

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 934411 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **934411**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D519:00
C07D501:38
C07D498:04
C07D471:04**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.10.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.10.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.04.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

09.10.1992 DE 4234078

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bayer Aktiengesellschaft, 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1 • Petersen, Uwe, Leverkusen 1, SAKSA, (DE)**
- 2 • Schröck, Wilfried, Germany, SAKSA, (DE)**
- 3 • Häbisch, Dieter, Germany, SAKSA, (DE)**
- 4 • Krebs, Andreas, Odenthal, SAKSA, (DE)**
- 5 • Schenke, Thomas, Bergisch-Gladbach 2, SAKSA, (DE)**
- 6 • Philipps, Thomas, Köln 80, SAKSA, (DE)**
- 7 • Grohe, Klaus, Odenthal, SAKSA, (DE)**
- 8 • Endermann, Rainer, Wuppertal 1, SAKSA, (DE)**
- 9 • Bremm, Klaus-Dieter, Germany, SAKSA, (DE)**
- 10 • Metzger, Karl Georg, Wuppertal, SAKSA, (DE)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Kinolonikarboksyylihappoja

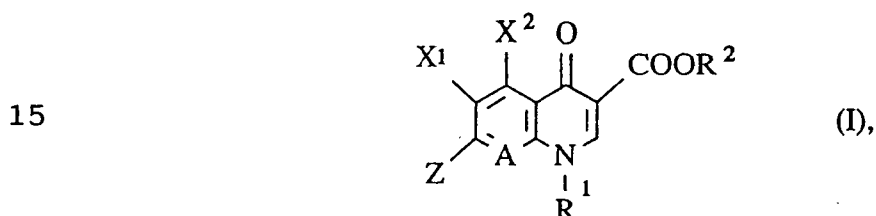
Kinolonkarboxylsyror

Kinolonikarboksyylihappoja

Keksintö koskee uusia kinoloni- ja naftyridonikarboksyylihappoja, jotka on kytketty β -laktaamiantibiootin kanssa, niiden suoloja, menetelmää niiden valmistamiseksi sekä niitä sisältäviä antibakterisia aineita.

EP-hakemusjulkaisuista 0 335 297 ja 0 492 277 tunnetaan jo yhdisteitä, joissa kinoloni on kytketty kefalosporiinin kanssa. Nämä yhdisteet eivät kuitenkaan ole tarpeeksi tehokkaita grampositiivisia bakteereita vastaan.

Nyt on löydetty kaavan (I) mukaisia yhdisteitä



joissa

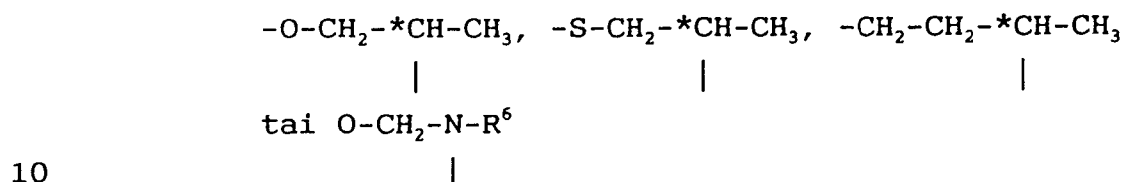
X^1 tarkoittaa halogeenia

20 X^2 tarkoittaa vetyä, aminoa, alkyylimino, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, dialkyylimino, jossa on 1 - 3 hiiliatomia alkyyliryhmää kohti, hydroksia, alkoksia, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, merkaptia, alkyylitio, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, aryylitio, halogeenia tai metyyliä,

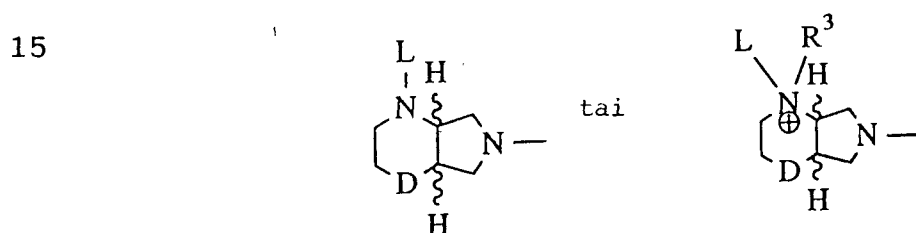
25 R^1 tarkoittaa alkyylia, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, alkenyyliä, jossa on 2 - 4 hiiliatomia, sykloalkyyliä, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, bisyklo[1.1.1]pent-1-yyliä, 1,1-dimetyylipropargyyliä, 3-oksetanyyliä, 2-hydroksietyyliä, 2-fluorietyyliä, metoksia, amino, metyylimino, etyylimino, dimetyylimino tai mahdollisesti yhdellä tai kahdella fluorilla substituoitua fenyyliä,

30 R^2 tarkoittaa vetyä, mahdollisesti hydroksilla, metoksilla, aminolla, metyyliminolla tai dimetyyliminolla substituoitua alkyylia, jossa on 1 - 5 hiiliatomia tai (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)metyyliä,

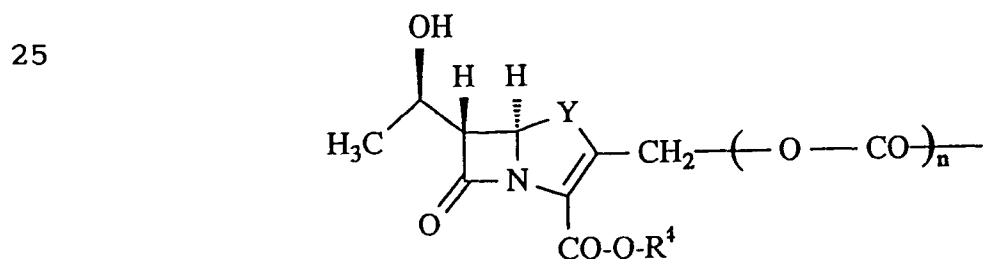
A tarkoittaa N tai C-R⁵, jossa
 R⁵ tarkoittaa vetyä, halogeenia, metyyliä, alkenyyliä, jos-
 sa on 2 - 3 hiiliatomia, alkinyyliä, jossa on 2 - 3 hiili-
 atomia, hydroksia tai metoksia tai muodostaa yhdessä R¹:n
 5 kanssa sillan, jonka rakenne on



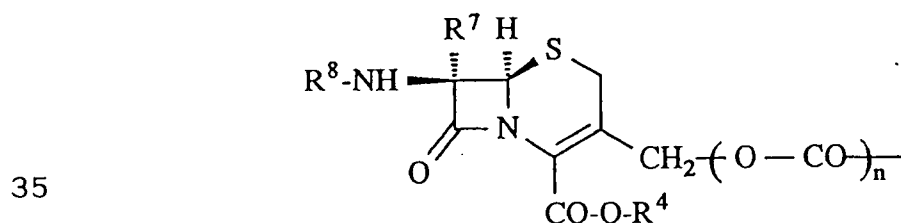
jossa R⁶ tarkoittaa vetyä, metyyliä tai formyyliä, ja
 Z tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on



20 jossa
 D tarkoittaa CH₂ tai O,
 R³ tarkoittaa metyyliä tai etyyliä, ja
 L tarkoittaa tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on



30 tai



jossa

n on 0 tai 1

Y tarkoittaa CH_2 , CH-CH_3 tai S,

5 R^4 tarkoittaa vetyä, bentsyyliä, 4-metoksibentsyyliä, bentshydriyyliä, allyyliä, (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)-metyyliä tai tähdettä, jonka kaava on $-\text{CH}(\text{R}')-\text{O}-\text{CO}-\text{R}''$, jossa

R' tarkoittaa vetyä tai metyyliä, ja

R'' tarkoittaa etoksia tai tert-butyliä,

10 R^7 tarkoittaa vetyä tai metoksia, ja

R^8 tarkoittaa vetyä, tri- $(\text{C}_{1-4}$ -alkyyli)-silyyliä, asyyliä, C_{1-4} -alkoksikarbonyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä, allyylioksikarbonyyliä, isopropenylioksikarbonyyliä,

15 ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia hydraatteja ja happoadditiosuoloja sekä vastaavien happojen alkalimetalli-, maa-alkalimetalli-, hopea- ja guanidiniumsuoloja. Niillä on voimakas antibakterinen vaikutus erityisesti grampositivisia bakteereita vastaan.

Edullisia ovat kaaavan (I) mukaiset yhdisteet,

20 joissa

X^1 tarkoittaa fluoria,

X^2 tarkoittaa vetyä, aminoa, metyyliaminoa, hydroksia, metoksia, fluoria, klooria, bromia tai metyyliä,

25 R^1 tarkoittaa alkyyliä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, vinyyliä, sykloalkyyliä, jossa on 3 - 4 hiiliatomia tai mahdollisesti yhdellä tai kahdella fluorilla substituoitua fe-nyyliä,

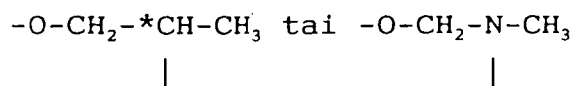
R^2 tarkoittaa vetyä, mahdollisesti aminolla, metyyliaminolla tai dimetyyliaminolla substituoitua alkyyliä, jossa on

30 1 - 2 hiiliatomia tai (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)-metyyliä,

A tarkoittaa N tai C-R^5 , jossa

R^5 tarkoittaa vetyä, fluoria, klooria, metyyliä, vinyyliä, etinyyliä tai metoksia, tai muodostaa yhdessä R^1 :n kanssa

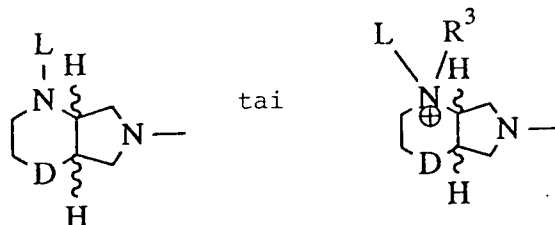
35 sillan, jonka rakenne on



ja

Z tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on

5



10

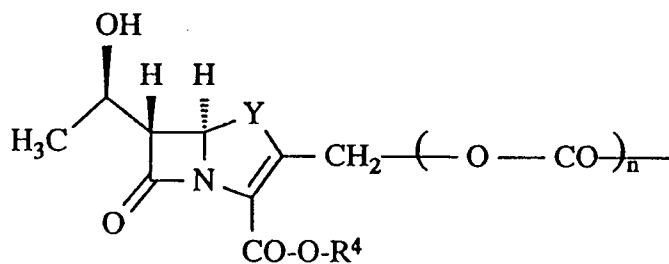
jossa

D tarkoittaa CH_2 tai 0

R^3 tarkoittaa metyyliä ja

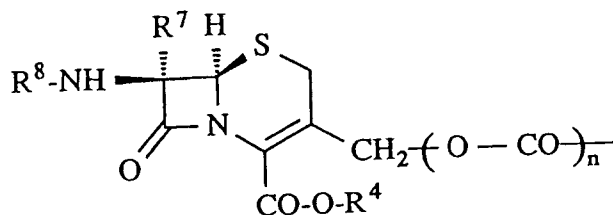
L tarkoittaa tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on

