

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 801080 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 801080

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D499/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 03.04.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 03.04.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

06.04.1979 GB 7912168

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Farnitalia Carlo Erba S.p.A., via Carlo Imbonati 24 20159 Milano, Italia, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Lombardi, Paolo, TOWN UNKNOWN, ITALIA, (IT)

2 • Arcamone, Federico, Nerviano, ITALIA, (IT)

3 • Franceschi, Giovanni, TOWN UNKNOWN, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Heinänen Oy Patenttitoimisto, Airport Plaza, Äyritie 8 D, 01510 Vantaa

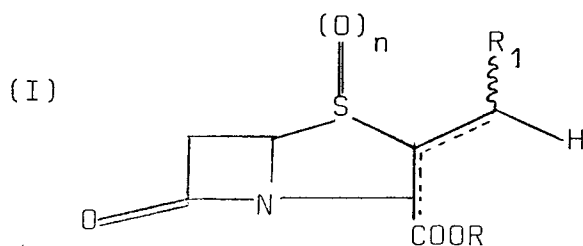
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä laktamaasi- inhibiittorien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av laktamasinhibitorer.

MENETELMÄ β -LAKTAMAASI-INHIBIITTORIEN VALMISTAMISEKSI - FÖRFARANDE
FÖR FRAMSTÄLLNING AV β -LAKTAMASINHIBITORER

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joiden yleiskaava on



jossa R on vety, alempi alkyyli, trikloorietyyli, bentsyyli, p-nitrobentsyyli, asetoksimetyyli, pivaloyylioksimetyyli tai ftalidyyli taikka ryhmät, jonka kaava on $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOOC}_2\text{H}_5$ ja R_1 on hydroksime-
tyyli, formyyl, merkaptometyyli, aminometyyli tai ryhmä, jonka kaa-
va on $-\text{CH}_2\text{OCOR}_2$, $-\text{CH}_2\text{OR}_3$, $-\text{COOR}_2$, $-\text{CH}_2\text{SR}_4$ tai $-\text{CH}_2\text{NHCOR}_2$, jolloin
 R_2 on alempi alkyyli, aryyli tai heterosyklinen ryhmä, R_3 on alempi
alkyyli, bentsyyli tai trityyli ja R_4 on viisi- tai kuusijäseninen
heterosyklinen rengas, jossa on yksi tai useampi heteroatomi, ja
 n on 0 tai 1.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat vahvoja irreversiiblejä inhibiitoreita erilaisten β -laktamaasien suhteen, mikä seikka on todistettu ambisilliinin MIC-arvon huomattavalla vähenemisellä β -laktamaasia tuottavien bakteerien vähenemisen aikaansaamiseksi. Niillä on tämän lisäksi myös bakteerinvastaista vaikutusta.

Esillä olevan keksinnön mukaan käsitellään 4-asetoksiatsetidiini-2-onia (II; nämä ja seuraavat kaavat ovat esitetyt jäljempänä olevissa kemiallisissa kaavioissa) [K.Clauss, D. Grimm ja G. Prossel, Justus Liebigs Ann.Chem. 539 (1974)], joista on tunnettua, että asemassa 4 saadaan heikoilla emäksillä tai hapoilla kuten tioleilla, tioenoleilla tai karbinoleilla, helposti nukleofiilisiä substituentteja aikaan [K.Clauss, D. Grimm ja G. Prossel, ibidem; W.A. Szako, Aldrichimica Acta 10, 23 (1977); P.H. Bentley, P.D. Berry, G. Brooks, M.L. Gilpin, E. Hunt ja I.I. Zomaya, J.C.S. Chem. Comm. 1977, 748; A. Suarato, P. Lombardi, C. Galliani ja G. Franceschi, Tetrahedron Lett. 1978, 4059], käyttämällä β -tioketoesteriä, jonka kaava on $R_1'CH_2-C(SH)=CHCOOEt$, jossa R_1' on ryhmä, jonka kaava on CH_2NHCOR_2 , CH_2OCOR_2 , CH_2OR_3 , $COOR_2$ tai CH_2SR_4 , ja R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, käyttämällä tällöin emästä kuten natriumdikarbonaattia, natriumkarbonaattia, kaliumkarbonaattia, natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia tai trietyyliamiinia, sopivan liuottimen kuten veden, tetrahydrafuraanin, dimetyyliformamidin, asetonin, heksametyleenifosforiamidin tai näiden seoksen läsnäollessa. Tällä tavoin saadut kaavan (III) mukaiset yhdisteet kondensoidaan glyoksyylihapon, jonka kaava $CHPCPPR'$, jossa R' on alempi alkyyli, trikloorietyyli, bentsyyli, p-nitrobentsyyli, bentshydryyli, asetoksimetyyli, ftalidyli, pivaloyylioksimetyyli, trimetyylisilyyli tai dimetyyli-tert.butyyilisilyyli tai ryhmä, jonka kaava on $CH(CH_3)OCOOC_2H_5$, sopivan johdannaisen kanssa, joko lämpötiloissa $40-100^\circ C$ tai huoneen lämpötilassa emäksen läsnäollessa, kuten trietyyliamiini tai pyridiini.

Tämän jälkeen suoritetaan saatujen diastereoisomeeristen karbinolien, joiden kaava (IV), klooraus käyttämällä sopivimmin tionyylikloridia ja emästä kuten pyridiiniä, lämpötiloissa $-78-0^\circ C$. Tällöin saadaan kaavan (V) mukaisia klorideja, jotka muutetaan käyttämällä trifenyylifosfiinia ja emästä, kuten pyridiiniä tai 2,6-lutidiinia, lämpötiloissa noin $25-50^\circ C$ kaavan (VI) mukaisiksi fosforylideiksi.

Suorittamalla varovainen otsonolyysi kaavan (VI) mukaiselle yhdis-

teelle hapon kuten trifluorietikkahapon läsnäollessa, joka toimii ylidiyryhmää suojaavana ryhmänä, saadaan ylidosan paljastamisen jälkeen heikolla vesipitoisella emäksellä fosforaania, jonka kaava on (VII).

Toisaalta saadaan kaavan (V) mukaisen kloridin otsonolyysin jälkeen kaavan (VIII) mukaista klooritioesteriä, joka muutetaan käyttämällä trivinyylifosfiinia ja emästä kaavan (VII) mukaiseksi ylidiksi.

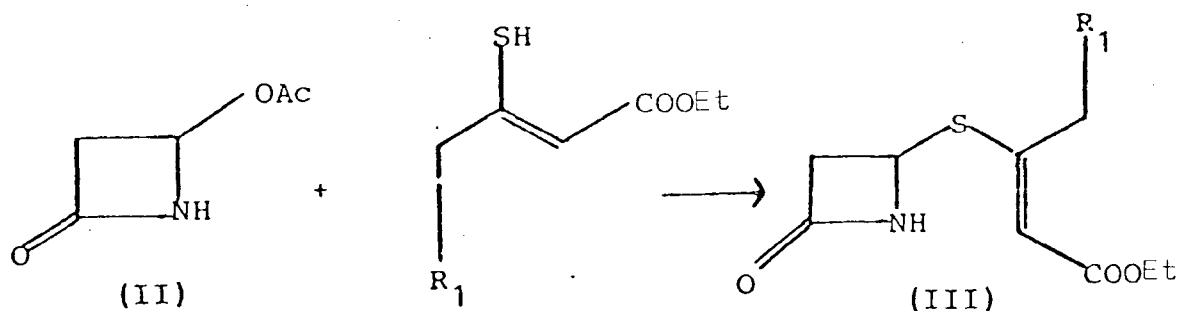
Lopuksi syklistoidaan kaavan (VII) mukainen ylidi yksinkertaisesti kuumentamalla se lämpötiloihin $30-140^{\circ}\text{C}$ inertissä liuottimessa kuten bentseenissä, tolueenissa tai ksyleenissä.

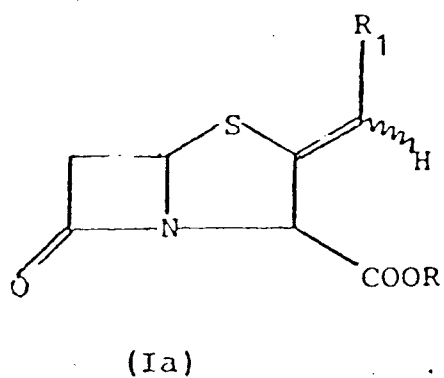
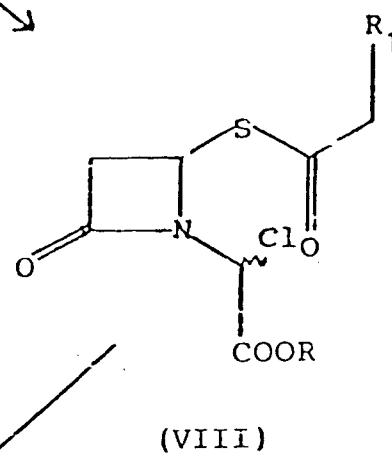
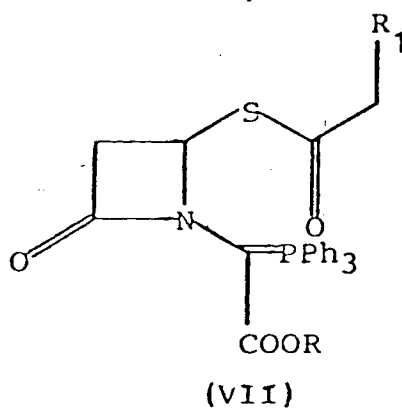
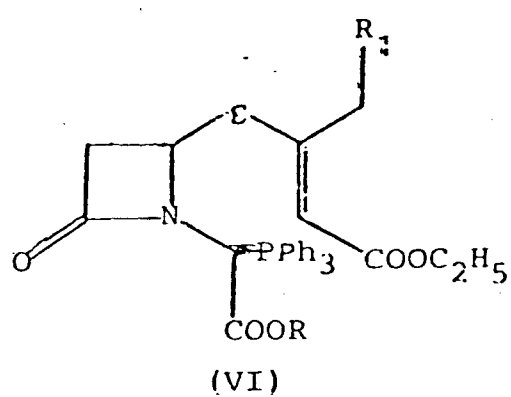
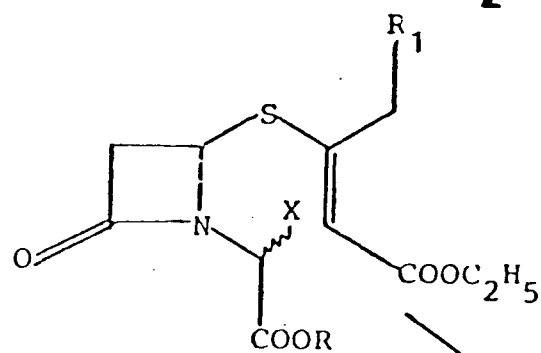
Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R on vety, R_1 on hydroksimetyyli, formyyl, merkaptometyyli tai aminometyyli ja n on kokonaisluku 1, saadaan yksinkertaisesti poistamalla erilaiset suojar ryhmät R_2 , R_3 ja R_4 pelkistämällä ryhmä $-\text{COOR}_2$ hydrolysoimalla ryhmä COOR' ja hapettamalla S-atomi.

