



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT**

76802

SUOMI-FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

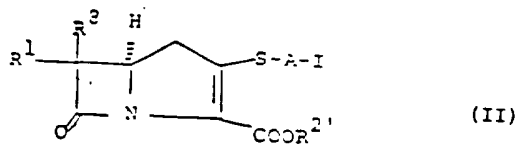
C (45) Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen 12.12.1983
(51) Kv.lk./Int.Cl. C 07 D 487/04
// (C 07 D 487/04, 205:00, 209:00)

| | |
|---|----------|
| (21) Patentihakemus - Patentansökning | 855056 |
| (22) Hakemispäivä - Ansökningsdag | 18.12.85 |
| (23) Alkuperäpäivä - Giltighetsdag | 06.04.83 |
| (41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig | 18.12.85 |
| (44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad | 31.08.88 |
| (86) Kv. hakemus - Int. ansökan | |
| (32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet | 09.04.82 |
| 08.03.83 USA(US) 366910, 471379 | |

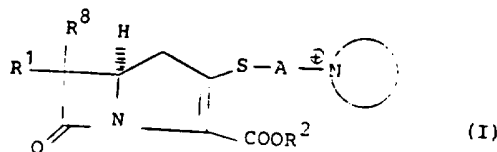
- (71) Bristol-Myers Company, 345 Park Avenue, New York, New York, USA(US)
 (72) Choung Un Kim, Manlius, New York,
 Peter Francis Misco, Jr., Syracuse, New York, USA(US)
 (74) Oy Kolster Ab
 (54) 3-jodisykloheksyleenitio- ja 3-jodialkyleenitio-7-okso-1-atsabisyklo-
 /3.2.0/hept-2-ene-2-karboksyylisäilyttäjä ja menetelmä niiden
 valmistamiseksi - 3-jodicyklohexylentio- och 3-jodialkylentio-7-oxo-1-
 -azabicyklo/3.2.0/hept-2-en-2-karboxylsydraderivat och förfarande för
 deras framställning
 (62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 831170 (kuulutuskäytäntö 76801) -
 Avdelad från ansökan 831170 (utläggningskrift 76801)

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee uusia karbapeneemiyhdisteitä, joilla on kaava II



jossa R⁸ on vety, R¹ on hydroksisubstituoitu C₁₋₄-alkyyli, A on sykloheksyleeni tai C₂₋₆-alkyleeni ja R^{2'} on tavallinen helposti poistettavissa oleva karboksyyli-ryhmä.
 Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää välituotteina valmistettaessa antibioottisesti aktiivisia yhdisteitä, joilla on kaava I



jossa R⁸, R¹ ja A ovat edellä määritellyt, R² on anioninen varaus tai tavallinen helposti poistettavissa oleva karboksyyli-ryhmä, edellyttäen, että kun R² on suojaryhmä, läsnä on myös vasta-anioni; ja ryhmä



on 5- tai 6-jäseninen yksi tai kaksi typpiä sisältävä heteroaromaattinen rengas, joka on liittynyt ryhmään A rengastypestä ja joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella C_{1-4} -alkyyllillä, C_{1-4} -alkoksilla, hydroksisubstituoidulla C_{1-4} -alkyyllillä, C_{1-4} -alkyyliotiolla tai aminolla.

Keksintö koskee myös menetelmää kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

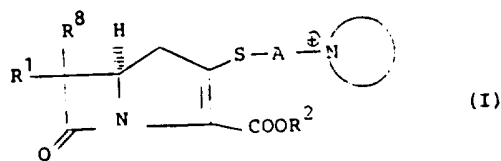
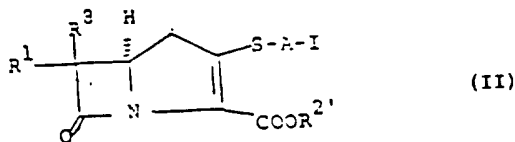
(57) Sammandrag

Uppfinningen avser nya karbapenemföreningar med formeln II, vari R^8 är väte, R^1 är en hydroxisubstituerad C_{1-4} -alkyl, A är cyklohexylen eller en C_{2-6} -alkylen och $R^{2'}$ är en vanlig lätt avspjälkbar karboxylskyddsgrupp.

Föreningarna med formeln II kan användas som mellanprodukter vid framställning av antibiotiskt aktiva föreningar med formeln I, vari R^8 , R^1 och A är som ovan definierats och R^2 är en anjonisk laddning eller en vanlig lätt avspjälkbar karboxylskyddsgrupp, under förutsättning, att då R^2 är en skyddsgrupp, också en motanjon är närvarande; och gruppen



är en heteroaromatisk ring med 5 eller 6 medlemmar och innehållande en eller två kväveatomer, vilken har förenats med gruppen A via ringkvävet och vilken kan vara substituerad med en eller två C_{1-4} -alkylgrupper, C_{1-4} -alkoxigrupper, hydroxisubstituerade C_{1-4} -alkylgrupper, C_{1-4} -alkyltiogrupper eller aminogrupper. Uppfinningen avser också ett förfarande för framställning av föreningar med formeln II.

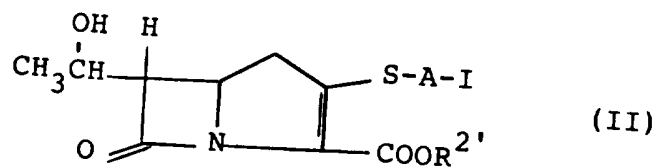


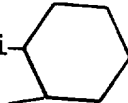
3-jodisykloheksyleenitio- ja 3-jodialkyleenitio-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappojohdannainen ja menetelmä niiden valmistamiseksi

5 Jakamalla erotettu hakemuksesta 831170

Keksintö koskee uusia karbapeneemiyhdisteitä, joilla on kaava II

10

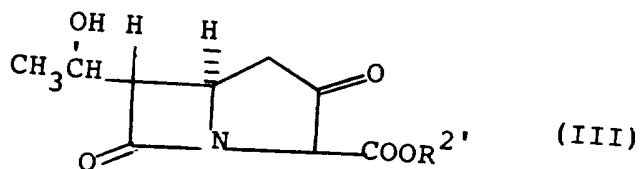


15 jossa A on $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ tai  ja $\text{R}^{2'}$ on tavallinen helposti poistettavissa oleva suojaryhmä, kuten p-nitrobentsyyli.