15



20

tai



25

jossa

n on 0 tai 1

30 Y tarkoittaa CH_2 tai S,

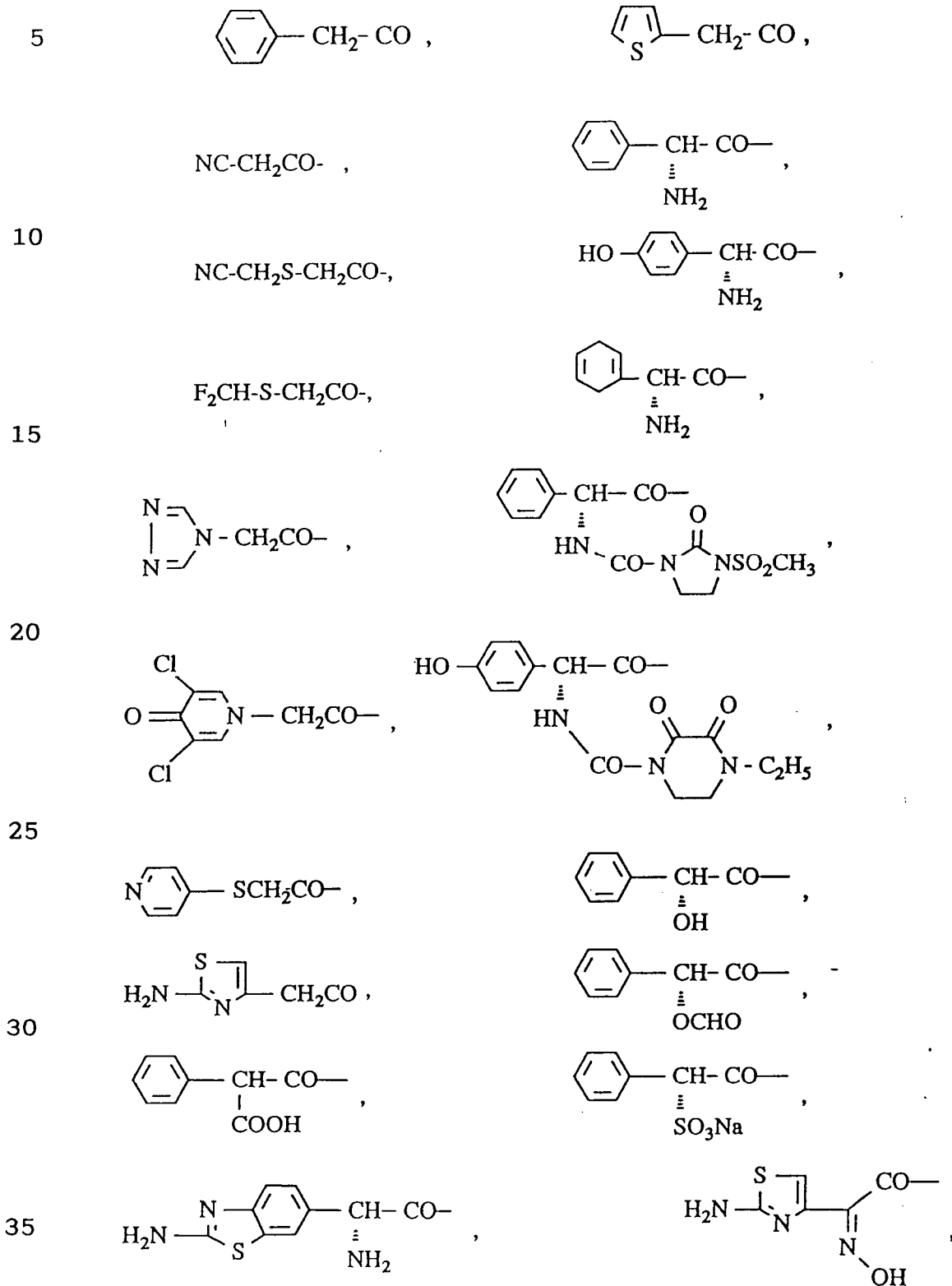
R^4 tarkoittaa vetyä, bentshydriyliä, allyyliä tai tähdettä, jonka kaava on $-CH(R')-O-CO-R''$, jossa

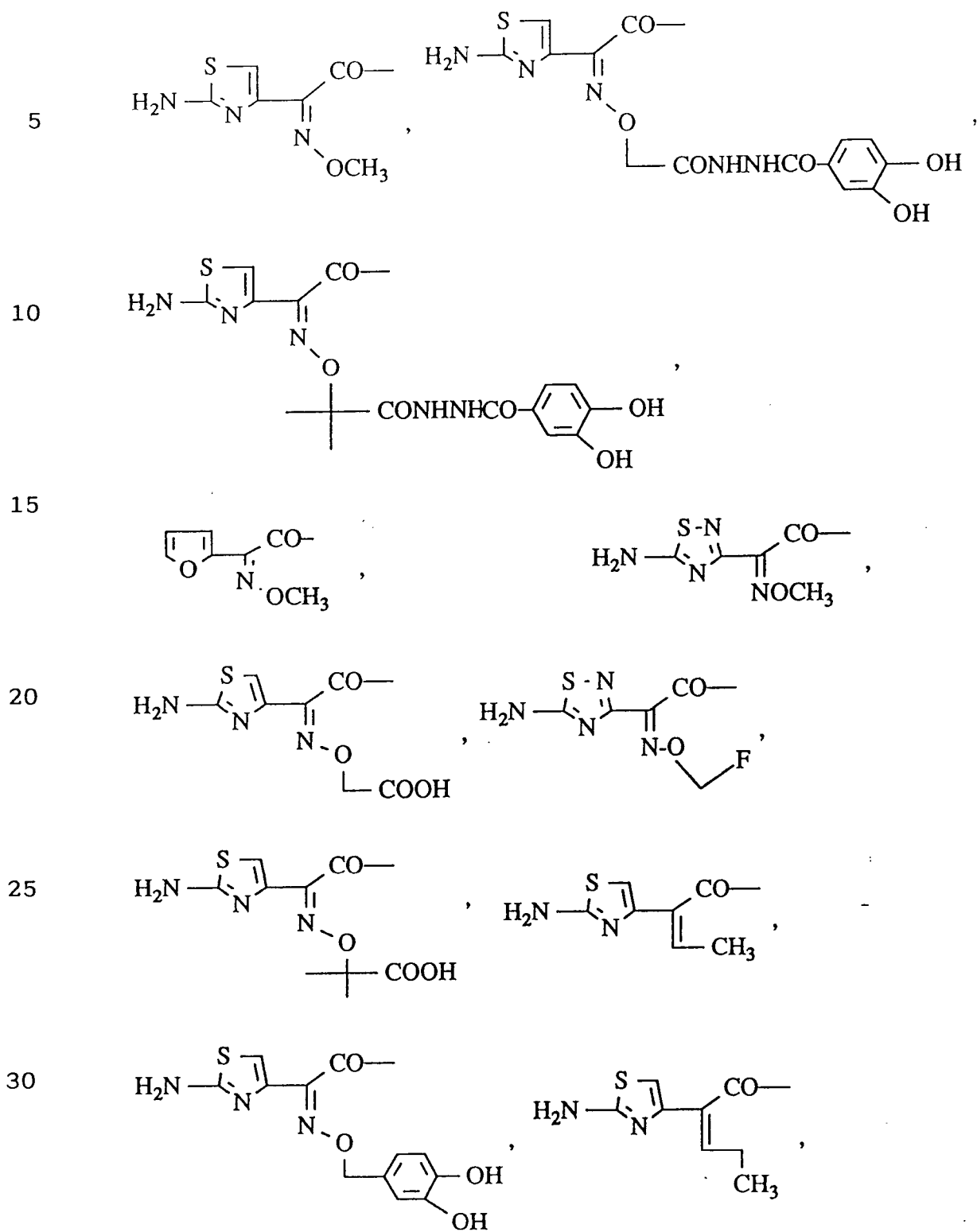
R' tarkoittaa vetyä tai metyyliä, ja

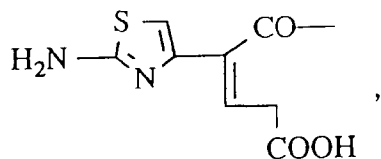
R'' tarkoittaa tert-butyliä,

35 R^7 tarkoittaa vetyä, ja

R⁸ tarkoittaa vetyä, (CH₃)₃Si-, (CH₃)₃C(CH₃)₂Si-, tert-butok-sikarbonyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä, allyylioksikarbo-nyyliä, isopropenylioksikarbonyyliä,







5

ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset hydraatit ja happoadditiosuolat sekä vastaavien happojen alkalimetalli-, maaalkalimetalli-, hopea- ja guanidiniumsuolat.

Erityisen edullisia ovat kaaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa

X^1 tarkoittaa fluoria,

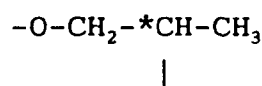
X^2 tarkoittaa vetyä, amina tai fluoria,

R^1 tarkoittaa alkyyliä, jossa on 1 - 2 hiiliatomia, syklopropyyliä tai mahdollisesti yhdellä tai kahdella fluorilla substituotua fenyyliä,

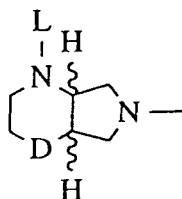
R^2 tarkoittaa vetyä tai alkyyliä, jossa on 1 - 2 hiiliatomia,

A tarkoittaa N tai $C-R^5$, jossa

R^5 tarkoittaa vetyä, fluoria, klooria tai metoksia tai muodostaa yhdessä R^1 :n kanssa sillan, jonka rakenne on



Z tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on



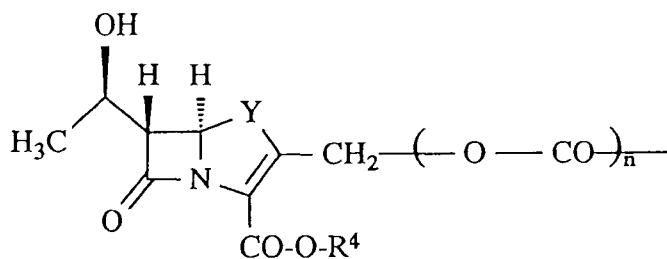
30

jossa

D tarkoittaa CH_2 tai O

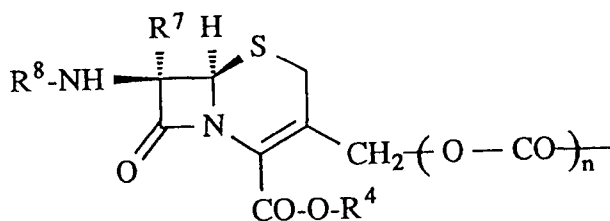
L tarkoittaa tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on

