



F100097136B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

97136

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 25 10 1996

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

C 07D 477/14 // A 61K 31/40

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	921717
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	16.04.92
(24) Alkupaivä - Löpdag	20.08.91
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	16.04.92
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.07.96
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/EP91/01589
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
21.08.90 GB 9018330 P	07.03.91 GB 9104770 P

(71) Hakija - Sökande

1. Glaxo S.p.A., Via A. Fleming, 2, 37100 Verona, Italy, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Perboni, Alcide, c/o Glaxo S.p.A., Via A. Fleming, 2, 37100 Verona, Italy, (IT)
 2. Rossi, Tino, c/o Glaxo S.p.A., Via A. Fleming, 2, 37100 Verona, Italy, (IT)
 3. Gaviraghi, Giovanni, c/o Glaxo S.p.A., Via A. Fleming, 2, 37100 Verona, Italy, (IT)
 4. Ursini, Antonella, c/o Glaxo S.p.A., Via A. Fleming, 2, 37100 Verona, Italy, (IT)
 5. Tarzia, Giorgio, c/o Glaxo S.p.A., Via A. Fleming, 2, 37100 Verona, Italy, (IT)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-metoksi-10-(1-hydroksietyyli)-11-okso-1-atsatrisyklo/7.2.0.03,8/-undek-2-eeni-2-karboksyylihappojen asyylioksialkyyliestereiden valmistamiseksi
 Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara acyloxialkylestrar av 4-metoksi-10-(1-hydroksietyl)-11-oxo-1-azatricyklo/7.2.0.03,8/-undek-2-en-2-karboxylsyror

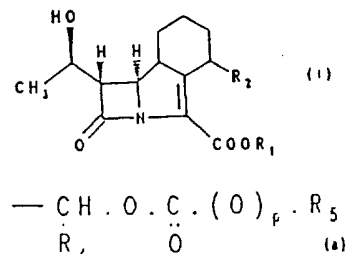
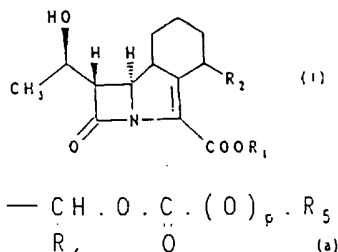
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 904423 (C 07D 477/00), FI B 92487 (C 07D 477/00), EP A 416953 (C 07D 477/00),
 US A 4374848 (A 61K 31/40)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on ryhmä (a), jossa R_4 on vety-atomia tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä; p on 0 tai 1; R_5 on ryhmä, joka on joko C_{1-6} -alkyyli, C_{5-8} -sykloalkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu C_{1-3} -alkyyli-ryhmällä, fenyyli tai C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoitu C_{1-3} -alkoksi-ryhmällä; ja R_2 on ryhmä OR_3 , jossa R_3 on C_{1-5} -alkyyli-ryhmä, ovat annettavissa suun kautta ja niillä on laajakirjoista antibakteriaalista vaikutusta.

Uppfinningen avser föreningar med den allmänna formeln (I), vari R_1 betecknar gruppen (a), vari R_4 är en väteatom eller en C_{1-4} -alkylgrupp; p är 0 eller 1; R_5 är en grupp vald bland C_{1-6} -alkyl, C_{5-8} -cykloalkyl, valfritt substituerad med en C_{1-3} -alkylgrupp, fenyl och C_{1-4} -alkyl, substituerad med en C_{1-3} -alkoxigrupp; och R_2 är en grupp OR_3 , vari R_3 är en C_{1-5} -alkylgrupp. Dessa föreningar kan administreras oralt och uppvisar en antibakteriell aktivitet med brett spektrum.



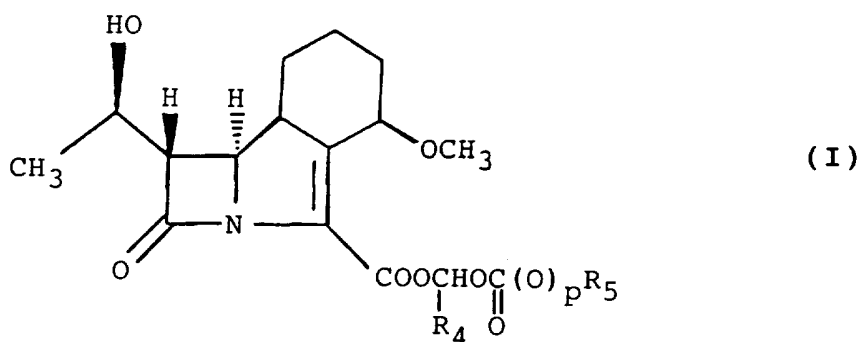
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-metoksi-10-(1-hydroksietyyli)-11-okso-1-atsatriisyklo[7.2.0.0^{3,8}]-undek-2-eeni-2-karboksyylihappojen asyylioksialkyyliestereiden valmistamiseksi

5

Tämä keksintö koskee menetelmää heterosyklisten johdannaisten valmistamiseksi, joilla on antibakteriaalista vaikutusta.

Tarkemmin sanoen tämä keksintö tarjoaa käyttöön menetelmän yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava

15

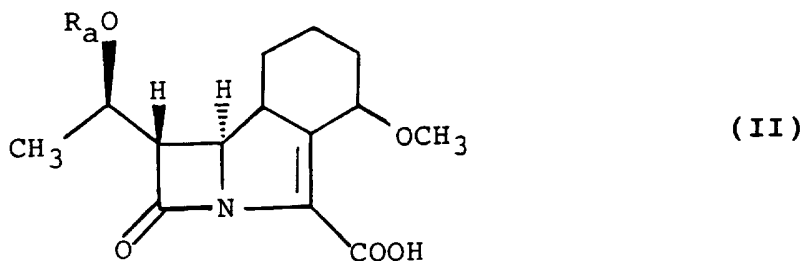


20

jossa R_4 on vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä; R_5 on C_{1-6} -alkyyli, C_{5-8} -sykloalkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu C_{1-3} -alkyyli-ryhmällä, fenyylillä tai C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoitu C_{1-3} -alkoksi-ryhmällä; ja p on 0 tai 1, jolloin menetelmälle on tunnusomaista, että yhdiste, jolla on yleinen kaava

25

30



jossa R_4 on vetyatomi tai hydroksyylin suojaryhmä, tai sen

35

suola tai sen reaktiivinen johdannainen saatetaan reagoimaan esteröivän aineen kanssa, jolla on kaava



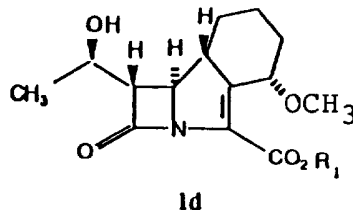
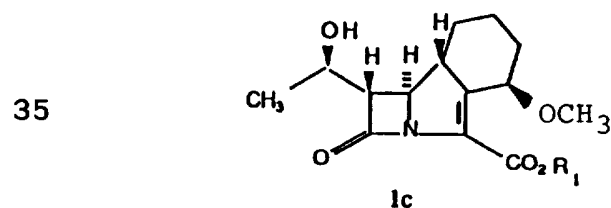
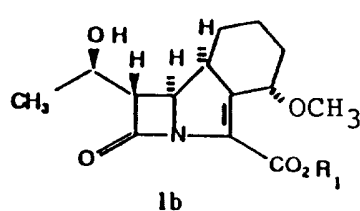
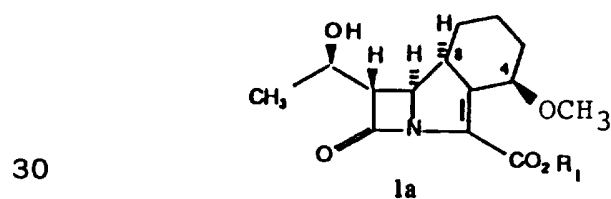
jossa R_4 , R_5 ja p ovat edellä määriteltäjiä ja X on poistuva ryhmä, ja sen jälkeen tarvittaessa tai haluttaessa saatetaan tuote reagoimaan niin, että korvataan hydroksyylin suojaryhmä R_4 vetyatomilla ja/tai erotetaan yleisen kaavan I mukainen tietty haluttu isomeeri sen yhdestä tai useammasta muusta isomeeristä.