Näitä yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

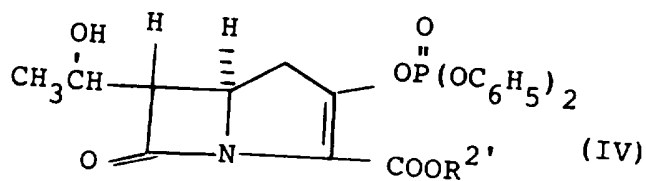
(1) yhdiste, jolla on kaava III

25



jossa $\text{R}^{2'}$ on edellä määritelty, saatetaan reagoimaan inertissä orgaanisessa liuottimessa difenyylikloorifosfaatin kanssa emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava IV

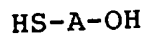
35



jossa $R^{2'}$ on edellä määritelty;

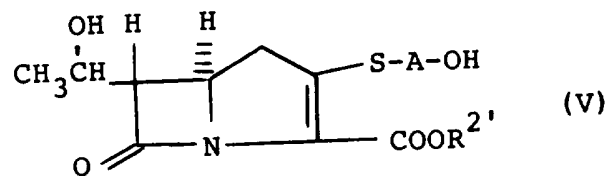
(2) kaavan IV mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan inertissä orgaanisessa liuottimessa ja emäksen läsnäollessa merkaptaaniyhdisteen kanssa, jolla on kaava

5



jossa A on edellä määritelty, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava V

10

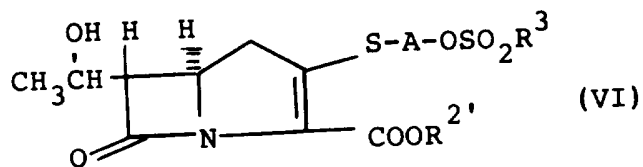


15

jossa $R^{2'}$ on edellä määritelty;

(3) kaavan V mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan inertissä orgaanisessa liuottimessa ja emäksen läsnäollessa metaani- tai p-tolueenisulfonyylikloridin tai niiden kanssa ekvivalentin funktionaalisen asylointiaineen kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava VI

20



25

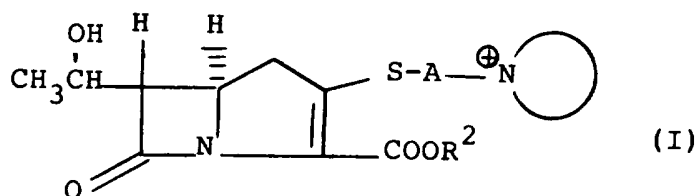
jossa $R^{2'}$ on edellä määritelty ja R^3 on metyyli tai tolyyli; ja

30

(4) kaavan VI mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan inertissä orgaanisessa liuottimessa jodidi-ionilähteen kanssa siten, että metaanisulfonyylioksiiryhmä saadaan korvatuksi jodi-ryhmällä ja muodostuu haluttu kaavan II mukainen yhdiste.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää väli-
tuotteina valmistettaessa uusia antibioottisesti aktiivi-
sia yhdisteitä, joilla on kaava I

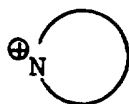
5



10

jossa A on edellä määritellyt, R^2 on vety, anioninen va-
raus tai tavallinen helposti poistettavissa oleva karb-
oksyylin suojaryhmä, edellyttäen, että kun R^2 on vety tai
suojaryhmä, läsnä on myös vasta-anioni; ja ryhmä

15



on pyridinium- tai imidatsoliumryhmä, joka on liittynyt
ryhmään A rengastypestä ja joka voi olla substituoitu
yhdellä tai kahdella C_{1-4} -alkyyllillä, C_{1-4} -alkoksilla,
hydroksisubstituoidulla C_{1-4} -alkyyllillä, C_{1-4} -alkyylioli-
la tai aminolla.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden ominaisuudet ja
niiden valmistus keksinnön mukaisista yhdisteistä on ku-
vattu yksityiskohtaisesti tämän hakemuksen kantahakemuk-
sessa 831170.

Edellä mainittu tavallinen helposti poistettavissa
oleva suojaryhmä tarkoittaa tunnettua esteriryhmää, jota
voidaan käyttää karboksyyli-ryhmän suojaamiseen alla se-
lostettujen kemiallisten reaktiovaiheiden aikana ja joka
voidaan poistaa menetelmin, jotka eivät aiheuta huomatta-
vaa jäljellä olevan molekyyliosian pilkkoutumista, esim.
hydrolysoimalla kemiallisesti tai entsyymaattisesti, kä-
sittelemällä kemiallisten pelkistysaineiden kanssa lie-

vissä olosuhteissa, säteilyttämällä ultraviolettivalolla tai hydraamalla katalyyttisesti. Esimerkkejä sellaisista esterisuojarahmistä ovat bentshydryyli, p-nitrobentsyyli, 2-naftyyylimetyyli, allylibentsyyli, trikloorietyyli, 5 silyyli kuten trimetyyllisilyyli, fenasyyli, p-metoksibentsyyli, asetonyyli, o-nitrobentsyyli, 4-pyridyyylimetyyli ja C₁-C₆-alkyyli kuten metyyli, etyyli ja t-butyyli. Tällaisia suojaryhmiä ovat myös ryhmät, jotka hydrolysoituvat fysiologisissa olosuhteissa kuten pivaloyylioksimetyyli, 10 asetoksimetyyli, ftalidyli, indanyyli ja metoksimetyyli. Edullisia suojaryhmiä ovat p-nitrobentsyyli, joka voidaan poistaa helposti hydrogenolysoimalla katalyyttisesti ja allyyli, joka voidaan poistaa Pd(PØ₃)₄-katalysoidun reaktion avulla.

15 Edullisilla kaavan II mukaisilla yhdisteillä on absoluuttinen konfiguraatio 5R, 6S, 8R.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistuksessa lähtöaineina käytettäviä kaavan III mukaisia yhdisteitä on kuvattu esimerkiksi eurooppalaisessa patenttihakemuksessa 38 869 (yhdiste 7) ja niitä voidaan valmistaa siinä 20 selostetuin yleisin menetelmin.

Kaavan III mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten metyleenikloridissa, asetonitriilissä tai dimetyyliformamidissa suunnilleen ekvimoolimäärän kanssa difenyylikloorifosfaattia emäksen kuten di-isopropylietyyliamiinin, trietyyliamiinin, 4-dimetyyliamiinipyridiinin tai näiden kaltaisen emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan IV mukaista välituotetta. Asylointi poistuvan difenyylifosforyylioksi- 25 siryhmän saamiseksi kaavan mukaisen yhdisteen III 2-asemaan on edullista suorittaa lämpötilassa noin -20 - +40°C, edullisimmin noin 0°C:ssa. Kaavan IV mukainen välituote voidaan haluttaessa eristää, mutta mukavuussyistä sitä käytetään seuraavassa vaiheessa yleensä eristämättä 35 tai puhdistamatta.

Seuraavaksi kaavan IV mukainen yhdiste muutetaan kaavan V mukaiseksi yhdisteeksi tavallisella korvausreaktiolla. Tällöin kaavan IV mukaisen yhdisteen voidaan antaa reagoida suunnilleen ekvimoolimäärän kanssa merkaptaanii-
5 yhdistettä HS-A-OH jossa A on edellä määritelty inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten dioksaanissa, dimetyyli-
formamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai asetonitriilissä ja emäksen kuten di-isopropyylietyyliamiinin, trietyyli-
amiinin, natriumvetykarbonaatin, kaliumkarbonaatin tai 4-
10 dimetyyliaminopyridiinin läsnäollessa. Korvausreaktion kannalta lämpötilalla ei ole ratkaisevaa merkitystä, mutta edullinen lämpötila-alue on välillä noin -40°C - $+25^{\circ}\text{C}$. Tarkoituksenmukaisimmin reaktion suoritetaan jäähdyttäen, esim. noin 0°C .

