(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 890689 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 890689

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^4)
C07D487/04
C07D487/04
C07D205:00
C07D209:00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.02.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.02.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **23.08.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

22.02.1988 GB 8804058

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,** 3, Doshomachi 4-chome, Higashi-ku Osaka, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Murata, Masayoshi,** Japan, JAPANI, (JP)
2 • **Chiba, Toshiyuki,** Japan, JAPANI, (JP)
3 • **Yamada, Akira,** Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
3-alkenyyli-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksyylihappoyhdisteet
3-alkenyl-1-azabicyklo-/3.2.0/-hept-2-en-2-karboxylsyraföreningar

3-alkenyyli-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksyyli-happojohdannaiset. - 3-alkenyl-1-azabicyklo/3.2.0/hetp-2-en-2-karboxylsyraderivat.

Kyseinen keksintö koskee uusia 3 alkenyyli-1-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappojohdannaisia sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Erityisesti se koskee uusia 3-alkenyyli-1-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappojohdannaisia sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja. jotka omaavat mikrobivastaista aktiivisuutta, menetelmiä niiden valmistamiseksi, niitä sisältävää farmaseuttista koostumusta ja mainittujen käyttöä lääkkeenä patogeenisten taudinaiheuttajien ihmiselle tai eläimille aiheuttamien tartuntatautien hoitamiseksi.

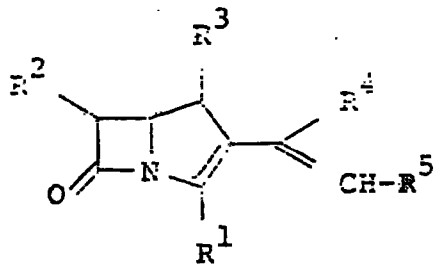
Täten kyseisen keksinnön erään kohteen muodostavat uudet 3-alkenyyli-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappojohdannaiset sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jotka ovat erittäin aktiivisia lukuisia patogeenisia mikro-organismeja vastaan ja siten käyttökelpoisia mikrobivastaisina aineina.

Keksinnön toisen kohteen muodostavat menetelmät uusien 3-alkenyyli-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappojohdannaisten sekä niiden suolojen valmistamiseksi.

Edelleen keksinnön seuraavan kohteen muodostaa farmaseuttinen koostumus, joka käsittää vaikuttavana ainesosana sanottuja 3 alkenyyli-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappojohdannaisia tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Edelleen keksinnön seuraavan kohteen muodostaa sanottujen 3-alkenyyli-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappojohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen käyttö lääkkeenä sekä patogeenisten mikro-organismien ihmiselle tai eläimille aiheuttamien tartuntatautien hoitamiseksi.

Kyseiset 3-alkenyyli-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappojohdannaiset ovat uusia yhdisteitä, joiden yleinen kaava on seuraava:



(I)

jossa R^1 on karboksyyli tai suojattu karboksyyli;
R^2 on hydroksi(alempi alkyyli) tai suojattu hydroksi(alempi alkyyli);
R^3 ja R^4 ovat kumpikin tahollaan vety tai alempi alkyyli; ja
R^5 on alifaattinen heterosyklinen ryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla sopivalla substituentilla,
jolloin yleisen kaavan (I) piiriin luetaan myös näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Kyseisen yhdisteen (I) sekä jatkotekstissä mainittujen välituoteyhdisteiden osalta tulee huomata, että yhden tai useamman asymmetrisen hiiliatomin ja/tai kaksoissidoksen läsnäolosta johtuen yhdiste voi olla yhtenä tai useampana stereoisomeerinään kuten optisena ja/tai geometrisenä isomeerinä, ja että myös nämä eri isomeerit kuuluvat kyseiseen keksintöön.

Kyseisen yhdisteen (I) soveliaita suoloja ovat tavanomaiset, ei-myrkylliset farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jolloin tällainen suola voi olla emäksen kanssa muodostettu, esimerkiksi epäorgaaninen emässuola kuten alkalimetallisuola (esim. natrium-, kalium- jne. suola), maa-alkalimetallisuola (esim. kalsium-, magnesium- jne. suola), ammoniumsuola, orgaaninen emässuola, esimerkiksi orgaanisen amiinin kanssa muodostettu suola (esim. trietyyliamiini-, pyridiini-, pikoliini-, etanoliamiini-, trietanoliamiini-, disykloheksyyliamiini-, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiini- jne. suola); happosuola kuten jonkin epäorgaanisen hapon kanssa muodostettu happoadditiosuola (esim. hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti, fosfaatti jne.), orgaanisen hapon kanssa muodostettu happoadditiosuola (esim. formaatti, asetaatti, trifluoriasetaatti, maleaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti jne.); emäksisen tai happaman aminohapon kanssa muodostettu suola (esim. arginiinin, asparagiinihapon, glutamiinihapon jne. kanssa muodostettu suola); molekyylin sisäinen kvaternäärinen suola tai muu vastaava.

Kyseisen keksinnön mukaan kyseinen yhdiste (I) ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan valmistaa seuraavissa reaktiokaavioissa havainnollistettujen menetelmien mukaan.

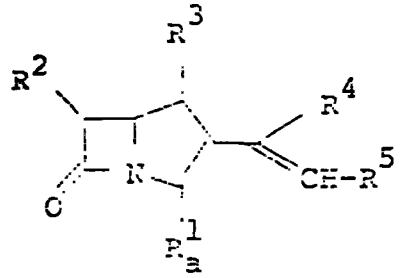
Menetelmä 1:



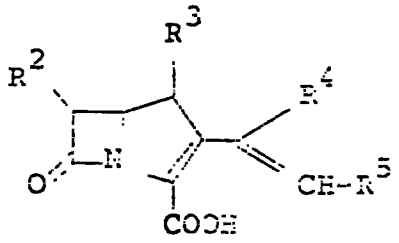
(II)
tai sen suola

(I)
tai sen suola

Menetelmä 2:



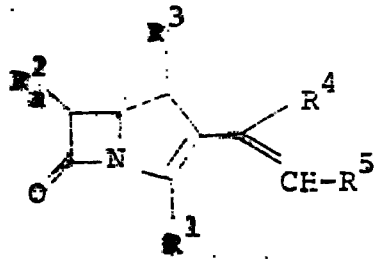
Karboksyylin suojaryhmän poisto R_a^1:sta



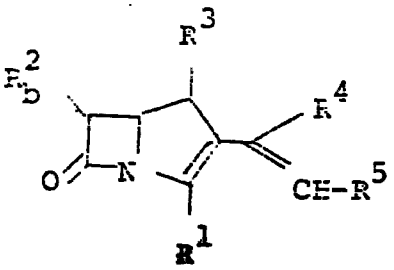
(I-a)
tai sen suola

(I-b)
tai sen suola

Menetelmä 3:



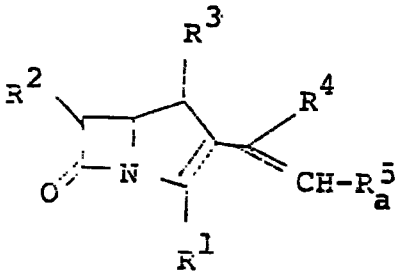
Karboksyylin suojaryhman poisto R_a^2:sta



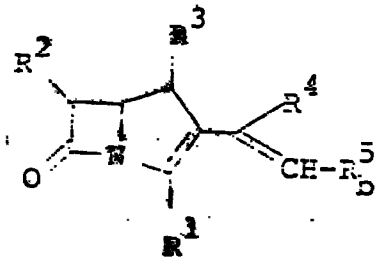
(I-c)
tai sen suola

(I-d)
tai sen suola

Menetelmä 4:



Aminon suojaryhmän poisto R_a^5:sta



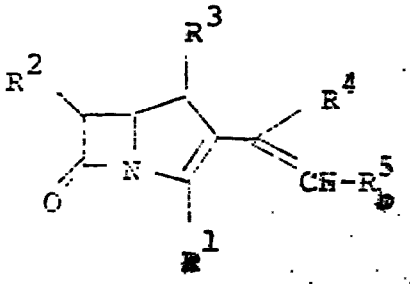
(I-e)

tai sen suola

(I-f)

tai sen suola

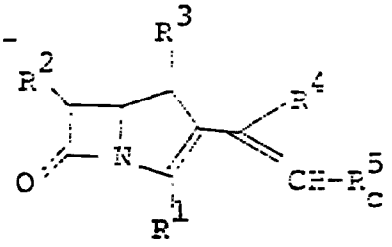
Menetelmä 5:



(I-f)

tai sen suola

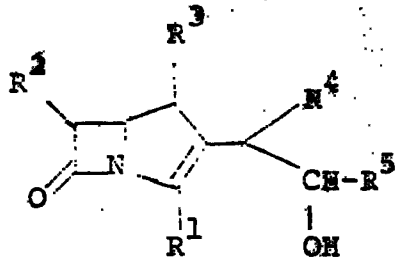
(alempi alkaani)-imidoyyliryhman liittävä aine



(I-g)

tai sen suola

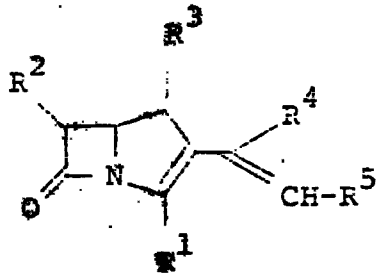
Menetelmä 6:



(III)

tai sen reaktiivinen hydroksyyliryhmäjohdannainen, tai tämän suola

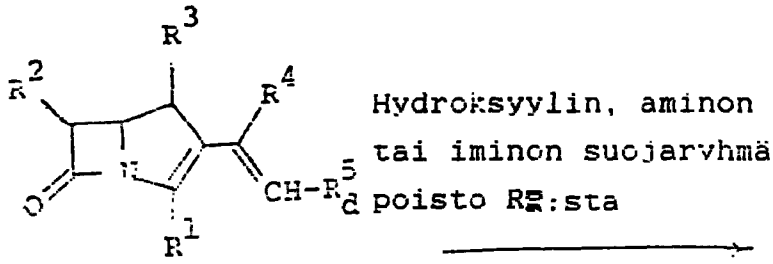
Vedenpoisto



(I)

tai sen suola

Menetelmä 7:



(I-h)
tai sen suola

(I-i)
tai sen suola

joissa R^1, R^2, R^3, R^4 ja R^5 ovat kukin taholaan kuten edella määritelty;

R^{1a} on suojattu karboksyyli;

R^{2a} on suojattu hydroksi(alempi alkyyli);

R^{2b} on hydroksi(alempi alkyyli);

R^{5a} on alifaattinen heterosyklinen ryhmä, joka käsittää yhden tai useamman suojatun imino-osuuden, joka voi olla substioitu yhdellä tai useammalla sopivalla substituentilla;

R^{5b} on alifaattinen heterosyklinen ryhmä, joka käsittää yhden tai useamman imino-osuuden, joka voi olla supstituoitu yhdellä tai useammalla sopivalla substituentilla;

R^{5c} on alifaattinen heterosyklinen ryhmä, joka käsittää yhden tai useamman alkaani-imidoyyli-imino-osuuden, joka voi olla#substituoitu yhdellä tai useammalla sopivalla substituentilla;

R^{5d} on alifaattinen heterosyklinen ryhmä, joka on substituoitu suojatulla hydroksyylilla, suojatulla hydroksi(alempi alkyyli)-ryhmällä, suojatulla (alempi alkyyli)aminolla tai suojatulla iminolla;

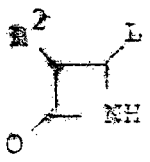
R^{5e} on alifaattinen heterosyklinen ryhmä, joka on substituoitu hydroksyylilla, hydroksi(alempi

alkyyli)- ryhmällä, (alempi alkyyli)aminolla tai iminolla; ja

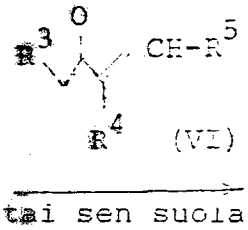
R^6 on aryyli tai alempi alkoksi.

Menetelmissä 1-6 käytetyt lähtöyhdisteet (II) ja (III) ovat uusia yhdisteitä, jotka voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavien menetelmien mukaan.

Menetelmä A:

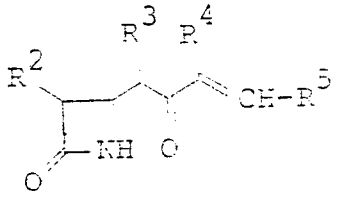


(V)



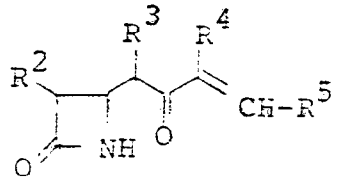
(VI)

tai sen suola

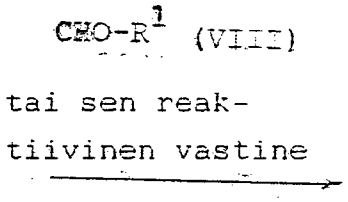


tai sen suola

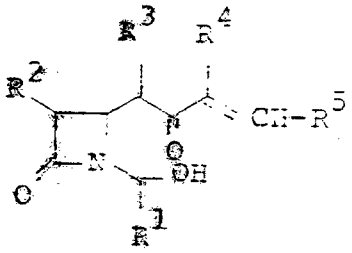
Menetelmä B:



(VII)



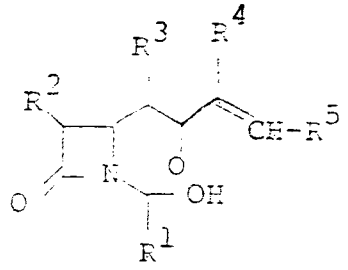
tai sen suola



(IX)

tai sen suola

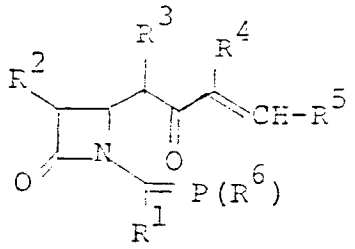
Menetelmä C:



(IX)

tai sen reaktiivinen hydroksyyliryhmäjohdannainen, tai tämän suola

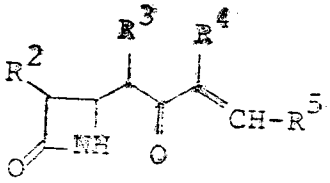
$P(R^6)_3$ (X)



(II)

tai sen suola

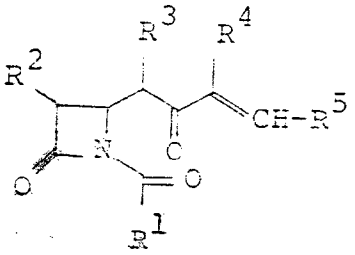
Menetelmä D:



tai sen suola

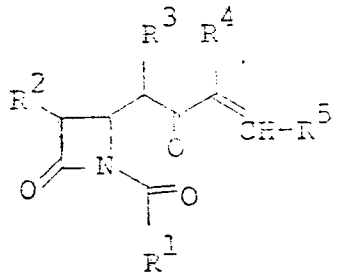
R^1-CO-X (VIIIa)

tai sen suola



tai sen suola

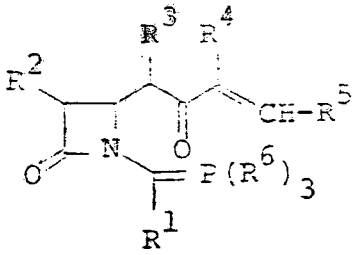
Menetelmä E:



(IXa)

tai sen suola

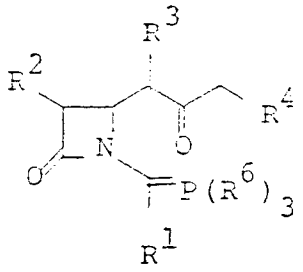
$P(R^6)_3$ (X)



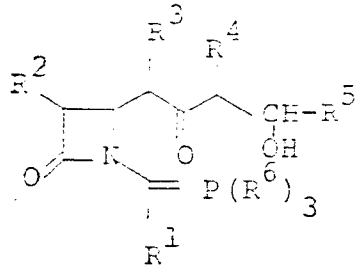
(II)

tai sen suola

Menetelmä F:



tai sen suola



(XI)

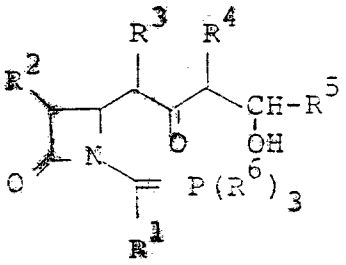
tai sen suola

(XIII)

tai sen suola

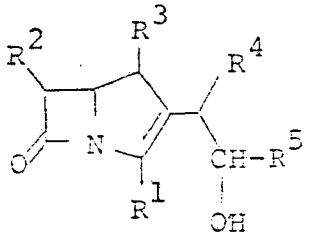
Menetelmä G:

Syklisointi



(XIII)

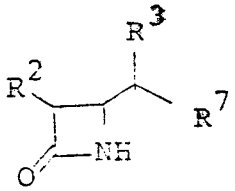
tai sen suola



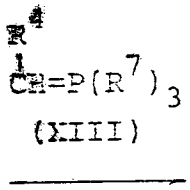
(III)

tai sen suola

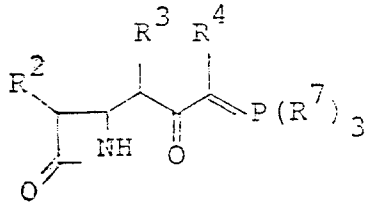
Menetelmä H:



(XIV)

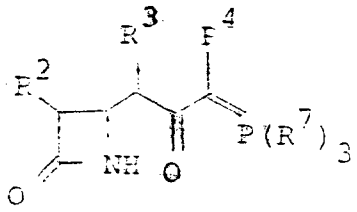


(XIII)



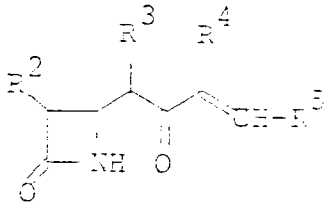
(XV)

Menetelmä I:



CHO-R^5 (XII)

tai sen suola



(XV)

(VII)

tai sen suola

joissa R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ja R^6 ovat kukin taholleen kuten edellä määritelty;

R^7 on suojattu karboksyyli;

L on poistuva ryhmä; ja

X on happojäännös.

Kyseisen patenttiselityksen edeltavissä ja seuraavissa luonnehdinnoissa esitetyistä eri määritelmistä kyseisen keksinnön puitteissa selostetaan seuraavassa yksityiskohtaisesti sopivia esimerkkejä ja malleja. Ilmaisulla 'alempi' tarkoitetaan yhdisteen sisältävän 1-6 hiiliatomia, ellei toisin mainittu.

Sopiva 'suojattu karboksyyli' on esteröity karboksyyli, jolloin 'esteröidyn karboksyylin' sinänsä merkitys ilmenee seuraavasta.

Esimerkkejä esteröidyn karboksyylin esteriosuudesta ovat esimerkiksi (alempi alkyyli)esteri (esim. metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, t-butyyli-, pentyyli-, heksyyliesteri jne.), joka voi käsittää ainakin yhden sopivan substituentin, esimerkiksi (alempi alkanoyyli)oksi(alempi alkyyli)esteri [esim.

asetoksimetyyliesteri, propionyyli oksimetyyliesteri, butyryylioksimetyyliesteri, valeryylioksimetyyliesteri, pivaloyylioksimetyyliesteri, heksanoyylioksimetyyliesteri, 1-(tai 2-) asetoksietyyliesteri, 1- (tai 2- tai 3-) asetoksipropyyliesteri, 1- (tai 2- tai 3- tai 4-) asetoksibutyyliesteri, 1 (tai 2-) propionyylioksietyyliesteri, 1- (tai 2- tai 3-) propionyylioksipropyyliesteri, 1- (tai 2-) butyryylioksietyyliesteri, 1- (tai 2-) isobutyryylioksietyyliesteri, 1- (tai 2-) pivaloyylioksietyyliesteri, 1-(tai 2-) heksanoyylioksietyyliesteri, isobutyryylioksimetyyliesteri, 2-etyylibutyryylioksimetyyliesteri, 3,3-dimetyylibutyryylioksimetyyliesteri, 1 (tai 2-) pentanoyylioksietyyliesteri jne.], (alempi alkaani)sulfonyyli(alempi alkyyli)esteri (esim. 2-mesyylietyyliesteri jne.), mono- (tai di- tai tri-) halogeeni-(alempi alkyyli)esteri (esim. 2-jodietyyliesteri, 2,2,2-trikloorietyyliesteri jne.); (alempi alkoksi)karbonyylioksi-(alempi alkyyli)esteri [esim. metoksikarbonyylioksimetyyli-esteri, etoksikarbonyylioksimetyyliesteri, propoksikarbonyylioksimetyyliesteri, t-butoksikarbonyylioksimetyyliesteri, 1- (tai 2-) metoksikarbonyylioksietyyliesteri, 1- (tai 2-) etoksikarbonyylioksietyyliesteri, 1- (tai 2-) isopropoksikarbonyylioksietyyliesteri jne.], ftalidylideeni(alempi alkyyli)esteri, tai [5-(alempi alkyyli)-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli](alempi alkyyli)esteri [esim. (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)metyyliesteri, (5-etyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)metyyliesteri, (5-propyyli-2-okso-1,3-dioksol-4yyli)etyyliesteri jne.]; (alempi alkenyyli)esteri (esim. vinyyliesteri, allyyliesteri jne.); (alempi alkynyyli)esteri (esim. etynyyliesteri, propynyyliesteri jne.); ar(alempi alkyyli)esteri, joka voi valinnaisesti käsittää ainakin yhden sopivan substituentin (esim. bentsyyliesteri, 4-metoksibentsyyliesteri, 4-nitrobentsyyliesteri, fenetyyliesteri, trityyliesteri, bentshydryyliesteri,

bis(metoksifenyyli)esteri, 3,4-dimetoksibentsyyli-esteri, 4-hydroksi 3,5-di-t-butyylibentsyyliesteri jne.); aryyliesteri, joka voi valinnaisesti käsittää ainakin yhden sopivan substituentin (esim. fenyyliesteri, 4-kloorifenyyliesteri, tolyyliesteri, t-butyyliesteri, ksylyyliesteri, mesityyliesteri, kumenyyliesteri jne.); ftalidyyliesteri; ja muut samankaltaiset.

Edullisempi näin määritelty suojattu karboksyyli on R^1:n tai R^1_a:n kyseessä ollen (C_2-C_4)alkenyylioksikarbonyyli tai fenyyli- (tai nitrofenyyli-) (C_1-C_4)alkoksikarbonyyli, R^7:n kyseessä ollen (C_1-C_4)alkoksikarbonyyli, jolloin R^1:n tai R^1_a:n kyseessä ollen edullisin esimerkki voi olla allyylioksikarbonyyli ja R^7:n kyseessä ollen metoksikarbonyyli.

Sopivia "hydroksi(alempi alkyyli)-ryhmiä" ovat suoran tai haarautuneen ketjun omaavat (alempi alkyyli)-ryhmät, jotka on substituoitu hydroksyyliryhmällä kuten jollain ryhmällä hydroksimetyyli, hydroksietyyli, hydroksipropyyli, 1-(hydroksimetyyli)etyyli, 1-hydroksi-1-metyylietyyli, hydroksibutyyli, hydroksipentyyli, hydroksiheksyyli tms., jolloin edullinen ryhmä on hydroksi(C_1-C_4)alkyyli ja edullisin 1-hydroksietyyli.

Sopivia "suojattuja hydroksi(alempi alkyyli)-ryhmiä" ovat edellä mainittu hydroksi(alempi alkyyli), jossa hydroksyyliryhmää suojaa tavanomainen hydroksyylin suojaryhmä kuten jokin alla edullisena iminon suojaryhmänä mainittu ryhmä kuten (alempi alkenyyli)oksikarbonyyli tai fenyyli- (tai nitrofenyyli-) (alempi alkoksi)karbonyyli; sekä edelleen (C_6-C_{10})ar(alempi alkyyli) kuten mono- tai di- tai trifenyyli(alempi alkyyli) (esim. bentsyyli, bentshydryyli, trityyli jne.) tai muu vastaava trisubstituoitu silyyli kuten tri(alempi alkyyli)silyyli esim. trimetyylisilyyli, trietyylisilyyli, isopropyylidimetyylsilyyli, t-butyylidimetyylisilyyli, di-isopropyylimetyylisilyyli jne.),

tri(C_6-C_{10})aryylisilyyli (esim. trifenyylisilyyli jne.), tris[(C_6-C_{10})ar(alempi alkyyli)]silyyli, esimerkiksi tris[fenyyli(alempi alkyyli)]silyyli (esim. tribentsyylisilyyli jne.), ja muu vastaava.

Edullinen näin määritelty suojattu hydroksi(alempi -alkyyli)ryhmä on {fenyyli- (tai nitrofenyyli-) (C_1-C_4)-alkoksi}karbonyylioksi(C_1-C_4)alkyyli, (C_2-C_4)alkenyylioksikarbonyylioksi(C_1-C_4)alkyyli tai {tri(C_1-C_4)alkyylisilyyli}oksi(C_1-C_4)alkyyli, ja edullisin 1-trimetyylisilyylioksietyyli ja 1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli.

Sopivia "alempi alkyyli-ryhmiä" ovat suoran tai haarautuneen ketjun omaavat ryhmät kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, t-butyyli, pentyyli, heksyyli ja muut vastaavat, jolloin edullisempi on (C_1-C_4)alkyyli ja edullisin metyyli.

Ilmaisun 'valinnaisesti yhdellä tai useammalla sopivalla substituentilla substituoitu alifaattinen heterosyklinen ryhmä' yhteydessä sopiva alifaattinen heterosyklinen ryhmä merkitsee tyydytettyä, mono- tai polyheterosyklistä ryhmää, joka sisältää ainakin yhden heteroatomin, joita voivat olla happi-, rikki-, typpiatomi tms.

Edullinen valinnaisesti yhdellä tai useammalla sopivalla substituentilla substituoitu alifaattinen heterosyklinen ryhmä voi olla:

tyydytetty 3-8-jäseninen, edullisemmin 4-6-jäseninen, heteromonosyklinen ryhmä, joka sisältää 1-4 typpiatomia, kuten esim. atsetidinyyli, pyrrolidinyyli, imidatsolidinyyli, piperidinyyli, pyratsolidinyyli, piperatsinyyli jne.:
tyydytetty 3-8-jäseninen, edullisemmin 5-6-jäseninen, heteromonosyklinen ryhmä, joka sisältää 1-2 happiatomia ja 1-3

typpiatomia, esim. morfolinyyli jne.;
tyydytetty 3-8-jäseninen, edullisemmin 5-6-jäseninen, heteromonosyklinen ryhmä, joka sisältää 1-2 rikkiatomia ja 1-3 typpiatomia, esim. tiatsolidinyyli jne; ja muu vastaava, jolloin sanottu alifaattinen heterosyklinen ryhmä voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla, edullisesti yhdellä tai kahdella, sopivalla substituentilla kuten esimerkiksi:
hydroksyyli;
suojattu hydroksyyli, jolloin hydroksyyliryhmää su.a tavanomainen hydroksyylin suojaryhmä kuten ilmaisua 'suojattu hydroksi(alempi alkyyli)' selitettaessä mainittu, edullisesti tri(C_1-C_4)alkyylisilyylioksi (esim. t-butyyli-dyylisilyylioksi jne.);
hydroksi(alempi alkyyli) tai suojattu hydroksi(alempi alkyyli) kuten edellä mainittu, edullisesti hydroksi(C_1-C_4)alkyyli (esim.
hydroksimetyyli jne.) tai tri(C_1-C_4)lisilyylioksi(C_1-C_4)alkyyli (esim. t-butyylidimetyylisilyyli-oksimetyyli jne.);
halogeeni (esim. kloori, bromi, jodi tai fluori; edullisesti fluori);
alempi alkoksi kuten edellä mainittu, edullisesti (C_1-C_4)alkoksi (esim. metoksi jne.);
alempi alkyyli kuten edellä mainittu, edullisesti (C_1-C_4)alkyyli (esim. metyyli jne.);
(alempi alkoksi)-(alempi alkyyli), jossa alempi alkoksi ja alempi alkyyli osuudet voivat olla vastaavasti samat kuin edellä alemman alkoksin ja alemman alkyylin yhteydessä mainittu, edullisesti (C_1-C_4)alkoksi(C_1-C_4)alkyyli (esim. metoksimetyyli jne.);
imino;
suojattu imino, jossa iminoryhmää suojaa tavanomainen iminon suojaryhmä alla mainitun mukaisesti, edullisesti (C_2-C_4)-alkenyylioksikarbonyyli-imino (esim. allyylioksikarbonyyli-imino .jne.);
(alempi alkyyli)amino, jossa alempi alkyyli-osuus voi olla

sama kuin jokin edellä alempana alkyylinä mainittu ryhmä, edullisesti (C_1-C_6)alkyyliamino (esim. metyyliamino jne); suojattu (alempi alkyyli)amino, jossa (alempi alkyyli)amino on edellä mainitun mukainen, jolloin aminoryhmää suojaa jokin tavanomainen aminon suojaryhmä kuten esim. jokin alla iminon suojaryhmänä mainittu ryhmä, edullisesti N-((C_2-C_6)alkenyyli-oksikarbonyyli)-N-(C_1-C_6)alkyyliamino (esim. N-allyylioksi-karbonyyli-N-metyyliamino jne.);
mono- (tai di-) (alempi alkyyli)karbamoyylioksi, jossa alempi alkyyli -osuus voi olla sama kuin jokin edellä alempana alkyylina mainittu ryhmä, edullisesti mono- (tai di-) (C_1-C_6)alkyylikarbamoyylioksi (esim. metyylikarbamoyylioksi, dimetyylikarbamoyylioksi jne.);
alempi alkylideeni, edullisesti (C_1-C_6)alkylideeni (esim. metyleeni jne.) tai muu vastaava.

Edelleen sanotun alifaattisen heterosyklisen ryhmän sisältämässä renkaassaan yhden tai useamman imino-osuuden tämä voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, kuten esimerkiksi:
edellä mainitun mukainen alempi alkyyli, (alempi alkaani)imidoyyli, joka voi omata suoran tai haarautuneen ketjun ja joita ovat esim. formimidoyyli, asetimidoyyli,
propionimidoyyli, butyrimidoyyli, isovalerimidoyyli, pentanimidoyyli, heksanimidoyyli jne.; edullisesti kuitenkin jokin (C_1-C_6)alkaani-imidoyyli (esim. formimidoyyli, asetimidoyyli jne.); ja muu vastaava;
edellä mainitun mukainen iminon suojaryhmä, edullisesti (alempi alkenyyli)oksikarbonyyli, edullisemmin (C_2-C_6)alkenyylioksi-karbonyyli (esim. allyylioksikarbonyyli jne.);
ja muu vastaava.

Edullisia esimerkkejä ilmaisun 'alifaattinen heterosyklinen ryhmä, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla

sopivalla substituentilla' merkityksestä voivat olla esimerkiksi:
pyrrolidinyyli (esim. pyrrolidin-2-yyli, pyrrolidin-3-yyli jne.);
N-suojattu pyrrolidinyyli kuten 1-(alempi alkenyyli)oksi karbonyylipyrrolidinyyli, edullisesti 1-(C_3-C_4)alkenyylioksikarbonyylipyrrolidinyyli (esim. 1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2yyli, 1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-3-yyli jne.; 1-(alempi alkaani)imidoyylipyrrolidinyyli, edullisesti 1-(C_1-C_4)alkaani-imidoyylipyrrolidinyyli (esim. 1-formimidoyyli pyrrolidin-2-yyli, 1-asetimidoyylipyrrolidin-2-yyli jne.); hydroksipyrrolidinyyli, (esim. 4-hydroksipyrrolidin-2-yyli jne.);
N-suojattu hydroksipyrrolidinyyli kuten 1-(alempi alkenyyli)-oksikarbonyyli-hydroksipyrrolidinyyli, edullisesti 1-(C_3-C_4)-alkenyylioksikarbonyyli)-hydroksipyrrolidinyyli (esim. 1-allyyli oksikarbonyyli-4-hydroksipyrrolidin-2-yyli jne.);
N-suojattu-(suojattu hydroksyyli)-pyrrolidinyyli kuten esimerkiksi 1-(alempi alkenyyli)oksikarbonyyli)-[tri(alempi alkyyli)silyylioksi]pyrrolidinyyli, edullisesti 1-(C_3-C_4)alkenyylioksikarbonyyli)-[tri(C_1-C_4)alkyylisilyylioksi]-pyrrolidinyyli (esim. 1-allyylioksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisilyylioksipyrrolidin-2-yyli jne.);
(alempi alkoksi)pyrrolidinyyli, edullisesti (C_1-C_4)-alkoksipyrrolidinyyli (esim. 4-metoksipyrrolidin-2-yyli jne.);
N-suojattu (alempi alkoksi)pyrrolidinyyli, kuten 1(alempi alkenyyli)oksikarbonyyli-(alempi alkoksi)pyrrolidinyyli. edullisesti 1-(C_3-C_4)alkenyylioksikarbonyyli-(C_1-C_4)alkoksi-pyrrolidinyyli (esim. 1-allyylioksikarbonyyli-4-metoksipyrrolidin-2yyli jne.);
[di(alempi alkyyli)karbamoyylioksi]pyrrolidinyyli, edullisesti [di(C_1-C_4)alkyyli)karbamoyylioksi]pyrrolidinyyli, [esim. 4-(dimetyylikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli jne.];
N-suojattu [di(alempi alkyyli)karbamoyylioksi]pyrrolidinyyli, kuten 1-(alempi alkenyyli)oksikarbonyyli-[di(alempi alkyyli)-

karbamoyylioksi]pyrrolidinyyli, edullisesti 1-(C_2-C_4)-alkenyyli)oksikarbonyyli-[di(C_1-C_4)alkyyli)karbamoyylioksi]-pyrrolidinyyli [esim. 1-allyylioksikarbonyyli-4-(dimetyyli-karbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli jne.);
(alempi alkyyli)karbamoyylioksi-pyrrolidinyyli, edullisesti (C_1-C_4)alkyylikarbamoyylioksi-pyrrolidinyyli [esim. 4-(metyylikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2 yyli jne.];
N-suojattu (alempi alkyyli)karbamoyylioksi-pyrrolidinyyli kuten 1-(alempi alkenyyli)oksikarbonyyli-(alempi alkyyli)karbamoyylioksi-pyrrolidinyyli, edullisesti 1-(C_2-C_4)alkenyylioksikarbonyyli-(C_1-C_4)alkyylikarbamoyylioksi pyrrolidinyyli [esim. 1-allyylioksikarbonyyli-4-(metyylikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli jne.];
(alempi alkyyli)amino-pyrrolidinyyli, edullisesti (C_1-C_4)-alkyyliamino)pyrrolidinyyli [esim. 4-(metyyliamino)pyrrolidin-2-yyli jne.];
N-suojattu-[suojattu (alempi alkyyli)amino]pyrrolidinyyli, kuten 1-(alempi alkenyyli)-oksikarbonyyli-[(N-(alempi alkenyyli)-
oksikarbonyyli]-N-(alempi alkyyli)amino)pyrrolidinyyli, edullisesti
1-(C_2-C_4)alkenyylioksikarbonyyli-[N-(C_2-C_4)alkenyylioksikarbonyyli
N-(C_1-C_4)alkyyliamino]pyrrolidinyyli [esim. 1-allyylioksikarbonyyli4 (N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)pyrrolidin-2-yyli jne.];
halogeenipyrrolidinyyli (esim. 4-fluoripyrrolidin-2-yyli jne.);
N-suojattu halogeenipyrrolidinyyli, kuten 1-(alempi alkenyyli)oksikarbonyyli-halogeenipyrrolidinyyli, edullisesti 1-(C_2-C_4)alkenyylioksikarbonyyli fluoripyrrolidinyyli (esim. 1-allyylioksikarbonyyli-4-fluoripyrrolidin 2-yyli jne.);
[(alempi alkoksi)-(alempi alkyyli]pyrrolidinyyli, edullisesti [(C_1-C_4)-alkoksi-(C_1-C_4)alkyyli]pyrrolidinyyli [esim. 4-(metoksimetyyli)pyrrolidin-2-yyli jne.);

N-suojattu [(alempi alkoksi)-(alempi alkyyli)]pyrrolidinyyli, kuten 1-[(alempi alkenyyli)oksikarbonyyli]-[(alempi alkoksi)-(alempi alkyyli)]pyrrolidinyyli, edullisesti 1-(C_3-C_6)alkenyylioksikarbonyyli[(C_1-C_6)alkoksi-(C_1-C_6)alkyyli]pyrrolidinyyli [esim. 1-allyylioksikarbonyyli -(metoksimetyyli)pyrrolidin-2-yyli jne.]:
[hydroksi(alempi alkyyli)]pyrrolidinyyli, edullisesti [hydroksi-(C_1-C_6)alkyyli]pyrrolidinyyli [esim. 5-(hydroksimetyyli)-pyrrolidin-2-yyli jne.]:
N-suojattu [hydroksi(alempi alkyyli)]pyrrolidinyyli, kuten 1-(alempi alkenyyli)oksikarbonyyli-[hydroksi(alempi alkyyli)]pyrrolidinyyli, edullisesti 1-(C_3-C_6)alkenyylioksikarbonyyli-[hydroksi(C_1-C_6)alkyyli]pyrrolidinyyli [esim. 1-allyylioksikarbonyyli-5-(hydroksimetyyli)pyrrolidin-2-yyli jne.];
[(alempi alkyyli)amino-(alempi alkanoyyli)]pyrrolidinyyli, edullisesti 1-[(C_1-C_6)alkyyliamino-(C_1-C_6)alkanoyyli]pyrrolidinyyli [esim. 1-(metyyliaminoasetyyli)pyrrolidin-2-yyli jne.];
[suojattu (alempi alkyyli)amino-(alempi alkanoyyli)] pyrrolidinyyli, kuten 1-[N-(alempi alkenyyli)oksikarbonyyli-N-(alempi alkyyli)amino-(alempi alkanoyyli)]pyrrolidinyyli, edullisesti 1-[N-(C_3-C_6)alkenyylioksikarbonyyli-N-(C_1-C_6)alkyyliamino(C_1-C_6)alkanoyyli]pyrrolidinyyli [esim. 1-(N-allyylioksikarbonyyliN-metyyliaminoasetyyli)pyrrolidin-2-yyli jne.];
(alempi alkyyli)-iminopyrrolidinyyli, edullisesti 1-[(C_1-C_6)alkyyli]iminopyrrolidinyyli (esim. 1-metyyli-5-iminopyrrolidin-2yyli jne.);
(alempi alkyyli)-(suojattu imino)pyrrolidinyyli, kuten 1(alempi alkyyli)-[(alempi alkenyyli)oksikarbonyyli-imino]-pyrrolidinyyli, edullisesti 1-(C_1-C_6)alkyyli-[(C_3-C_6)alkenyylioksikarbonyyli-imino]pyrrolidinyyli [esim. 1-metyyli-5-allyylioksikarbonyyli-imino)pyrrolidin-2-yyli jne.];
piperidinyyli (esim. piperidin-2-yyli jne.); N-suojattu

piperidinyyli, kuten 1-(alempi alkenyyli)oksikarbonyyli-piperidinyyli, edullisesti 1-(C_2-C_4)alkenyylioksi-karbonyylipiperidinyyli (esim. 1-allyylioksikarbonyylipiperidin-2yyli jne.): atsetidinyyli (esim. atsetidin-3-yyli jne.); N suojattu atsetidinyyli, kuten 1-(alempi alkenyyli)oksikarbonyyliatsetidinyyli, edullisesti 1-(C_2-C_4)alkenyylioksikarbonyyliatsetidinyyli (esim. 1-allyylioksikarbonyyliatsetidin-3-yyli jne.):
morfolinyyli (esim. morfolin-3-yyli jne.);
N-suojattu morfolinyyli, kuten 4-(alempi alkenyyli)oksikarbonyylimorfolinyyli, edullisesti 4-(C_2-C_4)alkenyylioksikarbonyylimorfolinyyli (esim. 4-allyylioksikarbonyylimorfolin-3-yyli jne.);
(alempi alkylideeni)pyrrolidinyyli, edullisesti (C_1-C_4)-alkylideenipyrrolidinyyli (esim. 4-metyleenipyrrolidin-2-yyli jne.);

Suojattu (alempi alkylideeni)pyrrolidinyyli, kuten 1-[(alempi alkenyyli)oksikarbonyyli]-(alempi alkylideeni)pyrrolidinyyli edullisesti 1-(C_2-C_4)alkenyylioksikarbonyyli-(C_1-C_4)alkylideeni pyrrolidinyyli (esim. 1-allyylioksikarbonyyli-4-metyleenipyrrolidin-)2-yyli jne.);

Ilmaisulla 'valinnaisesti yhdellä tai useammalla sopivalla substituentilla substituoituja imino-osuuksia sisältävä alifaattinen heterosyklinen ryhmä' tarkoitetaan edellä mainittua 'valinnaisesti yhdellä tai useammalla sopivalla substituentilla substituoitua alifaattista heterosyklistä ryhmää', jossa alifaattinen heteroryklinen rengas sisältää ainakin yhden imino-osuuden.