Kaavan I mukaisesti määriteltäjiä stereokemiallisesti kiinteiden osien lisäksi molekyyli sisältää kaksi muuta asymmetristä hiiliatomia asemassa 4 ja 8. Samoin asemassa 2 oleva ryhmä $\text{CHOC}(\text{O})_p\text{R}_5$, (jäljempänä tästä



ryhmästä käytetään symbolia R_1) sisältää ainakin yhden asymmetrisen hiiliatomin kun R_4 on muu kuin vety. Ymmärrettään, että kaikki stereoisomeerit, mukaan lukien niiden seokset, jotka aiheutuvat näistä muista asymmetrisistä keskuksista, kuuluvat kaavan I määritelmään.

Piirroksen mukainen yleinen kaava I sisältää ainakin 4 stereoisomeeriä ja niiden seokset, ja ne voidaan esittää kaavoilla (1a, 1b, 1c ja 1d).



Kiilanmuotoinen sidos  osoittaa, että sidos on paperin tason yläpuolella. Katkonainen sidos  osoittaa, että sidos on paperin tason alapuolella.

5 Konfiguraatioon, joka esitetään hiiliatomille kohdassa 8 kaavoissa 1a ja 1b, viitataan tästä lähtien β -konfiguraationa ja kaavoissa 1c ja 1d α -konfiguraationa.

Konfiguraatioon, joka esitetään hiilelle kohdassa 4 kaavoissa 1b ja 1d, viitataan tästä lähtien α -konfiguraationa ja kaavoissa 1a ja 1c β -konfiguraationa.

10 Yleensä alla nimetyissä spesifisissä yhdisteissä, β -konfiguraatio kohdassa 8 vastaa S-isomeeriä ja β -konfiguraatio kohdassa 4 R-isomeeriä. α -konfiguraatio kohdassa 8 vastaa R-isomeeriä ja α -konfiguraatio kohdassa 4 vastaa S-isomeeriä. R- tai S-konfiguraation sijoitus kohdissa 4
15 ja 8 on tehty Cahnin, Ingoldin ja Prelogin sääntöjen mukaan, *Experientia* 1956, 12, 81.

Termi alkyyli tässä käytettynä viittaa alkyyliiryhmään, jonka ketju on suora tai haarautunut. Kun R_4 on C_{1-4} -alkyyliiryhmä, tämä voi olla esimerkiksi metyyli, etyyli,
20 propyyli, isopropyyli tai butyyli.

Kun R_5 on alkyyliiryhmä, tämä voi olla mukavasti C_{1-4} -alkyyliiryhmä, kuten metyyli, etyyli, isopropyyli tai t-butyyli.

25 Kun R_5 on C_{1-4} -alkyyliiryhmä, joka on substituoitu C_{1-3} -alkoksilla, tämä voi olla esimerkiksi metyyli, etyyli-, propyyli- tai isopropyyliiryhmä, joka on substituoitu metoksilla.

30 Kun R_5 on C_{5-8} -sykloalkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu C_{1-3} -alkyyliillä, tämä voi olla esimerkiksi syklopentyyli-, sykloheksyyli-, sykloheptyyli- tai syklo-oktyyliiryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu metyyli- tai etyyliiryhmällä.

Edullinen kaavan 1 mukaisten yhdisteiden luokka ovat ne, joilla on kohdassa 8 β -konfiguraatio. Tämän luokan sisällä ne, joilla on kohdassa 4 α -konfiguraatio, ovat
35 erityisen edullisia.

Toinen kaavan I mukaisten yhdisteiden edullinen luokka ovat ne, joissa R_4 on vety, metyyli, propyyli tai isopropyyli, erityisesti vety tai metyyli.

5 Vielä toinen kaavan I mukaisten yhdisteiden edullinen luokka ovat ne, joissa R_5 on C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, kuten metyyli, etyyli, isopropyyli tai t-butyli; C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu metoksilla, kuten 1-metoksi-1-metyylietyyli; fenyyli; tai C_{5-6} -sykloalkyyli-ryhmä, kuten syklopentyli tai sykloheksyyli, joka on valinnaisesti
10 substituoitu metyyli- tai etyyli-ryhmällä esim. kuten etyyli-sykloheksyyli.

Erityisen edullinen keksinnön mukaisesti valmistettujen estereiden ryhmä ovat ne, joissa R_4 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä, p on nolla tai 1 ja R_5 on metyyli-, etyyli-,
15 isopropyyli-, t-butyli-, 1-metoksi-1-metyylietyyli-, fenyyli-, sykloheksyyli- tai 4-etyylisykloheksyyli-ryhmä.

Erityisen edullinen kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmä ovat ne, joissa hiiliatomi kohdassa 8 on B-konfiguraatiossa ja hiiliatomi kohdassa 4 on α -konfiguraatiossa;
20 R_4 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä; R_5 on C_{1-4} -alkyyli, C_{5-6} -sykloalkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu C_{1-2} -alkyyli-ryhmällä, fenyyli tai C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoitu metoksilla; ja p on nolla tai yksi.

Spesifisiin edullisiin yhdisteisiin kuuluvat (4S, 8S, 9R, 10S, 12R)-4-metoksi-10-(1-hydroksietyyli)-11-okso-1-atsatri syklo[7.2.0.0^{3,8}]-undek-2-eeni-2-karboksyli-hapon esterit, kuten pivaloyylioksimetyyli-, 1-pivaloyylioksietyyli-, asetoksimetyyli-, 1-asetoksietyyli-, 1-metoksi-1-metyylietyyli-karbonyylioksimetyyli-, 1-(1-metoksi-1-metyylietyyli-karbonyylioksi)etyyli-, 1-bentsoyylionksietyyli-, 1-isopropoksy-karbonyylioksietyyli-, sykloheksyylioksy-karbonyylioksimetyyli-, 1-(4-etyylisykloheksyylioksy-karbonyylioksi)etyyli- tai erityisemmin 1-sykloheksyylioksy-karbonyylioksietyyli-esteri.

35 Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on suun kautta annettuna korkea antibakteriaalinen aktiivisuus laajaa pato-

geenisten mikro-organismien kirjoa vastaan, ja niillä on hyvin suuri resistenssi kaikkia β -laktamaaseja vastaan. Yhdisteet kestävät myös suhteellisen hyvin munuaisten dehydropeptidaasia.

5 Tämän keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on havaittu arvokkaita aktiivisuustasoja Staphylococcus aureus-, Streptococcus faecalis-, Streptococcus pneumoniae-, Escherichia coli-, Klebsiella pneumoniae-, Proteus mirabilis-, Citrobacter freundii-, Pseudomonas aeruginosa-, Clostridium perfringens-, Bacteroides fragilis- ja Morganella morganii-kantoja vastaan.

Yhdisteitä voidaan näin ollen käyttää hoidettaessa ihmisolennoissa ja eläimissä erilaisia patogeenisten bakteerien aiheuttamia tauteja.

15 Ymmärretään, että se määrä kaavan I mukaista yhdistettä, joka tarvitaan hoidossa käytettäväksi, vaihtelee riippuen hoidettavan tilan luonteesta ja potilaan iästä ja kunnosta, ja se on lopulta hoitavan lääkärin tai eläinlääkärin harkinnan varassa. Yleensä kuitenkin käytettävät annokset aikuisen ihmisen hoidossa ovat tyypillisesti alueella 200 - 2 000 mg päivää kohden, esim. 20 1 000 mg päivää kohden.

Haluttu annos voidaan antaa mukavasti kerta-annoksena tai jaettuina annoksina, jotka annetaan sopivin väliajoin, esimerkiksi kahtena, kolmena, neljänä tai useampana 25 osa-annoksena päivässä.

Vaikka onkin mahdollista, että terapeuttista käyttöä varten keksinnön mukaisesti valmistettu yhdiste voidaan antaa karkeana kemikaalina, on edullista antaa vaikuttava aine farmaseuttisena formulaationa. 30

Tällainen farmaseuttinen formulaatio suun kautta tapahtuvaa antoa varten sisältää kaavan I mukaisen yhdisteen yhdessä sen yhden tai useamman farmaseuttisesti soveliaan kantajan kanssa ja valinnaisesti muita terapeuttisia 35 ja/tai profylaktisia ainesosia. Kantajan/kantajien täytyy

olla "soveliaita" siinä mielessä, että ne ovat yhteensopivia muiden formulaation ainesosien kanssa, eivätkä ne ole vahingollisia vastaanottajalleen.