Esimerkiksi saadaan yhdisteitä (Ia, $R_1 = \text{COOC}_2\text{H}_5$) α, β -tyydytty-mättömien esteriryhmien varovaiselle selektiivisellä pelkistyk-sellä hydroksimetyyliryhmiä (Ia, $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$), kuten klavulaani-hapossa, (P.H. Bentley, P.D. Berry, G. Brooks, M.L. Gilpin, E. Hunt ja I.I. Zomaya, J.C.S. Chem.Comm. 1977, 748).

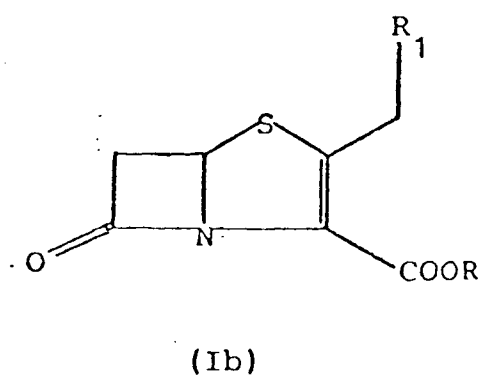
Lisäksi suoritettavalla säteilytyksellä, jolloin (Ia, $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$) kuivassa bentseenissä, saadaan aikaan E/Z-vaihtoreaktio.

Kaksoissidoksen eksosyklinen (Ia) tai endosyklinen (Ib) asema riippuu ryhmien COOR ja R_1 elektronien vetokyvystä, mikä seikka on yhteistoiminnassa rengasjärjestelmän vastaavien voimien kanssa.



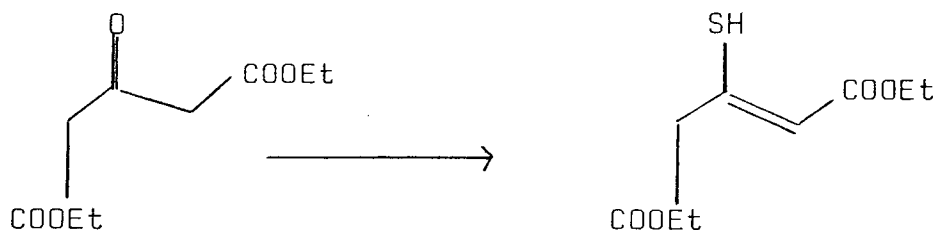


tai



Esillä olevaa keksintöä havainnollistetaan lähemmin jäljempänä ilman, että nämä esimerkit millään tavoin rajoittaisivat keksinnön suojapiiriä. Esimerkeissä käytetyissä kaavoissa tarkoittaa Me metyyliä, Et etyyliä, Ph fenyyliä ja Bz bentsyyliä.

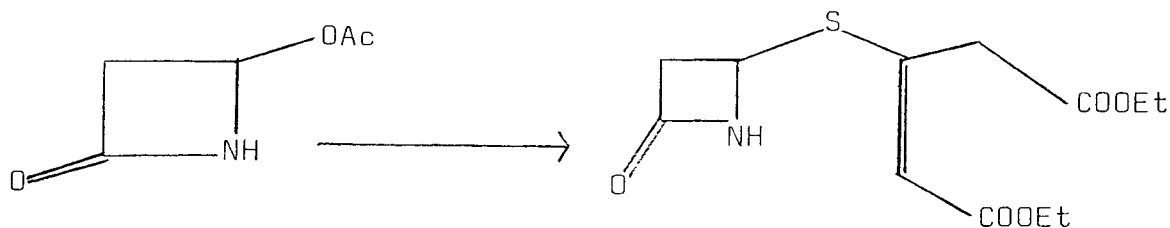
Esimerkki 1: dietyyli-3-merkaptto-2-penteeni-1,5-dioaatti



170 ml:aan absoluuttista etanolia, joka oli vedettömällä kloorivedyllä lämpötilassa 0° (2-2,5 h) perusteellisesti kyllästetty, lisättiin 15 ml dietyyli- β -ketoglutaraattia. Liuos jäähdytettiin lämpötilaan -30°C ja se kyllästettiin rikkivedyllä. Reaktioastia suljettiin tiiviisti ja sitä pidettiin 48 h huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin natriumkloridiliuokseen ja sitä ekstrahoitettiin perusteellisesti seoksella 1:1, jossa oli dietyyli-eetteriä ja heksaania. Orgaanista kerrosta pestiin natriumkloridiliuoksella, kunnes se oli neutraalinen, minkä jälkeen se kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin tyhjöissä kuiviin, jolloin saatiin jäännös, joka puhdistettiin lyhyellä pylväskromatografiamenettelyllä käyttämällä silikageeliä, jolloin sitä eluoitiin seoksella 5 % etyyliasetaatia heksaanissa.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,30 (6H, t, $J = 7$ Hz); 3,33 (2H, s); 4,17 (4H, q, $J = 7$ Hz); 5,94 (1H, s); 6,44 (1H, 2).

Esimerkki 2: (4R,S)-4-(1'-etoksikarbonylimetyyli-2'-etoksikarbonylivinyylitio)-atsetidiini-2-oni



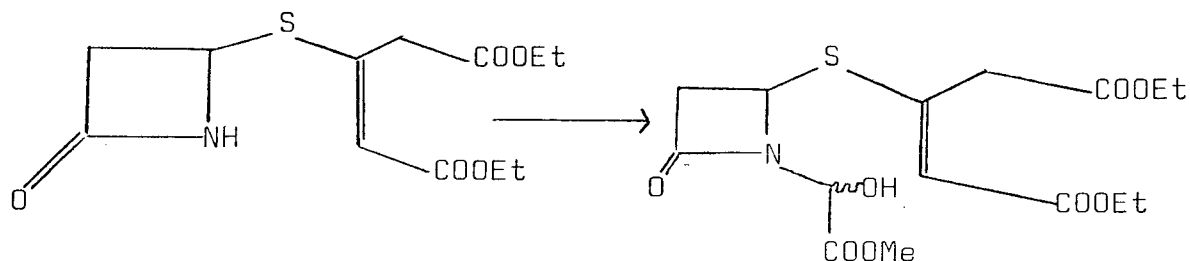
seokseen, jossa oli 936 mg (7,2 mmol) 4-asetoksi-atsetidiini-2-onia ja 1,58 g (7,25 mmol) dietyyli-3-merkaptto-2-penteeni-1,5-dioaattia 60 ml:ssa asetonia ja 30 ml:ssa vettä, lisättiin sekoit-

taen 670 mg (8 mmol) natriumdikarbonaattia sekoittaen huoneen lämpötilassa. Kun sekoitusta oli jatkettu vielä 1 tunti, kyllästettiin liuos natriumkloridilla, tehtiin happameksi laimealla suolahapolla ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdisteyst muutokset tehtiin natriumkloridiliuoksella neutraaliksi, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin tyhjiössä kuiviin, jolloin saatiin öljymäinen jäännös. Pylväskromatografialla ja käyttämällä silikageeliä saatiin 1,94 g (6,75 mmol, 93 %) tuotetta värittömänä öljynä.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,27 (6H, t, $J = 7$ Hz); 3,00 (1H, dq, $J_1 = 16$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, $J_4 = 1,0$ Hz); 3,53 (1H, dq, $J_1 = 16$ Hz, $J_3 = 5$ Hz, $J_4 = 1,5$ Hz); 3,83 (2H, s); 4,17 (2H, q, $J = 7$ Hz); 4,18 (2H, q, $J = 7$ Hz); 5,13 (1H, dd, $J_2 = 2,5$ Hz, $J_3 = 5$ Hz); 5,78 (1H, s); 7,42 (1H, br).

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3420, 1785, 1730, 1710, 1605, 1160.

Esimerkki 3: metyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-etoksikarbonyylimetyyli-2"-etoksikarbonyylivinyyli)-2'-okso-asetidiini-1"-yyl]-2-hydroksiasetaatti



926 mg:aan (3,2 mmol) (4R,S) 4-(1'-etoksikarbonyylimetyyli-2"-etoksikarbonyylivinyyli)-atsetidiini-2-onia ja 0,450 ml:aan (3,2 mmol) trietyyliamiinia liuotettuna vedettömään tetrahydrofuraaniin, lisättiin molekulaarinen ylimäärä metyyliiglyoksylaatia pisaroittain. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia molekulaariseulan läsnäollessa. Tämän jälkeen laimennettiin reaktioseosta etyyliasetaatilla, se pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin tyhjiössä kuiviin.

Käsiteltäessä öljymäistä jäännöstä dietyylieetterillä saatiin jotakin molemmista diastereoisomeereistä valkoisina kiteinä (560 mg).

