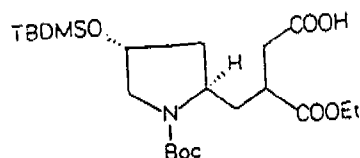
30

Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (5,0 g, 13,3 mmol) tetrahydrofuraanissa (250 ml), lisättiin tipoittain 2,1 M litiumdiisopropyyliamidia (7,6 ml, 16,0 mmol) typpivirrassa

-78 °C:ssa, ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia. Sen jälkeen siihen lisättiin tipoittain allyylibromidia (3,46 ml, 40 mmol), ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Jäähdytysväliaine poistettiin, minkä jälkeen seosta sekoitettiin 30 minuuttai. Sitten siihen lisättiin kylläistä ammoniumkloridin vesiliuosta, ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja sitten väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, etyyliasetaatti-heksaani, 1:6), jolloin saatiin 2-etoksikarbonyyli-1-[(2R,4R)-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-N-tert-butoksikarbonylpyrrolidin-2-yyli]-4-penteeni (6,09 g, saanto: 110 %).

NMR (CDCl₃) δ. 0,08 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,26 (3H, t, J = 8 Hz), 1,48 (9H, s), 1,50 - 2,20 (3H, m), 2,16 - 2,74 (2H, m), 3,34 (2H, m), 3,90 (1H, m), 4,14 (2H, m), 4,32 (1H, m), 5,04 (2H, m), 5,70 (1H, m)

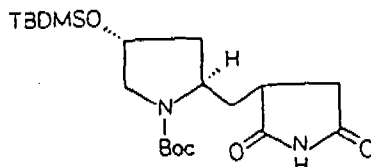
3)



Seokseen, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (507 mg, 1,22 mmol), hiilitetrakloridi (2,5 ml), asetonitriili (2,5 ml), natriumperjodaatti (1,1 g, 5,14 mmol) ja vesi (3,75 ml), lisättiin ruteniumtrikloridia (6,25 mg, 30 μmol). Reaktioliuosta sekoitettiin 2 tuntia ja sitten uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, etyyliasetaatti-heksaani, 1:1), jolloin saatiin 3-etoksikarbonyyli-4-[(2R,4R)-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-N-tert-butoksikarbonylpyrrolidin-2-yyli]vohappo (480 mg, saanto: 90 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,08 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,28 (3H, t, J = 8 Hz), 1,48 (9H, s), 1,78 (2H, m), 2,04 (2H, m), 2,80 (3H, m), 3,38 (2H, m), 3,90 (1H, m), 4,20 (2H, m), 4,36 (1H, m)

5 4)

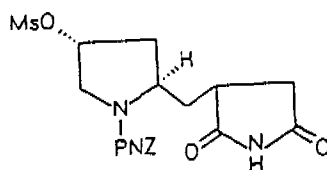


10

Liukseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (847 mg, 1,95 mmol) tetrahydrofuraanissa (17 ml), lisättiin karbonyyli-imidatsolia (475 mg, 2,93 mmol) huoneenlämpötilassa, ja reaktioliuosta sekoitettiin 1 tunti. Sen jälkeen siihen lisättiin väkevää vesipitoista ammoniakkaa (3,4 ml). Reaktioliuosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia ja sitten laimennettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä ammoniumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin (15 ml). Sitten siihen lisättiin 60 % natriumhydridiä (94 mg, 2,3 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin 20 minuuttia. Sen jälkeen seokselle suoritettiin neste-erottelukäsittely, kuten edellä on kuvattu, ja orgaaninen kerros kuivattiin ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, etyyliasetatti-heksaani, 1:1), jolloin saatiin (2R,4R)-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-N-tert-butoksikarbonyyli-2-(2,5-diokso-pyrrolidin-3-yyli-metyyli)pyrrolidiini (576 mg, saanto: 76 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,08 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,48 (6H, s), 1,70 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,58 (1H, m), 2,90 (3H, m), 3,38 (2H, m), 4,12 (1H, m), 4,40 (1H, m)

5)

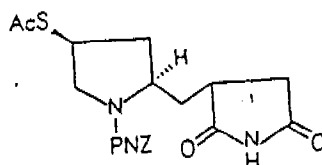


5

Edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (570 mg, 1,47 mmol) liuotettiin metanolin (11 ml) ja tionyylikloridin (0,32 ml, 4,4 mmol) seokseen samalla jäähdyttäen jääl-
 10 lä. Reaktioliuos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 30 minuuttia, ja sitten se väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin kloroformiin (10 ml). Sen jälkeen siihen lisättiin trietyyliamiinia (0,61 ml, 5,86 mmol) ja 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyylitio)pyrimi-
 15 diiniä (470 mg, 1,47 mmol), ja seosta sekoitettiin yön yli. Reaktioliuos pestiin 1 N vetykloridihapolla, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (10 ml). Sen jälkeen siihen lisättiin metaanisulfonyylikloridia (0,14
 20 ml, 1,77 mmol) ja trietyyliamiinia (0,31 ml, 2,2 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioliuos kaadettiin kylläiseen natriumvetykarbonaatin vesiliuokseen ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja vä-
 25 kevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2R,4R)-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-(2,5-diokso-pyrrolidin-3-ylimetyyli)-pyrrolidiini (420 mg, saanto: 62 %).

30 NMR (CDCl₃) δ: 1,80 - 2,40 (4H, m), 2,45 - 3,30 (5H, m), 3,06 (3H, s), 4,00 - 4,40 (2H, m), 5,26 (2H, m), 7,54 (2H, d, J = 8 Hz), 8,28 (2H, d, J = 8 Hz)

6)



35

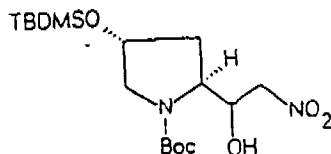
Seosta, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (410 mg, 0,90 mmol), N,N-dimetyyli-formamidi (4,1 ml) ja kaliumtioasetaatti (308 mg, 2,70 mmol), sekoitettiin 70 °C:ssa 1 tunti. Reaktioliuos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, etyyliasetaatte-heksaani, 1:1), jolloin saatiin (2R,4S)-4-asetyyliitio-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(2,5-dioksopyrrolidin-3-yyli-metyyli)pyrrolidiini (251 mg, saanto: 64 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,70 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,40 - 3,40 (5H, m), 3,80 - 4,30 (2H, m), 5,22 (2H, m), 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 8,24 (2H, d, J = 8 Hz)

Viite-esimerkki 31

(2S,4S)-4-asetyyliitio-N-allyylioksikarbonyyli-2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-oksopiperatsin-2-yyli)-pyrrolidiini

1)



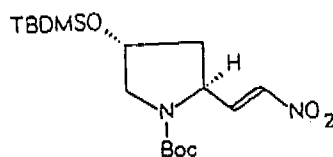
Liuokseen, jonka muodosti (2S,4R)-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-N-tert-butoksikarbonyyliprolinaali (19,1 g, 57,87 mmol) nitrometaanissa (95 ml), lisättiin trietyyliamiinia (1,27 ml, 9,55 mmol) samalla sekoittaen ja jäädyttäen jäällä. Tämän liuoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa 15 tuntia. Liuotin tislattiin pois alipaineessa, ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 350 g, heksaani-etyyliasetaatte, 9:1), jolloin saatiin öljymäistä (2S,4R)-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-N-tert-butoksikarbonyyli-2-(1-hyd-

roksi-2-nitroetyyli)pyrrolidiiniä (14,81 g, saanto: 65,5 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 1675 - 1700, 1560, 1415, 1255, 1165, 840, 780

5 NMR (CDCl_3) δ : 0,07 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,49 (9H, s), 1,7 - 2,1 (2H, m), 3,2 - 3,6 (2H, m), 4,12 - 4,56 (5H, m)
2)

10



15

20

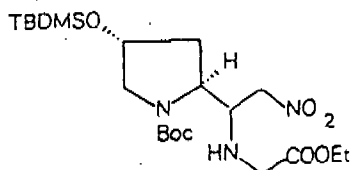
25

30

Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (14,8 g, 37,89 mmol) metyleenikloridissa (150 ml) $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, lisättiin tipoittain tionyylikloridia (3,58 ml, 49,33 mmol). Reaktioluosta sekoitettiin $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa 5 minuuttia, ja sen jälkeen siihen lisättiin tipoittain trietyyliamiinia (16,5 ml, 118,39 mmol). Jäähdytys haude poistettiin, ja reaktioluosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia, sitten kaadettiin jääveteen (100 ml) ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja 10-prosenttisella natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (WakogelTM C-300, heksaani-etyyliasetatti, 95:5), jolloin saatiin (2S,4R)-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-N-tert-butoksykarbonyyli-2-(2-nitrovinyyli)pyrrolidiini (11,48 g, saanto: 81,3 %) kiinteänä aineena.

IR (KBr) cm^{-1} : 1685, 1520, 1400, 1350, 1250, 1160, 835, 770
NMR (CDCl_3) δ : 0,09 (6H, s), 0,80 (9H, s), 1,46 (9H, br s), 1,80 - 2,28 (2H, m), 3,40 - 3,71 (2H, m), 4,36 - 4,76 (2H, m), 7,02 - 7,24 (2H, m)

3)



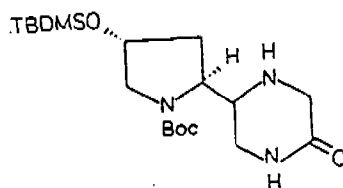
5

Seokseen, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (2,0 g, 5,37 mmol), metyleenikloridi (40 ml), tetrahydrofuraani (10 ml) ja glysiinietyylieste-
 10 rivetykloridi (750 mg, 5,37 mmol), lisättiin huoneenlämpötilassa trietyyliamiinia (0,74 ml, 5,58 mmol), ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia, sitten kaadettiin kylläiseen natriumvetykarbonaatin vesiliuokseen ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä
 15 magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, etyyliasetaatti-heksaani, 1:3), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-
 2-[1-(etoksykarbonyylimetyyli)amino-2-nitroetyyli]pyrrolidiini (2,32 g, saanto: 91 %).

20

NMR (CDCl₃) δ: 0,08 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,28 (3H, t, J = 6 Hz), 1,50 (9H, br s), 1,98 (2H, m), 3,24 (1H, m), 3,50 (2H, m), 3,80 (1H, m), 4,08 (1H, m), 4,18 (1H, m), 4,20 (2H, q, J = 6 Hz), 4,40 (3H, m)

4)



25

30

Seosta, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,26 g, 2,65 mmol), ammoniumformaatti (1,67 g, 26,6 mmol) ja metanoli (25 ml), käsiteltiin
 10-prosenttisella palladiumhilellä (300 mg) huoneenlämpötilassa 1 tunnin ajan, sitten 60 °C:ssa 1 tunnin ajan.

35

Reaktioseos suodatettiin palladiumhiilen poistamiseksi ja väkevöitiin. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja pestiin vedellä. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin öljy-

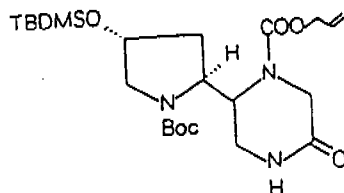
5

mäinen aine, joka sisälsi (2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(5-oksopiperatsin-2-yyli)pyrrolidiinin.

10

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,48 (9H, br s), 1,96 (2H, m), 3,22 (3H, m), 3,52 (3H, m), 4,10 (1H, m), 4,32 (1H, m), 4,38 (1H, m)

5)



15

Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste metyleenikloridissa (25 ml), lisättiin allyylikloorikarbonaattia (0,33 ml, 3,18 mmol) ja trietyyliamiinia (0,55 ml, 3,98 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin 1 tunti. Reaktioliuos kaadettiin kylläiseen natriumvetykarbonaatin vesiliuokseen, sitten uutettiin metyleenikloridilla, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, etyyliasetaatti-heksaani, 3:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(1-allyylioksykarbonyyli-5-oksopiperatsin-2-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A (alhaisen polaarisuuden omaava yhdiste, 710 mg, saanto (2 vaihetta): 59 %) ja diastereomeeri B (erittäin polaarinen yhdiste, 290 mg, saanto (2 vaihetta): 24 %).

20

25

30

Diastereomeeri A

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (9H, br s), 1,86 (2H, m), 3,20 - 3,90 (5H, m), 4,10 (1H, m), 4,38

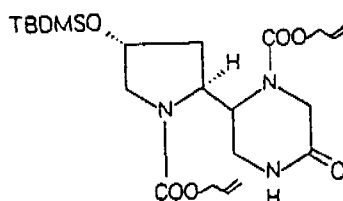
35

(1H, m), 4,48 (2H, m), 4,64 (2H, m), 5,30 (2H, m), 5,90 (1H, m)

Diastereomeeri B

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,44 (9H, br s), 1,82 (1H, m), 2,00 (1H, m), 3,10 - 3,80 (4H, m), 4,00 - 4,50 (5H, m), 4,60 (2H, m), 5,30 (2H, m), 5,90 (1H, m)

6)



Edellä esitetyllä reaktiolla saatuun yhdisteeseen (diastereomeeri A, 993 mg, 2,05 mmol) lisättiin metyleenikloridia (4,5 ml) ja trifluorietikkahappoa (4,5 ml) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seos lämmitettiin huoneenlämpötilaan, sitten sekoitettiin 10 minuuttia ja väkevöitiin alipaineessa. Sen jälkeen siihen lisättiin metyleenikloridia (18 ml) ja trietyyliamiinia (1,51 ml, 10,3 mmol), ja siihen lisättiin tipoittain allyylioksohappokarbonaatin (0,69 ml, 6,16 mmol) liuos metyleenikloridissa (2,8 ml) samalla jäähdyttäen jäällä. Seosta sekoitettiin 1 tunti, sitten kaadettiin kylläiseen natriumvetykarbonaatin vesiliuokseen ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2S,4R)-N-allyylioksikarbonyyli-4-tert-butyyliidimetyyllisiloksi-2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-okso-piperatsin-2-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A (698 mg, saanto: 73 %).

Toteutettiin sama menettely käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua diastereomeeriä B (726 mg, 1,50 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-N-allyylioksikarbonyyli-

li-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-okso-piperatsin-2-yyli)pyrrolidiinindia stereomeeri B (451 mg, saanto: 64 %).

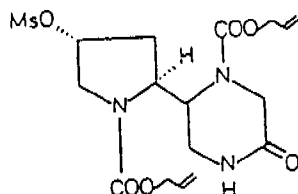
Diastereomeeri A

5 NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,86 (2H, m), 3,50 (4H, m), 3,80 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,44 (3H, m), 4,58 (2H, m), 4,66 (2H, m), 5,32 (4H, m), 5,96 (2H, m)

Diastereomeeri B

10 NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,86 (1H, m), 2,02 (1H, m), 3,20 - 3,80 (4H, m), 4,20 (3H, m), 4,44 (2H, m), 4,60 (4H, m), 5,30 (4H, m), 5,92 (2H, m)

7)



15 Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (diastereomeeri A, 698 mg, 1,49 mmol) tetrahydrofuraanissa (7,0 ml), lisättiin 1 M tetrabutyyliammoniumfluoridiliuosta (2,28 ml, 2,28 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Reaktioliuos laimennettiin etyyliasetaatilla, sitten pestiin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, 20 kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (14 ml), ja siihen lisättiin trietyyliamiinia (0,88 ml, 5,98 mmol) ja metaanisulfonyylikloridia (0,24 ml, 2,99 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä. Seosta sekoitettiin 40 minuuttia. Reaktioliuos kaadettiin natriumvetykarbonaatin vesiliuokseen, sitten uutettiin metyleenikloridilla, 25 kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, etyyliasetaatti), jolloin saatiin 35 (2S,4R)-N-allyylioksikarbonyyli-4-metaanisulfonyylioksi-

2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-oksopiperatsin-2-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A (487 mg, saanto: 75 %).

5 Toteutettiin sama menettely käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua diastereomeeriä B (451 mg, 0,96 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-N-allyylioksikarbonyyli-4-metaanisulfonyylioksi-2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-oksopiperatsin-2-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeri B (285 mg, saanto: 68 %).

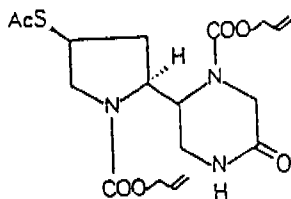
Diastereomeeri A

10 NMR (CDCl₃) δ: 2,24 (2H, m), 3,08 (3H, s), 3,56 (2H, m), 3,58 (1H, m), 3,72 (2H, m), 4,18 (2H, m), 4,50 (2H, m), 4,64 (4H, m), 5,36 (4H, m), 5,86 (2H, m)

Diastereomeeri B

15 NMR (CDCl₃) δ: 2,18 (1H, m), 2,48 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,20 - 3,80 (4H, m), 3,90 - 4,30 (4H, m), 4,62 (5H, m), 5,30 (4H, m), 5,92 (2H, m)

8)



20 Seosta, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (diastereomeeri A, 487 mg, 1,12 mmol), kaliumtioasetaatti (386 mg, 3,38 mmol) ja N,N-dime-
 25 tyyliformamidi (9,7 ml), sekoitettiin 70 °C:ssa 1,5 tun-
 tia. Seoksen annettiin jäähtyä, sitten laimennettiin etyy-
 liasetaatilla, pestiin kylläisellä natriumkloridin vesi-
 liuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla
 30 ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipyl-
 väskromatografointi (Wakogel™ C-300, etyyliasetaatti),
 jolloin saatiin (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-4-asetyy-
 litio-2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-oksopiperatsin-2-yyli)-
 pyrrolidiinin diastereomeeri A (508 mg, saanto: 109 %).

Toteutettiin sama menettely käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua diastereomeeriä B, jolloin saatiin (2S,4S)-N-allyylioksidikarbonyyli-4-asetyyli-2-(1-allyylioksidikarbonyyli-5-okso-piperatsin-2-yyli)pyrrolidiini diastereomeeri B (200 mg, saanto: 73 %).

Diastereomeeri A

NMR (CDCl₃) δ: 1,78 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,44 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,52 (2H, m), 3,82 (2H, m), 4,36 (4H, m), 4,66 (4H, m), 5,34 (4H, m), 5,98 (2H, m)

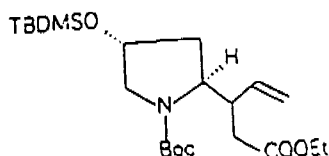
Diastereomeeri B

NMR (CDCl₃) δ: 1,80 (1H, m), 2,64 (1H, m), 2,38 (3H, s), 3,30 (1H, m), 3,68 (2H, m), 3,96 (1H, m), 4,10 - 4,60 (5H, m), 4,62 (4H, m), 5,28 (4H, m), 5,98 (2H, m)

Viite-esimerkki 32

(2S,4S)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)piperidin-4-yyli]pyrrolidiini

1)

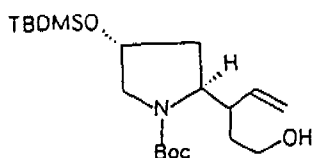


Seokseen, jonka muodostivat kupari(I)jodidi (50 mg, 0,26 mmol) ja 1 M vinyylimagnesiumbromiditetrahydrofuraaniliuos (15 ml) tetrahydrofuraanissa (100 ml), lisättiin tipoittain 30 minuutin aikana typpivirrassa -78 °C:ssa seos, jonka muodostivat trimetyylisilyylikloridi (3,18 ml, 25,0 mmol) ja (E)-3-[(2S,4R)-N-tert-butoksidikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-pyrrolidin-2-yyli]akryylihapon etyyliesteri (2,0 g, 5,0 mmol) tetrahydrofuraanissa (30 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia samassa lämpötilassa, sitten reaktio pysäytettiin kylläisellä ammoniumkloridin vesiliuoksella (15 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin vedel-

lä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyliasetatti, 15:1), jolloin saatiin 3-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-pyrrolidin-2-yyli]-5-penteenihapon etyyliesteri (1,7 g, saanto: 79,4 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,24 (3H, t, J = 8 Hz), 1,48 (9H, s), 1,66 - 1,97 (2H, m), 2,12 - 2,59 (2H, m), 3,10 - 3,30 (2H, m), 3,33 - 3,70 (1H, m), 3,93 - 4,24 (3H, m), 4,30 (1H, m), 5,08 (1H, d, J = 10 Hz), 5,11 (1H, d, J = 18 Hz), 5,64 (1H, m)

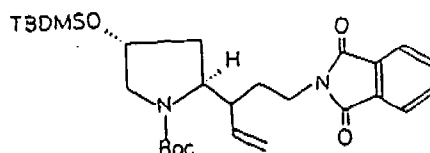
2)



Liukseen, jonka muodosti litiumalumiinihydridi (113 mg, 2,98 mmol) tetrahydrofuraanissa (30 ml), lisättiin typpivirrassa 0 °C:ssa edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,7 g, 3,98 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml), ja reaktioseosta sekoitettiin tunnin ajan samassa lämpötilassa. Reaktio pysäytettiin kylläisellä ammoniumkloridin vesiliuoksella (5 ml) ja uutettiin etyyliasetatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyliasetatti, 5:1), jolloin saatiin 3-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-pyrrolidin-2-yyli]pent-4-en-1-oli (1,09 g, saanto: 59,9 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,86 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,50 - 1,95 (4H, m), 2,73 (1H, m), 3,12 (1H, dd, J = 12,4 Hz), 3,32 - 3,77 (3H, m), 3,88 - 4,20 (1H, m), 4,32 (1H, m), 5,12 (2H, m), 5,64 (1H, m)