15 Kaavan V mukainen yhdiste asyloidaan sitten metaani- tai p-tolueenisulfonyylikloridilla, tai sitä vastavalla reaktiokykyisellä asyloivalla aineella kuten metaanisulfonihappoanhydridillä, inertissä orgaanisessa liuottimessa ja emäksen läsnäollessa, jolloin siihen saadaan kaa-
20 van VI mukaisen yhdisteen poistuva metaani- tai p-tolyyli-sulfonyylioksiiryhmä. Asylointi suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa, metyleenikloridissa, asetonitriilissä tai dimetyyliformamidissa ja sopivan emäksen kuten di-isopropyylietyyliamiinin, trietyyliamiinin, 4-dimetyyliaminopyridiinin ja näiden
25 kaltaisen emäksen läsnäollessa. Reaktio voidaan suorittaa laajalla lämpötila-alueella, esim. välillä -40°C - $+40^{\circ}\text{C}$, mutta edullisimmin se suoritetaan jäähdyttämällä, esim. noin -30° - -40°C :ssa.

30 Seuraavaksi suoritetaan kaavan VI mukaisen yhdisteen korvausreaktio siten, että siihen saadaan kaavan II mukaisessa yhdisteessä oleva poistuva jodisubstituentti. Tämän jodisubstituentin on todettu helpottavan suuresti
35 kaavan I mukaisten karbapeneemilopputuotteiden valmistusta. Kaavan II mukaiset uudet välituotteet muodostavat sen vuoksi tämän keksinnön ensisijaisen kohteen.

Poistuva metaanisulfonyylioksi-ryhmä korvataan jodilla antamalla kaavan VI mukaisen yhdisteen reagoida jodidi-ionilähteen kanssa inertissä orgaanisessa liuot-
 timessa kuten asetonissa, dimetyyli-formamidissa tai di-
 5 metyyli-sulfoksidissa. Tällöin voidaan käyttää mitä tahansa yhdistettä, joka ionisoituu käytettävässä liuottimessa tuottaen jodidi-ioneja, esim. alkalimetallimetallijodidia kuten NaJ:a tai KJ:a. Korvausreaktion lämpötilalla ei ole ratkaisevaa merkitystä, mutta huoneen lämpötila tai sen yläpuolella olevat lämpötilat ovat edullisimpia reaktion saattamiseksi tapahtumaan täydellisesti koh-
 10 tuullisessa ajassa. Jodidi-ionilähdettä käytetään sellaisiin määrin, että jodidi-ioneja saadaan muodostumaan kaavan VI mukaiseen yhdisteeseen nähden suunnilleen ekvivalentti määrä tai ylimäärin.

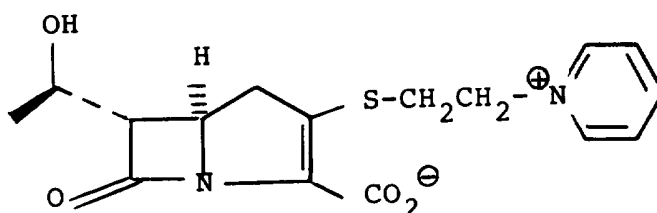
Näin saadusta keksinnön mukaisesta yhdisteestä, jolla on kaava II, voidaan valmistaa kaavan I mukaisia anti-
 bioottisesti aktiivisia yhdisteitä FI-patenttihakemuksessa 831170 kuvatuilla menetelmillä.

20 Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä.

Esimerkki 1

3-[2-(1-pyridinium)etyylitio]-6 α -[1-(R)-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3,2,0]-hept-2-eeni-2-karboksylaatin valmistus

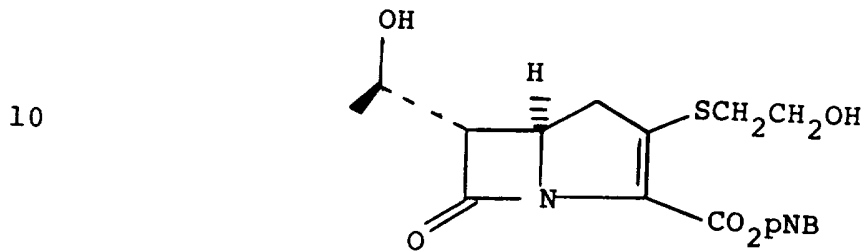
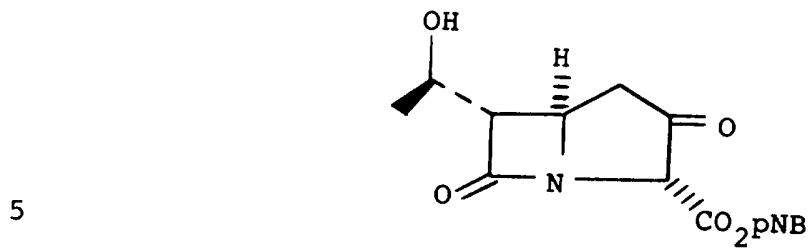
25



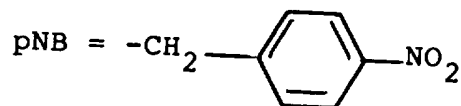
30

A. p-nitrobentsyyli-3-(2-hydroksietyyli)-6 α -[1-(R)-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo(3,2,0)hept-2-eeni-2-karboksylaatti

35



15



Liuos, jossa oli 1,69 g (4,85 mmoolia) p-nitro-
 20 bentsyyli-6 α -[1-(R)-hydroksietyyli]-3,7-diokso-1-atsa-
 bisyklo(3,2,0)hept-2-eeni-2-karboksylaattia (1) 20 ml:ssa
 asetonitriiliä, jäähdytettiin typpi-atmosfäärin suojaama-
 na 0°C:seen. Lisättiin liuos, jossa oli 726 mg (7,18 mmoo-
 25 lia) di-isopropyylietyyliamiinia 2 ml:ssa asetonitriiliä
 ja sen jälkeen lisättiin tiputtamalla 3 minuutin kules-
 sa 1,51 g (5,60 mmoolia) difenyylikloorifosfaattia
 12 ml:ssa asetonitriiliä. Saatua liuosta sekoitettiin
 0°C:ssa 20 minuuttia, jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-
 3-(difenyylifosforyylioksi)-6 α -[1-(R)-hydroksietyyli]-
 30 7-okso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia.
 Tähän liuokseen lisättiin liuos, jossa oli 726 mg (7,18
 mmoolia) di-isopropyylietyyliamiinia 2 ml:ssa asetonitrii-
 liä ja sen jälkeen liuos, jossa oli 439 mg (5,63 mmoolia)
 2-merkaptoetanolia 2 ml:ssa asetonitriiliä. Reaktioliuosta

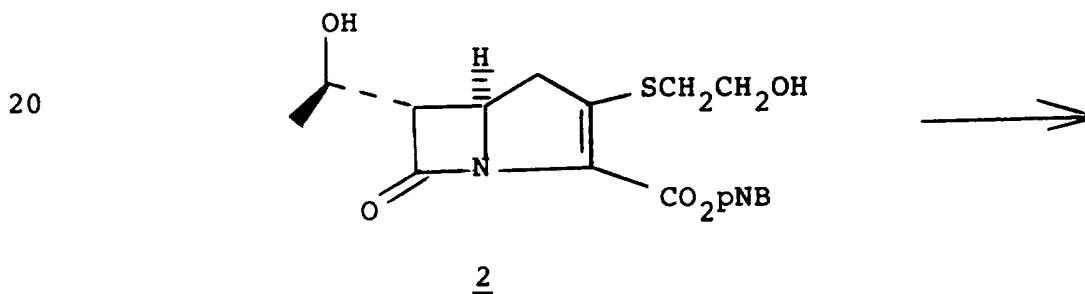
sekoitettiin 0°C:ssa 3 tuntia ja sitten laimennettiin 200 ml:lla etyyliasettaattia ja pestiin 200 ml:lla vettä, 100 ml:lla 20 %:ista H₃PO₄:n vesiliuosta, ja suolaliuoksella. Haihuttamalla kuivattu (MgSO₄) liuos kuiviin saatiin puolikiinteätä ainetta, jota trituroitiin metyleenikloridin kanssa ja suodatettiin, jolloin saatiin 1,2 g (saanto 61 %) otsikon tuotetta 2 valkeana amorfisena kiinteänä aineena. NMR (DMSO-d₆) δ: 1,20 (3H, d, J=6,0 Hz), 2,9-3,2 (9H, m), 5,22 (1H, d, J=8,5 Hz) ja 8,23 (2H, d, J=8,5 Hz); IR (KBr) ν_{maks}: 3500, 1770 ja 1700 cm⁻¹.