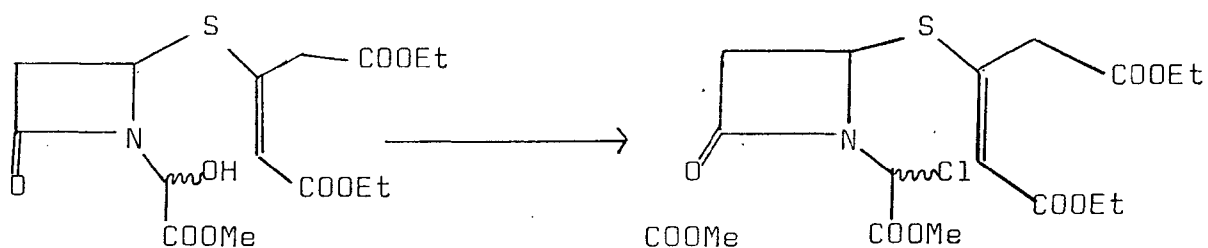
NMR (CDCl_3 , δ): 1,26 (6H, t, $J = 7$ Hz); 3,07 (1H, dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 3$ Hz); 3,53 (1H, dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_3 = 5$ Hz); 3,91 (3H, s); 4,17 (2H, q, $J = 7$ Hz); 4,21 (2H, q, $J = 7$ Hz); 5,29 (2H, d+dd, $J_2 = 3$ Hz, $J_3 = 5$ Hz); 5,97 (1H, s).

Emäliuoksesta saatiin väkevöinnin ja puhdistamisen jälkeen lyhyen pylväskromatograafisen käsittelyn jälkeen käyttämällä silikageeliä 490 mg toista kiteistä diastereosiomeeriä.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,27 (6H, t, $J = 7$ Hz); 3,14 (1H, dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 3$ Hz); 3,59 (1H, dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_3 = 5$ Hz); 3,82 (3H, s); 4,12 (2H, q, $J = 7$ Hz); 4,13 (2H, q, $J = 7$ Hz); 4,48 (1H, d, $J = 6$ Hz); 5,27 (1H, dd, $J_2 = 3$ Hz, $J_3 = 5$ Hz); 5,49 (1H, d, $J = 6$ Hz); 5,88 (1H, s).

Molempien karbinolien kokonaissaanto oli 88 %.

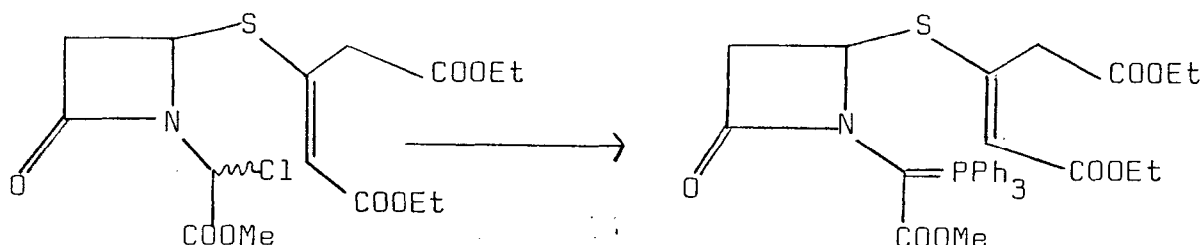
Esimerkki 4: metyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-etoksikarbonyylimetyyli-2"-etoksikarbonyylivinyylitio)-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-klooriasetaatti



Diastereosiomeeriseokseen, jossa oli 500 mg (1,33 mmol) metyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-etoksikarbonyylimetyyli-2"-etoksikarbonyylivinyylitio)-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-hydroksiasetaattia ja 0,28 ml (3,5 mmol) pyridiiniä, liuotettuna vedettömään tetrahydrofuraaniin, lisättiin pisaroittain 2,7 mmol tionyylikloridia pisaroittain lämpötilassa -30°C käyttämällä suojakaasuna typpeä. Kun sekoittamista oli vielä jatkettu 30 minuuttia lämpötiloissa -30 – 0°C , poistettiin sakka suodattamalla, suodos haihdutettiin kuiviin tyhjiössä ja huoneen lämpötilassa ja jäännös otettiin talteen 50 % etyleeliasetaatti:bentseeni seoksesta sekä eluoitiin nopeasti lyhyen silikageelipylvään lävitse. Saatiin 491 mg (1,25 mmol, 94 %) keltaista öljyä. NMR (CDCl_3 , δ): 1,28 (6H, t, $J = 7$ Hz); 3,20 (1H, dd); 3,67 (1H, dd); 3,87 (3H, s); 4,18 (4H, q, $J = 7$ Hz);

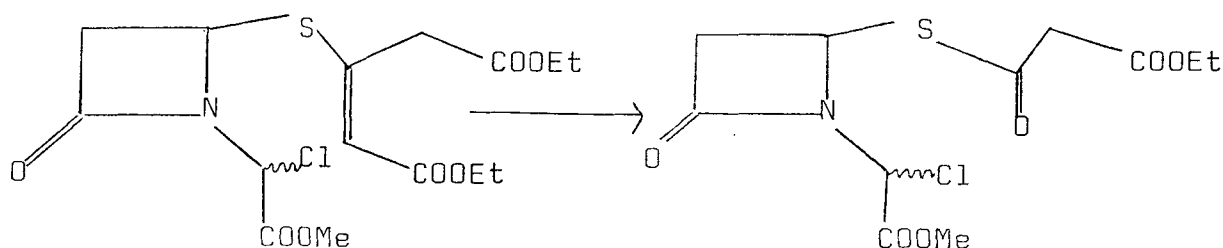
5,37 ja 5,62 (1H, dd); 5,88 (1H, s); 6,12 ja 6,20 (1H, s).

Esimerkki 5: metyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-etoksikarbonyylimetyyli-2"-etoksikarbonyylivinyylitio-2'-okso-atsetidiini-1'-yyli)-2-trifenyylifosforanyylidenasetaat



Seosta, jossa oli 200 mg (0,5 mmol) metyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-etoksikarbonyylimetyyli-2"-etoksikarbonyylivinyylitio)-2'-okso-atsetidiini-1'-yyli]-2-klooriasetaattia, 262 mg (1 mmol) trifenyylifosfiinia ja 0,041 ml pyridiiniä liuotettuna 6 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania, sekoitettiin käyttämällä suojakaasuna tyyppiä 48 tuntia lämpötiloissa 30-50°C. Sakka poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin tyhjiössä kuiviin ja puhdistettiin käyttämällä preparatiivista ohutkerroskromatografiaa. Tällöin saatiin 246 mg (0,35 mmol, 70 %) ylidia valkoisena, vaahtomaisena tuotteena.

Esimerkki 6: metyyli-2-[(4'R,S)-4'-etoksikarbonyyliasetyyylitio-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-klooriasetaatti

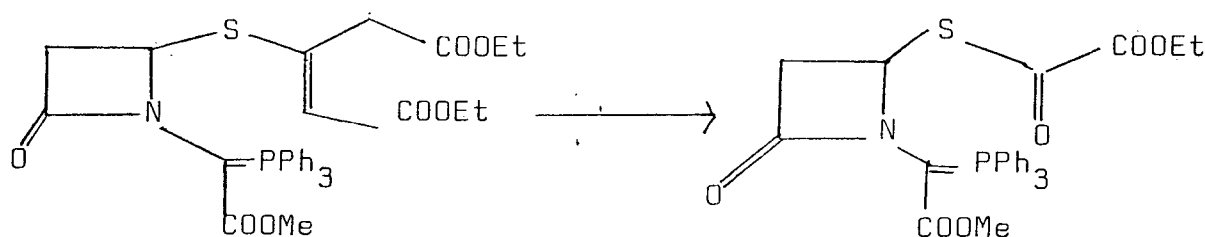


Liuos, jossa oli 491 mg (1,25 mmol) metyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-etoksikarbonyylimetyyli-2"-etoksikarbonyylivinyylitio)-2'-okso-atsetidiini-1'-yyli]-klooriasetaattia 80 ml:ssa dikloorimetaania, jäädytettiin lämpötilaan -78°C ja otsonoitiin. Saatua sinistä liuosta sekoitettiin natriummetabisulfiitin kanssa (2 h huoneen lämpötilassa), minkä jälkeen seos pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin tyhjiössä kuiviin ja saatu jäännös puhdistettiin käyttämällä preparatiivista

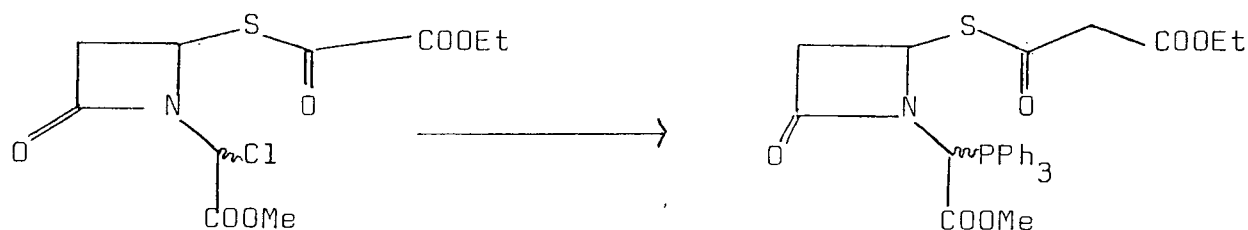
ohutkerroskromatografiaa. Saatiin 165 ml (0,51 mmol) vesikirkasta öljyä, joka otettiin talteen.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,30 (3H, s, $J = 7$ Hz); 3,00, 3,23 ja 3,45 (2H, m); 3,63 (2H, s); 3,83 ja 3,90 (3H, s); 4,22 (2H, q, $J = 7$ Hz); 5,75 (1H, m); 6,08 (1H, s).