5 3)

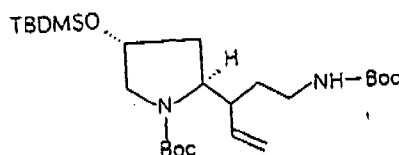


10

Liukseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,09 g, 2,83 mmol) tetrahydrofuraa-
nissa (30 ml) ja jota sekoitettiin typpivirrassa, lisät-
tiin trifenyylifosfiinia (1,0 g, 3,81 mmol) ja ftaali-imi-
diä (0,63 g, 4,28 mmol), ja sitten siihen lisättiin di-
etyyliatsodikarboksylaattia (0,58 ml, 3,68 mmol) samalla
jäähdyttäen jäällä. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia
samassa lämpötilassa, sen jälkeen uutettiin etyyliasetaa-
tilla (70 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyl-
läisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin
vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin alipainees-
sa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatogra-
fointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyliasetaatti, 6:1),
jolloin saatiin 3-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-
tert-butyylidimetyylisiloksi-pyrrolidin-2-yyli]-5-ftaali-
imido-1-penteeni (1,31 g, saanto: 90,0 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,03 (6H, s), 0,84 (9H, s), 1,42 (9H, s), 1,50 - 1,93 (4H, m), 2,73 (1H, m), 3,20 (1H, dd, J = 12,4 Hz), 3,28 - 3,80 (3H, m), 3,84 - 4,17 (1H, m), 4,28 (1H, m), 5,04 - 5,30 (2H, m), 5,62 (1H, m), 7,71 (2H, m), 7,84 (2H, m)

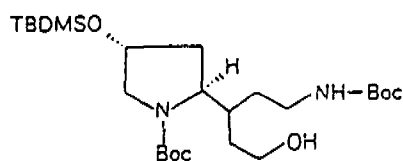
4)



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,31 g, 2,55 mmol) etanolissa (15 ml), lisättiin hydratsiinimonohydraattia (0,37 ml, 7,63 mmol) huoneenlämpötilassa. Reaktioseosta sekoitettiin yön yli samassa lämpötilassa, sitten väkevöitiin alipaineessa. Jäännös otettiin talteen veteen ja etyyliasetattiin. Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 2 N ammoniumhydroksidin vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin (30 ml) ja sen jälkeen siihen lisättiin di-tert-butyylidikarbonaattia (640 mg, 2,93 mmol) huoneenlämpötilassa. Sekoitettiin 1 tunti, minkä jälkeen reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyliasetatti, 5:1), jolloin saatiin 3-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-pyrrolidin-2-yyli]-5-tert-butoksikarbonyyliamino-1-penteeni (983 mg, saanto: 79,3 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,42 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,82 (2H, m), 2,48 - 2,82 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,22 (2H, m), 3,37 - 3,73 (1H, m), 4,01 (1H, m), 4,30 (1H, m), 4,42 - 4,75 (1H, m), 5,02 - 5,22 (2H, m), 5,58 (1H, m)

5)

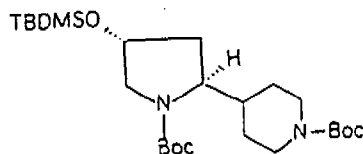


Liuokseen, jonka muodosti 9-booribisyklo[3.3.1]nonaani (545 mg, 2,23 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin liuos, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (980 mg, 2,02 mmol) tetrahydrofuraanissa (5 ml), typpivirrassa huoneenlämpötilassa, ja reak-

tioseosta sekoitettiin 2,5 tuntia samassa lämpötilassa. Siihen lisättiin vettä (6 ml) ja natriumperboraattitetrahydraattia (1,23 g, 7,99 mmol). Saatua seosta sekoitettiin voimakkaasti yön yli huoneenlämpötilassa, ja sitten uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani-etyyliasetaatilla, 2:1), jolloin saatiin 3-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-pyrrolidin-2-yl]-5-tert-butoksikarbonyyliamino-1-propanoli (753 mg, saanto: 71,5 %).

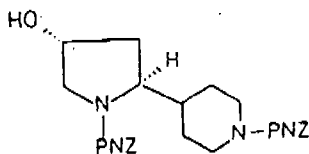
NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,48 (9H, s), 2,30 (1H, m), 3,00 - 3,40 (4H, m), 3,54 (1H, m), 3,74 (2H, m), 4,08 (1H, m), 4,30 (1H, m)

6)



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 13-4 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (753 mg, 1,50 mmol), kalium-tert-butoksidia (370 mg, 3,30 mmol) ja p-tolueenisulfonyylikloridia (315 mg, 1,65 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(N-tert-butoksikarbonyylipiperidin-4-yyli)pyrrolidiini (494 mg, saanto: 68,0 %). NMR (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,00 - 1,28 (2H, m), 1,45 (18H, s), 1,78 (2H, m), 2,64 (2H, m), 3,22 (1H, dd, J = 12,4 Hz), 3,38 - 3,66 (1H, m), 3,96 (1H, m), 4,14 (2H, m), 4,29 (1H, m)

7)

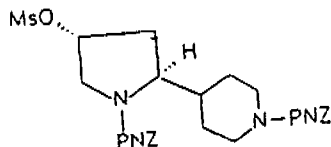


5

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-3 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (494 mg, 1,02 mmol) ja 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyylitio)pyrimidiiniä (684 mg, 2,14 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)piperidin-4-yyli]pyrrolidiini (485 mg, saanto: 89,8 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,05 - 1,34 (2H, m), 1,42 - 1,70 (2H, m), 1,94 (2H, m), 2,13 - 2,46 (2H, m), 2,58 - 2,94 (2H, m), 3,38 (1H, m), 3,76 (1H, m), 4,03 - 4,36 (3H, m), 4,45 (1H, m), 5,12 - 5,37 (4H, m), 7,54 (4H, d, J = 8 Hz), 8,23 (2H, d, J = 8 Hz), 8,24 (2H, d, J = 8 Hz)

8)



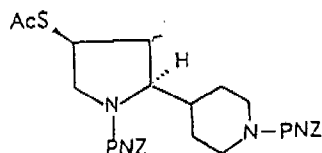
20

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 5-4 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (485 mg, 0,92 mmol) ja metaanisulfonyylioksidia (82 µl, 1,06 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)piperidin-4-yyli]pyrrolidiini (556 mg, saanto: 99,9 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,04 - 1,32 (2H, m), 1,44 - 1,75 (2H, m), 1,93 - 2,38 (3H, m), 2,78 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,48 (1H, m), 4,04 - 4,35 (4H, m), 5,12 - 5,38 (5H, m), 7,53 (2H, d,

$J = 8 \text{ Hz}$), 7,55 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 8,25 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$),
8,26 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$)

9)

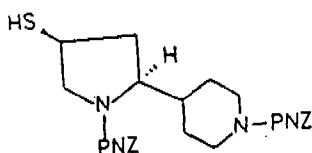


5

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä
13-9 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdis-
tettä (556 mg, 0,92 mmol), kaliumtioasetaattia (210 mg,
1,84 mmol) ja natriumjodidia (155 mg, 1,03 mmol), jolloin
saatiin (2S,4S)-4-asetyylitio-N-(p-nitrobentsyylioksikar-
bonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)piperidin-
4-yyli]pyrrolidiini (476 mg, saanto: 88,5 %).

NMR (CDCl_3) δ : 1,07 - 1,35 (2H, m), 1,45 - 1,84 (3H, m),
2,10 - 2,46 (5H, m), 2,76 (2H, m), 3,00 (1H, t, $J =$
10 Hz), 3,80 (1H, m), 3,98 (1H, m), 4,26 (3H, m), 5,23
(4H, s), 7,52 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7,54 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$),
8,23 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 8,24 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$)

10)

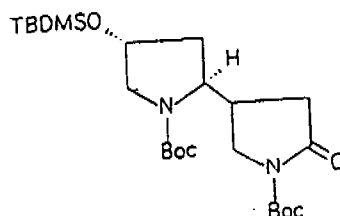


Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä
1-9 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistet-
tä, jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (433 mg,
saanto: 98 %).

Viite-esimerkki 33

(2S,4S)-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksi-karbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri III

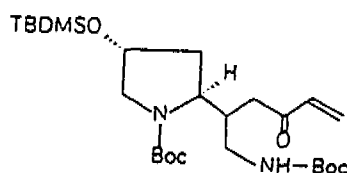
1)



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 6-2 käyttäen (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeriä B (10,0 g, 26,0 mmol, viite-esimerkin 12 yhdiste), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(N-tert-butoksikarbonyyli-2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeri B (12,37 g, saanto: 98,1 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,52 (9H, s), 1,66 (1H, m), 1,96 (1H, m), 2,27 (1H, dd, J = 18,10 Hz), 2,50 (1H, dd, J = 18,8 Hz), 3,24 (1H, dd, J = 13,4 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 13,8 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 10,8 Hz), 4,09 (1H, m), 4,32 (1H, m)

2)



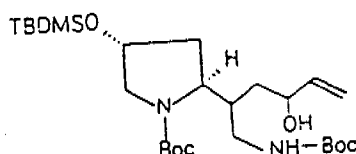
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 13-2 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (12,3 g, 25,4 mmol), jolloin saatiin 5-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi]pyr-

rolidin-2-yyli]-6-tert-butoksykarbonyyliamino-1-heksen-3-onin diastereomeeri B (10,39 g, saanto: 79,8 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,85 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,68 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,24 - 2,57 (2H, m), 3,16 (1H, dd, J = 12,4 Hz), 3,23 - 3,68 (2H, m), 4,03 (1H, m), 4,33 (1H, m), 5,82 (1H, br d, J = 10 Hz), 6,20 (1H, br d, J = 18 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 18,10 Hz)

3)

10



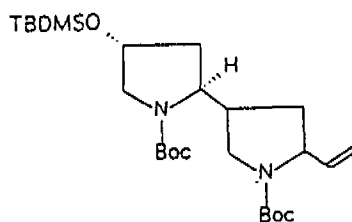
15

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 13-3 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (10,3 g, 20,1 mmol), jolloin saatiin 5-[(2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksy-pyrrolidin-2-yyli]-6-tert-butoksykarbonyyliamino-1-heksen-3-oli (2,84 g, saanto: 27,5 %).

20

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,73 (1H, m), 1,95 (1H, m), 2,95 (1H, m), 3,18 (1H, dd, J = 12,4 Hz), 3,56 (2H, m), 3,94 (1H, m), 4,30 (1H, m), 5,10 (1H, d, J = 10 Hz), 5,30 (1H, d, J = 18 Hz), 5,86 (1H, m)

4)



25

30

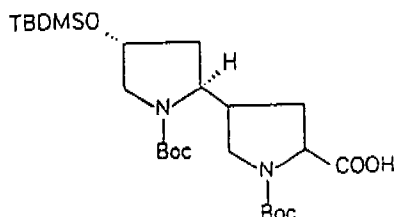
35

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 13-4 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (2,84 g, 5,52 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(N-

tert-butoksykarbonyyli-2-vinyylipyrrolidin-4-yyli)pyrrolidiini (1,04 g, saanto: 37,9 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,42 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,66 - 2,34 (4H, m), 3,02 - 3,34 (2H, m), 3,30 - 3,84 (2H, m), 3,86 - 4,28 (2H, m), 4,34 (1H, m), 5,08 (2H, m), 5,76 (1H, m)

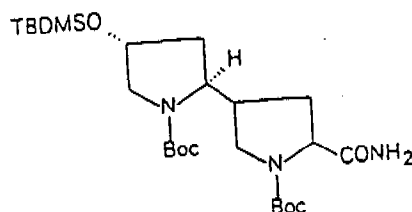
5))



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 13-5 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (1,04 g, 2,1 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyyliidimetyyllisiloksi-2-(N-tert-butoksykarbonyyli-2-karboksy-pyrrolidin-4-yyli)pyrrolidiini (500 mg, saanto: 46,4 %).

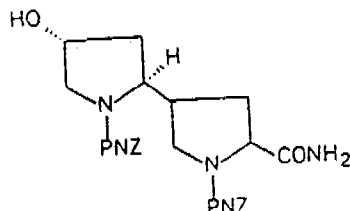
NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (18H, s), 1,68 - 2,50 (5H, m), 3,26 (2H, m), 3,38 - 3,80 (2H, m), 3,90 - 4,40 (3H, m)

6))



Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 9-3 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (500 mg, 0,97 mmol), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyyliidimetyyllisiloksi-2-(N-tert-butoksykarbonyyli-2-karbamoyylipyrrolidin-4-yyli)pyrrolidiini (388 mg, saanto: 77,7 %).

7)

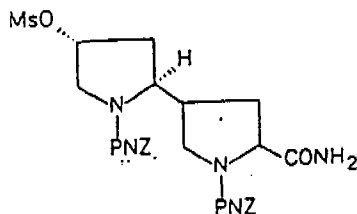


10

15

20

8)



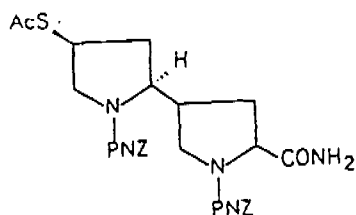
25

35

35

9)

5



10

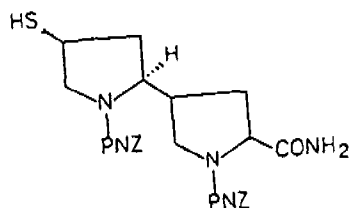
Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 13-9 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (229 mg, 0,36 mmol), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asettyylitio-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini (191 mg, saanto: 86,5 %).

15

NMR (CDCl₃) δ: 1,58 - 1,88 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,48 (3H, m), 3,10 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,78 (2H, m), 4,00 (1H, m), 4,09 (2H, m), 5,15 (4H, br s), 7,46 (4H, m), 8,10 (4H, br d, J = 8 Hz)

10)

20



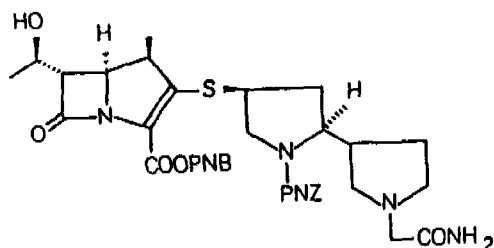
25

Toteutettiin sama menettely kuin viite-esimerkissä 1-9 käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (191 mg, 0,31 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (175 mg, saanto: 98,3 %).

Esimerkki 45

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[N-(karbamoyylimetyyli)pyrrolidin-3-yyli]pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapon diastereomeeri A ja B

1)



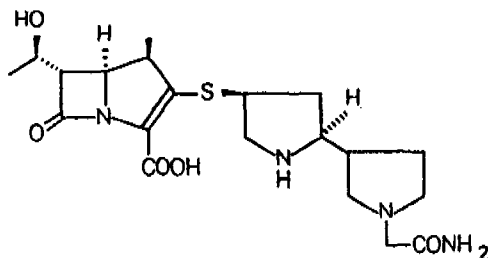
Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 1-1) käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (570 mg, 0,96 mmol) ja (2S,4S)-2-[N-(karbamoyylimetyyli)pyrrolidin-3-yyli]-4-merkapt-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinitrifluorimetaanisulfo-

naattia (540 mg, 0,97 mmol), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[N-(karbamoyylimetyyli)pyrrolidin-3-yyli]-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (197 mg, saanto: 27,3 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1350

NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,35 (3H, t, $J = 6$ Hz), 3,61 (1H, m), 4,04 - 4,35 (4H, m), 5,10 - 5,34 (3H, m), 5,53 (1H, d, $J = 14$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,66 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,22 (4H, m)

2)



Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 1-2) käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (195 mg, 1,26 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitetun yhdisteen diastereomeeri A (27 mg, saanto: 23,8 %) ja vastaavasti diastereomeeri B (27 mg, saanto: 23,8 %).

Diastereomeeri A

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1670, 1590, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,20 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,29 (3H, t, $J = 6$ Hz), 1,45 - 1,78 (2H, m), 2,15 (1H, m), 2,43 - 2,64 (3H, m), 2,84 (2H, m), 3,02 (1H, m), 3,20 (1H, dd, $J = 12,4$ Hz), 3,30 - 3,54 (6H, m), 3,92 (1H, m), 4,23 (2H, m)

HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 3,28 min

Diastereomeeri B

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1670, 1590, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,22 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,30 (3H, t, $J = 6$ Hz), 1,66 (2H, m), 2,17 (1H, m), 2,52 - 2,80 (3H, m), 2,87 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,03 (1H, m), 3,22 - 3,64 (7H, m), 3,94 (1H, m), 4,24 (2H, m)

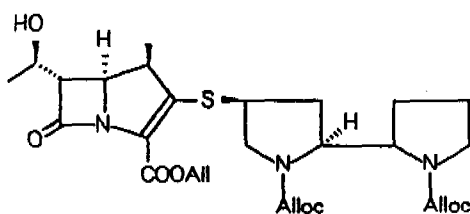
HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 6,16 min

Esimerkki 46

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(pyrrolidin-2-yyli)pyrrolidin-4-yyli-tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapon diastereomeeri A

1)



Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 39-1) käyttäen (2S,4S)-4-asetyyli-tio-N-allyylioksidikarbonyyli-2-(N-allyl-

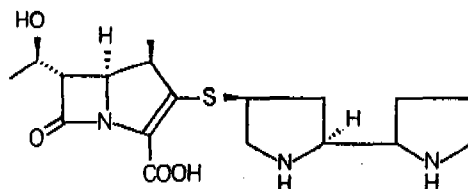
lioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli)pyrrolidiinindia stereomeeriä A (186 mg, 0,487 mmol, viite-esimerkin 34 yhdiste), jolloin saatiin (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(N-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli)-4-merkaptopyrrolidiinin diastereomeeri A.

Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 1-1) käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua tiolia ja allyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (243 mg, 0,487 mmol), jolloin saatiin allyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(N-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri A (160 mg, saanto: 55,7 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1550, 1410

NMR (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,34 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,5 - 2,1 (5H, m), 2,3 - 2,9 (2H, m), 3,07 (1H, t, $J = 11$ Hz), 3,2 - 3,8 (6H, m), 4,1 - 4,4 (4H, m), 4,5 - 5,0 (6H, m), 5,2 - 5,6 (6H, m), 5,8 - 6,2 (3H, m)

2)



Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 9-2) käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (diastereomeeri A; 157 mg, 0,266 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (diastereomeeri A; 28,5 mg, saanto: 28 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

NMR (D_2O) δ : 1,16 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,42 (1H, m), 1,74 (1H, m), 2,00 (2H, m), 2,24 (1H, m), 2,53 (1H, m), 2,87 (1H, dd, $J = 12,4$ Hz), 3,1 - 3,6 (7H, m), 3,78 (1H, m), 4,1 - 4,3 (2H, m)

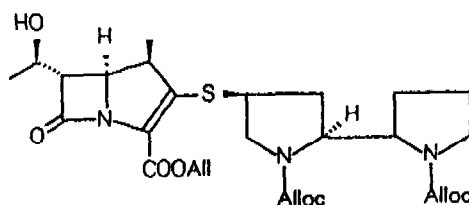
HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 2,8 min

Esimerkki 47

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-
 [(2S,4S)-2-(pyrrolidin-2-yyli)pyrrolidin-4-yyli-
 tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapon diaste-
 reomeeri B

1)



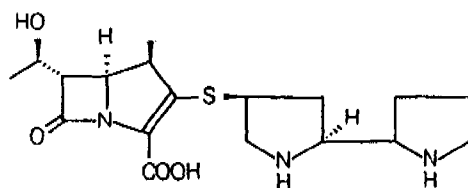
Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 39-1) käyttäen
 (2S,4S)-4-asetyyliitio-N-allyylioksikarbonyyli-2-(N-allyy-
 lioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli)pyrrolidiinindia stereo-
 meeriä B (113 mg, 0,348 mmol, viite-esimerkin 35 yhdiste),
 jolloin saatiin (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(N-al-
 lyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli)-4-merkaptopyrroli-
 diinin diastereomeeri B.

Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 1-1) käyt-
 täen edellä esitetyllä reaktiolla saatua tiolia ja allyy-
 li-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksi-
 etyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia
 (174 mg, 0,348 mmol), jolloin saatiin (1R,5S,6S)-2-[(2S,-
 4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(N-allyylioksikarbonyylipyr-
 rolidin-2-yyli)pyrrolidin-4-yyliitio]-6-[(R)-1-hydroksi-
 etyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin dia-
 stereomeeri B (109 mg, saanto: 53,1 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1550, 1410

NMR (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,35 (3H, d, $J =$
 6 Hz), 1,65 (2H, m), 1,93 (3H, m), 2,3 - 2,7 (2H, m),
 3,1 - 3,8 (6H, m), 4,0 - 4,5 (4H, m), 4,5 - 5,0 (6H, m),
 5,1 - 5,6 (6H, m), 5,8 - 6,1 (3H, m)

2)



Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 9-2) käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (diastereomeeri B; 103 mg, 0,175 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (diastereomeeri B; 10,0 mg, saanto: 15 %).