5 Farmaseuttiset koostumukset voivat olla esimerkiksi
muodoltaan tabletteja tai kapseleita, jotka on valmistettu
tavanomaisin menetelmin farmaseuttisesti soveliaiden apu-
aineiden kanssa, kuten sideaineet (esim. esigelatinisoitu
maissitärkkelys, polyvinyylipyrrolidoni tai hydroksipro-
10 pyylimetyyliselluloosa), täyteaineet (esim. tärkkelys,
laktoosi, mikrokideselluloosa tai kalsiumfosfaatti), muo-
tin liukuaineet (esim. magnesiumstearaatti, hydratat kas-
viöljyt, talkki, pii, polyetyleeniglykolit), hajotusaineet
(esim. perunan tärkkelys tai natriumtärkkelysglykolaatti)
tai kostutusaineet (esim. natriumlauryylisulfaatti). Valu-
15 mista edistäviä aineita, esim. piidioksidia, voidaan myös
haluttaessa käyttää. Tabletit voidaan päällystää sinänsä
tunnetulla tavalla.

Suun kautta tapahtuvaan antoon tarkoitettut neste-
mäiset valmisteet voivat olla muodoltaan esimerkiksi
20 liuoksia, lääkesiirappeja tai suspensioita, tai ne voi-
daan antaa kuivana tuotteena joko yhdistettäväksi veden
tai muun sopivan vehikkelin kanssa ennen käyttöä antami-
sessa nesteenä tai suoraa antamista varten ja sitten huu-
della alas vedellä tai muulla soveliaalla nesteellä. Täl-
25 laisia nestemäisiä valmisteita voidaan valmistaa tavan-
omaisin menetelmin farmaseuttisesti soveliaiden lisä-
aineiden kanssa, kuten suspendoivat aineet (esim. sorbito-
lisiirappi, metyylliselluloosa tai hydratat, syötävät ras-
vat ja öljyt, kuten hydrattu risiiniöljy), emulgoivat tai
30 sakeuttavat aineet (esim. lesitiini, alumiinistearaatti
tai akaasia), ei-vesipitoiset vehikkelit (esim. manteli-
öljy, fraktioitu kookosöljy, öljymäiset esterit tai etyy-
lialkoholi), säilöntäaineet (esim. metyyli- tai butyyli-
p-hydroksibentsoaatit tai sorbiinihappo) ja soveliaat ma-
35 ku- ja makeutusaineet.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä, kun R_2 on hydroksyylin suojaryhmä, tämä voi olla esimerkiksi hiilivetyradikaalisilyyliryhmä, kuten trialkyylisilyyli, esim. trimetyylisilyyli tai t-butyylidimetyylisilyyli.

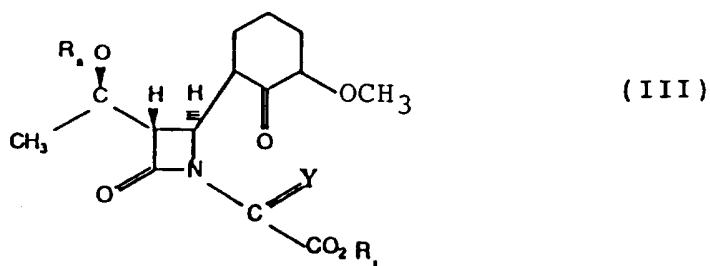
5 Kaavan II mukaisen yhdisteen tai sen suolan esteröinti voidaan suorittaa saattamalla se reagoimaan yhdisteen R_1X kanssa, jossa R_1 :llä on merkitys edellä määriteltä ja X on lähtevä ryhmä, kuten halogeeniatomi, esim. kloori, bromi tai jodi, tai alkyyli- tai aryylisulfonaatti, kuten
10 mesylaatti tai tosylaatti. Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnä ollessa, jonka luonne ei ole kriittinen, edellyttäen, ettei sillä ole haitallista vaikutusta reaktioon. Soveliaisiin liuottimiin kuuluvat dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi tai dimetyylisulfoksidi.

15 Yhdessä tämän menetelmän suoritussuodossa reaktio suoritetaan mukavasti käyttäen suolaa, kuten emäksistä metallisuolaa, esim. karboksyylihapon (II) kalium- tai natriumsuolaa, sopivan kvaternaarisen ammoniumsuolan kuten trietyylibentsyyliammoniumkloridin, trioktyylimetyyliammoniumkloridin tai tetrabutyyliammoniumbromidin, läsnä ollessa ja edullisesti polaarisen aproottisen liuottimen, kuten dimetyyliformamidin, dimetyyliasetamidin tai N-metyylipyrrolidinonin läsnä ollessa.

Keksinnön mukainen esteröintireaktio voidaan suorittaa mukavasti käyttäen kaavan II mukaista yhdistettä, jossa R_2 on vetyatomi. Jos esteröintireaktio suoritetaan kaavan II mukaiselle yhdisteelle, jossa R_2 on hydroksyylin suojaryhmä, niin tämä ryhmä voidaan poistaa tavanomaisin menetelmin. Kun esimerkiksi R_2 on tertiaarinen butyyliidi-
25 metyyllisilyyliryhmä, tämä voidaan poistaa käsittelemällä tetrabutyyliammoniumfluoridilla ja etikkahapolla.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. kuten on kuvattu EP-A-
O 416 953:ssa.

35 Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa myös syklisoimalla yhdiste, jolla on kaava



jossa ryhmä R_1 on edellä määritelty, R_2 on hydroksyylin suojaryhmä ja Y on happiatomi tai fosfiiniryhmä, ja haluttaessa tai tarvittaessa tuloksena oleva yhdiste alistetaan minkä tahansa suojaavan ryhmän R_2 poistolle, ennen mitä tahansa sen stereokemiallisten isomeerien erotusta tai sen jälkeen.

Kaavan III mukainen yhdiste, jossa Y on happi, tehdään mukavasti rengasmaiseksi kuumentamalla orgaanisen fosfiitin läsnä ollessa. Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimessa tai liuotinseoksessa lämpötila-alueella 60 - 200 °C. Soveliaisiin liuottimiin kuuluvat ne hiilivedyt, joilla on sopiva kiehumispiste, esimerkiksi aromaattiset hiilivedyt, kuten tolueeni tai ksyleeni.

Soveliaisiin orgaanisiin fosfiitteihin kuuluvat asykliset ja sykliset trialkyylifosfiitit, triaryylifosfiitit ja alkyylariyylifosfiittiseokset. Erityisen hyödyllisiä orgaanisia fosfiitteja ovat trialkyylifosfiitit, esim. trietyylifosfiitti tai trimetyylifosfiitti.

Kaavan III mukainen yhdiste, jossa Y on fosfiiniryhmä, tehdään mukavasti rengasmaiseksi liuottimessa lämpötila-alueella 40 - 200 °C. Soveliaisiin liuottimiin kuuluvat hiilivedyt, kuten aromaattiset hiilivedyt, esimerkiksi ksyleeni tai tolueeni, alifaattiset hiilivedyt ja halogenoidut hiilivedyt, kuten dikloorimetaani, kloroformi ja trikloorietaani. Esimerkkejä sopivista fosfiiniryhmistä ovat triaryylifosfiinit, esim. trifenyylifosfiini tai trialkyylifosfiinit esim. tri-*t*-butyylifosfiini.

Hydroksyylin suojaryhmät voidaan poistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä, kuten on kuvattu teoksessa

Protective Groups in Organic Chemistry, sivut 46 - 119, toim. J.F.W. McOmie (Plenum Press, 1973). Kun R_1 on esimerkiksi tertiaarinen butyyliidimetyyliisilyyliryhmä, tämä voidaan poistaa käsittelemällä tetrabutyyliammoniumfluoridilla ja etikkahapolla. Tämä menetelmä suoritetaan mukavasti liuottimessa, kuten tetrahydrofuraani. Vastaavasti kun R_1 on trikloorietoksikarbonyyliryhmä, tämä voidaan poistaa käsittelemällä sinkillä ja etikkahapolla.

Kaavan III mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogisia niiden kanssa, jotka on kuvattu EPA 0 416 953:ssa rakenteellisesti samankaltaisten yhdisteiden valmistamista varten.

Jotta keksintö saattaisi tulla täydellisemmin ymmärretyksi, seuraavat esimerkit annetaan vain havainnollistamismielessä.

Valmistuksissa ja esimerkeissä, ellei toisin ilmaista:

Sulamispisteet (sp.) määritettiin Gallenkamp-sulamispistelaitteella, eikä niitä ole korjattu. Kaikki lämpötilat viittaavat celsiusasteisiin.