Esimerkki 7: metyyli-2-[(4'R,S)-4'-etoksikarbonyyliasetyyli-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-trifenyyli-
fosforanyylidenasetaat

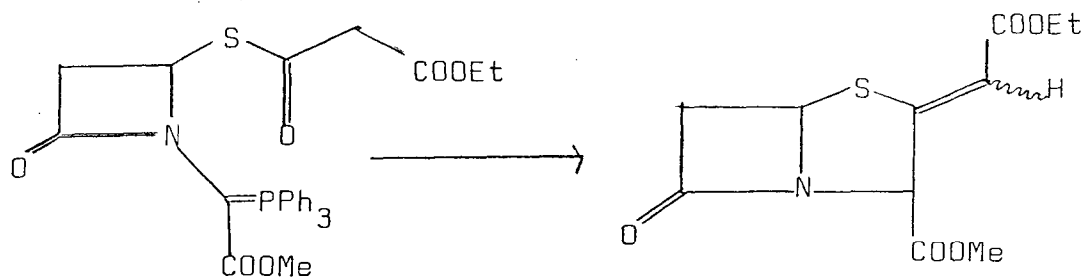


246 mg (0,35 mmol) metyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-etoksikarbonyylimetyyli-2"-etoksikarbonyylitio)-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-trifenyyli-
fosforanyylidenasetaatia, liuotettuna 15 ml:aan dikloorimetaania ja 18 ml:aan seosta, jossa oli 10-%:sta V/V trifluorietikkahappoliuosta dikloorimetaanissa, sekoitettiin keskenään, jäähdytettiin lämpötilaan -20°C ja otsonoitiin 2,5 minuutin ajan. Tähän liuokseen lisättiin sekoittaen natriummetabisulfiittia, jolloin seoksen lämpötilan annettiin saavuttaa huoneen lämpötilaa vastaava arvo. Kun sekoitusta oli jatkettu vielä 1 h, poistettiin suspensio suodattamalla ja suodos pestiin kyllästetyllä natriumdikarbonaattiliuoksella ja vedellä, minkä jälkeen seos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin kvantitatiivisena saantona otsikossa mainittua yhdistettä.



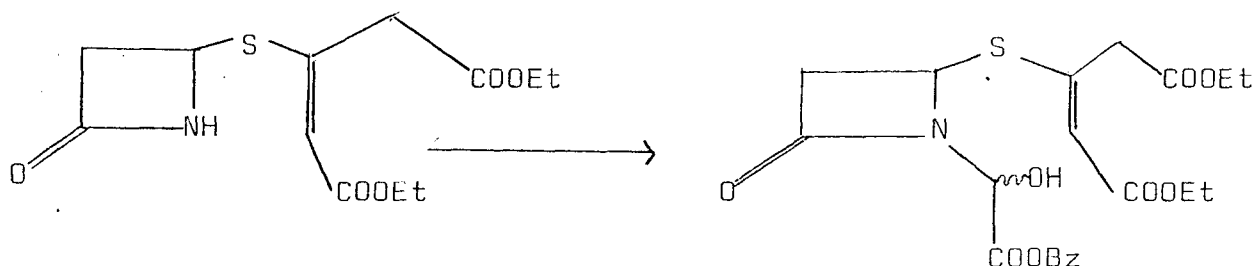
Toisaalta saatiin otsikossa mainittua yhdistettä metyyli-2-[(4'R,S)-4'-etoksikarbonyyliasetyyli-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-kloori-
asetaatia käyttämällä sen kaltaista menetelmää, joka on selostettu esimerkissä 6.

Esimerkki 8: metyyli-(-)-3-etoksikarbonyylimetyyleeni-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0] heptaani-2-karboksylaatti



90 mg metyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-etoksikarbonyylimetyyli-2"-etoksikarbonyylivinyylitio)-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-trifenyyylifosforanyylidenasetaatia, liuotettuna 3 ml:aan tolueenia, pidettiin pystyjäähdyttimen alla 30 minuuttia. Saatu reaktioseos haihdutettiin tyhjöissä kuiviin ja jäännös puhdistettiin käyttämällä preparatiivista ohutkerroskromatografiaa. IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1795, 1755, 1700, 1600.

Esimerkki 9: bentsyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-etoksikarbonyylimetyyli-2"-etoksikarbonyylivinyylitio)-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-hydroksiasetaatti

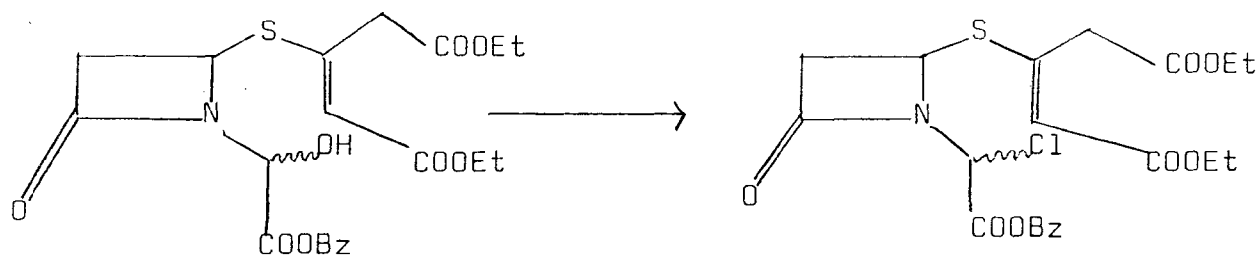


Otsikossa mainittuja yhdisteitä saatiin diastereoisomeeriseoksena samankaltaisella mentelmällä, joka on selostettu esimerkissä 3. Suorittamalla eluointi seoksesta 5-10 % etyyliasetaatti:bentseeni ja käyttämällä silikageelipylvästä, saatiin öljymäistä tuotetta 84 %:na saantona.

NMR (CDCl₃, δ): 1,27 (6H, t, J = 7 Hz); 2,87, 3,14 ja 4,00 (2H, m); 3,77 ja 3,80 (2H, s); 4,15 (4H, q, J = 7 Hz); 4,53 (1H, d, J = 8 Hz); 5,24 (4H, m); 5,83 (1H, s); 7,35 (5H, s).

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3530, 1780, 1750, 1710, 1600.

Esimerkki 10: bentsyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-etoksikarbonyylimetyyli-2"-etoksikarbonyylivinyylitio)-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-klooriasetaatti

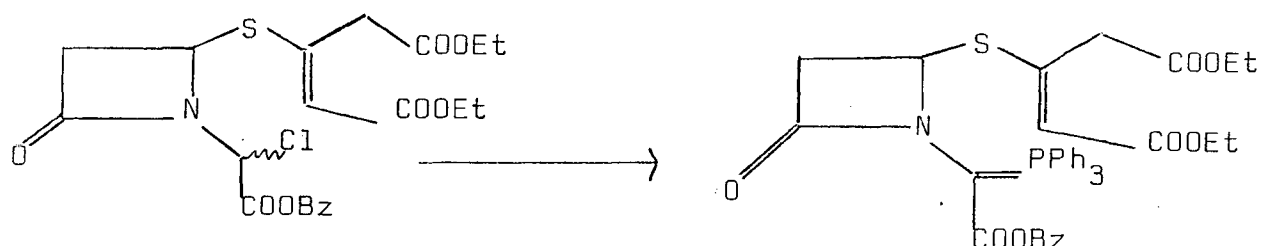


Otsikossa mainittuja yhdisteitä valmistettiin esimerkissä 4 selostetun kaltaisella menetelmällä, jolloin käytettiin lyhyttä pylväskromatografiaa silikageelin päällä, jolloin saanto oli 70 %.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,28 (6H, s, $J = 7$ Hz); 3,12 (1H, dd); 3,65 (1H, dd); 3,80 (2H, s); 4,18 (4H, q, $J = 7$ Hz); 5,24 ja 5,28 (2H, s); 5,53 (1H, m); 5,82 (1H, s); 6,12 ja 6,18 (1H, s); 7,33 (5H, s).

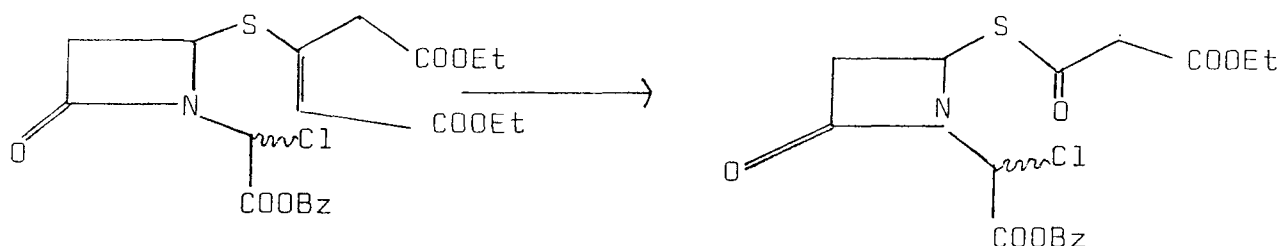
IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 1790, 1750, 1710, 1600.

Esimerkki 11: bentsyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-etoksikarbonyylimetyyli-2"-etoksikarbonyylivinyylitio-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli)]-2-trifenyylifosforanyylidenasetaat



Otsikossa mainittua yhdistettä saatiin pylväskromatografialla silikageelin päällä (eluointi 30 % etyyliasetaatti:bentseeni) samantyyppisellä menetelmällä, joka on selostettu esimerkissä 5. Saanto oli tällöin 77 %.

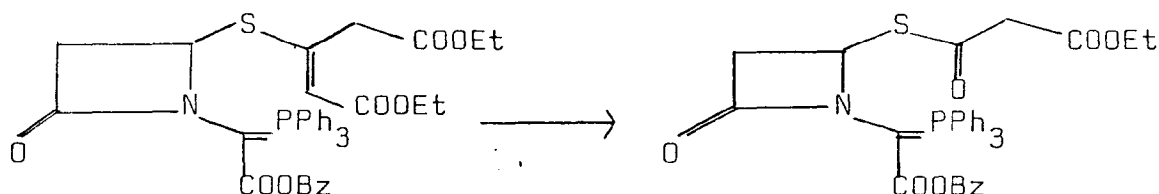
Esimerkki 12: bentsyyli-2-[(4'R,S)-4'-etoksikarbonyyliaesityyli-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli)]-2-klooriasetaatti



Otsikossa mainittua yhdistettä valmistettiin esimerkissä 6 selostetulla tavalla.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,27 (3H, t, $J = 7$ Hz); 3,08 (1H, dm); 3,54 ja 3,58 (2H, s); 3,60 (1H, dm); 4,20 (2H, q, $J = 7$ Hz); 5,23 ja 5,30 (2H, 2); 5,72 (1H, m); 6,12 (1H, s); 7,40 (5H, s).