Analyyysi, laskettu yhdisteelle C₁₈H₂₀N₂O₇S:

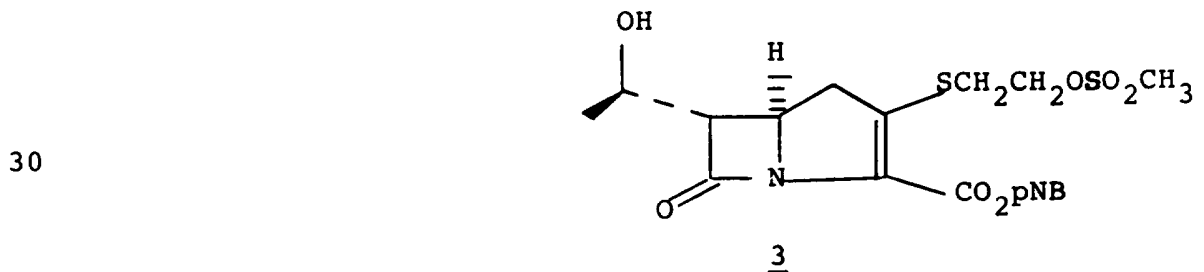
C, 52,93; H, 4,94; N, 6,86; S, 7,85;

saatu: C, 52,83; H, 4,90; N, 6,42; S, 8,31.

B. p-nitrofenyyli-3-(2-metaanisulfonyylioksietyyli-
tio)-6α-[1-(R)-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabi-
syklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksyylaatti



25



35

Liuokseen, jossa oli 4,2 g (10,3 mmoolia) yhdis-

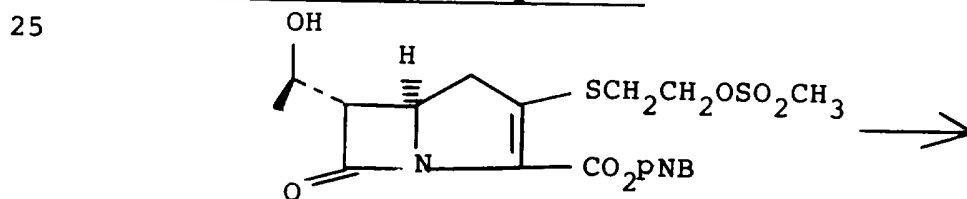
tettä 2 200 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin -40°C :ssa
 1,3 g (11,3 mmoolia) metaanisulfonyylikloridia ja sen jäl-
 keen lisättiin tiputtamalla 12,6 g (12,4 mmoolia) trietyy-
 liamiinia 5 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta se-
 5 koitettiin 5 tuntia -40°C :ssa, sitten sekoitettiin 2 tun-
 tia -30°C :ssa typpi-atmosfäärin suojaamana ja sitten se
 kaadettiin soekseen, jossa oli etyyliasettaattia (700 ml)
 ja 5 %:ista fosforihapon vesiliuosta (1000 ml). Orgaani-
 nen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin MgSO_4 :lla,
 10 suodatettiin ja kondensoitiin siirapiksi. Tämä aine puh-
 distettiin silikageelikolonissa kromatografioimalla
 [eluointi metyleenikloridi-etyyliasetattiseoksella (til.
 suhde 3:1)], jolloin saatiin 3,55 g (saanto 75 %) otsikon
 yhdistettä valkeana amorfisena kiinteänä aineena. NMR
 15 $(\text{CDCl}_3) \delta$: 1,25 (3H, d, $J=6,0$ Hz), 3,03 (3H, s), 3,06-
 3,40 (5H, m), 4,05-4,40 (4H, m), 5,25 (1H, d, $J=14,0$ Hz),
 5,50 (1H, d, $J=14,0$ Hz), 7,70 (2H, d, $J=8,5$ Hz) ja 8,23
 (2H, d, $J=8,5$ Hz); IR (KBr) ν_{maks} : 3400, 1770 ja 1600 cm^{-1} .

Analyysi, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$:

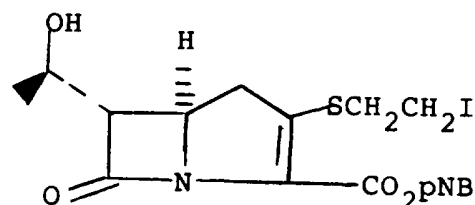
20 C, 46,90; H, 4,56; N, 5,76;

saatu: C, 46,52; H, 4,32; N, 5,91.

C. p-nitrobentsyyli-3-(2-jodietyylitio)-6 α -[1-(R)-
hydroksietyyli]-7-7-okso-1-atsabisyklo(3,2,0)hept-
2-eeni-2-karboksylaatti



30



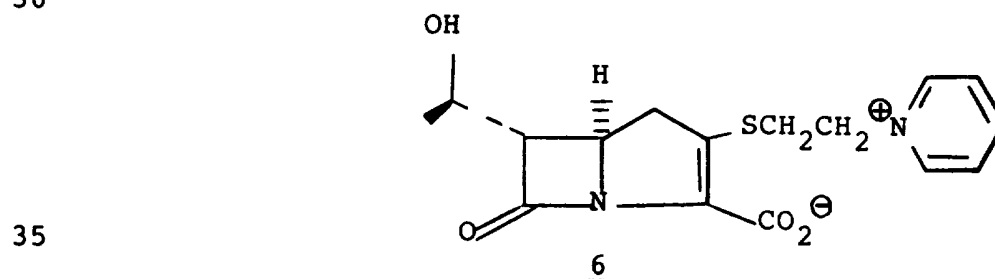
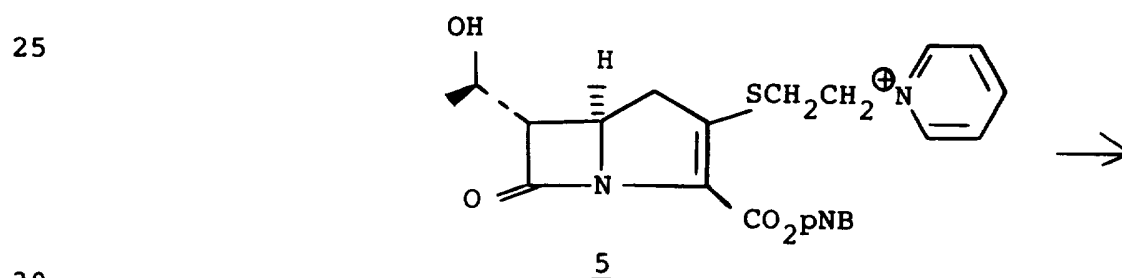
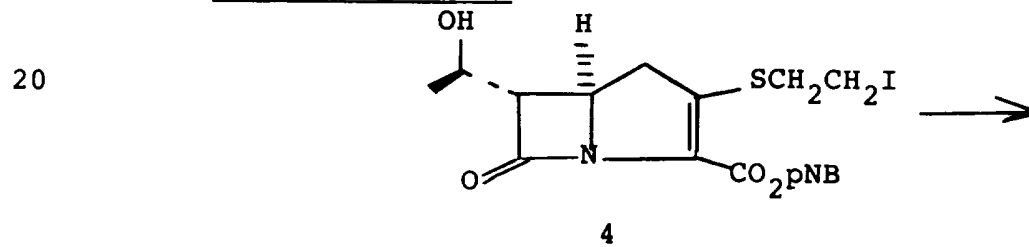
35