Ilmaisulla 'valinnaisesti yhdellä tai useammalla sopivalla substituentilla substituoituja suojattuja imino osuuksia sisältävä alifaattinen heterosyklinen ryhmä' tarkoitetaan edellä mainittua 'valinnaisesti yhdellä tai useammalla

sopivalla substituentilla substituoitua alifaattista heterosyklistä ryhmää', jossa alifaattinen heteroryklinen rengas sisältää ainakin yhden suojatun imino-osuuden.

Ilmaisulla 'valinnaisesti yhdellä tai useammalla sopivalla substituentilla substituoituja (alempi alkaani)imidoyyli-imino-osuuksia sisältävä alifaattinen heterosyklinen ryhmä' tarkoitetaan edellä mainittua 'valinnaisesti yhdellä tai useammalla sopivalla substituentilla substituoitua alifaattista heterosykslistä ryhmää'jossa alifaattinen heteroryklinen rengas sisältää ainakin yhden(alempi alkaani)imidoyyli-imino-osuuden.

Ilmaisulla 'alifaattinen heterosyklinen ryhmä, joka on substituoitu suojatulla hydroksyylilla, suojatulla hydroksi(alempi alkyyli)-ryhmällä, suojatulla (alempi alkyyli)aminolla tai suojatulla iminolla' tarkoitetaan edellä mainittua 'valinnaisesti yhdellä tai useammalla sopivalla substituentilla substituoitua alifaattista heterosyklistä ryhmää', jossa alifaattinen heteroryklinen rengas on substituoitu suojatulla hydroksyylilla, suojatulla hydroksi(alempi alkyyli)-ryhmällä, suojatulla (alempi alkyyli)aminolla tai suojatulla iminolla.

Ilmaisulla 'alifaattinen heterosyklinen ryhmä, joka on substituoitu hydroksyylilla, hydroksi(alempi alkyyli)-ryhmällä, (alempi alkyyli)aminolla tai iminolla' tarkoitetaan edellä mainittua 'valinnaisesti yhdellä tai useammalla sopivalla substituentilla substituoitua alifaattista heterosyklista ryhmää', jossa alifaattinen heteroryklinen rengas on substituoitu hydroksyylilla, hydroksi(alempi alkyyli)-ryhmällä, (alempi alkyyli)aminolla tai iminolla.

Sopiva 'alempi alkoksi' voi omata suoran tai haarautuneen ketjun, kuten metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi,

isobutoksi, pentyylioksi, isopentyylioksi, heksyylioksi jne., jolloin edullinen on (C_1-C_4)alkoksi ja edullisin on metoksi.

Sopiva 'happojäännös' voi olla epäorgaanisen tai orgaanisen hapon jäännös kuten atsidi tai halogeeni-ioni (esim. kloori, bromi-, fluori- tai jodi-ioni) tai muu vastaava, tai toisaalta vastaavasti asyylioksi (esim. bentseenisulfonyylioksi, tosyylioksi, metaanisulfonyylioksi, asetoksi jne.), tai muu vastaava, jolloin edullinen on halogeeni-ioni ja edullisin on jodi-ioni.

Sopiva 'aryyli' voi olla (C_6-C_{10})aryyli kuten fenyyli, tolyyli, ksylyyli, kumenyyli, mesityyli, naftyyli tai muu vastaava, jolloin edullinen on fenyyli.

Sopiva 'poistuva ryhmä, voi olla edellä mainitun mukaisesti happojäännös, jolloin edullinen on alempi alkanoyyli ja edullisin on asetoksi.

Sopivia esimerkkejä iminon suojaryhmästä ovat asyyli kuten karbamoyyli, alifaattinen asyyli, aromaattinen asyyli, heterosyklinen asyyli ja alifaattinen asyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla karboksyyli-, hiili-, sulfoni- tai karbamiinihaposta saadulla aromaattisella tai heterosyklisellä ryhmällä.

Alifaattinen asyyli voi olla tyydytetty tai ei-tyydytetty, asyklinen tai syklinen ja esimerkkejä ovat alkanoyyl, kuten alempi alkanoyyli (esim. formyyli, asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli, valeryyli, isovaleryyli, pivaloyyli, heksanoyyli jne.), alkyylisulfonyyli, kuten (alempi alkyyli)sulfonyyli (esim. mesyyli, etyylisulfonyyli, propyylisulfonyyli, isopropyylisulfonyyli, butyylisulfonyyli, isobutyylisulfonyyli, pentyylisulfonyyli, heksyylisulfonyyli jne.), karbamoyyli, N-alkyylikarbamoyyli (esim.

metyylikarbamoyyli, etyylikarbamoyyli jne.), alkoksikarbonyyli, kuten (alempi alkoksi)karbonyyli (esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli, t-butoksikarbonyyli jne.), alkenyylioksikarbonyyli kuten (alempi alkenyyli)oksikarbonyyli (esim. vinyylioksikarbonyyli, allyylioksikarbonyyli jne.), alkenoyyli, kuten alempi alkenoyyli (esim. akryloyyli, metakryloyyli, krotonoyyli jne.), sykloalkaanikarbonyyli, kuten syklo(alempi alkaani)karbonyyli (esim. syklopropaanikarbonyyli, syklopentaanikarbonyyli, sykloheksaani-karbonyyli jne.), tai muu vastaava.

Aromaattinen asyyli voi olla aroyyli (esim. bentsoyyli, toluoyyli, ksyloyyli jne.), N-aryylikarbamoyyli (esim. N-fenyylikarbamoyyli, N-tolyylikarbamoyyli, N-naftyylikarbamoyyli jne.), areenisulfonyyli (esim. bentseenisulfonyyli, tosyyli jne.), tai muu vastaava.

Heterosyklinen aryyli voi olla heterosyklinen karbonyyli (esim. furoyyli, tenoyyli, nikotinoyyli, isonikotinoyyli, tiatsolyyli-karbonyyli, tiadiatsolyylikarbonyyli, tetratsolyylikarbonyyli jne.) tai muu vastaava.

Yhdellä tai useammalla aromaattisella ryhmällä substituoitu alifaattinen asyyli voi olla aralkanoyyli, kuten fenyyli (alempi alkanoyyli) (esim. fenyyliasetyyli, fenyylipropionyyli, fenyyli heksanoyyli jne.), aralkoksikarbonyyli, kuten fenyyli(alempi alkoksi)karbonyyli (esim. bentsyylioksikarbo-nyyli, fenetyylioksikarbonyyli, jne.). aryylioksialkanoyyli, kuten fenoksi(alempi alkanoyyli) (esim. fenoksiasetyyli, fenoksipropionyyli jne.) tai muu vastaava.

Yhdellä tai useammalla heterosyklisellä ryhmällä substituoitu alifaattinen asyyli voi olla heterosyklinen alkanoyyli, kuten heterosyklinen alempi alkanoyyli (esim. tienyyliasetyyli, imidatsolyyliasetyyli, furyyliasetyyli, tetratsolyyliase-

tyyli,tiatsolyyliasetyyli, tiadiatsolyyliasetyyli,tienyylipropionyyli, tiadiatsolyylipropionyyli jne.) tai muu vastaava.

Näma asyyliryhmät voivat olla edelleen substituoituja yhdella tai useammalla sopivalla substituentilla, joita ovat esim. alempi alkyyli (esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, pentyyli, heksyyli jne.), halogeeni (esim. kloori, bromi, jodi, fluori), alempi alkoksi (esim. metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, pentyylioksi, heksyylioksi jne.), (alempi alkyyli)tio (esim. metyylitio, etyylitio, propyylitio, isopropyylitio, butyylitio, pentyylitio, heksyylitio jne.), nitro, (alempi alkyyli)amino (esim. metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, isopropyyliamino jne.), suojattu (alempi alkyyli)amino (esim. N-allyylioksikarbonyyli-Nmetyyliamino jne.), ja muut vastaavat, jolloin edullinen on asyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä mono (tai ditai tri-) halogeenialkanoyyli (esim. klooriasetyyli, bromiasetyyli, diklooriasetyyli, trifluoriasetyyli jne.), mono- (tai di- tai tri-) halogeenialkoksikarbonyyli (esim. kloorimetoksikarbonyyli, dikloori-metoksikarbonyyli, 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli jne.),nitro[tai halogeeni- tai (alempi alkoksi)-] aralkoksikarbonyyli(esim. nitröbentsyylioksikarbonyyli, klooribentsyylioksikarbonyyli, metoksibentsyylioksikarbonyyli jne.), mono- (tai di- tai tri-) halogeeni(alempi alkyyli)sulfonyyli (esim. fluorimetyylisulfonyyli, difluorimetyylisulfonyyli, trifluorimetyylisulfonyyli, trikloorimetyylisulfonyyli jne.), tai muulla vastaavalla ryhmällä.

Edullisempia edellä määritellyn mukaisia iminon suojaryhmiä ovat (C_2-C_6)alkenyylioksikarbonyyli, fenyyli- (tai nitrofenyyli) (C_1-C_6)alkoksikarbonyyli, (C_1-C_6)alkyyliamino-(C_1-C_6)alkanoyyli ja N-(C_2-C_6)alkenyylioksikarbonyyli N-(C_1-C_6)alkyyliamino-(C_1-C_6)alkanoyyli, jolloin edullisimmat ovat

allyylioksikarbonyyli, (metyyliamino)asetyyli ja N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyli aminoasetyyli.

Seuraavassa esitetään yksityiskohtaisesti menetelmät kyseisen keksinnön mukaisen edellä määritellyn yhdisteen (I) valmistamiseksi.

(1) Menetelmä 1:

Yhdiste (I) tai sen suola voidaan valmistaa syklisoimalla yhdistettä (II) tai sen suoloja.

Yhdisteen (II) sopivia suoloja ovat samat kuin mainittu yhdisteelle (1).

Tämä reaktio suoritetaan edullisesti kuumentamalla yhdistettä (II) tavanomaisessa liuottimessa , joka ei häiritse reaktiota, kuten esim. dioksaanissa, heksametyylifosforamidissa, bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, dimetyylisulfoksidissa, N,N-dimetyyliformamidissa, pyridiinissä jne. tai niiden jossain seoksessa.

Tämä reaktio voidaan suorittaa myös hydrokinonin läsnäollessa.

Tässä reaktiossa reaktiolämpötila ei ole kriittinen tekijä, ja reaktio suoritetaan tavallisesti lämmittäen tai kuumentaen.

(2) Menetelmä 2:

Yhdiste (I-b) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä (I-a) tai sen suolasta R^4:n käsittämä karboksyylin suojaryhmä.

Yhdisteiden (I-a) ja (I-b) sopivia suoloja ovat samat kuin

mainittu yhdisteelle (I).

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti jonkin tavanomaisen menetelmän mukaan kuten hydrolysoimalla, pelkistämällä tai muulla vastaavalla tavalla.

(i) Hydrolyysi:

Hydrolyysi suoritetaan edullisesti emäksen tai hapon läsnäollessa. Sopivia emäksiä ovat alkalimetallihydroksidi (esim. natrium-, kaliumhydroksidi jne.), maa-alkalimetallihydroksidi (esim. magnesium-, kalsiumhydroksidi jne.), alkalimetallihydridi (esim. natrium-, kaliumhydridi jne.), maa-alkalimetallihydridi (kalsiumhydridi jne.), alkalimetallialkoksidi (esim. natriummetoksidi, natriumetoksidi, kalium-t-butoksidi jne.), alkalimetallikarbonaatti (esim. natrium-, kaliumkarbonaatti jne.), maa-alkalimetallikarbonaatti (esim. magnesium-, kalsiumkarbonaatti jne.), alkalimetallibikarbonaatti (esim. natriumbikarbonaatti, kaliumbikarbonaatti jne.) ja muut vastaavat.

Sopivia happoja ovat orgaaninen happo (esim. muurahais-, etikka-, propioni-, trifluorietikka-, bentseenisulfoni , p-tolueeni-sulfonihappo jne.) tai epäorgaaninen happo (esim. kloorivety-,bromivety-, rikki-, fosforihappo jne.). Trifluorietikkahappoa käytettäessä hydrolyysia yleensä nopeutetaan lisäämällä reaktioseokseen kationisieppaajaa (esim. fenolia, anisolia jne.).

Jos hydroksyylia suojaava ryhmä on tri(alempi alkyyli)silyyli, hydrolyysi voidaan suorittaa tri(alempi alkyyli)-ammoniumhalogenidin läsnäollessa (esim. tributyyliammonium-fluoridin läsnäollessa jne.).

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei häiritse reaktiota, kuten vedessä, dikloorimetaanissa, alkoholissa (esim. metanolissa, etanolissa jne.), tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, asetonissa jne., tai niiden jossain seoksessa. Liuottimena voidaan käyttää niinikään nestemäistä emästä tai happoa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen tekijä, ja reaktio suoritetaan tavallisesti lämpötilassa, joka vastaa olosuhteita jäähdytyksestä kuumennukseen.

(ii) Pelkistys:

Tämä pelkistys voidaan suorittaa esimerkiksi käyttäen jonkin metallin (esim. sinkki, sinkkiamalgaama jne.) tai kromisuolan (esim. kromi(2)kloridi, kromi(2)asetaatti jne.) ja orgaanisen

tai epäorgaanisen hapon (esim. etikka-, propioni-, kloorivety-, rikkihappo jne.) yhdistelmää, tai voidaan pelkistää tavanomaiseen tapaan käyttäen tavanomaista metallikatalysaattoria kuten palladiumkatalysaattoria (palladiumsieni, palladium-musta, palladiumoksidi, palladium hiilellä, kolloidinen palladium, palladium bariumsulfaatilla, palladium bariumkarbonaatilla, palladiumhydroksidi hiilellä jne.), nikkelikatalysaattoria (esim. pelkistetty nikkeli, nikkelioksidi, Raney-nikkeli jne.), platinakatalysaattoria (esim. liuskaplatina, platinasieni, platina-musta, kolloidinen platina, platinaoksidi, platinalanka jne.) tai muuta vastaavaa.

Suoritettaessa katalyyttinen pelkistys reaktio suoritetaan edullisesti neutraaleissa olosuhteissa.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei häiritse reaktiota, kuten vedessä, alkoholissa (esim. metanolissa, etanolissa, propanolissa jne.), dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, etikkahapossa, puskuriliuoksessa (esim. fosfaattipuskuri, asetaattipuskuri jne.) tai vastaavassa, tai mainittujen jossain seoksessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen tekijä, ja reaktio suoritetaan tavallisesti lämpötilassa, joka vastaa olosuhteita jäähdytyksestä kuumennukseen.

Jos karboksyylia suojaavana ryhmänä on allyyliryhmä, se voidaan poistaa hydrogenolyysissa palladiumyhdistettä käyttäen.

Tähän reaktioon soveltuvia palladiumyhdisteitä ovat palladium hiilellä, palladiumhydroksidi hiilellä, palladiumkloridi, jokin palladium-ligandikompleksi kuten tetrakis(trifenyylifosfiini) palladium(0), bis(dibentsylideeniasetoni)palladium(0), di[1,2-bis(difenyylifosfino)etaani]-palladium(0), tetrakis(trifenyyli-fosfiitti)palladium(0), tetrakis(trietyylifosfiitti)palladium(0) ja muut vastaavat.

Reaktio suoritetaan edullisesti in situ muodostetun allyyliryhmäsieppaajan läsnäollessa, joita ovat esimerkiksi jokin amiini (esim. morfoliini, N-metyylianiliini jne.), aktivoitu metyleeniyhdiste (esim. dimedoni, bentsoyyliasetaatti, 2-metyyli-3-oksovaleriaanahappo jne.), syanohydriiniyhdiste (esim. alfa-tetrahydropyranyylioksibentsyylisyanidi jne.), alempi alkaanihappo tai mainitun suola (esim. muurahais-, etikkahappo, ammoniumformaatti, natriumasetaatti jne.), N-hydroksisukkinimidi jne.) ja muut vastaavat.

Tämä reaktio voidaan suorittaa jokin emäksen kuten (alempi alkyyli)amiinin (esim. butyyliamiinin, trietyyliamiinin jne.),

pyridiinin tai muun vastaavan läsnäollessa.

Käytettäessä mainitussa reaktiossa palladiumligandikompleksia reaktio voidaan suorittaa edullisesti vastaavan ligandin (esim. trifenyylifosfiinin, trifenyylifosfiitin, trietyylifosfiitin jne.) läsnäollessa.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei häiritse reaktiota, kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, propanolissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, asetonitriilissä, kloroformissa, dikloorimetaanissa, dikloorietaanissa, etyyliasetaatissa jne., tai mainittujen jossain seoksessa.

Suojaryhmän poistotapa valitaan kyseessä olevan, poistettavan karboksyylin suojaryhmän mukaan.

Kyseiseen menetelmään kuuluu tapaus, jossa R^2:n käsittämä hydroksyylin suojaryhmä ja/tai R^3:n käsittämät iminon ja/tai hydroksyylin suojaryhmät poistetaan reaktion kuluessa samanaikaisesti.

(3) <u>Menetelmä 3:</u>

Yhdiste (I-d) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla R^2_a:n käsittämä hydroksyylin suojaryhmä yhdisteestä (I-c) tai sen suolasta.

Sopivia yhdisteiden (I-c) ja (I-d) suoloja ovat samat kuin mainittu yhdisteelle (I).

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti jonkin tavanomaisen menetelmän mukaan kuten hydrolysoimalla, pelkistämällä tai muulla vastaavalla tavalla.

Hydrolyysi- tai pelkistysmenettely sekä niiden suorituksen reaktio-olosuhteet (esim. lämpötila, liuotin jne.) ovat oleellisesti samat kuin esitetty menetelmän 2 yhteydessä yhdisteen (I-a) käsittämän karboksyylin suojaryhmän poistamiseksi.

Siinä tapauksessa, että hydroksyylin suojaryhmä on tri(alempi alkyyli)silyyli, kyseinen suojaryhmä voidaan poistaa myös tetra(alempi alkyyli)ammoniumfluoridin (esim. tetrabutyyliammoniumfluoridin jne.) läsnäollessa.

Kyseiseen menetelmään kuuluu tapaus, jossa R^1:n käsittämä karboksyylin suojaryhmä ja/tai R^{5a}:n käsittämät iminon ja/tai hydroksyylin suojaryhmät poistetaan reaktion kuluessa samanaikaisesti.

(4) Menetelmä 4:

Yhdiste (I-f) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla R^{5a}:n käsittämä iminon suojaryhmä yhdisteestä (I-e) tai sen suolasta.

Yhdisteen (I-e) sopivia suoloja ovat samat emässuolat kuin esitetty yhdisteelle (I).

Sopivia yhdisteen (I-f) suoloja ovat samat kuin mainittu yhdisteelle (I).

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti jonkin tavanomaisen menetelmän mukaan kuten hydrolysoimalla, pelkistämällä tai muulla vastaavalla tavalla.

Hydrolyysi- tai pelkistysmenettely sekä niiden suorituksen reaktio-olosuhteet (esim. lämpötila, liuotin jne.) ovat oleellisesti samat kuin esitetty menetelmän 2 yhteydessä yhdisteen (I-a) käsittämän karboksyylin suojaryhmän

poistamiseksi.

Kyseiseen menetelmään kuuluu tapaus, jossa R^1:n ja/tai R^2:n käsittämä karboksyylin ja/tai hydroksyylin suojaryhmä ja/tai R^3:n käsittämä iminon suojaryhmä poistetaan reaktion kuluessa samanaikaisesti.

(5) Menetelmä 5:

Yhdiste (I-g) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (I-f) tai sen suola reagoimaan (alempi alkaani)imidoyyliryhmän liittävän aineen kanssa.

Sopivia yhdisteen (I-g) suoloja ovat samat kuin mainittu yhdisteelle (I).

Sopivia (alempi alkaani)imidoyyli-ryhmän liittäviä aineita ovat tähän tarkoitukseen edellä esitetyn mukaisesti tavanomaisesti käytetyt aineet, jotka kykenevät liittämään (alempi alkaani)imidoyyliryhmän yhdisteeseen (I-f), jolloin sanottu

edullinen aine voi olla (alempi alkyyli)-(alempi alkaani)imidaatti (esim. metyyliformimidaatti, etyyliformimidaatti, metyyliasetimidaatti, etyyliasetimidaatti, etyylipropionimidaatti, etyylibutyrimidaatti, etyyli-isovalerimidaatti, etyylipentanimidaatti, etyyliheksanimidaatti jne.), (alempi alkaani)imidoyylihalogenidi (esim. formimidoyyli-kloridi, formimidoyylibromidi, asetimidoyylikloridi, asetimidoyylibromidi, propionimidoyylikloridi, butyrimidoyyli-kloridi, isovalerimidoyylikloridi, pentanimidoyylikloridi, heksanimidoyylikloridi jne.) ja muu vastaava, tai mainitun happoadditiosuola.

Reaktio suoritetaan yleensä tavanomaisessa liuottimessa, joka ei häiritse reaktiota, kuten tetrahydrofuraanissa,

dioksaanissa, vedessä, metanolissa, etanolissa, puskuriliuoksessa (esim. fosfaattipuskurissa jne.) tai mainittujen jossain seoksessa.

Reaktio voidaan suorittaa orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen läsnäollessa, jolloin sopivia emäksiä ovat menetelmän 2 esittelyn yhteydessä esitetyt.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen tekijä, ja reaktio suoritetaan tavallisesti olosuhteissa jäähdytyksestä lämmitykseen.

(6) Menetelmä 6:

Yhdiste (I) tai sen suola voidaan valmistaa dihydratoimalla yhdistettä (III) tai sen reaktiivista hydroksyyliryhmäjohdannaista, tai mainitun suolaa.

Sopivia yhdisteen (III) suoloja ovat samat kuin mainittu yhdisteelle (I).

Yhdisteen (III) sopivia reaktiivisia hydroksyyliryhmäjohdannaisia ovat tavanomaiset johdannaiset kuten halogenidi (esim. kloridi, bromidi, jodidi jne.), sulfonaatti (esim. metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti jne.) tai muu vastaava, jolloin edullinen on sulfonaatti.

Tämä dehydratointi voidaan suorittaa esimerkiksi saattamalla yhdiste (III) tai sen reaktiivinen hydroksyyliryhmäjohdannainen, tai mainitun suola, reagoimaan emäksen kanssa.

Tähän reaktioon soveltuvia emäksiä ovat orgaaninen emäs kuten trialkyyliamiini (esim. trimetyyliamiini, trietyyliamiini jne.), pyridiini, pikoliini, lutidiini, N-metyylipyrrolidiini,

N-metyylimorfoliini, 1,5-diatsabisyklo[4.3.0]non-5-eeni, 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani, 1,5-diatsabisyklo[5.4.0]undes-5-eeni, ja muut vastaavat.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei häiritse reaktiota, kuten vedessä, dikloorimetaanissa, alkoholissa (esim. metanolissa, etanolissa jne.), tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, asetonissa jne., tai mainittujen jossain seoksessa. Liuottimena voidaan käyttää myös nestemäistä emästä tai happoa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen tekijä, ja reaktio suoritetaan tavallisesti olosuhteissa jäähdytyksestä kuumennukseen.

(7) Menetelmä (7):

Yhdiste (I-i) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla R^5_a:n käsittämä hydroksyylin, aminon tai iminon suojarymä yhdisteestä (I-h) tai sen suolasta.

Sopivia yhdisteiden (I-h) ja (I i) suoloja ovat samat kuin mainittu yhdisteelle (I).

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti jonkin tavanomaisen menetelmän mukaan kuten hydrolysoimalla, pelkistämällä tai muulla vastaavalla tavalla.

Hydrolyysi- tai pelkistysmenettely sekä niiden suorituksen reaktio-olosuhteet (esim. lämpötila, liuotin jne.) ovat oleellisesti samat kuin esitetty menetelmän 2 yhteydessä yhdisteen (I-a) käsittämän karboksyylin suojaryhmän poistamiseksi.

Kyseiseen menetelmään kuuluu tapaus, jossa alifaattisen

heterosyklisen ryhmän mahdollisesti käsittämä iminon suojaryhmä poistetaan reaktion kuluessa samanaikaisesti.

Seuraavassa selvitetään yksityiskohtaisesti menetelmiä uuden lähtöyhdisteen (III) tai sen suolan valmistamiseksi.

(A) Menetelmä A:

Yhdiste (VII) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (V) reagoimaan yhdisteen (VI) tai sen jonkin suolan kanssa.

Yhdisteiden (VI) ja (VII) sopivia suoloja ovat samat happoadditiosuolat kuin mainittu yhdisteelle (1).

Yhdiste (VI) tai sen suola voidaan valmistaa tunnetuista yhdisteistä tavanomaiseen tapaan tai jonkin kyseisen patenttiselityksen kohdassa 'Valmistuksia' kuvatun menetelmän mukaan.

Tämä reaktio voidaan suorittaa emäksen kuten alkalimetallihydroksidin (natrium-, kaliumhydroksidin jne.), maaalkalimetallihydroksidin (esim. magnesium-, kalsiumhydroksidin jne.), alkalimetallihydridin (esim. natrium-, kaliumhydridin jne.), maaalkalimetallihydridin (esim. kalsiumhydridin jne.), alkalimetallialkoksidin (esim. natriummetoksidin, natriumetoksidin, kalium-t-butoksidin jne.), alkalimetallikarbonaatin (esim. natrium-, kaliumkarbonaatin jne.), maa-alkalimetallikarbonaatin (esim. magnesium-, kalsiumkarbonaatin jne.),alkalimetallibikarbonaatin (esim. natrium-, kaliumbikarbonaatin jne.) tai muun vastaavan läsnäollessa.

Tämä reaktio suoritetaan edullisesti enolinmuodostusaineen

läsnäollessa. Sopivia enolinmuodostusaineita ovat tri(alempi alkyyli)silyyli-trihalogeeni(alempi alkaani)sulfonaatti, edullisesti tri(C_1-C_4)alkyylisilyyli-trihalogeeni(C_1-C_4)alkaanisulfonaatti (esim. trimetyylisilyyli-trifluorimetaanisulfonaatti jne.), tinayhdisteet, kuten tina(2)-(alempi alkyyli)sulfonaatti, joka voi käsittää halogeenisubstituentteja, edullisesti tina(2)-polyhalogeeni-(C_1-C_4) alkyylisulfonaatti (esim. tina(2)-trifluorimetaanisulfonaatti jne.)
ja muut vastaavat.

Reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei häiritse reaktiota, kuten vedessä, dikloorimetaanissa, alkoholissa (esim. metanolissa, etanolissa jne.), tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, asetonissa jne., tai mainittujen jossain seoksessa. Liuottimena voidaan käyttää myös nestemäistä emästä.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen tekijä, ja reaktio suoritetaan tavallisesti olosuhteissa jäähdytyksestä lämmitykseen.

(B) <u>Menetelmä B:</u>

Yhdiste (IX) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (VII) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (VIII) kanssa.

Sopivia yhdisteen (IX) suoloja ovat samat kuin mainittu yhdisteelle (I).

Sopiva esimerkki yhdisteestä (VIII) on glyoksyylihappo, jossa karboksyyliryhmä voi olla suojattu tavanomaisella karboksyylin suojaryhmällä, jolloin muodostuu esteröity karboksyyli kuten edellä mainittu.

Yhdisteen (VIII) sopiva funktionaalinen johdannainen on esim. sen monohydraatti.

Tämä reaktio suoritetaan edullisesti poistamalla atseotrooppisesti in situ muodostunutta vettä. Veden atseotrooppinen poisto voidaan toteuttaa tavanomaiseen tapaan (esim. atseotrooppitislauksena jne.).

Reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei hairitse reaktiota, kuten vedessä, diklooorimetaanissa, alkoholissa (esim. metanolissa, etanolissa jne.), tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, asetonissa, bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä jne.. tai mainittujen jossain seoksessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen tekijä, ja reaktio suoritetaan tavallisesti olosuhteissa lämmityksestä kuumentamiseen.

(C) Menetelmä (C):

Yhdiste (II) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (IX) tai sen reaktiivinen johdannainen reagoimaan yhdisteen (X) kanssa.

Yhdisteen (IX) sopiva reaktiivinen hydroksyyliryhmäjohdannainen voi olla jokin tavanomainen johdannainen kuten halogenidi (esim. kloridi, bromidi, jodidi jne.), sulfonaatti (esim. metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti) tai muu vastaava, jolloin edullinen on halogenidi.

Edullisesti yhdiste (X) voi olla trifenyylifosfiini, tri(C_1-C_4)alkyylifosfiitti (esim. trietyylifosfiitti jne.) tai muu vastaava.

Tämä reaktio voidaan suorittaa epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen kuten alkalimetallibikarbonaatin (esim. natrium-, kaliumbikarbonaatin jne.), alkalimetallikarbonaatin (esim. natrium-, kaliumkarbonaatin jne.), maa-alkalimetallikarbonaatin (esim. magnesium-, kalsiumkarbonaatin jne.), tri(alempi alkyyli)amiinin (esim. trimetyyliamiinin, trietyyliamiinin, N,N-di-isopropyyli-N etyyliamiinin jne.), pyridiiniyhdisteiden [esim. pyridiinin, pikoliinin, lutidiinin, N,N-di(alempi alkyyli)aminopyridiinin kuten N,N dimetyyliaminopyridiinin jne.], kinoliinin, imidatsolin, N-(alempi alkyyli)morfoliinin (esim. N-metyylimorfoliinin jne.), N-(alempi alkyyli)piperidiinin (esim. N-etyylipiperidiinin jne.), N,N-di(alempi alkyyli)bentsyyliamiinin (esim. N,N-dimetyylibentsyyliamii-nin jne.) tai muun vastaavan läsnäollessa.

Reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei häiritse reaktiota, kuten dioksaanissa, asetonitriilissä, kloroformissa, dikloorimetaanissa, heksametyylifosforamidissa, dikloorietaanissa, tetrahydrofuraanissa,etyyliasetaatissa, dimetyylisulfoksidissa, N,N-dimetyyliformamidissa, pyridiinissä jne., tai niiden jossain seoksessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen tekijä, ja reaktio suoritetaan olosuhteissa jäähdytyksestä lämmittämiseen.

(D) Menetelmä D:

Yhdiste (IXa) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (VII) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (VIIIa) tai sen jonkin suolan kanssa.

Sopivia yhdisteen (IXa) suoloja ovat samat kuin mainittu yhdisteelle (I).

Sopivia yhdisteen (VIIIa) suoloja ovat samat kuin mainittu yhdisteelle (I-e).

Sopiva esimerkki yhdisteestä (VIIIa) on oksalyylihalogenidi, jossa karboksyyliryhmä voi olla suojattu tavanomaisella karboksyylin suojaryhmällä kuten edellä mainittu.

Reaktio voidaan suorittaa emäksen läsnaollessa kuten mainittu menetelmän C yhteydessä.

Reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei häiritse reaktiota, kuten dioksaanissa, asetonitriilissä, kloroformissa, dikloorimetaanissa, heksametyylifosforiamidissa, dikloorietaanissa, tetrahydrofuraanissa, etyyliasetaatissa, dimetyylisulfoksidissa, N,N-dimetyyliformamidissa, pyridiinissä jne., tai niiden jossain seoksessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen tekijä, ja reaktio suoritetaan tavallisesti olosuhteissa jäähdytyksestä lämmittämiseen.

(E) <u>Menetelmä E:</u>

Yhdiste (II) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (IXa) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (X) kanssa.

Reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei häiritse reaktiota, kuten dioksaanissa, asetonitriilissä, kloroformissa, dikloorimetaanissa, heksametyylifosforamidissa, dikloorietaanissa, tetrahydrofuraanissa, etyyliasetaatissa, dimetyylisulfoksidissa, N,N-dimetyyliformamidissa, pyridiinissä, bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä jne., tai niiden jossain seoksessa.

Reaktiolämpötila ei ole tässä reaktiossa kriittinen tekijä, ja reaktio suoritetaan tavallisesti olosuhteissa lämmityksestä kuumentamiseen.

(F) Menetelmä F:

Yhdiste (XIII) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (XI) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (XII) tai sen jonkin suolan kanssa.

Sopivia yhdisteiden (XI) ja (XIII) suoloja ovat samat kuin mainittu yhdisteelle (I).

Sopivia yhdisteen (XII) suoloja ovat samat kuin mainittu yhdisteelle (I).

Tämä reaktio suoritetaan edullisesti emäksen kuten alkalimetallidi(alempi alkyyli)amidin, edullisesti litiumdi(C_1-C_4)alkyyliamidin (esim. litiumdi-isopropyyliamidin jne.), alkalimetallihydroksidin (esim. natrium-, kaliumhydroksidin jne.), maaalkalimetallihydroksidin (esim. magnesium-, kalsiumhydroksidin jne.), alkalimetallihydridin (esim. natrium-, kaliumhydridin jne.), maaalkalimetallihydridin (esim. kalsiumhydridin jne.), alkalimetallialkoksidin (esim. natriummetoksidin, natriumetoksidin, kalium-t-butoksidin jne.), alkalimetallikarbonaatin (esim. natrium-, kaliumkarbonaatin jne.), maa-alkalimetallikarbonaatin (esim. magnesium-, kalsiumkarbonaatin jne.), alkalimetallibikarbonaatin (esim. natrium-, kaliumbikarbonaatin jne.) tai muun vastaavan läsnäollessa.

Reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei häiritse reaktiota, kuten vedessä, dikloorimetaanissa, alkoholissa (esim. metanolissa, etanolissa jne.), heksaanissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, asetonissa, bentseenissä,

tolueenissa, ksyleenissä jne., tai niiden jossain seoksessa.

Reaktiolampötila ei ole tässä reaktiossa kriittinen tekijä, ja reaktio suoritetaan tavallisesti olosuhteissa jäähdytyksestä lämmitykseen.

Yhdiste (XI) voidaan valmistaa tavanomaisen menetelmän mukaan esimerkiksi US-patenttijulkaisussa sarjan:o 4,348,320 kuvatun mukaisesti.

(G) Menetelmä G:

Yhdiste (III) tai sen suola voidaan valmistaa syklisoimalla yhdiste (XIII) tai sen jokin suola.

Tämä reaktio suoritetaan edullisesti kuumentamalla yhdistettä (II) tavanomaisessa liuottimessa, joka ei häiritse reaktiota, kuten dioksaanissa, heksametyylifosforamidissa, bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, dimetyylisulfoksidissa, N,N-dimetyyliformamidissa, pyridiinissä jne. tai niiden jossain seoksessa.

Reaktiolämpötila ei ole tässä reaktiossa kriittinen tekijä, ja reaktio suoritetaan tavallisesti olosuhteissa lämmityksestä kuumentamiseen.

(H) Menetelmä (H):

Yhdiste (XV) voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (XIV) reagoimaan yhdisteen (XIII) kanssa.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei häiritse reaktiota, kuten dioksaanissa, asetonitriilissä, kloroformissa, dikloorimetaanissa, heksaanissa, heksametyylifosforamidissa, dikloorietaanissa,

tetrahydrofuraanissa, etyyliasetaatissa, dimetyylisulfoksidissa, N,N-dimetyyliformamidissa, pyridiinissä, bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, jne. tai niiden jossain seoksessa.

Reaktiolämpötila ei ole tässä reaktiossa kriittinen tekijä, ja reaktio suoritetaan tavallisesti olosuhteissa jäähdytyksestä lämmittämiseen.

(I) Menetelmä I:

Yhdiste (VII) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (XV) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (XII) tai sen jonkin suolan kanssa.

Tämä reaktio suoritetaan edullisesti kuumentamalla yhdisteitä (XV) ja (XII) tavanomaisessa liuottimessa, joka ei häiritse reaktiota, kuten dioksaanissa, heksametyylifosforamidissa, bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, dimetyylisulfoksidissa, N,N-dimetyyliformamidissa, pyridiinissä jne. tai niiden jossain seoksessa.

Reaktio voidaan niinikään suorittaa hydrokinonin läsnäollessa.

Reaktiolämpötila ei ole tässä reaktiossa kriittinen tekijä, ja reaktio suoritetaan tavallisesti olosuhteissa lämmityksestä kuumentamiseen.

Nämä menetelmien 1 - 7 mukaan saadut yhdisteet voidaan eristää ja niitä voidaan puhdistaa tavanomaiseen tapaan, esimerkiksi uuttamalla, saostamalla, jakokiteytyksen avulla, uudelleenkiteyttämällä, kromatografisesti jne.

Kyseinen yhdiste (I) ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat uusia yhdisteitä, jotka osoittavat voimakasta

mikrobivastaista aktiivisuutta, ja ne inhiboivat hyvin monia tauteja aiheuttavia mikro-organismeja mukaanlukien Gram-positiivisia ja Gram-negatiivisia bateereita, jolloin ne ovat lisäksi hyvin vastustuskykyisiä dehydropeptidaaseja vastaan sekä erittyvät tehokkaasti virtsaan omaten siten runsaasti mahdollisuuksia erilaisten tartuntatautien hoidossa käytettyinä.

Kyseisessä keksinnössä sen mukainen yhdiste (I), joka omaa alempi alkyyli -ryhmän substituenttina R^4, osoittaa erityisen voimakasta mikrobivastaista aktiivisuutta sekä on erityisen stabiili dehydropeptidaaseja vastaan.

Seuraavaksi kyseisen yhdisteen (I) käyttökelpoisuuden osoittamiseksi esitetään edustavan yhdisteen (I) testitulostiedot sen mikrobivastaisesta aktiivisuudesta.

Mikrobivastainen aktiivisuus in vitro

<u>Testimenetelmä:</u>

Mikrobivastainen aktiivisuus in vitro määritettiin alla kuvatun mukaisella kaksinkertaisella agar-agar-maljalaimennosmenetelmällä.