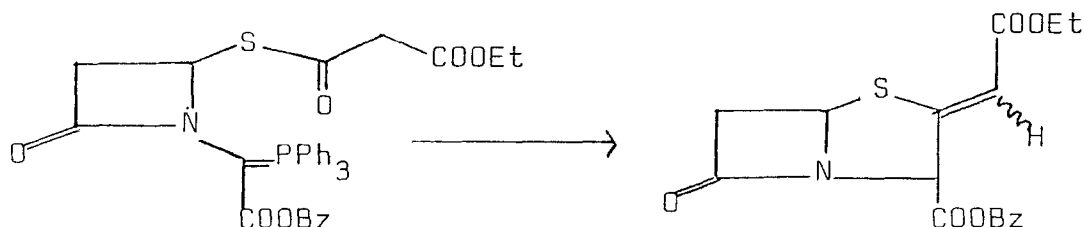
Esimerkki 13: bentsyyli-2-[(4'R,S)-4'-etoksikarbonyyliasetyyli-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-trifenyylifosforanyylidenasetaat



Otsikossa mainittua yhdistettä valmistettiin samalla tavoin kuin esimerkissä 7 on selostettu.

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 1750, 1690, 1620.

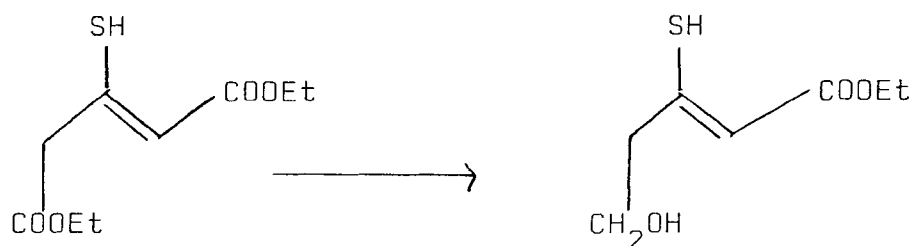
Esimerkki 14: bentsyyli-($^+$)-3-etoksikarbonyylimetyyleeni-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]heptaani-2-karboksylaatti



195 mg (0,31 mmol) bentsyyli-2-[(4'R,S)-4'-etoksikarbonyyliasetyyli-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-trifenyylifosforanyylidenasetaatia, liuotettuna 5 ml:aan tolueenia, keitettiin pystyjäähdyttimen alla 2,5 h käyttämällä typpeä suojakaasuna. Jäähdytetty, tyhjössä kuiviin haihdutettu liuos puhdistettiin käyttämällä ohutkerroskromatograafista menetelmää, jolloin saatiin 88 mg (0,254 mmol, 82 % saanto) otsikossa mainittua yhdistettä öljymäisessä muodossa.

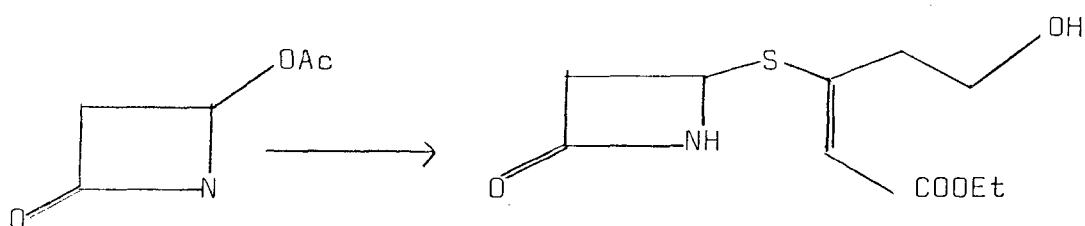
NMR (CDCl_3 , δ): 1,28 (3H, s, $J = 7$ Hz); 3,20 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_2 = 2$ Hz); 3,70 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_3 = 4$ Hz); 4,22 (2H, q, $J = 7$ Hz); 5,20 (2H, s); 5,36 (1H, dd, $J_3 = 4$ Hz, $J_2 = 2$ Hz); 5,53 (1H, d, $J = 1,2$ Hz); 6,14 (1H, d, $J = 1,2$ Hz); 7,37 (5H, s).

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 1795, 1755, 1700, 1600.

Esimerkki 15: etyyli-3-merkaptto-5-hydroksi-2-pentenoaatti

Sekoittamalla liuosta, jossa oli 4,425 g (20,3 mmol) dietyyli-3-merkaptto-2-penteeni-1,5-dioaattia 70 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, joka seos oli jäädytetty lämpötilaan -30°C , lisättiin tähän seokseen 920 mg (25,5 mmol) litiumaluminiumhydridiä pieninä annoksina käyttämällä suojakaasuna typpeä. Saatua vihreää sakkua sekoitettiin vielä yhden tunnin ajan, minkä jälkeen se hajoitettiin 1 n suolahapolla ja sitä uutettiin kolme kertaa dietyylieetterillä. Yhdistetyt uutokset pestiin kolme kertaa natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin tyhjiössä kuiviin, jolloin saatiin jäännös, joka puhdistettiin pylväskromatograafisesti silikageelin päällä (eluointi 20-25 % etyyliasettaatti:heksaani).

NMR (CDCl_3 , δ): 1,30 (3H, t, $J = 7$ Hz); 2,60 (2H + 1H, br.t, $J = 6$ Hz); 3,80 (2H, t, $J = \text{Hz}$); 4,14 (2H, q, $J = 7$ Hz); 5,87 (1H, s); 6,47 (1H, s).

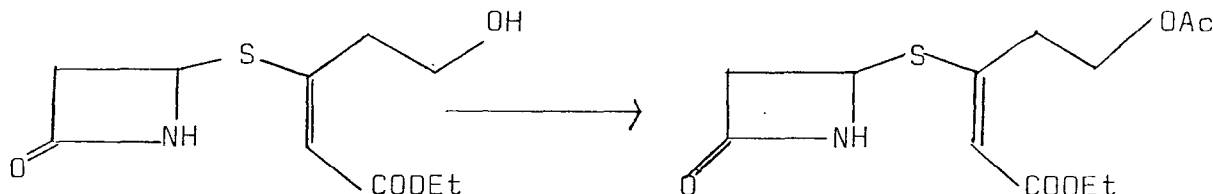
Esimerkki 16: (4R,S)-4-(1'-hydroksietyyli-2'-etoksikarbonylivinyylitioatsetidiini-2-oni

Seokseen, jossa oli 1,100 g (8,5 mmol) 4-asetoksiatsetidiini-2-onia ja 1,525 g (8,66 mmol) etyyli-3-merkaptto-5-hydroksi-2-pentenoaattia 80 ml:ssa asetonia ja 40 ml:ssa vettä, lisättiin 766 mg (9,15 mmol) natriumkarbonaattia sekoittaen huoneen lämpötilassa. Esimerkissä 2 selostetun menetelmän mukaisesti saatiin pylväskromatograafisella menettelyllä silikageelin päällä (eluointi 40-50 % etyyliasettaatti:bentseeni) 1,8 g (7,3 mmol, 86 %) sakeaa öljyä.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,32 (3H, t, $J = 7$ Hz); 2,97 (2H + 1H, br.t, $J = 6$ Hz); 3,07 (1H, m, $J = 16$ Hz); 3,50 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_3 = 5$ Hz); 3,85 (2H, t, $J = 6$ Hz);

4,17 (2H, q, $J = 7$ Hz); 5,07 (1H, dd, $J_3 = 5$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz); 5,63 (1H, s); 7,17 (1H, br.).

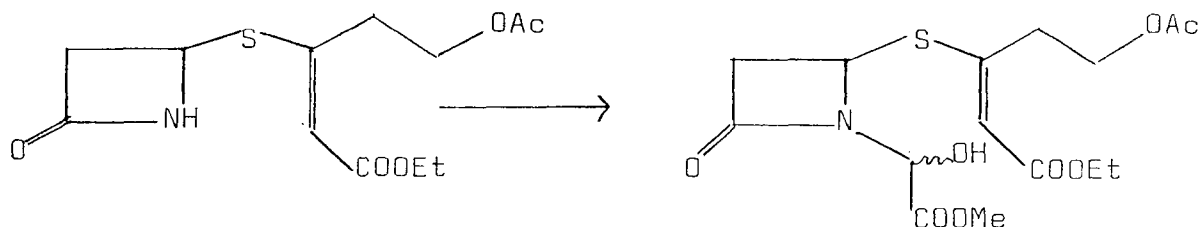
Esimerkki 17: (4R,S)-4-(1'-asetoksietyyli-2'-etoksikarbonyylivinyy-litio)-atsetidiini-2-oni



Seos, jossa oli 1,01 g (4,13 mmol) (4R,S)-4-(1'-hydroksietyyli-2'-etoksikarbonyylivinyyllitio)-atsetidiini-2-onia, 1 ml (10,6 mmol) asetanhidridiä ja 0,7 ml (5 mmol) trietyyliamiinia liuotettuna 60 ml:aan dikloorimetaania, säilytettiin yön yli huoneen lämpötilassa. Reaktioseosta pestiin tämän jälkeen kolme kertaa natriumkloridiliuoksella ja se kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Liuottimen poishaihduttamisen jälkeen jäi jäljelle jäännös, josta saatiin pylväskromatografisella menettelyllä silikageelin päällä (eluointi 10 % etyyliasetaatti:bentseeni) 950 mg (3,31 mmol, 81 %) öljymäistä tuotetta.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,30 (3H, t, $J = 7$ Hz); 2,05 (3H, s); 3,02 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz); 3,12 (2H, t, $J = 6$ Hz); 3,52 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_3 = 6$ Hz); 4,17 (2H, t, $J = 6$ Hz); 4,27 (2H, q, $J = 7$ Hz); 5,07 (1H, dd, $J_3 = 5$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz); 5,60 (1H, s); 7,38 (1H, br.).