5



tai

10



jossa

15

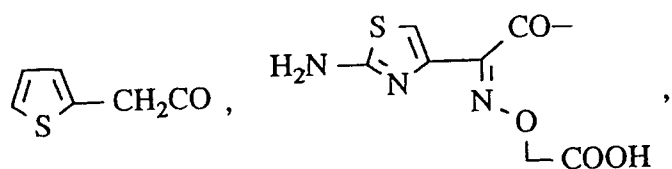
n on 0 tai 1

Y tarkoittaa S,

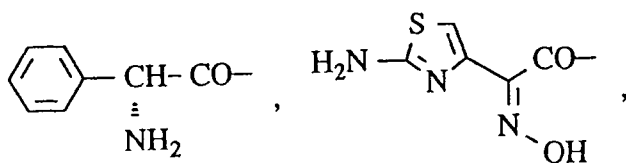
 R^4 tarkoittaa vetyä, bentsyhydryyliä tai allyyliä, R^7 tarkoittaa vetyä ja

20 R^8 tarkoittaa vetyä, $(CH_3)_3Si-$, $(CH_3)_3C(CH_3)_2Si-$, tert-butok-
sikarbonyyliä, allyylioksikarbonyyliä,

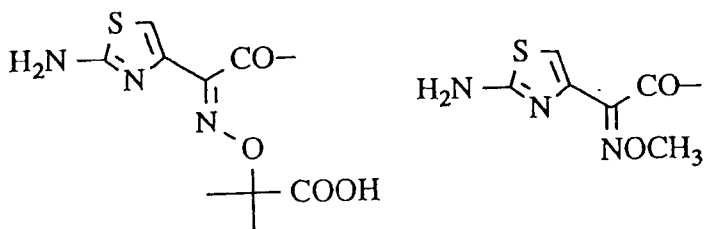
25

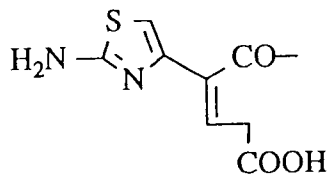


30



35

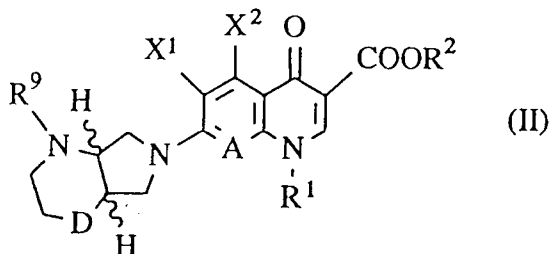




5

ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset hydraatit ja happoadditiosuolat sekä vastaavien happojen alkalimetalli-, maaalkalimetalli-, hopea- ja guanidiniumsuolat.

10 Lisäksi keksittiin että kaavan (I) mukaiset yhdisteet saadaan kun kaavan (II) mukainen yhdiste



15

jossa A, R¹, R², X¹, X² ja D tarkoittavat samaa kuin edellä, ja

20 R⁹ tarkoittaa vetyä, metyyliä tai etyyliä
 saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa



25

jossa

L tarkoittaa samaa kuin edellä ja

X³ tarkoittaa halogeenia, erityisesti klooria, bromia tai jodia, tai asetoksia,

30 mahdollisesti happoa sitovien aineiden läsnä ollessa ja mahdollisesti poistetaan läsnäolevat suojaryhmät.

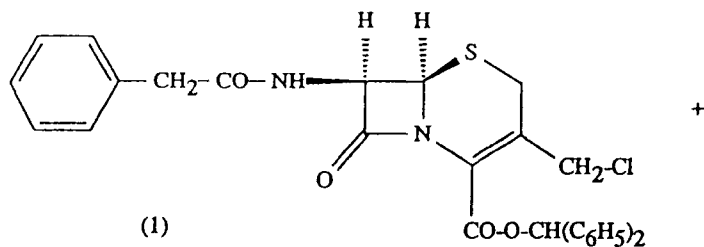
Jos lähtöaineina esim. käytetään 8-kloori-1-syklopropyyli-7-([S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylimahdolla (2) ja (6R,7R)-3-kloorimetyyli-8-okso-7-fenyyliaesityyliamino-

35

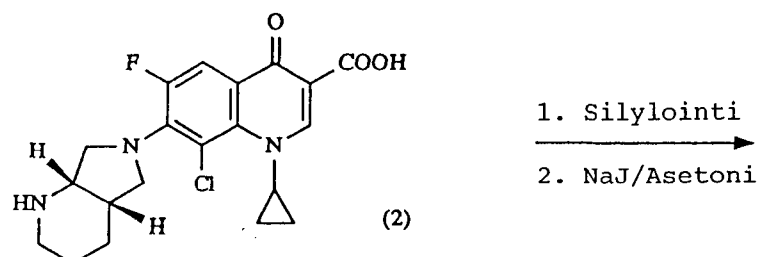
5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappobentshydriylesteriä (1) voidaan reaktion kulkua esittää seuraavan kaavion avulla:

Kaavio 1

5

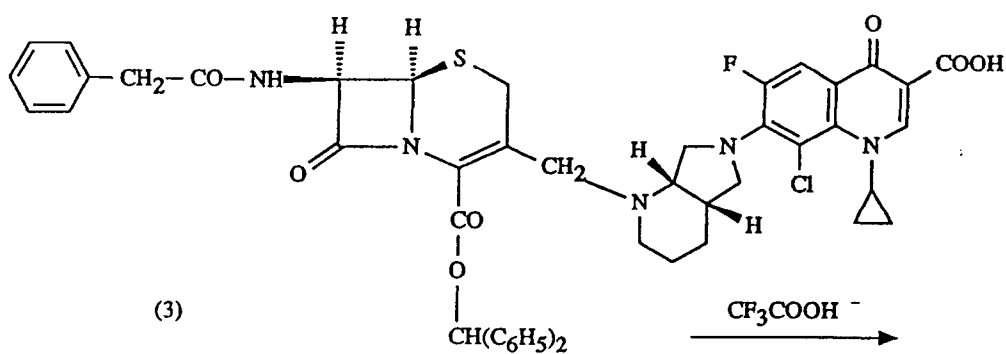


10

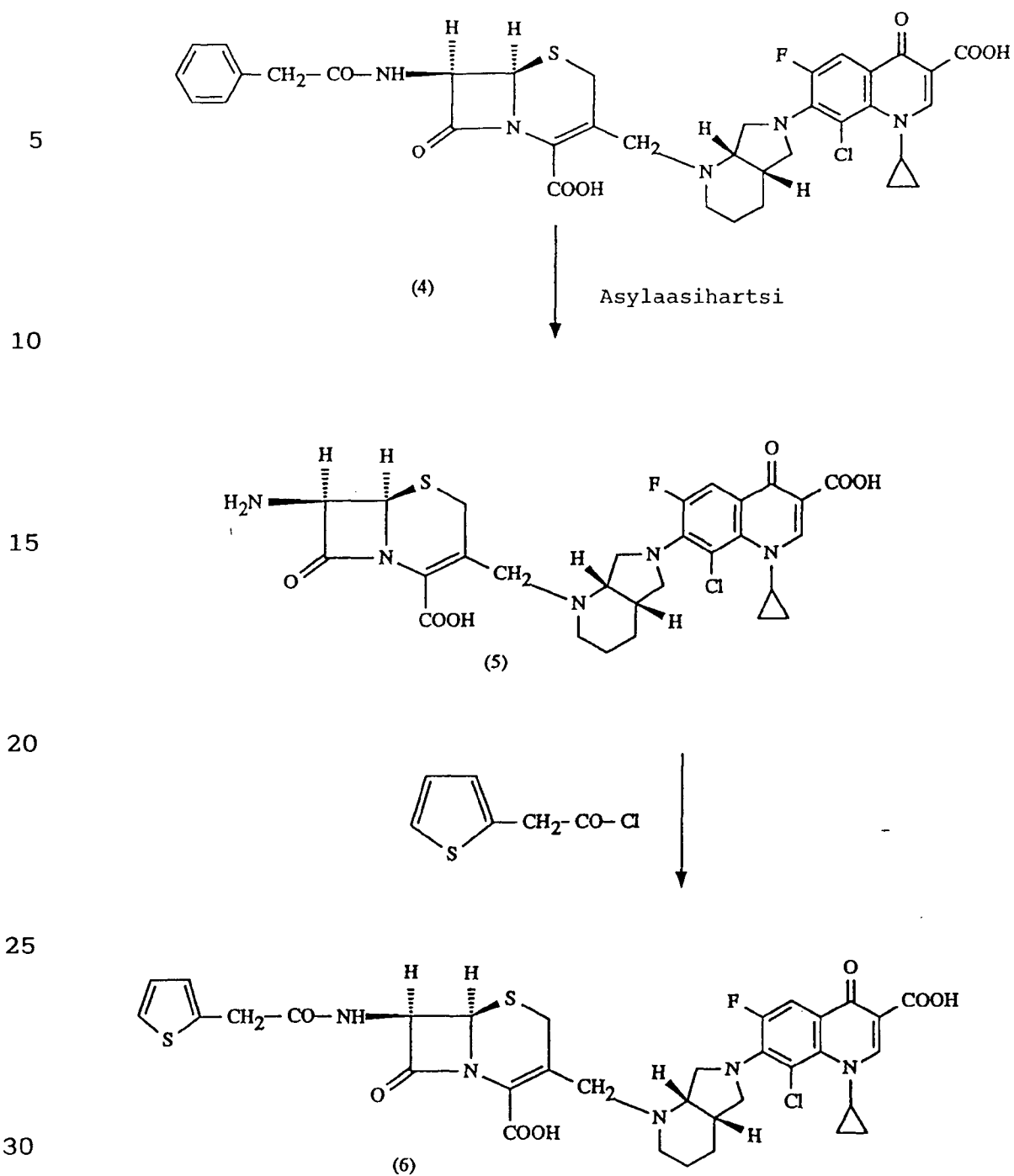


15

20



25



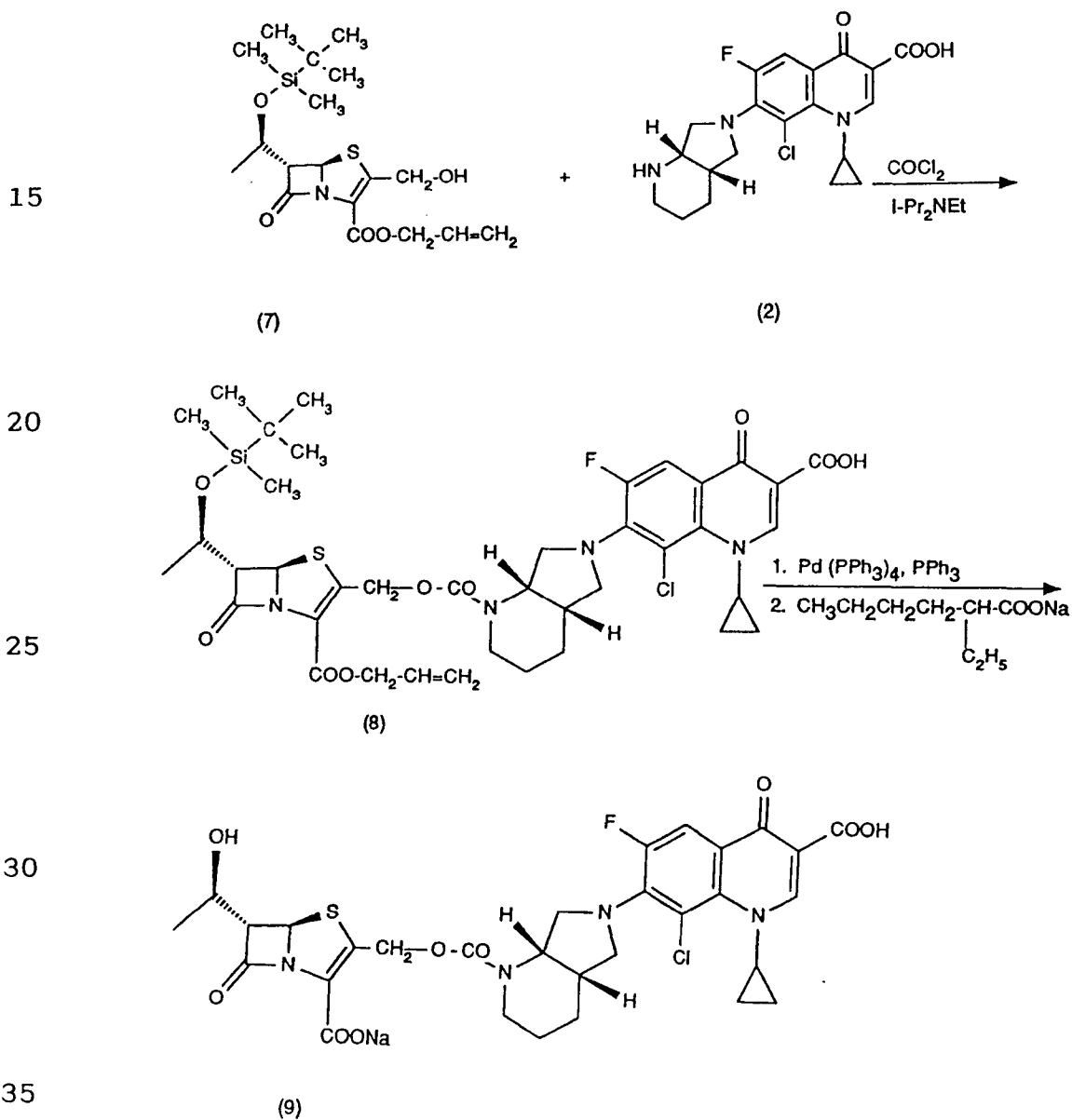
Kaavan (4) mukainen vaikuttava aine voidaan deasy-
 loida kaavan (5) mukaiseksi yhdisteeksi esim. asylaasilla.
 Tämä 7-aminokefalosporaanihappo (5) on sopiva lähtöaine

kytkettäessä erilaisia asyylihtähteitä kaavan (6) mukaisiksi uusiksi vaikuttaviksi aineiksi, joissa kinoloniosa myös voidaan korvata muilla keksinnön mukaisilla kinoloniosilla.

- 5 Jos lähtöaineina esim. käytetään 6-(1-tert-butyylidimetyylisilyylioksietyyli)-3-hydroksimetyyli-7-oksi-4-tia-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappoalyyliesteriä (7) ja kinolonikarboksyylihappoa (2) voidaan reaktion kulkua esittää seuraavan kaavion avulla:

10

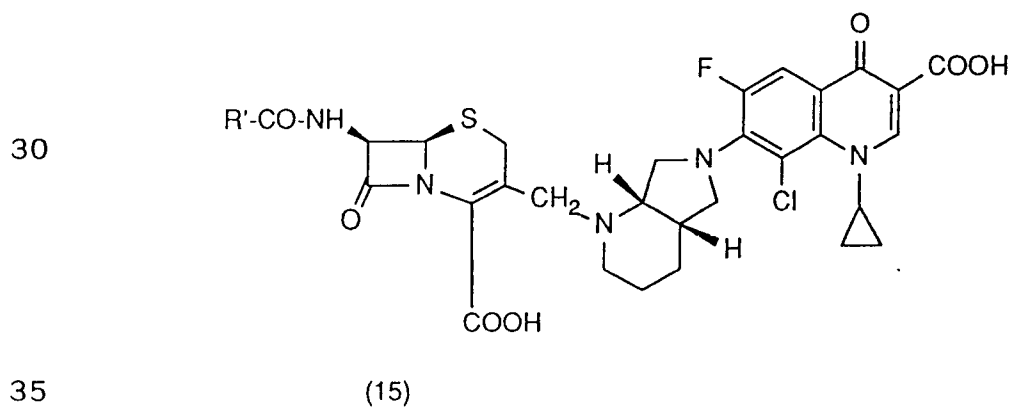
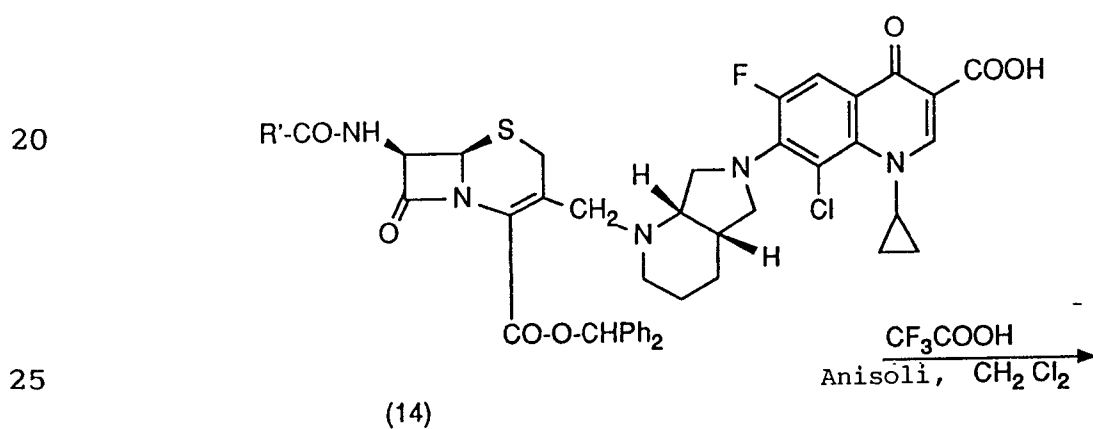
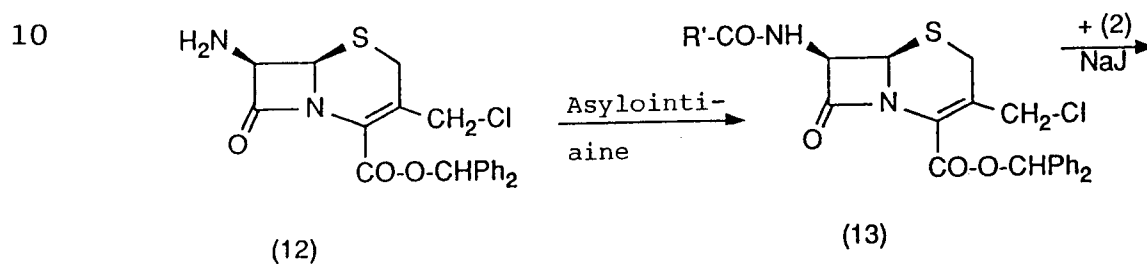
Kaavio 2

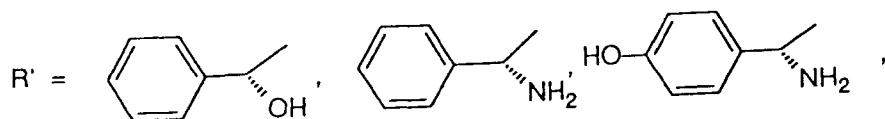


(11)

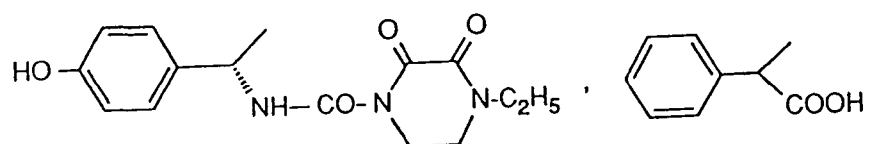
Voidaan myös lähteä esim. 7-amino-3-kloorimetyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappobentshydryyliesteristä (12), joka sen jälkeen kun se on asyloitu aktiivisella karboksyylihappojohdannaisella
 5 kaavan (13) mukaiseksi yhdisteeksi voidaan saattaa reagoimaan esim. kinoliinikarboksyylihapon (2) kanssa kaavan (14) mukaiseksi yhdisteeksi. Kun esterisuojarahmät on poistettu saadaan:

Kaavio 4





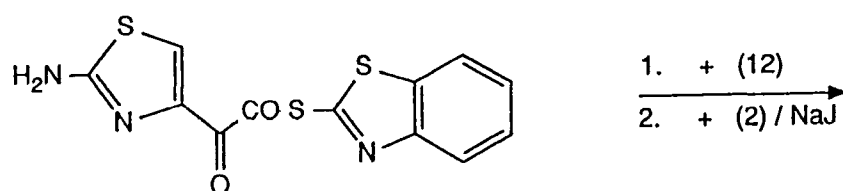
5



10

Jos kaavion 4 mukaisessa järjestyksessä kaavan (12) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan 2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-oksoetikkahappobentsotiatsol-2-lyyli-S-esterin (16) kanssa saadaan reaktiotuote (17), joka voidaan kondensoida hydroksyyliamiinijohdannaisten (18) kanssa kaavan (19) mukaisiksi vaikuttaviksi aineiksi:

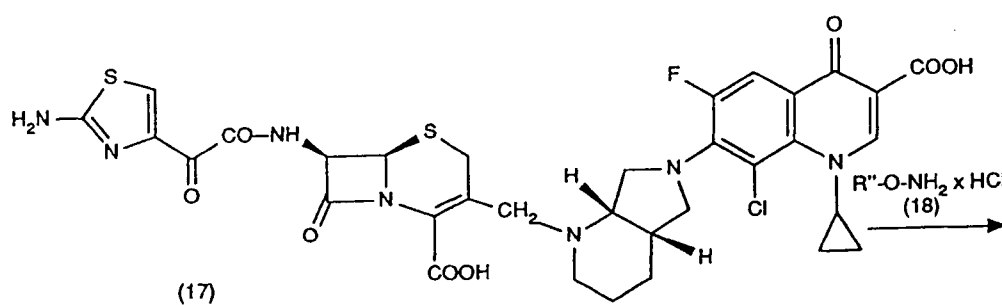
15



20

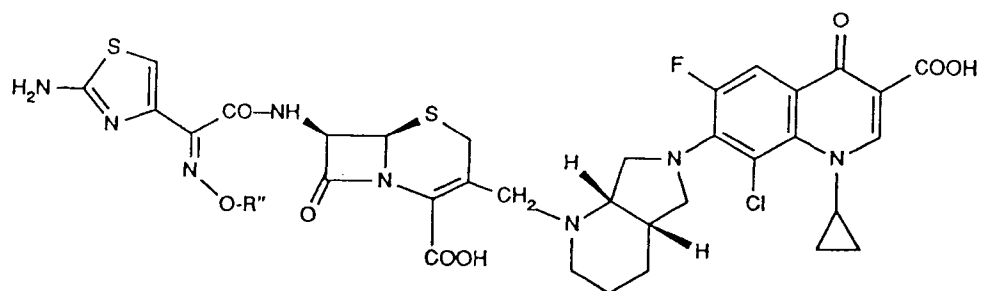
(16)