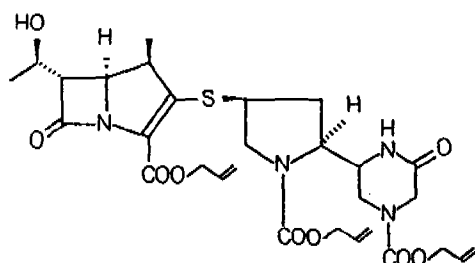
IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

HPLC (samat olosuhteet kuin esimerkissä 1)

Viipymäaika: 3,4 min

Esimerkki 48

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(5-okso-1-piperatsin-3-yyli)-pyrrolidin-4-yyli]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylisäily



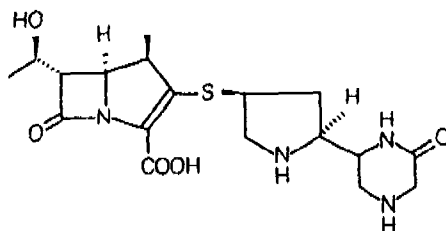
Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 39-1) käyttäen (2S,4S)-4-asetyyli-2-N-allyylioksikarbonyyli-2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-okso-1-piperatsin-3-yyli)pyrrolidiiniä (168 mg, 0,44 mmol), jolloin saatiin (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-okso-1-piperatsin-3-yyli)-4-merkaptopyrrolidiini.

Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 9-1) käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua tiolia ja allyyli- (1R,5S,6S)-2-difenoksisifosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksi-

etyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia
(200 mg, 0,40 mmol), jolloin saatiin allyyli-(1R,5S,6S)-
2-[(2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(1-allyylioksikarbo-
nyyli-5-oksopiperatsin-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-
5 [(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-kar-
boksylaatti (156 mg, saanto: 58 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,28 (3H, d, J = 8 Hz), 1,34 (3H, d, J =
8 Hz), 1,8 (1H, m), 2,6 (1H, m), 2,90 - 5,00 (19H, m),
5,20 - 5,60 (6H, m), 5,96 (3H, m)

2)



Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 9-2) käyttäen
edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (156 mg,
0,25 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste
20 (50 mg, saanto: 48 %).

NMR (D₂O) δ: 1,24 (3H, d, J = 8 Hz), 1,30 (3H, d, J =
8 Hz), 1,76 (1H, m), 2,70 (1H, m), 3,00 (1H, m), 3,10 -
4,10 (10H, m), 4,26 (2H, m)

HPLC:

Eluentti: 0,01 M fosfaattipuskuri (pH 6,5) - metanoli
(85:15)

Virtausnopeus: 0,8 ml/min

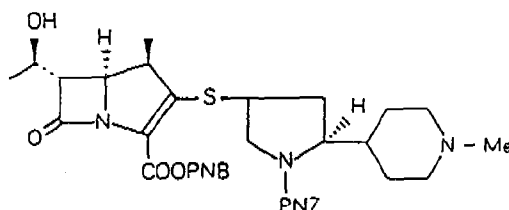
Muut olosuhteet ovat samat kuin esimerkissä 1

Viipymäaika: 4,91 min

Esimerkki 49

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-
[(2S,4S)-2-(N-metyylipiperidin-4-yyli)pyrrolidin-
4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihapo

1)

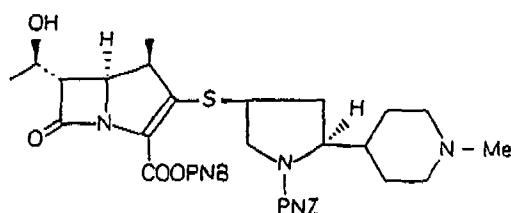


Liuokseen, jonka muodosti p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (2,50 g, 4,2 mmol) asetonitriilissä (60 ml), lisättiin tipoitettain N,N-di-isopropyylietyyliamiinia typpivirrassa jäähdyttäen jäällä, minkä jälkeen lisättiin tipoitettain (2S,4S)-4-merkapt-2-(N-metyylipiperidin-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinitrifluorietikkahapposuolan (2,30 g, mmol, viite-esimerkin 37 yhdiste) liuosta asetonitriilissä (60 ml). Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 15 tuntia, minkä jälkeen sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin asetonitriilillä ja kuivattiin, jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(N-metyylipiperidin-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (2,12 g, saanto: 69,7 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1345

NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,36 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,2 - 2,2 (9H, m), 2,25 (3H, s), 2,2 (1H, m), 2,8 - 3,2 (3H, m), 3,2 - 3,6 (3H, m), 3,97 (1H, m), 4,2 - 4,35 (2H, m), 5,15 - 5,3 (3H, m), 5,53 (2H, d, $J = 13$ Hz), 7,56 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,70 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,27 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,28 (2H, d, $J = 9$ Hz)

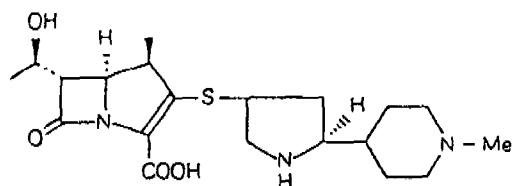
2)



Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 49-1) käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (3,86 g, 6,5 mmol), (2S,4S)-4-merkapt-2-(N-metyylipiperidin-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli-

11)pyrrolidiinivetykloridia (2,88 g, 6,9 mmol, viite-esimerkin 38 yhdiste) ja N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (2,61 ml, 15 mmol), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(N-metyylipiperidin-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (3,74 g, saanto: 79,5 %). Tämän yhdisteen eri spektritulokset vastasivat esimerkissä 49-1) saadun yhdisteen tuloksia.

3)



15 Liuokseen, jonka muodosti yhdiste, joka oli saatu edellä esitetyllä reaktiolla (1,12 g, 1,55 mmol), tetrahydrofuraanissa (31 ml), lisättiin etanolia (5 ml), 0,25 M natrium-3-morfolinopropaanisulfonaattipuskuriliuosta (pH 7,0, 31 ml) ja 10-%:ista palladium-hiilikatalyyttiä (750 mg), ja seosta sekoitettiin vetyvirrassa huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Katalyytti suodatettiin reaktioseoksesta ja orgaaninen liuotin tislattiin pois alipaineessa, ja sen jälkeen vesipitoisen kerroksen liukenematon aine suodatettiin. Saatu suodos väkevöitiin 20 ml:ksi, ja jäännökselle suoritettiin käänteisfaasipylväskromatografointi (YMC-GEL™ ODS-AQ 120-S50, 20-%:inen metanolin vesiliuos). Haluttu fraktio väkevöitiin ja pakastuskuivattiin, jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (556 mg, saanto: 87,5 %).

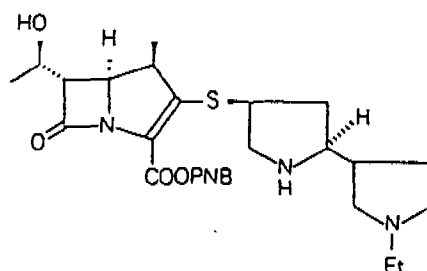
IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

30 NMR (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,29 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,2 - 1,82 (6H, m), 1,84 - 2,16 (2H, m), 2,53 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,7 - 3,12 (3H, m), 3,12 - 3,5 (4H, m), 3,9 (1H, m), 4,13 - 4,32 (2H, m)

Esimerkki 50

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N-etyylipyrrolidin-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylisäily

1)



Liuokseen, jonka muodosti p-nitrobentsyyli-(1R,5S,-6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (13,76 g, 23,1 mmol) asetonitriilissä (150 ml) ja jota pidettiin typpi-atmosfäärissä -20 °C:ssa, lisättiin N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (13,44 ml, 77,1 mmol) ja sen jälkeen (2S,4S)-2-(N-etyylipyrrolidin-3-yyli)-4-merkaptopyrrolidiinidivetykloridin (7,0 g, 25,7 mmol, viite-esimerkin 40 yhdiste) suspensiota N,N-dimetyyliformamidissa (40 ml). Sekoitettiin yön yli -20 °C:ssa, minkä jälkeen reaktioseos väkevöitiin tyhjössä. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin asetonitriilillä (30 ml) ja sen jälkeen isopropyylietetterillä (30 ml), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N-etyylipyrrolidin-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (10,1 g, saanto: 72 %) raakatuotekiteenä.

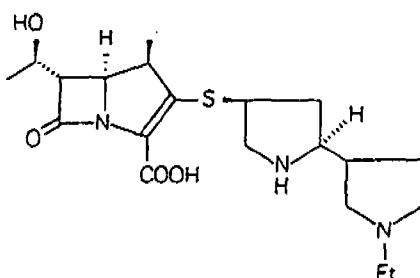
IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 2900, 2660, 1770, 1700, 1605, 1515

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,18 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,19 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,24 (3H, t, $J = 9$ Hz), 1,6 (2H, m), 1,8 - 2,3 (2H, m), 2,4 - 3,8 (12H, m), 4,0 (1H, m), 3,0 (1H, m), 5,15 (1H, m), 5,28 (1H, d, $J = 16$ Hz), 5,5 (1H, d, $J = 16$ Hz), 7,75 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,27 (2H, d, $J = 8$ Hz)

sp.: 216 °C (haj.)

2)

5



10 Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (10 g, 18,3 mmol) tetrahydrofuraanis-
 sa (500 ml), 0,5 M 3-morfolinopropaanisulfonihappopuskurissa (pH 7,0, 500 ml) ja etanolissa (150 ml), lisättiin
 10-%:ista palladium-hiilikatalyyttiä (10 g), ja seosta hydrattiin ilmakehän paineessa ja huoneenlämpötilassa 2
 15 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodosta väkevöitiin tyhjössä tetrahydrofuraanin ja etanolin poistamiseksi. Jäljelle jäänyt vesipitoinen liuos pestiin kloroformilla, ja pieni määrä liukenematonta ainetta poistettiin suodattamalla. Saatu vesipitoinen liuos väkevöitiin
 20 jälleen tyhjössä ja puhdistettiin pylväskromatografialla (HP-20SS, 250 ml, eluointi 30-%:isella vesipitoisella metanolilla), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (3,39 g, saanto: 45,2 %) kiteenä. Emäliuos puhdistettiin jälleen, jolloin saatiin toinen kide (1,94 g, saanto: 25,9 %).

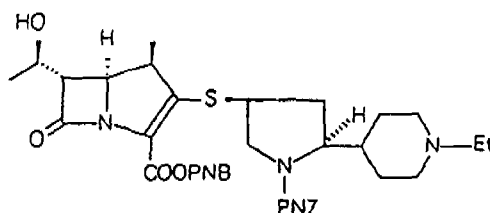
25 IR (KBr) cm^{-1} : 3220, 1745, 1675, 1580, 1540, 1390

30 NMR (DMSO- d_6) δ : 1,18 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,19 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,24 (3H, t, $J = 9$ Hz), 1,2 - 1,8 (2H, m), 2,2 - 3,0 (6H, m), 2,2 - 3,0 (6H, m), 3,0 - 3,2 (2H, m), 3,4 - 4,2 (10H, m)

UV λ_{max} (0,1 M 3-morfolinopropaanisulfonihappopuskuri, pH 7,0): 299 nm (epsilon = 6840)

Esimerkki 51

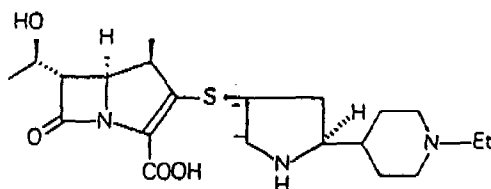
(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N-etyylipiperidin-4-yyli)-pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
1)



Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 49-1) käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (595 mg, 1,0 mmol), (2S,4S)-2-(N-etyylipiperidin-4-yyli)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinivetykloridia (463 mg, 1,08 mmol, syntetisoitu samalla menetelmällä kuin viite-esimerkissä 37), N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (0,4 ml, 2,3 mmol) ja asetonitriliä (28 ml), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N-etyylipiperidin-4-yyli)-(N-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (479 mg, saanto: 64,9 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1345

2)



Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 49-3) käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (460 mg, 0,62 mmol), tetrahydrofuraania (12 ml), etanolia (2 ml), 0,25 M natrium-3-morfolinopropaanisulfonaattipuskuriliuos-

ta (pH 7,0, 12 ml) ja 10-%:ista palladium-hiilikatalyyttiä (300 mg), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (189 mg, saanto: 72,3 %).

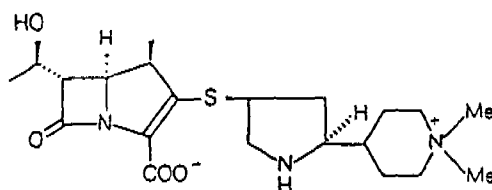
IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

5

Esimerkki 52

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N,N-dimetyyli-4-piperidinio)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti

10



15

Liuokseen, jonka muodosti p-nitrobentsyyli-(1R,5S,-6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(N-metyylipiperidin-4-yyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (1,0 g, 1,38 mmol, esimerkin 49-1) yhdiste) asetonissa (25 ml), lisättiin metyylijodidia (0,86 ml, 13,8 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 15 tuntia ja orgaaninen liuotin tislattiin alipaineessa.

20

Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 49-3) käyttäen saatua jäännöstä, tetrahydrofuraania (20 ml), etanolia (20 ml), 0,25 M natrium-3-morfolinopropaanisulfonaattipuskuriliuosta (pH 7,0, 31 ml) ja 10-%:ista palladium-hiilikatalyyttiä (750 mg), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (402 mg, saanto: 69,3 %).

25

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

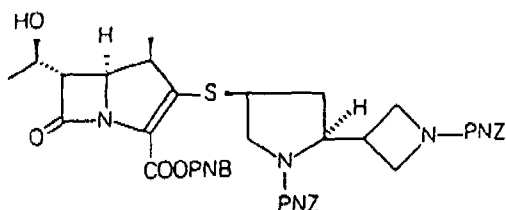
30

NMR (D_2O) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,29 (3H, d, $J = 6$ Hz), 1,2 - 1,5 (2H, m), 1,63 - 2,15 (6H, m), 2,54 (1H, m), 3,08 (3H, s), 3,15 (3H, s), 2,84 - 3,6 (7H, m), 3,78 (1H, m), 4,13 - 4,33 (2H, m)

Esimerkki 53

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(atsetidin-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

1)

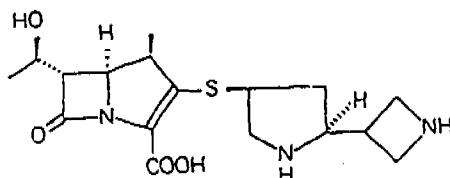


Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 1 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (83 mg, 0,14 mmol) ja (2S,4S)-4-merkaptio-N-(p-nitrobentsyylioksisikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksisikarbonyyli)atsetidin-3-yyli]pyrrolidiinia (73 mg, 0,14 mmol, viite-esimerkin 41 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksisikarbonyyli)atsetidin-3-yyli]pyrrolidin-4-yyli]tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (86,8 mg, saanto: 72,2 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1600, 1520, 1340

NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,35 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,72 (1H, m), 2,32 - 2,72 (2H, m), 2,95 - 3,50 (4H, m), 5,10 - 5,34 (5H, m), 5,53 (1H, d, $J = 15$ Hz), 7,51 (4H, d, $J = 9$ Hz), 7,66 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,22 (6H, d, $J = 9$ Hz)

2)



Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 1-2) käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (86,8 mg, 0,10 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (14,4 mg, saanto: 38,8 %).

5 IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1600, 1390

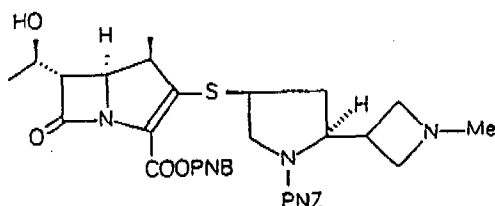
NMR (D_2O) δ : 1,18 (3H, d, $J = 8$ Hz), 1,27 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,48 (1H, m), 2,88 (1H, dd, $J = 14,4$ Hz), 3,03 - 3,30 (3H, m), 3,32 - 3,57 (3H, m), 3,76 (1H, m), 3,95 (2H, m), 4,20 (4H, m)

10

Esimerkki 54

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(N-metyyliatsetidin-3-yyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
1)

15

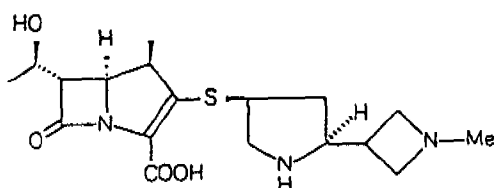


20

Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 49-1) käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (300 mg, 0,50 mmol) ja (2S,4S)-4-merkaptto-2-(N-metyyliatsetidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinivetykloridia (195 mg, 0,50 mmol, viite-esimerkin 42 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(N-metyyliatsetidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (280 mg, saanto: 80 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1350

2)



35

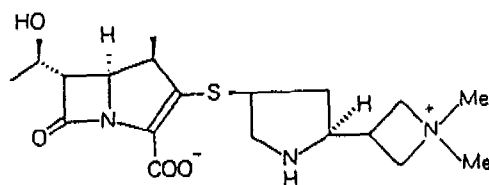
Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 49-2) käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (140 mg, 0,20 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (42 mg, saanto: 55 %).

5 IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

Esimerkki 55

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N,N-dimetyyli-3-atsetidinio)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti

10



15

Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 52 käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(N-metyyliatsetidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (140 mg, 0,20 mmol, esimerkin 54-1) yhdiste), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (32 mg, saanto: 40,6 %).

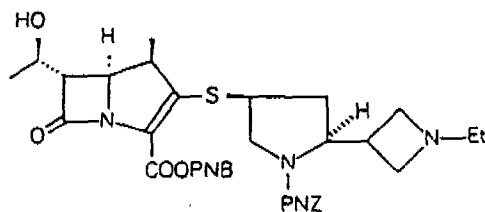
20

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

Esimerkki 56

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N-etyyliatsetidin-3-yyli)-pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

1)



25

30

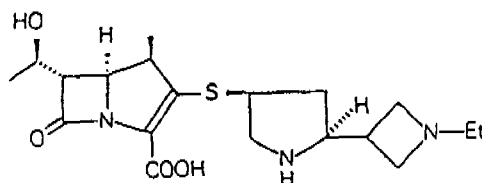
35

Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 49-1) käyttäen p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-

[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (168 mg, 0,28 mmol) ja (2S,4S)-2-(N-etyyliatsetidin-3-yyli)-4-merkapt-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinivetykloridia (113 mg, 0,28 mmol, viite-esimerkin 43 yhdiste), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N-etyyliatsetidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (130 mg, saanto: 65 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1350

2)



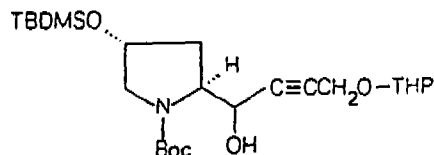
Meneteltiin samoin kuin esimerkissä 49-3) käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (130 mg, 0,18 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (38 mg, saanto: 52,4 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

Viite-esimerkki 34

(2S,4S)-4-asetyylitio-N-allyylioksidikarbonyyli-2-(N-allyylioksidikarbonyylipyrrolidin-2-yyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A

1)



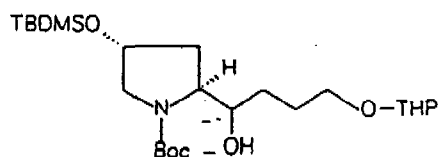
Liuokseen, jonka muodosti propargyyli-2-tetrahydro-pyranyylieetteri (15,2 g, 109 mmol) tetrahydrofuraanissa (165 ml), lisättiin 1,6 N n-butyylilitiumia heksaanissa (68,1 ml, 109 mmol) typpivirrassa ja jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin jäähdyttäen jäällä 1 tunti. Seos

jäähdytettiin -78°C :seen ja lisättiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-formyyli-pyrrolidiinin (31,7 g, 90,3 mmol) liuokseen tetrahydrofuraanissa (150 ml), joka oli saatu viite-esimerkissä 1-3),
 5 typpivirrassa -78°C :ssa, ja seosta sekoitettiin 1 tunti samassa lämpötilassa. Kun reaktioseoksen lämpötila oli nostettu -20°C :seen ja sitä oli sekoitettu samassa lämpötilassa 1,5 tuntia, siihen lisättiin kylläistä ammoniumkloridin vesiliuosta (150 ml) ja sekoitettiin. Siihen li-
 10 sätettiin etyyliasetaattia ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväs-kromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani:etyyliasetaatti, 1:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-[1-hydroksi-4-(2-tetrahydropyranyylioksi)-2-butyynyli]pyrrolidiini (38,2 g, saanto: 90 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 2950, 1700, 1680, 1400

20 NMR (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,1 - 2,2 (8H, m), 3,34 (1H, m), 3,43 - 3,63 (2H, m), 3,83 (1H, m), 4,04 - 4,54 (5H, m), 4,80 (1H, leveä s)

2)

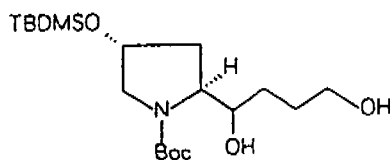


25 Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (17,5 g, 37,2 mmol) metanolissa (300 ml), lisättiin 10-%:ista palladium-hiilikatalyyttiä (7 g), ja seosta sekoitettiin vetyvirrassa huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Siihen lisättiin vielä 10-%:ista palla-
 30 dium-hiilikatalyyttiä (7 g), ja seosta sekoitettiin vetyvirrassa huoneenlämpötilassa 4 tuntia. Katalyytti suodattiin ja suodos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saa-

tiin (2S,4S)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-[1-hydroksi-4-(2-tetrahydropyranyylioksi)-butyyli]pyrrolidiini (14,8 g, saanto: 84 %).