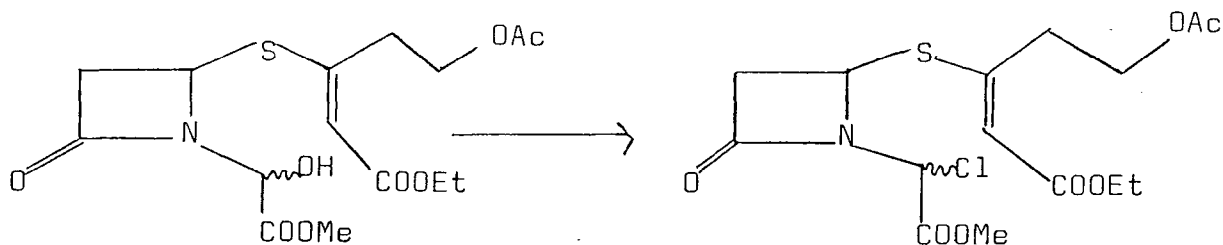
Esimerkki 18: metyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-asetoksietyyli-2"-etoksikarbonyylivinyyllitio)-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-hydroksiasetaatti



Otsikossa mainittua yhdistettä saatiin diastereoisomeeriseoksena 87 %:na saantona pylväskromatograafisen menettelyn jälkeen silikageelin päällä (eluointi 25 % etyyliasetaatti:bentseeni) esimerkissä 3 selostetun kaltaisella menetelmällä.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,27 (3H, t); 2,01 (3H, s); 3,01 ja 3,44 (4H, m);
3,83 ja 3,87 (3H, s); 4,15 (4H, m); 5,21 (2H, m);
5,71 ja 5,73 (1H, s).

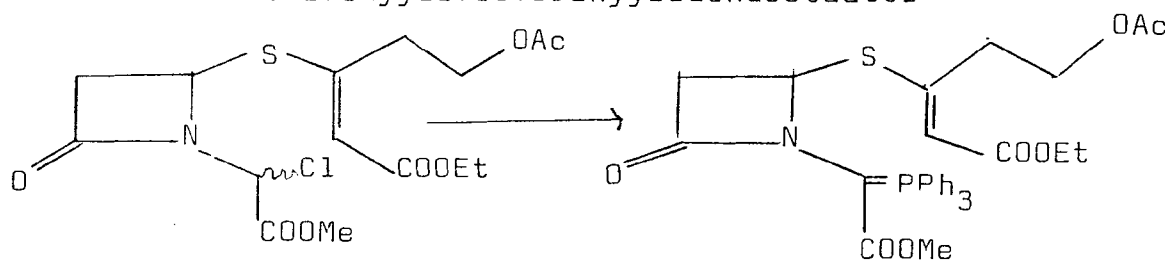
Esimerkki 19: metyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-asetoksietyyli-2"-etoksi-karbonyylivinyylitio)-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-klooriasetaatti



Otsikossa mainittua yhdistettä saatiin diastereoisomeeriseoksena 52-prosenttisena saantona preparatiivisen ohutkerroskromatograafisen käsittelyn jälkeen samankaltaisella menetelmällä, joka on selostettu esimerkissä 4.

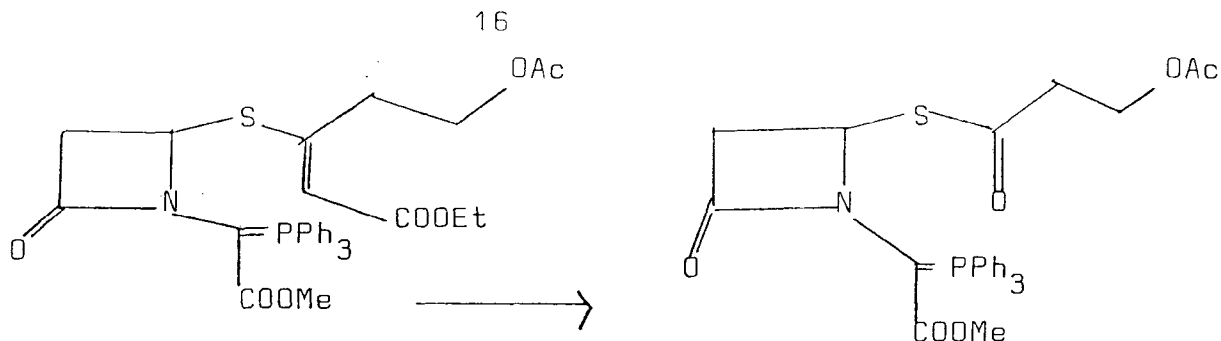
NMR (CDCl_3 , δ): 1,28 (3H, t); 2,05 (3H, s); 3,16 ja 3,60 (4H, m);
3,82 ja 3,87 (3H, s); 4,17 (2H, t); 4,28 (2H, t);
5,32 ja 5,55 (1H, dd); 5,68 (1H, s); 6,08 ja 6,13 (1H, s).

Esimerkki 20: metyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-asetoksietyyli-2"-etoksi-karbonyylivinyylitio)-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-trifenyylifosforanyylidenasetaat



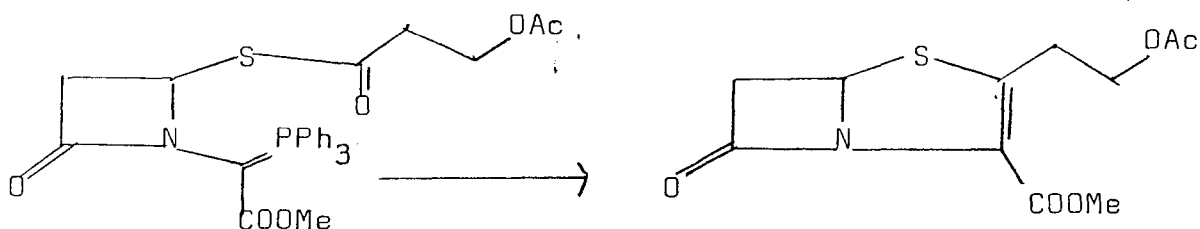
Otsikossa mainittua yhdistettä saatiin 68 %:na saantona käyttämällä preparatiivista ohutkerroskromatografiaa esimerkissä 5 selostetun kaltaisella menetelmällä.

Esimerkki 21: metyyli-2-[(4'R,S)-4'-asetoksimetyyliasetyyliitio-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-trifenyylifosforanyylidenasetaat



Otsikossa mainittua yhdistettä valmistettiin esimerkissä 7 selostetun kaltaisella menetelmällä, jolloin saanto oli kvantitatiivinen.

Esimerkki 22: metyyli-(-)-2-asetoksietyyli-2-penem-3-karboksylaatti



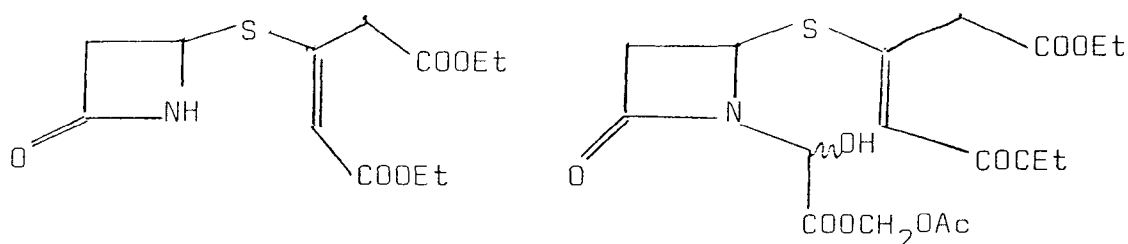
100 g metyyli-2-[(4'R,S)-4'-asetoksimetyyliasetyyli-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-trifenyylifosforanyylidenasetaatia, liuotettuna 5 ml:aan tolueenia, keitettiin pystyjäähdyttimen alla 2 tuntia. Tämän jälkeen suoritettulla ohutkerroskromatograafisella käsittelyllä saatiin otsikossa mainittua yhdistettä, jolloin saanto oli 61 %.

NMR (CDCl_3 , δ): 2,04 (3H, s); 3,21 (2H, t, $J = 6$ Hz); 3,46 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz), $J_2 = 2$ Hz); 3,77 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_3 = 4$ Hz); 3,83 (3H, s); 4,09 (2H, t, $J = 6$ Hz); 5,64 (1H, dd, $J_2 = 2$ Hz, $J_3 = 4$ Hz).

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 1795, 1740, 1710, 1520.

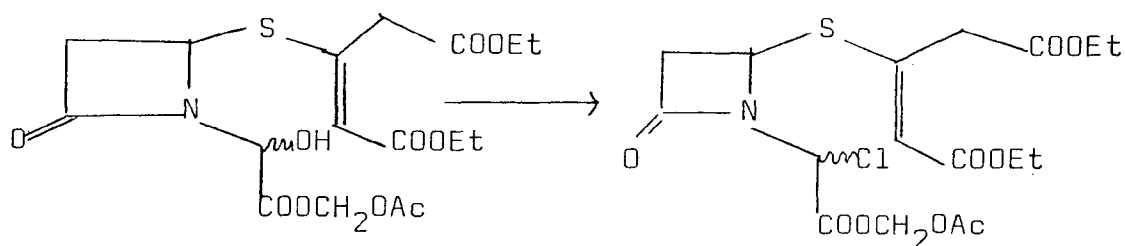
UV (EtOH, nm): 263, 317.

Esimerkki 23: asetoksimetyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-etoksikarbonyyli, metyyli-2"-etoksikarbonylivinyylitio)-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-hydroksiasetaatti



Seosta, jossa oli 2,392 g (8,35 mmol) (4R,S)-4-(1'-etoksikarbonyylimetyyli-2'-etoksikarbonyylivinyyli)-atsetidiini-2-onia ja 4 g asetoksimetyyliglyoksyalaattia (juuri valmistettu otsonolysoimalla vastaavaa fumaraattia) 80 ml:ssa bentseeniä, keitettiin pystyjäähdyttimen alla 4 tuntia Dean-Stark-laitteessa. Jäähdytetty reaktioseos kaadettiin piigeelipylvään kautta. Eluoimalla 10 % etyyliasetatti-bentseeni-seoksella saatiin 3,10 g (7,15 mmol, 88,2 %) otsikossa mainittua yhdistettä diastereoisomeeriseoksena.