25

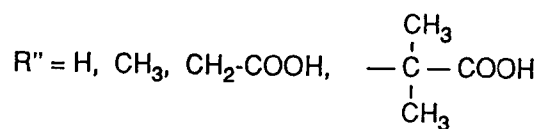


30

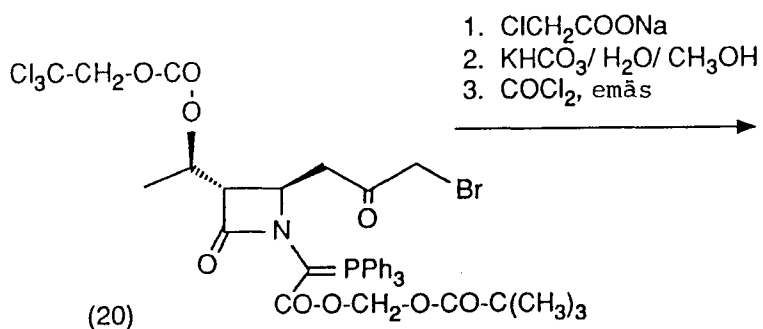
(17)



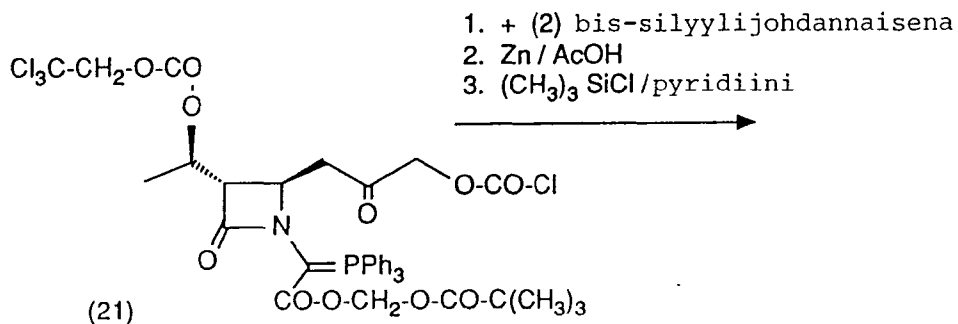
(19)



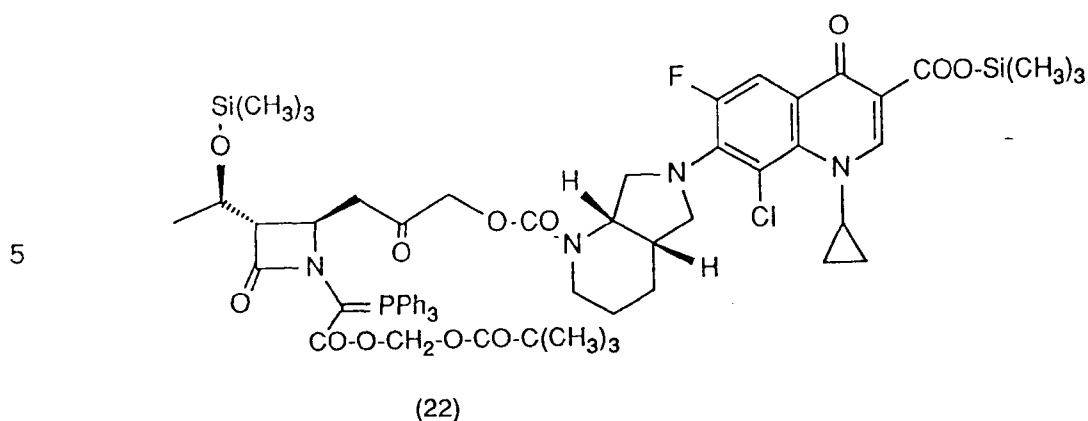
Karbapeneemin kytkentä kinolonin kanssa voi myös tapahtua esim. seuraavan kaavion mukaisesti:



(20)



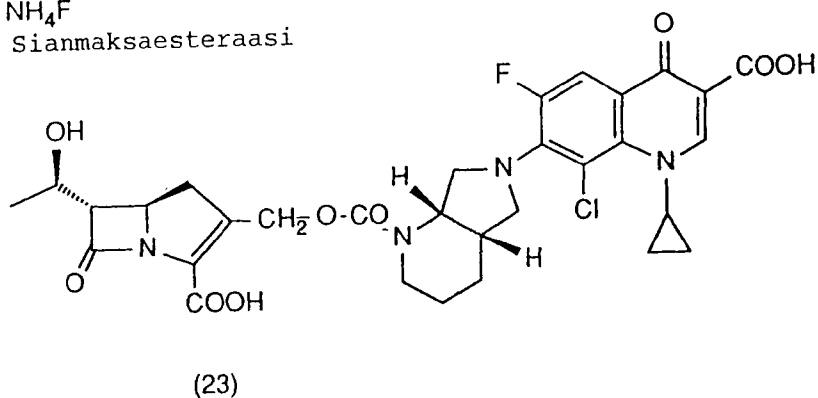
(21)



10

1. Toluene 110*
2. NH_4F
3. Sianmaksaesteraasi

15



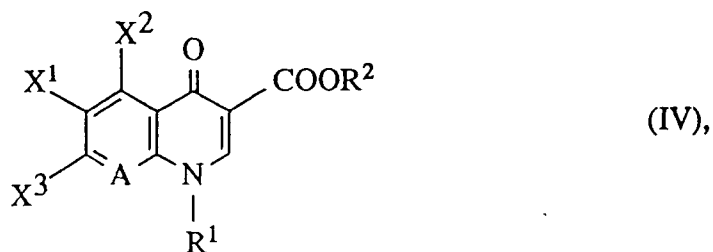
20

Kaavan (I) mukaiset lähtöaineet tunnetaan raseemisinä yhdisteinä osittain julkaisusta EP-A 0 350 733. Kaavan (II) mukaiset enantiomeerisesti puhtaat lähtöaineet ovat uusia.

25

Valmistettaessa kaaavan (II) mukaisa enantiomeerisesti puhtaita välituotteita saatetaan kaavan (IV) mukainen yhdiste

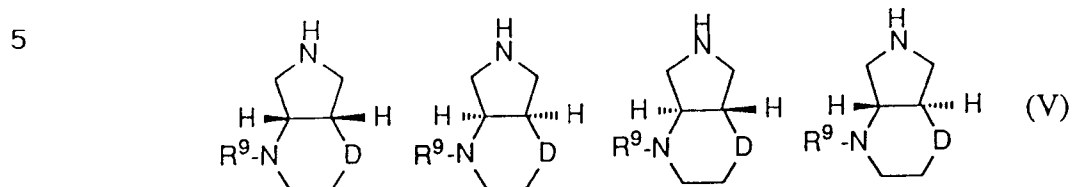
30



35

jossa A, R^1 , R^2 , X^1 ja X^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja

X^3 tarkoittaa halogeenia, erityisesti fluoria tai klooria, reagoimaan enantiomeerisesti puhtaiden kaavan (V) mukais-
ten yhdisteiden kanssa,

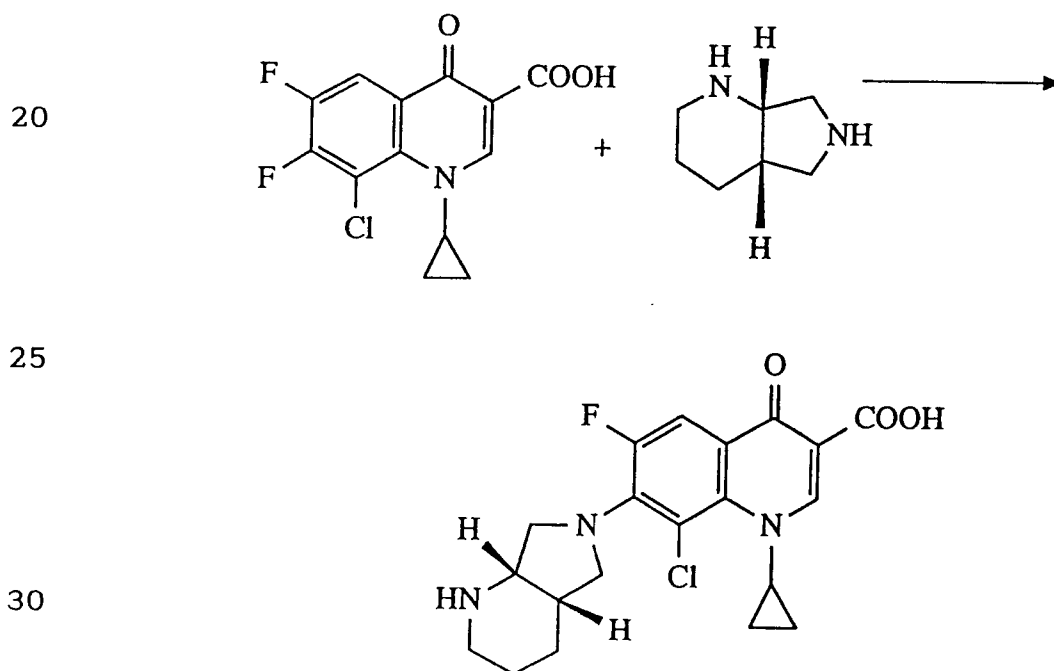


joissa

10 D tarkoittaa O tai CH_2 , ja

R^9 tarkoittaa vetyä, metyyliä tai etyyliä, mahdollisesti happoa sitovien aineiden läsnä ollessa.

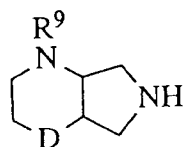
Jos lähtöaineina esim. käytetään 8-kloori-1-syklopropyyli-6,7-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa ja [S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania voidaan reaktion kulkua esittää seuraavan kaavion avulla:



Bisykliset kaavan (V) mukaiset amiinit ovat enantiomeerisesti puhtaina yhdisteinä uusia. Niitä voidaan valmistaa seuraavan menetelmän mukaan:

35

1. Raseemiset bisykliset amiinit (a)



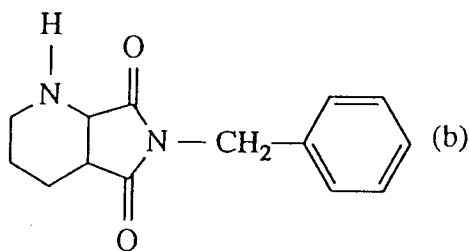
(a)

joissa

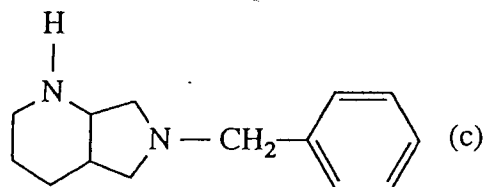
D tarkoittaa O tai CH₂, jaR⁹ tarkoittaa vetyä, metyyliä tai etyyliä,

vodaan saattaa reagoimaan enantiomeerisesti puhtaiden happojen kanssa, esim. karboksyylihappojen tai sulfonihappojen kanssa kuten N-asetyyli-L-glutamiinihapon, N-bentsoyyli-L-alaniinin, 3-bromikamferi-9-sulfonihapon, kamferi-3-karboksyylihapon, cis-kamferihapon, kamferi-10-sulfonihapon, O,O'-dibentsoyyliiviinihapon, D- tai L-viinihapon, mantelihapon, α-metoksifenyylietikkahapon ja 1-fenyylietiaanisulfonihapon, α-fenyyliimeripihkahapon kanssa diastereomeeristen suolojen seokseksi, jotka fraktiokiteytyksellä voidaan erottaa diastereomeerisesti puhtaiksi suoloiksi (kts. P. Newman, Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds, Volume 1). Amiinin ja enantiomeerisesti puhtaan hapon suhdetta voidaan vaihdella laajalla välillä. Käsittelemällä näitä suoloja alakalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksideilla voidaan enantiomeerisesti puhtaat amiinit vapauttaa.