Yksi siirrostussilmukallinen yön yli kasvanutta testikantaa tryptikaasi-soijaliemessä (10^6 elävää solua/ml) viivasiirrostettiin sydäninfuusio-agarille (HI-agarille), joka sisälsi vaihtelevan pitoisuuden testiyhdistettä, minkä jälkeen agar-agar-maljoja inkuboitiin 37°C:ssa 20 tunnin ajan ja saadusta kasvusta päätelty minimiesto-pitoisuus (MIC) ilmaistiin yksiköissä µg/ml.

Testiyhdiste:

(5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7 okso-3-[(E)-2-((2S)-pyrrolidin-2-yyli)-1-metyylietenyyli]-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo

Testitulos:

Testikanta	MIC (µg/ml)
S. aureus 209P JC-1	<= 0,025

Terapeuttista käyttöä silmälläpitäen kyseisen keksinnön mukaista kyseistä yhdistettä (I) tai sen jotain farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa käytetään tavanomaisen farmaseuttisen formulaation muodossa, joka sisältää sanottua yhdistettä vaikuttavana ainesosana täm#n ollessa sekoitettu farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan kuten johonkin orgaaniseen tai epäorgaaniseen kiinteään tai nestem#iseen lääkkeen täyteaineeseen, joka soveltuu suun kautta tapahtuvaan, ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen tai ulkoiseen lääkkeenantoon. Kyseiset farmaseuttiset formulaatiot voivat olla kiinteitä kuten tabletit, rakeet, jauhe, kapselit, tai nestemäisiä kuten liuos, suspensio, siirappi, emulsio, juoma tai muu vastaava.

Tarvittaessa edeltaviin formulaatioihin voidaan sisällyttää apuaineita, stabiloimisaineita, kostutusaineita tai muita tavanomaisesti käytettyjä lisäaineita, kuten esimerkiksi laktoosi, steariinihappo, magnesiumstearaatti, valkosavi, sakkaroosi, maissitärkkelys, talkki, gelatiini, agar-agar, pektiini, maapähkinäöljy, oliiviöljy, kaakaovoi, etyleeniglykoli, viinihappo, sitruunahappo, fumaarihappo tai muu vastaava.

Yhdisteen (I) annostus voi vaihdella riippuen potilaan iästä ja kunnosta, hoidettavasta sairaudesta, käytetystä nimenomaisesta yhdisteestä (I). Yleensä potilaalle annetaan 1 mg noin 4000 mg,

tai jopa enemmän, päivässä. Tauteja aiheuttavien mikro-organismien aiheuttamien tartuntatautien hoitamiseksi voidaan keskimääräisenä kerta-annoksena käyttää noin 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg kyseistä yhdistettä.

Seuraavat valmistukset ja esimerkit esitetään taman keksinnön selittämiseksi yksityiskohdittain.

Valmistus 1-1)

Liuokseen, jossa oli oksalyylikloridia (5,45 ml) dikloorimetaanissa (100 ml), lisättiin -78°C:ssa tipoittain liuos, jossa oli dimetyylisulfoksidia (9,67 ml) dikloorimetaanissa (10 ml). Seosta sekoitettiin mainitussa lämpotilassa 10 minuuttia, minkä jälkeen siihen lisättiin tipoittain liuos, jossa oli (2S)-1-allyylioksikarbonyyli-2-hydroksimetyylipyrrolidiinia (10,41 g) dikloorimetaanissa (20 ml). Seosta sekoitettiin -78°C:ssa 10 minuuttia, minkä jälkeen siihen lisättiin tipoittain trietyyliamiinia (39,6 ml) ja saadun seoksen annettiin lämmetä 0°C:seen, jossa sitä laimennettiin etyyliasetaatilla (400 ml) ja suolaliuoksella (200 ml). pH säädettiin 4 N kloorivetyhappoa lisäämällä noin 5:ksi, minkä jälkeen muodostuneet faasit erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella sekä kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poistamalla liuotin haihduttamalla saatiin 1-allyylioksikarbonyyli-2-formyylipyrrolidiinia (8,72 g), joka liuotettiin tolueeniin (100 ml). Saatuun liuokseen lisättiin 3-trifenyylifosforanylideenibutan-2-onia (17,4 g), minkä jälkeen seos jätettiin ympäristön lämpötilaan 5 päiväksi. Poistamalla liuotin haihduttamalla saatiin jäännös, joka liuotettiin etyyliasetaattiin. Muodostunut sakka poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (300 ml) n-heksaani/etyyliasetaatilla (9:1 - 6:4, v/v) eluoiden.

jolloin saatiin (2S)-1-allyylioksikarbonyyli-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (9.00 g).

IR (CH_2Cl_2) : 1690, 1670 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,83 (3H, d, J=1Hz), 1,50-2,43 (4H, m), 2,27 (3H, s), 3,34-3,75 (2H, m), 4,40-4,80 (3H, m), 5,00-5,43 (2H, m), 5,59-6,20 (1H, m), 6,45 (1H, dq, J=1, 8Hz)

Valmistus 1-2)

(2S,4R)-1-Allyylioksikarbonyyli-4-t butyylidimetyylisilyylioksi-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiini (8,66 g) saatiin oleellisesti samalla tavalla kuin esitetty valmistuksessa 1-1).

IR (CH_2Cl_2) : 1690, 1665 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,10 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,83 (3H, d, J=1Hz), 2,30 (3H, s), 1,44-2,40 (2H, m), 3,55 (2H, d, J=3Hz), 4,20-5,00 (4H, m), 5,00-5,43 (2H, m), 5,60-6,13 (1H, m), 6,47 (1H, dq, J=1, 8Hz)

Valmistus 2-1)

Liuokseen, jossa oli (2S)-1-allyylioksikarbonyyli-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (9,00 g) ja trietyyliamiinia (6,3 ml) diklooorimetaanissa (200 ml), lisättiin -20°C:ssa trimetyylisilyyli-trifluorimetaanisulfonaattia (11,7 ml). Seosta sekoitettiin 0°C:ssa tunnin ajan, minkä jälkeen siihen lisättiin liuos, jossa oli (3R,4R)-4-asetoksi-3-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-atsetidinonia (10.9 g) ja sinkkibromidia (11,9 g) etyyliasetaatissa (70 ml), ja saatua seosta sekoitettiin 0°C:ssa 45 minuutin ajan. Reaktioseos lietettiin etyyliasetaatin (600 ml) ja veden (600 ml) seokseen. pH

säädettiin natriumbikarbonaatin vesiliuosta lisäämällä 4:ään, minkä jälkeen muodostuneet faasit erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (400 ml) n-heksaani/etyyliasetaatilla (9:1 - 5:5, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (3S,4R)-4-[(E)-4-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinia (9,96 g).

IR (CH_2Cl_2) : 3420, 1760, 1695, 1670 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,10 (6H, s), 0,90 (9H, s),
1,23 (3H, d, J=6Hz), 1,50-2,44 (4H, m),
1,87 (3H, d, J=1Hz), 2,61-3,30 (3H, m),
3,40-3,74 (2H, m), 3,80-4,40 (2H, m),
4,47-4,86 (3H, m), 5,05-5,46 (2H, m),
5,63-6,30 (1H, m), 6,08 (1H, lev. s),
6,48 (1H, dq, J=1, 8Hz)

Valmistus 2-2)

(3S,4R)-4-[4-{(2S,4R)-1-Allyylioksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisilyylioksipyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiini (10,30 g) saatiin oleellisesti samalla tavalla kuin valmistuksessa 2-1) esitetty.

IR (CH_2Cl_2) : 3420, 1760, 1690, 1660 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,07 (12H, s), 0,88 (18H, s),
1.19 (3H, d, J=6Hz), 1,84 (3H, s), 1,45-2,30
(2H, m), 2,60-3,27 (3H, m), 3,52 (2H, d,
J=3Hz), 3,80-4,96 (6H, m), 4,96-5,40 (2H, m),
5,40-6,15 (1H, m), 6,07 (1H, lev. s),
6,30-6,54 (1H, m)

Valmistus 3-1)

Liuokseen, jossa oli (3S,4R)-4-[(E)-4-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)1 t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinia (9.96 g) tolueenissa (150 ml), lisättiin allyyliglyoksylaattimonohydraattia (3,68 g). Saatua seosta keitettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 4 tunnin ajan veden poistamiseksi atseotrooppitisleenä. Poistamalla liuotin haihduttamalla saatiin jäännöksenä allyyli-2-(3S,4R) 4-[(E)4-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-1t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidin-1-yyli]glyoksylaattia, joka liuotettiin ksyleeniin. Liuotin poistettiin tyhjössä haihduttamalla ja saatu jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (150 ml). Saatuun liuokseen lisättiin toisiaan seuraten 2,6-lutidiinia (2,75 ml) ja tionyylikloridia (1,95 ml) -20°C:ssa. Seosta sekoitettiin -20°C:ssa 15 minuuttia, minkä jälkeen reaktioseos kaadettiin 5°C:ssa seokseen, jossa oli etyyliasetaattia (500 ml) ja vettä (500 ml). pH säädettiin noin 6,5:ksi lisäämällä natriumbikarbonaatin vesiliuosta. Muodostuneet faasit erotettiin, ja orgaanista faasia pestiin suolaliuoksella, se kuivattiin ja haihdutettiin sitten kuiviin. Jäännös liuotettiin N,N dimetyyliformamidiin (80 ml), josta kaasut oli poistettu, minkä jälkeen saatuun liuokseen lisättiin 2,6-lutidiinia (2,75 ml) ja trifenyylifosfiinia (1.29 g). Reaktioseos jätettiin 6 tunniksi ympäristön lämpötilaan, minkä jälkeen se kaadettiin etyyliasetaatin (400 ml) ja veden (400 ml) seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin toisiaan seuraten vedellä, kylmällä 1 N kloorivetyhapolla, natriumbikarbonaatin vesiliuoksella sekä suolaliuoksella, minkä jälkeen se kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin jäännös, jolla suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (200 ml) n-heksaani/etyyliasetaatilla (9:1 4:6, v/v) eluoiden, jolloin saatiin allyyli-2 [(3S,4R)-4-[(E)-4-{(2S)-1-allyylioksikarbo-

nyylipyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]
3-{(1R)-1t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli} 2-
oksoatsetidin-1-yyli]-2-trifenyylifosforanylideeni-asetaattia
(9.78 g).

IR (CH_2Cl_2) : 1740, 1690, 1660 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : -0,20-0,10 (6H, m), 0,50-0,90
(9H, m), 0,90-1,32 (3H, m), 1,50-2,35 (7H, m),
2,35-3,15 (3H, m), 3,15-3,65 (2H, m),
3,92-4,72 (7H, m), 4,90-5,40 (4H, m),
5,58-6,15 (2H, m), 6,30-6,73 (1H, m),
7,20-7,95 (15H, m)

Valmistus 3-2)

Allyyli-2 [(3S,4R)-4-[4-{(2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4 t-
butyylidimetyylisilyylioksipyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-
3-butenyyli]-3-{(1R)-1t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli-{2-
oksoatsetidin-1-yyli]-2 trifenyylifosforanylideeni-asetaatti
(11,39 g) saatiin oleellisesti samalla tavalla kuin
valmistuksen 3-1) tuote.

IR (CH_2Cl_2) : 1740, 1695, 1660 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : -0.16 - 0.12 (12H, m), 0.56-0.95
(18H, m), 0.95-1.40 (3H, m), 1.40-2.32 (5H, m),
2.32-3.22 (3H, m), 3.22-3.88 (2H, m), 3.88-4.98
(8H, m), 4.98-5.58 (4H, m), 5.58-6.33 (2H, m),
6.33-6.80 (1H, m), 7.30-7.95 (15H, m)

Valmistus 4

Liuokseen, jossa oli di-isopropyyliamiinia (7.7 ml)
tetrahydrofuraanissa (60.0 ml), lisättiin -78°C:ssa tipoittain
nbutyylilitiumin 1.55 M liuosta n-heksaanissa (32.3 ml).

Seoksen annettiin lämmetä 0°C:seen, jossa sitä sekoitettiin 30 minuuttia, minkä jälkeen jäähdyttämällä se takaisin -78°C:seen saatiin noin 0,5 M litiumdi-isopropyyliamidiliuos. Liuokseen, jossa oli allyyli-2[(3S,4R)-3-((1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli)-4-((1R)-1-metyyli-2-oksopropyyli)-2-oksoatsetidin-1-yyli]-2-trifenyylifosforanylideeni-asetaattia (2,50 g) tetrahydrofuraanissa (40 ml), lisättiin tipoittain -78°C:ssa edellä saatu litiumdi-isopropyyliamidiliuos (9,50 ml). Seosta sekoitettiin 30 minuutin ajan -78°C:ssa, minkä jälkeen siihen lisattiin liuos, jossa oli (2S)-1-allyylioksikarbonyyli-2-formyylipyrrolidiinia (1,39 g) tetrahydrofuraanissa (10,0 ml) ja seoksen annettiin lämmetä -30°C:seen 45 minuutin aikana. Tähän seokseen lisattiin ammoniumkloridin vesiliuosta (50 ml), minkä jälkeen laimennettiin etyyliasetaatilla (200 ml). Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin toisiaan seuraten vedellä, natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja suolaliuoksella, sekä kuivattiin sitten magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin pois saatiin jäännös, jolle suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (150 ml) dikloorimetaani/asetonilla (9:1 - 8:2, v/v) eluoiden, jolloin saatiin 2-[(3S,4R)-4-[(1R)-4-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}-4-hydroksi-1-metyyli-2-oksobutyyli]-3{(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli}-2-oksoatsetidin-1-yyli]2-trifenyylifosforanylideeniasetaattia (2,36 g).

NMR ($CDCl_3$, δ) : -0,1 - 0,17 (6H, m), 0,87 (9H, s),
0,98-1,52 (6H, m), 1,52-2,32 (4H, m),
2,32-3,15 (5H, m), 3,15-4,40 (6H, m),
4,40-4,76 (4H, m), 4,95-5,45 (4H, m),
5,73-6,20 (2H, m), 7,26-7,98 (15H, m)

Valmistus 5

Liuokseen, jossa oli (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisilyylioksi-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (9,9 g) tetrahydrofuraanissa (99 ml), lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridin 1 M liuosta tetrahydrofuraanissa 0°C:ssa. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadettiin etyyliasetaatin (200 ml) ja veden (100 ml) seokseen. Vesifaasi erotettiin ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistettiin keskenään ja seos pestiin kahdesti 1 N kloorivetyhapolla (25 ml) ja sitten toisiaan seuraten natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, vedellä ja suolaliuoksella, minkä jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Saadulla jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (100 ml) n-heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella (1:1 - 1:2, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-hydroksi-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (5,65 g).
IR (sellaisenaan): 3400, 1670 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,60-2,45 (2H, m), 1,82 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3.05 (1H,lev.s), 3,40-3.80 (2H, m), 4.40-4.65 (3H, m), 4.85 (1H, dd, J=8Hz), 5,05-5,45 (2H, m), 5,60-6,15 (1H, m), 6,45 (1H, d, J=8Hz)

Valmistus 6-1)

Liuokseen, jossa oli (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-hydroksi-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (3,0 g) jodimetaanissa (15 ml), lisättiin hopeaoksidia (10 g), minkä jälkeen seos jätettiin huoneen lämpötilaan 2 päiväksi ympäristön lämpötilaan. Muodostunut sakka suodatettiin eroon ja suodos haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Saadulla jäännöksellä

suoritettiin kromatografia ajo silikageelissä (60 ml) n-heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella (6:4, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S,4R) 1-allyylioksikarbonyyli-4-metoksi-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (3,23 g).
IR (sellaisenaan): 1665, 1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,82 (3H, d, J=1Hz), 2.26 (3H, s), 1,5-2.60 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3.20-4,13 (3H, m), 4,28-4,90 (3H, m), 4,92-5,40 (2H, m), 5,50-6,10 (1H, m), 6,42 (1H, dq, J=1, 8Hz)

Valmistus 6-2)

Seokseen, jossa oli (2S,4R) 1 allyylioksikarbonyyli-4hydroksi-2-(2-metyyli-3 okso-1 butenyyli)pyrrolidiinia (1.35 g) ja metyyli-isosyanaattia (0.31 ml), lisättiin pisara pyridiiniä. Saatu seos jätettiin 2 päiväksi ympäristön lämpötilaan. Haihduttamalla seos kuiviin saatiin jäännös, jolla suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (60 ml) n-heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella (1:1, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli4-(metyylikarbamoyylioksi)-2-(2-metyyli-3-okso-1butenyyli)pyrrolidiinia (1,60 g).
IR (sellaisenaan): 3350, 1700, 1665 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,83 (3H, d, J=1Hz), 2,30 (3H, s), 1,45-2,55 (2H, m), 2,65-2,90 (3H, m), 3,50-3,91 (2H, m), 4,35-4,92 (4H, m), 4,95-5.40 (3H, m), 5,57-6,20 (1H, m), 6,40 (1H, dq, J=1, 8Hz)

Valmistus 6-3)

Liuokseen, jossa oli fosgeenia (2,5 ml) tolueenissa, lisättiin vuorotellen trietyyliamiinia (1,45 ml) ja liuosta, jossa oli (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-hydroksi-2-(2-metyyli-3-okso-

1-butenyyli)pyrrolidiinia (2,50 g) tolueenissa (10 ml), 0°C:ssa. Seosta sekoitettiin 0°C:ssa 2 tunnin ajan, minkä jälkeen se haihdutettiin tyhjössä kuiviin ja lietettiin jäännös tolueeniin (15 ml). Haihduttamalla liuotin saatiin jäännös, joka liuotettiin tetrahydrofuraaniin (5 ml). Tämä liuos lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli dimetyyliamiinia (0,89 g) veden (50 ml) ja tetrahydrofuraanin (50 ml) seoksessa, 0°C:ssa ja samalla sekoittaen, minkä jälkeen sekoittamista samassa lämpötilassa jatkettiin edelleen 10 minuutin ajan. pH säädettiin 1 N kloorivetyhappoa lisäämällä 7:ksi, minkä jälkeen seosta laimennettiin etyyliasetaatilla (200 ml). Orgaaninen faasi erotettiin, se pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin. Saadulla jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (100 ml) n-heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella (6:4, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-(dimetyylikarbamoyylioksi) 2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)-pyrrolidiinia (2,65 g).

IR (sellaisenaan): 1700, 1665 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,86 (3H, d, J=1Hz), 2.30 (3H, s), 1,65-2,65 (2H, m), 2,90 (6H, s), 3,50-3,95 (2H, m), 4,40-4,95 (3H, m), 4,98-5.42 (3H, m), 5,60-6,12 (1H, m), 6,42 (1H, dd, J=1,8Hz)

Valmistus 7

Liuokseen, jossa oli (2S,4R)-2-karboksi-4-hydroksipyrrolidiinia (300 g) tetrahydrofuraanin (1,5 litraa) ja veden (1,5 litraa) seoksessa, lisättiin tipoittain liuos, jossa oli allyylikloori-formaattia (292 ml) tetrahydrofuraanissa (300 ml), 0°C:ssa ja säätäen pH noin 9:ksi lisäämällä 4 N natriumhydroksidin vesiliuosta. Seosta sekoitettiin 0°C:ssa tunnin ajan pH:n ollessa 9, minkä jälkeen muodostunut vesifaasi kyllästettiin natriumkloridilla, ja saatua seosta laimennettiin etyyliase-

taatilla (1 litra). Vesifaasi erotettiin ja pestiin etyyliasetaatilla (1 litra). pH säädettiin noin 2:ksi lisäämällä 12 N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen emulsiota uutettiin kahdella etyyliasetaattierällä (2 x 1 litra). Saadut uute-erät yhdistettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin tyhjössä kuiviin, jolloin saatiin (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-2-karboksi-4-hydroksipyrrolidiinia (426,2 g).

NMR ($CDCl_3$ + $DMSOd_6$, δ) : 2,05-2,60 (2H, m), 3,63 (2H, d, J=3Hz), 4,30-4,73 (4H, m), 5,01-6,25 (4H, m)

Valmistus 8

Liuokseen, jossa oli (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-2-karboksi 4-hydroksipyrrolidiinia (426 g) metanolissa (3 litraa) lisättiin 3,6 N rikkihappoa (45 ml) 10°C:ssa, minkä jälkeen seosta keitettiin palautusjäähdyttäen 2 tunnin ajan. Seoksen jäähdyttyä ympäristön lämpötilaan siihen lisättiin trietyyliamiinia (430 ml), ja seos haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (3 litraa), ja saatu liuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-2-metoksikarbonyyli-4-hydroksipyrrolidiinia (385,6 g).

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,60-2,60 (3H, m), 3,60 (2H, d, J=3Hz), 3,75 (3H, s), 4,37-4,83 (4H, m), 5,10-5,50 (2H, m), 5,60-6,27 (1H, m)

Valmistus 9

Liuokseen, jossa oli (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-2-metoksikarbonyyli-4-hydroksipyrrolidiinia (210,2 g) ja trietyyliamiinia (150,2 ml) dikloorimetaanissa (2 litraa), lisättiin 0°C:ssa tipoittain metaanisulfonyylikloridia (70,7

ml). Reaktioseosta sekoitettiin tunnin ajan 0°C:ssa, minkä jälkeen se pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-2-metoksikarbonyyli-4-metaanisulfonyylioksipyrrolidiinia (281,8 g).

NMR($CDCl_3$, δ) : 1,95-3,00 (2H, m), 3,02 (3H, s), 3,64-3,95 (5H, m), 4,37-4,77 (3H, m), 5,10-5,50 (3H, m), 5,55-6,27 (1H, m)

Valmistus 10

Liuokseen, jossa oli (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-2-metoksikarbonyyli-4-metaanisulfonyylioksipyrrolidiinia (281 g) etanolin (0,9 litraa) ja tetrahydrofuraanin (0,6 litraa) seoksessa, lisättiin natriumborohydridiä (69,2 g) 5°C:ssa, minkä jälkeen saadun seoksen annettiin reagoida 3,5 tunnin ajan 20-27°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin -60°C:seen ja lietettiin sitten 0°C:ssa seokseen, jossa oli 12 N kloorivetyhappoa (152,4 ml), vettä (2,5 litraa) ja etyyliasetaattia (2,5 litraa). Orgaaninen faasi erotettiin ja vesifaasia uutettiin etyyliasetaatilla (2 litraa). Edeltävä orgaaninen faasi sekä tämä uute yhdistettiin, pestiin 2 erällä suolaliuosta (2 x 500 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin (2S,4R)-1 allyylioksikarbonyyli-2-hydroksimetyyli-4-metaanisulfonyylioksipyrrolidiinia (226,9 g).

NMR ($CDCl_3$, δ) : 2,00-2,60 (3H, m), 3,03 (3H, s), 3,25-4,30 (5H, m), 4,53-4,73 (2H, m), 5,13-5,50 (3H, m), 5,73-6,27 (1H, m)

Valmistus 11

Liuokseen, jossa oli (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-2-hydroksimetyyli-4-metaanisulfonyylioksipyrrolidiinia (20,0 g) N,Ndimetyyliformamidissa (200 ml), lisättiin ammoniumkloridia (5,74 g) ja natriumatsidia (6,98 g). Saatua seosta

kuumennettiin 75°C:ssa 8 tunnin ajan. Seoksen jäähdyttyä sitä laimennettiin etyyliasetaatilla (1 litra) ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (1 litra). Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin tyhjössä kuiviin, jolloin saatiin (2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-atsido 2-hydroksimetyylipyrrolidiinia.
IR (sellaisenaan) : 2120, 1700 cm^{-1}

Valmistus 12

Liuokseen, jossa oli edellä esimerkissä 11 saatua (2S.4S)1-allyylioksikarbonyyli-4-atsido-2-hydroksimetyyli-pyrrolidiinia tetrahydrofuraanissa (120 ml), lisättiin trifenyylifosfiinia (22,5 g), minkä jälkeen saatu seos jätettiin ympäristön lämpötilaan 4 tunniksi. Seokseen lisättiin 28-%:ista ammoniumhydroksidiliuosta (9,6 ml), minkä jälkeen saatu seos jätettiin ympäristön lämpötilaan 12 tunniksi. Poistamalla liuotin haihduttamalla saatiin jäännös, joka liuotettiin tolueeniin ja saatu uusi liuos haihdutettiin samoin tyhjössä kuiviin. Jäännös lietettiin veden (200 ml) ja tetrahydrofuraanin (200 ml) seokseen. Seokseen lisättiin tipoittain allyylikloroformaattia (9,1 ml) 0°C:ssa samalla sekoittaen sekä säätäen pH noin 8,5:ksi kaliumkarbonaatin vesiliuosta lisäämällä. Seosta sekoitettiin 0°C:ssa edelleen 2 tunnin ajan, minkä jälkeen sitä laimennettiin etyyliasetaatilla (1 litra). Orgaaninen faasi erotettiin, se pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesium sulfaatilla sekä haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Saadulla jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (350 ml) n-heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella (7:3 - 1:9, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-(allyylioksikarbonyyliamino)-2-hydroksimetyylipyrrolidiinia (11,18 g).
IR (nujoliöljy): 3300, 1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,50-2,65 (2H, m), 2,65-4,39 (7H, m), 4,40-4,63 (4H, m), 4,95-5,40 (4H, m), 5,60-6,30 (3H, m)

Valmistus 13

Liuokseen, jossa oli (2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli 4-(allyylioksi- karbonyyliamino)-2-hydroksimetyylipyrrolidiinia (8,73 g) N,N-dimetyyliformamidissa (40 ml), lisättiin imidatsolia (6,76 g) ja t butyylidimetyylisilyylikloridia (5.10 g). Saatu seos jätettiin ympäristön lampötilaan 12 tunniksi. Sitten seosta laimennettiin etyyliasetaatilla (200 ml), se pestiin peräkkäin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin. Saadulla jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (100 ml) n-heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella (7:3, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-(allyylioksikarbonyyliamino)-2-t-butyylidimetyylisilyyli-oksimetyylipyrrolidiinia (10,97 g).

IR (sellaisenaan): 3330, 1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,11 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,50-2,65 (2H, m), 3,13-4,38 (6H, m), 4,40-4,70 (4H, m), 5,00-5,43 (4H, m), 5,55-6,60 (3H, m)

Valmistus 14

Liuokseen, jossa oli (2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli 4-(allyylioksikarbonyyliamino)-2-t-butyylidimetyylisilyyli oksimetyylipyrrolidiinia (0,97 g) N,N dimetyyliformamidissa (5,0 ml), lisättiin 0°C:ssa natriumhydridiä (0.099 g). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa tunnin ajan, minkä jälkeen se jäähdytettiin 0°C:seen. Seokseen lisättiin metyylijodidia (0,31 ml) ja saatua uutta seosta sekoitettiin edelleen 4 tunnin ajan 0°C:ssa. Reaktioseosta laimennettiin vedellä (50 ml) ja etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin

suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin (2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-(N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)-2-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-pyrrolidiinia (1,01 g).

IR (sellaisenaan): 1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,05 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,50-2,30 (2H, m), 2,85 (3H, s), 2,75-4,22 (5H, m), 4,40-4,90 (5H, m), 5,00-5,40 (4H, m), 5,60-6,15 (2H, m)

Valmistus 15

Liuokseen, jossa oli (2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-(N'allyylioksikarbonyyli-N metyyliamino)-2-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyylipyrrolidiinia (3,73 g) etyyliasetaatissa (100 ml), lisättiin 12 N kloorivetyhappoa (0,82 ml) ympäristön lämpötilassa. Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen siihen lisättiin natriumbikarbonaattia (1,90 g) sekä kylmää vettä (100 ml). Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin. Saadulla jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (100 ml) n-heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella (7:3 - 2:8, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-(N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)-2-hydroksimetyylipyrrolidiinia (2,04 g).

IR (sellaisenaan): 3430, 1680 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,48-2,35 (2H, m), 2,86 (3H, s), 2,80-4,30 (6H, m), 4,40-5,00 (5H, m), 5,00-5,43 (4H, m), 5,67-6,16 (2H, m)

Valmistus 16

(2S,4S)-1-Allyylioksikarbonyyli 4-(N-allyylioksikarbonyyli-N-

metyyliamino) 2-(2-metyyli 3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (2,02 g) saatiin (2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4 (N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)-2-hydroksimetyylipyrrolidiinista (2,04 g) oleellisesti valmistuksen 1-1) mukaan.
IR (sellaisenaan): 1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,82 (3H, d, J=1Hz), 2,30 (3H, s), 1,50-2,70 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,10-4,05 (2H, m), 4,40-4,96 (6H, m), 5,00-5,38 (4H, m), 5,50-6,15 (2H, m), 6,44 (1H, dq, J=1, 8Hz)

Valmistus 17

Liuos, jossa oli F-propeenidietyyliamiinireagenssia (2,9 ml) dikloorimetaanissa (14 ml), lisättiin 0-5°C:ssa tipoittain liuokseen, jossa oli (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-hydroksi-2(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (3,5 g) dikloorimetaanissa. Reaktioseosta sekoitettiin 12 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadettiin samalla sekoitettuun seokseen, jossa oli natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta (50 ml) ja jäähileitä. Seosta uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaniset faasit erotettiin ja pestiin toisiaan seuraten vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin alipaineessa kuviin. Saatua öljyä kolonnikromatografisesti puhdistamalla saatiin (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-fluori-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (3,4 g).
IR (sellaisenaan): 1670 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,70-2,80 (2H, m), 1,85 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,25-4,05 (2H, m), 4,45-4,70 (2H, d, J=6,0Hz), 4,70-6,15 (5H, m), 6,50-6,70 (1H, m)

^{19}F NMR (CF_3CO_2H) : -92,0 ppm (m)

Valmistus 18

Liuokseen, jossa oli 1-bentsyyli-2-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-5-hydroksimetyylipyrrolidiinia (10 g) tetrahydrofuraanissa (100 ml), lisättiin 0°C:ssa pieninä erinä natriumhydridiä (2,3 g). Seosta sekoitettiin mainitussa lämpötilassa 30 minuutin ajan, minkä jälkeen siihen lisättiin metyylijodidia. Seosta sekoitettiin tunnin ajan huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen lisättiin vettä ja etyyliasetaattia. Vesifaasi erotettiin ja pestiin kahdesti etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistettiin toisiinsa, pestiin toisiaan seuraten natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 1-bentsyyli-2-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-5-metoksimetyylipyrrolidiinia (9,99 g).
IR (sellaisenaan): 1495, 1470 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,08 (6H, s), 0,98 (9H, s), 1,30-2,20 (4H, m), 2,70-3,70 (6H, m), 3,35 (3H, s), 3,96 (2H, s), 7,36 (5H, s)

Valmistus 19

1-Allyylioksikarbonyyli-2-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-5 metoksimetyylipyrrolidiinia saatiin oleellisesti samoin kuin kuvattu valmistuksessa 24, jolloin saanto oli 99 %.
IR (sellaisenaan): 1705 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,05 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,70-2,20 (4H, m), 3,10-4,20 (6H, m), 3,32 (3H, s), 4,57 (2H, d, J=5Hz), 5,06-5,47 (2H, m), 5,70-6,20 (1H, m)

Valmistus 20

Liuokseen, jossa oli 1-allyylioksikarbonyyli-2-t-butyyli-

dimetyylisilyylioksimetyyli-5-metoksimetyylipyrrolidiinia (9,67 g), lisättiin 0°C:ssa tipoittain liuos, jossa oli tetrabutyyliammoniumfluoridia tetrahydrofuraanissa (31 ml). Seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, jossa sitä sekoitettiin tunnin ajan. Sitten seos kaadettiin veteen ja etyyliasetaattiin, vesifaasi erotettiin ja sitä uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin toisiaan seuraten kahdesti 1 N kloorivetyhapolla sekä natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 1-allyylioksikarbonyyli-2-hydroksi metyyli-5-metoksimetyylipyrrolidiinia (5,60 g).

IR (sellaisenaan): 3400, 1680 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,50-2,30 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,20-4,40 (7H, m), 4,60 (2H, d, J=6Hz), 5,10-5,45 (2H, m), 5,70-6,20 (1H, m)

Valmistus 21

1-Allyylioksikarbonyyli-5-metoksimetyyli-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)-pyrrolidiini saatiin oleellisesti samoin kuin kuvattu valmistuksessa 25, jolloin saanto oli 58,8 %.

IR (sellaisenaan): 1700, 1670 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,60-2,30 (4H, m), 1,80 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,48 (2H, d, J=5Hz), 4,10 (1H, m), 4,46-4,80 (3H, m), 5,03-5,40 (2H, m), 5,60-6,15 (1H, m), 6,52 (1H, d, J=8Hz)

Valmistus 22

Lietteeseen, jossa oli litiumaluminiumhydroksidia (10,25 g) tetrahydrofuraanissa (550 ml), lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 1-bentsyyli-2,5-bis(etoksikarbonyyli)pyrrolidiinia

(55 g) tetrahydrofuraanissa (100 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia 0°C:ssa, minkä jälkeen sen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan sekä sekoitettiin mainitussa lämpötilassa tunnin ajan. Sitten reaktioseokseen lisättiin varovaisesti vettä, kunnes litiumalumiinihydroksidivälimäärä oli hajotettu. Muodostunut sakka suodatettiin eroon, jolloin haihduttamalla suodos alipaineessa epäpuhdasta 1-bentsyyli-2,5-bis(hydroksimetyyli)pyrrolidiinia (38,52 g).
IR (sellaisenaan): 3300 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,73-1,85 (4H, m), 2,10 (2H, lev s), 3,00 (2H, m), 3,30-3,45 (4H, m), 3,78 (2H, s), 7,28 (5H, s)

Valmistus 23

Liuokseen, jossa oli 1-bentsyyli-2,5-bis(hydroksimetyyli)-pyrrolidiinia (30 g) ja imidatsolia (27,8 g) dimetyyliformamidissa (300 ml), lisättiin pieninä erinä t-butyylidimetyylisilyylikloridia (20,4 g), huoneen lämpötilassa.
Seosta sekoitettiin tunnin ajan huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisättiin vettä (0,9 litraa) ja etyyliasetaattia (1,4 litraa). Vesifaasi saatiin erottumaan ravistamalla ja sitä uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin vedellä (3 kertaan) ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatillaa sekä haihdutettiin alipaineessa kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (eluentti: heksaani/etyyliasetaatti, 8:2 - 7:3, v/v), jolloin saatiin 1-bentsyyli-5-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-2-hydroksimetyyli-pyrrolidiinia (16,8 g).
IR (sellaisenaan): 3400 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,10 (6H, s), 0,98 (9H, s), 1,80-2,00 (4H, m), 2.83 (1H, lev s), 3,06 (2H, m), 3,40 (2H, s), 3,45 (2H, s), 3,90 (2H, s), 7,37 (5H, s)

Valmistus 24

Liuokseen, jossa oli 1-bentsyyli-5-t-butyylidimetyyli silyylioksimetyyli-2-hydroksimetyyli-pyrrolidiinia (6.3 g) metanolissa (63 ml), lisättiin palladiumhydroksidia hiilellä (630 mg) typpisuojakaasussa. Laitteistoon tuotettiin tyhjö typen poistamiseksi, minkä jälkeen se täytettiin vedyllä ja seosta sekoitettiin vetyilmakehässä, kunnes vetyä oli kulunut 19 mmol. Palladiumhydroksidi hiilellä suodatettiin eroon ja liuotin poistettiin alipaineessa haihduttamalla, jolloin saatiin 5-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-2-hydroksimetyylipyrrolidiinia (4.0 g). Tämä jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin (60 ml) ja veteen (30 ml), ja saatuun liuokseen lisättiin natriumbikarbonaattia (4,10 g) ja sitten allyylikloroformaattia (1,42 ml) huoneen lämpötilassa. Seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan, minkä jälkeen lisättiin etyyliasetaattia (100 ml) ja vettä (50 ml), muodostunut vesifaasi erotettiin ja sitä uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin toisiaan seuraten 1 N kloorivetyhapolla, natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin alipaineessa kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin krematografia-ajo siligageelissä (eluentti: heksaani/etyyliasetaatti, 9:1 - 4:1, v/v), jolloin saatiin 1 allyylioksikarbonyyli-5-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-2-hydroksimetyylipyrrolidiinia (4,91 g).

IR (sellaisenaan): 3400, 1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,08 (6H, s), 0,90 (9H, s),
1,60-2,30 (4H, m), 3,30-4,50 (7H, m),
4,58 (2H, d, J=6Hz), 5,10-5,50 (2H, m),
5,70-6,20 (1H, m)

Valmistus 25

Liuokseen, jossa oli 1-allyylioksikarbonyyli-5-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-2-hydroksimetyyli-pyrrolidiinia (4,9 g) dimetyylisulfoksidissa (49 ml) ja trietyyliamiinissa (7,25 ml), lisättiin pieninä erinä pyridiinirikkitrioksidia (8,29 g) pitäen reaktioseoksen lämpötila 25°C:ssa lisäyksen kestäessä. Seosta sekoitettiin tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadettiin jääkylmään veteen (245 ml), sitä sekoitettiin riittävän pitkän aikaa, minkä jälkeen sitä uutettiin kolmeen kertaan etyyliasetaatti/heksaani-seoksella (1:1, v/v). Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin toisiaan seuraten kahdesti vedellä, 1 N kloorivetyhapolla, natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin alipaineessa kuiviin. Jäännökseen lisättiin tolueenia (30 ml) ja 3-trifenyylifosforanylideenibutan-2-onia (5,9 g) huoneen lämpötilassa. Seosta sekoitettiin 70°C:ssa 6 tuntia, minkä jälkeen se haihdutettiin alipaineessa kuiviin. Jäännökseen lisättiin heksaania, ja seosta sekoitettiin tunnin ajan. Sakka suodatettiin eroon ja suodos haihdutettiin alipaineessa kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä, jolloin saatiin 1-allyylioksikarbonyyli-5-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (4,49 g).

IR (sellaisenaan): 1700, 1670 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,06 (3H, s), 0,09 (3H, s), 0,93 (9H, s), 1,82 (3H, s), 1,82-2,20 (4H, m), 2,30 (3H, s), 3,73 (2H, d, J=6Hz), 3,70-4,20 (2H, m), 4,40-4,80 (2H, m), 5,06-5,43 (2H, m), 5,60-6,13 (1H, m), 6,50 (1H, d, J=9Hz)

Valmistus 26

Lietteeseen, jossa oli litiumaluminiumhydridiä (16,2 g)

tetrahydrofuraanissa (1 litra), lisättiin 1-bentsyyli-4-metoksikarbonyyli-2-oksopyrrolidiinia (50 g) keittäen samalla liuosta palautusjäähdyttäen kaikkiaan tunnin ajan, minkä jälkeen keittämistä palautusjäähdyttäen jatkettiin vielä 2 tuntia. Kiehuvaan ja palautusjäähdytettyyn seokseen lisättiin liuos, jossa oli vettä (15,5 ml) ja tetrahydrofuraania (50 ml). Seoksen jäähdyttyä liukenematon aines poistettiin suodattamalla, minkä jälkeen suodosta alipaineessa konsentroimalla saatiin 1-bentsyyli-3-hydroksimetyylipyrrolidiinia (43,45 g).