4

Liuosta, jossa oli 350 mg (0,72 mmoolia) väliyhdistettä 3 ja 216 mg (1,4 mmoolia) natriumjodidia 20 ml:ssa asetonia, lämmitettiin kiehua 4 tuntia. Haihduttamalla asetoni pois saatiin valkeata amorfista kiinteätä ainetta, joka suspendoitiin eetterin (10 ml) ja veden (10 ml) seokseen. Suodattamalla valkea kiinteä aine erilleen ja kuivaamalla vakuuissa saatiin 300 mg (saanto 80 %) otsikon yhdistettä 4 valkeana amorfisena jauheena. NMR (DMSO-d₆) δ: 1,18 (3H, d, J=6,0 Hz) 3,20-3,60 (7H, m), 3,80-4,25 (2H, m), 5,10 (1H, d, J=5,5 Hz), 5,25 (1H, d, J=12,0 Hz), 5,45 (1H, d, J=12,0 Hz); 7,70 (2H, d, J=8,5 Hz), ja 8,27 (2H, d, J=8,5 Hz), IR (KBr) ν_{max}: 3500, 1768 ja 1700 cm⁻¹. Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₈H₁₉N₂O₆J:

C, 41,71; H, 3,70; N, 5,41; J, 24,48;
saatu: C, 42,10; H, 3,75; N, 5,97; J, 23,20.

D. 3-[2-(1-pyridinium)etyylitiio]-6α-[1-(R)-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni-2-karboksyylaatti



Liuokseen, jossa oli 327 mg (0,63 mmoolia) väli-
 yhdistettä 4 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisät-
 tiin 0°C:ssa 100 mg (1,26 mmoolia) pyridiiniä ja sen
 jälkeen liuos, jossa oli 139 mg (0,67 mmoolia) hopea-
 5 perkloraattia 1 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta sekoit-
 tettiin tunnin ajan 0°C:ssa ja sitten 2 tuntia huoneen
 lämpötilassa. Liuotin haihdutettiin pois vakuuissa,
 jolloin saatiin yhdistettä 5 hieman kellertävänä hart-
 sina, jota digeroitiin 300 mg:n kanssa Celite'ä, jolloin
 10 saatiin amorfista kiinteätä ainetta. IR (KBr)
 ν_{maks} : 3400, 1770, 1700 ja 1100 cm^{-1} . Yhdiste 5 hydrat-
 tiin enempää puhdistamatta.

Sitten suspendoituun seokseen, jossa oli yhdis-
 tettä 5 50 ml:ssa eetteriä ja 50 ml:ssa tetrahydrofuraa-
 15 nia, lisättiin liuos, jossa oli 125 mg (1,26 mmoolia
 kaliumvetykarbonaattia ja 110 mg (0,63 mmoolia) kaksi-
 emäksistä kaliumfosfaattia 50 ml:ssa vettä. Sitten lisät-
 tiin 350 mg 10 %:ista palladium-puuhiiltä ja seosta
 20 hydrattiin 40 psi:n paineessa Parr'in ravistimessa 60
 minuuttia. Sitten seos suodatettiin ja katalyytti pes-
 tiin vedellä (2 x 10 ml). Yhdistetyt suodos ja pesunes-
 teet uutettiin eetterillä (2 x 100 ml) ja sitten kylmä-
 kuivattiin, jolloin saatiin keltaista jauhetta. Raaka
 25 keltainen jauhe puhdistettiin C₁₈ BONDPAK-käänteisfaasi-
 kolonnissa (8 g) Waters Associates), eluoimalla vedel-
 lä 8 psi:n paineessa. Kukin 15 ml:n fraktio analysoitiin
 suurpaine-nestekromatografiaa käyttäen, ja fraktiot,
 joiden ultravioletti-absorptio λ_{maks} oli 300 nm,
 yhdistettiin ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin 40 mg
 30 (saanto yhdisteestä 4 laskien 19 %) otsikon tuotetta 6
 valkeana amorfisena kiinteänä aineena.

NMR (D₂O) δ : 1,20 (3H, d, J=6,0 Hz), 2,90-3,70 (7H, m),
 3,75-4,20 (2H, m), ja 7,70-8,80 (5H, m);
 IR (KBr) ν_{maks} : 3400, 1760 ja 1590 cm^{-1} .

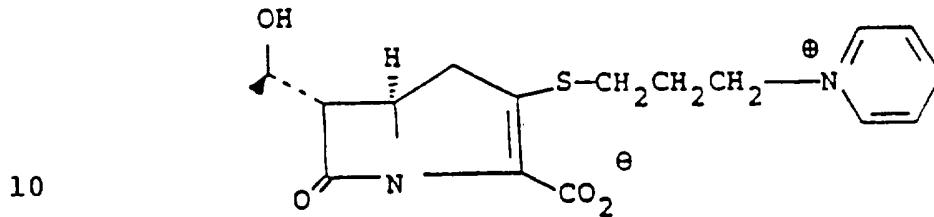
35 Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₆H₁₈N₂O₄S.2H₂O:
 C, 51,89; H, 5,40; N, 7,56;
 saatu: C, 49,91; H, 5,08; N, 7,11.

UV λ_{maks} (CH₃CH₂OH) 296 nm (ϵ = 7696).

Esimerkki 2

3-[2-(1-pyridinium)propyyllitio]-6 α -[1-(R)-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo(3,2,0)hept-2-eeni-2-karboksylaatin valmistus

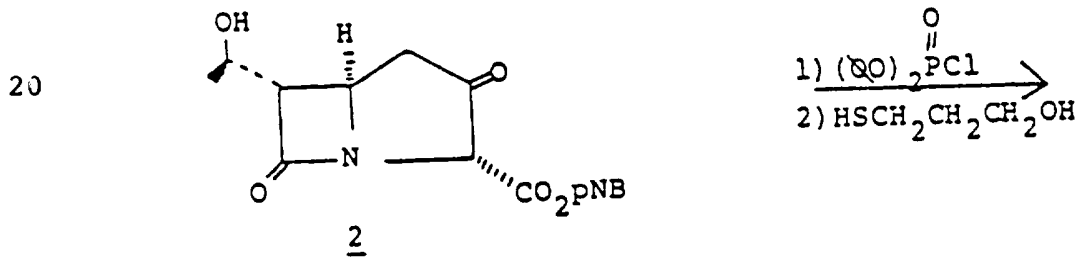
5



10

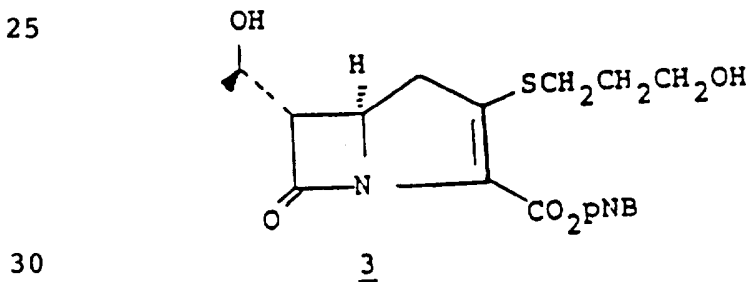
A. p-nitrobentsyyli-3-(2-hydroksipropyyllitio)-6 α -[1-(R)-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo(3,2,0)hept-2-eeni-2-karboksylaatti