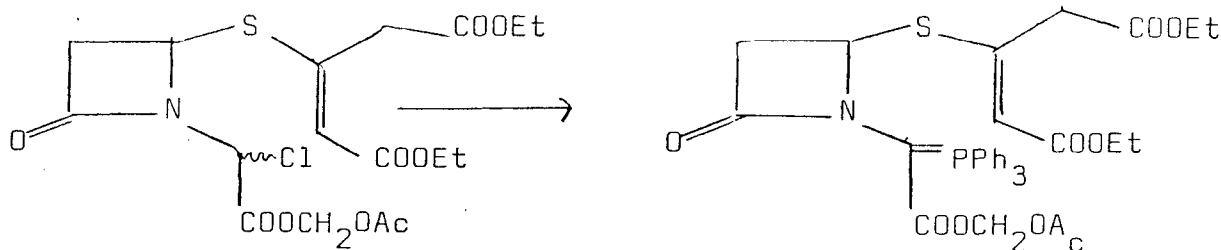
Esimerkki 24: asetoksimetyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-etoksikarbonyylimetyyli-2"-etoksikarbonyylivinyyli)-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-klooriasetaatti



611 mg:aan (1,4 mmol:iin) diastereoisomeeriseosta, jossa oli asetoksimetyyli-2-[(4'R,S)-4'-(1"-etoksikarbonyylimetyyli-2"-etoksikarbonyylivinyyli)-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-hydroksiasetaattia ja 0,30 ml pyridiiniä liuotettuna vedettömään tetrahydrofuraaniin, lisättiin pisaroittain 2,8 mmol tionyylikloridia liuotettuna 10 ml:aan tetrahydrofuraania lämpötilassa -30°C käyttämällä suojakaasuna typpeä. 20 minuuttia kestäneen sekoittamisen jälkeen kaadettiin reaktioseos veteen ja sitä uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Uutosten yhdistämisen jälkeen pestiin seos neljä kertaa natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Haihuttamalla liuton pois tyhjöissä saatiin diastereoisomeerinen kloridi kellertävänä öljynä (563 mg, 1,24 mmol, saanto 89 %).

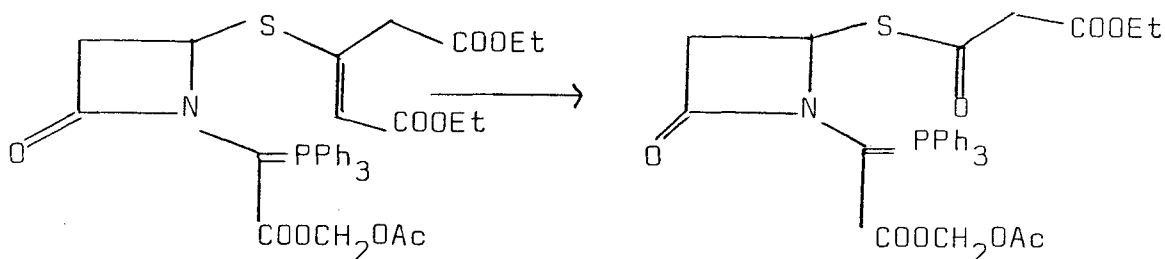
NMR (CDCl_3 , δ): 1,30 (6H, t, $J = 7$ Hz); 2,03 ja 2,05 (3H, s); 3,03, 3,32 ja 3,60 (2H, m); 3,85 ja 3,87 (2H, s); 4,17 ja 4,19 (4H, q, $J = 7$ Hz); 5,35 ja 5,56 (1H, q); 5,85, 5,89 ja 5,91 (2H + 1H, s); 6,08 ja 6,15 (1H, s).

Esimerkki 25: asetoksimetyyli-2-[4(4'R,S)-4'-(1"-etoksikarbonyylimetyyli-2"-etoksikarbonyylivinyyli)-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-trifenyylifosforanyylidenasetaat



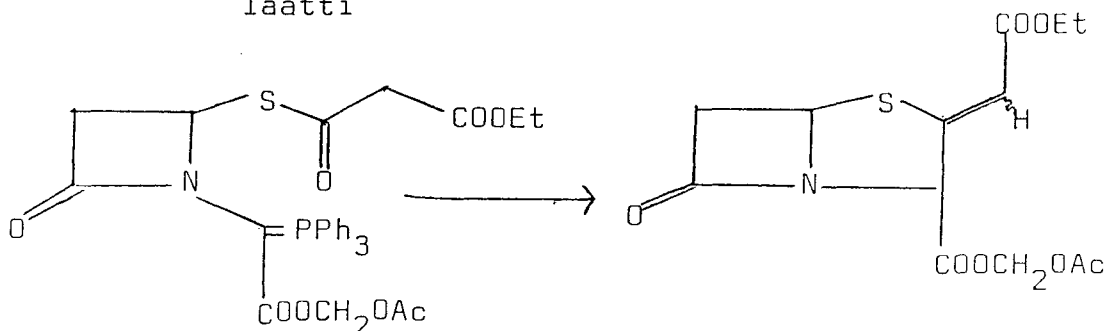
Otsikossa mainittua yhdistettä saatiin 71-prosenttina saantona pylväskromatografisella käsittelyllä silikageelin päällä (eluointi 25-prosenttisella etyyliasetaatte-bentseeni-seoksella) käyttämällä esimerkissä 5 selostettua menetelmää.

Esimerkki 26: asetoksimetyyli-2-[(4'R,S)-4'-etoksikarbonyyliasetyyli-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-trifenyyli-fosforanylidenasetaatti



Otsikossa mainittua yhdistettä saatiin esimerkissä 7 selostetun kaltaisella menetelmällä.

Esimerkki 27: asetoksimetyyli-(⁺)-3-etoksikarbonyylimetyyleeni-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]heptaani-2-karboksy-laatti

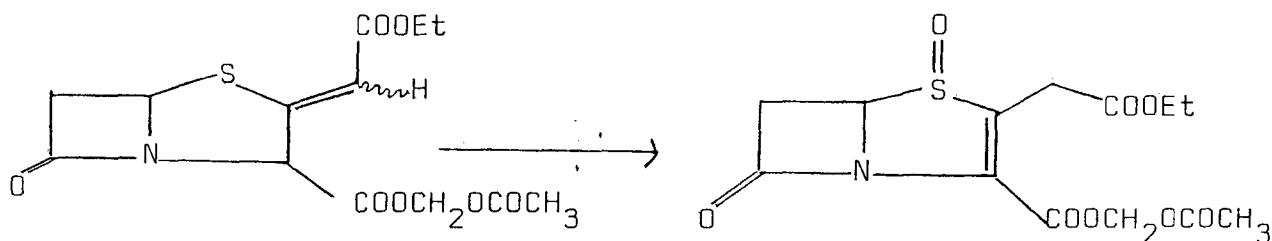


665 mg (1,10 mmol) asetoksimetyyli-2-[(4'R,S)-4'-etoksikarbonyyliasetyyli-2'-oksoatsetidiini-1'-yyli]-2-trifenyyli-fosforanylidenasetaattia, liuotettuna 20 ml:aan toluenia, keitettiin pystyjäähdyttimen alla 4 tuntia käyttämällä suojakaasuna typpeä. Jäähdytetty liuos kaadettiin silikageelipylvään lävitse. Eluoimalla 5-prosenttisella seoksella etyyliasetaatte:bentseeni saatiin 250 mg

(0,78 mmol, 71 %) öljymäistä tuotetta.

NMR (CDCl_3 , δ): 1,32 (3H, s, $J = 7$ Hz); 2,30 (1H, s); 3,23 (1H, dd, $J = 16$ Hz, $J_2 = \text{Hz}$); 3,82 (1H, dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_3 = 4$ Hz); 4,26 (2H, q, $J = 7$ Hz); 5,42 (1H, dd, $J_3 = 4$ Hz, $J_2 = 2$ Hz); 5,55 (1H, d, $J = 1,2$ Hz); 5,82 (2H, s); 6,18 (1H, d, $J = 1,2$ Hz).

Esimerkki 28: asetoksimetyyli-($^+$)-2-etoksikarbonyylimetyyli-2-penem-3-karboksyylaatti-S-oksidi



320,5 mg (1 mmol) asetoksimetyyli-($^+$)-3-etoksikarbonyylimetyyleeni-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]heptaani-2-karboksyylaattia saatettiin reagoimaan 1 ekvivalentin kanssa m-klooriperbentseenihappoa huoneen lämpötilassa. Öljymäinen jäännös kiteytettiin dietyyli-eetterillä. Saanto oli kvantitatiivinen.

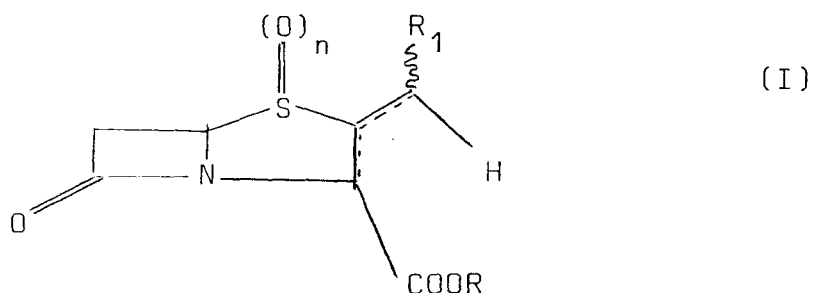
NMR (CDCl_3 , δ): 1,28 ja 1,30 (3H, t, $J = 7$ Hz); 2,14 (3H, s); 3,30 - 4,00 (2H, m); 3,75 ja 4,43 (2H, d, $J = 19$ Hz); 4,17 (2H, q, $J = 7$ Hz); 4,89 ja 4,98 (1H, dd); 5,90 (2H, s).