IR (sellaisenaan): 3350-3050 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1,1-1,9 (1H, m), 1,9-2,0 (1H, m), 2,0-2,6 (5H, m), 3,1-3,4 (2H, m), 3,50 (2H, s), 4,3-4,6 (1H, m), 7,23 (5H, s)

MS : 191 (M^+), 114 (M^+-77), 100 (M^+-91)

<u>Valmistus 27</u>

Liuokseen, jossa oli 1-bentsyyli-3-hydroksimetyylipyrrolidiinia (43,45 g) ja t-butyylidimetyylisilyylikloridia (48,5 g) dimetyyliformamidissa (150 ml), lisättiin imidatsolia (30,0 g) samalla seosta jäissä jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2 tunnin ajan ja sitten ympäristön lämpötilassa 15 tuntia. Seos kaadettiin veteen (600 ml), jossa sitä uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla (200 ml ja 100 ml), minkä jälkeen se kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin alipaineessa siirapiksi. Siirapilla suoritettiin kolonnikromatografia-ajo silikageelissä (500 g) metanoli/dikloorimetaani-seoksella (5:95, v/v) eluoiden, jolloin saatiin 1-bentsyyli-3-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyylipyrrolidiinia (60,15 g).

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,03 (6H, s), 0,85 (9H, s), 1,2-1,9 (1H, m), 1,9-2,1 (1H, m), 2,1-2,9 (5H, m), 3,77 (2H, d, J=6Hz), 3,53 (2H, s), 7,22 (5H, s)

Valmistus 28

Liuosta, jossa oli 1-bentsyyli-3-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyylipyrrolidiinia (60,10 g) ja allyylikloroformaattia (25.27 ml) tolueenissa, kuumennettiin 60°C:ssa tunnin ajan. Seos konsentroitiin alipaineessa siirapiksi. Siirapilla suoritettiin kolonnikromatografia ajo silikageelissä (500 g) etyyliasetaatti/ neksaani-seoksella eluoiden (1:9 - 3:7, v/v), jolloin saatiin 1-allyylioksikarbonyyli-3-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyylipyrrolidiinia (30,00 g).
IR (sellaisenaan): 1710-1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,03 (6H, s), 1,90 (9H, s), 1,5-2,5 (2H, m), 3,0-3,7 (7H, m), 4,5-4,7 (2H, m), 5,0-5,4 (2H, m), 5,7-6,2 (1H, m)

Valmistus 29

Liuosta, jossa oli 1-allyylioksikarbonyyli-3-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyylipyrrolidiinia (29,95 g) konsentroidun kloorivetyhapon (15 ml) ja metanolin (150 ml) seoksessa, sekoitettiin ympäristön lämpötilassa tunnin ajan. Seokseen lisättiin natriummetoksidin 28-%:ista liuosta metanolissa (35 ml). Liukenematon aines suodatettiin eroon ja suodos haihdutettiin alipaineessa siirapiksi. Siirapilla suoritettiin kolonnikromatografia-ajo silikageelissä (400 g) etyyliasetaatilla eluoiden. jolloin saatiin 1-allyylioksikarbonyyli-3-hydroksimetyylipyrrolidiinia (19,01 g).
IR (sellaisenaan): 3450-3200, 1710-1650 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,5-2,9 (4H, m), 3,0-3,8 (6H, m), 4,4-4,7 (2H, m), 5,0-5,4 (2H, m), 5,7-6,2 (1H, m)
MS : 185 (M^+)

Valmistus 30

Liuos, jossa oli dimetyylisulfoksidia (13,03 ml) dikloorimetaanissa (25 ml), lisättiin tipoittain oksalyylikloridin (9,1 ml) liuokseen dikloorimetaanissa (100 ml) alle -65°C:ssa sekä samalla sekoittaen. Seosta sekoitettiin mainitussa lämpötilassa 30 minuuttia. Seokseen lisättiin samassa lämpötilassa liuos, jossa oli 1-allyylioksikarbonyyli-3-hydroksimetyylipyrrolidiinia (17,0 g) dikloorimetaanissa. Seosta sekoitettiin alle -65°C:n lämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen siihen lisättiin tipoittain trietyyliamiinia (38,5 ml) alle -65°C:ssa. Jäähdytyshaude poistettiin ja reaktioseoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan, se pestiin toisiaan seuraten vedellä (2 x 250 ml), 1 N kloorivetyhapolla (150 ml), natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella (150 ml) ja suolaliuoksella (150 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin alipaineessa siirapiksi. Siirapilla suoritettiin kolonnikromatografia-ajo silikageelissä (200 g) metanoli/dikloorimetaanilla (1:99 v/v) eluoiden, jolloin saatiin 1-allyylioksikarbonyyli-3-formyyli-pyrrolidiinia (13,50 g).

IR (sellaisenaan): 1730-1675 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,7-2,5 (2H, m), 2,9-4,9 (7H, m), 4,5-4,7 (2H, m), 5,1-5,4 (2H, m), 5,7-6,2 (1H, m), 9,65 (1H, s)

Valmistus 31

Liuosta, jossa oli 1-allyylioksikarbonyyli-3-formyylipyrrolidiinia (13,45 g) ja 3-trifenyylifosforanylideenibutan-2-onia (25,60 g), keitettiin palautusjäähyttäen 20 tunnin ajan. Seos haihdutettiin alipaineessa siirapiksi. Siirapilla suoritettiin kolonnikromatografia-ajo silikageelissä (200 g) etyyliasetaatti/-heksaanilla (4:6 v/v) eluoiden, jolloin saatiin 1-allyylioksi-karbonyyli-3-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)-

pyrrolidiinia (16,52 g).
IR (sellaisenaan): 1710-1650 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,82 (3H, s), 2,28 (3H, s), 4,5-4,7 (2H, m), 5,0-5,4 (2H, m), 5,7-6,1 (1H, m)
MS : 237 (M^+), 222 (M^+-15), 196 (M^+-41)

Valmistus 32

(2R)-1-Allyylioksikarbonyyli-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (2.86 g) saatiin saattamalla (2R)-1-allyylioksikarbonyyli-2-metoksikarbonyylipyrrolidiini (3,60 g) reagoimaan 3-trifenyylifosforanylideenibutan-2-onin (6,18 g) kanssa oleellisesti kuten kuvattu valmistuksessa 34.

IR (CH_2Cl_2) : 1690, 1670 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.83 (3H, d, J=1Hz), 1,50-2,43 (4H, m), 2.27 (3H, s), 3,34-3,75 (2H, m), 4,40-4,80 (3H, m), 5,00-5,43 (2H, m), 5,59-6,20 (1H, m), 6,45 (1H, dq J=1, 8Hz)

Valmistus 33

Liuoksen, jossa oli 2-karboksipiperidiiniä (50 g) tetrahydrofuraanissa (200 ml) ja vettä (200 ml), pH säädettiin noin 9,5:ksi lisäämällä 20-%:ista natriumhydroksidin vesiliuosta. Liuokseen lisättiin tipoittain 5°C:ssa allyylikloroformaattia (45 ml), jolloin pH pidettiin noin 9,5:ssä lisäämällä 20-%:ista natriumhydroksidin vesiliuosta. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia 0°C:ssa, minkä jälkeen se pestiin etyyliasetaatilla. Lisättiin etyyliasetaatti (200 ml) ja säädettiin sitten seoksen pH noin 2,0:ksi lisäämällä konsentroitua kloorivetyhappoa (30 ml) ja 1 N kloorivetyhappoa. Seosta uutettiin etyyliasetaatilla (200 ml), se pestiin suolaliuoksella sekä kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poistamalla liuotin haihduttamalla saatiin 1-

allyylioksikarbonyyli-2-karboksipiperidiiniä (88,7 g), joka liuotettiin metanoliin (440 ml). Tähän liuokseen lisättiin tipoittain 20°C:ssa trietyyliamiinia (29,5 ml). Haihduttamalla liuotin pois saatiin jäännös, joka lietettiin etyyliasetaatin (400 ml) ja veden (100 ml) seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin toisiaan seuraten vedellä, 1 N kloorivetyhapon vesiliuoksella, suolaliuoksella, natriumbikarbonaatin 5-%:isella vesiliuoksella ja suolaliuoksella, minkä jälkeen se kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poistamalla liuotin haihduttamalla saatiin 1-allyylioksikarbonyyli-2-metoksikarbonyylipiperidiiniä (92,5 g).

IR (nujoliöljy): 1740, 1700 cm^{-1}

IR (Neat) : 1740, 1700 cm^{-1}

NMR ($CHCl_3$, δ) : 1,05-2,40 (6H, m), 3,00 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,50 (1H, lev, J=13Hz), 4,58 (2H, d, J=5Hz), 4,88 (1H, br. s), 5,05-5,40 (2H, m), 5,68-6,17 (1H, m)

Valmistus 34

Liuokseen, jossa oli 1-allyylioksikarbonyyli-2-metoksikarbonyylipiperidiiniä (10 g) tolueenissa (60 ml), lisättiin 70°C:ssa tipoittain di-isobutyylialuminiumhydridiä (1 M liuos tolueenissa) (57 ml). Reaktioseosta sekoitettiin -70°C:ssa 30 minuuttia, minkä jälkeen se kaadettiin 5°C:ssa seokseen, jossa oli konsentroitua kloorivetyhappoa (25 ml) ja vettä (100 ml). Sekoitettiin 5°C:ssa 5 minuuttia, minkä jälkeen orgaaninen faasi erotettiin, pestiin toisiaan seuraten 1 N kloorivetyhapolla (20 ml), 25 %:isella kaliumnatriumtartraattiliuoksella (20 ml) ja suolaliuoksella (20 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä suodatettiin. Suodos haihdutettiin 40 ml:n tilavuudeksi. Tähän liuokseen lisättiin 3-trifenyylifosforanylideenibutan-2-onia (16,1 g), ja seosta sekoitettiin 70°C:ssa 5 tunnin ajan. Seos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan, minkä jälkeen muodostunut sakka poistettiin

suodattamalla. Suodos naihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin jäännös, joka liuotettiin etyyliasetaattiin. Saatu sakka suodatettiin eroon ja suodos haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kolonnikromatografia-ajo silikageelissä (300 ml) n-heksaani/etyyliasetaatilla (10:1 - 5:1, v/v) eluoiden, jolloin saatiin 1-allyylioksikarbonyyli-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)piperidiiniä (10,9 g).

IR ($CHCl_3$) : 1680 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,88 (3H,lev.s), 2,34 (3H, s), 2,80-3,20 (1H, m), 4,00-4,25 (1H, m), 4,50-4,65 (2H, m), 5,05-5,38 (3H, m), 5,70-6,11 (1H, m), 6,74 (1H, lev.d, J=9Hz)

Valmistus 35

Seokseen, jossa oli dimetyyliformamidia (4,2 ml) ja tetrahydrofuraania (10 ml), lisättiin fosforioksikloridia (4,2 ml) 5°C:ssa. Seosta sekoitettiin 5°C:ssa 30 minuuttia, minkä jälkeen siihen lisättiin toisiaan seuraten tetrahydrofuraania (60 ml) ja N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyliglysiiniä (8,7 g). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia 5°C:ssa (liuos A). Liuokseen, jossa oli (2S)-1-allyylioksikarbonyyli-2-(2-metyyli 3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (10,0 g) tetrahydrofuraanissa (160 ml), lisättiin toisiaan seuraten trifenyylifosfiinia (5,5 g), 5,5-dimetyyli-1,3-sykloheksadionia (dimedonia) (5,8 g), etikkahappoa (4,8 ml) ja tetrakis(trifenyyli-fosfiini)palladium(0):aa (2,4 g). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen se lietettiin etyyliasetaatin (100 ml) ja veden (100 ml) seokseen. pH säädettiin noin 2:ksi lisäämällä 1 N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen vesifaasi erotettiin, se pestiin etyyliasetaatilla ja siihen lisättiin sitten tetrahydrofuraania (200 ml). pH säädettiin noin 8,5:ksi lisäämällä 20-%:ista natriumhydroksidin vesiliuosta, minkä jälkeen liuos A lisättiin tipoittain seokseen. Sekoitettiin 5°C:ssa tunnin ajan, minkä jälkeen seosta uutettiin

etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poistamalla liuotin haihduttamalla saatiin jäännös, jolla suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (300 ml) n-heksaani/etyyliasetaatilla (5:5 - 3:7, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S)-1-(N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyliaminoasetyyli)-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)-pyrrolidiinia (3,4 g).

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,90 (3H, lev. s), 2,30 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,5-4,1 (4H, m), 4,58 (2H, lev. d, J=5Hz), 4,7-5,0 (1H, m), 5,1-5,4 (2H, m), 5,7-6,2 (1H, m), 6,3-6,6 (1H, m)

Valmistus 36

Liuosta, jossa oli 1 bentshydryyli-3-hydroksimetyyliatsetidiinia konsentroitua kloorivetyhappoa (2,7 ml) sisältävässä metanolissa (80 ml), hydrattiin 4,2 kp/cm² paineessa katalysaattorin 10 % palladiumia hiilellä läsnäollessa. Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin, minkä jälkeen saatu jäännös liuotettiin veteen ja liuosta uutettiin dietyylieetterillä (100 ml). Vesiliuoksen pH säädettiin 6,8:ksi lisäämällä 10-%:ista natriumhydroksidin vesiliuosta, minkä jälkeen sitä uutettiin etyyliasetaatilla. Tähän vesiliuokseen lisättiin tetrahydrofuraania (30 ml) ja liuos jäähdytettiin 0-5°C:seen. Siihen lisättiin tipoittain allyylikloroformaattia (1,35 ml) tetrahydrofuraanissa (5 ml) pitäen lisäyksen kestäessä pH lukemassa 7,5-8,0. Sitten sekoitettiin tunnin ajan, minkä jälkeen lisättiin etyyliasetaattia (30 ml), orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä liuoksella 3-5 % metanolia kloroformissa eluoiden, jolloin saatiin 1-allyylioksikarbonyyli-3-hydroksimetyyliatsetidiinia (0,97 g).
IR (sellaisenaan): 1680 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 2,20-2,40 (1H, m), 2,50-2,90 (1H, m), 3,63-4,18 (6H, m), 4,42-4,60 (2H, m), 5,05-5,35 (2H, m), 5,65-6,10 (1H, m)

Valmistus 37

Liuokseen, jossa oli oksalyylikloridia (6,3 g) metyleenikloridissa (85 ml), lisättiin -60°C:ssa dimetyylisulfoksidia (3,87 g) ja saatua seosta sekoitettiin 15 minuutia. Siihen lisättiin sitten liuos, joka oli 1-allyylioksikarbonyyli-3-hydroksimetyyliatsetidiinia (6,8 g) metyleenikloridissa (21 ml) ja seosta sekoitettiin -60°C:ssa 30 minuutin ajan. Siihen lisättiin tipoittain trietyyliamiinia (20 g). Sitten seokseen lisättiin vettä (50 ml), orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, haihdutettiin kuiviin, minkä jälkeen jäännös haihdutettiin toistamiseen bentseenin kanssa, jolloin saatiin öljyinen jäännös. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (160 ml) ja liuokseen lisättiin 3-trifenyylifosforanylideenibutan-2-onia (11,8 g), minkä jälkeen seosta sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa. Seos haihdutettiin kuiviin, ja jäännöstä trituroitiin etyyliasetaatissa poistaen liukenematon aines suodattamalla. Suodos panostettiin silikageelikolonniin, jossa sitä eluoitiin n-heksaani/etyyliasetaatilla. Pääfraktiot haihduttamalla saatiin 1-allyylioksikarbonyyli-3-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)atsetidiinia (7,06 g).
IR (sellaisenaan): 1680 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,75 (3H, d, J=1Hz), 2,34 (3H, s), 3,40-3,95 (3H, m), 4,17-4,60 (4H, m), 5,06-5,40 (2H, m), 5,70-6,13 (1H, m), 6,63-6,85 (1H, d, J=7Hz)

Valmistus 38

Liuokseen, jossa oli (2S)-2-t-butyylidimetyylisilyyli-oksimetyyli 1-metyyli-5-pyrrolidinonia (16 g) tetrahydrofuraanissa (160 ml), lisättiin Lawessonin reagenssia [2,4-bis(4-metoksifenyyli)-1,3-ditia 2,4-difosfetaani-2,4-disulfidi] (14,6 g) ympäristön lämpötilassa. Seosta sekoitettiin 60°C:ssa typpisuojakaasussa tunnin ajan, minkä jälkeen liuotin poistettiin haihduttamalla. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä asetoni/dikloorimetaanilla (1:9, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S)-2-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-1-metyyli-5-tioksopyrrolidiinia (17,0 g).

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,09 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,6-2,3 (2H, m), 2,8-3,2 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,5-4,1 (3H, m)

Valmistus 39

Liuokseen, jossa oli (2S)-2-t-butyylidimetyylisilyyli-oksimetyyli-1-metyyli-5-tioksopyrrolidiinia (9,0 g) tetrahydrofuraanissa (180 ml), lisättiin metyylijodidia (10 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa typpisuojakaasussa 12 tunnin ajan, minkä jälkeen haihduttamalla liuotin pois saatiin jäännös, joka lietettiin dietyylieetteriin. Saatu kiinteä aine pestiin dietyylieetterillä, ja liuotettiin sitten 10-%:iseen ammoniakkiliuokseen metanolissa (100 ml). Liuosta sekoitettiin 0°C:ssa tunnin ajan, minkä jälkeen liuotin poistettiin haihduttamalla. Jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin (100 ml), ja saatuun liuokseen lisättiin trietyyliamiinia (7,8 ml) ja allyylikloroformaattia (3,0 ml). Seosta sekoitettiin 0°C:ssa tunnin ajan, minkä jälkeen liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännöksellä suoritettiin kromatografiaajo silikageelissä n-heksaani/etyyliasetaatilla (1:1, v/v) eluoiden, jolloin saatiin

(2S)-5-allyylioksikarbonyyli-imino-2-t-butyylidimetyylisilyyli-oksimetyyli-1-metyylipyrrolidiinia (5,1 g).

IR (CH_2Cl_2) : 1675 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,09 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,8-2,3 (2H, m), 2,8-3,2 (2H, m), 2,99 (3H, s), 3,6-3,9 (3H, m), 4,50 (2H, d, J=6Hz), 5,0-5,4 (2H, m), 5,7-6,2 (1H, m)

Valmistus 40

Liuokseen, jossa oli (2S)-5-allyylioksikarbonyyli-imino-2 t butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-1-metyylipyrrolidiinia (1.0 g) metanolissa (30 ml) lisättiin kons. kloorivetyhappoa (1 ml) 0°C:ssa. Seosta sekoittettiin ympäristön lämpötilassa 12 tuntia, minkä jälkeen siihen lisättiin natriumbikarbonaatin kyllästettyä vesiliuosta ja poistettiin liuotin haihduttamalla. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuos pestiin toisiaan seuraten vedellä ja suolaliuoksella. Kuivattu liuos haihdutettiin tyhjössä kuiviin, jolloin saatiin (2S)-5-allyylioksikarbonyyli-imino-2-hydroksimetyyli-1-metyylipyrrolidiinia (0,65 g).

IR (sellaisenaan): 3300-3400, 1660-1680 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 3,01 (3H, s), 2,8-3,2 (2H, m), 3,3-3,8 (4H, m), 4,4-4,6 (2H, m), 5,0-5,5 (2H m), 5,7-6,2 (1H, m)

Valmistus 41

Liuokseen, jossa oli oksalyylikloridia (0,52 ml) dikloorimetaanissa (15 ml), lisättiin -78°C:ssa tipoittain dimetyylisulfoksidia (0,60 ml). Seosta sekoitettiin -78°C:ssa 10 minuuttia, minkä jälkeen siihen lisättiin tipoittain liuos, jossa oli (2S)-5-allyylioksikarbonyyli-imino-2-hydroksimetyyli-1-metyylipyrrolidiinia (0.63 g) dikloorimetaanissa (10 ml).

Seosta sekoitettiin -78°C:ssa 10 minuuttia, minkä jälkeen siihen lisättiin tipoittain trietyyliamiinia (2.1 ml) ja saadun seoksen annettiin lämmetä 0°C:seen. Seos pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia ajo silikageelissä asetoni/dikloorimetaanilla (1:4, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S)-5-allyylioksikarbonyyli-imino-2-formyyli-1-metyylipyrrolidiiniä (0,46 g).

IR (CH_2Cl_2) : 1650 -1680 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 3,11 (3H, s), 4,0-4,3 (1H, m), 4,4-4,7 (2H, m), 5,0-5,4 (2H, m), 5,7-6,2 (1H, m)

Valmistus 42

Liuokseen, jossa oli (2S)-5-allyylioksikarbonyyli imino-2-formyyli-1-metyylipyrrolidiinia (0,46 g) tolueenissa (20 ml), lisättiin 3-trifenyylifosforanylideenibutan-2-onia ja saatua seosta sekoitettiin 80°C:ssa 2 tunnin ajan. Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä n-heksaani/etyyliasetaatilla (1:2, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S)-5-allyylioksikarbonyyli-imino-1-metyyli-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (0,54 g).

IR (CH_2Cl_2) : 1670 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,90 (3H, d, J=1Hz), 2,32 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,9-3,3 (2H, m), 4,3-4,7 (3H, m), 5,0-5,4 (2H, m), 5,7-6,2 (1H, m), 6,31 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz)

Valmistus 43

Seosta, jossa oli (3R)-4 bentsyyli-3-hydroksimetyylimorfoliinia (2,23 g) ja katalysaattoria 10 % palladiumia hiilellä (märkä, 1,11 g) sekä etanolia, sekoitettiin vetyilmakehässä 2 tunnin

haihdutettiin kuiviin. Öljyinen jäännös lietettiin etyyliasetaattiin (50 ml) ja veteen (50 ml). Seokseen lisättiin allyykikloroformaattia (1,23 ml) pH:ssa 9-10, minkä jälkeen sekoitettiin 30 minuutin ajan. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin suolaliuoksella (2 x 50 ml) sekä kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tyhjössä haihduttamalla ja jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (40 ml) etyyliasetaatti/heksaanilla (5-50 %) eluoiden, jolloin saatiin (3R)-4-allyylioksikarbonyyli-3-hydroksimetyylimorfoliinia (1,22 g).

NMR ($CDCl_3$, δ) : 2,75 (1H, bev.s), 2,9-4,4 (9H, m), 4,4-4,7 (2H, m), 4,9-5,4 (2H, m), 5,6-6,2 (1H, m)

Valmistus 44

Samalla sekoitettuun seokseen, jossa oli (3R)-4-allyylioksikarbonyyli-3-hydroksimetyylimorfoliinia (1,22 g) ja trietyyliamiinia (2,96 g) dimetyylisulfoksidissa (12,2 ml), lisättiin rikkitrioksidipyridiinikompleksia (3,37 g) 10°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadettiin veteen ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla ja heksaanilla. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin toisiaan seuraten kloorivetyhapon vesiliuoksella (1 N), natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella sekä suolaliuoksella, sekä kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Sitten liuos haihdutettiin kuiviin, ja jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (40 ml) etyyliasetaatti/-heksaanilla (5-10 %) eluoiden, jolloin saatiin (3R)-4-allyylioksikarbonyyli-3-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)morfoliinia (971 mg).

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,86 (3H, d, J=1Hz), 2,35 (3H, s), 3,1-4,1 (6H, m), 4,4-4,7 (2H, m), 4,7-5,0 (1H, m), 5,0-5,3 (2H, m), 5,6-6,2 (1H, m), 6,88 (1H, dq, J=9Hz, 1Hz)

Valmistus 45-1)

Liuokseen, jossa oli (3R,4R)-4-asetoksi-3-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinia (2,80 g) ja N-etyylipiperidiiniä (1,35 ml) dikloorimetaanissa (15 ml), lisättiin trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaattia (1,95 ml) -20°C:ssa, minkä jälkeen saatua seosta sekoitettiin 0°C:ssa tunnin ajan (liuos A). Liuokseen, jossa oli (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-metoksi-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (2,70 g) ja Netyylipiperidiiniä (1,48 ml) dikloorimetaanissa (50 ml), lisättiin trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaattia (2,93 ml) -20°C:ssa ja saatua seosta sekoitettiin 0°C:ssa tunnin ajan. Tähän seokseen lisättiin tipoittain edellä valmistettu liuos A 0°C:ssa, ja saatua seosta sekoitettiin edelleen tunnin ajan 0°C:ssa. Reaktioseos lietettiin etyyliasetaatin (300 ml) ja veden (300 ml) seokseen, minkä jälkeen saatua uutta seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tunnin ajan. pH säädettiin noin 6,5:ksi lisäämällä natriumbikarbonaatin vesiliuosta, minkä jälkeen orgaaninen faasi erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (120 ml) eluoiden n-heksaani/-etyyliasetaatilla (1:1, v/v), jolloin saatiin (3S,4R)-4-[4-((2S,4R)1-allyylioksikarbonyyli-4-metoksipyrrolidin-2-yyli)-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-t-butyylidimetyylisilyyli-oksietyyli]-2-oksoatsetidiinia (3,24 g)

IR (CH_2Cl_2) : 3420, 1760, 1700, 1670 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,10 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,21 (3H, d, J=6Hz), 1,85 (3H, d, J=1Hz), 1,48-2,52 (2H, m), 2,60-3,15 (3H, m), 3,33 (3H, s), 3,15-4,35 (5H, m), 4,40-4,95 (3H, m), 4,95-5,50 (2H, m), 5,50-6,25 (1H, m), 6,02 (1H, lev s), 6,41 (1H, dd, J=1, 8Hz)

Valmistus 45-2)

Liuokseen, jossa oli (3S,4R)-4-asetoksi-3-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinia (1,48 g) ja N-etyylipiperidiinia (0,69 ml) dikloorimetaanissa (10 ml), lisättiin trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaattia (1,0 ml) -20°C:ssa, ja saatua seosta sekoitettiin 0°C:ssa tunnin ajan (liuos A).Liuokseen, jossa oli (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-(metyylikarbamoyylioksi)2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (1.60 g) ja N-etyylipiperidiiniä (1,50 ml) dikloorimetaanissa (20 ml), lisättiin trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaattia (2.5 ml) -20°C:ssa, ja saatua seosta sekoitettiin 0°C:ssa tunnin ajan. Tähän seokseen lisättiin tipoitta#n edellä valmistettu liuos A 0°C:ssa ja saatua seosta sekoitettiin edelleen tunnin ajan 0°C:ssa. Saatu seos lietettiin etyyliasetaatin (150 ml) ja veden (150 ml) seokseen, minkä jälkeen saatua uutta seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tunnin ajan. pH säädettiin noin 6,5:ksi lisäämällä natriumbikarbonaatin vesiliuosta, muodostunut orgaaninen faasi erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (75 ml) n-heksaani/etyyliasetaatilla (7:3 - 0:10, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (3S,4R)-4-[4-{(2S,4R)1-allyylioksikarbonyyli-4-(metoksikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli}3-metyyli-2-okso-3-butenyylil 3-[(1R)-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinia (2,00 g).

IR (CH_2Cl_2) : 3450, 3410, 1760, 1720, 1700, 1670 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,10 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,23 (3H, d, J=6Hz), 1,87 (3H, s), 1,60-2,58 (2H, m), 2,68-3,31 (6H, m), 3,45-4,33 (4H, m), 4,42-4,95 (4H, m), 5,00-5,43 (3H, m),

6,09 (1H, lev.s), 5,60-6,20 (1H, m), 6,30-6,52 (1H, m)

Valmistus 45-3)

(3S,4R)-4-[4-((2S,4R)-1-Allyylioksikarbonyyli-4-dimetyylikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli)-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiini saatiin saannon ollessa 81,9 % oleellisesti samoin kuin kuvattu valmistuksessa 45-1).

IR (sellaisenaan): 3300, 1760, 1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.07 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1,21 (3H, d, J=6Hz), 1,85 (3H, s), 1,45-2,56 (2H, m), 2,90 (6H, s), 2,56-3,40 (3H, m), 3,50-4,33 (4H, m), 4,40-4,97 (3H, m), 5,00-5,40 (3H, m), 6,02 (1H, lev. s), 5,50-6,15 (1H, m), 6,40 (1H, d, J=8Hz)

Valmistus 45-4)

(3S,4R)-4-[4-{(2S,4S)-1-Allyylioksikarbonyyli-4-(N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)pyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiini saatiin saannon ollessa 64,0 % oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 45-1).

IR (CH_2Cl_2) : 3410, 1760, 1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,10 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,22 (3H, d, J=6Hz), 1,83 (3H, d, J=1Hz), 1,60-2,56 (2H, m), 2,88 (3H, s), 2,56-3,15 (3H, m), 3,15-4,31 (4H, m), 4,35-4,85 (6H, m), 4,95-5,40 (4H, m), 5,50-6,20 (2H, m), 6,10 (1H, lev.s), 6,25-6,55 (1H, m)

Valmistus 45-5)

(3S,4R)-4-[4-((2S)-1-Allyylioksikarbonyyli-4fluoripyrrolidin-2-yyli)-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-t-butyylidimetyyli-silyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiini saatiin saannon ollessa 67.4 % oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 45-1).

IR ($CHCl_3$) : 3430, 1755, 1700, 1670 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,08 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,20 (3H, d, J=7Hz), 1,50-2,40 (2H, m), 1,85 (3H, s), 2,50-6,15 (12H, m), 4,57 (2H, d, J=6Hz), 6,02 (1H, lev.s), 6,58 (1H, d, J=9Hz)

^{19}F NMR ($CDCl_3$, CF_3CO_2H) : -91,56 (m)

Valmistus 45-6)

(3S,4R)-4-[4-((2R)-1-Allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2yyli)-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-t-butyylidimetyyli-silyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiini saatiin saannon ollessa 54.8 % oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 45-1).

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,09 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,21 (3H, d, J=6Hz), 1,84 (3H, d, J=1Hz), 1,50-2,43 (4H, m), 2,62-3,23 (3H, m), 3,35-4,30 (4H, m), 4,40-4,85 (3H, m), 5,05-5,44 (2H, m), 5,57-6,90 (2H, m), 6,40 (1H, dq, J=1, 8Hz)

Valmistus 45-7)

Liuokseen, jossa oli 1-allyylioksikarbonyyli-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)piperidiiniä (9,9 g), (3R,4R)-4-asetoksi-3-[(1R)t-butenyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinia (17,0 g) ja trietyyliamiinia (16,5 ml) dikloorimetaanissa (100 ml), lisättiin trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaattia

(28,6 ml) -15°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 0°C:ssa 2 tunnin ajan, minkä jälkeen se lietettiin seokseen, jossa oli etyyliasetaattia (200 ml) ja vettä (200 ml). Seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan ympäristön lämpötilassa. Seokseen lisättiin natriumkloridia (40 g), ja orgaaninen faasi erotettiin, pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (300 ml) n-heksaani/etyyliasetaatilla (5:1 - 7:3, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (3S,4R)-4-[4-(1-allyylioksikarbonyylipirerıdın-2yyli)-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3 [(1R)-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinia (13,48 g).

IR ($CHCl_3$) : 3430, 1760, 1700, 1680 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,12 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,25 (3H, d, J=6Hz), 1,90 (3H, lev.s), 2,8-3,1 (3H, m), 3,9-4,3 (4H, m), 4,56 (2H, lev.d, J=6Hz), 5,1-5,4 (3H, m), 5,7-6,1 (1H, m), 6,10 (1H, lev.s), 6,75 (1H, lev.d, J=9Hz)

Valmistus 45-8)

(3S,4R)-4-[4-{(2S)-1-(N-Allyylioksikarbonyyli-N-metyyliaminoasetyyli)pyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]3 [(1R)-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2 oksoatsetidiinia saatiin saannon ollessa 73,4 % oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 45-1).

IR ($CHCl_3$) : 3430, 1760, 1700, 1665 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,08 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,13 (3H, d, J=6Hz), 1,80 (3H, lev.s), 2,87 (3H, lev.s), 2,6-3,1 (3H, m), 3,4-4,2 (6H, m), 4,4-4,9 (3H, m), 5,0-5,4 (2H, m), 5,6-6,1 (1H, m), 6,4-6,8 (1H, m)

Valmistus 45-9)

(3S,4R)-4-[4-(1-Allyylioksikarbonyyliatsetidin-3-yyli)-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R) t-butyylidimetyyli-silyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinia saatiin saannon ollessa 37.2 % oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 45-1).

IR (nujoliöljy): 1760, 1706, 1675 cm^{-1}

2,64-3.15 (3H, m), 3,40-4,62 (9H, m),
5,05-5,40 (2H, m), 5,60-6,18 (2H, m),
6,60-6,88 (1H, d, J=7Hz)

Valmistus 45-10)

(3S,4R)-4-[4-(1-Allyylioksikarbonyyli-5-metoksimetyyli-pyrrolidin-2-yyli)-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinia saatiin saannon ollessa 68,4 % oleellisesti. samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 45-1).

IR ($CHCl_3$) : 3420, 1750, 1685, 1660 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,07 (6H, s), 0,88 (9H, s),
1,22 (3H, d, J=6Hz), 1,50-2,40 (4H, m),
1,83 (3H, s), 2,65-3,20 (3H, m), 3,36 (3H, s),
3,50 (2H, d, J=4Hz), 3,70-4,50 (3H, m),
4,50-5,45 (3H, m), 5,60-6,30 (2H, m),
6,53 (1H, d, J=8Hz)

Valmistus 45-11)

(3S,4R)-4-[4-(1-Allyylioksikarbonyyli-5-t-butyylidi-metyylisilyylioksimetyylipyrrolidin-2-yyli)-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinia saatiin saannon ollessa 66,9 % oleellisesti

samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 45-1).

IR ($CHCl_3$) : 3430, 1760, 1700, 1675 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,08 (12H, s), 0,90 (18H, s), 1,22 (3H, d, J=6Hz), 1,83 (3H, s), 1,50-2,40 (4H, m), 2,70-3,30 (3H, m), 3.60-4.30 (6H, m), 4,46-4,80 (2H, m), 5,06-5,40 (2H, m), 5.50-6,35 (1H, m), 6,10 (1H, lev.s), 6,45 (1H, d, J=8Hz)

Valmistus 45-12)

(3S,4R)-4-[4-(1-Allyylioksikarbonyylipyrrolidin-3-yyli)-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinia saatiin saannon ollessa 71,5 % oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 45-1).

IR (CH_2Cl_2) : 1760-1750, 1695-1685 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,08 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,20 (3H, d, J=6Hz), 1,83 (3H, s), 4,5-4,7 (2H, m), 5,1-5,4 (2H, m), 5,7-6,1 (1H, m), 6,12 (1H, lev.s), 6,43 (1H, lev.-d, J=8Hz)

Valmistus 45-13)

(3S,4R)-4-[4-{(2S)-5-Allyylioksikarbonyyli-imino-1-metyylipyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-tbutyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinia saatiin saannon ollessa 62,0 % oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 45-1).

IR (CH_2Cl_2) : 3400, 1760, 1735, 1685 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,09 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,21 (3H, d, J=7Hz), 1,88 (3H, d, J=1Hz), 2,02 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3,8-4,3 (2H, m), 4,5-4,7 (2H, m), 5,0-5,4 (2H, m), 5,7-6,4 (3H, m)

Valmistus 45-14)

(3S,4R)-4-[4-((3R)-4-Allyylioksikarbonyylimorfolin-3-yyli)-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-t-butyylidimetyylisilyyli-oksi etyyli]-2-oksoatsetidiinia saatiin saannon ollessa 91,2 % oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 45-1).

IR ($CHCl_3$) : 3430, 1755, 1690, 1675 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,07 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,23 (3H, d, J=6Hz), 1,90 (3H, d, J=1Hz), 2,6-4,4 (11H, m), 4,4-4,7 (2H, m), 4.7-5.0 (1H, m), 5,0-5,4 (2H, m), 5,6-6,2 (2H, m), 6,90 (1H, dq, J=9Hz, 1Hz)

Valmistus 46-1)

(3S,4R)-4-[4-{(2S)-1-Allyylioksikarbonyyli-4fluoropyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-oksoatsetidiinia saatiin saannon ollessa kvantitatiivinen oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 15.

IR ($CHCl_3$) : 3450, 3420, 1760, 1700, 1665 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,30 (3H, d, J=7Hz), 1,85 (3H, s), 1,95-2,35 (2H, m), 2,50-6,15 (13H, m), 4,58 (2H, d, J=5Hz), 6,58 (1H,lev.s), 6,83 (1H, d, J=9Hz)
^{19}F NMR ($CDCl_3$, CF_3CO_2H) : -91,56 (m)

Valmistus 46-2)

(3S,4R)-4-[4-{(2R)-1-Allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-1-hydroksietyyli] 2-oksoatsetidiinia saatiin saannon ollessa kvantitatiivinen oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 15.

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,32 (3H, d, J=6Hz), 1,85 (3H, s), 1,5-2,4 (4H, m), 2,7-2,9 (1H, m), 2,9-3,2 (2H, m), 3,4-3,7 (2H, m), 3,7-4,0 (1H, m), 4,0-4,3 (1H, m), 4,4-4,8 (3H, m), 5,1-5,4 (2H, m), 5,6-6,2 (1H, m), 6,50 (1H, lev. d, J=8Hz)

Valmistus 46-3)

(3S,4R)-4-[4-(1-Allyylioksikarbonyyli-5-metoksimetyylipyrrolidin-2-yyli)-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3[(1R) 1-hydroksietyyli]-2-oksoatsetidiinia saatiin saannon ollessa 99.3 % oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 15.

IR ($CHCl_3$) : 3450, 3425, 1760, 1690, 1670 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,30 (3H, d, J=7Hz), 1,83 (3H, s), 1,50-2,40 (4H, m), 2,70-3,30 (3H, m), 3,36 (3H, s), 3,50 (2H, d, J=4Hz), 3,70-4,40 (3H, m), 4,40-4,80 (3H, m), 5,05-5,40 (2H, m), 5,65-6,15 (1H, m), 6,85 (1H, lev. s), 6,57 (1H, d, J=7Hz)

Valmistus 46-4)

Liuokseen, jossa oli (3S,4R)-4-[(E)4-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]3-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinia (33,90 g) asetonitriilissä (68 ml), lisättiin booritrifluoridieteraattia (19,74 ml) 5-10°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 0°C:ssa 30 minuuttia, minkä jälkeen se lietettiin etyyliasetaatin (170 ml), veden (140 ml) ja natriumbikarbonaatin seokseen (13,48 g). Sekoitettiin 30 minuuttia ja erotettiin orgaaninen faasi. Vesifaasia uutettiin etyyliasetaatilla (70 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella (100 ml) ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tyhjössä haihduttamalla, jolloin saatiin (3S,4R)4-[(E)4-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-oksoatsetidiinia.

IR ($CHCl_3$) : 3420, 1755, 1680, 1660 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,30 (3H, d, J=6Hz), 1,5-2,3 (4H, m), 1,83 (3H, d, J=1Hz), 2,82 (1H, dd, J=3, 7,5Hz), 2,9-3,2 (2H, m), 3,2-3,7 (3H, m), 3,7-4,3 (2H, m), 4,4-4,8 (3H, m), 5,0-5,4 (2H, m), 5,5-6,1 (1H, m), 6,50 (1H, dq, J=1, 8Hz), 6,53 (1H, lev. s)

Valmistus 46-5)

(3S,4R)-4-[4-((3R)-4-Allyylioksikarbonyylimorfolin-3-yyli)3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-oksoatsetidiinia saatiin oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 46-4).