3)

5

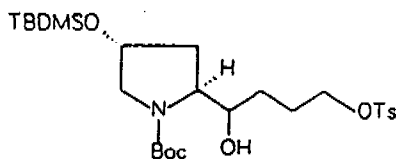


Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (19,0 g, 40,1 mmol) etanolissa (420 ml), lisättiin pyridinium-p-tolueenisulfonaattia (1,27 g, 4,75 mmol), ja seosta sekoitettiin 55 °C:ssa 1,5 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja siihen lisättiin etyyliasetaattia, pestiin peräkkäin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-[1,4-dihydroksibutyyl]pyrrolidiini (15,4 g, saanto: 99 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 2950, 1670, 1400

NMR (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,3 - 2,1 (6H, m), 2,64 (2H, leveä s), 3,26 (1H, m), 3,4 - 3,8 (4H, m), 3,8 - 4,2 (1H, m), 4,32 (1H, m)

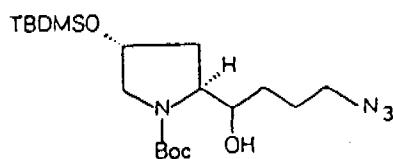
4)



Edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (2,42 g, 6,21 mmol) ja p-tolueenisulfonyylikloridi (1,20 g, 6,29 mmol) liuotettiin pyridiiniin ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti. Reaktioliuokseen lisättiin dietyylieetteriä ja sakka suodatettiin. Suodos pestiin peräkkäin vedellä, 10-%:isella sitruunahapolla, kylläisellä

natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heptaani:etyyliasetatti, 1:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(1-hydroksi-4-p-tolueenisulfonyylioksibutyryli)pyrrolidiini (2,08 g, saanto: 62 %).

5)

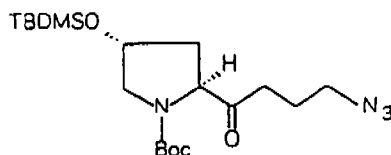


Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (2,08 g, 3,82 mmol) dimetyylisulfoksidissa (63 ml), lisättiin natriumatsidia (0,90 g, 14 mmol), ja seosta sekoitettiin 70 °C:ssa 3 tuntia. Siihen lisättiin etyyliasetattia, pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,4R)-2-(4-atsido-1-hydroksibutyryli)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-pyrrolidiini (1,42 g, saanto: 90 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 2100, 1700, 1680, 1410

NMR (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,5 - 2,1 (7H, m), 3,2 - 4,4 (7H, m)

6)



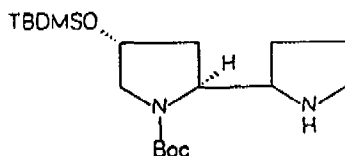
Liuokseen, jonka muodosti dimetyylisulfoksidi (0,724 ml, 10,5 mmol) metyleenikloridissa (13 ml), lisättiin tiptioksalidiksi (0,472 ml, 5,41 mmol) tyypivirrassa -78 °C:ssa, ja reaktioluosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 45 minuuttia. Seokseen lisättiin ti-

poittain atsidiyhdisteen (1,21 g, 2,92 mmol) liuos mety-
leenikloridissa (4 ml) -78 °C:ssa. Seosta sekoitettiin
samassa lämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen siihen
lisättiin trietyyliamiinia (2,44 ml, 17,5 mmol) ja seosta
sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 minuuttia. Seos pes-
tiin peräkkäin vedellä, laimealla vetykloridihapolla, kyl-
läisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kylmä-
isellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettö-
mällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa.
Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografoin-
ti (Wakogel™ C-300, heptaani:etyyliasetatti, 2:1), jol-
loin saatiin (2S,4R)-2-(4-atsidobutylyyli)-N-tert-butoksi-
karbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-pyrrolidiini
(1,02 g, saanto: 85 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 2100, 1700, 1400

NMR (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (9H, s),
1,7 - 2,2 (4H, m), 2,62 (2H, m), 3,34 (2H, m), 3,56 (2H,
m), 4,3 - 4,6 (2H, m)

7)

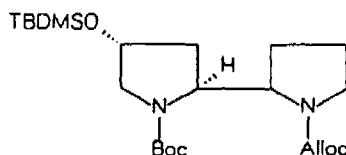


Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reak-
tiolla saatu yhdiste (2,34 g, 5,67 mmol) metanolissa (60
ml), lisättiin 10-%:ista palladium-hiilikatalyyttiä (236
mg), ja seosta sekoitettiin vetyvirrassa huoneenlämpöti-
lassa 1 tunti. Lisättiin 10-%:ista palladium-hiilikata-
lyyttiä (236 mg) ja suoritettiin hydraus huoneenlämpöti-
lassa 1 tunnin aikana, minkä jälkeen lisättiin vielä
10-%:ista palladium-hiilikatalyyttiä ja hydrattiin 2 tun-
tia. Katalyytti suodatettiin ja suodokseen lisättiin etik-
kahappoa (0,67 ml, 11,7 mmol) ja natriumsyaaniboorihydri-
diä (736 mg, 11,7 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä, ja
seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia.

Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin kloroformiin, pestiin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, kloroformi-metanoli, 97:3), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-(pyrrolidin-2-yyli)pyrrolidiini (883 mg, saanto: 42 %).

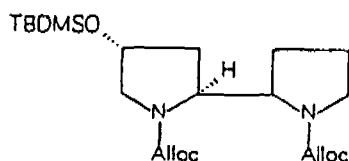
NMR (CDCl₃) δ: 0,08 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,47 ja 1,48 (yhteensä 9H, molemmat s), 1,5 - 1,8 (2H, m), 1,9 - 2,4 (4H, m), 3,1 - 4,2 (6H, m), 4,32 (1H, leveä s)

8)



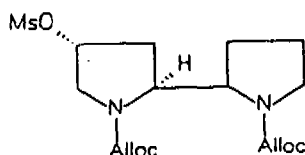
Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (883 mg, 2,38 mmol) pyridiinissä (4,5 ml), lisättiin allyyli-kloorikarbonaatin (0,47 ml, 4,43 mmol) liuos metyleenikloridissa (2,2 ml) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioliuokseen lisättiin etyyliasettaattia, pestiin peräkkäin vedellä, 10-%:isella sitruunahapolla, kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heptaani-etyyliasettaatti, 2:1), jolloin saatiin (2S,4R)-2-(N-allyylioksikarbonyyli-pyrrolidin-2-yyli)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-pyrrolidiini (718 mg, saanto: 66 %).

9)



- Liuokseen, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (912 mg, 2,00 mmol) ja 2,6-lutiidiini (0,47 ml, 4,1 mmol) metyleenikloridissa (16 ml), lisättiin tipoittain trimetyylisilyylitrifluorimetaanisul-
- 5 fonaattia (0,60 ml, 3,0 mmol), ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin metanolia (2,4 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 45 minuuttia, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alipaineessa. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (16 ml) ja
- 10 liuokseen lisättiin trietyyliamiinia (0,61 ml, 4,38 mmol) ja sen jälkeen allyylikloorikarbonaattia (0,426 ml, 4,02 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti, sen jälkeen huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioliuos pestiin peräkkäin laimealla vetykloridihapolla, kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™
- 15 C-300, heksaani-etyyliasetatti, 2:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(N-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli)-4-tert-butyylidimetyylisiloksyppyrrolidiinin diastereomeeri A (vähemmän polaarinen yhdiste; 330 mg, saanto: 38 %) ja diastereomeeri B (polaarinen yh-
- 20 diste; 242 mg, saanto: 28 %).
- Diastereomeeri A
- NMR (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,85 (9H, s), 1,88 (6H, m), 3,2 - 3,8 (5H, m), 4,13 (1H, m), 4,42 (1H, m), 4,59 (4H, m), 5,1 - 5,4 (4H, m), 5,8 - 6,1 (2H, m)
- 25 Diastereomeeri B
- NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,90 (6H, m), 3,2 - 3,7 (5H, m), 4,0 - 4,7 (2H, m), 4,58 (4H, m), 5,1 - 5,5 (4H, m), 5,8 - 6,1 (2H, m)
- 30

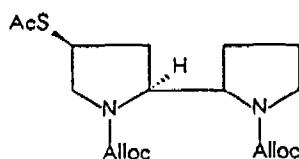
10)



5

Liuokseen, jonka muodosti edellä esitettyssä esimer-
 kissä saatu diastereomeeri A (330 mg, 0,752 mmol) tetra-
 hydrofuraanissa (4 ml), lisättiin 1 M tri-n-butyylammo-
 niumfluoridia tetrahydrofuraanissa (0,83 ml, 0,83 mmol)
 10 samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin samassa
 lämpötilassa 45 minuuttia. Reaktioliuokseen lisättiin
 etyyliasettaattia, pestiin peräkkäin kylläisellä natriumve-
 tykarbonaatin vesiliuoksella, vedellä, kylläisellä nat-
 riumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä mag-
 15 nesiumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös
 liuotettiin metyleenikloridiin (7 ml) ja liuokseen lisät-
 tiin trietyyliamiinia (0,44 ml, 3,0 mmol) ja sen jälkeen
 metaanisulfonyylikloridia (0,12 ml, 1,5 mmol) samalla
 jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin samassa lämpö-
 20 tilassa 1 tunti. Reaktioliuos pestiin kylläisellä natrium-
 vetykarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä
 magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jään-
 nökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi
 (Wakogel™ C-300, heksaani:etyyliasettaatti, 2:1), jolloin
 25 saatiin (2S,4R)-N-allyylioksi-karbonyyli-2-(N-allyylioksi-
 karbonyylipyrrolidin-2-yyli)-4-metaanisulfonyylioksi-pyrro-
 lidiinin diastereomeeri A (249 mg, saanto: 82 %).
 NMR (CDCl₃) δ: 1,89 (4H, m), 2,24 (2H, m), 3,04 (3H, s),
 3,36 (1H, m), 3,54 (2H, m), 3,9 - 4,4 (3H, m), 4,62 (4H,
 30 m), 5,2 - 5,5 (5H, m), 5,8 - 6,1 (2H, m)

11)



35

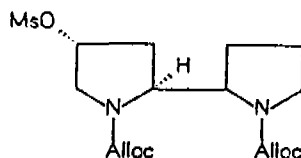
Liukseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu diastereomeeri A (249 mg, 0,619 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (2,7 ml), lisättiin kaliumtioase-taattia (141 mg, 1,24 mmol) ja natriumjodidia (92,9 mg, 0,619 mmol), ja seosta sekoitettiin 70 °C:ssa 4 tuntia. Jäähdytettiin, minkä jälkeen reaktioluokseen lisättiin etyyliasetaattia, pestiin vedellä ja kylläisellä natrium-kloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magne-siumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (WakogelTM C-300, heksaani:etyyliasetaatti, 2:1), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (186 mg, saanto: 79 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,84 (5H, m), 2,34 (3H, s), 2,46 (1H, m), 3,01 (1H, t, J = 10 Hz), 3,36 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,79 (1H, m), 4,23 (3H, m), 4,61 (4H, d, J = 6 Hz), 5,1 - 5,5 (4H, m), 5,8 - 6,1 (2H, m)

Viite-esimerkki 35

(2S,4S)-4-asetyyliitio-N-allyylioksikarbonyyli-2-(N-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli)pyrroli-diinin diastereomeeri B

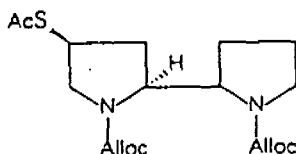
1)



Meneteltiin samoin kuin viite-esimerkissä 34-10) käyttäen (2S,4R)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(N-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli)-4-tert-butyylidimetyylisi-loksipyrrolidiinin diastereomeeriä B (242 mg, 0,552 mmol, viite-esimerkin 34-9) yhdiste), jolloin saatiin (2S,4R)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(N-allyylioksikarbonyylipyrro-lidin-2-yyli)-4-metaanisulfonyylioksipyrrolidiinindiaste-reomeeri B (172 mg, saanto: 78 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,5 - 2,5 (6H, m), 3,04 (3H, s), 3,2 - 4,6 (6H, m), 4,60 (4H, leveä s), 5,1 - 5,5 (5H, m), 5,8 - 6,1 (2H, m)

2)



5

Meneteltiin samoin kuin viite-esimerkissä 34-11) käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (172 mg, 0,428 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (133 mg, saanto: 81 %).

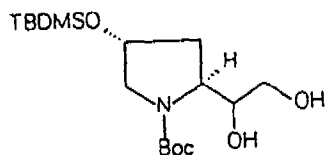
10 NMR (CDCl₃) δ: 1,64 (2H, m), 1,93 (3H, m), 2,34 (3H, s), 2,47 (1H, m), 3,0 - 3,8 (3H, m), 3,86 (1H, m), 4,0 - 4,5 (3H, m), 4,60 (4H, leveä s), 5,1 - 5,5 (4H, m), 5,8 - 6,1 (2H, m)

Viite-esimerkki 36

15 (2S,4S)-4-asetyyliitio-N-allyylioksikarbonyyli-2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-oksopiperatsin-3-yyli)-pyrrolidiini

1)

20



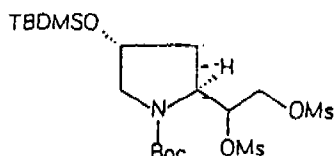
25 Seokseen, jonka muodostivat (2S,4R)-N-tert-butok-sikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-vinyylipyr-rolidiini (4,0 g, 13,2 mmol), asetoni (40 ml), vesi (40 ml) ja N-metyylimorfoliini-N-oksidi (2,5 g, 20 mmol), li-sättiin 4-%:ista osmiumtetraoksidin vesiliuosta (2,0 ml), ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Aseto-ni poistettiin alipaineessa, minkä jälkeen reaktioliuoksen pH säädettiin arvoon 2,0 6 N rikkihapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin ja väke-vöitiin, jolloin saatiin öljymäinen aine (4,35 g, saanto: 98 %), joka sisälsi (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(1,2-dihydroksietyyli)pyr-rolidiinin.

35

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,82 (9H, s), 1,40 (9H, s), 2,00 (2H, m), 3,28 (2H, m), 3,52 (2H, m), 3,98 (1H, m), 4,30 (2H, m)

2)

5

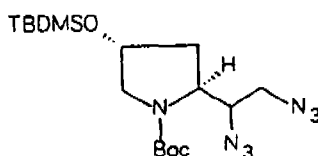


10 Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (8,7 g, 26,0 mmol) metyleenikloridissa (174 mg), lisättiin metaanisulfonyylikloridia (6,0 ml, 78 mmol) ja trietyyliamiinia (16,2 ml, 116 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin 1 tunti. Reaktioliuos pestiin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani:etyyliasettaatti, 1:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyyli-2-[1,2-di(metaanisulfonyylioksi)etyyli]pyrrolidiini (9,50 g, saanto: 74,5 %).

20 NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,84 (9H, s), 1,46 (9H, leveä s), 2,00 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,36 (2H, m), 4,10 (1H, m), 4,30 (1H, m), 4,36 (2H, m), 5,40 (1H, m)

25

3)



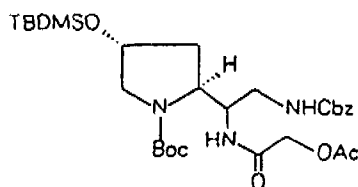
30

35 Seosta, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (9,50 g, 19,3 mmol), natriumatsidi (8,72 g, 134 mmol) ja dimetyylisulfoksidi (95 ml), sekoitettiin 100 °C:ssa 1,5 tuntia. Jäähdytettiin, minkä jälkeen reaktioseokseen lisättiin etyyliasettaattia, pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesi-

liuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani:etyyliasettaatti, 5:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(1,2-diatsidoetyyli)pyrrolidiini (4,54 g, saanto: 61 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,48 (9H, leveä s), 2,00 (2H, m), 3,10 - 3,90 (5H, m), 4,26 (1H, m), 4,40 (1H, m)

4)



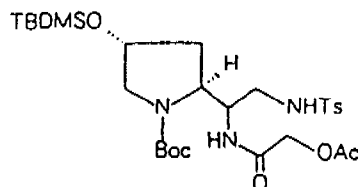
Seosta, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (720 mg, 1,87 mmol), 10-%:inen palladium-hiilikatalyytti (140 mg) ja metanoli (14 ml), sekoitettiin vetyvirrassa 2 tuntia. Katalyytti suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (14 ml) ja liuokseen lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(bentsyylioksikarbonyylitio)pyrimidiiniä samalla jäähdyttäen jäällä, sitten seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Siihen lisättiin asetoksiasetyylikloridia (0,32 ml, 2,99 mmol) ja trietyyliamiinia (0,52 ml, 3,74 mmol), ja seosta sekoitettiin 1 tunti. Reaktioliuos pestiin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani:etyyliasettaatti, 2:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-[1-(α-asetoksiasetamido)-2-(bentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli]pyrrolidiini (1,02 g, saanto: 9,6 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,86 (1H, m), 2,06 (1H, m), 2,20 (3H, s), 3,10 - 3,70 (4H, m), 3,80 (1H,

m), 4,16 (1H, m), 4,34 (1H, m), 4,46 ja 4,58 (2H, ABq, J = 16 Hz), 5,14 (2H, leveš s), 7,38 (5H, m)

5)

5

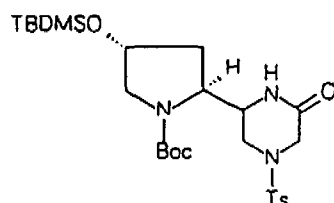


Seosta, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,41 g, 2,49 mmol), 10-%:inen palladium-hiilikatalyytti (280 mg) ja metanoli (28 ml), sekoitettiin vetyvirrassa huoneenlämpötilassa 6 tuntia. Katalyytti suodatettiin ja suodos väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä käsiteltiin p-tolueenisulfonyylikloridilla pyridiinissä huoneenlämpötilassa. 4 tunnin kuluttua pyridiinitislattiin pois alipaineessa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. Liuos pestiin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani:etyyliasetatti, 1:3), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-[1-(asetoksiasetamido)-2-(p-tolueenisulfonyyliamino)etyyli]-pyrrolidiini (984 mg, saanto: 67 %).

25 NMR (CDCl₃) δ: 0,08 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,76 (1H, m), 2,10 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,80 - 4,60 (9H, m), 5,70 (1H, leveă t, J = 4 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8 Hz)

6)

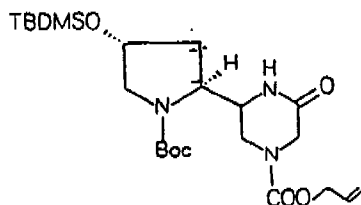
30



Liuosta, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktioli-
la saatu yhdiste (1,16 g, 1,97 mmol) metanolissa (22 ml),
käsiteltiin 2 N natriumhydroksidin vesiliuoksella (1,48
ml, 2,96 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä 15 minuuttia.
5 Reaktioliuos kaadettiin natriumkloridin vesiliuokseen,
uutettiin metyleenikloridilla, kuivattiin vedettömällä
magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Saadun jäännöksen
liuosta metyleenikloridissa (20 ml) käsiteltiin trietyyli-
amiinilla (0,33 ml, 2,36 mmol) ja metaanisulfonyyliklori-
10 dilla (0,18 ml, 2,36 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä 30
minuuttia. Reaktioliuos kaadettiin natriumvetykarbonaatin
vesiliuokseen, uutettiin metyleenikloridilla, kuivattiin
vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Saadun
jäännöksen liuokseen metyleenikloridissa (20 ml) lisättiin
15 DBU:ta (1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeniä) (0,35 ml,
2,36 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitet-
tiin huoneenlämpötilassa 1 tunti. Reaktioliuos pestiin
natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin vedet-
tömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännökselle
20 suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™
C-300, heksaani:etyyliasetatti, 1:2), jolloin saatiin
(2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyli-
siloksi-2-[1-(p-tolueenisulfonyyli)-5-okso-piperatsin-3-
yyli]pyrrolidiini (855 mg, saanto: 82 %).

25 NMR (CDCl₃) δ: 0,08 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (9H, s),
1,92 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,72 - 4,40 (9H, m), 7,40 (2H,
d, J = 8 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8 Hz)

7)



Edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä
35 (850 mg, 1,61 mmol) käsiteltiin natriummetallilla neste-

mäisessä ammoniakissa -78°C :ssa. Lisättiin natriummetallia, kunnes reaktioliuoksen sininen väri ei kadonnut, ja liuosta sekoitettiin 1 tunti. Reaktioseokseen lisättiin ammoniumkloridia ylimääräisen natriumin neutraloimiseksi.