2. Samalla tavalla kuin on kuvattu kohdan 1. alla, voidaan edellä mainittujen enantiomeerisesti puhtaiden happojen kanssa suorittaa emäksisten välivaiheiden raseemaattierotus, jotka esiintyvät valmistettaessa raseemisia bisyklisiä amiineja. Esimerkkejä tällaisista emäksisistä välivaiheista ovat:

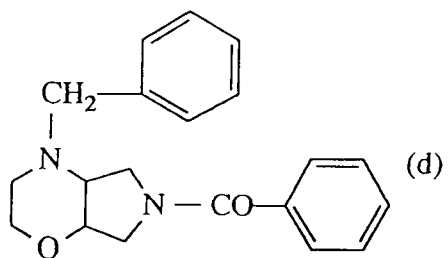


(b)

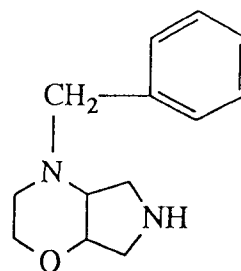


(c)

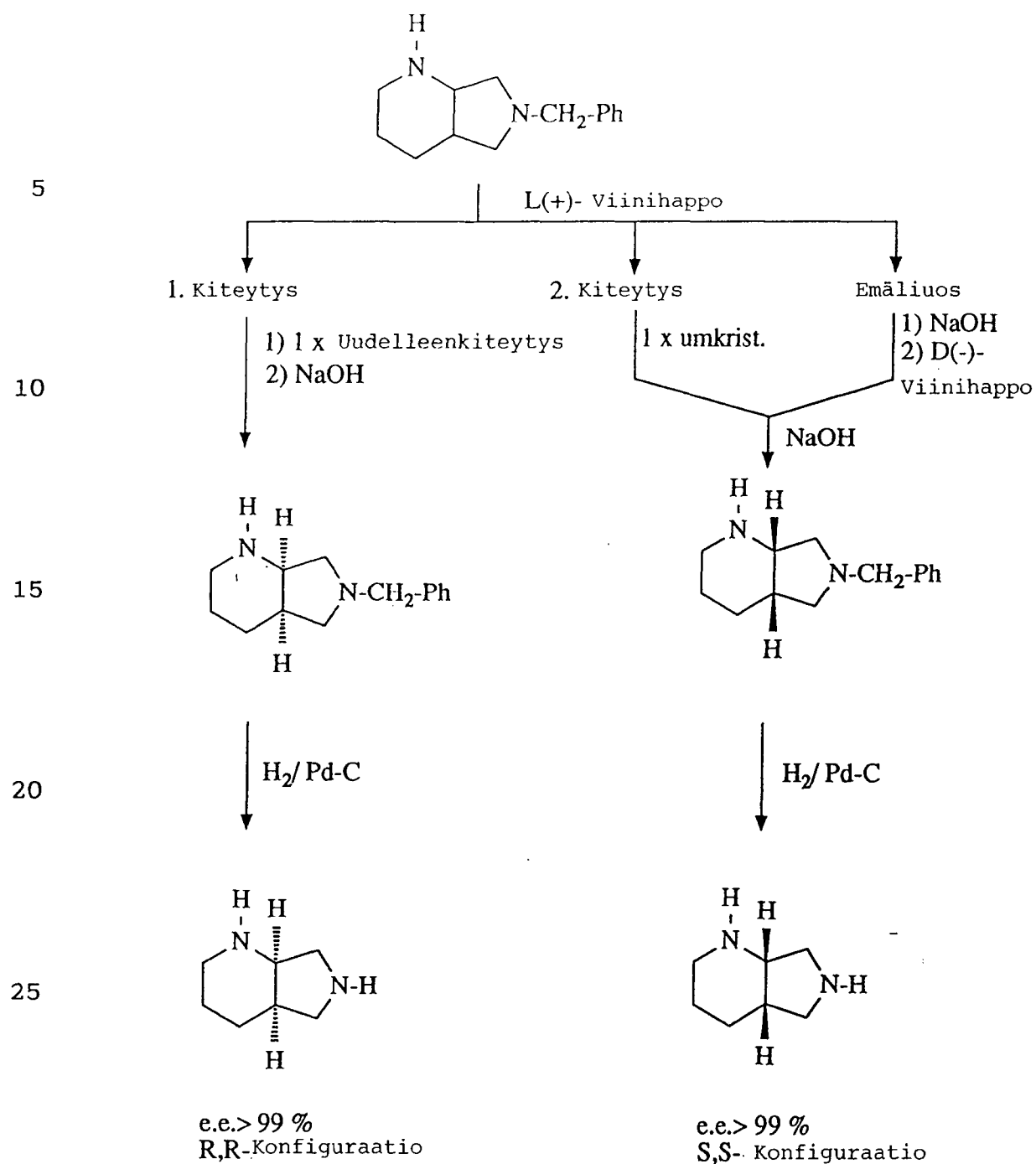
5



(e)



Seuraavassa kaaviossa esitetään rasemaattierotuksen
 esimerkkinä 8-bentsyyli-cis-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]no-
 naanin erotus tartraattien avulla enantiomeereiksi ja näi-
 den muuttaminen enantiomeerisesti puhtaksi cis-2,8-diat-
 sabisyklo[4.3.0]nonaaneiksi.



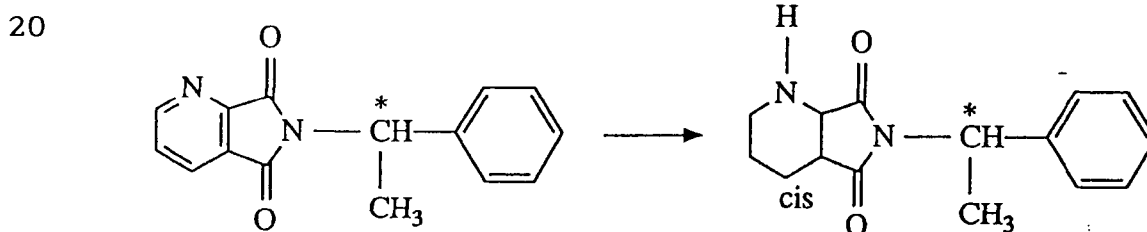
30

3. Sekä raseemiset amiinit (a) että emäksiset väli-
vaiheet (b) - (e) voidaan, mahdollisesti asyloinnin jäl-
keen, erottaa kromatografisesti käyttäen kiraalisia kanta-
ja-aineita (kts. esim. G. Blaschke, Angew. Chem. 92, 14
[1980]).

35

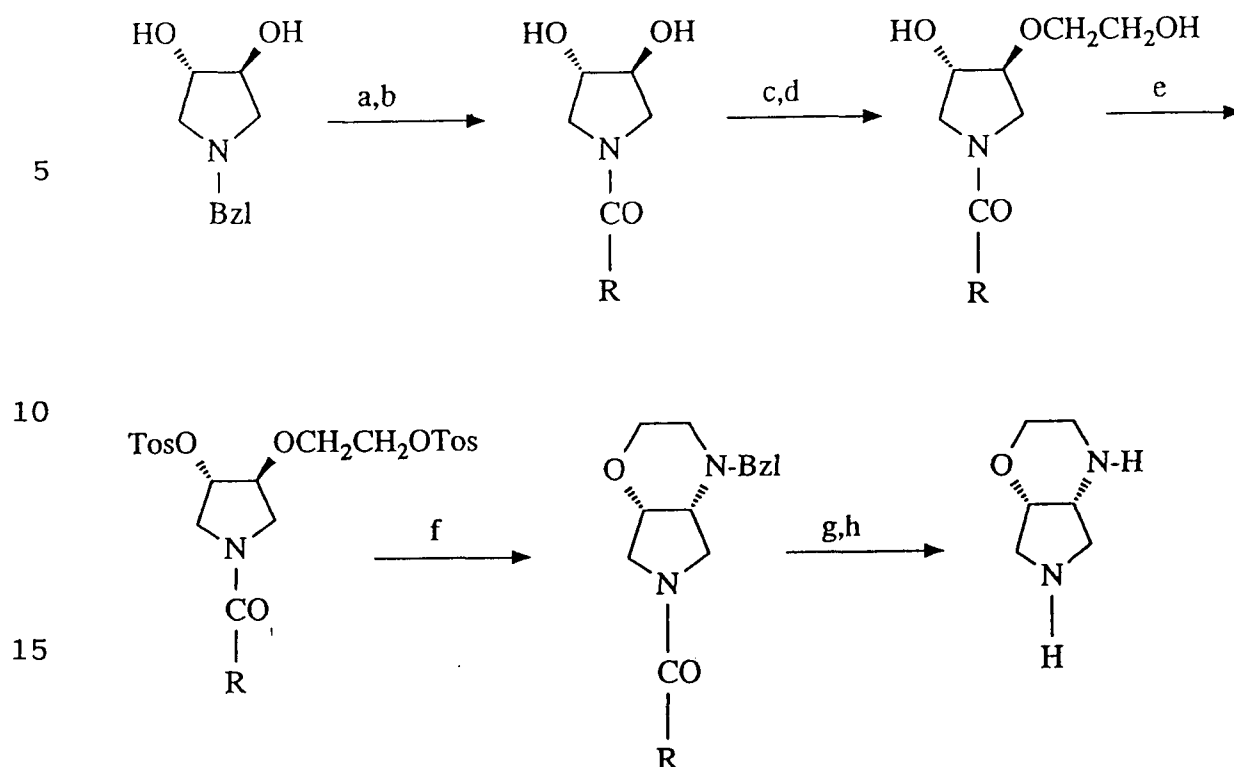
4. Sekä raseemiset amiinit (a) että emäksiset välivaiheet (b), (c) ja (e) voidaan kytkemällä kemiallisesti kiraalisten asyyliitähteiden kanssa muuttaa diastereomeeriseoksiksi, jotka tislaamalla tai kromatografoimalla voidaan erottaa diastereomeerisesti puhtaksi asyylijohdannaisiksi, joista saippuoimalla voidaan erottaa enantiomeerisesti puhtaat amiinit. Esimerkkejä reagensseista, joiden avulla voidaan kiraalisia asyyliitähteitä ovat: α -metoksi- α -trifluorimetyyli-fenyyliasetyylikloridi, mentyyli-isosyanaatti, D- tai L- α -fenyylietyyli-isosyanaatti, kloorimuraishappomentyyliesteri ja kamferi-10-sulfonihappokloridi.