Infrapunaspektrit mitattiin kloroformi-dl-liuoksissa FT-IR-laitteella. Protonimagneettiset resonanssispektrit (^1H -NMR) mitattiin 300 MHz:ssa liuoksina kloroformi-dl:sssa. Kemialliset siirtymät raportoidaan ppm:ina kentässä alaspäin (downfield) Me_4Si :sta, jota käytettiin sisäisenä standardina, ja ne tulkitaan singleteiksi (s), dupleteiksi (d), duplettidupleteiksi (dd) tai multipleteiksi (m).

Pylväskromatografia suoritettiin piigeelellä (Merck AG Darmstadt, Germany).

Liuokset kuivatettiin vedettömän natriumsulfaatin yläpuolella.

"Petroli" viittaa petrolieetteriin, kiehumispiste 40 - 60 °C.

Metyleenikloridi tislattiin uudestaan kalsiumhydridin yllä; tetrahydrofuraani tislattiin uudestaan natriumin

yllä; etyylietteri tislattiin uudestaan natriumin yllä; ksyleeni tislattiin uudelleen fosforipentoksidin yllä; ja etyyliasetaatti kuivatettiin aktivoitujen molekyyliseulojen yllä.

5 **Välituote 1**

(2-metoksi-2-metyyli)propanihapon etenyyliesteri

 2-metoksi-2-metyylipropanihappoon (1,5 g) lisättiin typen alla elohopea(II)asetaatia (0,162 g), palladiumasetaatia (0,0285 g), kaliumhydroksidia (0,067 g) ja
10 vinyliasetaattia (1,2 g). Tuloksena olevaa liuosta kuumennettiin 50 °C:n lämpötilassa 4 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin vielä vinyliasetaattia (2,4 g), ja seosta kuumennettiin 50 °C:n lämpötilassa 16 tuntia.

 Sen jälkeen kun oli jäädytetty 20 °C:n lämpötilaan, dietyylieetteriä (15 ml) lisättiin, ja seos suodatettiin Celite-kerroksen läpi. Liuos pestiin 10-%:isella natriumhydroksidiliuoksella (3 x 20 ml), ja vesiliukoinen faasi suodatettiin Celite-kerroksen läpi ja uutettiin sitten dietyylieetterillä (2 x 70 ml). Orgaaniset faasit pestiin suolavedellä (150 ml) ja kuivatettiin vedettömän natriumsulfaatin yllä, jolloin saatiin epäpuhtas otsikon yhdiste vaaleankeltaisena öljynä (0,7 g); TLC sykloheksaani/etyyliasetaatti 8:2 R_f=0,7; IR (CDCl₃) V_{max} (cm⁻¹): 1749 (C=O esteri) 1640 (C=C); ¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃) (ppm) 7,30
20 (m), 4,983 (dd), 4,648 (dd), 3,297 (s), 1,464 (s).
25

Välituote 2

**(2-metoksi-2-metyyli)propanihapon 1-kloorietyyli-
 esteri**

 Välituotteen 1 (2,7 g) liuokseen etyyliasetaatissa
30 (50 ml) kuplitettiin vedetöntä suolahappoa 1 tunnin ajan 0° C:n lämpötilassa, sitten typpeä kuplitettiin 10 minuutin ajan. Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin Kugelrohr-tislauksella (90 °C/15 mmHg), jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä öljynä (2,1 g) TLC sykloheksaani/etyyliasetaatti 9:1. R_f = 0,9; IR (CDCl₃) V_{max} (cm⁻¹):
35

1755 (C=O ester); ¹H-NMR (CDCl₃; 300 MHz) (ppm) 6,58 (q), 3,296 (s), 1,837 (d), 1,442 (s).

Välituote 3

(1-kloori-2-metyyli)propyylimetyylikarbonaatti

5 1-kloori-2-metyylipropylikloroformiaatin (1,71 g) liuokseen kuivassa dikloorimetaanissa (5 ml) lisättiin tipoittein metanoliliuosta (0,83 ml) kuivassa dikloorimetaanissa (5 ml) 0 °C:n lämpötilassa typen alla sekoittaen.

10 Sitten lisättiin pyridiiniliuos (0,8 ml) kuivassa dikloorimetaanissa (10 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin 20 °C:n lämpötilassa 18 tuntia.

15 Seos laimennettiin dikloorimetaanilla (950 ml), pestiin suolavedellä (3 x 40 ml), kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin yllä ja konsentroititiin typpivirran alla alhaisessa lämpötilassa, jolloin saatiin epäpuhdas otsikon yhdiste värittömänä öljynä kvantitatiivisena saantona.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,18 (d), 3,86 (s), 2,28 - 2,12 (m), 1,08 (d), 1,06 (d) ppm.

20 **Välituote 4**

1-kloorietyyli-4-etyylisykloheksyylikarbonaatti

25 1-kloorietyyliklooriformiaattiliuos (5,46 g) kuivassa dikloorimetaanissa (20 ml) lisättiin tipoittein typen alla 0 °C:n lämpötilassa 4-etyylisykloheksanolin (5 g) sekoitettuun liuokseen kuivassa dikloorimetaanissa (20 ml) 3A-molekyyliseulojen läsnä ollessa. Reaktioseokseen lisättiin tipoittein 20 minuutin ajan 0 °C:n lämpötilassa pyridiiniliuos (3 g) kuivassa dikloorimetaanissa (20 ml), sekoitettiin 20 tuntia, pestiin suolavedellä (2 x 50 ml) ja kuivattiin. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös tislattiin, jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä öljynä (7,9 g; kp 130 °C/5,2 mbar; TLC sykloheksaani/etyyliasetatti 9/1 R_f = 0,88; IR (CDCl₃), V_{max} (cm⁻¹): 1757 (C=O); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,43 (q), 6,42 (q), 4,93 (bs), 4,59 (tt), 2,14 - 2,01 (bs), 2,00 - 1,88 (bs),

35

1,88 - 1,78 (m), 1,83 (d), 1,82 (d), 1,60 - 1,50 (m),
1,50 - 1,32 (m), 1,30 - 1,15 (m), 1,28 - 1,18 (m), 1,05 -
0,95 (m), 0,95 - 0,85 (m).

Välituote 5

- 5 **1-kloori-2-metyylipropyli-2,2-dimetypropionaatti**
 2-metyylipropionaldehydi (5,98 g) lisättiin ti-
poittain 10 minuutin aikana sekoitettuun sinkkikloridin
(0,11 g) ja pivaloyylikloridin (10 g) seokseen typen alla
-20 °C:n lämpötilassa. Reaktioseosta lämmitettiin sitten
10 23 °C:n lämpötilaan ja sekoitettiin vielä 2 tuntia. Sakka
poistettiin sentrifugoimalla ja öljymäinen jäännös tislattiin,
jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä öljynä
(11,55 g; kp 70 °C/35 mbar; IR (CDCl₃), $V_{\max}$ (cm⁻¹): 1749
(C=O); 1H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,28 (d), 2,16 (m), 1,22
15 (s), 1,05 (d) ppm).

Välituote 6

Sykloheksyylikloorimetyylikarbonaatti

- Kloorisuihkua kuplitettiin hitaasti kylmään (-10/
+5°) metyyliklooriformiaattiin (6 ml) diffuusin valon al-
20 la. Reaktiota seurattiin 1H-NMR:llä ja se pysäytettiin,
ennen kuin dikloorimetyyliklooriformiaatin molaarinen kon-
sentraatio nousi yli 5 %:n. Typeä kuplitettiin liuoksen
läpi kunnes se muuttui värittömäksi ja jäännös tislattiin,
jolloin saatiin kaksi pääfraktiota, jotka sisälsivät tar-
vittavan välituote-kloorimetyyliklooriformiaatin; fraktio
25 a (2,48 g; molaarinen suhde: metyyliklooriformiaatti/kloo-
rimetyyliklooriformiaatti/dikloorimetyyliklooriformiaatti
19/77/4), fraktio b (1,76 g; molaarinen suhde: metyyli-
klooriformiaatti/kloorimetyyliklooriformiaatti/dikloori-
30 metyyliklooriformiaatti 4/90/6). (Fraktion a) liuosta
(1,7 g) lisättiin kuivassa dikloorimetaanissa (5 ml) 5
minuutin aikana jääkylmään sykloheksanoliliuokseen
(1,37 ml) kuivassa dikloorimetaanissa (5 ml) 3A-molekyyli-
seulojen läsnä ollessa ja typen alla. Reaktioseokseen li-
35 sätettiin sitten 30 minuutin aikana 0 °C:n lämpötilassa py-

ridiiniliuos (1,06 ml) kuivassa dikloorimetaanissa (5 ml) ja seosta lämmitettiin hitaasti 20 - 25 °C:n lämpötilaan. 5 tunnin kuluttua liuos suodatettiin, laimennettiin dikloorimetaanilla (30 ml), pestiin vedellä (20 ml), suolavedellä (3 x 30 ml) ja kuivattiin. Liuotin tislattiin pois ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla piigeeilillä, käyttäen ajoliuoksena sykloheksaani/etyyliasetaatia 9/1, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena vahana (1,98 g; TLC sykloheksaani/etyyliasetatti 9/1 R_f = 0,44; IR (CDCl_3), ν_{max} (cm^{-1}): 1759 (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 5,73 (s), 4,78 - 4,66 (m), 2,00 - 1,90 (m), 1,80 - 1,70 (m), 1,60 - 1,20 (m) ppm).