15



20

25

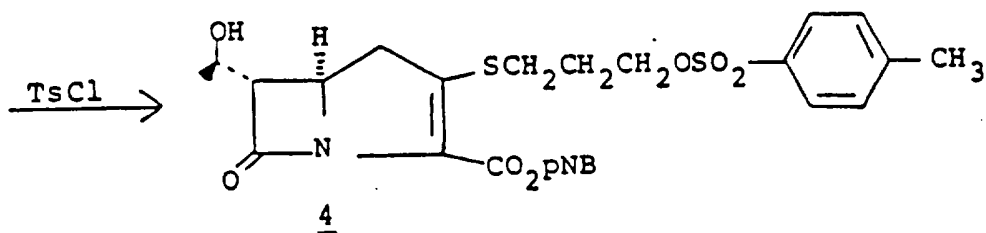


30

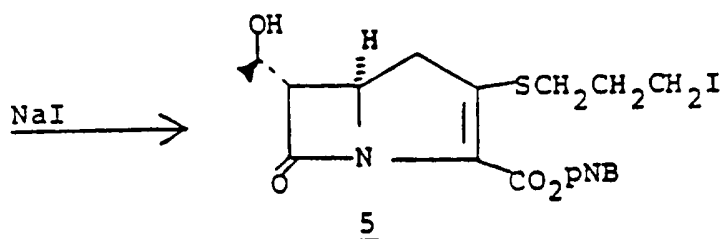
- Liuos, jossa oli 926 mg (2,66 mmoolia) p-nitro-bentsyyli-6-[1-(R)-hydroksietyyli]-3,7-diokso-1-atsabisyklo(3,2,0)hept-2-eeni-2-karboksylaattia (2) 15 ml:ssa asetonitriiliä jäädytettiin typpi-atmosfäärin suojaamana
- 5 -10^o:seen. Lisättiin liuos, jossa oli 349 mg (2,7 mmoolia) di-isopropylietyyliamiinia 1 ml:ssa asetonitriiliä ja sen jälkeen lisättiin tiputtamalla 2 minuutin kuluessa 725 mg (2,0 mmoolia) difenyylikloorifosfaattia 0,7 ml:ssa asetonitriiliä. Saatua liuosta sekoitettiin
- 10 -10^o:ssa 15 minuuttia, jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-3-(difenyylifosforyylioksi)-6-[1-(R)-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo(3,2,0)hept-2-eeni-2-karboksylaattia. Tähän liuokseen lisättiin liuos, jossa oli 326 mg (2,8 mmoolia) di-isopropylietyyliamiinia 1 ml:ssa asetonitriiliä ja sen jälkeen liuos, jossa
- 15 oli 273 mg (3,0 mmoolia) 3-merkaptopropanolia 0,5 ml:ssa asetonitriiliä. Reaktioseosta sekoitettiin viisi tuntia huoneen lämpötilassa ja sitten yön ajan 5^o:ssa. Reaktioseos laimennettiin 100 ml:lla etyyliasetaattia ja pestiin
- 20 100 ml:lla vettä ja sitten suolaliuoksella. Kondensoimalla kuivattu (MgSO₄) liuos tilavuudeltaan noin 5 ml:ksi saatiin valkeita kiteitä, jotka pestiin eetterillä, jolloin saatiin 830 mg (74 %) otsikon yhdistettä (3) valkeina kiteinä; sp. 142-144^oC.
- 25 NMR (DMSO-d₆) δ: 1,20 (3H, d, J=6,0 Hz), 1,5-2,0 (2H, m), 2,8-3,6 (7H, m), 4,60 (1H, s, J=5,0 ja 5,0 Hz), 5,1 (1H, d, J=5,0 Hz), 5,25 (1H, d, J=14,0 Hz), 5,50 (1H, d, J=14,0 Hz), 7,70 (2H, d, J=8,5 Hz) ja 8,23 (2H, d, J=8,5 Hz);
- 30 IR (KBr) ν_{maks}: 3400, 1770, ja 1600 cm⁻¹.
 Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₉H₂₂N₂O₇S.1/2H₂O:
 C, 52,90; H, 5,33; N, 6,49; S, 7,42;
 saatu: C, 53,10; H, 5,08; N, 6,61; S, 7,65.

B. p-nitrobentsyyli-3-(2-jodipropyylitio)-6 α -(1-(R)-hydroksietyyli)-7-okso-1-atsabisyklo(3,2,0)-hept-2-eeni-2-karboksylaatti

5



10



15

Liuokseen, jossa oli 810 mg (1,91 mmoolia) yhdis-
 tettä 3 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisät-
 tiin 400 mg (2,10 mmoolia) p-tolueenisulfonyylikloridia
 ja sen jälkeen 268 mg (2,20 mmoolia) dimetyyliaminopyri-
 diiniä ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneen läm-
 pötilassa typpi-atmosfäärin suojaamana. Reaktioseos kaa-
 dettiin sitten etyyliasetaatti-jäävesi-seokseen. Orgaa-
 ninen kerros pestiin 40 %:sella H_3PO_4 :llä ja kuivattiin
 sitten MgSO_4 :lla. Haihduttamalla kuivatut liuottimet
 pois saatiin tosylaatia 4 keltaisena öljynä, joka muu-
 tettiin jodiyhdisteeksi 5 enempää puhdistamatta. Raaka
 yhdiste 4 liuotettiin 30 ml:aan asetonia, lisättiin
 1,5 g (10 mmoolia) natriumjodidia ja seosta sekoitettiin
 kuusitoista tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaa-
 dettiin etyyliasetaatti-vesi-seokseen. Haihduttamalla
 kuivattu (MgSO_4) liuotin pois saatiin keltaista siirap-
 pia, joka puhdistettiin silikageeli-kolonnissa kromato-
 grafioimalla (eluointi metyleenikloridi-etyyliasetaatti-
 seoksella (til.suhde 9:1)), jolloin saatiin 142 mg

35

(saanto 18,5 %) otsikon yhdistettä valkeana amorfisena jauheena.