- 5 Seoksen lämpötila nostettiin huoneenlämpötilaan typpivirrassa ja ammoniakki poistettiin. Jäännökseen lisättiin vettä, uutettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Saatu jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (15 ml), ja liuosta käsiteltiin trietyyliamiinilla (0,34 ml, 2,41 mmol) ja allyyli-
- 10 liklooriformaatilla (0,20 ml, 1,93 mmol) samalla jäähdyttään jäällä 1 tunnin ajan. Reaktioliuos pestiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin
- 15 silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani:etyyliasetaatti, 3:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-okso-piperatsin-3-yyli)pyrrolidiinin vähemmän polaarinen yhdiste (133 mg, saanto: 18 %)
- 20 ja polaarinen yhdiste (410 mg, saanto: 55 %).

Vähemmän polaarinen yhdiste

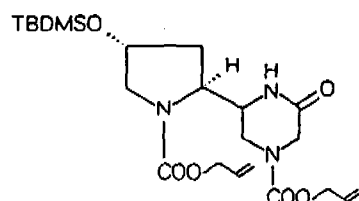
NMR (CDCl_3) δ : 0,08 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,80 (2H, m), 3,10 - 4,50 (9H, m), 4,64 (2H, m), 5,20 - 5,40 (2H, m), 5,80 - 6,04 (1H, m)

25 Polaarinen yhdiste

NMR (CDCl_3) δ : 0,08 (6H, s), 0,86 (9H, s), 2,00 (2H, m), 3,00 - 4,50 (9H, m), 4,64 (2H, m), 5,20 - 5,40 (2H, m), 5,80 - 6,04 (1H, m)

8)

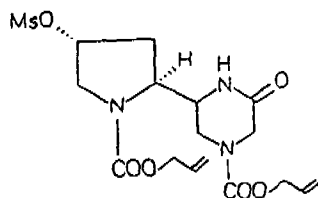
30



Edellä esitetyllä reaktiolla saatuun polaariseen yhdisteeseen (410 mg, 0,90 mmol) lisättiin metyleenikloridia (4,0 ml) ja trifluorietikkahappoa (4,0 ml), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Väkevöitiin alipaineessa, minkä jälkeen jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (8,0 ml) ja siihen lisättiin trietyyliamiinia (0,38 ml, 2,73 mmol) ja allyylikloorikarbonaattia (0,11 ml, 1,1 mmol), sitten seosta sekoitettiin 1 tunti. Reaktioliuos pestiin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin öljymäinen aine (417 mg, saanto: 105 %), joka sisälsi (2S,4R)-N-allyylioksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-okso-piperatsin-3-yyli)pyrrolidiinin.

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,80 (1H, m), 2,04 (1H, m), 3,10 - 4,40 (9H, m), 4,64 (4H, m), 5,20 - 5,40 (2H, m), 5,84 - 6,02 (2H, m)

9)

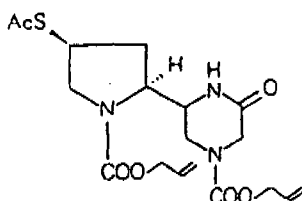


Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (417 mg, 0,94 mmol) tetrahydrofuraanissa (8,0 ml), lisättiin 1 N tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,94 ml, 0,94 mmol), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Reaktioliuos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (8,0 ml) ja liuokseen lisättiin metaanisulfonyylikloridia (0,15 ml, 1,89 mmol) ja trietyyliamiinia (0,39 ml, 2,83 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä, sitten seosta sekoitettiin 1 tunti. Reaktioliuos pestiin kylläisellä natriumve-

tykarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä mag-
nesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritet-
tiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300,
5- $\frac{1}{2}$:inen metanoli:etyyliasetatti), jolloin saatiin
5 (2S,4R)-N-allyylioksikarbonyyli-4-metaanisulfonyylioksi-
2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-oksopiperatsin-3-yyli)pyrro-
lidiini (234 mg, saanto: 61 %).

NMR (CDCl₃) δ : 1,78 (1H, m), 2,08 (1H, m), 2,52 (1H, m),
3,06 (3H, s), 3,20 - 4,20 (7H, m), 4,66 (4H, m), 5,20 -
10 5,34 (5H, m), 5,80 - 6,04 (2H, m)
10)

15



20

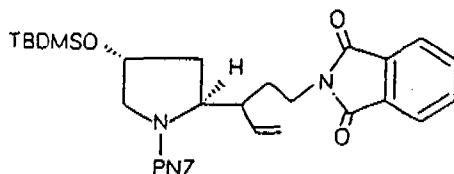
Seosta, jonka muodostivat edellä esitetyllä reak-
tiolla saatu yhdiste (234 mg, 0,58 mmol), kaliumtioetik-
kahappo (197 ml, 1,73 mmol) ja N,N-dimetyyliformamidi
(5,0 ml), sekoitettiin 70 °C:ssa 1 tunti. Jäähdytettiin,
minkä jälkeen reaktioliuos laimennettiin etyyliasetatilla,
25 pestiin kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella,
kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöi-
ttiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromato-
grafointi (Wakogel™ C-300, etyyliasetatti), jolloin saa-
tiin edellä ilmoitettu yhdiste (168 mg, saanto: 75 %).

NMR (CDCl₃) δ : 1,78 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,58 (1H, m),
3,28 (1H, m), 3,50 - 4,40 (8H, m), 4,64 (4H, m), 5,22 -
30 5,40 (4H, m), 5,92 (2H, m)

Viite-esimerkki 37

(2S,4S)-4-merkapto-2-(N-metyylipiperidin-4-yyli)-
N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin
trifluorietikkahapposuola

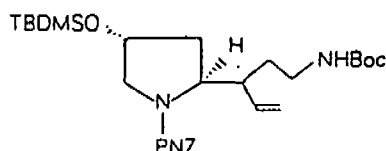
1)



Liuokseen, jonka muodosti 3-[(2S,4R)-N-tert-butok-
sikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-pyrrolidin-2-
yyli]-5-ftaali-imido-1-penteeni (25 g, 48,5 mmol), viite-
esimerkin 32-3 yhdiste) metyleenikloridissa (75 ml), li-
sättiin trifluorietikkahappoa (75 ml) samalla jäähdyttäen
jäällä ja sekoittaen. Seosta sekoitettiin samassa lämpö-
tilassa 2 tuntia, minkä jälkeen liuotin ja trifluorietik-
kahappo tislattiin pois alipaineessa. Jäännöksen liuokseen
tetrahydrofuraanissa (100 ml) lisättiin trietyyliamiinia
(90 ml) samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen, ja sii-
hen lisättiin tipoitain p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-
kloridin (10,5 g, 48,5 mmol) liuos tetrahydrofuraanissa
(20 ml). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa yksi
tunti, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alipaineessa
ja siihen lisättiin etyyliasetaattia (200 ml). Orgaaninen
kerros pestiin peräkkäin vedellä, 1 N vetykloridihapolla,
5-%:isella natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kyl-
läisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedet-
tömällä natriumsulfaatilla ja liuotin tislattiin pois ali-
paineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskro-
matografointi (Wakogel™ C-300, heptaani:etyyliasetaatti,
2:1), jolloin saatiin 3-[(2S,4R)-4-tert-butyylidimetyyli-
siloksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-2-
yyli]-5-ftaali-imido-1-penteeni (23,47 g, saanto: 81,5 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,82 (9H, s), 1,50 - 2,00 (4H, m), 2,70 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,50 - 3,78 (3H, m), 4,12 (1H, m), 4,32 (1H, m), 5,0 - 5,30 (4H, m), 5,60 (1H, m), 7,50 (2H, leveä d, J = 8 Hz), 7,68 - 7,90 (4H, m), 8,24 (2H, leveä d, J = 8 Hz)

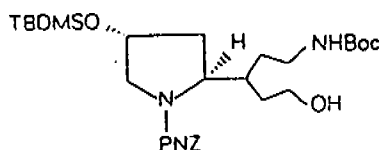
2)



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (23,47 g, 39,5 mmol) etanolissa (250 ml), lisättiin hydratsiinihydraattia (5,82 ml, 0,12 mol), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Liuotin tislattiin pois alipaineessa, sitten lisättiin etyyliasettaattia (200 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 8-%:isella vesipitoisella ammoniakilla ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin. Jäännöksen liuokseen tetrahydrofuraanissa (200 ml) lisättiin di-tert-butyylidikarbonaattia (8,72 g, 40 mmol) huoneenlämpötilassa, ja seosta sekoitettiin 2 tuntia. Liuotin tislattiin pois alipaineessa, ja jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heptaani:etyyliasettaatti, 2:1), jolloin saatiin 5-tert-butoksykarbonyyli-amino-3-[(2S,4R)-tert-butyylidimetyylisiloksi-N-(p-nitro-bentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-2-yyli]-1-penteeni (18,9 g, saanto: 85,0 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,03 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,3 - 1,6 (2H, m), 1,7 - 1,95 (2H, m), 2,8 - 3,4 (3H, m), 3,6 (1H, m), 4,13 (1H, m), 4,36 (1H, m), 4,98 - 4,35 (4H, m), 4,58 (1H, m), 7,55 (2H, d, J = 8 Hz), 8,25 (2H, d, J = 8 Hz)

3)



5

10

15

20

25

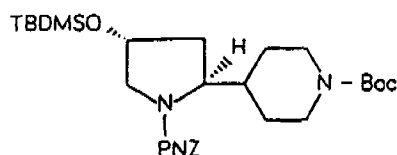
30

35

Liuokseen, jonka muodosti 9-borabisyklo[3.3.1]nonaani (6,14 g, 50,3 mmol) tetrahydrofuraanissa (100 ml), lisättiin edellä esitetyllä reaktiolla saadun yhdisteen (18,9 g, 33,5 mmol) liuos tetrahydrofuraanissa (100 ml) typpivirrassa huoneenlämpötilassa, ja seosta sekoitettiin 3,5 tuntia. Reaktioliuokseen lisättiin vettä (150 ml) ja natriumperboraattitetrahydraattia (31,0 g, 0,2 mol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Sen jälkeen reaktioliuosta uutettiin etyyliasetaatilla (200 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heptaani:etyyliasetaatti, 2:1), jolloin saatiin 5-tert-butoksykarbonyyliamino-3-[(2S,4R)-4-tert-butyylidi-metyylisiloksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-2-yyli]-1-pentanolia (14,13 g, saanto: 72,5 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,03 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,5 - 2,0 (6H, m), 2,35 (1H, m), 3,03 - 3,23 (2H, m), 3,39 (1H, m), 3,55 - 3,89 (3H, m), 4,17 (1H, m), 4,35 (1H, m), 4,70 (1H, leveä), 5,24 (2H, m), 7,52 (2H, leveä d, J = 8 Hz), 8,24 (2H, d, J = 8 Hz)

4)

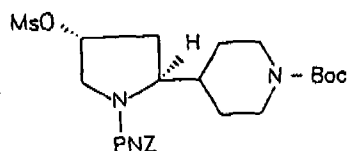


Liuokseen, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,56 g, 2,6 mmol) ja trietyyliamiini (0,37 ml, 2,6 mmol) tetrahydrofuraanissa (15 ml),

lisättiin tipoitain metaanisulfonyylikloridia (0,21 ml, 2,6 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti, liuotin tislattiin pois alipaineessa. Jäännöksen liuokseen metyleenikloridissa (10 ml) lisättiin trifluorietikkahappoa (3,5 ml) samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti. Liuottimen ja trifluorietikkahapon alipainehaihdutuksella saadun jäännöksen liuokseen tetrahydrofuraanissa (20 ml) lisättiin trietyyliamiinia (3 ml), ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioliuokseen lisättiin di-tert-butyylidikarbonaattia (599 mg, 2,7 mmol) huoneenlämpötilassa ja sekoittaen. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alipaineessa, ja lisättiin etyyliasetaattia. Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja liuotin tislattiin pois alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heptaani:etyyliasetaatti, 2:1), jolloin saatiin (2S,4R)-2-(N-tert-butoksikarbonyylipiperidin-4-yyli)-4-tertyyllidimetyylisiloksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini (1,05 g, saanto: 69,9 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,03 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,84 (9H, s), 0,96 - 1,30 (2H, m), 1,35 - 1,62 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,74 - 1,90 (2H, m), 2,14 (1H, m), 2,18 - 2,76 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,96 - 4,28 (3H, m), 3,34 (1H, m), 5,24 (2H, m), 7,52 (2H, d, J = 8 Hz), 8,23 (2H, d, J = 8 Hz)

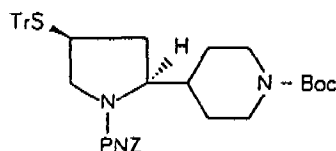
5)



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,0 g, 1,77 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin 1 M tetrabutyyliammoniumfluoridin tetrahydrofuraaniliuosta (2 ml, 2 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 40 minuuttia, ja siihen lisättiin kylläistä ammoniumkloridin vesiliuosta (5 ml). Sen jälkeen, kun siihen oli lisätty etyyliasetaattia (10 ml), orgaaninen kerros erotettiin, pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sen jälkeen liuotin tislattiin pois alipaineessa. Liuokseen, jonka muodostivat jäännös ja tri-etyyliamiini (0,25 ml, 1,78 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin tipoittain metaanisulfonyylikloridia (0,14 ml, 1,8 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen. Kun seosta oli sekoitettu samassa lämpötilassa 1 tunti, siihen lisättiin etyyliasetaattia (10 ml) ja vettä (10 ml). Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja liuotin tislattiin pois alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heptaani:etyyliasetaatti, 1:2), jolloin saatiin (2S,4R)-2-[N-(tert-butoksykarbonyyli)piperidin-4-yyli]-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrroldiini (852 mg, saanto: 91,3 %).

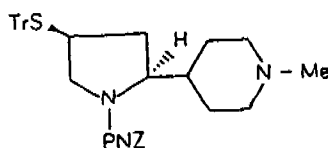
NMR (CDCl₃) δ: 1,0 - 1,3 (2H, m), 1,4 - 1,7 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,9 - 2,4 (3H, m), 1,45 - 1,76 (2H, m), 3,02 (3H, s), 3,45 (1H, m), 4,04 - 4,30 (4H, m), 5,14 - 5,36 (3H, m), 7,54 (2H, d, J = 8 Hz), 8,25 (2H, d, J = 8 Hz)

6)



Liuokseen, jonka muodosti trityylimerkaptani
 (4,21 g, mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (50 ml), lisät-
 tiin 60-%:ista natriumhydridiä (559 mg, 14 mmol) samalla
 jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen, ja seosta sekoitettiin
 5 samassa lämpötilassa 20 minuuttia. Reaktioliuokseen lisät-
 tiin tipoittain edellä esitetyllä reaktiolla saadun yhdis-
 teen (6,70 g, 12,7 mmol) liuos N,N-dimetyyliformamidissa
 (40 ml) samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen. Seos
 lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin 16
 10 tuntia, sen jälkeen reaktioliuokseen lisättiin etyyliase-
 taattia (100 ml) ja vettä (100 ml). Orgaaninen kerros pes-
 tiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin ve-
 siliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla,
 ja sen jälkeen liuotin tislattiin pois alipaineessa. Saa-
 15 dulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromato-
 grafointi (Wakogel™ C-300, heptaani:etyyliasetaatit, 2:1),
 jolloin saatiin (2S,4S)-2-[N-(tert-butoksykarbonyyli)pipe-
 ridin-4-yyli]-N-(p-nitrobentsyloksikarbonyyli)-4-(tri-
 etyyliitio)pyrrolidiini (7,34 g, saanto: 81,6 %).
 20 NMR (CDCl₃) δ: 0,85 - 1,7 (6H, m), 1,44 (9H, s), 2,04 (1H,
 m), 2,46 - 2,76 (4H, m), 2,94 (1H, m), 3,68 (1H, m), 4,0 -
 4,24 (2H, m), 5,0 - 5,28 (2H, m), 7,1 - 7,6 (17H, m), 8,27
 (2H, d, J = 8 Hz)

7)

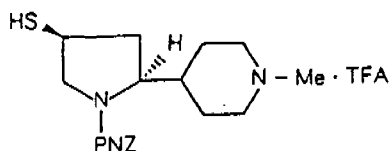


25
 Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reak-
 tiolla saatu yhdiste (1,41 g, 2 mmol) metyleenikloridissa
 (2 ml), lisättiin trifluorietikkahappoa (1,5 ml) samalla
 jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen. Kun seosta oli sekoitet-
 tu samassa lämpötilassa 1 tunti, liuotin tislattiin pois
 alipaineessa. Saatuun jäännökseen lisättiin etyyliasetaat-
 30 tia (10 ml) ja seos pestiin peräkkäin kylläisellä natrium-
 35

vetykarbonaatin vesiliuoksella ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja sen jälkeen liuotin tislattiin pois alipaineessa. Jäännöksen liuokseen asetonitriilissä (8 ml) lisättiin 37 % formaliinia (0,75 ml) huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisättiin etikkahappoa (0,8 ml) ja sitten siihen lisättiin vielä natriumsyaaniboorihydridiä (377 mg). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia, ja liuotin tislattiin pois alipaineessa. Jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia (10 ml), pestiin peräkkäin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja sen jälkeen liuotin tislattiin pois alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, metyleenikloridi:metanoli, 20:1), jolloin saatiin (2S,4S)-2-(N-metyylipiperidin-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-4-(trityylitio)pyrrolidiini (983 mg, saanto: 79,0 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,15 - 2,2 (11H, m), 2,28 (3H, s), 2,67 (1H, m), 2,87 - 3,0 (2H, m), 3,67 (1H, m), 5,0 - 5,24 (2H, m), 7,1 - 7,55 (17H, m), 8,28 (2H, d, J = 8 Hz)

8)



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (3,63 g, 5,8 mmol) metyleenikloridissa (10 ml), lisättiin trifluorietikkahappoa (10 ml) samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen, ja sen jälkeen siihen lisättiin trietyylisilaania (1,27 ml) tipoittain. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 45 minuuttia, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alipaineessa. Saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, metyleenikloridi:metanoli, 20:1 → 5:1),

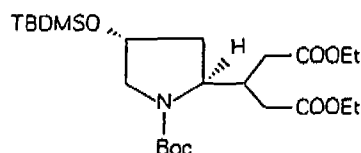
jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (2,30 g, saanto: 80,6 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,5 - 2,05 (6H, m), 2,25 - 2,88 (3H, m), 2,78 (3H, s), 2,98 (1H, m), 3,16 (1H, m), 3,52 - 3,72 (2H, m), 3,98 (1H, m), 4,14 (1H, m), 5,22 (2H, leveä s), 7,53 (2H, d, J = 8 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8 Hz)

Viite-esimerkki 38

(2S,4S)-4-merkaptto-2-(N-metyylipiperidin-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinivetykloridi

1)



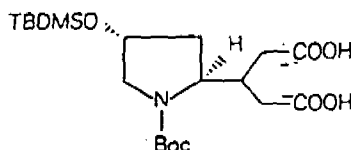
Natriummetalliin (6,90 g, 0,30 mmol) lisättiin asteittain absoluuttista etanolia (300 ml) natriumetoksidin valmistamiseksi, ja siihen lisättiin tipoittain dietyylimalonaatin (151,9 ml, 1,0 mol) liuosta etanolissa (500 ml) huoneenlämpötilassa. Siihen lisättiin edelleen samassa lämpötilassa (E)-3-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksyypyrrolidin-2-yyli]akryylihapon etyyliesterin (400 g, 1,0 mol, viite-esimerkin 1-4 yhdiste) liuosta etanolissa (1500 ml) ja sekoitettiin yön yli. Siihen lisättiin etikkahappoa (17,2 ml, 0,30 mol) samalla jäähdyttäen jäällä, minkä jälkeen reaktioseos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin trietyyli-2-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksyypyrrolidin-2-yyli]-1,1,3-propaanitrikarboksylaattia (558,3 g) raakatuoteöljynä.

Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste dimetyylisulfoksidissa (2,8 l), lisättiin litiumkloridia (42,2 g, 1,0 mol) ja vettä (35,9 ml, 2,0 mol), ja seosta sekoitettiin samalla kuumentaen 143 - 160 °C:n lämpötilassa 1 tunti (1 tunti kaasun kehity-

tymisen jälkeen). Reaktioliuos jäähdytettiin, sitten uutettiin etyyliasetaatilla ja pestiin natriumkloridin vesiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin dietyyli-
 5 3-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksipyrrolidin-2-yyli]glutaraattia (423,3 g) raaka-
 tuoteöljynä.