IR (cm^{-1}): 1810, 1760, 1730,

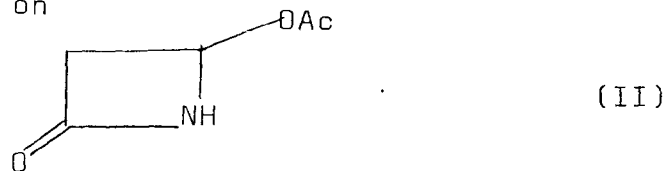
UV (nm): 294.

PATENTTIVAATIMUS

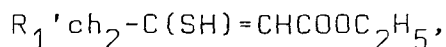
1. Menetelmä yleisen kaavan mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,



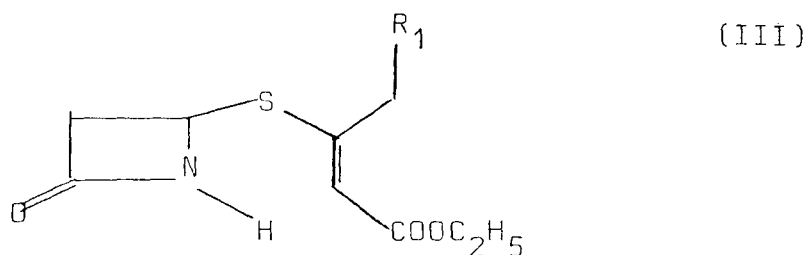
jossa kaavassa R on vety, alempi alkyyli, trikloorietyyli, bentsyyli, p-nitrobentsyyli, asetoksimetyyli, pivaloyylioksimetyyli, ftalidyylitai ryhmä, jonka kaava on $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOCOC}_2\text{H}_5$, R_1 on hydroksimetyyli, formyylitai merkaptometyyli, aminometyyli tai ryhmä, jonka kaava on $-\text{CH}_2\text{OCOR}_2$, pCH_2OR_3 , $-\text{COOR}_2$, $-\text{CH}_2\text{SR}_4$ tai $-\text{CH}_2\text{NHCOR}_2$, jolloin R_2 on alempi alkyyli, aryyli tai heterosyklinen ryhmä, R_3 on alempi alkyyli, bentsyyli tai trityyli ja R_4 on viisi- tai kuusijäseninen heterosyklinen rengas, jossa on yksi tai useampi heteroatomi, ja n on 0 tai 1, t u n n e t t u siitä, että 4-asetoksiatsetidiini-2-oni, jonka kaava on



kondensoidaan β -tioketoesterin kanssa, jonka yleiskaava on



jossa R_1' on ryhmä, jonka kaava on CH_2OCOR_2 , CH_2OR_3 , COOR_3 tai CH_2SR_4 , jolloin R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, emäksen läsnäollessa yhdisteeksi, jonka yleiskaava on

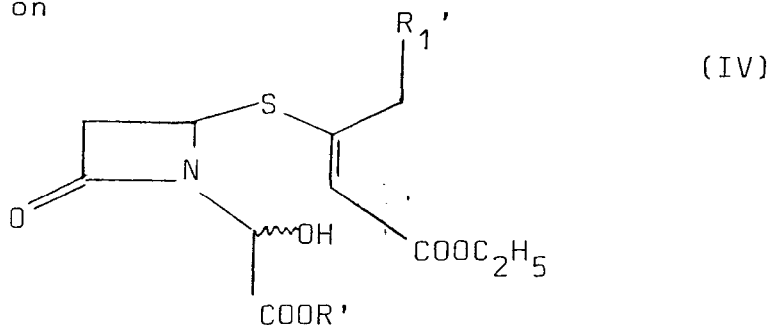


jossa R_1' tarkoittaa samaa kuin edellä, joka yhdiste tämän jälkeen

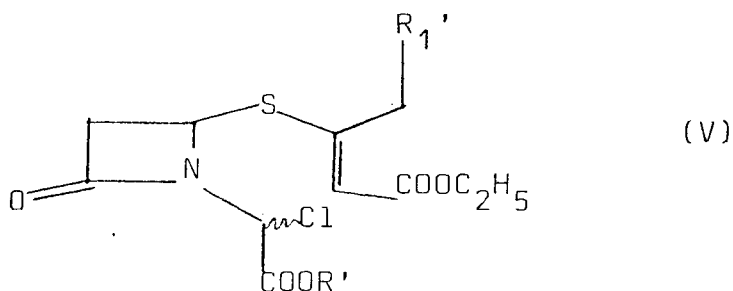
kondensoidaan yhdisteen kanssa, jonka yleiskaava on



jossa R' on alempi alkyyli, trikloorietyyli, bentsyyli, p-nitro-bentsyyli, bentshydryyli, asetoksimetyyli, pivaloyylioksimetyyli, ftalidyli, trimetyyllisilyyli tai dimetyyli-tert.butyyilisilyyli tai ryhmä, jonka kaava on $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOOC}_2\text{H}_5$, yhdisteeksi, jonka yleiskaava on

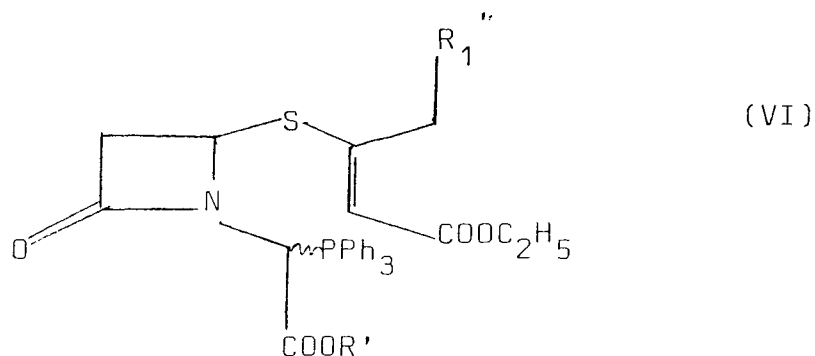


jossa R' ja R_1' tarkoittavat samaa kuin edellä, minkä jälkeen tämä yhdiste muutetaan vastaavaksi kloorijohdannaiseksi, jonka yleiskaava on

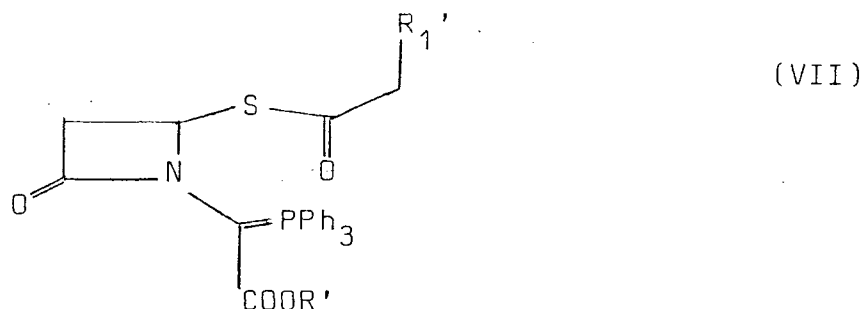


mikä yhdisteä tämän jälkeen

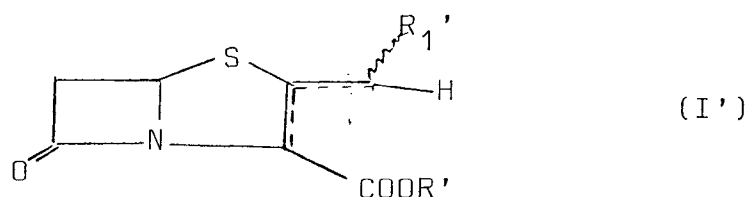
a) trifenyylifosfiinilla muutetaan fosforylidiksi, jonka yleiskaava on



jossa Ph on fenyyli ja R' ja R_1'' tarkoittavat samaa kuin edellä, joka yhdiste otsonolyysin avulla hapon läsnäollessa muutetaan fosforaaniksi, jonka yleiskaava on

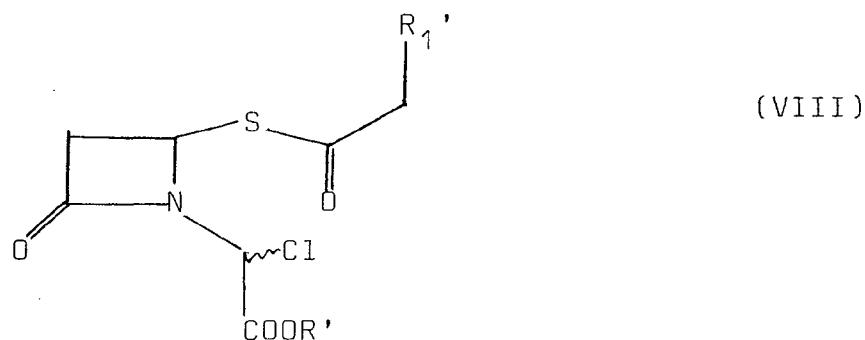


jossa R' , R_1' ja Ph tarkoittavat samaa kuin edellä, minkä jälkeen tämä yhdiste syklisoidaan kuumentamalla yhdisteeksi, jonka yleiskaava on



jossa R' ja R_1' tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

b) otsonoimalla muutetaan yhdisteeksi, jonka yleiskaava on



jossa R' ja R_1' tarkoittavat samaa kuin edellä, joka yhdiste tämän jälkeen muutetaan tirfenyylifosfiinilla ylidiksi, jonka kaava on (I), joka yhdiste muutetaan kuumentamalla yleiskaavan (I') mukaiseksi yhdisteeksi syklisoimalla, minkä jälkeen mahdollisesti erilaiset suojaryhmät R_2 , R_3 ja R_4 poistetaan tai ryhmä COOR_2 pelkistetään tai ryhmä COOR' hydrolysoidaan taikka S-atomi hapetetaan yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaksoissidosten eksosykliset tai endosykliset asemat riippuvat ryhmien COOR ja R_1 elektronien vetotaipumuksista.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

2879655 (070499/00)

DK

FR

GB

NO

SE

US

P 4070477 (A61K31/43)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saks. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Lundgren

Allekirjoitus