IR ($CHCl_3$) : 3500, 3420, 1760, 1690, 1670 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,33 (3H, d, J=6Hz), 1,90 (3H, d, J=1Hz), 2,6-4,4 (11H, m), 4,4-4,7 (2H, m), 4,7-5,0 (1H, m), 5,1-5,4 (2H, m), 5,6-6,2 (1H, m), 6,35 (1H, lev. s), 6,93 (1H, dq, J=9Hz, 1Hz)

Valmistus 47-1)

Allyyli-2-[(3S,4R)-4-[4-{(2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli4-metoksipyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-{(1R)-1t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli}-2-oksoatsetidin-1-yyli]-2-trifenyylifosforanylideeniasetaattia saatiin saannon ollessa 44.0 % oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 3-1).

IR (CH_2Cl_2) : 1740, 1700 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,80 (9H, s), 3,30 (3H, s), 7,10-8,00 (15H, m)

Valmistus 47-2)

Allyyli-2-[(3S,4R)-4-[4-{(2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-

(dimetyylikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3butenyyli]-3-{(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli}-2-oksoatsetidin-1-yyli]-2-trifenyylifosforanylideeniasetaattia saatiin saannon ollessa 56,5 % oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 3-1).

IR (CH_2Cl_2) : 1740, 1700 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 2.29 (6H, s), 7.20-7.95 (15H, m)

Valmistus 46-1)

Liuokseen, jossa oli (3S,4R)-4-[4-{(2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli 4-(dimetyylikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-{(1R)-1-t-butyylidi-metyylisilyylioksietyyli}-2-oksoatsetidiinia (0,35 g) ja trietyyliamiinia (0,17 ml) dikloorimetaanissa (10 ml), lisättiin allyylioksalyylikloridia (0,13 g) -20°C:ssa, ja saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia -20°C:ssa. Reaktioseos lietettiin seokseen, jossa oli vettä (50 ml) ja etyyliasetaattia (50 ml). Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin toisiaan seuraten vedellä, natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja suolaliuoksella sekä kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin 2-[(3S,4R)-4 [4 {(2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-(dimetyylikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli] 3-{(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli}-2-okso-atsetidin-1-yyli]-glyoksylaattia (0,26 g).

IR (CH_2Cl_2) : 1800, 1750, 1700 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,02 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,22 (3H, d, J=6Hz), 1,84 (3H, d, J=1Hz), 1.70-2.60 (2H, m), 2,89 (6H, s), 2,73-3,24 (2H, m), 3,50-3,82 (3H, m), 4,18-4,40 (1H, m), 4,45-4,95 (6H, m), 5,00-5,50 (5H, m), 5,60-6,17 (2H, m), 6,35-6,58 (1H, m)

Valmistus 48-2)

Allyyli-2-[(3S,4R)-4-[4-(1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-3-yyli)-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidin-1-yyli]glyoksylaattia saatiin saannon ollessa 97,7 % oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 46-1)
IR (sellaisenaan): 1805-1795, 1755-1745, 1710-1665 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,03 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,25 (3H, d, J=6Hz), 1,83 (3H, s), 6,50 (1H, br. d, J=8Hz)

Valmistus 49

Liuokseen, jossa oli valmistuksessa 46-4) saatu (3S,4R)-4-[(E)4-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-oksoatsetidiini ja pyridiiniä (18,88 ml) dikloorimetaanissa (250 ml), lisättiin trimetyylisilyylikloridia (9,26 ml) 70°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin -50°C:ssa 10 minuuttia, minkä jälkeen siihen lisättiin allyylioksalyylikloridia (12,54 ml) -50°C:ssa ja saatua seosta sekoitettiin -20°C:ssa 30 minuuttia. Reaktioseos lietettiin etyyliasetaatin (150 ml), heksaanin (300 ml) ja veden (250 ml) seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin toisiaan seuraten vedellä, natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja suolaliuoksella sekä kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poistamalla liuotin saatiin allyyli-2-[(3S,4R) 4-[(E)4-{(2S) 1-allyylioksi karbonyyli-pyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-{(1R)1-trimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidin-1-yyli}glyoksylaattia.

IR ($CHCl_3$) : 1800, 1750, 1680
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,10 (9H, s), 1,25 (3H, d, J=6Hz), 1,6-2,3 (4H, m), 1,9 (3H, d, J=1Hz), 1,8-2,2

(2H, m), 3,4-3,8 (3H, m), 4,1-4,4 (1H, m), 4,4-4,9 (6H, m), 5,0-5,6 (4H, m), 5,6-6,1 (2H, m), 6,3-6,7 (1H, m)

Valmistus 50

Liuokseen, jossa oli (3S,4R)-3-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-4-karboksimetyyli-2-oksoatsetidiinia (302,6 mg) dimetyyliformamidissa (10 ml), lisättiin kaliumkarbonaattia (160 mg) 0°C:ssa. 10 minuutin kuluttua seokseen lisättiin tipoittain metyylijodidia (68,8 µl). Reaktioseosta sekoitettiin 0°C:ssa 1,5 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadettiin etyyliasetaatin (100 ml) ja veden (30 ml) seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin suolaliuoksella sekä kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin (3S,4R)-3-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyyli oksietyyli]-4-metoksikarbonyylimetyyli 2-oksoatsetidiinia (285,5 mg).
IR (nujoliöljy). 1760-1740 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,06 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,21 (3H, d, J=6Hz), 2,50-2,90 (3H, m), 3,71 (3H, s), 3,84-4,32 (2H, m), 5,98-6,20 (1H, m)

Valmistus 51

Liuokseen, jossa oli metyylitrifenyylifosfoniumbromidia (690 mg) tetrahydrofuraanissa (2 ml), lisättiin tipoittain liuos, jossa oli n-butyylilitiumia n-heksaanissa (1,59 N, 1,21 ml) huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen seosta sekoitettiin tunnin ajan. Reaktioseos lisättiin -78°C:ssa tipoittain liuokseen, jossa oli (3S,4R)-3-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyyli-oksietyyli]-4-metoksikarbonyyli- metyyli-2-oksoatsetidiinia (233 mg) tetrahydrofuraanissa (8 ml). Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, jossa sitä sekoitettiin tunnin ajan, ja kaadettiin sitten etyyliasetaatin (50 ml) ja

fosfaattipuskurin (20 ml) seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin jäännös, jolla suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (20 ml) etyyliasetaatilla eluoiden, jolloin saatiin (3S,4R)-3-[(1R)-1-tbutyylidimetyylisilyylioksietyyli]-4-(3-trifenyylifosforanylideeni-2-oksopropyyli)-2-oksoatsetidiinia (157 mg).
IR (nujoliöljy): 1760-1745 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.06 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.23 (3H, d, J=6Hz), 2.37-2.94 (3H, m), 3.84-4.33 (2H, m), 6.35-6.48 (1H, m), 7.30-7.80 (16H, m)

Valmistus 52

Liuosta, jossa oli (3S,4R)-3-[(1R)-1-t-butyylidimetyyli silyylioksietyyli]-4-(3-trifenyylifosforanylideeni-2-oksopropyyli)2-oksoatsetidiinia (572 mg) ja (2S)-1-allyylioksikarbonyyli-2-formyylipyrrolidiinia (201,5 mg) tolueenissa (5 ml), keitettiin palautusjäähdyttäen 3 tunnin ajan. Haihduttamalla liuotin pois saatiin jäännös, joka lietettiin etyyliasetaattiin. Muodostunut sakka suodatettiin eroon ja pestiin etyyliasetaatilla. Suodos ja pesuerät yhdistettiin sekä haihdutettiin sitten kuiviin tyhjössä. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (50 ml) n-heksaani/etyyliasetaatilla eluoiden (2:1 - 1:1 - 1:3, v/v), jolloin saatiin (3S,4R)-4-[(3E)-4-(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli)2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinia (297,7 mg).
IR (nujoliöljy): 1760-1740, 1710-1670 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,08 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,23 (3H, d, J=6Hz), 1,64-2,20 (4H, m), 2,65-2,80 (3H, m), 3,38-3,60 (2H, m), 3,82-4,30 (2H, m),

4,40-4,64 (2H, m), 5,06-5,41 (2H, m), 5,64-6,23 (3H, m), 6,76 (1H, dd, J=15, 9Hz)

Valmistus 53

(3S,4R)-4-[(E)-4-((2S)-1-Allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli)-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-oksoatsetidiini (1,83 g) saatiin (3S,4R)-4-[(E) 4-((2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli)-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinista (4.5 g) oleellisesti samalla tavalla kuin on kuvattu valmistuksessa 46 4).

IR (nujoliöljy): 3450-3100, 1760-1730, 1690-1670 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,34 (3H, d, J=7Hz), 1,51-2,30 (5H, m), 2,73-3,03 (3H, m), 3,39-3,60 (2H, m), 3,77-4,30 (2H, m), 4,40-4,64 (3H, m), 5,07-5,42 (2H, m), 5,60-6,30 (3H, m), 6,76 (1H, dd, J=15, 9Hz)

Valmistus 54

Allyyli-2-[(3S,4R) 4-[(E)-4-{(2S)-1-allyylioksikarbonyyli-pyrrolidin-2-yyli}-2-okso-3-butenyyli]-3-{(1R)-1-trimetyylisilyylioksietyyli}-2-oksoatsetidin-1-yyli]glyoksylaattia (2,17 g) saatiin (3S,4R)-4-[(E)-4-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-oksoatsetidiinista (1,82 g) oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 49.

IR (nujoliöljy): 1800, 1760-1740, 1710-1670 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.09 (9H, s), 1.23 (3H, d, J=6Hz), 1,70-2,30 (4H, m), 2,76-3,60 (5H, m), 4,18-4,83 (6H, m), 5,03-5,50 (4H, m), 5,70-6,20 (4H, m), 6,76 (1H, dd, J=15, 9Hz)

Valmistus 55

Lietteeseen, jossa oli (2S)-2-karboksipyrrolidiinia (40 g) veden (200 ml) ja tetrahydrofuraanin (200 ml) seoksessa, lisättiin 0°C:ssa liuos, jossa oli allyylikloroformaattia (44 ml) tetrahydrofuraanissa (40 ml), jolloin pH:ta säädettiin samalla noin 9:ään lisäämällä 4 N natriumhydroksidin vesiliuosta. Seosta sekoitettiin 0°C:ssa tunnin ajan pH:n ollessa 9, minkä jälkeen vesifaasi kyllästettiin natriumkloridilla ja seosta laimennettiin etyyliasetaatilla (200 ml). Vesifaasi erotettiin ja pestiin etyyliasetaatilla. pH säädettiin noin 2:ksi lisäämällä 6 N kloorivetyhappoa, minkä jälkeen seosta uutettiin kahdella etyyliasetaattierällä (2 x 200 ml). Saadut uutteet yhdistettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin (2S)-1-allyylioksikarbonyyli 2-karboksipyrrolidiinia (72,49 g).
IR (CH_2Cl_2) : 3100, 1760, 1700 cm^{-1}

Valmistus 56

Liuokseen, jossa oli (2S) 1-allyylioksikarbonyyli-2-karboksipyrrolidiinia (72,4 g) N,N-dimetyyliformamidissa (250 ml), lisättiin kaliumkarbonaattia (57,6 g) ja metyylijodidia (43,2 g) 0°C:ssa ja samalla sekoittaen. Saadun seoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan, ja sekoittamista jatkettiin vielä tunnin ajan. Reaktioseos lietettiin etyyliasetaatin (1,2 litraa) ja veden (0,6 litraa) seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin toisiaan seuraten vedellä (3 x 1 litra), suolaliuoksella (1 litra), minkä jälkeen se kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin (2S)-1-allyylioksikarbonyyli-2-metoksikarbonyylipyrrolidiinia (66,21 g).

IR ($CHCl_3$) : 1740, 1690 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,80-2,36 (4H, m), 3,45-3,75

(5H, m), 4,30-4,42 (1H, m), 4,53-4,62 (2H, m), 5,10-5,37 (2H, m), 5,85-5,97 (1H, m)

Valmistus 57

Liuokseen, jossa oli (2S)-1-allyylioksikarbonyyli-2-metoksi karbonyylipyrrolidiinia (2.0 g) etanolissa (30 ml), lisättiin natriumborohydridiä (1.06 g) 20°C:ssa, ja saadun seoksen annettiin reagoida 18 tunnin ajan 20° - 25°C:n lämpötilassa. Reaktioseos lietettiin suolaliuoksen (100 ml) ja etyyliasetaatin (100 ml) seokseen. Orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (50 ml) asetoni/dikloorimetaanilla (20:1) eluoiden, jolloin saatiin (2S)-1-allyylioksikarbonyyli-2-hydroksimetyylipyrrolidiinia (769,2 mg).
IR (sellaisenaan): 3400, 1670 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,45-2,20 (4H, m), 3,20-3,80 (4H, m), 3,80-4,46 (2H, m), 4,50-4,75 (2H, m), 5,10-5,52 (2H, m), 5,70-6,20 (1H, m)

Valmistus 58

Lietteeseen, jossa oli natriumborohydridiä (5 g) etanolissa (50 ml), lisättiin (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-2-metoksikarbonyyli-4-hydroksipyrrolidiinia (10 g) etanolissa (10 ml) 5°C:ssa, ja saatua seosta sekoitettiin 40°C:ssa 4 tunnin ajan. Reaktioseoksen jäähdyttyä 0°C:seen, se lisättiin tipoittain jäähdytettyyn asetoniin (20 ml) 10°C:ssa. Seos haihdutettiin tyhjössä kuiviin ja jäännöstä uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 200 ml). Orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin, minkä jälkeen jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (120 ml) etyyliasetaatti/n-

heksaanilla (1:1, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-hydroksi-2-hydroksimetyylipyrrolidiinia (4,45 g).

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,40-2,25 (2H, m), 3,30-4,50 (8H, m), 4.57 (2H, m), 5,00-5,45 (2H, m), 5,60-6,15 (1H, m)

Valmistus 59

Liuokseen, jossa oli (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-hydroksi-2-hydroksimetyylipyrrolidiinia (1,0 g) dikloorimetaanissa (15ml), lisättiin trietyyliamiinia (0.7 ml), t-butyylidimetyyli-silyylikloridia (0,57 g) ja 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]-7-undeseeniä (0,15 g). Saadun seoksen annettiin seistä ympäristön lämpötilassa 5 tunnin ajan. Seosta laimennettiin etyyliasetaatilla (150 ml), minkä jälkeen se pestiin toisiaan seuraten ammoniumkloridin vesiliuoksella ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografiaajo silikageelissä (40 ml) etyyliasetaatti/n-heksaanilla (3:1, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-2-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-4-hydroksipyrrolidiinia (0,62 g).

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.0 (6H, s), 0,85 (9H, s), 1,65-2,40 (2H, m), 3,30-4,25 (4H, m), 4,30-4,65 (2H, m), 5,00-5,40 (2H, m), 5,65-6,15 (1H, m)

Valmistus 60

Liuokseen, jossa oli oksalyylikloridia (0,18 ml) dikloorimetaanissa (10 ml), lisättiin tipoittain liuos, jossa oli dimetyylisulfoksidia (0,3 ml) dikloorimetaanissa (2 ml) 60°C:ssa. Seosta sekoitettiin -70°C:ssa 30 minuuttia, minkä jälkeen siihen lisättiin tipoittain -60°C:ssa liuos, jossa oli

(2S,4R) 1-allyylioksikarbonyyli-2-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-4-hydroksipyrrolidiinia (0.6 g) dikloorimetaanissa (5 ml). Seosta sekoitettiin -70°C:ssa 30 minuuttia, minkä jälkeen siihen lisättiin tipoittain trietyyliamiinia (1,3 ml) ja saadun seoksen annettiin lämmetä 0°C:seen, jossa sitä laimennettiin etyyliasetaatilla (150 ml) ja suolaliuoksella. pH säädettiin noin 5:ksi lisäämällä 10 %:ista kloorivetyhappoliuosta, minkä jälkeen orgaaninen faasi erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia ajo silikageelissä (50 ml) seoksella 15 % etyyliasetaattia n-heksaanissa eluoiden, jolloin saatiin (2S)-1-allyylioksikarbonyyli 2-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-4-oksopyrrolidiinia (0.54 g).
IR (sellaisenaan): 1763, 1705 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,0 (6H, s), 0,83 (9H, s),
2,20-2,87 (2H, m), 3,40-4,50 (4H, m),
4,50-4,70 (2H, m), 5,05-5,40 (2H, m),
5,60-6,15 (1H, m)

Valmistus 61

Lietteeseen, jossa oli metyylitrifenyylifosfoniumbromidia (7.29 g) tetrahyrofuraanissa (20 ml), lisättiin 0,5 M kalium-t-butoksidiliuosta (40,8 ml) 0°C:ssa. Seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan 0°C:ssa, minkä jälkeen siihen lisättiin 10°C:ssa liuos, jossa oli (2S)-1-allyylioksikarbonyyli-2-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-4-oksopyrrolidiinia (3.20 g) tetrahydrofuraanissa (10 ml). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 10 minuutin ajan, minkä jälkeen sitä laimennettiin vedellä (150 ml) ja etyyyliasetaatilla (150 ml). Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (50 ml) etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksella (1:9 - 1:5, v/v)

eluoiden, jolloin saatiin (2S)-1-allyylioksikarbonyyli-2-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-4-metyleenipyrrolidiinia (2,89 g).

IR (CH_2Cl_2) : 1690 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.05 (6H, s), 0.89 (9H, s),
2,43-2,73 (2H, m), 3,30-4,25 (5H, m),
4,40-4,64 (2H, m), 4,80-5,05 (2H, m),
5,05-5,42 (2H, m), 5,70-6,16 (1H, m)

Valmistus 62

Liuokseen, jossa oli (2S)-1-allyylioksikarbonyyli-2-t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-4-metyleenipyrrolidiinia (2,88 g) etyyliasetaatissa (100 ml), lisättiin ympäristön lämpötilassa 6 N kloorivetyhappoa (3,0 ml). Seosta sekoitettiin tunnin ajan ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisättiin kaliumkarbonaattia (2,54 g) ja suolaliuosta (30 ml) sitä samalla edelleen sekoittaen. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin toisiaan seuraten natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (40 ml) etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksella (3:1, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S)-1-allyylioksikarbonyyli-2-hydroksimetyyli-4-metyleenipyrrolidiinia (1,78 g).

IR (CH_2Cl_2) : 3400, 1680 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 2.15-2.90 (2H, m), 3,30 (1H, lev. s),
3,61 (2H, d, J=5Hz), 3,90-4,34 (3H, m),
4,45-4,70 (2H, m), 4,86-5,06 (2H, m),
5,06-5,41 (2H, m), 5,68-6,16 (1H, m)

Valmistus 63

(2S)-1-Allyylioksikarbonyyli-2-(2-metyyli 3-oksobutenyyli)-4 metyleenipyrrolidiinia saatiin saannon ollessa 84,0 %

oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 1-1).
IR (kalvo): 1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,89 (3H, d, J=1Hz), 2,29 (3H, s),
2,11-3,15 (2H, m), 3,98-4,21 (2H, m),
4,46-4,67 (2H, m), 4,67-5,40 (5H, m),
5,65-6,11 (1H, m), 6,37 (1H, dq, J=1,8Hz)

Valmistus 64

(3S,4R)-4-[4-((2S)-1-Allyylioksikarbonyyli-4-metyleenipyrrolidin-2-yyli)-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinia saatiin saannon ollessa 78.0 % oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 2-1).

IR (CH_2Cl_2) : 3420, 1760, 1700 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,09 (6H, s), 0,89 (9H, s),
1,23 (3H, d, J=6Hz), 1.89 (3H, d, J=1Hz),
2,05-2,50 (1H, m), 2,53-3,28 (4H, m),
3,84-4,33 (4H, m), 4,40-4,64 (2H, m),
4,66-5,45 (5H, m), 5,60-6,13 (1H, m),
6,00 (1H,levs), 6.36 (1H, dq, J=1,8Hz)

Valmistus 65

Liuokseen, jossa oli (2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-hydroksi-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (0,33 g), trifenyylifosfiinia (0,52 g) ja bentsoehappoa (0,24 g) tetrahydrofuaanissa (4 ml), lisättiin dietyyliatsodikarboksylaattia (0,31 ml) ympäristön lämpötilassa. Liuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa tunnin ajan, minkä jälkeen se haihdutettiin kuiviin. Jäännökseen lisättiin n-heksaanin ja etyyliasetaatin (2:1, v/v) seosta ja saostuva trifenyylifosfiinioksidi suodatettiin eroon. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (80 ml) etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksella (8:2 - 7:3, v/v)

eluoiden, jolloin saatiin (2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-bentsoyylioksi-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyliipyrrolidiinia (0,42 g).

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,83 (3H, s), 2,18 (3H, s),
3,84 (2H, d, J=3Hz), 4,59 (2H, d, J=4Hz),
4,73-5,00 (1H, m), 5,02-5,39 (2H, m),
5,47-5,65 (1H, m), 6,56-6,78 (1H, m),
7,16-7,70 (5H, m),
IR (CH_2Cl_2) : 1720, 1700, 1670 cm^{-1}

Valmistus 66

Liuokseen, jossa oli (2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-bentsoyylioksi-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (0,23 g) metanolissa (5 ml), lisättiin 0°C:ssa 28-%:ista natriummetoksidiliuosta metanolissa (0,13 ml), ja saatua seosta sekoitettiin mainitussa lämpötilassa tunnin ajan. Tähän liuokseen lisättiin etikkahappoa (0,04 ml), minkä jälkeen seos kaadettiin suolaliuoksen ja etyyliasetaatin seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin kolmeen kertaan suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (20 ml) etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksella (1:1, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S,4S) 1-allyylioksikarbonyyli-4-hydroksi-2-(2-metyyli-3 okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (0,14 g).

IR (CH_2Cl_2) : 1700, 1670 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,82 (3H, s), 2,30 (3H, s),
2,23-2,47 (2H, m), 3,54-3,72 (2H, m),
4,55-4,77 (4H, m), 5,15-5,35 (2H, m),
5,72-6,07 (1H, m), 6,77-6,82 (1H, m)

Valmistus 67

Liuokseen, jossa oli (2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-

hydroksi-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (4,00 g) N,N-dimetyyliformamidissa (40 ml), lisättiin imidatsolia (2.70 g) ja t-butyylidimetyylisilyylikloridia (4,80 g). Saadun seoksen annettiin seistä ympäristön lämpötilassa 2 tunnin ajan. Seosta laimennettiin etyyliasetaatilla (200 ml), se pestiin toisiaan seuraten vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (100 ml) etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksella (9:1 - 8:2, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisilyylioksi-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)-pyrrolidiinia (3.67 g).

IR (CH_2Cl_2) : 1685, 1660 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,05 (6H, d, J=6Hz), 0,89 (9H, s),
1,70-1,91 (4H, m), 2,17-2,43 (4H, m),
3,35-3,72 (2H, m), 4,40-4,89 (4H, m),
5,04-5,39 (2H, m), 5,74-6,04 (1H, m),
6,76 (1H, d, J=8Hz)

<u>Valmistus 68</u>

(3S,4R)-4-[4-{(2S,4S)-1-Allyylioksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisilyylioksi)pyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso 3-butenyyli]-3-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksi-etyyli]-2-oksoatsetidiinia saatiin saannon ollessa 97,2 % oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 2-1).

0,87 (9H, s), 0,90 (9H, s), 1,20 (3H, d, J=6Hz),
1,58-2,28 (5H, m), 2,69-2,92 (2H, m),
3,05-3,32 (1H, m), 3,41-3,77 (2H, m),
3,93-4,06 (1H, m), 4,13-4,29 (1H, m),
4,39-4,52 (1H, m), 4,52-4,68 (2H, m),
4,71-4,93 (1H, m), 5,05-5,20 (2H, m),
5,74-6,18 (2H, m), 6,69-6,88 (1H, m)

Valmistus 69

Liuokseen, jossa oli (2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-hydroksi-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (4.00 g) jodimetaanissa (20 ml), lisättiin hopeaoksidia (20 g), ja seos jätettiin ympäristön lämpötilaan 2 päiväksi. Muodostunut sakka poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (50 ml) etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksella (6:4, v/v) eluoiden, jolloin saatiin (2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-metoksi-2-(2-metyyli-3-okso-1-butenyyli)pyrrolidiinia (2,31 g).

IR (CH_2Cl_2) : 1690, 1660 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,73-2,12 (4H, m), 2,17-2,42 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,51-3,75 (2H, m), 3,96-4,05 (1H, m), 4,42-4,92 (3H, m), 5,08-5,42 (2H, m), 5,71-6,03 (1H, m), 6,67 (1H, d, J=8Hz)

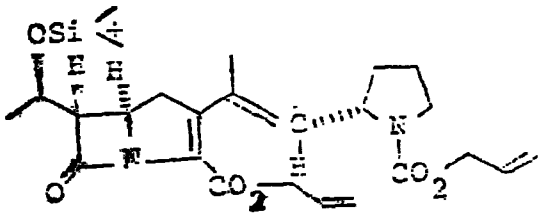
Valmistus 70

(3S,4R)-4-[4-{(2S,4S)-1-Allyylioksikarbonyyli-4-metoksi-pyrrolidin 2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-1-tbutyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidiinia saatiin saannon ollessa 70,4 % oleellisesti samalla tavalla kuin kuvattu valmistuksessa 2-1).

IR (CH_2Cl_2) : 1755, 1695, 1660 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,05 (6H, s), 0,85 (9H, s), 1,20 (2H, d, J=6Hz), 1,62-2,41 (5H, m), 2,73-3,17 (3H, m), 3,32 (3H, s), 3,48-3,79 (2H, m), 3,89-4,28 (3H, m), 4,49-4,66 (2H, m), 4,66-4,86 (1H, m), 5,06-5,39 (2H, m), 5,77-6,00 (1H, m), 6,00-6,19 (1H, m), 6,66 (2H, d, J=8Hz)

Esimerkki 1-1)

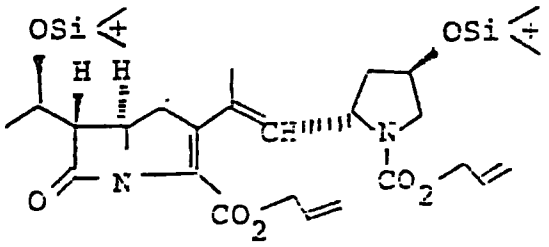


Allyyli-2-[(3S,4R)-4-[(E)-4-{(2S)-1-allyylioksikarbonyyli-pyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-2-oksoatsetidin-1-yyli]-2-trifenyylifosforanylideeniasetaattia (9,78 g) liuotettiin ksyleeniin (150 ml), josta kaasut oli poistettu, ja liuosta kuumennttiin 150°C:ssa 10 tunnin ajan. Seos haihduttamalla saatiin jäännös, jolla suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (250 ml) n-heksaani/etyyliasetaatilla (2:8 - 7:3, v/v) eluoiden, jolloin saatiin allyyli-(5R,6S)-3-[(E)-2-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin2-yyli}-1-metyyli-etenyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept2-eeni-2-karboksylaattia (5,36 g).

IR (CH_2Cl_2) : 1775, 1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,06 (6H, s), 0,87 (9H, s),
1,23 (3H, d, J=7Hz), 1,40-2,30 (4H, m),
1,88 (3H, bevs), 2,77-3,15 (3H, m),
3,24-3,66 (2H, m), 3,85-4,29 (2H, m),
4,40-4,90 (5H, m), 5,00-5,60 (5H, m),
5,60-6,20 (2H, m)

Esimerkki 1-2)

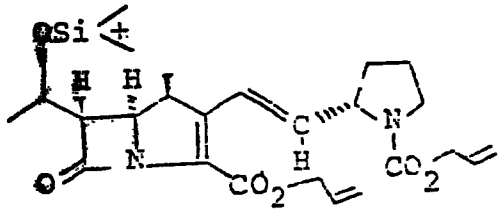


Allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli- 4-t-butyylidimetyylisilyylioksipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylieteenyyli]-6[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-latsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (6,11 g) saatiin saannon ollessa 77,6 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 1-1) lopputuotetta.

IR (CH_2Cl_2) : 1770, 1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,09 (12H, s), 0,90 (18H, s),
1,25 (3H, d, J=6Hz), 1,42-2,30 (2H, m),
1,90 (3H, d, J=1Hz), 2,82-3,26 (3H, m),
3,48 (2H, d, J=4Hz), 3,93-4,47 (3H, m),
4,47-4,93 (5H, m), 5,05-5,55 (5H, m),
5,68-6,22 (2H, m)

Esimerkki 2



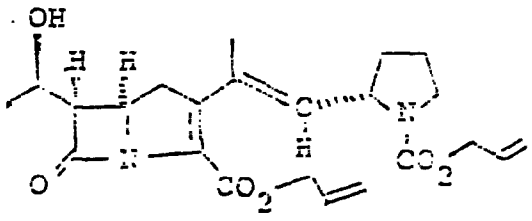
Liuosta, jossa oli allyyli-2-[(3S,4R)-4-[(1R)-4-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}-4-hydroksi-1-metyyli 2-oksobutyyli]-3-{(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli}-2-oksoatsetidin-1-yyli]-2-trifenyylifosforanylideeniasetaattia (2,36 g) tolueenissa (120 ml), josta oli kaasut poistettu,

keitettiin palautusjäähdyttäen 8 tunnin ajan. Liuoksen jäähdyttyä tolueeni poistettiin haihduttamalla, jolloin jäännöksenä saatiin allyyli(4S,5R,6S)-3-[2-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}-2hydroksietyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-4metyyli 7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia, joka liuotettiin dikloorimetaaniin (90,0 ml). Seokseen lisättiin tipoittain trietyyliamiinia (1.02 ml) ja metaanisulfonyylikloridia (0,52 ml) 5°C:ssa seosta samalla sekoittaen, minkä jälkeen sekoittamista jatkettiin 5°C:ssa 30 minuutin ajan. Saatuun seokseen lisättiin 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]-7-undeseeniä (3,36 ml) ja saadun seoksen annettiin lämmetä noin 40°C:seen. Seosta sekoitettiin 40°C:ssa 2 tunnin ajan, minkä jälkeen sitä laimennettiin etyyliasetaatilla ja se pestiin sitten toisiaan seuraten ammoniumkloridin vesiliuoksella, vedellä ja suolaliuoksellla sekä kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poistamalla liuotin saatiin jäännös, jolla suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (150 ml) n-heksaani/etyyliasetaatilla (9:1 - 4:1, v/v) eluoiden, jolloin saatiin allyyli-(4S,5R,6S)-3-[(E)-2-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}etenyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (1,12 g).

IR (CH_2Cl_2) : 1770, 1710, 1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,12 (6H, s), 0,91 (9H, s),
1,19 (3H, d, J=6Hz), 1,29 (3H, d, J=6Hz),
1,64-2,32 (4H, m), 3,07-3,62 (2H, m),
3,95-4,32 (2H, m), 4,32-4,64 (3H, m),
4,64-4,79 (2H, m), 5,04-5,57 (4H, m),
5,65-6,18 (3H, m), 7,12 (1H, d, J=17Hz)

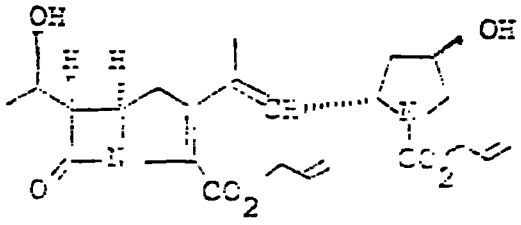
Esimerkki 3-1)



Liuokseen, jossa oli allyyli-(5R,6S) 3-[(E)-2-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (5,36 g) tetrahydrofuraanissa (60 ml), lisättiin 0°C:ssa etikkahappoa (5,6 ml) sekä tetrabutyyliammoniumfluoridin 1 M liuosta tetrahydrofuraanissa (49 ml). Reaktioseos jätettiin ympäristön lämpötilaan 7 tunniksi ja siirrettiin sitten 5°C:seen 14 tunniksi, minkä jälkeen se lietettiin etyyliasetaatin (200 ml) ja veden (200 ml) seokseen. pH säädettiin noin 7:ksi lisäämällä natriumbikarbonaatin vesiliuosta, minkä jälkeen orgaaninen faasi erotettiin, pestiin toisiaan seuraten vedellä ja suolaliuoksella sekä kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poistamalla liuotin saatiin jäännös, jolla suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (150 ml) n-heksaani/etyyli-asetaatilla (8:2 - 3:7, v/v) eluoiden, jolloin saatiin allyyli-(5R,6S)-3-[(E)-2-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (2,82 g).

IR (CH_2Cl_2) : 3600, 1780, 1690 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,32 (3H, d, J=7Hz), 1,47-2,28 (4H, m), 1,86 (3H, levs), 2.80-3.23 (3H, m), 3,23-3,60 (2H, m), 3,85-4,30 (2H, m), 4,36-4,84 (5H, m), 5,03-5,50 (5H, m), 5,60-6,20 (2H, m)

Esimerkki 3-2)

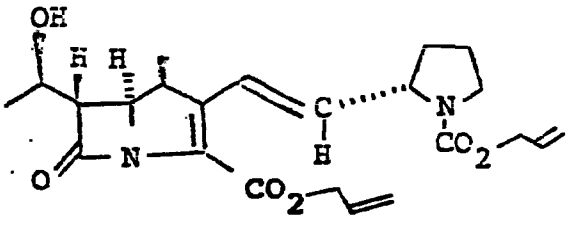


Allyyli-(5R,6S)-3-[2-((2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-hydroksipyrrolidin-2-yyli)-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (2,72 g) saatiin saattamalla allyyli-(5R,6S)-3-[2{(2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisilyyli-oksipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti (6,10 g) reagoimaan tetrabutyyliammoniumfluoridin kanssa oleellisesti samaan tapaan kuin kuvattu esimerkissä 3-1).

IR (CH_2Cl_2) : 3700, 1770, 1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,33 (3H, d, J=6Hz), 1,90 (3H, d, J=1Hz), 1,53-2,40 (4H, m), 2,84-3,25 (3H, m), 3,47-3,65 (2H, m), 3,92-4,30 (2H, m), 4,30-5,00 (6H, m), 5,00-5,60 (5H, m), 5,60-6,22 (2H, m)

Esimerkki 3-3)



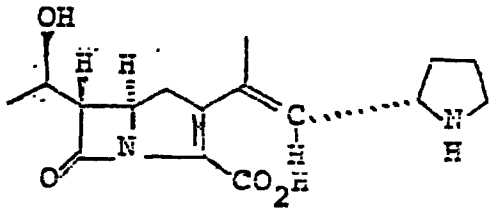
Allyyli-(4S,5R,6S)-3-[(E)-2-#(2S)-1-allyylioksikarbonyyli-pyrrolidin-2-yyli}etenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-4-metyyli 7 okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (650

mg) saatiin saattamalla allyyli-((4S,5R,6S)-3-[(E)-2-(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli)etenyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti (1,12 g) reagoimaan oleellisesti samaan tapaan kuin esimerkin 3-1) lopputuotetta valmistettaessa.

IR (CH_2Cl_2) : 1770, 1710, 1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,22 (3H, d, J=7Hz), 1,37 (3H, d, J=6Hz), 1,55-2,50 (4H, m), 2,29 (1H, levs), 3,23 (1H, dd, J=3, 6Hz), 3,33-3,65 (3H, m), 4,05-4,33 (2H, m), 4,33-4,66 (3H, m), 4,66-4,85 (2H, m), 5,05-5,65 (4H, m), 5,65-6,25 (3H, m), 7,16 (1H, d, J=16Hz)

Esimerkki 4-1)

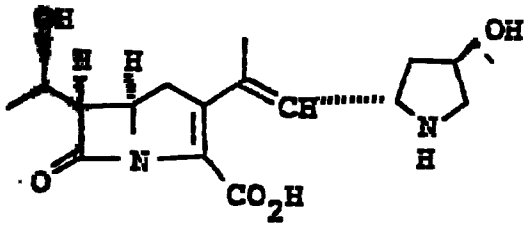


Liuokseen, jossa oli allyyli-(5R,6S)-3-[(E)-2-((2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli)-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (2,82 g) tetrahydrofuraanin (28 ml) ja etanolin (14 ml) seoksessa, lisättiin toisiaan seuraten trifenyylifosfiinia (0,51 g), 5.5-dimetyyli-1.3-sykloheksadionia (dimedonia) (1,79 g) sekä tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0):aa (220 mg). Sekoittamalla ympäristön lämpötilassa tunnin ajan saatiin sakka, joka otettiin suodattamalla talteen, pestiin tetrahydrofuraanilla (40 ml) sekä liuotettiin veteen (150 ml). Liuos pestiin etyyliasetaatilla (2 x 50 ml), haihdutettiin tyhjössä kuiviin sekä kylmäkuivattiin, jolloin saatiin (5R,6S)-6-[(1R)-1-hyd-

roksietyyli]-7-okso-3-[(E)-2-{(2S)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa (1,52 g).
IR (nujoliöljy): 3250, 1760, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1,25 (3H, d, J=7Hz), 1,50-2,37 (4H, m), 2,98 (3H, d, J=1Hz), 2,60-3,53 (5H, m), 3,95-4,59 (3H, m), 5,45 (1H, dq, J=1, 9Hz)

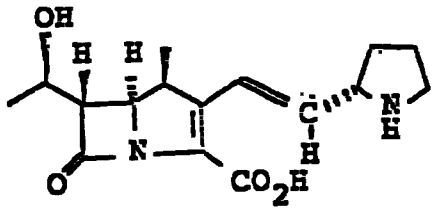
Esimerkki 4-2)



(5R,6S)-6-[(1R)-1-Hydroksietyyli]-3-[2-{(2S,4R)-4-hydroksipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa (1,75 g) saatiin saannon ollessa 89,6 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 4-1) lopputuotetta.
IR (nujoliöljy): 3250, 1760, 1590 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1,27 (3H, d, J=6Hz), 1,93 (3H, d, J=1Hz), 1,55-2,45 (2H, m), 2,65-3,70 (5H, m), 3,95-4,38 (2H, m), 4,38-4,99 (2H, m), 5,30-5,56 (1H, m)

Esimerkki 4-3)

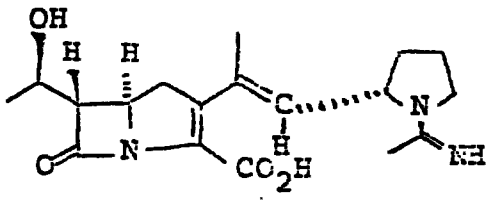


(4S,5R,6S) 6-[(1R)-1-Hydroksietyyli]-4-metyyli-7-okso 3[(E)-2{(2S)-pyrrolidin-2-yyli}etenyyli]-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa (380 mg) saatiin saannon ollessa 82.1 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 4-1) lopputuotetta.