2)

10



15

20

25

30

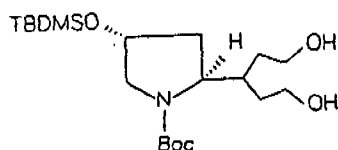
35

Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (447,8 g, 0,918 mol) metanolissa (82,2 l), lisättiin 2 N natriumhydroksidin vesiliuosta (1 000 ml, 2,0 mol) huoneenlämpötilassa samalla sekoittaen, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa ja siihen lisättiin etyyliasetaattia ja laimeaa vetykloridihappoa. Reaktioliuosta uutettiin etyyliasetaatilla ja pestiin laimealla vetykloridihapolla, minkä jälkeen orgaaninen kerros kuivattiin ja väkevöitiin alipaineessa. Saatuun öljyyn lisättiin isopropyylieetteriä (450 ml) / heptaania (60 ml), ja seosta sekoitettiin yön yli 5 °C:ssa. Saostunut kiteinen aine otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin
 3-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksipyrrolidin-2-yyli]glutaraattia (225,7 g, 56,9 %) ensimmäisinä kiteinä. Toiset kiteet otettiin myös talteen samalla tavalla kuin edellä mainittiin, jolloin saatiin yhdiste (18,9 g, 4,7 %) (yhteensä 244,6 g, kokonaissaanto: 61,7 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3600 - 3300, 2950, 2930, 2700 - 2400, 1730, 1680, 1650

NMR (CDCl_3) δ : 0,05 (6H, s), 0,85 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,96 - 2,00 (2H, m), 2,02 - 2,54 (4H, m), 3,20 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,93 (1H, m), 4,30 (1H, m)

3)



5

Edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (225,7 g, 0,523 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (3,3 l) ja siihen lisättiin tipoittain boraani-dimetyylisulfidikompleksia (128,9 ml, 1,36 mol) typpivirrassa samalla jäähdyttämällä. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia, minkä jälkeen siihen lisättiin vettä (200 ml) ja kylläistä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta (100 ml). Seosta uutettiin etyyliasetaatilla ja pestiin natriumkloridin vesiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin ja väkevöitiin alipaineessa, ja sen jälkeen saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 3,5 l, heptaani:etyyliasetaatti, 3:1), jolloin saatiin 3-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-pyrrolidin-2-yyli]-1,5-pentaanidionia (117,9 g, saanto: 55,9 %).

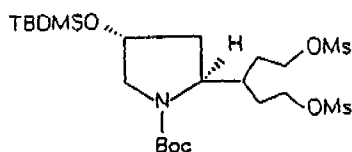
20

IR (KBr) cm^{-1} : 3700 - 3100, 2940, 2855, 1700, 1680

NMR (CDCl_3) δ : 0,04 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,45 (9H, s), 1,66 - 1,94 (2H, m), 2,38 (1H, m), 3,24 (1H, m), 3,40 - 3,82 (4H, m), 3,99 (1H, m), 4,09 (1H, m)

25

4)



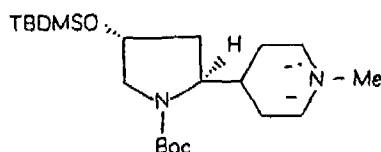
30

Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (251 g, 0,629 mol) tetrahydrofuraanissa (2 l), lisättiin tipoittain metaanisulfonyylikloridia (107 ml, 1,38 mol) ja trietyyliamiinia (192 ml, 1,38 mmol) samalla jäähdyttämällä jäällä, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioseos suodatet-

35

tiin, minkä jälkeen suodos ja pesuliuokset yhdistettiin ja seos väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin etyyliasettaattia (1 l) ja pestiin peräkkäin laimealla vetykloridihapolla (200 ml), kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (200 ml x 2) ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (200 ml). Reaktioliuos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-(1,5-dimetaanisulfonyylioksipent-3-yyli)pyrrolidiiniä (302 g, saanto: 86 %) raakatuotteena.

5)



15

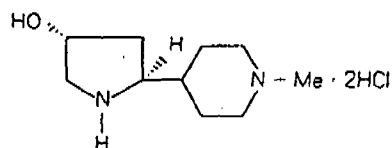
Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (302 g, 0,544 mol) metanolissa (700 ml), lisättiin 40-%:ista metyyliamiinin metanoliliuosta (400 ml) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja sen jälkeen saatuun jäännökseen lisättiin etyyliasettaattia (1 l) ja 2 N natriumhydroksidin vesiliuosta (200 ml). Orgaaninen kerros pestiin 5 N natriumhydroksidin vesiliuoksen (20 ml) ja kylläisen natriumkloridin vesiliuoksen (200 ml) seoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, kloroformi:metanoli, 50:1 → 1:5), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-(N-metyylipiperidin-4-yyli)pyrrolidiini (100 g, saanto: 46 %).

25

30

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (9H, s), 2,29 (3H, s), 2,76 - 3,00 (3H, m), 3,34 (1H, dd, J = 12,4 Hz), 3,50 (1H, m), 3,87 (1H, m), 4,30 (1H, m)

6)



5

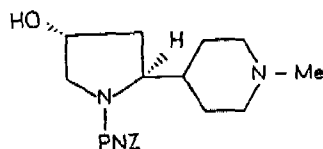
Edellä esitetyllä reaktiolla saatuun yhdisteeseen (100 g, 0,25 mol) lisättiin 3 N vetykloridia metanolissa huoneenlämpötilassa ja seosta sekoitettiin yön yli samassa lämpötilassa. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa, minkä jälkeen jäännökseen lisättiin etanolia (200 ml) ja sitten väkevöitiin alipaineessa. Meneteltiin samoin kolme kertaa, ja sakkoihin lisättiin etanolia (100 ml). Sakat otettiin talteen suodattamalla typpivirrassa, pestiin etanolilla ja sitten kuivattiin typpivirrassa, jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-2-(N-metyylipiperidin-4-yyli)pyrrolidiinidive-tykloridi (41 g, saanto: 63 %).

15

NMR (D₂O) δ: 1,38 - 1,74 (2H, m), 1,74 - 2,06 (4H, m), 2,17 (1H, m), 2,81 (3H, s), 2,88 - 3,08 (2H, m), 3,25 (1H, m), 3,36 - 3,68 (4H, m), 4,51 (1H, m)

20

7)



25

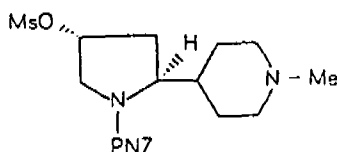
Edellä esitetyllä reaktiolla saatuun yhdisteeseen (36 g, 0,14 mol) lisättiin absoluuttista N,N-dimetyyli-formamidia (360 ml) ja trietyyliamiinia (65 ml, 0,462 mol) huoneenlämpötilassa ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 15 minuuttia. Siihen lisättiin 0 °C:ssa p-nitrobentsyylioksidikarbonyylikloridin (33,4 g, 0,155 mol) liuos N,N-dimetyyliformamidissa (850 ml), minkä jälkeen seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti. Siihen lisättiin p-nitrobentsyylioksidikarbonyylikloridia (3,3 g, 0,015 mol) ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia. Reaktioseos suodatettiin, minkä jälkeen suodos ja pesuliuokset yhdistet-

35

tiin ja seos väkevöitiin alipaineessa. Saatuun öljymäiseen aineeseen lisättiin etyyliasetaattia (100 ml) ja sen jälkeen uutettiin 3 N vetykloridihapolla (100 ml, 20 ml x 2). Kun vesipitoinen kerros oli pesty etyyliasetaatilla (100 ml), siihen lisättiin 5 N natriumhydroksidin vesiliuosta (250 ml) ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla (300 ml, 100 ml x 2). Orgaaninen kerros pestiin 5 N natriumhydroksidin vesiliuoksen (5 ml) ja kylläisen natriumkloridin vesiliuoksen (100 ml) seoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-2-(N-metyylipiperidin-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini (30,2 g, raakatuotteen saanto: 59 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,10 - 2,10 (11H, m), 2,14 (3H, s), 2,90 (2H, m), 3,41 (1H, m), 3,69 (1H, m), 4,08 (1H, m), 4,42 (1H, m), 5,24 (2H, m), 7,52 (2H, d, J = 8 Hz), 8,24 (2H, d, J = 8 Hz)

8)

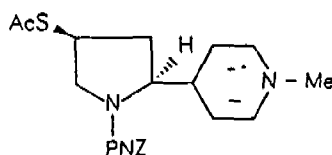


Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (16,85 g, 45,7 mmol) metyleenikloridissa (340 ml), lisättiin trietyyliamiinia (6,37 ml, 45,7 mmol) 0 °C:ssa, ja siihen lisättiin metaanisulfonyylikloridia (3,54 ml, 45,7 mmol) tipoittain 7 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia, ja siihen lisättiin metyleenikloridia (340 ml). Reaktioseos pestiin peräkkäin jään (150 ml) ja kylläisen natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen (150 ml) seoksella ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (200 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,4R)-4-metaanisulfonyyli-

oksi-2-(N-metyylipiperidin-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini (18,87 g, saanto: 92 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,22 - 1,72 (4H, m), 2,28 (3H, s), 2,82 - 3,00 (2H, m), 3,02 (3H, s), 3,51 (1H, m), 4,02 - 4,22 (2H, m), 4,01 - 4,22 (2H, m), 7,54 (2H, d, J = 8 Hz), 8,22 (2H, d, J = 8 Hz)

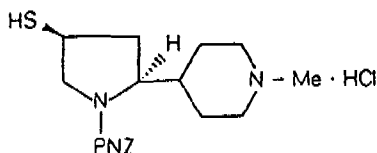
9)



Liuosta, jonka muodostivat edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (2,1 g, 4,7 mmol), kaliumtioasetaatti (700 mg, 6 mmol) ja natriumjodidi (785 mg, 5,2 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (20 ml), sekoitettiin typpivirrassa 60 °C:ssa 16 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasettaattia (50 ml) ja vettä (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Liuotin tislattiin pois alipaineessa. Saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, metyleenikloridi:metanoli, 1:5 → 1:20), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyli-2-(N-metyylipiperidin-4-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini (1,56 g, saanto: 77,3 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,2 - 2,2 (8H, m), 2,34 (6H, s), 2,66 (1H, m), 2,88 - 3,08 (3H, m), 3,78 (1H, m), 3,98 (1H, m), 4,26 (1H, m), 5,23 (2H, leveä s), 7,52 (2H, d, J = 8 Hz), 8,24 (2H, d, J = 8 Hz)

10)



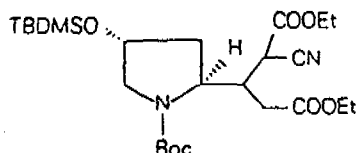
Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (3,03 g, 7,2 mmol) metanolissa (30 ml), lisättiin 1 N natriummetoksidin metanoliliuosta (3,6 ml, 3,6 mmol) ja seosta sekoitettiin typpivirrassa huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioliuokseen lisättiin 3 N vetykloridin metanoliliuosta (7 ml) samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen, minkä jälkeen liuotin tislattiin pois alipaineessa. Saadulle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, metyleenikloridi:metanoli, 20:1 → 5:1), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (2,76 g, saanto: 92,3 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,54 - 2,86 (9H, m), 2,78 (3H, s), 2,86 - 3,28 (2H, m), 3,44 - 3,68 (2H, m), 3,92 - 4,24 (2H, m), 5,23 (2H, leveä s), 7,54 (2H, d, J = 8 Hz), 8,27 (2H, d, J = 8 Hz)

Viite-esimerkki 39

(2S,4R)-4-hydroksi-2-(N-metyylipiperidin-4-yyli)-pyrrolidiinidivetykloridi

1)

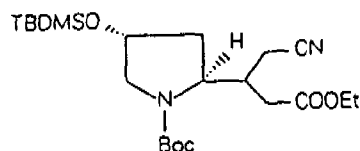


Suspensioon, jonka muodosti 60-%:inen natriumhydridi (10 g, 250 mmol) tetrahydrofuraanissa (700 ml), lisättiin etyyllisyaaniasetaattia (26,6 ml, 250 mmol) ja tetra-n-butyylammoniumbromidia (8,06 g, 25 mmol) typpivirrassa samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen, ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Reaktioliuokseen lisättiin tipoitain (E)-3-[(2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksy-pyrrolidin-2-yyli]akryylihappon etyyliesterin (100 g, 250 mmol, viite-esimerkin 1-4 yhdiste) liuos tetrahydrofuraanissa (300 ml) samalla jäähdyttäen ja sekoittaen 30 minuutin aikana. Reaktioliuosta

sekoitettiin 50 °C:ssa 20 tuntia, neutraloitiin etikka-
hapolla ja sen jälkeen kaadettiin etyyliasetaattiin (1 000
ml) ja vetykloridihapon vesiliuokseen (pH 6). Orgaaninen
kerros pestiin kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella,
5 kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten väke-
vöitiin alipaineessa, jolloin saatiin ruskea öljymäinen
aine (127,43 g, raakatuotteen saanto: 99,5 %), joka sisäl-
si dietyyli-3-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-
butyylidimetyyllisiloksyppyrrolidin-2-yyli]-2-syaanigluta-
10 raatin.

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,84 (9H, s), 1,48 (9H, s),
1,12 - 1,34 (6H, m), 1,70 - 2,12 (2H, m), 2,30 - 2,66 (2H,
m), 3,04 - 3,84 (4H, m), 4,02 - 4,38 (6H, m)

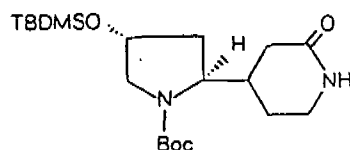
2)



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reak-
20 tiolla saatu yhdiste (127,14 g, 250 mmol) dimetyyllisulfok-
sidissa (700 ml), lisättiin natriumkloridia (14,6 g, 250
mmol) ja vettä (9 ml, 500 mmol) ja seosta sekoitettiin
144 °C:ssa 3 tuntia. Reaktioseos kaadettiin sekoitettuun
jääveden (700 ml) ja etyyliasetaatin (700 ml) liuokseen,
25 minkä jälkeen orgaaninen kerros pestiin peräkkäin vedel-
lä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivat-
tiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten väkevöi-
ttiin alipaineessa, jolloin saatiin ruskea öljymäinen aine
(101,2 g, raakatuotteen saanto: 92 %), joka sisälsi etyy-
30 li-3-[(2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidime-
tyyllisiloksyppyrrolidin-2-yyli]-4-syaanibutyraatin.

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,28 (3H, t, J =
7 Hz), 1,46 (9H, s), 1,64 - 2,08 (2H, m), 2,30 - 2,70 (4H,
m), 2,79 (1H, m), 3,20 (1H, m), 3,54 (1H, m), 4,18 (2H, q,
35 J = 7 Hz), 4,11 (1H, m), 4,34 (1H, leveä s)

3)



5

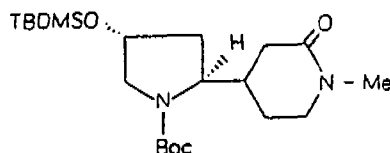
Liukseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (50 g) metanolissa (800 ml), lisättiin Raney-Ni:ä (noin 50 g) ja seosta sekoitettiin vetyvirrassa [304 kPa (3 atm)] huoneenlämpötilassa 22 tuntia. Katalyytti suodatettiin reaktioseoksesta ja suodos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin ruskea öljymäinen aine (42,3 g, raakatuotteen saanto: 93,5 %), joka sisälsi (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyli-siloksi-2-(2-piperidon-4-yyli)pyrrolidiinin.

10

15

NMR (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,45 (9H, s), 1,71 - 1,97 (4H, m), 2,21 - 2,47 (2H, m), 3,11 - 3,55 (5H, m), 3,99 (1H, m), 4,31 (1H, m), 5,91 (1H, leveä s)

4)



20

Liukseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (42,3 g) tetrahydrofuraanissa (400 ml), lisättiin 60-%:ista natriumhydridiä (4,5 g, 111 mmol) typpivirrassa samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen. Seosta sekoitettiin 20 minuuttia, sitten siihen lisättiin metyylijodidia (13,2 ml, 212 mmol) ja seosta sekoitettiin typpivirrassa huoneenlämpötilassa 18,5 tuntia. Reaktio-
liukseen lisättiin kylläistä ammoniumkloridin vesiliuosta samalla jäähdyttäen jäällä, minkä jälkeen seos kaadettiin sekoitettuun etyyliasetaatin (400 ml) ja veden (400 ml) liukseen. Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin kylläisellä natriumsulfiitin vesiliuoksella ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsul-

25

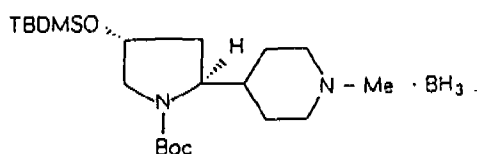
30

35

faatilla ja sen jälkeen väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin keltainen öljymäinen aine (39,3 g, raakatuotteen saanto: 89,8 %), joka sisälsi (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-(N-metyyli-2-piperidon-4-yyli)pyrrolidiinin.

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,62 - 2,08 (4H, m), 2,28 - 2,54 (2H, m), 2,94 (3H, s), 3,04 - 3,73 (5H, m), 4,02 (1H, m), 4,30 (1H, m)

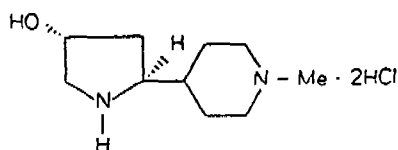
5)



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (5,98 g) tetrahydrofuraanissa (60 ml), lisättiin boraani-dimetyyllisulfidikompleksia (4,13 ml, 43,5 mmol) typpivirrassa samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen, ja seosta refluksoitiin typpivirrassa 2 tuntia. Reaktioliuokseen lisättiin metanolia (30 ml) samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen, minkä jälkeen seos väkevöitiin alipaineessa. Öljymäinen jäännös kaadettiin sekoitettuun etyyliasetatiin ja veden liuokseen ja orgaaninen kerros pestiin kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja sitten väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin keltainen öljymäinen aine (5,80 g, raakatuotteen saanto: 100,4 %), joka sisälsi (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-(N-metyyllipiperidin-4-yyli)pyrrolidiini-boraa-

nin.
NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,62 - 1,98 (6H, m), 2,56 ja 2,62 (3H, s), 2,82 - 3,23 (5H, m), 3,40 - 3,70 (2H, m), 4,00 (1H, m), 4,30 (1H, m)

6)



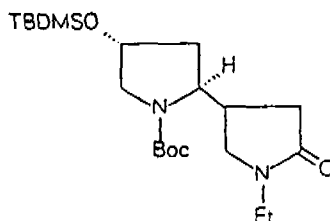
3 N vetykloridin metanoliliuokseen lisättiin edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (5,80 g), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin valkoisia kiteitä (3,85 g, raakatuotteen saanto: 102,7 %), jotka sisälsivät edellä ilmoitetun yhdisteen.

NMR (D_2O) δ : 1,38 - 1,74 (2H, m), 1,74 - 2,06 (4H, m), 2,14 (1H, m), 2,81 (3H, s), 2,88 - 3,08 (2H, m), 3,25 (1H, m), 3,36 - 3,68 (4H, m), 4,61 (1H, m)

Viite-esimerkki 40

(2S,4S)-2-(N-etyylipyrrolidin-3-yyli)-4-merkaptopyrrolidiinidivetykloridi

1)



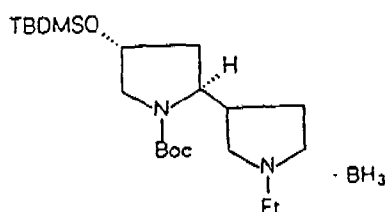
Liuokseen, jonka muodosti (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(2-pyrrolidon-4-yyli)pyrrolidiini (38,5 g, 0,1 mol, viite-esimerkin 1-6 yhdiste) tetrahydrofuraanissa (200 ml), lisättiin 60-%:ista natriumhydridiä öljyssä (4,2 g, 0,1 mol) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin 1 tunti. Seokseen lisättiin etyylijodidia (8 ml, 0,1 mol) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli, minkä jälkeen reaktioseos väkevöitiin. Jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (500 ml) ja seos pestiin vedellä (200 ml) ja sen jälkeen kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella. Uute kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin silikageelikromatografialla (Wakogel™ C-300, kloroformi), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-

butyylidimetyylisiloksi-2-(N-etyyli-2-pyrrolidon-4-yyli)-pyrrolidiini (40,3 g, saanto: 97,7 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 2920, 1690, 1390, 1360, 1250

NMR (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,15 (3H, t, $J = 9$ Hz), 1,48 (9H, s), 1,8 - 2,1 (2H, m), 2,2 - 2,6 (2H, m), 3,1 - 3,5 (6H, m), 3,6 (1H, m), 4,12 (1H, m), 4,35 (1H, m)

2)

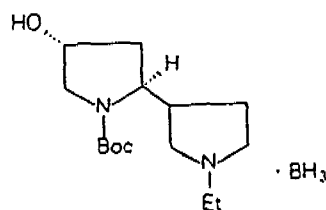


Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (40 g, 96,9 mmol) tetrahydrofuraanissa (200 ml), lisättiin boraani-dimetyylisulfidikompleksia (23,01 ml, 242 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta refluksoitiin 30 minuuttia. Reaktioseos jäähdytettiin, minkä jälkeen siihen lisättiin metanolia (100 ml) ja sitten sekoitettiin 10 minuuttia huoneenlämpötilassa. Liuotin poistettiin tyhjössä, minkä jälkeen jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (500 ml) ja uute pestiin kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (200 ml x 2). Uute kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(N-etyylipyrrolidin-3-yyli)pyrrolidiini-boraanikompleksi (35,9 g, saanto: 89,7 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 2920, 2370, 1690, 1460, 1390

NMR (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,15 (3H, t, $J = 9$ Hz), 1,48 (9H, s), 1,8 - 2,1 (2H, m), 2,5 - 3,0 (4H, m), 3,2 (2H, m), 3,49 (1H, m), 4,1 (1H, m), 4,32 (1H, m)

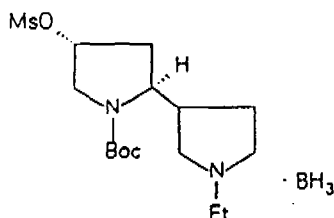
3)



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (35,8 g, 86,8 mmol) tetrahydrofuraanissa (200 ml), lisättiin 1 M tetrabutyyliammoniumfluoridia tetrahydrofuraanissa (91,1 ml) samalla jäähdyttäen
 5 jäällä, ja seosta sekoitettiin 1 tunti huoneenlämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaattia (500 ml) ja orgaaninen kerros pestiin vedellä (200 ml) ja sen jälkeen kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (100 ml). Liuotin kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin
 10 tiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (Wakogel™ C-300, 5-8:inen metanoli kloroformissa), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-2-(N-etyylipyrrolidin-3-yyli)-4-hydroksipyrrolidiini-boraanikompleksi (44,1 g).