Esimerkki 1

1-(sykloheksyylioksikarbonyylioksi)etyyli-
(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-(1'-hydroksietyyli)-11-okso-1-atsatrisyklo-[7.2.0.0^{3.8}]undek-2-eeni-2-karboksylaatti

Kalium (4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-(1-hydroksietyyli)-11-okso-1-atsatrisyklo[7.2.0.0^{3.8}]undek-2-eeni-2-karboksylaatin (tästä lähin viitataan nimellä "Välituote A") (0,5 g) liuokseen dimetyyliformamidissa (8 ml) lisättiin 22 °C:n lämpötilassa tetrabutyyliammoniumbromidia (0,5 g) ja (1-kloorietyyli)-sykloheksyylikarbonaattia (0,65 g). Tuloksena olevaa seosta sekoitettiin 22 °C:n lämpötilassa 15 tuntia, kaadettiin sitten dietyylieetteriin (60 ml), pestiin 1 % aq-HCl:llä (40 ml), 5 % aq-NaHCO₃:lla (2 x 50 ml) ja suolavedellä (2 x 50 ml), kuivattiin ja konsentroitiin. Jäännös (1 g) liuotettiin dietyylieetteriin (2 ml) ja petrolieetteri (20 ml) lisättiin voimakkaasti sekoittaen. Sakka (0,1 g) suodatettiin pois ja emäliuokset konsentroitiin, jolloin saatiin sakka, joka liuotettiin dietyylieetteriin (1 ml) ja petrolieetteri (20 ml) lisättiin voimakkaasti sekoittaen, jolloin saatiin lisää sakkaa (0,14 g). Sakat yhdistettiin (0,24 g) ja puhdistettiin edelleen liuottamalla dietyylieetteriin (3 ml)

ja saostamalla petrolieetteristä (30 ml) voimakkaasti sekoittaen, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena jauheena (0,160 g; TLC dietyylieetteri $R_f = 0,44$, sp. 90 - 100 °C).

5 IR (CDCl_3) V_{max} (cm^{-1}) 1771, 1632; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 6,93 - 6,85 (q+q), 4,92 (t), 4,64 (m), 4,25 - 4,05 (m), 3,30 - 3,15 (m), 3,25 (s), 3,24 (s), 2,08 (m), 2,0 - 1,2 (m), 1,61 (d), 1,59 (d), 1,31 (d), 1,30 (d).

Esimerkissä 1 kuvattujen koemenetelmien mukaisesti valmistettiin seuraavat esterit välituotteesta A.

Esimerkki 2

1-(etyylioksidikarbonyylioksi)etyyli-
(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-(1'-hydroksietyyli)-11-okso-1-atsatrisyklo-[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-eeni-2-karboksylaatti
15 ti saatiin öljynä (TLC dietyylieetteri R_f 0,42). IR (CDCl_3) V_{max} (cm^{-1}) 1765, 1738, 1600; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 6,93 - 6,87 (q+q), 4,933 (m), 4,3 - 1,8 (m), 3,26 - 3,24 (s+s), 3,32 - 3,20 (m), 2,08 (m), 1,94 - 1,3 (m), 1,62 (d), 1,60 (d), 1,36 - 1,28 (m) välituotteesta A ja (1-kloorietyyli)-
20 li)-etyylikarbonaatista.

Esimerkki 3

1-(isopropylioksidikarbonyylioksi)etyyli-
(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-(1'-hydroksietyyli)-11-okso-1-atsatrisyklo-[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-eeni-2-karboksylaatti
25 ti

IR (CDCl_3) V_{max} (cm^{-1}) 3614, 1767, 1632; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 6,90 (q), 6,89 (q), 4,95 - 4,83 (m), 4,3 - 4,2 (m), 4,191 (dd), 3,35 - 3,20 (m), 3,257 (s), 3,243 (s), 2,07 (m), 1,93 - 1,75 (m), 1,7 - 1,3 (m), 1,613 (d),
30 1,33 - 1,29 (d+d+d), TLC sykloheksaani, etyyliasetaatti 4:6 R_f 0,4, saatiin välituotteesta A ja (1-kloorietyyli)-isopropyliarbonaatista.

Esimerkki 4

1-(asetoksi)etyyli (4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-
10-(1'-hydroksietyyli)-11-okso-1-atsatrisyklo-[7.2.0.0^{3,8}]-
undek-2-eeni-2-karboksylaatti saatiin öljynä (0,160 g; TLC
5 sykloheksaani, etyyliasetaatti 4:6 Rf 0,4)

IR (CDCl₃) $V_{\max}$ (cm⁻¹) 3605, 1769, 1700; 1H-NMR
(300 MHz, CDCl₃) 6,99 (q), 6,98 (q), 4,93 (t), 4,25 (m),
4,19 (dd), 3,3 - 3,2 (m), 3,25 (s), 3,24 (s), 2,10 (s),
2,07 (s), 2,08 (m), 1,95 - 1,3 (m), 1,56 (d), 1,55 (d),
10 1,31 (d), 1,30 (d) välituotteesta A ja (1-kloorietyyli)-
asetaatista.

Esimerkki 5

1-(sykloheksyylikarbonyylioksi)etyyli-
(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-(1'-hydroksietyyli)-11-
15 okso-1-atsatrisyklo-[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-eeni-2-karboksylaatti

IR (CDCl₃) $V_{\max}$ (cm⁻¹) 1774, 1750, 1630; 1H-NMR
(300 MHz, CDCl₃) 6,997 (q), 6,977 (q), 4,931 (t), 4,913
(t), 4,24 (m), 4,193 (dd), 3,3 - 3,2 (m), 3,25 (s), 3,245
20 (s), 2,38 - 2,24 (m), 2,05 (m), 1,95 - 1,2 (m), 1,65 (dd),
1,566 (d), 1,555 (d), 1,326 (d), 1,314 (d) saatiin väli-
tuotteesta A ja (1-kloorietyyli)-sykloheksaanikarboksylaati-
tista.

Esimerkki 6

1-(bentsoyylioksi)etyyli-(4S,8S,9R,10S,12R)-4-me-
25 toksi-10-(1'-hydroksietyyli)-11-okso-1-atsatrisyklo-
[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-eeni-2-karboksylaatti saatiin öljynä
(0,045 g; TLC sykloheksaani, etyyliasetaatti 1:1 Rf 0,25);

IR (CDCl₃) $V_{\max}$ (cm⁻¹) 1776, 1738, 1640, 1603; 1H-NMR
30 (300 MHz, CDCl₃) 8,1 - 8,02 (m), 7,58 (tt), 7,48 - 7,4 (m),
7,27 (m), 4,948 (t), 4,914 (t), 4,3 - 4,2 (m), 4,20 (dd),
3,3 - 3,2 (m), 3,23 (s), 3,21 (s), 2,05 (m), 1,9 - 1,3
(m), 1,725 (d), 1,708 (d), 1,326 (d), 1,302 (d) välituot-
teesta A ja (1-kloorietyyli)-bentsoaatista.

Esimerkki 7

1-[(1,1-dimetyylietyyli)karbonyylioksi]etyyli-
(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-(1'-hydroksietyyli)-11-
okso-1-atsatrisyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-eeni-2-karboksylaatti
5 saatiin öljynä (0,160 g; TLC sykloheksaani, etyyli-
asetaatit 4:6 R_f 0,37);

IR (CDCl₃) V_{max} (cm⁻¹) 3666, 1776, 1744, 1632; 1H-NMR
(300 MHz, CDCl₃) 6,982 (q), 6,941 (q), 4,94 - 4,88 (m),
4,3 - 4,16 (m), 3,3 - 3,18 (m), 3,238 (s), 3,20 (s), 2,05
10 (m), 1,9 - 1,2 (m), 1,565 (d), 1,554 (d), 1,317 (d), 1,306
(d), 1,207 (s), 1,179 (s) välituotteesta A ja 1-[(1,1-di-
metyylietyyli)karbonyylioksi]etyylikloridista.