IR (nujoliöljy): 3300, 1750 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1,00 (3H, d, J=7Hz), 1,15 (3H, d, J=6Hz), 1,50-2,40 (4H, m), 3,00-3,50 (4H, m), 3,90-4,25 (3H, m), 5,83 (1H, dd, J=8, 16Hz), 7,09 (1H, d, J=16Hz)

Esimerkki 5-1)



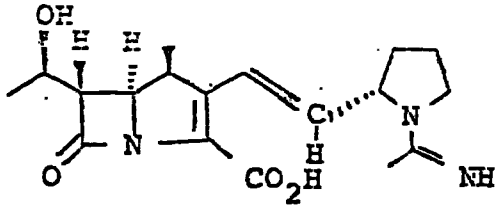
Liuoksen, jossa oli (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-3-[(E)-2-{(2S)-pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa (0,44 g) vedessä (30 ml), pH säädettiin 8,5:ksi lisäämällä 0°C:ssa kaliumkarbonaatin vesiliuosta, minkä jälkeen siihen lisättiin etyyliasetimidaattihydrokloridia (5.4 g) pieninä erinä, samalla kun pH pidettiin 8,5:ssä kaliumkarbonaatin vesiliuosta lisäämällä. Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia pitäen sen pH 8,5:ssä, minkä jälkeen se pestiin etyyliasetaatin ja tetrahydrofuraanin seoksella (9:1, v/v, 150 ml) suoritettiin kromatografia-ajo ei-ionisessa adsorptiohartsissa Diaion HP-20 (kauppanimi, valmistaja Mitsubishi Chemical Industries) (80 ml) eluoiden ensin vedellä (200 ml) ja sitten 5-%:isella isopropyylialkoholilla (200 ml). Haluttua lopputuotetta sisältävät fraktiot otettiin talteen ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin (5R,6S)-3-[(E)-2-{(2S)-1-asetimidoyylipyrro-

lidin-2-yyli}-1metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1atsabisyklo[3.2.0]hept 2-eeni 2-karboksyylihappoa (241 mg).

IR (nujoliöljy): 3200, 1760, 1670, 1590 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1.27 (3H, d, J=6Hz), 1,45-2,45 (10H, m), 2,60-3,80 (5H, m), 3,93-4,90 (3H, m), 5,23-5,60 (1H, m)

Esimerkki 5-2)



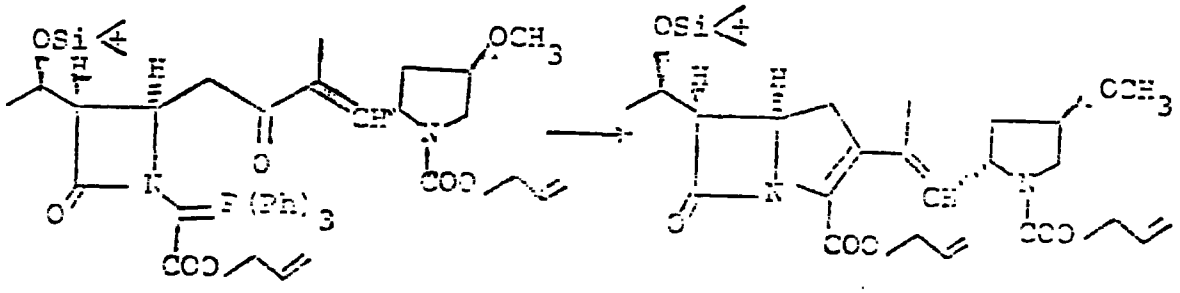
(4S,5R,6S)-3 [(E)-2-{(2S)-1-Asetimidoyylipyrrolidin-2-yyli}-etenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-4-metyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa (237 mg) saatiin saannon ollessa 83,6 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 5-1) lopputuotetta.

IR (nujoliöljy): 3300, 1740, 1590 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1,15 (3H, d, J=7Hz), 1,31 (3H, d, J=6Hz), 1,73-2,50 (4H, m), 2,26 (S) } 3H, 2,33 (s)

3,14-4,00 (5H, m), 4,00-4,41 (2H, m), 5,70-6,15 (1H, m), 6,75-7,50 (1H, m)

Esimerkki 6-1)



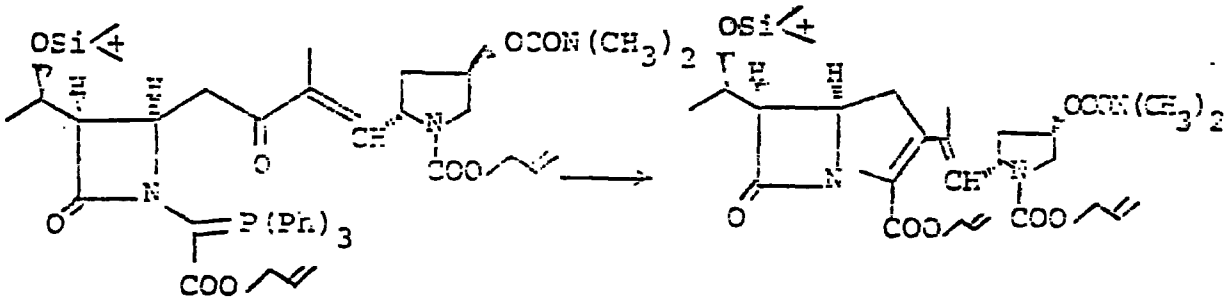
(Ph: fenyyli)

Allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-metoksipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 86,1 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 1-1) lopputuotetta.

IR (sellaisenaan): 1780, 1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,10 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1,25 (3H, d, J=6Hz), 1,88 (3H, d, J=1Hz), 1,55-2,45 (2H, m), 2,80-4,35 (8H, m), 3,31 (3H, s), 4,44-4,90 (5H, m), 5,00-5,58 (5H, m), 5,60-6,18 (2H, m)

Esimerkki 6-2)



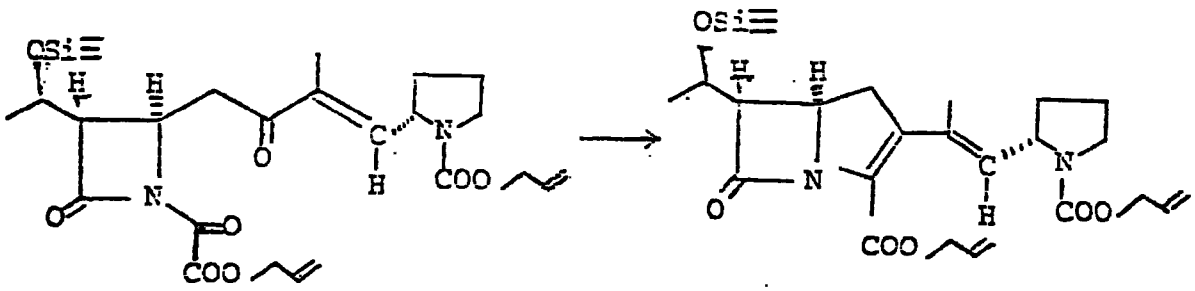
Allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-(dimetyylikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]

7-okso-latsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 56,3 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 1-1) lopputuotetta.

IR (CH_2Cl_2) : 1780, 1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,10 (6H, s), 0,90 (9H, s),
1,25 (3H, d, J=6Hz), 1,43-2,60 (2H, m),
1,91 (3H, d, J=1Hz), 2,89 (6H, s),
2,74-3,25 (3H, m), 3,44-3,90 (2H, m),
3,90-4,32 (2H, m), 4,45-4,86 (5H, m),
5,03-5,54 (6H, m), 5,60-6,18 (2H, m)

Esimerkki 7-1)

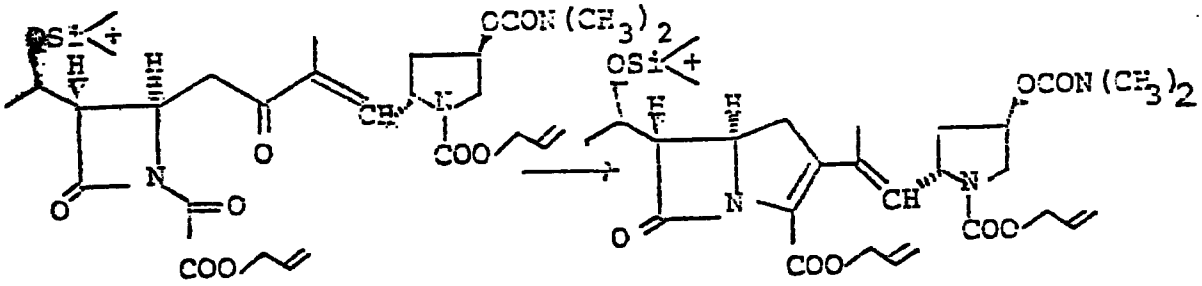


Liuokseen, jossa oli valmistuksessa 49 saatua allyyli-2-[(3S,4R)-4-[(E)-4-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-{(1R)-1-trimetyylisilyylioksietyyli}-2-oksoatsetidin-1-yyli]glyoksylaattia tolueenissa (39 ml). Lisättiin trietyylifosfiittia (43,78 ml). Saatua seosta kuumennettiin 70-80°C:ssa 2 tunnin ajan typpisuojakaasussa. Reaktioseokseen lisättiin tolueenia (350 ml) ja hydrokinonia (12,0 g) huoneen lämpötilassa. Reaktioseosta keitettiin palautusjäähdyttäen 9 tunnin ajan typpisuojakaasussa, minkä jälkeen se pestiin toisiaan seuraten kaliumkarbonaatin vesiliuoksella ja suolaliuoksella sekä kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poistamalla liuotin saatiin epäpuhdasta öljyä, joka oli allyyli-(5R,6S)-3-[(E)-2-{(2S)-1-allyylioksikarbonyyli-pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-

[(1R)-1-trimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia.

IR (CH_2Cl_2) : 1765, 1715, 1680 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,13 (9H, s), 1,26 (3H, d, J=6Hz), 1,5-2,3 (4H, m), 1,90 (3H, s), 2,6-3,2 (3H, m), 3,2-3,6 (2H, m), 3,6-4,3 (2H, m), 4,4-4,8 (5H, m), 5,0-5,5 (5H, m), 5,6-6,2 (2H, m)

Esimerkki 7-2)



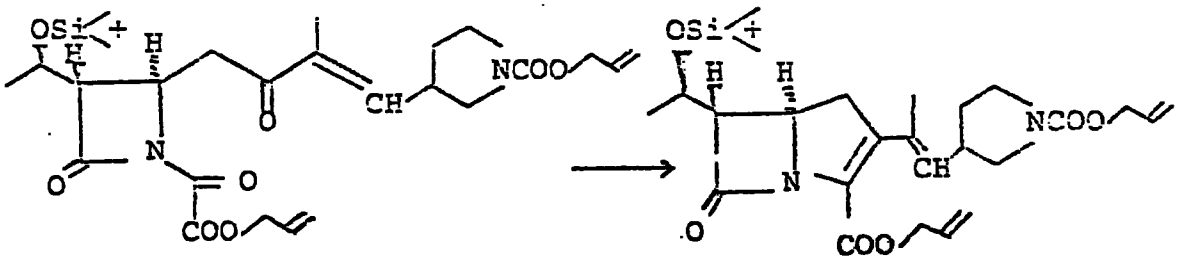
Liuokseen, jossa oli allyyli-2-[(3S,4R)-4-[4-{(2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-(dimetyylikarbamoyylioksi)-pyrrolidin-2-yyli}-3-metyyli-2-okso-3-butenyyli]-3-{(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli}-2-oksoatsetidin-1-yyli]glyoksylaattia (0.44 g) tolueenissa (15 ml), lisättiin trietyylifosfiittia (0.61 ml), minkä jälkeen saatua seosta kuumennettiin 90°C:ssa 15 tunnin ajan typpisuojakaasussa. Liuotin poistettiin tyhjössä haihduttamalla, minkä jälkeen saatuun jäännökseen lisättiin ksyleeniä (20 ml) ja hydrokinonia (20 mg), ja saatua seosta keitettiin palautusjäähdyttäen 10 tunnin ajan typpisuojakaasussa. Haihduttamalla liuotin pois saatiin jäännös, jolla suoritettiin kromatografia-ajo silikageelissä (50 ml) n-heksaani/etyyliasetaatilla (8:2 - 1:1, v/v) eluoiden, jolloin saatiin allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-

4-(dimetyylikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (0,26 g).

IR (CH_2Cl_2) : 1780, 1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,10 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,25 (3H, d, J=6Hz), 1,43-2,60 (2H, m), 1,91 (3H, d, J=1Hz), 2,89 (3H, s), 2,74-3,25 (3H, m), 3,44-3,90 (2H, m), 3,90-4,32 (2H, m), 4,45-4,85 (5H, m), 5,03-5,54 (6H, m), 5,60-6,18 (2H, m)

Esimerkki 7-3)

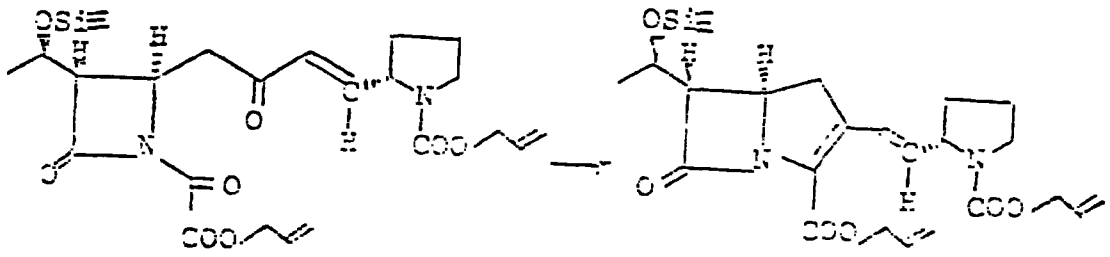


Allyyli-(5R,6S)-3 [2-{1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-3-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksi-etyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 53.0 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 7-1) lopputuotetta.

IR (sellaisenaan): 1780-1770, 1710-1695 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,80 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,21 (3H, d, J=6Hz), 1,80 (3H, s), 4,5-4,8 (4H, m), 5,1-5,5 (4H, m), 5,8-6,2 (2H, m)

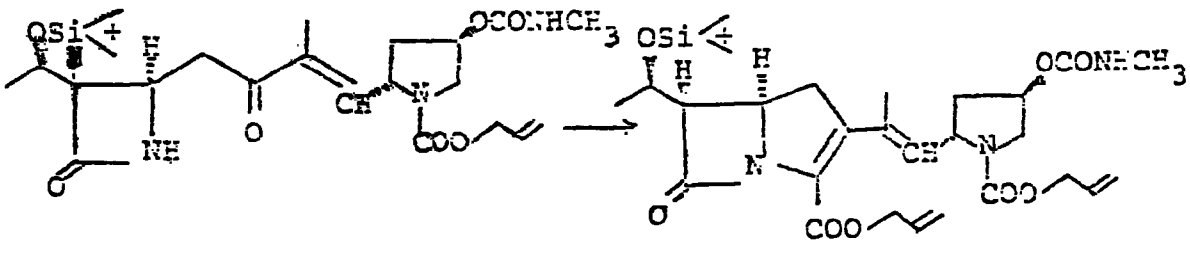
Esimerkki 7-4)



Allyyli-(5R,6S)-3-[(E) 2-{(2S)-1-allyylioksikarbonyyli-pyrrolidin-2 yyli}etenyyli]-6 [(1R)-1-trimetyylisilyylioksi-etyyli]7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2 eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 95,0 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 7-1) lopputuotetta.
IR (nujoliöljy): 1780, 1715-1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$,δ) : 0,14 (9H, s), 1,27 (3H, d, J=0,7Hz),
1,60-2,20 (4H, m), 2,84-3,17 (3H, m),
3,37-3,57 (2H, m), 3,92-4,26 (2H, m),
4,37-4,81 (5H, m), 5,06-5,53 (4H, m),
5,61-6,20 (3H, m), 7,11 (1H, d, J=14Hz)

Esimerkki 8-1)

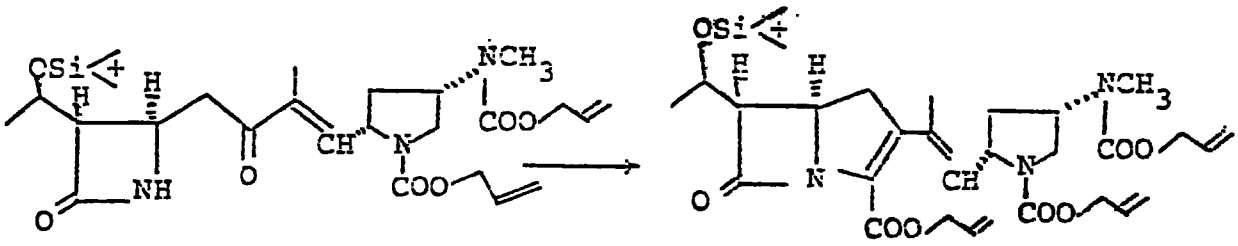


Allyyli-(5R,6S)-3-[2 {(2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-metyylikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-

[(1R)1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 90.4 % oleellisesti samalla tavalla kuin valmistuksen 46-1) sekä esimerkin 7-2) lopputuotetta.
IR (sellaisenaan): 1780, 1710 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,95 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,24 (3H, d, J=6Hz), 1.89 (3H, s), 1,60-2,47 (2H, m), 2,77-3,20 (3H, m), 3,51-3,74 (2H, m), 3,90-4,34 (2H, m), 4,40-4,88 (6H, m), 5,00-5,49 (6H, m), 5,65-6,19 (2H, m)

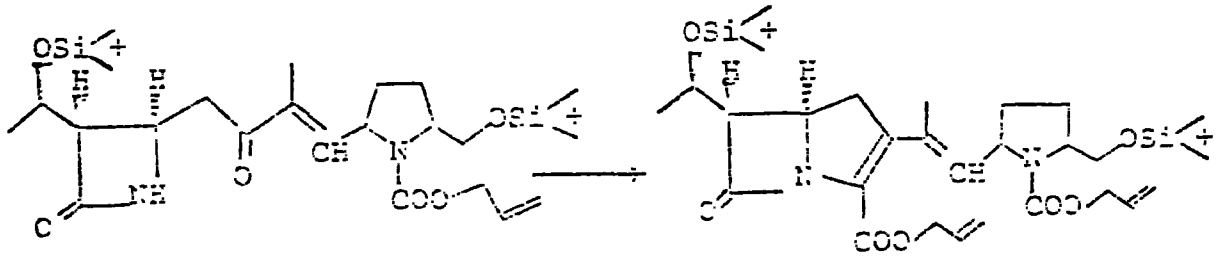
Esimerkki 8-2)



Allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4(N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 45.3 % oleellisesti samalla tavalla kuin valmistuksen 46-1) sekä esimerkin 7-2) lopputuotetta.
IR (sellaisenaan): 1780, 1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,10 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,23 (3H, d, J=6Hz), 1,87 (3H, d, J=1Hz), 1,60-2,50 (2H, m), 2,83 (3H, s), 2,75-4,30 (7H, m), 4,40-4,90 (8H, m), 5,03-5,50 (7H, m), 5,61-6,16 (3H, m)

Esimerkki 8-3)

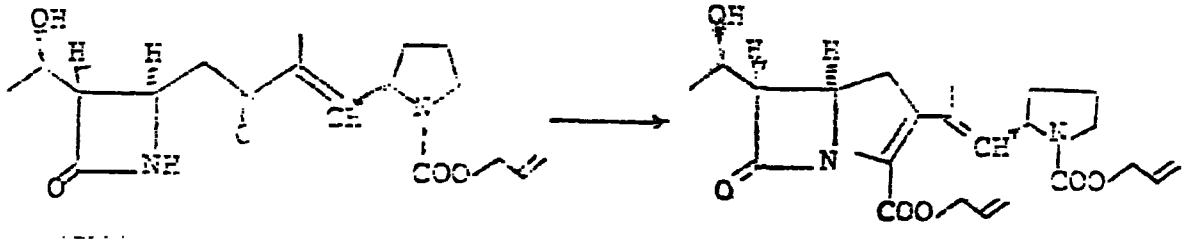


Allyyli-(5R,6S)-3 [2 (1-allyylioksikarbonyyli-5-(t-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 63.1 % oleellisesti samalla tavalla kuin valmistuksen 48-1) ja esimerkin 7-2) lopputuotetta.

IR ($CHCl_3$) : 1770, 1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,07 (12H, s), 0,90 (18H, s),
1,25 (3H, d, J=6Hz), 1,50-2,50 (4H, m),
1,85 (3H, s), 2,80-3,30 (3H, m), 3,40-4,35 (6H, m),
4,45-4,80 (4H, m), 4,98-5,50 (5H, m),
5,60-6,20 (2H, m)

Esimerkki 8-4)

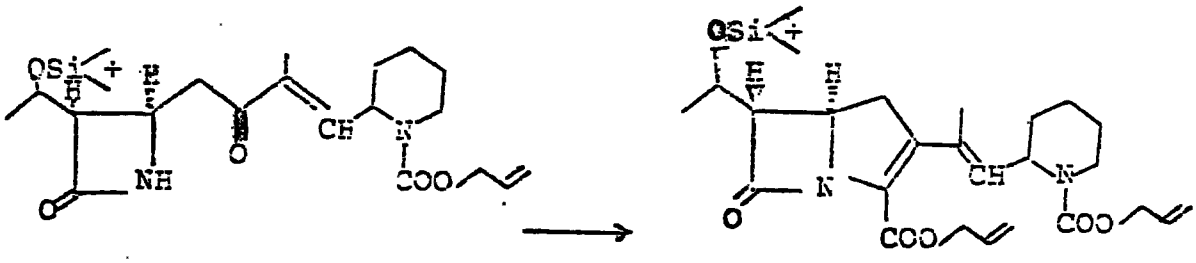


Allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(2R)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-

atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (2,56 g) saatiin oleellisesti samalla tavalla kuin valmistuksen 49 ja esimerkkien 71) ja 10-1) lopputuotteita.

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,32 (3H, d, J=7), 1,88 (3H, s), 1,6-2,3 (4H, m), 2,8-3,2 (3H, m), 3,3-3,6 (2H, m), 4,0-4,3 (2H, m), 4,4-4,8 (5H, m), 5,1-5,5 (5H, m), 5,7-6,2 (2H, m)

Esimerkki 8-5)

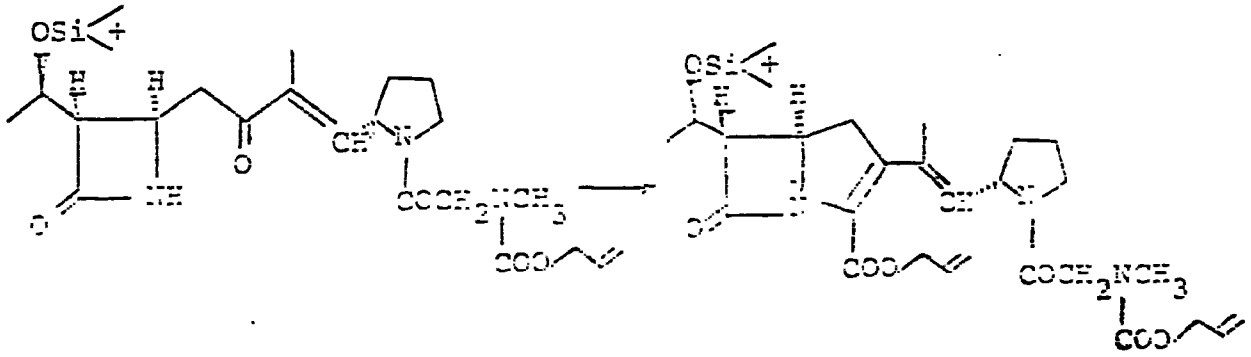


Allyyli-(5R,6S)-3-[2-(1-allyylioksikarbonyylipiperidin-2-yyli)-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 58,6 % oleellisesti samalla tavalla kuin valmistuksen 48-1) ja esimerkin 7-2) lopputuotetta.

IR ($CHCl_3$) : 1770, 1720, 1680 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,12 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,28 (3H, d, J=7Hz), 1,5-2,0 (6H, m), 1,88 (3H, br, s), 2,7-3,2 (3H, m), 3,9-4,3 (4H, m), 4,5-4,7 (4H, m), 5,0-5,5 (5H, m), 5,7-6,1 (3H, m)

Esimerkki 8-6)

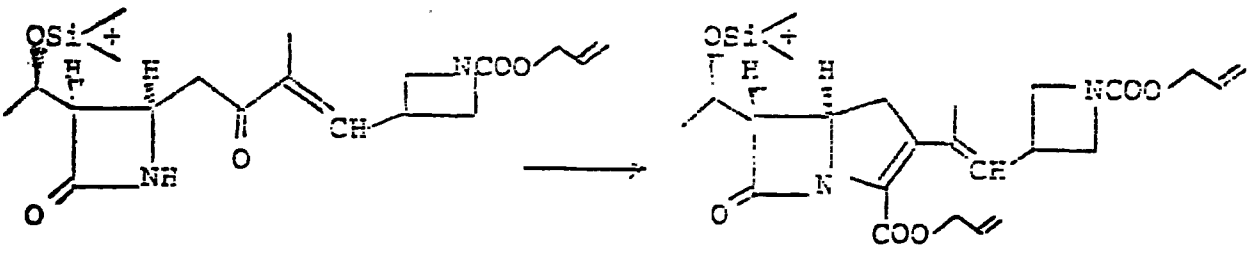


Allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(2S)-1-(N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyliaminoasetyyli)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (3,46 g) saatiin valmistuksen 45-8) lopputuotteesta oleellisesti samalla tavalla kuin valmistuksen 48-1) ja esimerkin 7-2) lopputuotetta.

IR ($CHCl_3$) : 1775, 1700, 1650 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,08 (6H, s), 0,88 (9H, s),
1,88 (3H, lev. s), 3,00 (3H, s), 2,8-3,1 (3H, m),
3,4-3,7 (2H, m), 3,9-4,3 (4H, m), 4,5-4,8 (5H, m),
5,0-5,5 (5H, m), 5,6-6,1 (2H, m)

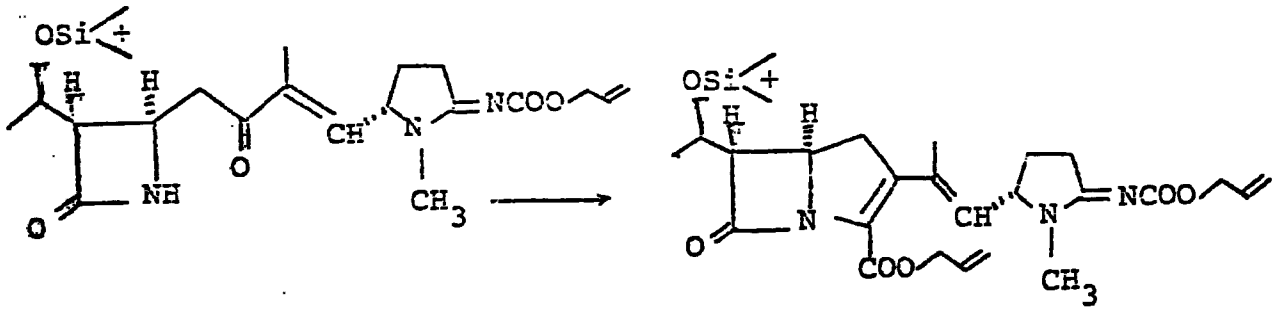
Esimerkki 8-7)



Allyyli-(5R,6S)-3-[2-(1-allyylioksikarbonyyliatsetidin-3-yyli)-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 71,5 % oleellisesti samalla tavalla kuin valmistuksen 48-1) ja esimerkin 7-2) lopputuotetta.
IR (nujoliöljy): 1775, 1720, 1705, 1685 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,08 (6H, s), 0,88 (9H, s),
1,22 (6H, d, J=6Hz), 1,74 (3H, d, J=1Hz),
2,83-3,18 (3H, m), 3,31-3,86 (3H, m),
3,96-4,35 (4H, m), 4,45-4,77 (4H, m),
5,08-5,48 (4H, m), 5,60-6,18 (3H, m)

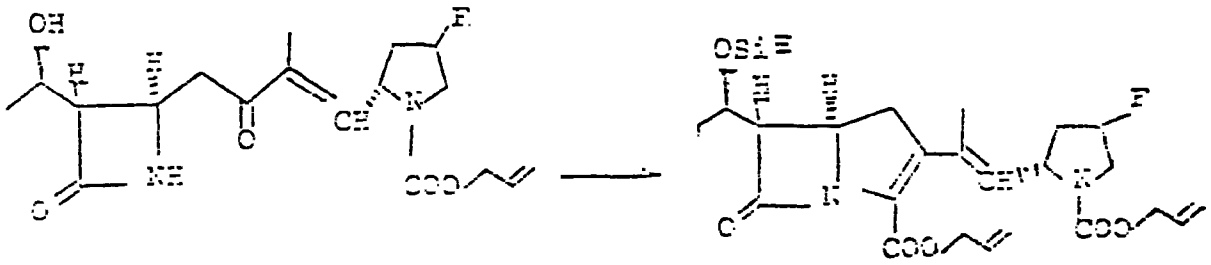
Esimerkki 8-8)



Allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(2S)-5-allyylioksikarbonyyli-imino-1-metyylipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 90,3 % oleellisesti samalla tavalla kuin valmistuksen 48-1)ja esimerkin 7-2) lopputuotetta.

IR (CH_2Cl_2) : 1775, 1720, 1675 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,08 (6H, s), 0,89 (9H, s),
1,81 (3H, d, J=1Hz), 2,81 (3H, s), 2,8-3,2
(3H, m), 4,4-4,7 (4H, m), 5,0-5,4 (4H, m),
5.6-6,2 (2H, m)

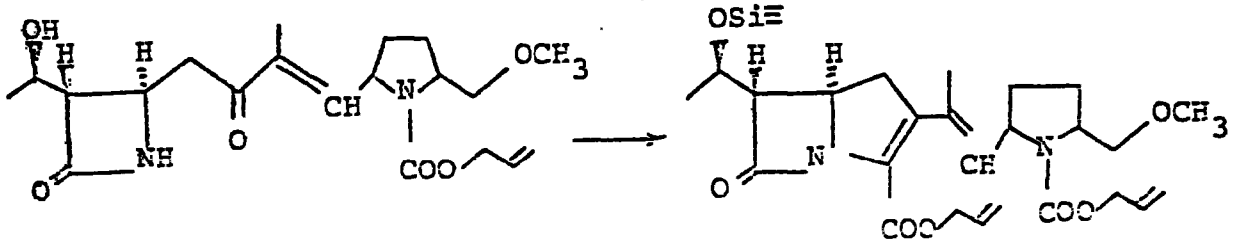
Esimerkki 9-1)



Allyyli-(5R,6S)-3-[2-((2S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-fluoropyrrolidin-2-yyli)-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-trimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin kvantitatiivisena saantona oleellisesti samalla tavalla kuin valmistuksen 49 ja esimerkin 7-1) lopputuotetta.

IR ($CHCl_3$) : 1770, 1690 cm^{-1}

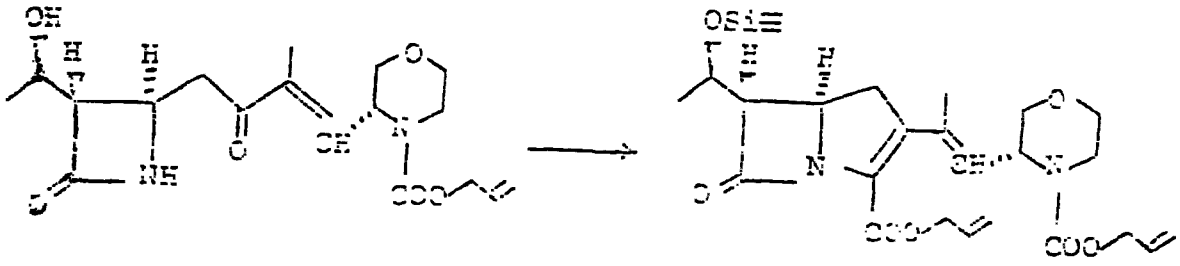
Esimerkki 9-2)



Allyyli-(5R,6S)-3-[2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-metoksimetyylipyrrolidin-2-yyli)-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-trimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin kvantitatiivisena saantona oleellisesti samalla tavalla kuin valmistuksen 49 ja esimerkin 7-1) lopputuotetta.

IR (nujoli-öljy) : 3420. 1760, 1690 cm-¹

Esimerkki 9-3)

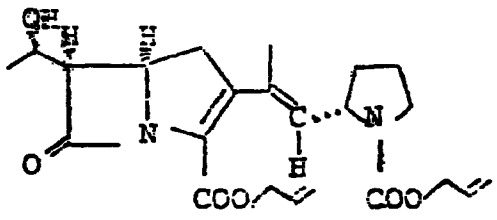


Allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(3R)-4-allyylioksikarbonyylimorfolin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-trimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 62,6 % oleellisesti samalla tavalla kuin valmistuksen 49 ja esimerkin 7-1) lopputuotetta.

IR ($CHCl_3$) : 1770, 1710, 1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 0,06 (9H, s), 1,18 (3H, d, J=6Hz), 1,80 (3H, d, J=1Hz), 2,7-4,2 (11H, m), 4,3-4,8 (5H, m), 4,8-5,4 (4H, m), 5,5-6,1 (3H, m)

Esimerkki 10-1)

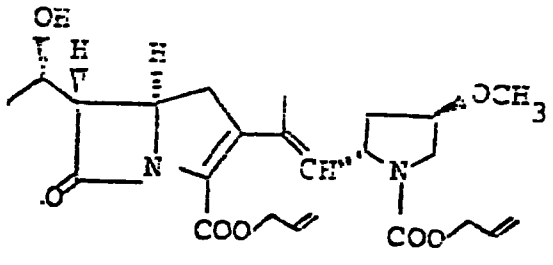


Liuokseen, jossa oli esimerkissä 7-1) saatua allyyli (5R,6S)3-[(E)-2-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}-1-

metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-trimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-latsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia etyyliasetaatissa (73 ml), lisättiin 0°C:ssa etikkahappoa (12.5 ml) ja tetrabutyyli ammoniumfluoridin 1 M liuosta tetrahydrofuraanissa (51.1 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 0°C:ssa 30 minuuttia, minkä jälkeen se lietettiin etyyliasetaatin (300 ml) ja veden (175 ml) seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin toisiaan seuraten vedellä, suolaliuoksella, natriumbikarbonaatin vesiliuoksella sekä suolaliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin sitten kuiviin. Jäännöksellä suoritettiin kromatografia ajo silikageelissä (315 ml) n-heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella (9:1 - 2:5, v/v) eluoiden , jolloin saatiin allyyli-(5R,6S)-3-[(E)-2-{(2S)-1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-latsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (20,40 g).

IR (CH_2Cl_2) : 3600, 1780, 1690 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,32 (3H, d, J=7Hz), 1,5-2,3 (4H, m), 1,86 (3H, bav.s), 2,8-3,2 (3H, m), 3,2-3,6 (2H, m), 3,8-4,3 (2H, m), 4,3-4,8 (5H, m) 5,0-5,5 (5H, m), 5,6-6,2 (2H, m)

Esimerkki 10-2)

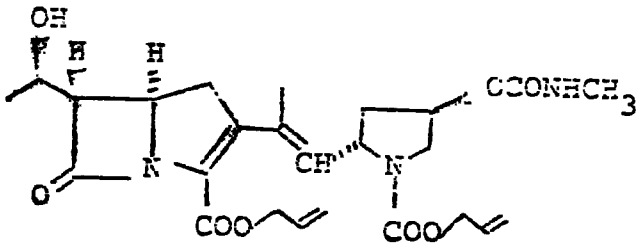


Allyyli (5R.6S)-3-[2-{(2S.4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-

metoksipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 67,6 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 3-1) lopputuotetta.

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,32 (3H, d, J=6Hz), 1,88 (3H, d, J=1Hz), 1,55-2,43 (3H, m), 2,85-4,30 (9H, m), 3,32 (3H, s), 4,45-4,90 (5H, m), 5,04-5,60 (5H, m), 5,60-6,19 (2H, m)

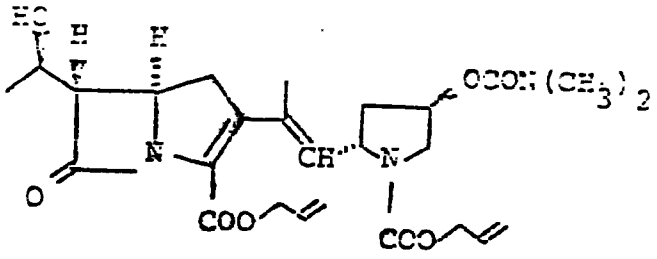
Esimerkki 10-3)



Allyyli-(5R,6S) 3-[2-{(2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-(metyylikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 50,5 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 3-1) lopputuotetta.

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,32 (3H, d, J=6Hz), 1,87 (3H, d, J=1Hz), 1,60-2,50 (3H, m), 2,76-3,28 (6H, m), 3,38-3,86 (2H, m), 3,92-4,30 (2H, m), 4,37-4,92 (6H, m), 4,95-5,47 (6H, m), 5,61-6,42 (2H, m)

Esimerkki 10-4)

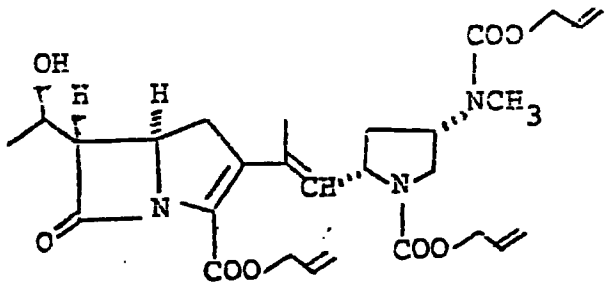


Allyyli (5R,6S)-3-[2 ((2S,4R)-1-allyylioksikarbonyyli-4-(dimetyylikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 75,6 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 3-1) lopputuotetta.

IR (CH_2Cl_2) : 3370, 1740, 1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,34 (3H, d, J=6Hz), 1,90 (3H, d, J=1Hz), 1,60-2,65 (3H, m), 2,90 (6H, s), 2,85-3,24 (3H, m), 3,42-3,85 (2H, m), 3,90-4,35 (2H, m), 4,43-4,86 (5H, m), 5,00-5,49 (6H, m), 5,58-6,20 (2H, m)

Esimerkki 10-5)

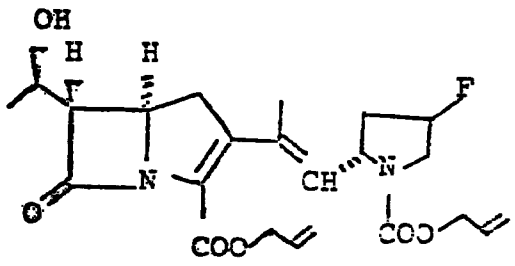


Allyyli-(5R,6S)-3-[2-((2S,4S)-1 allyylioksikarbonyyli-4(N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)pyrrolidin-2-yyli)-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 55.0 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 3-1 lopputuotetta.

IR (CH_2Cl_2) : 1770, 1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,33 (3H, d, J=6Hz), 1,87 (3H, d, J=1Hz), 1.60-2.48 (3H, m), 2,85 (3H, s), 2,75-3,40 (4H, m), 3,55-4,33 (3H, m), 4,36-4,92 (8H, m), 4,98-5,56 (7H, m), 5,60-6,19 (3H, m)

Esimerkki 10-6)



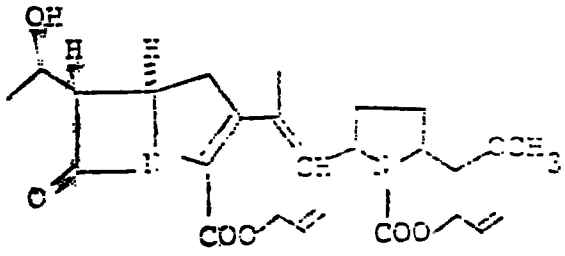
Allyyli-(5R,6S)-3-[2-((2S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-fluoropyrrolidin-2 yyli)-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 57,2 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 3-1) lopputuotetta.