15 IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 2970, 2370, 1690, 1460, 1390, 1250
 NMR (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, $J = 9$ Hz), 1,48 (9H, s), 1,8 - 2,3 (2H, m), 2,7 - 3,0 (6H, m), 3,2 - 3,3 (2H, m), 3,6 (1H, m), 4,2 (1H, m), 4,5 (1H, m)

4)



20
 25
 30
 35
 Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (44 g, 86,8 mmol) metyleenikloridissa (300 ml) lisättiin trietyyliamiinia (13,3 ml, 95,5 mmol) ja metaanisulfonyylikloridia (7,4 ml, 95,5 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin 1 tunti samassa lämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin metyleenikloridia (200 ml) ja orgaaninen kerros pestiin vedellä (200 ml) ja sen jälkeen kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (100 ml). Liuotin kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-bu-

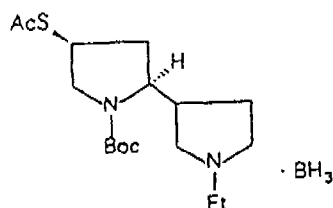
toksikarbonyyli-2-(N-etyylipyrrolidin-3-yyli)-4-metaani-sulfonyylioksi-pyrrolidiini-boraanikompleksi (30,39 g, saanto: 80,6 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 2970, 2360, 1690, 1450, 1390, 1360

5 NMR (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, t, $J = 9$ Hz), 1,48 (9H, s), 1,8 - 2,3 (2H, m), 2,3 - 3,0 (8H, m), 3,06 (3H, s), 3,25 (2H, m), 3,4 (1H, m), 4,2 (1H, m), 5,24 (1H, m)

5)

10



15

Suspensioon, jonka muodosti vedetön kaliumkarbonaatti (11,6 g, 84 mmol) N,N-dimetyyli-formamidissa (300 ml), lisättiin tioetikkahappoa (6,0 ml, 84 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia typpi-atmosfäärissä. Seokseen lisättiin natriumjodidia (11,5 g, 77 mmol) ja edellä esitetyllä reaktiolla saadun yhdisteen (30 g, 70 mmol) liuosta N,N-dimetyyli-formamidissa (100 ml) ja seosta sekoitettiin yön yli 60 - 70 °C:ssa. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaattia (1 l) ja seos pestiin vedellä (500 ml x 3) ja sen jälkeen kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (100 ml x 2). Uute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjiössä. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (Wakogel™ C-300, kloroformi), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyylitio-N-tert-butoksikarbonyyli-2-(N-etyylipyrrolidin-3-yyli)pyrrolidiini-boraanikompleksi (17,3 g, saanto: 59,6 %).

20

25

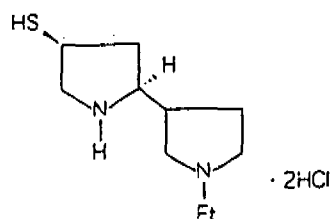
30

IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 2970, 2360, 1700, 1690, 1390, 1360

35

NMR (CDCl_3) δ : 1,3 (3H, t, $J = 9$ Hz), 1,48 (9H, s), 1,8 - 2,3 (2H, m), 2,5 (2H, m), 2,6 - 3,1 (6H, m), 3,2 (2H, m), 3,8 (1H, m), 4,1 (2H, m)

6)



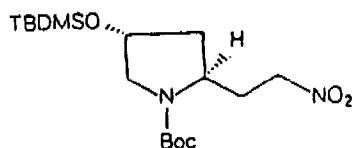
5

Edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (17 g, 41 mmol) liuotettiin 1,18 N vetykloridihappoon metanolissa (104 ml) ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti ja sen jälkeen 60 - 70 °C:ssa 4 tuntia. Ylimääräinen vetykloridihappo-metanoli poistettiin tyhjässä ja jäännökseen lisättiin etanolia (30 ml). Saatu kide otettiin talteen suodattamalla, pestiin kylmällä etanolilla ja kuivatettiin, jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (7,1 g, saanto: 63,6 %). Emäliuos väkevöitiin, jolloin saatiin toinen kide (2,8 g, saanto: 25,1 %).

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 2930, 2690, 1450, 1410, 1115
 NMR (DMSO- d_6) δ : 1,23 (3H, t, $J = 9$ Hz), 1,6 (1H, m), 1,8 - 2,4 (2H, m), 2,52 (1H, m), 2,95 (1H, m), 2,15 (4H, m), 2,2 - 2,7 (7H, m)
 sp.: 178 °C

Viite-esimerkki 41

(2S,4S)-2-(atsetidin-3-yyli)-4-merkaptto-N-(p-nitro-bentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini
 1)



30

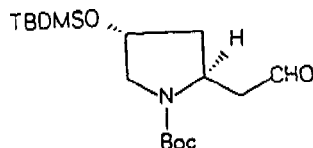
Liuokseen, jonka muodosti (2S,4R)-N-tert-butoksi-karbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-(2-nitrovinyyli)pyrrolidiini (7,02 g, 18,8 mmol, viite-esimerkin 31-2 yhdiste) kloroformissa (80 ml), lisättiin silikageeliä (WakogelTM C-300, 10 g) ja isopropanolia (10 ml). Tähän

35

liuokseen lisättiin natriumboorihydridiä (3,40 g, 90 mmol) 0 °C:ssa. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia, sitten jäähdytettiin jäähauteessa, siihen lisättiin vettä (30 ml) ja 3 N vetykloridihappoa pH:n säätämiseksi arvoon 4, sitten pH säädettiin arvoon 10 3 N natriumhydroksidilla. Seos suodatettiin, sitten uutettiin kloroformilla (200 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin kyläisellä ammoniumkloridin vesiliuoksella, kyläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kyläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani:etyyliasetatti, 8:1 → 6:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(2-nitroetyyli)pyrrolidiini (4,68 g, saanto: 67 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,84 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,64 (1H, m), 2,04 (1H, m), 2,14 - 2,44 (2H, m), 3,20 - 3,60 (2H, m), 4,04 (1H, m), 4,32 (1H, m), 4,48 (2H, m)

2)

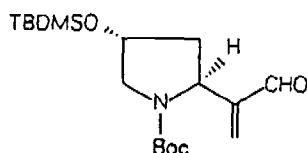


60-%:iseen natriumhydridiin (2,56 g, 64 mmol) lisättiin tert-butyylialkoholia (50 ml) typpivirrassa huoneenlämpötilassa ja seosta sekoitettiin 20 minuuttia. Tähän seokseen lisättiin huoneenlämpötilassa (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(2-nitroetyyli)pyrrolidiinin (11,8 g, 32 mmol) liuosta tert-butyylialkoholissa (30 ml). Sekoitettiin 20 minuuttia, minkä jälkeen seos lisättiin heptaaniin (1 l), joka oli jäähdytetty etukäteen, jäähauteessa ja sekoitettiin edelleen 10 minuuttia 0 °C:ssa. Reaktioseokseen lisättiin kaliumpermanganaatin (5,06 g, 32 mmol) liuos vedessä (100 ml) ja

boorihapon (3,94 g, 64 mmol) liuos vedessä (50 ml), ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin natriumtiosulfaattipentahydraatin (15,88 g, 64 mmol) liuos vedessä (50 ml) ja 1 N rikkihappoa (64 ml). Sekoitettiin 10 minuuttia, minkä jälkeen reaktioseos suodatettiin celitellä ja pestiin heptaanilla (200 ml). Suodos ja pesuliuokset yhdistettiin ja orgaaninen kerros pestiin peräkkäin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (200 ml) ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (200 ml), kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Saadulle öljymäiselle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heptani:etyyliasetaatti, 5:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidime-tyylisiloksi-2-(formyylimetyyli)pyrrolidiini (7,0 g, saanto: 66 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,72 (1H, m), 2,15 (1H, m), 2,52 (1H, m), 2,90 (1H, m), 3,38 (2H, m), 4,33 (2H, m), 9,78 (1H, t, J = 2 Hz)

20 3)



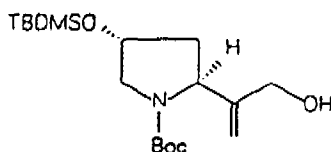
25 Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (2,92 g, 8,81 mmol) kuivassa metyleenikloridissa (30 ml), lisättiin N,N-dimetyylimetyleeniamoniumkloridia (1,65 g, 17,6 mmol) ja trietyyliamiinia (2,8 ml, 20 mmol) huoneenlämpötilassa ja reaktioseosta sekoitettiin yön yli samassa lämpötilassa. Lisättiin kloroformia (100 ml), minkä jälkeen seos pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksani:etyyliasetaatti, 3:1),

jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(1-formyylivinyyli)pyrrolidiini (2,54 g, saanto: 81 %).

5 NMR (CDCl₃) δ: 0,07 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,28 (4,5H, leveä s), 1,47 (4,5H, leveä s), 1,78 (1H, m), 2,22 (1H, m), 3,52 (2H, m), 4,32 (1H, m), 4,76 (1H, m), 6,06 (1H, leveä s), 6,28 (1H, leveä s), 9,62 (1H, s)

4)

10



15 Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (2,45 g, 6,9 mmol) metanolissa (10 ml), lisättiin ceriumtrikloridiheksahydraatin (2,50 g, 7,0 mmol) liuos metanolissa (10 ml). Seokseen lisättiin 0 °C:ssa natriumboorihydridiä (270 mg, 7,1 mmol) ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia huoneenlämpötilassa. Lisättiin vettä 815 ml) ja etyyliasetaattia (80 ml), minkä jälkeen

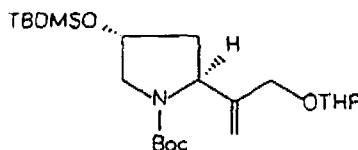
20 orgaaninen kerros pestiin peräkkäin laimealla vetykloridihapolla, vedellä, kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotteena (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-

25 [1-(hydroksimetyyli)vinyyli]pyrrolidiini (2,4 g, saanto: 97 %).

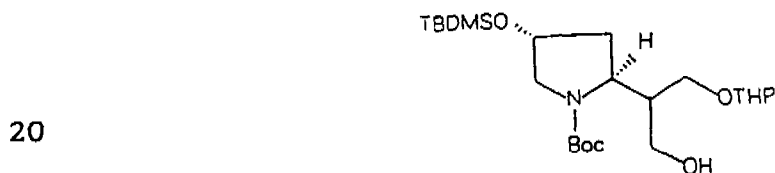
30 NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,42 (9H, s), 1,94 (1H, m), 2,08 (1H, m), 3,26 (2H, leveä s), 4,01 (2H, leveä s), 4,38 (1H, m), 4,51 (1H, m), 5,02 (1H, leveä s), 5,12 (1H, leveä s)

5)

35



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (4,09 g, 11,4 mmol) kuivassa metyleenikloridissa (40 ml), lisättiin 3,4-dihydropyraania (2,1 ml, 23 mmol) ja pyridinium-p-tolueenisulfonaattia (300 mg, 1,2 mmol) huoneenlämpötilassa. Sekoitettiin 6 tuntia samassa lämpötilassa, minkä jälkeen reaktioseos pestiin vedellä (20 ml x 2) ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (20 ml), kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotteena (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyyli-2-dimetyylisiloksi-2-[1-(tetrahydropyranyylioksime-tyyli)vinyyli]pyrrolidiini (4,7 g, saanto: 93 %).
 NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,41 (9H, s), 3,50 (3H, m), 3,74 - 4,54 (5H, m), 4,64 (1H, m), 5,01 (1H, leveä s), 5,10 (1H, leveä s)
 6)



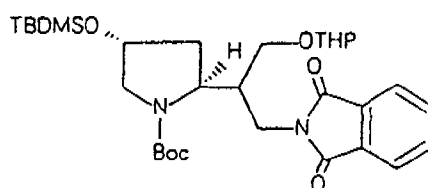
Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (550 mg, 1,25 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (5 ml), lisättiin 9-borabisyklo[3.3.1]nonaanin (340 mg, 1,4 mmol) liuos kuivassa tetrahydrofuraanissa (5 ml) huoneenlämpötilassa, ja seosta sekoitettiin yön yli samassa lämpötilassa. Tähän liuokseen lisättiin natriumperboraattitetrahydraattia (770 mg, 5 mmol) ja vettä (5 ml) samalla jäähdyttäen jäällä, ja seosta sekoitettiin 7 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaattia (100 ml), sitten seos pestiin vedellä (50 ml) ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella (20 ml), kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Saadulle öljymäiselle jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wa-

kogel™ C-300, heksaani:etyyliasetatti, 3:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-[2-hydroksi-1-(tetrahydropyranyylioksime-

5 NMR (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,86 (9H, s), 4,34 (1H, m), 4,58 (1H, m)

7)

10



15

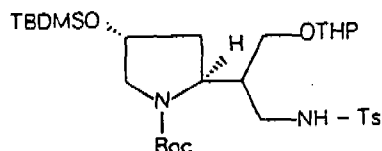
Meneteltiin samoin kuin viite-esimerkissä 32-3) käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä, jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-[2-ftaali-imido-1-(tetrahydropyranyylioksime-

20

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,20 - 1,70 (15H, m), 1,94 - 2,15 (2H, m), 4,36 (1H, m), 4,48 (1H, m), 7,72 (2H, m), 7,84 (2H, m)

8)

25



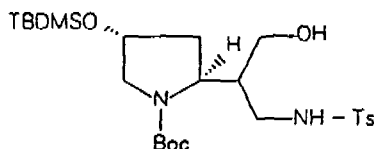
30

Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,94 g, 3,3 mmol) etanolissa (20 ml), lisättiin hydratsiinimonohydraattia (0,48 ml, 9,9 mmol) ja reaktioseosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Saatu seos väkevöitiin alipaineessa ja jäännöstä uutettiin etyyliasetatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 2 N vesipitoisella ammoniakilla (3 x) ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipai-

35

- neessa. Jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin (25 ml) ja saatuun liuokseen lisättiin trietyyliamiinia (0,58 ml, 4,17 mmol) ja p-tolueenisulfonyyli-4-tert-butyyliidime-
- 5 tuntia samassa lämpötilassa ja uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (WakogelTM C-300, hek-
- 10 saani:etyyliasetaatte, 6:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyyliidime-tyylisiloksi-2-[1-(tetrahydropyranyylioksimetyyli)-2-(p-tolueenisulfonyyliamino)etyyli]pyrrolidiini (1,38 g, saanto: 68,1 %).
- 15 NMR (CDCl₃) δ: 0,03 (6H, s), 0,85 (9H, s), 1,38 - 1,98 (17H, m), 2,43 (3H, m), 4,27 (1H, m), 4,42 - 4,62 (1H, m), 7,30 (2H, leveä d, J = 8 Hz), 7,76 (2H, leveä d, J = 8 Hz)
- 9)

20



25

30

Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (1,38 g, 2,25 mmol) metanolissa (40 ml), lisättiin pyridinium-p-tolueenisulfonaattia (60 mg, 0,24 mmol) ja reaktioseosta sekoitettiin 4,5 tuntia 45 - 50 °C:ssa. Saatu seos väkevöitiin alipaineessa ja jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (70 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja vä-

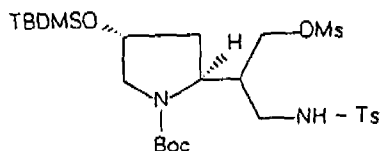
30 kevästi alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (WakogelTM C-300, hek-

saani:etyyliasetaatte, 3:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyyliidime-tyylisiloksi-2-[1-hyd-

roksimetyyli-2-(p-tolueenisulfonyyliamino)etyyli]pyrrolidiini (912 mg, saanto: 76,6 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,40 - 1,50 (9H, m), 1,75 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,44 (3H, m), 7,30 (2H, m), 7,76 (2H, m)

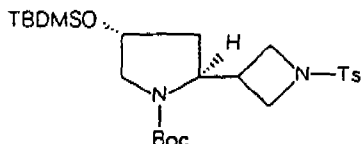
10)



Liukseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiset (912 mg, 1,73 mmol) tetrahydrofuraanissa (15 ml), lisättiin trietyyliamiinia (0,288 ml, 2,07 mmol) ja metaanisulfonyylikloridia (0,153 ml, 1,98 mmol) peräkkäin samalla jäähdyttäen jäällä ja seosta sekoitettiin 40 minuuttia samassa lämpötilassa. Reaktioseosta uutettiin etyyliasetaatilla (70 ml) ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-[1-(metaanisulfonylioksimetyyli)-2-(p-tolueenisulfonyyliamino)etyyli]pyrrolidiini (980 mg, saanto: 93,6 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,85 (9H, s), 1,36 - 1,46 (9H, m), 1,80 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,44 (3H, m), 2,90 - 3,20 (6H, m), 3,60 (1H, m), 4,08 - 4,35 (4H, m), 7,30 (2H, m), 7,74 (2H, m)

11)

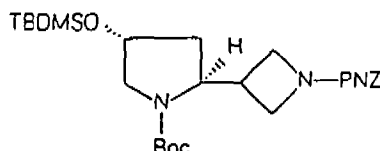


Liukseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (980 mg, 1,62 mmol) N,N-dimetyyli-formamidissa (80 ml), lisättiin 60-%:ista natriumhydridiä

(97 mg, 2,42 mmol) typpi-atmosfäärissä jäähdyttäen jäällä ja saatua seosta sekoitettiin 15 minuuttia samassa lämpötilassa, sitten 4 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (70 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani:etyyliasetatti, 8:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-[N-(p-tolueenisulfonyyli)-atsetidin-3-yyli]pyrrolidiini (682 mg, saanto: 82,7 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,02 (6H, s), 0,82 (9H, s), 1,41 (9H, s), 1,58 (1H, m), 1,87 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,76 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,42 (2H, m), 3,73 (3H, m), 3,90 (1H, m), 4,22 (1H, m), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8 Hz)

12)

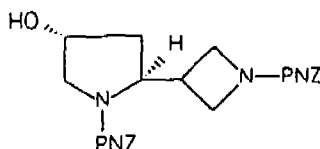


Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (682 mg, 1,34 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin nestemäistä ammoniakkia (n. 20 ml) typpi-atmosfäärissä -78 °C:ssa ja saatuu liuokseen lisättiin natriummetallia (140 mg, 6,1 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia samassa lämpötilassa, sitten liuotin tislattiin pois. Jäännökseen, joka oli tetrahydrofuraanissa (20 ml), lisättiin trietyyliamiinia (0,186 ml, 1,34 mmol) ja 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyylitio)pyrimidiiniä (383 mg, 1,20 mmol) samalla jäähdyttäen jäällä. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa, sitten uutettiin etyyliasetaatilla (70 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 1 N natriumhydroksidin

vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, heksaani:etyyliasetatti, 5:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-[N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)atsetidin-3-yyli]pyrrolidiini (283 mg, saanto: 39,5 %).

NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,74 (1H, m), 2,02 (1H, m), 2,96 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,42 - 3,86 (2H, m), 3,90 - 4,14 (3H, m), 4,15 - 4,38 (2H, m), 5,20 (2H, s), 7,53 (2H, d, J = 9 Hz), 8,23 (2H, d, J = 9 Hz)

13)

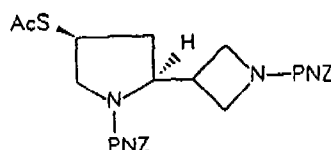


Edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (283 mg, 0,53 mmol) liuotettiin 0,65 N vetykloridiin metanolissa (5 ml) ja saatua seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja jäännös liuotettiin dioksaaniin (5 ml) ja veteen (2,5 ml). Seoksen pH säädettiin arvoon 9 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella ja siihen lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksykarbonyylitio)pyrimidiiniä (170 mg, 0,53 mmol). Saatua seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa, sitten väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 1 N natriumhydroksidin vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 1-%:inen metanoli kloroformissa), jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksi-

karbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)atsetidin-3-yyli]pyrrolidiini (87 mg, saanto: 32,9 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,86 (1H, m), 2,18 (1H, m), 3,02 (1H, m), 3,10 - 3,62 (2H, m), 3,64 - 3,90 (2H, m), 3,94 - 4,20 (2H, m), 4,34 (1H, m), 4,50 (1H, m), 5,10 - 5,30 (4H, m), 7,51 (4H, d, J = 9 Hz), 8,22 (4H, m)

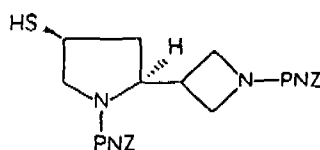
14)



Liuokseen, jonka muodosti edellä esitetyllä reaktiolla saatu yhdiste (87 mg, 0,174 mmol) tetrahydrofuraanissa (5 ml), lisättiin trifenyylifosfiinia (92 mg, 0,35 mmol) ja dietyyliatsodikarboksylaattia (55 µl, 0,35 mmol) peräkkäin typpi-atmosfäärissä samalla jäähdyttäen jäällä, ja reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia samassa lämpötilassa. Seokseen lisättiin tioetikkahappoa (31 µl, 0,43 mmol) ja saatua seosta sekoitettiin edelleen 2 tuntia samalla jäähdyttäen jäällä. Reaktioseosta uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml) ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä (Merck-silikageeli 60 F₂₅₄, heksaani:etyyliasetatti, 1:3), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyli-2-[(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)atsetidin-3-yyli]pyrrolidiini (78,9 mg, saanto: 81,3 %).