5. Syntetoitaessa bisyklisiä amiineja (a) voidaan akiraalisten suojaryhmien sijaan myös käyttää kiraalisia suojaryhmiä. Näin saadaan diastereomeereja, jotka voidaan erottaa. Esimerkiksi voidaan syntetoitaessa cis-2,8-diat-sabisyklo[4.3.0]nonaania bentsyyli-ryhmä korvata R- tai S- α -fenyylietyyli-ryhmällä:



6. Enantiomeerisesti puhtaat kaavan (VI) mukaiset amiinit voidaan myös rakentaa enantiomeerisesti puhtaista esiasteista, kuten esim. [R,R]- tai [S,S]-3,4-dihydroksipyrrolidiinista, jonka typpi-atomi on suojattu suojaryhmällä.

Esimerkkinä enantiomeerisesti puhtaan amiinin synteesistä, lähtemällä 1-bentsyyli-3,4-dihydroksipyrrolidiinista, olkoon seuraava kaavio:



R = esim. $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}$

20 A: H_2 , Pd/aktiivihiili

B: asylointi

c: NaH , $\text{BrCH}_2\text{COOOC}_2\text{H}_5$ tai c: $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{BR}$, NaH ,

d: LiBH_4 d: O_3 , NaBH_4

e: tosyylidikloridi, NEt_3

25 f: bentsyyliamiini, ksyleeni, Rückfluß

g: hydrolyysi

h: H_2 , Pd/aktiivihiili

Esimerkkeinä kaavan (V) mukaisista yhdisteistä mainittakoon:

30 cis-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani,

cis-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani,

trans-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani,

S,S-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani,

1R,6S,-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani,

35 1S,6R,-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani,

1R,6R,-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani,

1S,6S,-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani,

Kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan (V) mukaisten yhdisteiden kanssa, jolloin kaavan (V) mukaiset yhdisteet myös voidaan käyttää suolojensa muodossa, esim. hydroklorideina, suoritetaan edullisesti laimentimessa kuten dimetyylisulfoksidissa, N,N-dimetyyliformamidissa, N-metyylipyrrolidonissa, heksametyylifosforitriamidissa, sulfolaanissa, asetonitriilissä, vedessä, alkoholissa, kuten metanolissa, etanolissa, n-propanolissa, isopropanolissa, glykolimonometyylietterissä tai pyridiinissä. Voidaan myös käyttää näiden laimentimien seoksia.

Happoa sitovana aineena voidaan käyttää kaikki tavanomaiset epäorgaaniset ja orgaaniset haponsitojat. Näihin kuuluvat edullisesti alkalimetallihydroksidit, alkalimetallikarbonaatit, orgaaniset amiinit ja amidiinit. Erityisen sopivina mainittakoon trietyyliamiini, 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani (DABCO), 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]-undek-7-eeni (DBU) tai kaavan (V) mukaisen amiini ylimäärä.

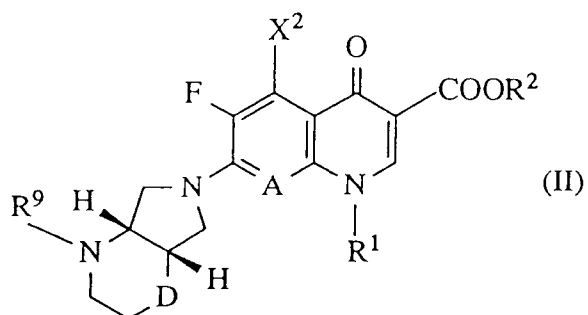
Reaktiolämpötila voi vaihdella laajalla välillä. Yleensä työskennellään lämpötilavälillä 20 - 200 °C, edullisesti välillä 80 - 180 °C.

Reaktio suoritetaan yleensä normaalipaineessa. On kuitenkin mahdollista käyttää ylipainetta. Yleensä käytetään painetta välillä noin 1 - 100 baaria (100 - 10 000 kPa), edullisesti 1 - 10 baaria (100 - 1 000 kPa).

Reaktiota suoritettaessa käytetään 1 moolia kaavan (IV) mukaista yhdistettä kohti 1 - 15 moolia, edullisesti 1 - 6 moolia kaavan (V) mukaista yhdistettä.

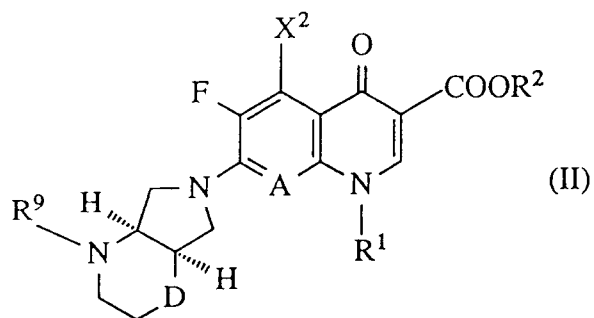
Esimerkkeinä kaavan (II) mukaisista välituotteista, jotka voidaan käyttää sekä rasemaatteina, enantiomeerisesti puhtaina että diastereomeerisesti puhtaina yhdisteinä, mainittakoon:

5



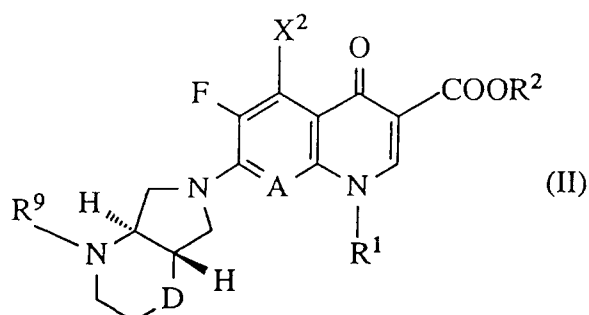
	R ¹	R ²	R ⁹	X ²	D	A
10	Syklopropyyli	C ₂ H ₅	H	H	CH ₂	C-H
	F-CH ₂ CH ₂	H	H	H	CH ₂	C-F
	Syklopropyyli	C ₂ H ₅	H	H	CH ₂	C-Cl
	Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	C-OCH ₃
15	Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	C-CH ₃
	Syklopropyyli	C ₂ H ₅	H	H	CH ₂	N
	Syklopropyyli	H	H	Br	CH ₂	C-F
	Syklopropyyli	H	H	Cl	CH ₂	C-F
20	Syklopropyyli	H	H	CH ₃	CH ₂	C-F
	Syklopropyyli	C ₂ H ₅	H	NH ₂	CH ₂	C-F
	Syklopropyyli	H	CH ₃	H	CH ₂	C-H
	Syklopropyyli	C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₂	C-F
25	Syklopropyyli	H	CH ₃	H	CH ₂	C-Cl
	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	H	CH ₂	C-F
	Syklopropyyli	H	H	H	O	C-CH ₃
	Syklopropyyli	H	H	H	O	N
30	Syklopropyyli	H	H	Br	O	C-F
	Syklopropyyli	H	H	Cl	O	C-F
	Syklopropyyli	H	H	CH ₃	O	C-F
	Syklopropyyli	H	H	NH ₂	O	C-F
35	Syklopropyyli	H	H	NH ₂	O	C-F

5



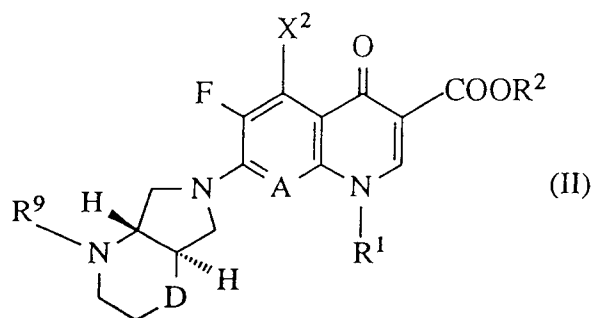
	R ¹	R ²	R ⁹	X ²	D	A
10	Syklopropyyli	CH ₃	H	H	CH ₂	C-H
	Syklopropyyli	CH ₂ CH ₂ F	H	H	CH ₂	C-F
	Syklopropyyli	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	CH ₂	C-Cl
	Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	C-OCH ₃
15	Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	C-CH ₃
	Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	N
	Syklopropyyli	H	CH ₃	H	CH ₂	C-F
	Syklopropyyli	H	H	F	CH ₂	C-F
20	Syklopropyyli	H	C ₂ H ₅	H	CH ₂	C-F
	Syklopropyyli	H	H	NH ₂	CH ₂	C-F
	Syklopropyyli	H	H	H	O	C-H
	Syklopropyyli	CH ₃	H	H	O	C-F
25	C ₂ H ₅	H	H	H	O	C-Cl
	Syklopropyyli	H	C ₂ H ₅	H	O	C-F
	Syklopropyyli	H	H	H	O	C-CH ₃
	Syklopropyyli	H	H	H	O	N
30	Syklopropyyli	H	CH ₃	H	O	C-F
	Syklopropyyli	H	H	Cl	O	C-F
	Syklopropyyli	H	H	CH ₃	O	C-F
	C ₂ H ₅	H	H	NH ₂	O	C-F
35						

5



	R ¹	R ²	R ⁹	X ²	D	A
10	Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	C-H
	Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	C-F
	Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	C-Cl
	Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	C-OCH ₃
15	Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	C-CH ₃
	Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	N
	Syklopropyyli	H	H	Br	CH ₂	C-F
	Syklopropyyli	H	H	F	CH ₂	C-F
20	Syklopropyyli	H	H	CH ₃	CH ₂	C-F
	Syklopropyyli	H	H	NH ₂	CH ₂	C-F
	Syklopropyyli	H	H	H	O	C-H
	Syklopropyyli	H	H	H	O	C-F
25	Syklopropyyli	H	H	H	O	C-Cl
	Syklopropyyli	H	CH ₃	H	O	C-F
	Syklopropyyli	H	C ₂ H ₅	H	O	C-F
	Syklopropyyli	H	H	H	O	N
30	Syklopropyyli	H	H	Br	O	C-F
	Syklopropyyli	H	H	F	O	C-F
	Syklopropyyli	H	H	CH ₃	O	C-F
	Syklopropyyli	H	H	NH ₂	O	C-F
35						

5



10

15

20

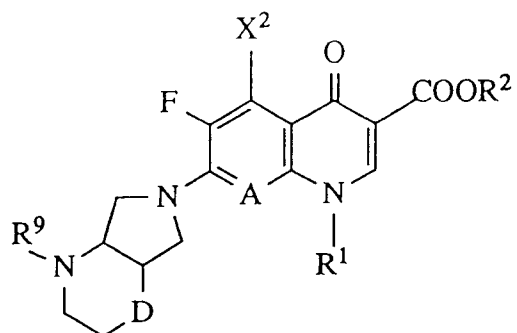
25

30

35

R ¹	R ²	R ⁹	X ²	D	A
Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	C-H
Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	C-F
Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	C-Cl
Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	C-OCH ₃
Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	C-CH ₃
Syklopropyyli	H	H	H	CH ₂	N
Syklopropyyli	H	H	Br	CH ₂	C-F
Syklopropyyli	H	H	F	CH ₂	C-F
Syklopropyyli	H	H	CH ₃	CH ₂	C-F
Syklopropyyli	H	H	NH ₂	CH ₂	C-F
Syklopropyyli	H	H	H	O	C-H
Syklopropyyli	H	H	H	O	C-F
Syklopropyyli	H	H	H	O	C-Cl
Syklopropyyli	H	CH ₃	H	O	C-F
Syklopropyyli	H	C ₂ H ₅	H	O	C-F
Syklopropyyli	H	H	H	O	N
Syklopropyyli	H	H	Br	O	C-F
Syklopropyyli	H	H	F	O	C-F
Syklopropyyli	H	H	CH ₃	O	C-F
Syklopropyyli	H	H	NH ₂	O	C-F