IR ($CHCl_3$) : 3430, 1770, 1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,30 (3H, d, J=7Hz), 1,90 (3H, s), 1,60-2,30 (2H, m), 2,70-3,22 (3H, m), 3,30-6,20 (14H, m), 4,58 (2H, d, J=5Hz), 4,70 (2H, d, J=5Hz),

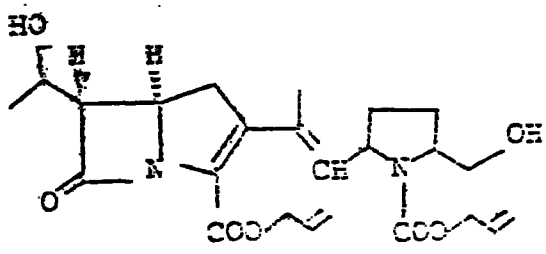
19 FNMR ($CDCl_3$, CF_3CO_2H) : -91,9 ppm (m)

Esimerkki 10-7)



Allyyli-(5R,6S)-3-[2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-metoksimetyylipyrrolidin-2-yyli)-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 60,8 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 3-1) lopputuotetta.
IR (nujoli-öljy) : 3400, 1770, 1720, 1690 cm^{-1}

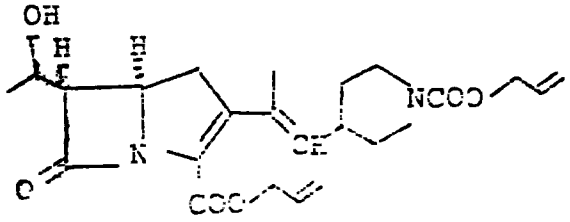
Esimerkki 10-8)



Allyyli-(5R,6S)-3-[2-(1-allyylioksikarbonyyli-5-hydroksimetyylipyrrolidin-2-yyli)-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 50,2 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 3-1) lopputuotetta.

IR ($CHCl_3$) : 3400, 1775, 1720, 1670 cm^{-1}

Esimerkki 10-9)

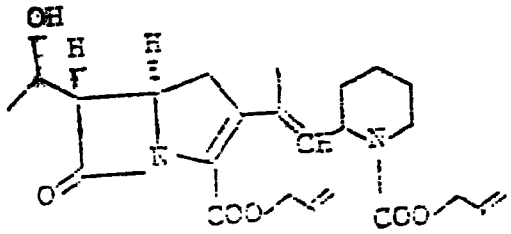


Allyyli-(5R,6S) 3-[2-(1-allyylioksikarbonyylipyrrolidin-3-yyli)-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 68,2 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 3-1) lopputuotetta.

IR (sellaisenaan): 3450-3250, 1780-1765, 1710-1675 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,31 (3H, d, J=6Hz), 1,83 (3H, s)

Esimerkki 10-10)

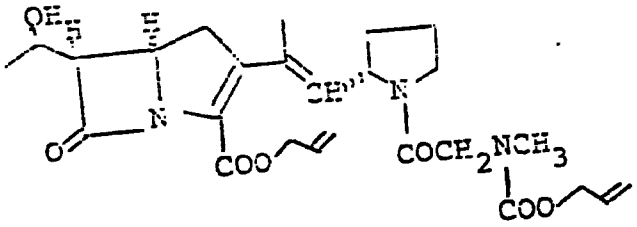


Allyyli-(5R,6S)-3-[2-(1-allyylioksikarbonyylipiperidin-2-yyli)-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 37,6 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 3-1) lopputuotetta.

IR ($CHCl_3$) : 3400, 1770, 1720, 1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,35 (3H, d, J=6Hz), 1,5-2,1 (6H, m), 1,88 (3H, lev.s), 2,7-3,3 (3H, m), 3,9-4,3 (4H, m), 4,5-4,8 (4H, m), 5,0-5,5 (5H, m), 5,7-6,2 (3H, m)

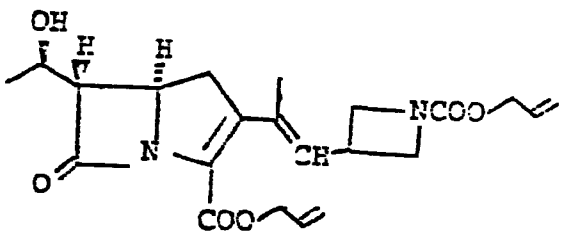
Esimerkki 10-11)



Allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(2S)-1-(N allyylioksikarbonyyli-N-metyyliaminoasetyyli)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 33,2 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 3-1) lopputuotetta.

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,34 (3H, d, J=7Hz), 1,90 (3H, lev.s), 3,01 (3H, s), 2,8-3,2 (3H, m), 3,3-3,7 (2H, m), 3.9-4.3 (4H, m), 4,5-4,8 (5H, m), 5,1-5,5 (5H, m), 5,8-6,1 (2H, m)

Esimerkki 10-12)

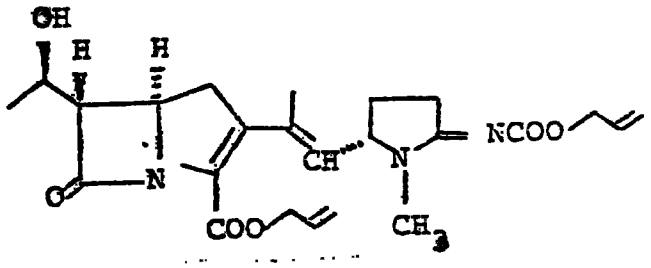


Allyyli-(5R,6S)-3-[2-(1-allyylioksikarbonyyliatsetidin-3-yyli)-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 43,0 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 3-1) lopputuotetta.

IR (nujoliöljy): 1765, 1700 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,33 (3H, d, J=7Hz), 1,74 (3H, s),
2,86-3,23 (2H, m), 3,20-3,85 (3H, m),
3,95-4,37 (5H, m), 4,42-4,80 (4H, m),
5,06-5,40 (4H, m), 5,62-6,18 (3H, m)

Esimerkki 10-13)

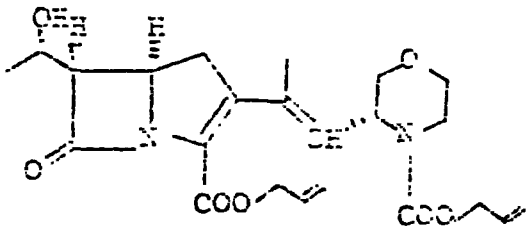


Allyyli-(5R,6S)-3-[2-((2S)-5-allyylioksikarbonyyli-imino-1-metyylipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 26,8 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 3-1) lopputuotetta.

IR (CH_2Cl_2) : 1800, 1730, 1680 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,35 (3H, d, J=6Hz), 2,92 (3H, d, J=1Hz), 2,97 (3H, s), 2,8-3,4 (5H, m), 4,0-4,8 (7H, m), 5,1-5,6 (5H, m), 5,7-6,2 (2H, m)

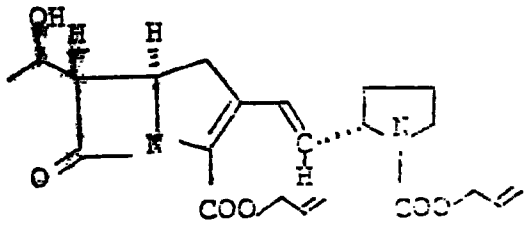
Esimerkki 10-14)



Allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(3R)-4-allyylioksikarbonyylimorfolin-3-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 90,8 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 3-1) lopputuotetta.

IR ($CHCl_3$) : 3400, 1770, 1720, 1690 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,33 (3H, d, J=6Hz), 1,90 (3H, d, J=1Hz), 2,30 (1H, lev.s), 2,8-4,4 (11H, m), 4,4-4,9 (5H, m), 5,0-5,5 (4H, m), 5,6-6,2 (3H, m)

Esimerkki 10-15)



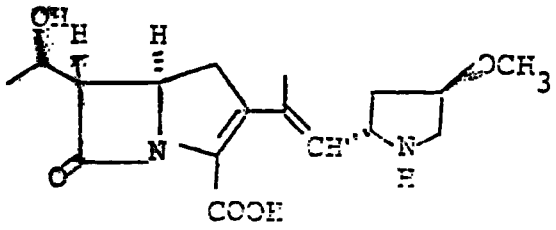
Allyyli-(5R,6S)-3-[(E)-2-{(2S)-1-allyylioksikarbonyyli-pyrrolidin-2-yyli}etenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 73,0 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 3-1)

lopputuotetta.

IR (nujoliöljy): 3350-3100, 1790-1665, 1745 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,35 (3H, d, J=7Hz), 1,70-2,27 (5H, m), 2,92-3,21 (3H, m), 3.37-3.60 (2H, m), 3,97-4,35 (2H, m), 4,35-4,83 (5H, m), 5,00-5,54 (4H, m), 5,61-6,23 (3H, m), 7,11 (1H, d, J=14Hz)

Esimerkki 11-1)

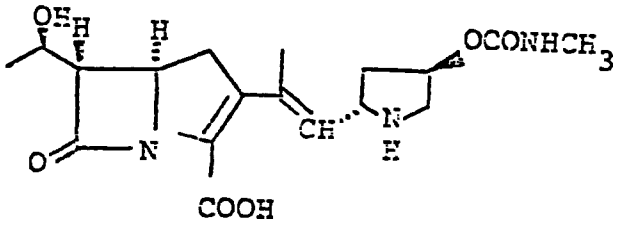


(5R,6S)-6-[(1R)-1-Hydroksietyyli]-3-[2-{(2S,4R)-4-metoksipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa saatiin saannon ollessa 67,1 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 4-1) lopputuotetta.

IR (nujoliöljy): 3300, 1760 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1,27 (3H, d, J=6Hz), 1,90 (3H, d, J=1Hz), 1,63-2,64 (2H, m), 2,64-3,65 (5H, m), 3,35 (3H, s), 3,92-4,80 (4H, m), 5,42 (1H, dq, J=1,8Hz)

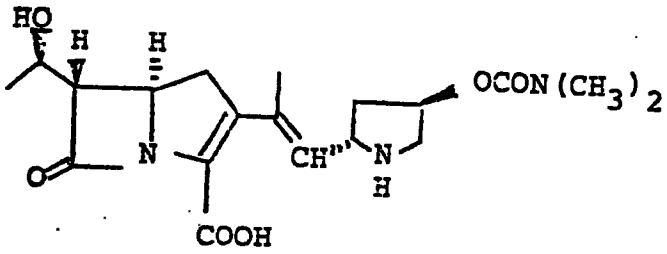
Esimerkki 11-2)



(5R.6S)-6-[(1R)-1-Hydroksietyyli]-3-[2-{(2S,4R)-4 (metyylikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa saatiin saannon ollessa 81,7 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 4-1) lopputuotetta.
IR (nujoliöljy): 3350, 1760, 1710 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1,28 (3H, d, J=6Hz), 1,95 (3H, d, J=1Hz), 2.72 (3H, s), 1,60-3,25 (4H, m), 3,25-3,92 (3H, m), 4,00-4,45 (2H, m), 4,45-5,05 (1H, m), 5,20-5,70 (2H, m)

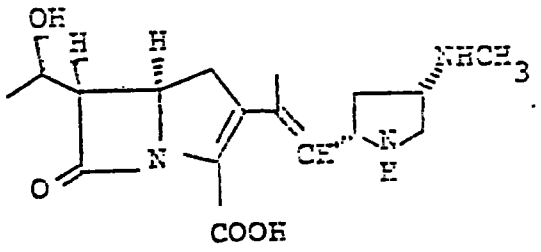
Esimerkki 11-3)



(5R.6S)-3-[2-{(2S,4R)-4-(Dimetyylikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa saatiin saannon ollessa 66,4 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 41) lopputuotetta.
IR (nujoliöljy): 3350, 1760, 1690 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1,28 (3H, d, J=6Hz), 1,94 (3H, d, J=1Hz), 1,80-2,65 (2H, m), 2,65-3,87 (5H, m), 2,92 (6H, s), 3,96-5,10 (3H, m), 5,19-6,59 (2H, m)

Esimerkki 11-4)

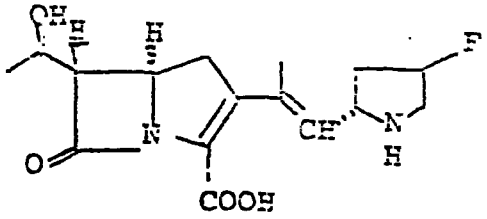


Liuokseen, jossa oli allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-(N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (0,495 g) tetrahydrofuraanin (5 ml) ja etanolin (2,5 ml) seoksessa, lisättiin toisiaan seuraten trifenyylifosfiinia (96 mg), 5,5-dimetyyli-1,3-sykloheksadionia (dimedonia) (0,38 g), etikkahappoa (54,7 ul) sekä tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0):aa (85 mg). Sekoittamalla ympäristön lämpötilassa tunnin ajan saatiin sakka, joka otettiin suodattamalla talteen ja pestiin sitten etyyliasetaatilla sekä liuotettiin veteen (70 ml). Liuosta pestiin etyyliasetaatilla (3 x 30 ml), minkä jälkeen se haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Saadulla jäännöksellä suoritettiin kromatografiaajo ei ionisessa adsorptiohartsissa Diaion HP-20 (kauppanimi, valmistaja Mitsubishi Chemical Industries) (70 ml) eluoiden isopropyylialkoholin vesiliuoksella (3% - 20%). Haluttua lopputuotetta sisältävät fraktiot otettiin talteen ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin (5R,6S)-6-[(1R) hydroksietyyli]-3-[2-{(2S,4S)-4-(metyyliamino)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa (135 mg).

IR (nujoliöljy): 3350, 1760, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 2,25 (3H, d, J=6Hz), 1,60-2,53 (2H, m),
1,90 (3H, d, J=1Hz), 2,55-4,85 (9H, m),
2,75 (3H, s), 5,44 (1H, dq, J=1,8Hz)

Esimerkki 11-5)



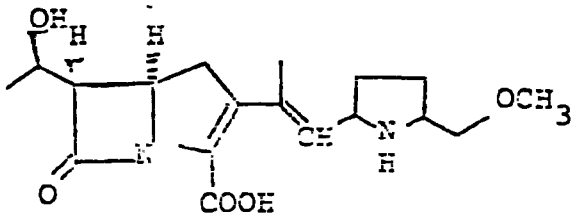
Liuokseen, jossa oli (5R,6S)-3-[2-{(2S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-fluoropyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (1,7 g), morfoliinia (694 ul) ja trifenyylifosfiinia (199 mg) tetrahydrofuraanissa (30 ml) ja etanolissa (10 ml), lisättiin huoneen lämpötilassa tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0):aa (263 mg). Reaktioseosta sekoitettiin tunnin ajan, minkä jälkeen sakka suodatettiin eroon ja pestiin sitten toisiaan seuraten diklooorimetaanilla (3 kertaan) ja asetonilla (2 kertaan), ja kuivattiin sitten alipaineessa, jolloin saatiin (5R,6S)-3-[2-{(2S)-4-fluoropyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa (248 mg).

IR (nujoliöljy): 3400, 1760, 1590 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1.23 (3H, d, J=7Hz), 1.85 (3H, s),
1,60-2,55 (2H, m), 2,55-5,30 (8H, m),
2,95 (2H, t, J=6Hz), 3,37 (1H, dd, J=6Hz, 3Hz),
5,30-5,90 (2H, m)

19F NMR (D_2O, CF_3CO_2H) : -91,5 ppm (m)

Esimerkki 11-6)



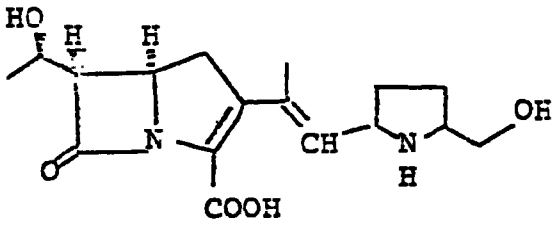
(5R,6S)-6-[(1R)-1-Hydroksietyyli]-3-[2-(5-metoksimetyyli-pyrrolidin-2-yyli)-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa saatiin saannon ollessa 18,6 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 4-1) lopputuotetta.

IR (nujoliöljy). 3320, 1760, 1630, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1,27 (3H, d, J=7Hz), 1,40-2,50 (4H, m), 1,90 (3H, s), 2,75-3,20 (2H, m), 3,20-5,00 (10H, m), 3,40 (3H, s), 5,43 (1H, d, J=9Hz)

FAB-MASSA: $(M+H)^+$ m/z = 351

Esimerkki 11-7)

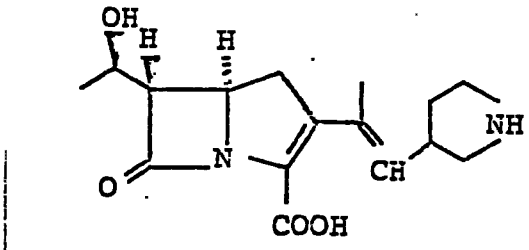


(5R,6S)-3-[2-(5-Hydroksimetyylipyrrolidin-2-yyli)-1-metyylietenyyli]-6-{(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa saatiin saannon ollessa 66,4 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 4-1) lopputuotetta.

IR (nujoliöljy): 3300, 1760, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1.26 (3H, d, J=7Hz), 1.90 (3H, s),
1.60-2.45 (4H, m), 2.50-3.30 (2H, m),
3.40 (1H, dd, J=3 and 6Hz), 3.55-4.80 (6H, m),
5.45 (1H, d, J=9Hz)
FAB MS : m/z 337 $(M+H)^+$

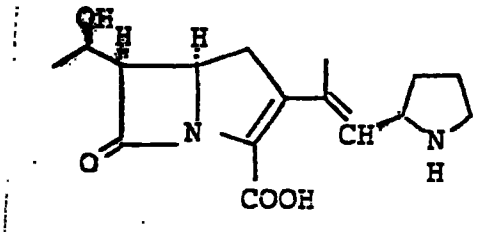
Esimerkki 11-8)



(5R,6S)-6-[(1R)-1-Hydroksietyyli]-7-okso-3-[2-(pyrrolidin-3-yyli)-1-metyylietenyyli]-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa saatiin saannon ollessa 97,3 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 4-1) lopputuotetta.
sp.: 190°C (haj.)

IR (KBr) : 1755-1735, 1590-1560 cm^{-1}
NMR (D_2O, δ) : 1.28 (3H, d, J=6Hz), 1.85 (3H, s),
5.36 (1H, d, J=8Hz)
FABMS : 307 (M^+)

Esimerkki 11-9)



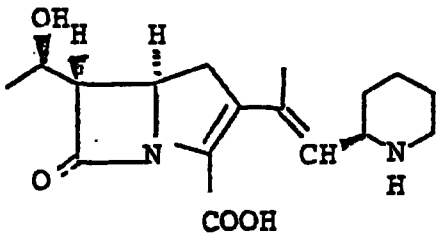
(5R,6S)-6-[(1R)-1-Hydroksietyyli]-7-okso-3-[2-{(2R)-pyrrolidin-

2-yyli)-1-metyylietenyyli]-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa saatiin saannon ollessa 73,0 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 4-1) lopputuotetta.

IR ($CHCl_3$) : 3600, 1760, 1580 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,23 (3H, d, J=7Hz), 1,88 (3H, s), 2,8-3,1 (2H, m), 3,2-3,5 (3H, m), 4,0-4,5 (3H, m) 5,42 (1H, lev. d, J=9Hz)

Esimerkki 11-10)

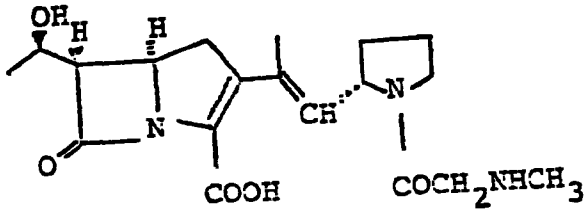


(5R,6S)-6-[(1R)-1-Hydroksietyyli]-7-okso-3-[2-(piperidin-2 yyli)-1-metyylietenyyli]-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa saatiin saannon ollessa 47,2 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 4-1) lopputuotetta.

IR (nujoliöljy): 3350, 1750, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1,27 (3H, d, J=6Hz), 1,89 (3H, lev. s), 1,5-2,0 (4H, m), 2,8-3,5 (5H, m), 3,9-4,4 (3H, m), 5,32 (1H, lev. d, J=9Hz)

Esimerkki 11-11)

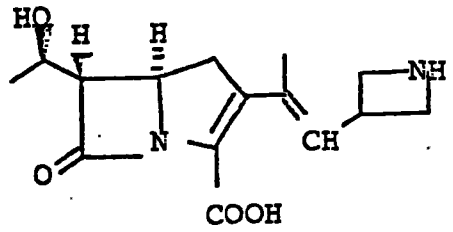


(5R,6S)-3-[2-{(2S)-1-(N-Metyyliaminoasetyyli)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa saatiin saannon ollessa 49,1 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 4-1) lopputuotetta.

IR ($CHCl_3$) : 3450, 1770, 1650 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,30 (3H, d, J=6Hz), 1,90 (3H, s), 2,80 (3H, s), 1.7-2.3 (4H, m), 2,7-3,2 (3H, m), 3,3-4,8 (5H, m), 5,3-5,7 (1H, m)

Esimerkki 11-12)

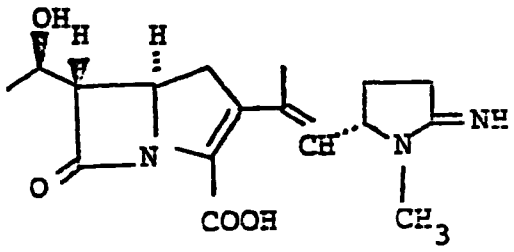


(5R,6S)-3-[2-(Atsetidin-3-yyli)-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa saatiin saannon ollessa 64,6 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 4-1) lopputuotetta.

IR (nujoliöljy): 1750, 1615 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1,05-1,37 (6H, m), 1,45-1,88 (3H, m), 2,22-2,70 (1H, m), 2,78-3,15 (1H, m), 3,48-4,50 (5H, m), 5,45-5,85 (1H, m)

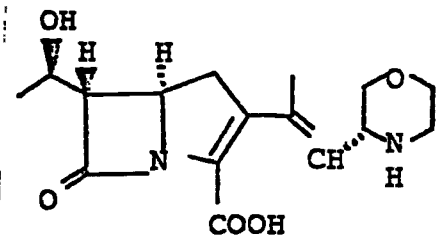
Esimerkki 11-13)



(5R,6S)-6-[(1R)-1-Hydroksietyyli]-3-[2-{(2S)-5-imino-1-metyylipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa saatiin saannon ollessa 60,4 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 4-1) lopputuotetta.
IR (nujoliöljy): 1750 cm^{-1}

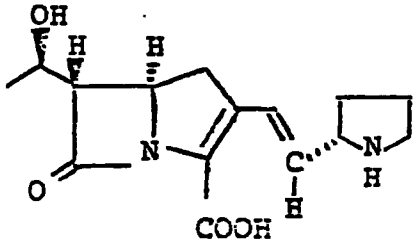
NMR (D_2O, δ) : 1,28 (3H, d, J=6Hz), 1,92 (3H, s), 2,7-3,7 (3H, m), 2,91 (3H, s).
MS : 334 (M^+ +1)

Esimerkki 11-14)



(5R,6S) 6-[(1R)-1-Hydroksietyyli]-3-[2-{(3R)-morfolin-3-yyli}-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa saatiin saannon ollessa 50,0 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 4-1) lopputuotetta.
NMR (D_2O, δ) : 1,27 (3H, d, J=6Hz), 1,93 (3H, d, J=1Hz), 2,3-4,4 (12H, m), 5,25 (1H, dd, J=7Hz, 1Hz)

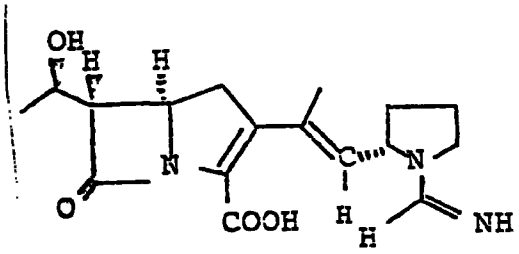
Esimerkki 11-15)



(5R,6S)-6-[(1R)-1-Hydroksietyyli]-7-okso-3-[(E)-2-{(2S)-pyrrolidin-2-yyli}etenyyli]-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa saatiin saannon ollessa 69,0 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 4-1) lopputuotetta.
IR (nujoliöljy): 3350-3100, 1760-1740 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1,23 (3H, d, J=7Hz), 1,60-2,40 (5H, m), 2,83-4.40 (8H, m), 5,56-6,20 (2H, m), 7,28 (1H, d, J=17Hz)

Esimerkki 12

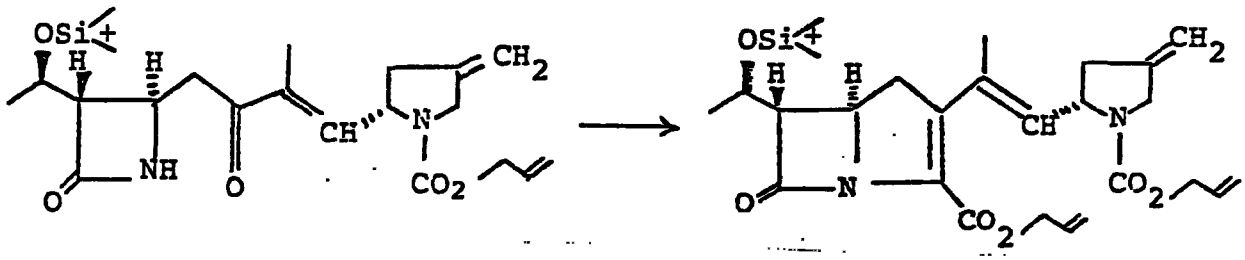


Liuoksen, jossa oli (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-3-[(E)-2-{(2S)-pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa (0,48 g) vedessä (30 ml), pH säädettiin 8,5:ksi lisäämällä 0°C:ssa kaliumkarbonaatin vesiliuosta, minkä jälkeen lisättiin pieninä erinä bentsyyliformimidaatti-hydrokloridia (2,7 g), samalla kun pH pidettiin 8,5:ssä lisäämällä kaliumkarbonaatin vesiliuosta. Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia mainitussa pH:ssa, minkä jälkeen se pestiin etyyliasetaatilla ja haihdutettiin sitten tyhjössä kuiviin. Saadulla jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo ei-ionisessa adsorptiohartsissa Diaion HP-20 (50 ml) eluoiden toisiaan seuraten vedellä ja 3-%:isella asetonin vesiliuoksella. Haluttua lopputuotetta sisältävät fraktiot otettiin talteen, yhdistettiin keskenään sekä kylmäkuivattiin, jolloin saatiin (5R,6S)-3-[(E)-2-{(2S)-1-formimidoyylipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-

hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa (170 mg).
IR (nujoliöljy): 1750 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1,19 (3H, d, J=6Hz), 1,5-2,5 (7H, m), 5,2-5,5 (1H, m), 7,63 (1H, lev.s)

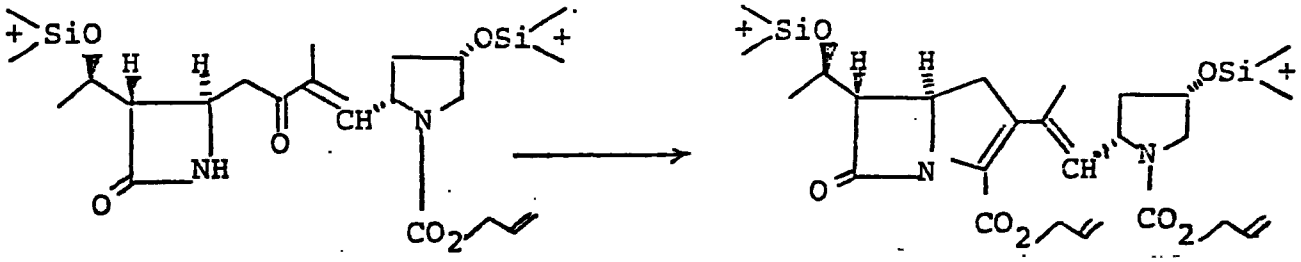
Esimerkki 13-1)



Allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(2S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-metyleenipyrrolidin-2-yyli]-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 51,7 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 8-1) lopputuotetta.

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,07 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,24 (3H, d, J=6Hz), 1,92 (3H, lev.s), 2,25-2,34 (1H, m), 2,72-3,11 (4H, m), 3,93-4,22 (4H, m), 4,55-4,85 (5H, m), 4,98-5,13 (2H, m), 5,15-5,44 (5H, m), 5,84-6,10 (2H, m)

Esimerkki 13-2)

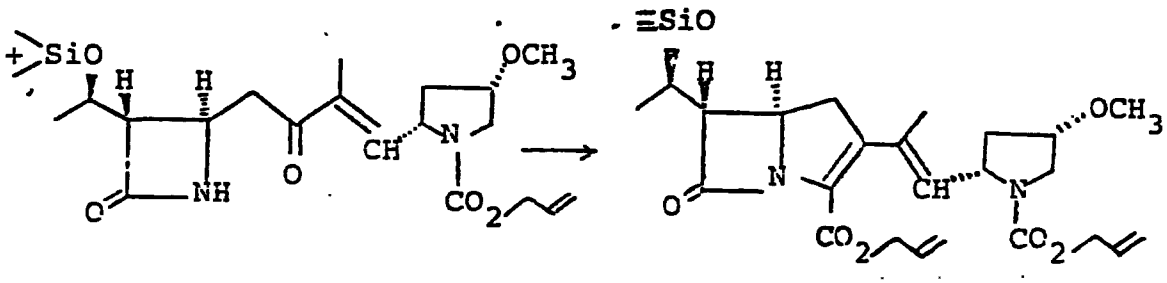


Allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 44,8 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 8-1) lopputuotetta.

IR (CH_2Cl_2) : 1780, 1695 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,06 (12H, s), 0,86 (9H, s), 0,88 (9H, s), 1,25 (3H, d, J=6Hz), 1,56-2,32 (5H, m), 2,88-3,11 (3H, m), 3,28-3,71 (2H, m), 3,90-4,26 (2H, m), 4,48-4,79 (6H, m), 5,10-5,41 (4H, m), 5,72 (1H, d, J=9Hz), 5,79-6,02 (2H, m)

Esimerkki 14

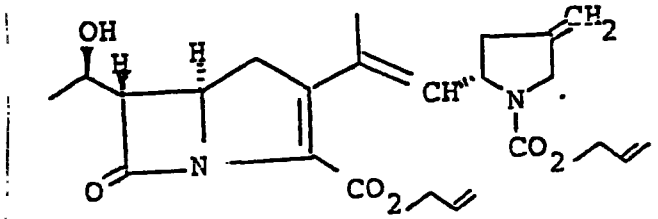


Allyyli-(5R,6S)-3-[2-((2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-metoksipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 57,7 % oleellisesti samalla tavalla kuin valmistuksien 46-4) ja 49 sekä esimerkin 7-1) lopputuotetta.

IR (CH_2Cl_2) : 1775, 1695 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0,13 (9H, s), 1,36 (3H, d, J=6Hz), 1,65-2,04 (5H, m), 2,84-3,18 (3H, m), 3,30 (3H, s), 3,49-3,68 (2H, m), 4,46-4,86 (6H, m), 5,12-5,49 (4H, m), 5,61 (1H, d, J=9Hz), 5.78-6.08 (2H, m)

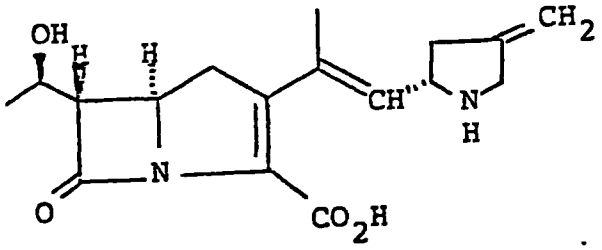
Esimerkki 15



Allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(2S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-metyleenipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia saatiin saannon ollessa 61,1 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 10-1) lopputuotetta.

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1,32 (3H, d, J=6Hz), 1,91 (3H, d, J=1Hz), 2,13-2.50 (1H, m), 2,66-3,30 (4H, m), 3,90-4,35 (4H, m), 4,40-4,93 (5H, m), 4,93-5,52 (7H, m), 5,69-6,20 (2H, m)

Esimerkki 16

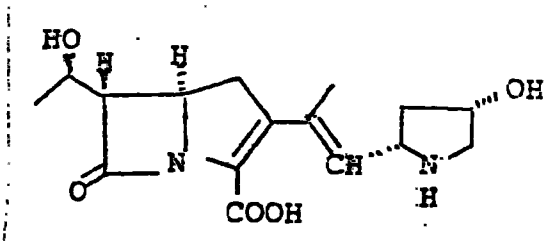


(5R,6S)-6-[(1R)-1-Hydroksietyyli]-3-[2-{(2S)-4-metyleenipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa saatiin saannon ollessa 20,0 % oleellisesti samalla tavalla kuin esimerkin 3-1) lopputuotetta.

IR (nujoliöljy): 3300, 1760 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1,28 (3H, d, J=6Hz), 1,92 (3H, d, J=1Hz), 2,16-3,23 (4H, m), 3,42 (1H, dd, J=6,3Hz), 3,84-4,80 (5H, m), 5,00-5,32 (2H, m), 5,46 (1H, dq, J=1,9Hz)

Esimerkki 17-1)



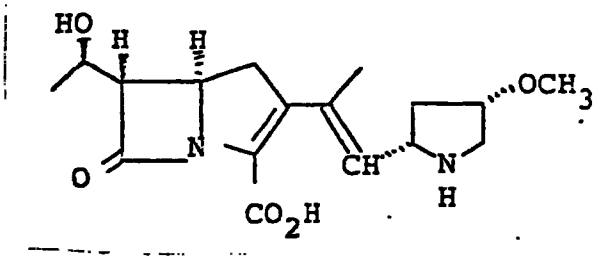
Liuokseen, jossa oli allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(2S,4S)-1-allyylioksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)-pyrrolidin-2 yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyyli-oksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (2,85 g)

tetrahydrofuraanissa (20 ml), lisättiin ympäristön lämpötilassa vuorotellen etikkahappoa (2,9 ml) sekä tetrabutyyliammonium-fluoridin 1,0 M liuosta tetrahydrofuraanissa (25,3 ml). Liuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 9 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadettiin veden (230 ml) ja etyyliasetaatin (230 ml) seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin 5 kertaan vedellä (100 ml), 2 kertaan suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin. Tähän jäännökseen lisättiin toisiaan seuraten ympäristön lämpötilassa tetrahydro furaania (10 ml), etanolia (3,5 ml) sekä trifenyyli-fosfiinia (0,08 g), ja edelleen morfoliinia (0,28 ml) ja tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0):aa (0,11 g). Sekoittamalla ympäristön lämpötilassa tunnin ajan saatiin sakka, joka otettiin suodattamalla talteen, pestiin dikloorimetaanilla sekä liuotettiin sitten veteen (80 ml). Liuosta pestiin etyyliasetaatilla (3 x 40 ml), minkä jälkeen se kylmäkuivaamalla saatiin (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-3-[2{(2S,4S)-4-hydroksipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-7-okso-latsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa (155 mg).