NMR (CDCl₃) δ: 1,65 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,58 (1H, m), 3,05 (1H, m), 3,23 (1H, m), 3,66 - 4,30 (7H, m), 5,12 - 5,18 (4H, m), 7,52 (4H, m), 8,23 (4H, m)

15)



Meneteltiin samoin kuin viite-esimerkissä 32-10) käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (78,9 mg, 0,14 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (73 mg, saanto: 100 %).

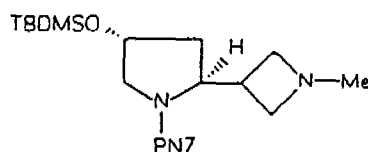
5

Viite-esimerkki 42

(2S,4S)-4-merkaptto-2-(N-metyyliatsetidin-3-yyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinivetykloridi

1)

10



15

20

Liuokseen, jonka muodosti (2S,4R)-2-(atsetidin-3-yyli)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-(N-metyyliatsetidin-3-yyli)pyrrolidiini (850 mg, 2,39 mmol), joka oli saatu viite-esimerkin 41-12) reaktiolla, asetonitriilissä (10 ml), lisättiin 37 % formaliinia (0,75 ml) ja etikkahappoa (0,8 ml) huoneenlämpötilassa. Seokseen lisättiin edelleen natriumsyaaniboorihydridiä (370 mg, 5,9 mmol) ja saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökselle suoritettiin silikageelipylväskromatografointi (Wakogel™ C-300, 10-%:inen metanoli kloroformissa), jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksikarbonyyli-4-tert-butyylidimetyyllisiloksi-2-(N-metyyliatsetidin-3-yyli)pyrrolidiini (620 mg, saanto: 70 %).

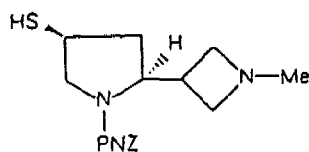
25

30

IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1400, 1250, 1170

2)

35



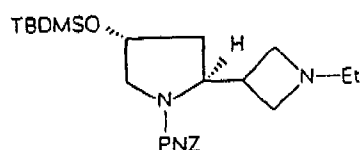
Meneteltiin samoin kuin viite-esimerkissä 38-6), 7), 8), 9), 10) käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (620 mg, 1,68 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (195 mg).

5 IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1520, 1350, 1110

Viite-esimerkki 43

(2S,4S)-2-(N-etyyliatsetidin-3-yyli)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinivetykloridi

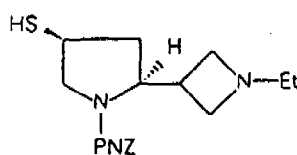
10 1)



15 Meneteltiin samoin kuin viite-esimerkissä 42-1) käyttäen (2S,4R)-2-(atsetidin-3-yyli)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksypyrrolidiiniä (400 mg, 1,12 mmol), joka oli saatu viite-esimerkin 41-12) reaktiolla, jolloin saatiin (2S,4R)-N-tert-butoksykarbonyyli-4-tert-butyylidimetyylisiloksi-2-(N-etyyliatsetidin-3-yyli)pyrrolidiini (280 mg, saanto: 65 %).

20 IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1400, 1250, 1170

2)



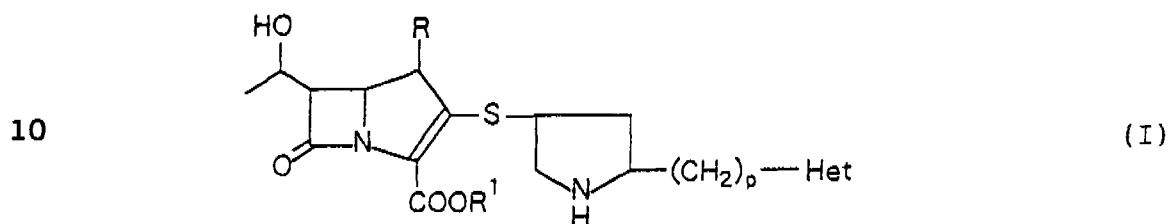
25

Meneteltiin samoin kuin viite-esimerkissä 38-6), 7), 8), 9), 10) käyttäen edellä esitetyllä reaktiolla saatua yhdistettä (280 mg, 0,73 mmol), jolloin saatiin edellä ilmoitettu yhdiste (113 mg).

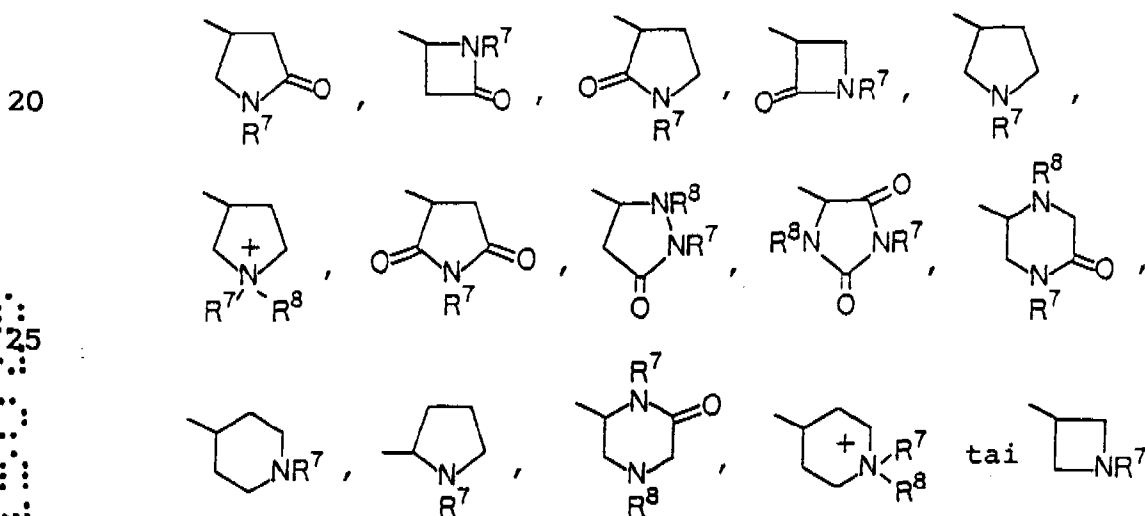
30 IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1520, 1350, 1110

Patenttivaatimukset

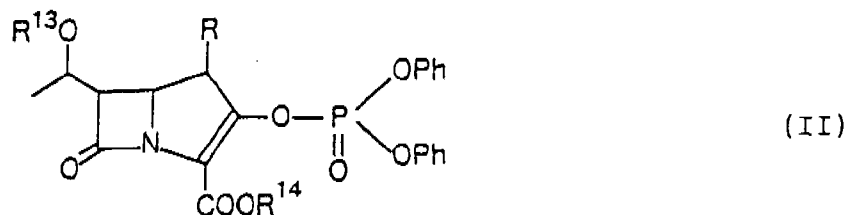
1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 6-(1-hydroksietyyli)-2-(2-substituoitu pyrrolidin-4-yyli-
 5 tio)-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappojohdannaisien valmistamiseksi, joilla on kaava I



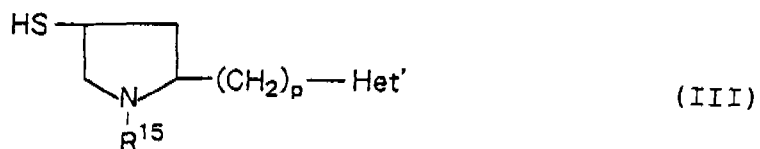
- 15 jossa R on vetyatomi tai metyyli-ryhmä, R¹ on vetyatomi tai negatiivinen varaus, Het on heterosyklinen ryhmä, jolla on kaava



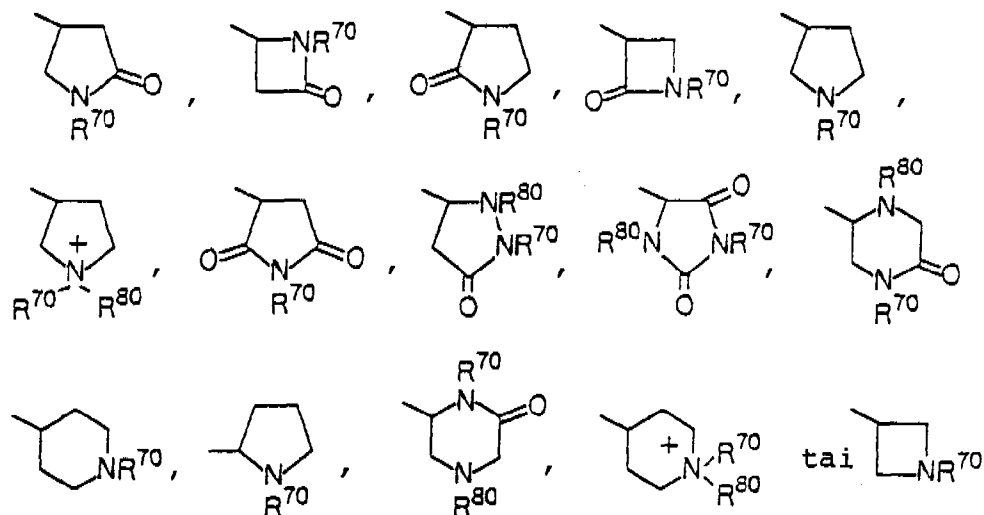
30 joka heterosyklinen ryhmä mahdollisesti on substituoitu ryhmällä R², jolloin R² on -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂ tai -NH₂, R⁷ ja R⁸, jotka voivat olla samat tai erilaiset, merkitsevät kumpikin vetyatomia, metyyli-ryhmää tai ryhmää -CH₂CONH₂ ja p on 0 tai 1; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen tai estereiden valmistamiseksi, tunnettu siitä, että yhdiste, jolla on kaava II



jossa R merkitsee samaa kuin edellä, R¹³ on vetyatomi tai hydroksyylin suojaryhmä, R¹⁴ on vetyatomi tai karboksyylin suojaryhmä ja Ph on fenyyli-ryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava III

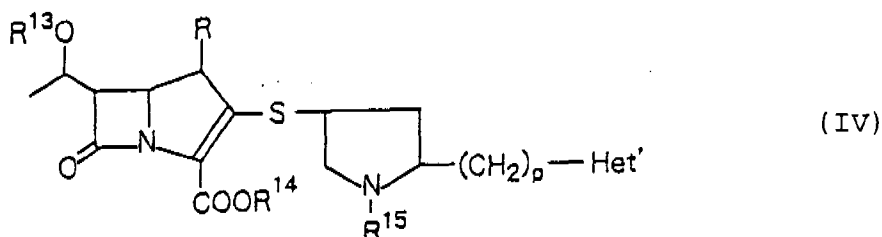


jossa R¹⁵ on vetyatomi tai iminon suojaryhmä, Het' on heterosyklinen ryhmä, jolla on kaava



joka heterosyklinen ryhmä mahdollisesti on substituoitu ryhmällä R²⁰, jolloin R²⁰ on -CON(R⁵⁰)R⁶⁰, -CON(R⁵⁰)CH₃, -CON(CH₃)₂ tai -N(R⁵⁰)R⁶⁰, jolloin R⁵⁰ ja R⁶⁰, jotka voivat olla samat tai erilaiset, merkitsevät kumpikin vetyatomia, aminon suojaryhmää tai iminon suojaryhmää ja R⁷⁰ ja R⁸⁰,

jotka voivat olla samat tai erilaiset, merkitsevät kumpi-
kin vetyatomia, metyyliiryhmää tai ryhmää $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}^{50})\text{R}^{60}$,
jossa R^{50} ja R^{60} merkitsevät samaa kuin edellä, ja p merkit-
see samaa kuin edellä, jolloin saadaan yhdiste, jolla on
5 kaava IV



jossa R, R^{13} , R^{14} , R^{15} , Het' ja p merkitsevät samaa kuin ede-
llä, ja

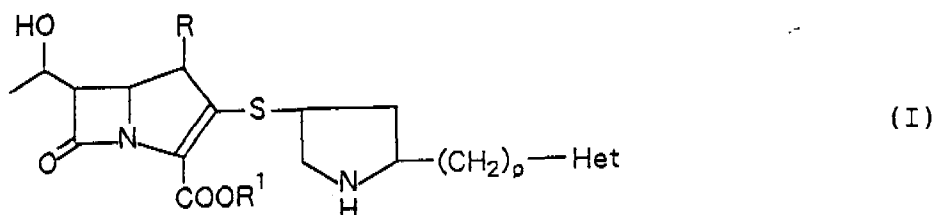
15 tarvittaessa poistetaan kaavan IV mukaisen yhdis-
teen mahdolliset suojaryhmät.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-
hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(pyrrolidin-3-
20 yyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksy-
lihappo.

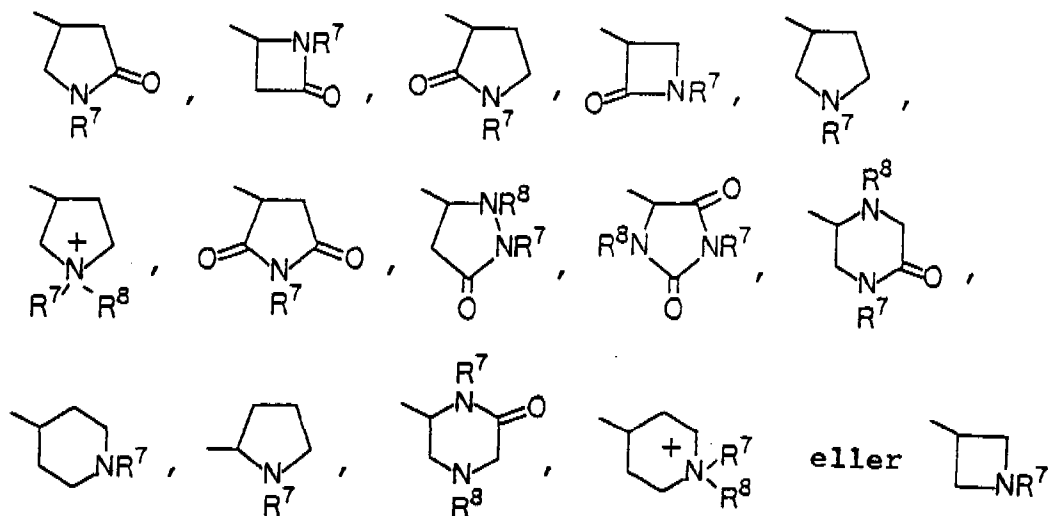
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-
hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(piperidin-4-yyli)-
25 pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihap-
po.

Patentkrav

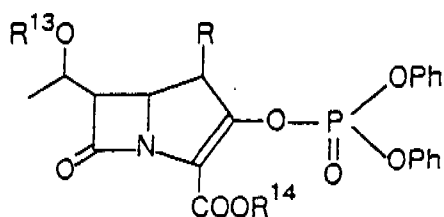
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 6-(1-hydroxietyl)-2-(2-substituerad pyrrolidin-4-yltio)-1-karbapen-2-em-3-karboxylsyra-derivat med formeln I



vari R är en väteatom eller metylgrupp, R¹ är en väteatom eller negativ laddning, Het är en heterocyklisk grupp med formeln

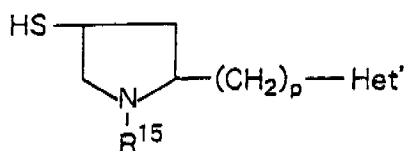


vilken heterocyklisk grupp eventuellt är substituerad med gruppen R², varvid R² är -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂ eller -NH₂, R⁷ och R⁸, vilka kan vara lika eller olika, betecknar båda en väteatom, metylgrupp eller gruppen -CH₂CONH₂ och p är 0 eller 1; eller farmaceutiskt godtagbara salter eller estrar därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln II



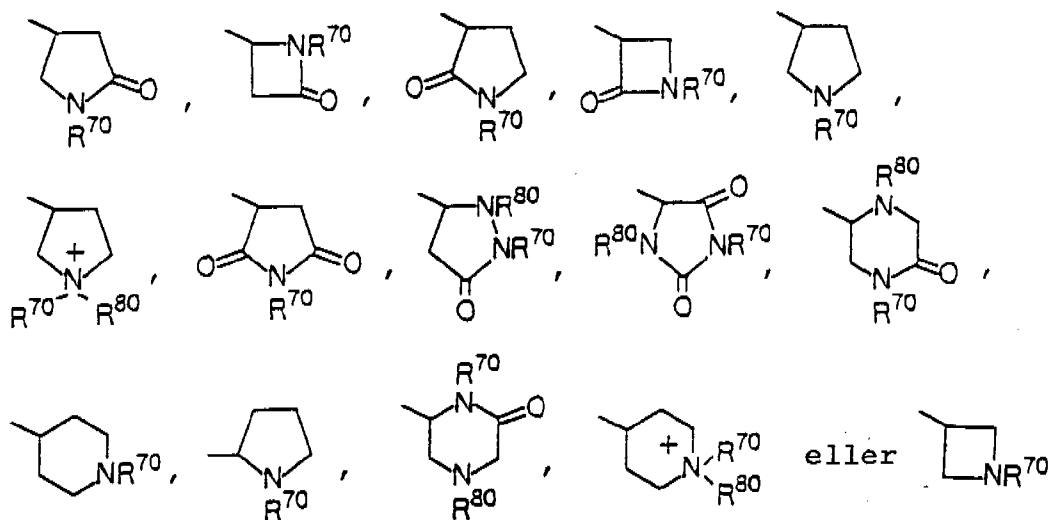
(II)

vari R betecknar samma som ovan, R^{13} är en väteatom eller hydroxyl-skyddsgrupp, R^{14} är en väteatom eller karboxyl-skyddsgrupp och Ph är en fenylgrupp, omsätts med en förening med formeln III



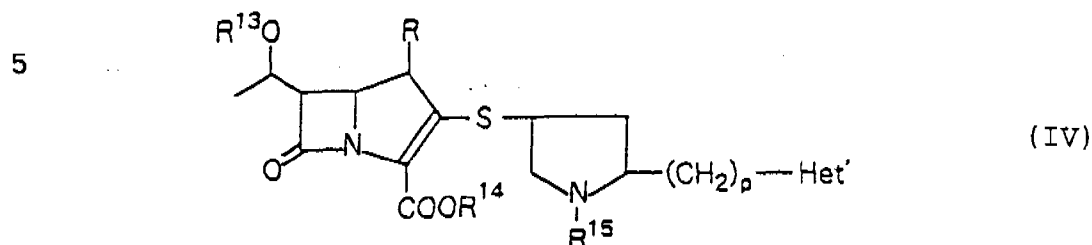
(III)

vari R^{15} är en väteatom eller imino-skyddsgrupp, Het' är en heterocyklisk grupp med formeln



vilken heterocyklisk grupp eventuellt är substituerad med gruppen R^{20} , varvid R^{20} är $-\text{CON}(R^{50})R^{60}$, $-\text{CON}(R^{50})\text{CH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ eller $-\text{N}(R^{50})R^{60}$, varvid R^{50} ja R^{60} , vilka kan vara lika eller olika, betecknar båda en väteatom, amino-skyddsgrupp eller imino-skyddsgrupp och R^{70} och R^{80} , vilka kan vara lika eller olika, betecknar båda en väteatom,

metylgrupp eller gruppen $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}^{50})\text{R}^{60}$, vari R^{50} och R^{60} betecknar samma som ovan, och p betecknar samma som ovan, varvid erhålls en förening med formeln IV



10 vari R, R^{13} , R^{14} , R^{15} , Het' och p betecknar samma som ovan, och

om erforderligt, avlägsnas eventuella skyddsgrupper ur föreningen med formeln IV.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
15 t e c k n a t därav, att man framställer (1R,5S,6S)-6-
[(R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-2-[(2S,4S)-2-(pyrrolidin-3-yl)pyrrolidin-4-yltio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylsyra.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer (1R,5S,6S)-6-
20 [(R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-2-[(2S,4S)-2-(piperidin-4-yl)-pyrrolidin-4-yltio]-1-karbapen-2-em-3-karboxylsyra.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:FI 76339 /k Lcd 487/04, 81576, 83419, 84826 ja 88032 A
/k Lcd 477/00CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

EP 126587, 272455, 280771, 333175 RCD 487/04

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

06.02.95

Olli Martikainen

Allekirjoitus