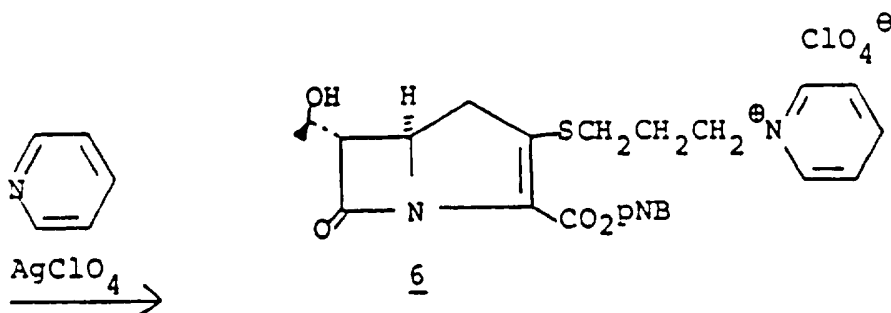
NMR (asetoni- d_6) δ : 1,25 (3H, d, $J=6,0$ Hz), 2,7-3,5 (7H, m), 4,0-4,4 (2H, m), 5,30 (1H, d, $J=14,0$ Hz), 5,65 (1H, d, $J=14,0$ Hz), 7,80 (2H, d, $J=8,5$ Hz); 8,30 (2H, d, $J=8,5$ Hz);

IR (KBr) ν_{maks} : 3500, 1770 ja 1600 cm^{-1} .

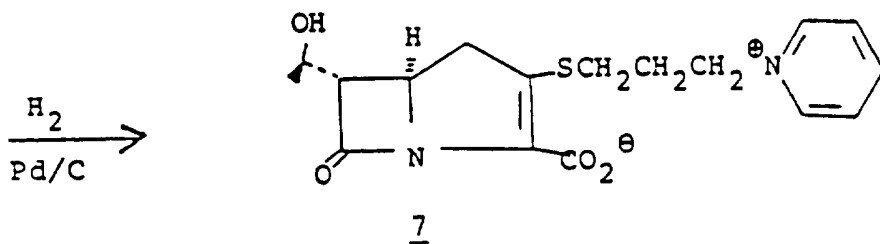
C. 3-[2-(1-pyridiinium)propyyli]tio]-6-[1-(R)-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo(3,2,0)hept-2-eeni-2-karboksyylaatti

15

20



25



30

Liuokseen, jossa oli 140 mg (0,3 mmoolia) jodiyhdistettä 5 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 50 mg (0,6 mmoolia) pyridiiniä ja sen jälkeen liuos, jossa oli 100 mg (0,5 mmoolia) hopeaperkloraattia 1 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneen lämpötilassa ja sitten liuotin haihdutettiin

35

pois vakuuissa, jolloin saatiin yhdistettä 6 lievästi keltaisena hartsina.

IR (KBr) δ maks: 3400, 1770, 1600 ja 110 cm^{-1} . Yhdiste 6 hydrattiin enempää puhdistamatta.

5 Sitten suspendoituun seokseen, jossa yhdiste 6 oli 20 ml:ssa eetteriä ja 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jossa oli 30 mg (0,3 mmoolia) kaliumvetykarbonaattia ja 52 mg (0,3 mmoolia) kaksiemäksistä kaliumfosfaattia 20 ml:ssa vettä. Sitten lisättiin 100 mg
10 10 %:ista palladium-puuhiltä ja seosta hydrattiin 40 psi:n paineessa Parr'in ravistimessa kuusikymmentä minuuttia. Sitten seos suodatettiin ja katalyytti pestiin vedellä (2 x 5 ml). Yhdistetyt suodos ja pesunesteet uutettiin eetterillä (2 x 5 ml) ja sitten kylmäkuivattiin, jolloin
15 saatiin keltaista kiinteätä ainetta. Raaka aines puhdistettiin C_{18} BONCAPAK-käänteisfaasi-kolonissa (8 g) (Waters Associates), eluomalla vedellä 8 psi:n paineessa. Kukin 10 ml:n fraktio analysoitiin suurpaine-nestekromatografiaa käyttäen ja fraktiot, joiden ultraviolettiabsorp-
20 tio λ_{maks} oli 300 nm, yhdistettiin ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin 8 mg otsikon yhdistettä lievästi keltaisena lasimaisena jauheena.

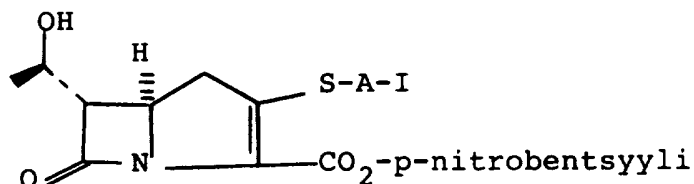
NMR (D_2O) δ : 1,25 (3H, d, $J=6,5$ Hz), 1,5-1,8 (2H, m), 2,2-3,70 (7H, m); 4,0-4,3 (2H, m), 7,9-8,9 (m, 5H);

25 IR (KBr) δ maks: 3400, 1760, ja 1590 cm^{-1} .

UV λ_{maks} (H_2O) 294 nm ($E=6,082$), 265 nm ($E=6,317$).

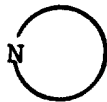
Muita kaavan I mukaisia antibioottisia yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkin 1 tai 2 mukaisella menetelmällä antamalla sopivan välituotteen, jolla on kaava

30



35

reagoida sopivan heteroaromaattisen nukleofiilisen yhdisteen

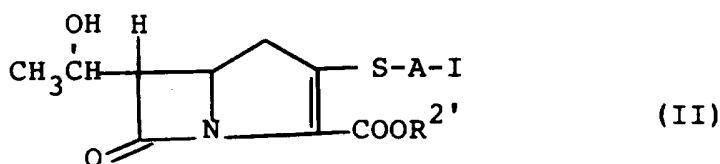


5

kanssa ja poistamalla sitten p-nitrobentsyyli-karboksyylisuojarahmää hydraamalla katalyyttisesti.

Patenttivaatimukset

1. 3-jodisykloheksyleenitio- ja 3-jodialkyleeni-
tio-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksy-
5 lihappojohdannainen, jolla on kaava II



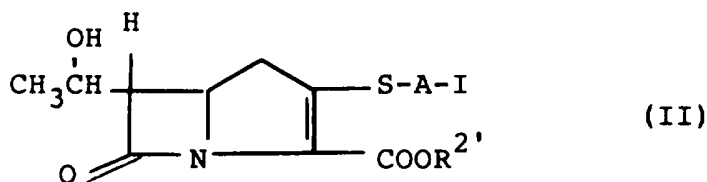
10

jossa A on $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ tai

ja $\text{R}^{2'}$ on tavallinen helposti poistettavissa oleva suoja-
ryhmä, kuten p-nitrobentsyyli.

15

2. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on
kaava II



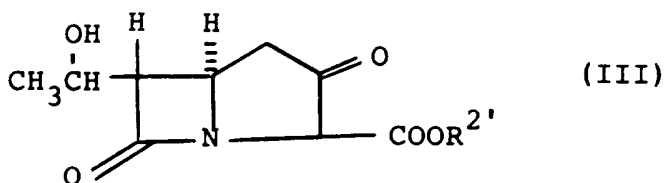
20

jossa A on $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ tai

25 ja $\text{R}^{2'}$ on tavallinen helposti poistettavissa oleva suoja-
ryhmä, kuten p-nitrobentsyyli, t u n n e t t u siitä, et-
tä

(1) yhdiste, jolla on kaava III

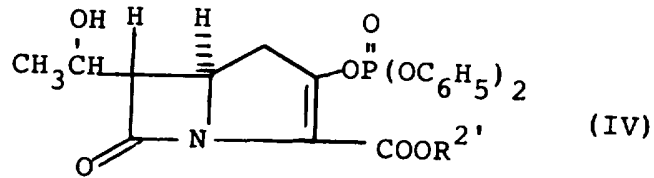
30



35

jossa $R^{2'}$ on edellä määritelty, saatetaan reagoimaan inertissä orgaanisessa liuottimessa difenyylikloorifosfaatin kanssa emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava IV