IR (nujoliöljy): 1760, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1,28 (3H, d, J=6Hz), 1,88 (3H, s), 5,51 (1H, d, J=9Hz)

Esimerkki 17-2)



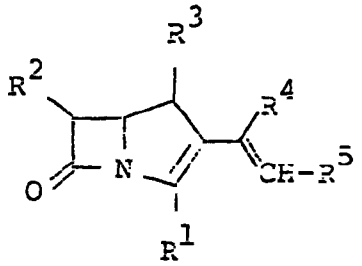
Liuokseen, jossa oli allyyli-(5R,6S)-3-[2-{(2S,4S)-1-

allyylioksikarbonyyli-4-metoksipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]6-[(1R)-1-t-butyylidimetyylisilyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo [3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (1,81 g) etyyliasetaatissa (3,6 ml), lisättiin alle 10°C:n lämpötilassa vuorotellen etikkahappoa (0,58 ml) sekä tetrabutyyliammoniumfluoridin 1,0 M liuosta tetrahydrofuraanissa (2,4 ml). Liuosta sekoitettiin mainitussa lämpötilassa 30 minuutin ajan, minkä jälkeen se kaadettiin veden (10 ml) ja etyyliasetaatin (20 ml) seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin 5 kertaan vedellä (10 ml), 2 kertaan suolaliuoksella (10 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla sekä haihdutettiin kuiviin.
Tähän jäännökseen lisättiin toisiaan seuraten ympäristön lämpötilassa tetrahydrofuraania (22 ml), etanolia (7 ml) sekä trifenyylifosfiinia (0,18 g), ja edelleen morfoliinia (0,62 ml) ja tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(O):aa (0,24 g). Sekoittamalla ympäristön lämpötilassa 1,5 ajan saatiin sakka, joka otettiin suodattamalla talteen, pestiin dikloorimetaanilla sekä liuotettiin sitten veteen (200 ml). Liuosta pestiin etyyliasetaatilla (3 x 80 ml), minkä jälkeen se haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Saadulla jäännöksellä suoritettiin kromatografia-ajo ei-ionisessa adsorptiohartsissa Diaion HP-20 (100 ml) eluoiden asetonitriilin vesiliuoksella (1% -20%). Haluttua lopputuotetta sisältävät fraktiot otettiin talteen, yhdistettiin keskenään sekä kylmäkuivattiin, jolloin saatiin (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-3-[2-{(2S,4S)-4-metoksipyrrolidin-2-yyli}-1metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2karboksyylihappoa (37 mg).
IR (nujoliöljy): 1760, 1600 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1,28 (3H, d, J=6Hz), 1,90 (3H, s),
5,44 (1H, d, J=9Hz)

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, t u n n e t t u siitä, että sen kaava on:



jossa R^1 on karboksyyli tai suojattu karboksyyli;
R^2 on hydroksi(alempi alkyyli) tai suojattu hydroksi(alempi alkyyli);
R^3 ja R^4 ovat kumpikin tahollaan vety tai alempi alkyyli;
ja R^5 on alifaattinen heterosyklinen ryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla sopivalla substituentilla.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^5 on tyydytetty 4-6-jäseninen heteromonosyklinen 1-4 typpiatomia sisältävä ryhmä, tyydytetty 5-6-jäseninen heteromonosyklinen 1-2 happiatomia ja 1-3 typpiatomia sisältävä ryhmä tai tyydytetty 5 6jäseninen heteromonosyklinen 1-2 rikkiatomia ja 1-3 typpiatomia sisältävä ryhmä, jolloin sanottu alifaattinen heterosyklinen ryhmä voivat olla substituoitu yhdellä tai usemmalla substituentilla, jotka valitaan seuraavasta ryhmästä: hydroksyyli, suojattu hydroksyyli, hydroksi(alempi alkyyli), suojattu hydroksi(alempi alkyyli), halogeeni, alempi alkoksi, alempi alkyyli, (alempi alkoksi) (alempi alkyyli), imino, suojattu imino, (alempi alkyyli)amino, suojattu (alempi alkyyli)amino, mono- (tai di-) (alempi alkyyli)karbamoyylioksi, alempi alkylideeni, (alempi alkaani)imidoyyli ja iminon suojaryhmä.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u

siitä, että R^5 on atsetidinyyli, suojattu atsetidinyyli, pyrrolidinyyli suojattu pyrrolidinyyli, piperidinyyli, suojattu piperidinyyli, morfolinyyli tai suojattu morfolinyyli, joista kukin voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella sopivalla substituentilla, joka/jotka valitaan seuraavasta ryhmästä: hydroksyyli, suojattu hydroksyyli, hydroksi(alempi alkyyli), suojattu hydroksi(alempi alkyyli), halogeeni, alempi alkoksi, alempi alkyyli, (alempi alkoksi)(alempi alkyyli), imino, suojattu imino, (alempi alkyyli)amino, suojattu (alempi alkyyli)amino, mono- (tai di-) (alempi alkyyli)karbamoyylioksi, alempi alkylideeni, (alempi alkaani)imidoyyli ja iminon suojaryhmä.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on karboksyyli tai esteröity karboksyyli, R^2 on hydroksi(alempi alkyyli), asyylioksi(alempi alkyyli), (C_6-C_{10})ar(alempi alkyyli)oksi(alempi alkyyli), tri(alempi alkyyli)silyylioksi(alempi alkyyli), tri(C_6-C_{10})aryylisilyylioksi(alempi alkyyli) tai tris[(C_6-C_{10})-ar(alempi alkyyli)]silyylioksi(alempi alkyyli), ja R^5 on atsetidinyyli, 1-((alempi alkenyyli)oksikarbonyyli)atsetidinyyli, pyrrolidinyyli, 1-((alempi alkenyyli)oksikarbonyyli)pyrrolidinyyli, piperidinyyli, 1- ((alempi alkenyyli)oksikarbonyyli)piperidinyyli, morfolinyyli tai 4-((alempi alkenyyli)-oksikarbonyyli)morfolinyyli, joista kuin voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella sopivalla substituentilla, joka/jotka valitaan seuraavasta ryhmästä: hydroksyyli, tri(alempi alkyyli)silyylioksi, hydroksi(alempi alkyyli), tri(alempi alkyyli)silyylioksi(alempi alkyyli), halogeeni, alempi alkoksi, alempi alkyyli, (alempi alkoksi) (alempi alkyyli), imino, (alempi alkenyyli)oksikarbonyyli-imino, (alempi alkyyli)amino, N-((alempi alkenyyli)oksikarbonyyli)-N-(alempi alkyyli)amino, mono- (tai di-) (alempi alkyyli)karbamoyylioksi, alempi alkylideeni, alempi alkaaniimidoyyli tai asyyli.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on karboksyyli, (alempi alkenyyli)oksikarbonyyli tai fenyyli- (tai nitrofenyyli-) (alempi alkoksi)karbonyyli, R^2 on hydroksi(alempi alkyyli), (alempi alkenyyli)oksikarbonyyli-oksi(alempi alkyyli), fenyyli- (tai nitrofenyyli-) (alempi alkoksi)karbonyylioksi(alempi alkyyli) tai tri(alempi alkyyli)silyylioksi(alempi alkyyli), ja R^3 on pyrrolidinyyli, 1-(alempi alkenyyli)oksi-karbonyylipyrrolidinyyli, 1-(alempi alkaani)imidoyyli-pyrrolidinyyli, hydroksipyrrolidinyyli, 1-((alempi alkenyyli)oksi karbonyyli)hydroksipyrrolidinyyli, 1-((alempi alkenyyli)oksikarbonyyli)-[tri(alempi alkyyli)silyylioksi]pyrrolidinyyli, (alempi alkoksi)pyrrolidinyyli, 1-((alempi alkenyyli)oksikarbonyyli)-(alempi alkoksi)pyrrolidinyyli, [di(alempi alkyyli)karbamoyylioksi]-pyrrolidinyyli, 1-((alempi alkenyyli)oksikarbonyyli)-[di(alempi alkyyli)karbamoyylioksi]pyrrolidinyyli, ((alempi alkyyli)karbamoyylioksi)pyrrolidinyyli, 1-((alempi alkenyyli)-oksikarbonyyli)-((alempi alkyyli)karbamoyylioksi)pyrrolidinyyli, ((alempi alkyyli)amino)pyrrolidinyyli, 1-((alempi alkenyyli)oksikarbonyyli)-[N-(alempi alkenyyli)oksikarbonyyli-N(alempi alkyyli)amino]pyrrolidinyyli, halogeenipyrrolidinyyli, 1-((alempi alkenyyli)oksikarbonyyli)halogeenipyrrolidinyyli, [(alempi alkoksi)-(alempi alkyyli)]pyrrolidinyyli, 1-((alempi alkenyyli)oksi karbonyyli)-[(alempi alkoksi)-(alempi alkyyli)]pyrrolidinyyli, [hydroksi(alempi alkyyli)]pyrrolidinyyli, 1-((alempi alkenyyli)oksikarbonyyli)-[hydroksi-(alempi alkyyli)]pyrrolidinyyli,1-((alempi alkyyli)amino)-(alempi alkanoyyli)]pyrrolidinyyli, 1-[N-(alempi alkenyyli)-oksikarbonyyli-N-(alempi alkyyli)amino-(alempi alkanoyyli)]-pyrrolidinyyli, (alempi alkyyli)-(imino)pyrrolidinyyli, 1-(alempi alkyyli)-((alempi alkenyyli)oksikarbonyyli-imino)-pyrrolidinyyli, piperidinyyli, 1-((alempi alkenyyli)oksikarbonyyli)piperidinyyli, atsetidinyyli, 1-((alempi alkenyyli)oksikarbonyyli)-atsetidinyyli, morfolinyyli, 4-((alempi alkenyyli)oksikarbonyyli morfolinyyli,(alempi alkylideeni)-

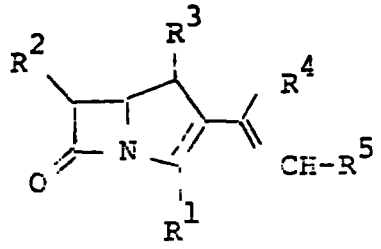
pyrrolidinyyli tai 1-(alempi alkenyyli)oksikarbonyyli(alempi alkylideeni)pyrrolidinyyli.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on karboksyyli, R^2 on hydroksi(C_1-C_4)alkyyli, R^3 on vety, R^4 on vety tai (C_1-C_4)-alkyyli ja R^5 on pyrrolidinyyli, hydroksipyrrolidinyyli, (C_1-C_4)-alkoksipyrrolidinyyli, [di(C_1-C_4)-alkyylikarbamoyylioksi]pyrrolidinyyli, ((C_1-C_4)-alkyylikarbamoyylioksi)pyrrolidinyyli, (C_1-C_4)-alkyyliamino-pyrrolidinyyli, halogeenipyrrolidinyyli, [(C_1-C_4)-alkoksi-(C_1-C_4)alkyyli]pyrrolidinyyli, [hydroksi-(C_1-C_4)-alkyyli]-pyrrolidinyyli, 1-[(C_1-C_4)-alkyyliamino-(C_1-C_4)-alkanoyyli]-pyrrolidinyyli tai 1-[(C_1-C_4)alkyyli]iminopyrrolidinyyli tai (C_1-C_4)-alkylideenipyrrolidinyyli.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se valitaan seuraavasta ryhmästä: (5R,6S)-6-[(1R)-1hydroksietyyli]-7-okso-3-[(E)-2-{(2S)-pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-3-[2-{(2S,4R)-4-hydroksipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S)-3-[(E)-2-{(2S)-1-asetimidoylipyrrolidin-2-yyli}-1 metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-3-[2-{(2S,4R)-4-metoksipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S) 6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-3-[2-{(2S,4R)-4-(metyylikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S) 3-[2-{(2S,4S)-4-(dimetyylikarbamoyylioksi)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-3-[2-{(2S,4S)-4-

(metyyliamino)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S)-3-[2-{(2S)-4-fluoropyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6- [(1R) hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-3-[2-(5-metoksimetyylipyrrolidin-2-yyli)-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S)-3-[2-(5-hydroksimetyylipyrrolidin-2-yyli)-1-metyylietyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S)-6-[(1R)-hydroksietyyli]-7-okso-3-[2-(pyrrolidin-3-yyli)-1-metyylietenyyli]-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S)-6-[(1R)-hydroksietyyli]-7-okso-3-[2-{(2R)-pyrrolidin-yyli}-1-metyylietenyyli]-1-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S)-6-[(1R)-hydroksietyyli]-3-[2-{(2S)-1-(N-metyyliamino-asetyyli)pyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]-hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S)-6-[(1R)-hydroksi-etyyli]-3-[2-{(2S)-5-imino-1-metyylipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S)-6-[(1R)-hydroksietyyli]-7-okso-3-[(E)-2-{(2S)-pyrrolidin-2-yyli)-1-etenyyli]-1-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S)-3-[(E)-2-{(2S)-1-formimidoyylipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S)-6-[(1R)-hydroksietyyli]-3-[2-{(2S,4S)-4-hydroksipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, (5R,6S)-6-[(1R)-hydroksietyyli]-3-[2-{(2S)-4-metyleenipyrrolidin-2-yyli}-1-metyylietenyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo, tai (5R,6S)-6-[(1R) hydroksietyyli]-3-[2-{(2S,4S)-4-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2 eeni-2-karboksyylihappo.

8. Menetelmä yhdisteen, tai sen suolojen, valmistamiseksi, jonka kaava on :



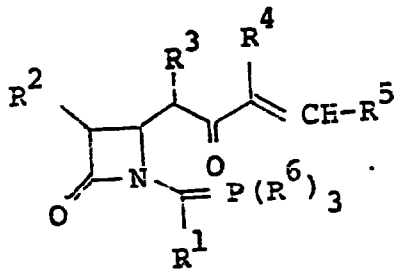
jossa R^1 on karboksyyli tai suojattu karboksyyli; R^2 on hydroksi(alempi alkyyli) tai suojattu hydroksi(alempi alkyyli);

R^3 ja R^4 ovat kumpikin tahollaan vety tai alempi alkyyli; ja

R^5 on alifaattinen heterosyklinen ryhmä, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla sopivalla substituentilla,

t u n n e t t u siitä, että

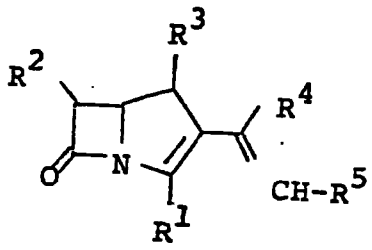
(a) syklisoidaan yhdiste, tai sen jokin suola, jonka kaava on :



jossa R^1, R^2, R^3, R^4 ja R^5 ovat kukin tahollaan kuten edellä määritelty, ja

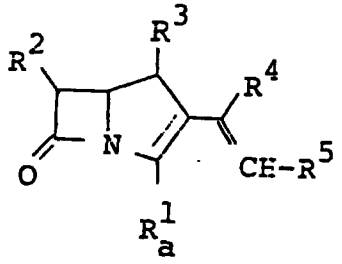
R^6 on aryyli tai alempi alkoksi,

yhdisteen, tai sen jonkin suolan, saamiseksi, jonka kaava on :

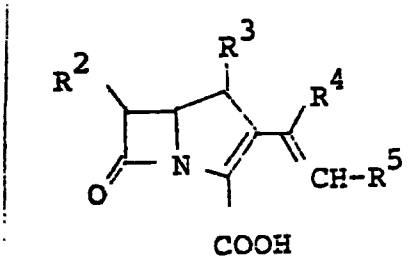


jossa R^1, R^2, R^3, R^4 ja R^5 ovat kukin tahollaan kuten edellä määritelty; tai

(b) yhdisteestä, tai sen jostain suolasta, jonka kaava on :

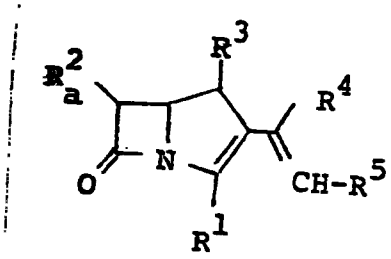


jossa R^2, R^3, R^4 ja R^5 ovat kukin tahollaan kuten edellä määritelty, ja R^1_a on suojattu karboksyyli,
poistetaan R^1_a:n käsittämä karboksyylin suojaryhmä yhdisteen, tai sen jonkin suolan, saamiseksi, jonka kaava on:



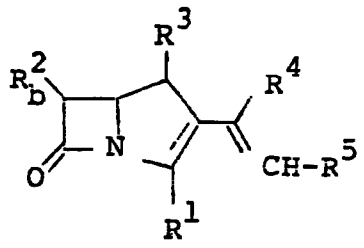
jossa R^2, R^3, R^4 ja R^5 ovat kukin tahollaan kuten edellä määritelty; tai

(c) yhdisteestä, tai sen jostain suolasta, jonka kaava on:

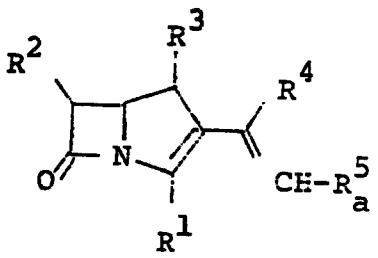


jossa R^1, R^3, R^4 ja R^5 ovat kukin tahollaan kuten edellä määritelty, ja R^2_a on suojattu hydroksi(alempi alkyyli),

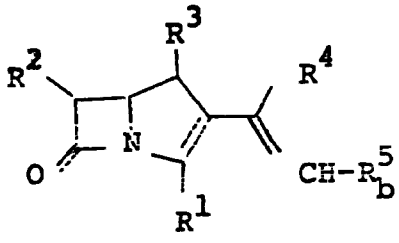
poistetaan R^{2a}:n käsittämä hydroksyylin suojaryhmä yhdisteen, tai sen jonkin suolan saamiseksi, jonka kaava on:



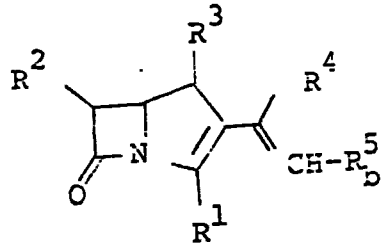
jossa R^1, R^3, R^4 ja R^5 ovat kukin tahollaan kuten edellä määritelty, ja R^{2b} on hydroksi(alempi alkyyli); tai
(d) yhdisteestä, tai sen jostain suolasta, jonka kaava on :



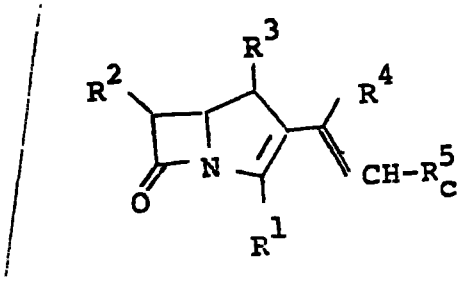
jossa R^1, R^2, R^3 ja R^4 ovat kukin tahollaan kuten edellä määritelty, ja R^{5a} on alifaattinen heterosyklinen ryhmä, joka sisältää yhden tai useamman valinnaisesti sopivalla substituentilla substituoidun suojatun imino-osuuden, poistetaan R^{5a}:n käsittämä iminon suojaryhmä yhdisteen, tai sen jonkin suolan saamiseksi, jonka kaava on :



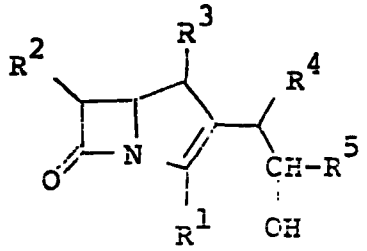
jossa R^1, R^2, R^3 ja R^4 ovat kukin tahollaan kuten edellä määritelty, ja R^5_b on alifaattinen heterosyklinen ryhmä, joka sisältää yhden useamman valinnaisesti sopivalla substituentilla substituoidun imino-osuuden;
tai
(e) yhdiste, tai sen jokin suola, jonka kaava on :



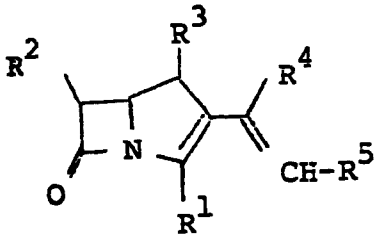
jossa R^1, R^2, R^3, R^4 ja R^5_b ovat kukin tahollaan kuten edellä määritelty, saatetaan reagoimaan (alempi alkaani)imidoyyli-ryhmän liittävän aineen kanssa yhdisteen, tai sen jonkin suolan, saamiseksi, jonka kaava on:



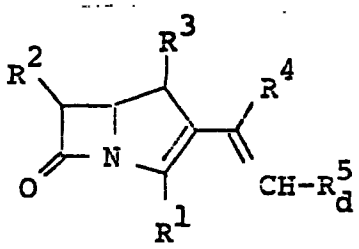
jossa R^1, R^2, R^3 ja R^4 ovat kukin tahollaan kuten edellä määritelty, ja R^5_c on alifaattinen heterosyklinen ryhmä, joka sisältää yhden tai usemman valinnaisesti sopivalla substituentilla substituoidun (alempi alkaani)imidoyyli-imino osuuden; tai
(f) yhdistettä, tai sen reaktiivista hydroksyyliryhmäjohdannaista tai mainitun jotain suolaa, jonka kaava on:



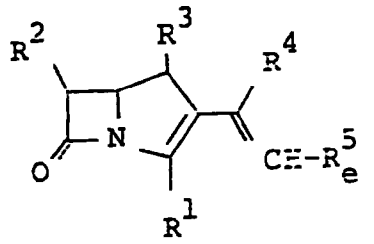
jossa R^1, R^2, R^3, R^4 ja R^5 ovat kukin tahollaan kuten edellä määritelty,
dehydratoidaan yhdisteen, tai sen jonkin suolan, saamiseksi, jonka kaava on :



jossa R^1, R^2, R^3, R^4 ja R^5 ovat kukin tahollaan kuten edellä määritelty; tai
(g) yhdisteestä, tai sen jostain suolasta, jonka kaava on :



jossa R^1, R^2, R^3 ja R^4 ovat kukin tahollaan kuten edellä määritelty, ja R^5_d on alifaattinen heterosyklinen ryhmä, joka on substituoitu suojatulla hydroksyylillä, suojatulla hydroksi(alempi alkyyli)ryhmällä, suojatulla (alempi alkyyli)aminolla tai suojatulla iminolla, poistetaan R^5_d:n käsittämä hydroksyylin, aminon tai iminon suojaryhmä yhdisteen, tai sen jonkin suolan saamiseksi, jonka kaava on :



jossa R^1, R^2, R^3 ja R^4 ovat kukin tahollaan kuten edellä määritelty, ja R^5_e on alifaattinen hetorosyklinen ryhmä, joka on substituoitu hydroksyylillä, hydroksi(alempi alkyyli)-ryhmällä, (alempi alkyyli)aminolla tai iminolla.

9. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se käsittää vaikuttavana ainesosana patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä sekoitettuna farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan tai täyteaineeseen.

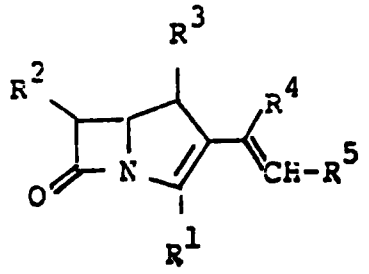
10. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö, t u n - n e t t u siitä, että käyttö tapahtuu lääkkeenä.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö, t u n- n e t t u siitä, että käyttö tapahtuu tartuntatautien hoitamiseksi.

12. Menetelmä tartuntatautien hoitamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä annetaan ihmiselle tai eläimelle.

Patentkrav

1. Förening eller dess farmaceutiskt godtagbara salt, k ä n n e t e c k n a t därav, att den har formeln



där R^1 är karboxyl eller skyddad karboxyl;
R^2 är hydroxi(lägre)alkyl eller skyddad hydroxi(lägre alkyl):
R^3 och R^4 är envar väte eller lägre alkyl;
och R^5 är en alifatisk heterocyklisk grupp, som valbart substituerats med en eller flera lämpliga substituenter.

2. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^5 är en mättad 4-6-medlems heteromonocyklisk 1 - 4 kväveatomer innehållande grupp, en mättad 5-6-medlems heteromonocyklisk 1 - 2 syreatomer och 1 - 3 kväveatomer innehållande grupp eller en mättad 5 - 6 medlems heteromonocyklisk 1 - 2 svavelatomer och 1 - 3 kväveatomer innehållande grupp, varvid sagda alifatiska heterocykliska grupp kan vara substituerad med en eller flera substituenter, som väljes av följande: hydroxyl, skyddad hydroxyl, hydroxi(lägre alkyl), skyddad hydroxi (lägre alkyl), halogen, lägre alkoxi, lägre alkyl, (lägre alkoxi) (lägre alkyl), imino, skyddad imino, (lägre alkyl)amino, skyddad (lägre alkyl)amino, mono- (eller di-) (lägre alkyl)karbamoyloxi, lägre alkyliden, (lägre alkan)imidoyl och en iminoskyddsgrupp.

3. Förening enligt patentkrav 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^5 är azetidinyl, skyddad azetidinyl, pyrrolidinyl skyddad

pyrrolidinyl, piperidinyl,skyddad piperidinyl, morfolinyl e ler skyddad morfolinyl, av vilka envar kan vara substituerad me en eller två lämpliga substituenter, vilken/vilka valts av föl ande: hydroxyl, skyddad hydroxyl, hydroxi(lägre alkyl), skyddad h droxi-(lägre alkyl), halogen, lägre alkoxi, lägre alkyl, (lägre a kxo)-(lägre alkyl), imino, skyddad imino, (lägre alkyl)amino, sk ddad (lägre alkyl)amino, mono- (eller di-) (lägre alkyl)karbamoy oxi, lägre alkyliden, (lägre alkan)imidoyl och en iminoskyddsgru p.

4. Förening enligt patentkrav 3, k ä n n e t e c k n a d d rav, att R^1 är karboxyl eller förestrad karboxyl, R^2 är hydroxi(ägre alkyl), acyloxi(lägre alkyl), (C_6-C_{10})ar(lägre alkyl)oxi(lä re alkyl), tri(lägre alkyl)silyloxi(lägre alkyl), tri(C_6-C_{10})arylsilyl xi-(lägre alkyl) eller tris(C_6-C_{10})-ar(lägre alkyl)silyloxi(lä re alkyl), och R^5 är azetidinyl,1-(lägre alkenyl)oxikarbonyl)a e-tidinyl, pyrrolidinyl, 1-((lägre alkenyl)oxikarbonyl)pyrrol dinyl, piperidinyl, 1-((lägre alkenyl)oxikarbonyl)piperidinyl, mor oli-nyl eller 4-((lägre alkenyl)oxikarbonyl)morfolinyl, av vilk envar kan vara substituerad med en eller två lämpliga subst - tuenter, vilken/vilka väljes av följande: hydroxyl, tri(läg e alkyl)silyloxi, hydroxi(lägre alkyl), tri(lägre alkyl)silyl xi-(lägre alkyl), halogen, lägre alkoxi, lägre alkyl, (lägre a koxi) (lägre alkyl), imino, (lägre alkenyl)oxikarbonylimino, (läg e alkyl)amino, N-((lägre alkenyl)oxikarbonyl)-N-(lägre alkyl)-amino, mono- (eller di-) (lägre alkyl)karbamoyloxi, lägre alkyliden, lägre alkanimidoyl eller acyl.

5. Förening enligt patentkrav 4, k ä n n e t e c k n a d d rav, att R^1 är karboxyl, (lägre alkenyl)oxikarbonyl eller fenyl-(eller nitrofenyl-) (lägre alkoxi)karbonyl, R^2 är hydroxi(l gre alkyl), (lägre alkenyl)oxikarbonyloxi(lägre alkyl), fenyl-(eller nitrofenyl-) (lägrealkoxi)karbonyloxi(lägre alkyl) e ler tri(lägre alkyl)silyloxi(lägre alkyl), och R^5 är pyrrolidin l, 1-(lägre alkenyl)oxi-karbonylpyrrolidinyl, 1-(lägre alkan)i idoyl-

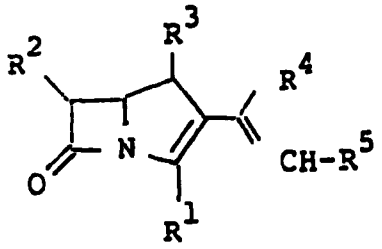
pyrrolidinyl, hydroxipyrrolidinyl, 1-((lägre alkenyl)oxi karbonyl)-hydroxipyrrolidinyl, 1-((lägre alkenyl)oxikarbonyl)- tri[(lägre alkyl)silyloxi]pyrrolidinyl, (lägre alkoxi)pyrrolidinyl, 1- (lägre alkenyl)oxikarbonyl)-(lägre alkoxi)pyrrolidinyl, [di(lägre alkyl)-karbamoyloxi]pyrrolidinyl, 1-((lägre alkenyl)oxikarbonyl)-[di(lägre alkyl)karbamoyloxi]pyrrolidinyl, ((lägre alkyl)karbamoyloxi)pyrrolidinyl, 1-((lägre alkenyl)-oxikarbonyl)-(lägre alkyl)karbamoyloxi)pyrrolidinyl, ((lägre alkyl)amino)pyrrolidinyl, 1-((lägre alkenyl)oxikarbonyl)-[N-(lägre alkenyl)oxikarbonyl-N-(lägre alkyl)amino]pyrrolidinyl, halogenpyrrolidinyl, 1-((lägre alkenyl)oxikarbonyl)halogenpyrrolidinyl, [(lägre alkoxi)-(lägre alkyl)]pyrrolidinyl, 1-((lägre alkenyl)oxi karbonyl)-[(lägre alkoxi)-(lägre alkyl) pyrrolidinyl, [hydroxi(lägre alkyl)]pyrrolidinyl, 1-((lägre alkenyl)oxikarbonyl)-[hydroxi-(lägre alkyl)]pyrrolidinyl, 1-((lägre alkyl)amino)-(lägre alkanoyl)]pyrrolidinyl, 1-[N-(lägre alkenyl)-oxikarbonyl-N-(lägre alkyl)amino.(lägre alkanoyl)]-pyrrolidinyl, (lägre alkyl)-(imino)pyrrolidinyl, 1-(lägre alkyl)-((lägre alkenyl)oxikarbonyl-imino)pyrrolidinyl, piperidinyl, 1-((lägre alkenyl)oxikarbonyl)piperidinyl, azetidinyl, 1-((lägre alkenyl)oxi-karbonyl)-azetidinyl, morfolinyl, 4-((lägre alkenyl)oxikarbonyl morfolinyl, (lägre alkyliden)-pyrrolidinyl eller 1-(lägre alkenyl)oxikarbonyl(lägre alkyliden)pyrrolidinyl.

6. Förening enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^2 är hydroxi(C_1-C_4)alkyl, R^3 är väte, R^4 är väte eller (C_1-C_4)-alkyl och R^5 är pyrrolidinyl, hydroxipyrrolidinyl, (C_1-C_4)-alkoxipyrrolidinyl, [di(C_1-C_4)-alkylkarbamoyloxi]pyrrolidinyl, ((C_1-C_4)-alkylkarbamoyloxi)pyrrolidinyl, (C_1-C_4)-alkylaminopyrrolidinyl, halogenpyrrolidinyl, [(C_1-C_4)-alkoxi.(C_1-C_4)alkyl]pyrrolidinyl, [hydroxi-(C_1-C_4)-alkyl - pyrrolidinyl, 1-[(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkanoyl]-pyrrolidinyl eller 1-[(C_1-C_4)alkyl]iminopyrrolidinyl eller (C_1-C_4)-alkylidenpyrrolidinyl.

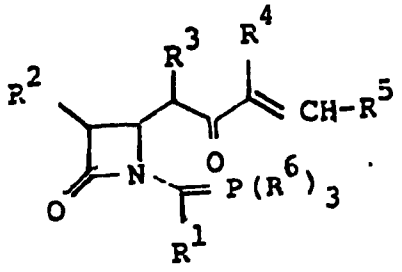
7. Förening enligt patentkrav 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att den väljes av följande: (5R,6S)-6- (1R)-1hydroxietyl]-7-oxo-3-[(E)-2-{(2S)-pyrrolidin-2-yl}-1-metyletenyl]-1-azabicyklo[3.20]hept-2-en-2-karboxylsyra, (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-3-[2-{(2S,4R)-4-hydroxipyrrolidin-2-yl}-1-metyletenyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsyra, (5R,6S)-3-[(E)-2-{(2S)-1-acetimidoylpyrrolidin-2-yl}-1-metyletenyl]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsyra. (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-3- 2-{(2S,4R)-4-metoxipyrrolidin-2-yl}-1-metyletenyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsyra, (5R,6S) 6-[(1R)-1-hydroxietyl]-3- 2-{(2S,4R)-4-(metylkarbamoyloxi)pyrrolidin-2-yl}-1-metyletenyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsyra, (5R,6S) 3-[2-{(2S,4S)-4-(dimetylkarbamoyloxi)pyrrolidin-2-yl}-1-metyletenyl]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-karboxylsyra, (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-3-[2-{(2S,4S)-4-(metylamino)pyrrolidin-2-yl}-1-metyletenyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsyra, (5R,6S)-3-[2-{(2S)-4-fluoropyrrolidin-2-yl}-1-metyletenyl]-6- (1R) hydroxietyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsyra, (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-3-[2-(5-metoximetylpyrrolidin-2-yl)-1-metyletenyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsyra, (5R,6S)-3-[2-(5-hydroximetylpyrrolidin-2-yl)-1-metyletyl]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsyra, (5R,6S)-6-[(1R)-hydroxietyl]-7-oxo-3-[2-(pyrrolidin-3-yl-1-metyletenyl]-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsyra, (5R,6S)-6-[(1R)-hydroxietyl]-7-oxo-3-[2-{(2R)-pyrrolidin-yl}-1-metyletenyl]-1-azabicyklo-[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsyra, (5R,6S)-6-[(1R)-hydroxietyl]-3-[2-{(2S)-1-(N-metylamino-acetyl)pyrrolidin-2-yl}-1-metyletenyl]-7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsyra, (5R,6S)-6-[(1R)-hydroxi-etyl]-3- 2-{(2S)-5-imino-1-

metylpyrrolidin-2-yl} -1-metyletenyl] -7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsyra, (5R,6S)-6- (1R)-hydroxietyl] -7-oxo-3-[(E)-2-{(2S)-pyrrolidin-2-yl)-1-etenyl] -1-azabicyklo-[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsyra,(5R,6S)-3-[(E)-2-{(2S)-1-formimidoylpyrrolidin-2-yl} -1-metyletenyl] -6-[(1R)-1-hydroxietyl] -7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsyra, (5R,6S)-6- (1R)-hydroxietyl] -3-[2-{(2S,4S)-4-hydroxipyrrolidin-2-yl} -1-metyletenyl] -7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsyra, (5R,6S)-6-[(1R)-hydroxietyl] -3-[2-{(2S)-4-metylenpyrrolidin-2-yl} -1-metyletenyl] -7-oxo-1-azabicyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboxylsyra, eller (5R,6S)-6-[(1R) hydroxietyl] -3-[2-{(2S,4S)-4-azabicyklo-[3.2.0]hept-2 en-2-karboxylsyra.

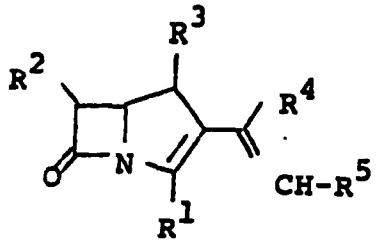
8. Förfarande för framställning av en förening,eller dess salter, med formeln



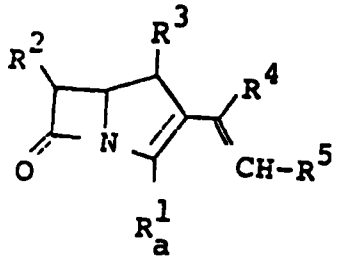
där R^1 är karboxyl eller skyddad karboxyl; R^2 är hydroxi(lägre alkyl) eller skyddad hydroxi(lägre alkyl);
R^3 och R^4 är envar väte eller lägre alkyl
och
R^5 är en alifatisk heterocyklisk gripp, som valbart substituerats med en eller flera lämpliga substituenter,
k ä n n e t e c k n a t därav, att
(a) en förening eller dess salt med formeln



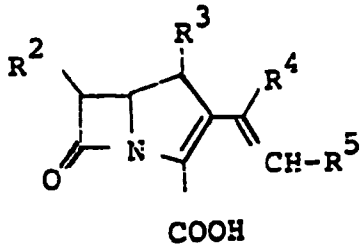
där R^1,R^2,R^3, R^4 och R^5 envar är såsom ovan definierats, cykliseras, och
R^6 är aryl eller lägre alkoxi,
för att erhålla en förening eller dess salt med formeln



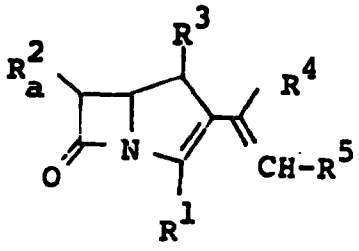
där R^1, R^2, R^3, R^4 och R^5 envar är såsom ovan definierats; eller
(b) från en förening eller dess salt med formeln



där R^2, R^3, R^4 och R^5 envar är såsom ovan definierats, och
R^1_a är skyddad karboxyl,
avlägsnas den R^1_a omfattande karboxylens skyddsgrupp för att erhålla en förening eller dess salt med formeln

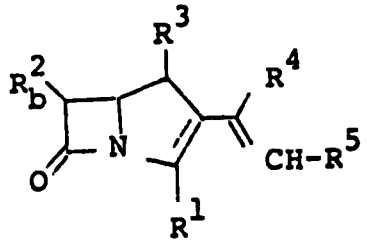


där R^2, R^3, R^4 och R^5 envar är såsom ovan definierats:
eller
(c) från en förening eller dess salt med formeln

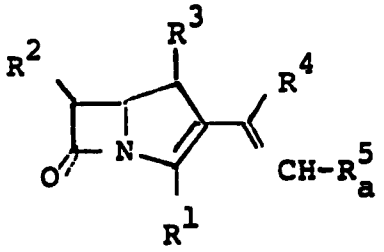


där R^1, R^3, R^4 och R^5 envar är såsom ovan definierats, och
R^2_a är skyddad hydroxi(lägre alkyl),

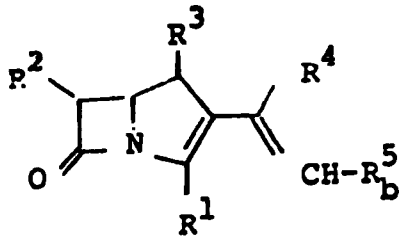
avlägsnas den R_a^2 omfattande skyddsgruppen för hydroxyl för att erhålla en förening eller dess salt med formeln



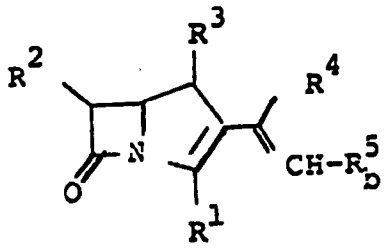
där R^1, R^3, R^4 och R^5 envar är såsom ovan definierats, och R_b^2 är hydroxi(lägre alkyl); eller
(d) från en förening eller dess salt med formeln



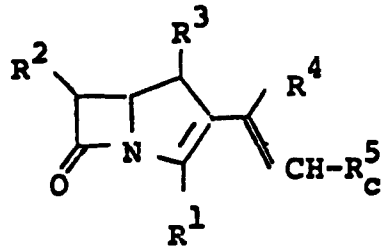
där R^1, R^2, R^3 och R^4 envar är såsom ovan definierats, och R_a^5 är en alifatisk heterocyklisk grupp, som innehåller en eller flera valbart med en lämplig substituent substituerade skyddade iminoandelar;
avlägsnas den R_a^5 omfattande iminoskyddsgruppen för att erhålla en förening eller dess salt med formeln



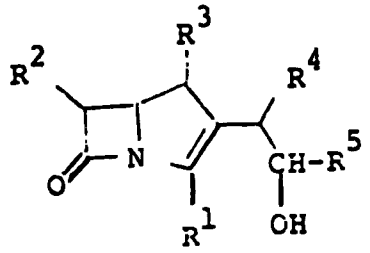
där R^1, R^2, R^3 och R^4 envar är såsom ovan definierats, och R^5_b är en alifatisk heterocyklisk grupp, som innehåller en eller flera valbart med en lämplig substituent substituerade iminoandelar;
eller
(e) en förening eller dess salt med formeln



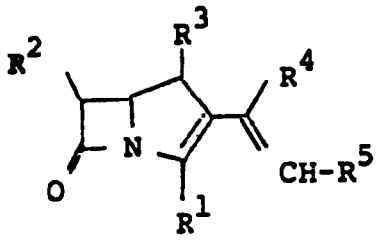
där R^1, R^2, R^3, R^4 och R^5_b envar är såsom ovan definierats, bringas att reagera med ett en (lägre alkan)imidoylgrupp bindande ämne för att erhålla en förening eller dess salt med formeln



där R^1, R^2, R^3 och R^4 envar är såsom ovan definierats, och R^5_c är en alifatisk heterocyklisk grupp, som innehåller en eller flera valbart med en lämplig substituent substituerade (lägre alkan)imidoyliminoandelar; eller
(f) en förening eller dess reaktiva hydroxylderivat eller dess nämnda salt med formeln

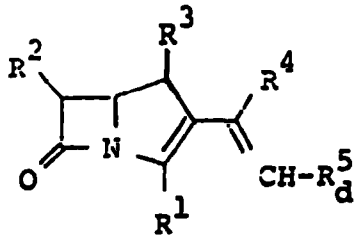


där R^1, R^2, R^3, R^4 och R^5 envar är såsom ovan definierats, dehydreras för att erhålla en förening eller dess salt med formeln

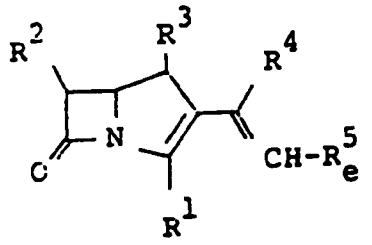


där R^1, R^2, R^3, R^4 och R^5 envar är såsom ovan definierats: eller

(g) från en förening eller dess salt med formeln



där R^1, R^2, R^3 och R^4 envar är såsom ovan definierats, och R^5_d är en alifatisk heterocyklisk grupp, som substituerats med skyddad hydroxyl, en skyddad hydroxi(lägre alkyl)grupp, skyddad (lägre alkyl)amino eller skyddad imino, avlägsnas den R^5_d omfattande hydroxyl-, amino- eller iminoskyddsgruppen för att erhålla en förening eller dess salt med formeln



där R^1, R^2, R^3 och R^4 envar är såsom ovan definierats, och R^5_e är en alifatisk heterocyklisk grupp, som substituerats med hydroxyl, en hydroxi(lägre alkyl)grupp, (lägre alkyl)amino eller imino.

9. Farmaceutisk sammansättning, k ä n n e t e c k n a d därav, att den som aktiv beståndsdel omfattar en förening enligt patentkrav 1 i blandning med en farmaceutiskt godtagbar bärare eller ett fyllnadsämne.

10. Användning av en förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att användningen sker i form av läkemedel.

11. Användning av en förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att användningen sker för behandling av smittosjukdomar.

12. Förfarande för behandling av smittosjukdomar, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen enligt patentkravet 1 ges en människa eller ett djur.