Esimerkki 8

1-[2-metoksi-2-metyyli-propanoyylioksi]etyyli-
15 (4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-(1'-hydroksietyyli)-11-
okso-1-atsatrisyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-eeni-2-karboksylaatti
saatiin öljynä (0,130 g; TLC dietyylieetteri R_f 0,35);

IR (CDCl₃) V_{max} (cm⁻¹) 1772, 1603; 1H-NMR (300 MHz,
CDCl₃) 7,028 (q), 6,984 (q), 4,914 (m), 4,3 - 4,2 (m),
20 4,190 (dd), 3,3 - 3,2 (m), 3,260 (s), 3,248 (s), 3,290
(s), 3,226 (s), 2,06 (m), 1,9 - 1,35 (m), 1,604 (m), 1,437
(s), 1,429 (s), 1,403 (s), 1,400 (s), 1,315 (d) välituot-
teesta A ja 2-metoksi-2-metyyli-propaanihapon kloori-
etyyliesteristä.

25 **Esimerkki 9**

Asetoksimetyyli-(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-
(1'-hydroksietyyli)-11-okso-1-atsatrisyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-
2-eeni-2-karboksylaatti saatiin öljynä (0,240 g; TLC syk-
loheksaani, etyyliasetaatit 4:6 R_f 0,24);

30 IR (CDCl₃) V_{max} (cm⁻¹) 1769, 1730, 1640; 1H-NMR
(300 MHz, CDCl₃) 4,996 (t), 4,802 (s), 4,3 - 4,2 (m), 4,23
(dd), 3,774 (s), 3,36 - 3,24 (m+dd), 3,28 (s), 2,1 (m),
1,94 - 1,30 (m), 1,769 (d), 1,327 (d), välituotteesta A ja
kloorimetyyliasetaatista.

Esimerkki 10

[(1,1-dimetyyli-etyyli)karbonyylioksi]metyyli-
(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-(1'-hydroksietyyli)-11-
okso-1-atsatrisyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-eeni-2-karboksylaatti
5 saatiin öljynä (0,260 g; TLC sykloheksaani, etyyliasettaatti 1:1 Rf 0,26);
IR (CDCl₃) V_{max} (cm⁻¹) 3569, 1772, 1751, 1600; 1H-NMR
(300 MHz, CDCl₃) 5,95 (d), 5,85 (d), 4,88 (t), 4,24 (m),
4,20 (dd), 3,27 (m), 3,25 (dd), 3,23 (s), 2,1 (m), 2,0
10 (bs), 1,95 - 1,6 (m), 1,5 - 1,20 (m), 1,31 (d), 1,21 (s)
välituotteesta A ja [(1,1-dimetyylietyyli)karbonyylioksi]-
metyylijodidista.

Esimerkki 11

1-(2-metoksi-2-metyyli-propanoyylioksi)metyyli)-
15 (4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-(1'-hydroksietyyli)-11-
okso-1-atsatrisyklo-[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-eeni-2-karboksylaatti
saatiin öljynä (0,110 g; TLC dietyylietteri Rf 0,33);
IR (CDCl₃) V_{max} (cm⁻¹) 3600, 1772, 1740, 1640; 1H-NMR
(300 MHz, CDCl₃) 5,964 (d+d), 4,904 (m), 4,242 (m), 4,203
20 (dd), 3,984 (dd), 3,33 - 3,22 (m+dd), 3,292 (s), 3,240
(s), 2,1 (m), 1,95 - 1,2 (m), 1,441 (s), 1,429 (s), 1,315
(s) välituotteesta A ja (2-metoksi-2-metyyli)propanihapon
kloorimetyyliesteristä.

Esimerkki 12

1-(metyylioksikarbonyylioksi)-2-metyylipropyyli-
25 (4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-(1'-hydroksietyyli)-
11-okso-1-atsatrisyklo-[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-eeni-2-karboksylaatti
saatiin öljynä (0,040 g; TLC sykloheksaani, etyyliasettaatti 4:6 Rf 0,36);
IR (CDCl₃) V_{max} (cm⁻¹) 1767, 1734, 1680; 1H-NMR
(300 MHz, CDCl₃) 6,661 (d), 6,636 (d), 4,974 (m),
4,936 (m), 4,3 - 4,15 (m), 3,824 (s), 3,805 (s), 3,262
(s), 3,242 (s), 3,32 - 3,18 (m), 1,327 (d), 1,306 (d),
1,15 - 0,95 (m), 2,4 - 1,2 (m) välituotteesta A ja
35 (1-kloori-2-metyyli)propyylimetyylikarbonaatista.

Esimerkki 13

1-(asetyylioksi)butyyli(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-(1'-hydroksietyyli)-11-okso-1-atsatrisyklo-

[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-eeni-2-karboksylaatti saatiin öljynä

5 (0,050 g; TLC sykloheksaani, etyyliasetaatti 1:1 R_f 0,33);

IR (CDCl₃) V_{max} (cm⁻¹) 1769, 1732, 1632; ¹H-NMR

(300 MHz, CDCl₃) 6,925 (q) 4,948 (m), 4,28 - 4,16 (m),

3,3 - 3,2 (m), 3,251 (s), 3,243 (s), 2,105 (s), 2,069 (s),

2,12 - 2,04 (m), 1,94 - 1,74 (m), 1,74 - 1,58 (m), 1,54 -

10 1,349 (m), 1,318 (d), 1,307 (d), 0,962 (t), 0,957 (t) välituotteesta A ja 1-bromibutyyliasetaatista.

Esimerkki 14

1-[(4-etyylisykloheksyylioksi)karbonyylioksi]etyyli (4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-(1'-hydroksietyyli)-

15 11-okso-1-atsatrisyklo-[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-eeni-2-karboksylaatti

Välituotteen A (0,3 g) liuokseen N,N-dimetyyli-formamidissa (5 ml) lisättiin tetra-n-butyyliammoniumbromidi (0,3 g) ja välituote 4 (0,47 g) typen alla ja se-

20 koitusta jatkettiin 16 tuntia 22 °C:n lämpötilassa. Reaktioseosta laimennettiin dietyylieetterillä (15 ml), pestiin kyllästetyllä ammoniumkloridilla (2 x 20 ml), suolavedellä (2 x 20 ml), kuivattiin ja haihdutettiin alipaineessa.

Öljymäinen jäännös ajettiin piigeelikromatografiaan, käyttäen ajoliuoksena sykloheksaani/etyyliasetaattia 7/3, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena vaah-

25 tonna (0,169 g; TLC sykloheksaani/etyyliasetaatti 1/1 R_f = 0,41; IR (CDCl₃) V_{max} (cm⁻¹) 3640 (OH), 1761 (C=O), 1634

(C=C); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,88 (m), 4,92 (m), 4,91

30 (m), 4,95 - 4,85 (m), 4,54 (m), 4,28 - 4,18 (m), 4,18

(dd), 3,30 - 3,20 (m), 3,24 (s), 3,23 (s), 2,05 (m),

2,00 - 1,75 (m), 1,70 - 1,50 (m), 1,60 (m), 1,50 - 1,09

(m), 1,31 (d), 1,29 (d), 1,25 - 1,15 (m), 0,86 (m) ppm).

Esimerkki 15

(Sykloheksyylioksikarbonyylioksi)metyyli-
(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-(1'-hydroksietyyli)-11-
okso-1-atsatrisyklo-[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-eeni-2-karboksylaatti

Välituotteen A (0,22 g) liuokseen N,N-dimetyyli-
formamidissa (6,5 ml) lisättiin 3A-molekyyliseulojen läsnä
ollessa tetra-n-butyylIAMMONIUMBROMIDI (0,222 g) ja väli-
tuote 6 (0,191 g). Tuloksena olevaa seosta sekoitettiin
22 °C:n lämpötilassa 5 tuntia, laimennettiin dietyylieet-
terillä (50 ml), pestiin vedellä (30 ml), kyllästetyllä
ammoniumkloridilla (2 x 30 ml), 5 % aq-natriumvetykarbo-
naatilla (30 ml), suolavedellä (2x30 ml), vedellä (30 ml)
ja kuivattiin. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös
puhdistettiin piigeelipylväskromatografialla, käyttäen
sykloheksaani/etyyliasettaattia 100/0 - 65/35, jolloin saa-
tiin otsikon yhdiste valkoisena vaahtona (0,1 g; TLC syk-
loheksaani/etyyliasettaatti 1/1 R_f = 0,18; IR (CDCl₃), V_{max}
(cm⁻¹): 3614 (OH), 1772 (C=O β-laktaami), 1717 (C=O este-
ri), 1640 (C=C); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 5,90 (dd), 4,93
(t), 4,67 (m), 4,30 - 4,20 (m), 4,20 (dd), 3,35 - 3,25
(m), 3,25 (s), 2,08 (m), 2,00 - 1,80 (m), 1,80 - 1,30 (m),
1,32 (d) ppm).