5

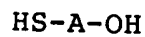


10

jossa $R^{2'}$ on edellä määritelty;

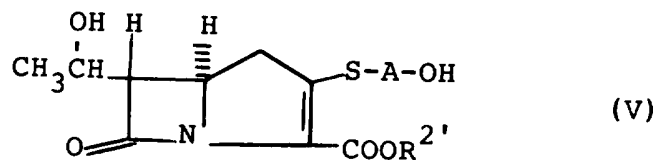
(2) kaavan IV mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan inertissä orgaanisessa liuottimessa ja emäksen läsnäollessa merkaptaniyhdisteen kanssa, jolla on kaava

15



jossa A on edellä määritelty, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava V

20

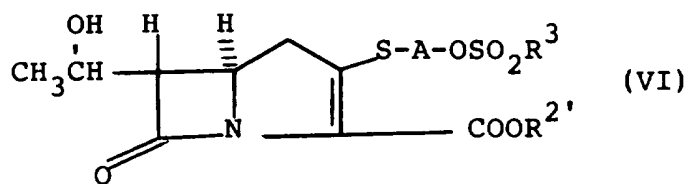


25

jossa $R^{2'}$ on edellä määritelty;

(3) kaavan V mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan inertissä orgaanisessa liuottimessa ja emäksen läsnäollessa metaani- tai p-tolueenisulfonyylikloridin tai niiden kanssa ekvivalentin funktionaalisen asylointiaineen kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava VI

30



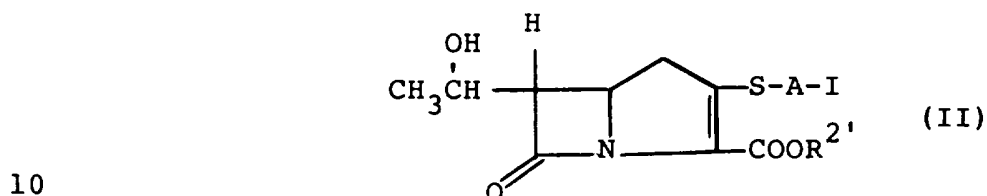
5

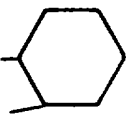
jossa $R^{2'}$ on edellä määritelty ja R^3 on metyyli tai p-tolyyli; ja

(4) kaavan VI mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan
 10 inertissä orgaanisessa liuottimessa jodidi-ionilähteen kanssa siten, että metaani- tai p-tolueenisulfonyylioksi- siryhmä korvautuu jodilla ja muodostuu haluttu kaavan II mukainen yhdiste.

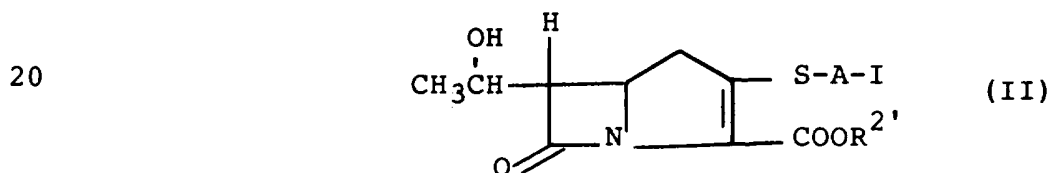
Patentkrav

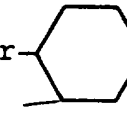
1. 3-jodcyklohexylentio- och 3-jodalkylentio-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsydraderivat
5 med formeln II



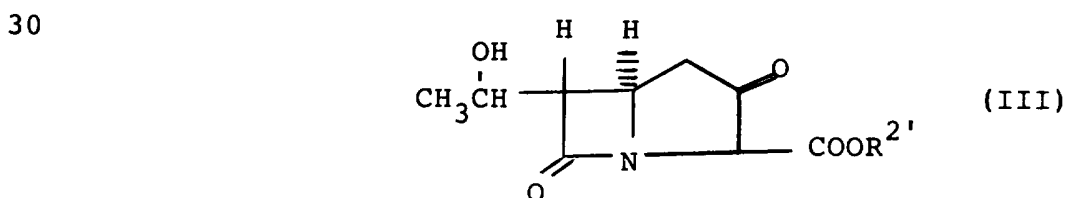
vari A är -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CHCH₂ eller  och R^{2'} är en sedvanlig lätt avlägsbar skyddsgrupp såsom
15 p-nitrobensyl.

2. Förfarande för framställning av en förening med formeln II



25 vari A är -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CHCH₂ eller  och R^{2'} är en sedvanlig lätt avlägsbar skyddsgrupp såsom p-nitrobensyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att

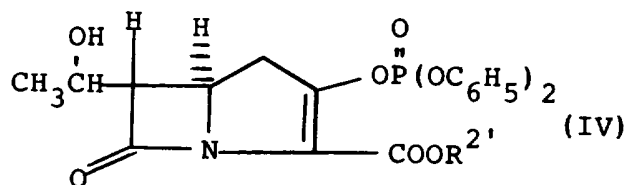
(1) en förening med formeln III



35

vari $R^{2'}$ är som ovan definierats, omsätts i ett inert organiskt lösningsmedel med difenylklorfosfat i närvaro av en bas, varvid man erhåller en förening med formeln IV

5

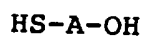


10

vari $R^{2'}$ är som ovan definierats;

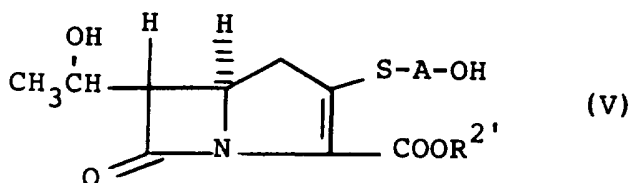
(2) föreningen med formeln IV omsätts i ett inert organiskt lösningsmedel och i närvaro av en bas med en merkaptanförening med formeln

15



vari A är som ovan definierats, varvid man erhåller en förening med formeln V

20

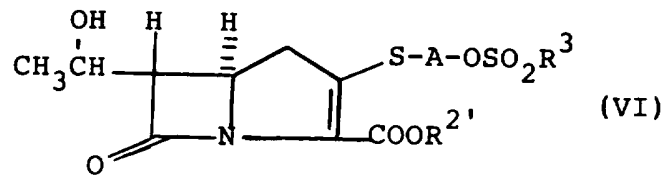


25

vari $R^{2'}$ är som ovan definierats;

(3) föreningen med formeln V omsätts i ett inert organiskt lösningsmedel och i närvaro av en bas med metan- eller p-toluensulfonylchlorid eller ett med dessa ekvivalent funktionellt acyleringsämne, varvid man erhåller en förening med formeln VI

30



5

vari $R^{2'}$ är som ovan definierats och R^3 är metyl eller p-tolyl; och

(4) föreningen med formeln VI omsätts i ett inert
 10 organiskt lösningsmedel med en jodidjonkälla så, att
 metan- eller p-toluensulfonyloxigruppen ersätts med jod
 och den önskade föreningen med formeln II erhålls.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttjulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 66 001
 (C 07 D 487/04). Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 2 007 667
 (C 07 D 498/04). EP 17970, 7973 (C 07 D 487/04).