Esimerkki 16

1-[(1,1-dimetyylietyyli)karbonyylioksi]-2-metyyli-
propyyli-(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-(1'-hydroksietyy-
li)-11-okso-1-atsatrisyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-eeni-2-karbok-
sylaatti

Välituotteen A (0,3 g) liuokseen N,N-dimetyyli-
formamidissa (5 ml) lisättiin tetra-n-butyylIAMMONIUMBRO-
midi (0,3 g) ja välituote 5 (0,398 g) typen alla ja se-
koitusta jatkettiin 16 tuntia 22 °C:n lämpötilassa. Reak-
tioseos laimennettiin dietyylieetterillä (15 ml), pestiin
kyllästetyllä ammoniumkloridilla (2 x 30 ml), suolavedel-
lä (2 x 30 ml), kuivattiin ja haihdutettiin alipaineessa.

Öljymäinen jäännös puhdistettiin piigeeelipylväskromatografialla, käyttäen sykloheksaania/etyyliasetaattia 7/3 ajoliuoksena, jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä öljynä (0,057 g; TLC sykloheksaani/etyyliasetatti 1/1 $R_f = 0,45$; IR (CDCl_3), ν_{max} (cm^{-1}): 3611 (NH), 1774 (C=O β -laktaami), 1747 (C=O ester), 1632 (C=C); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 6,76 (d), 6,72 (d), 4,95 (t), 4,92 (t), 4,30 - 4,16 (m), 3,32 - 3,19 (m), 3,24 (s), 3,23 (s), 2,10 (m), 2,06 (m), 1,94 - 1,80 (m), 1,75 - 1,60 (m), 1,50 - 1,20 (m), 1,32 (d), 1,31 (d), 1,22 (s), 1,19 (s), 1,06 - 0,98 (d) ppm).

Esimerkki 17

1-(sykloheksyylioksikarbonyylioksi)etyyli-(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-(1'-hydroksietyyli)-11-okso-1-atsatrisyklo-[7.2.0.0^{3.8}]undek-2-eeni-2-karboksyylaatti

Natrium-(4S,8S,9R,12R)-4-metoksi-10-(1'-hydroksietyyli)-11-okso-1-atsatrisyklo-[7.2.0.0^{3.8}]undek-2-eeni-2-karboksylaatin (194 mg) liuokseen dimetyyliformamidissa (8 ml) lisättiin trietyylibentsyyliammoniumkloridia (146 mg) ja (1-kloorietyyli)-sykloheksyylikarbonaattia (0,142 ml) huoneenlämpötilassa. Tuloksena olevaa seosta sekoitettiin 60 °C:n lämpötilassa 97 minuuttia, laimennettiin dietyylieetterillä (30 ml) ja pestiin kylmällä vedellä (60 ml). Vesiliukoinen kerros uutettiin uudestaan dietyylieetterillä (30 ml) ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin suolavedellä (30 ml) ja kuivattiin natriumsulfaatin yläpuolella. Orgaaninen kerros konsentroitiin alipaineessa ja tuloksena oleva valkoinen vaahto (288 mg) kiteytettiin dietyylieetteri/petrolista jolloin saatiin otsikon yhdiste (220 mg) valkoisena kiinteänä aineena.

Farmaseuttisia esimerkkejä**Tabletit****Esimerkki A**

		mg/tabletti
5	Esimerkin 1 yhdistettä	320
	Laktoosia	150
	Etyyliselluloosaa	20
	Natriumlauryylisulfaattia	7
	Magnesiumstearaattia	3
10	Tabletin ydin	500 mg
15	Vaikuttava aine ja laktoosi sekoitetaan yhteen ja rakeistetaan sitten käyttäen vettä rakeistusnesteinä. Kuivatut rakeet sekoitetaan ettyyliselluloosan, natriumlauriylisulfaatin ja magnesiumstearaatin kanssa ja tabletin ydin muodostetaan sopivaa paininta käyttäen. Tabletti voidaan sitten päällystää käyttäen tavanomaisia tekniikoita ja päällysteitä.	

Esimerkki B

		mg/tabletti
20	Esimerkin 1 yhdistettä	320
	Suorapuristuvaa sokeria	170
	Natriumlauryylisulfaattia	7
	Magnesiumstearaattia	3
	Tabletin ydin	500
25	Vaikuttava aine ja apuaineet sekoitetaan yhteen ja puristetaan sitten sopivaa paininta käyttäen. Tarvittaessa näin muodostunut tabletti voidaan päällystää tavanomaisella tavalla.	

Rakeet**Esimerkki C**

		mg/kerta-annos
30	Esimerkin 1 yhdiste	320
	Tärkkelys	100
	Selluloosa	40
35	Polymetakrylaatti	30
	Natriumlauryylisulfaatti	7
	Magnesiumstearaatti	3
	Makuaine	qs

Esimerkki D

	mg/kerta-annos
Esimerkin 1 yhdiste	3200
Etyyliselluloosa	140
5 Polymetakrylaatti	30
Natriumlauryylisulfaatti	7
Magnesiumstearaatti	3
Makuaine	qs

Esimerkki E

	mg/kerta-annos
Esimerkin 1 yhdiste	320
Suorapuristuva sokeri	140
Polymetakrylaatti	30
Natriumlauryylisulfaatti	7
15 Magnesiumstearaatti	3
Makuaine	qs

Vaikuttavan aineen etanoliliuosta suihkutetaan sopivaan leijupetirakeistimeen, joka on täytetty tärkeimpien apuaineiden seoksella. Näin muodostuneet rakeet kuivataan ja seulotaan. Haluttaessa rakeet voidaan sitten päällystää sopivalla enteropäällysteellä ja kuivata. Kuivatut rakeet sekoitetaan sitten jäljellejääneiden apuaineiden kanssa, mukaanlukien mikä tahansa makuaine, ja päällystetään esimerkiksi enteropäällysteellä. Näin saadut rakeet voidaan pakata kapsleihin tai vastaaviin kerta-annosmuotoa varten tai pakata pulloihin tätä seuraavaa suun kautta annettavan, moniosaisen nestemäisen muodon valmistusta varten.

Vaikutustulokset

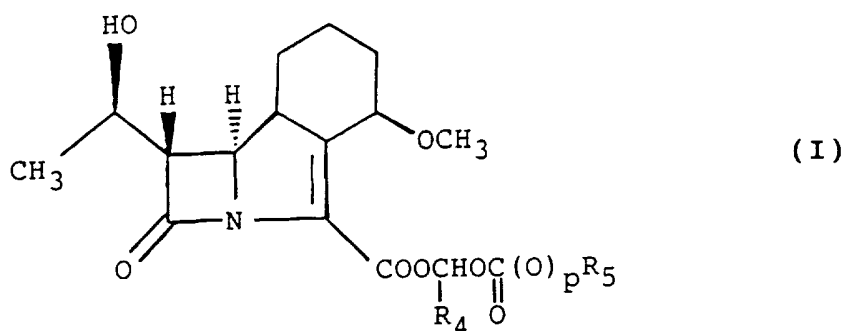
30 Tavanomaisesti suoritetuissa, hiiriä käyttävissä suojaustesteissä suun kautta annettavat keksinnön yhdisteet osoittivat hyvin korkeaa aktiivisuutta patogeenisiä bakteereja kohtaan, kuten osoitetaan seuraavassa taulukossa, jossa yhdisteitä verrataan tunnettuun, suun kautta annettavaan laajakirjoiseen antibioottiin, kefuroksiimiaksetiiliin:

		ED ₅₀ (mg/kg)	
Yhdiste		Staph. aureus	E. coli
	Esimerkki 1	< 1	< 1
	Esimerkki 3	< 1	< 1
5	Esimerkki 10	< 1	< 1
	kefuroksiimiaksetiili	6	26

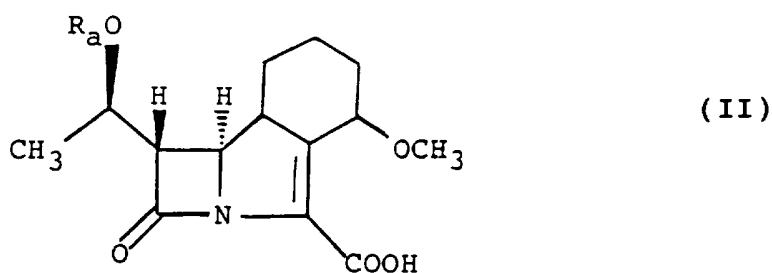
Keksinnön yhdisteet ovat myös olennaisesti myrkyttömiä terapeuttisesti hyödyllisinä annostasoina. Mitään haitallisia vaikutuksia ei esimerkiksi havaittu kun esimerkin 1 yhdistettä annettiin suun kautta hiirille jopa annoksina 1000 mg/kg.

Patenttivaatimukset

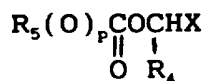
1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-metoksi-10-(1-hydroksietyyli)-11-okso-1-atsatriisyklo-
 5 [7.2.0.0^{3,8}]undek-2-eenikarboksyylihappojen asyylioksial-
 kyyliestereiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



jossa R_4 on vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä; R_5 on C_{1-6} -alkyyli, C_{5-8} -sykloalkyyli, joka on valinnaisesti substituoitu C_{1-3} -alkyyli-ryhmällä, fenyyli tai C_{1-4} -alkyyli, joka
 20 on substituoitu C_{1-3} -alkoksi-ryhmällä; ja p on 0 tai 1,
 t u n n e t t u siitä, että
 yhdiste, jolla on yleinen kaava

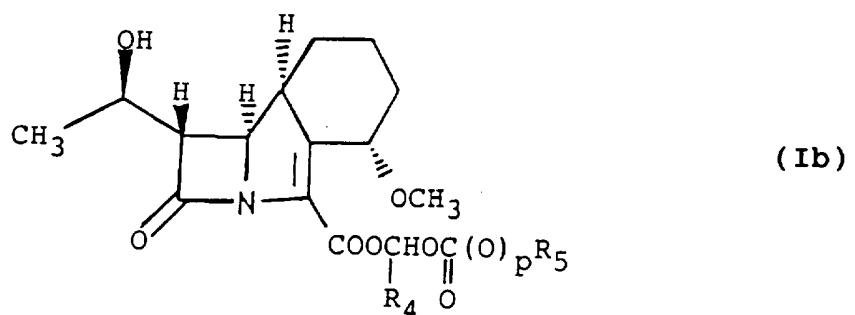


jossa R_4 on vetyatomi tai hydroksyylin suojaryhmä, tai sen suola tai sen reaktiivinen johdannainen saatetaan reagoimaan esteröivän aineen kanssa, jolla on kaava



jossa R_4 , R_5 ja p ovat edellä määriteltäviä ja X on poistuva ryhmä, ja sen jälkeen tarvittaessa tai haluttaessa saatetaan tuote reagoimaan niin, että korvataan hydroksyylin suojaryhmä R_4 vetyatomilla ja/tai erotetaan yleisen kaavan I mukainen tietty haluttu isomeeri sen yhdestä tai useammasta muusta isomeeristä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdisteet, joilla on konfiguraatio

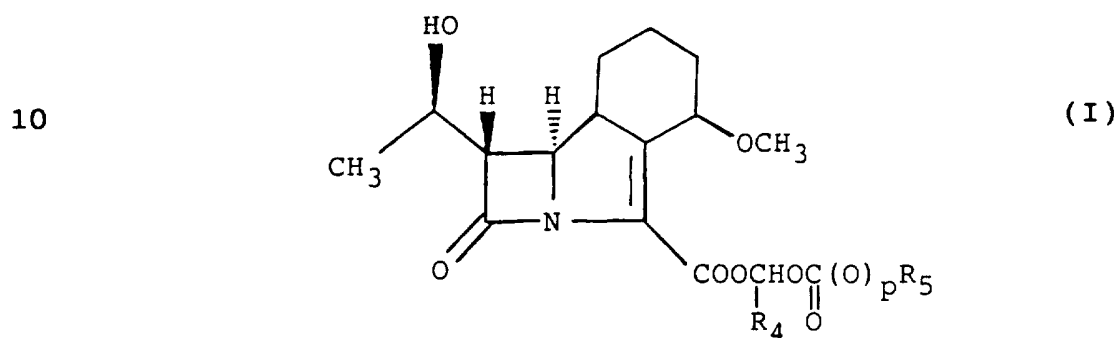


jossa R_4 , R_5 ja p ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltäviä.

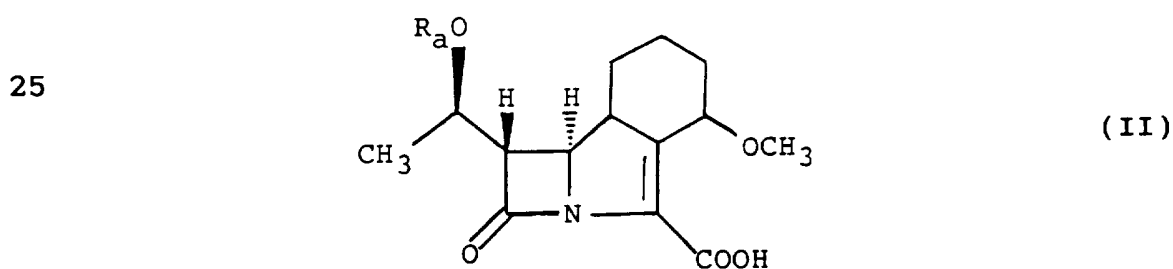
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan 1-sykloheksyylioksi-karbonyylioksietyyli-(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoksi-10-(1-hydroksietyyli)-11-okso-1-atsatrisyklo[7.2.0.0.^{3,8}]undek-2-eeni-2-karboksylaatti.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara acyloxialkylestrar av 4-metoxi-10-(1-hydroxi-ethyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0^{3,8}]undek-2-enkarboxylsyror med den allmänna formeln



vari R_4 är en väteatom eller en C_{1-4} -alkylgrupp; R_5 är C_{1-6} -alkyl, C_{5-8} -cykloalkyl, vilken valfritt substituerats med en C_{1-3} -alkylgrupp, fenyl eller C_{1-4} -alkyl, vilken substituerats med en C_{1-3} -alkoxigrupp; och p är 0 eller 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med den allmänna formeln

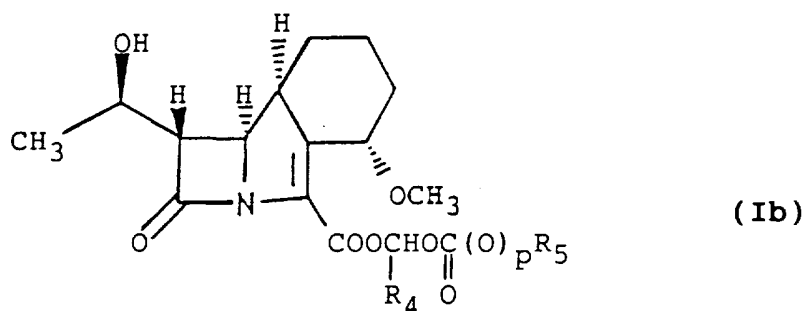


vari R_4 är en väteatom eller en hydroxyl skyddande grupp, eller ett salt eller ett reaktivt derivat därav, med ett förestrande medel med formeln



vari R_4 , R_5 och p är ovan definierade och X är en avgående grupp, och därefter, om erforderligt eller önskvärt, omsätter produkten för ersättande av en hydroxyl skyddande grupp R_4 med en väteatom och/eller separerar en speciell
 5 önskad isomer av en förening med den allmänna formeln I från en eller flera andra isomerer därav.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med konfigurationen



vari R_1 och R_2 är såsom definierats i patentkrav 1.

20 3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer 1-cyklohexyloxi-karbonyloxietyl-(4S,8S,9R,10S,12R)-4-metoxi-10-(1-hydroxietyl)-11-oxo-1-azatricyklo[7.2.0.0.^{3,8}]undec-2-en-2-karboxylat.