5



10

	R¹	R²	R⁹	X²	D	A
	2,4-difluorifenyyli	H	H	Cl	CH₂	C-F
	2,4-difluorifenyyli	H	H	CH₃	CH₂	C-F
	2,4-difluorifenyyli	H	CH₃	H	CH₂	C-F
15	2,4-difluorifenyyli	H	H	H	O	C-F
	2,4-difluorifenyyli	H	H	H	O	C-Cl
	4-fluorifenyyli	H	H	H	O	CH
	2,4-difluorifenyyli	H	H	H	O	N
20	2,4-difluorifenyyli	H	H	H	O	C-OCH₃
	2,4-difluorifenyyli	H	C₂H₅	H	O	C-F
	2,4-difluorifenyyli	H	H	H	CH₂	C-F
25	2,4-difluorifenyyli	H	H	F	CH₂	C-F
	2,4-difluorifenyyli	H	H	H	CH₂	C-Cl
	2,4-difluorifenyyli	H	H	H	O	C-Cl
	2,4-difluorifenyyli	H	H	H	CH₂	N
30	2,4-difluorifenyyli	H	H	H	O	N
	2,4-difluorifenyyli	H	H	H	O	C-H
	2,4-difluorifenyyli	C₂H₅	H	H	O	C-F

Kaavan (III) mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin. Esimerkkeinä mainittakoon:

5 6R,7S-3-kloorimetyyli-8-okso-7-fenyyliasetyyliamino-5-tia-1-atsabisyklo[4.3.0]okt-2-eeni-2-karboksyyliahapobentshydryyliesteri.

Kaavan (II) mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan (III) mukaisten yhdisteiden kanssa suoritetaan edullisesti laimentimessa kuten dimetyylisulfoksidissa, N,N-dimetyyli-
10 formamidissa, N-metyylipyrrolidonissa, heksametyylifosforitriamidissa, sulfolaanissa, asetonitriilissä, asetonissa, vedessä, alkoholissa, kuten metanolissa, etanolissa, n-propanolissa, isopropanolissa, glykolimonometyylieetterissä tai pyridiinissä, happoa sitovan aineen läsnä olles-
15 sa. Voidaan myös käyttää näiden laimentimien seoksia.

Happoa sitovana aineena voidaan käyttää kaikki tavanomaiset epäorgaaniset ja orgaaniset haponsitojat. Näihin kuuluvat edullisesti alkalimetallihydroksidit, alkalimetallikarbonaatit, orgaaniset amiinit ja amidiinit.
20 Erityisen sopivina mainittakoon trietyyliamiini, 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani (DABCO), 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]-undek-7-eeni (DBU) tai kaavan (VI) mukaisen amiini ylimäärä.

Kaavan (II) mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan (III) mukaisten yhdisteiden kanssa voidaan myös suorittaa
25 kavan (II) mukaisten yhdisteiden silyloinnin jälkeen silylointiainella kuten esim. trimetyylikloorisilaanilla, bis(trimetyylisilyyli)asetamidilla, N-(trimetyylisilyyli)-trifluoriasetamidilla tai heksametyylidisilatsaanilla lisäämättä muuta apuainetta.
30

Reaktiivisen ryhmien kuten esim. amino-, hydroksi-, tioli- tai karboksiryhmien blokeeramiseksi käytetään β-laktaamikemiassa tavanomaisia tähteitä. Mainittakoon esimerkiksi (yksityiskohtia varten kts. J. W. F. McOmnie,

Protective Groups in Organic Chemistry (1973), T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis (1981)):

a) Aminoryhmien suojaamiseksi: tert-butoksikarbonyyli, allyylioksikarbonyyli, isopropenylioksikarbonyyli, trikloorietoksikarbonyyli, 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli, triklooriasetyyli, trifluoriasetyyli, trityyli, trimetyylisilyyli,

b) Hydroksiryhmien suojaamiseksi: asetyyli, trimetyylisilyyli, tetrahydropyranyyli,

c) Karboksyyliyhkeiden suojaamiseksi: esteriryhmiä kuten bentshydryyli-, 4-metoksibentsyyli-, 4-nitrobentsyyli-, asetoksimetyyli- ja tert-butyyliesteri.

Reaktiolämpötila voi vaihdella laajalla välillä. Yleensä työskennellään lämpötilavälillä 0 - 80 °C, edullisesti välillä 20 - 50 °C.

Reaktio suoritetaan yleensä normaalipaineessa. On kuitenkin mahdollista käyttää ylipainetta. Yleensä käytetään painetta välillä noin 1 - 100 baaria (100 - 10 000 kPa), edullisesti 1 - 10 baaria (100 - 1 000 kPa).

Reaktiota suoritettaessa käytetään 1 moolia kaavan (II) mukaista yhdistettä kohti 1 - 5 moolia, edullisesti 1 - 2 moolia kaavan (III) mukaista yhdistettä.

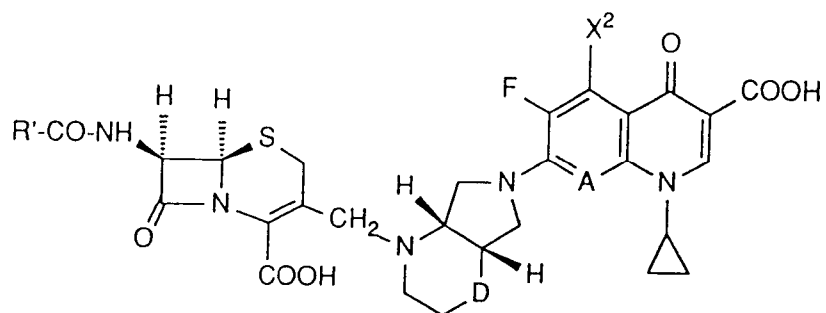
Keksinnön mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolajen valmistus tapahtuu tavalliseen tapaan esim. liuottamalla betaiini hapon vesiliuokseen ja saostamalla suola vesiliuokoisen liuottimen kuten metanolin, etanolin, asetonin tai asetonitriilin avulla. Voidaan myös kuumentaa ekvimolaarisia määriä betaiinia ja happoa vedessä tai alkoholissa kuten glykolimonometyylietterissä ja lopuksi haihduttaa kuiviin tai imusuodattaa saostunut suola talteen. Farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja ovat esim. kloorivetyhapon, rikkihapon, etikkahapon, glykolihapon, maitohapon, meripihkahapon, sitruunahapon, viinihapon, metaanisulfonihapon, 4-tolueenisulfonihapon, galakturoni-

hapon, glukonihapon, embonihapon, glutamiinihapon tai asparagiinihapon suolat.

5 Keksinnön mukaisten karboksyylihappojen alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuolat saadaan esim. liuottamalla betaiini alkalimetalli- tai maa-alkalimetallilipeän alimäärään, suodattamalla liukenemattomasta betaiinista ja haihduttamalla suodos kuiviin. Farmaseuttisesti sopivia ovat natrium-, kalium- ja kalsiumsuolat. Saattamalla alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuola reagoimaan sopivan hopeasuolan, kuten hopeanitraatin kanssa saadaan vastaavat hopeasuolat.

15 Kuvatun menetelmän mukaan voidaan valmistaa paitsi esimerkeissä kuvattuja vaikuttavia aineita myös seuraavissa taulukoissa mainittuja yhdisteitä. Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä sekä rasemaatteina että enantioomeerisesti puhtaina tai diastereomeerisesti puhtaina yhdisteinä:

5



10

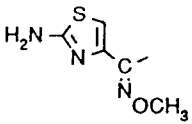
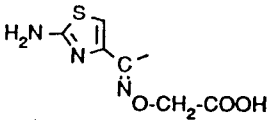
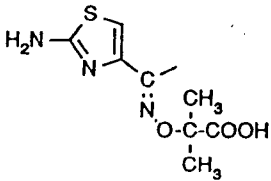
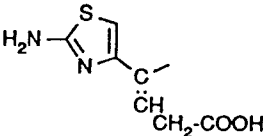
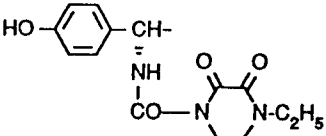
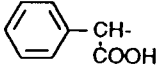
R'	A	X ²	D
	CF	H	CH ₂
	CF	F	CH ₂
	CF	NH ₂	CH ₂
	C-OCH ₃	H	CH ₂
	N	H	CH ₂
	CCl	H	O
	CCl	H	CH ₂
	CF	H	CH ₂
	CH	H	CH ₂
	CCl	H	CH ₂
	CF	H	CH ₂
	CH	H	CH ₂
	CCl	H	CH ₂
	CF	H	CH ₂

15

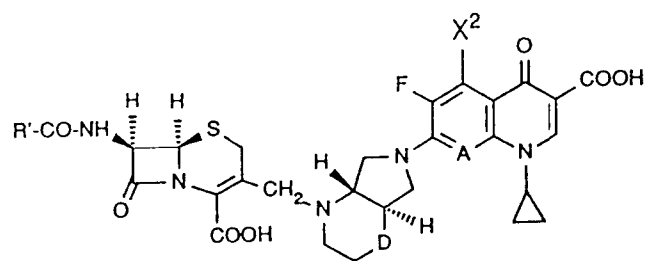
20

25

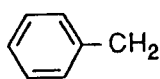
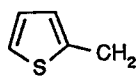
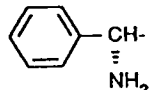
30

	R'	A	X ²	D
		CH	H	CH ₂
5		CF	H	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
		N	H	CH ₂
		CF	H	O
10		CF	H	CH ₂
		CF	F	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
15		CF	H	CH ₂
		CF	F	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
20		CH	H	CH ₂
		CF	H	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
25		CH	H	CH ₂
		CF	H	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
		N	H	CH ₂
30		CH	H	CH ₂
		CF	H	CH ₂
		CCl	H	CH ₂

5

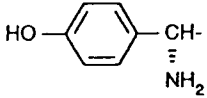
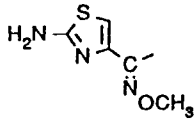
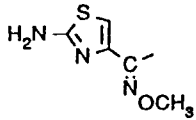
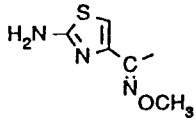
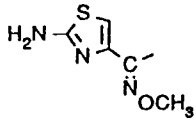
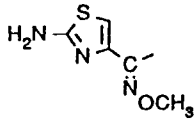


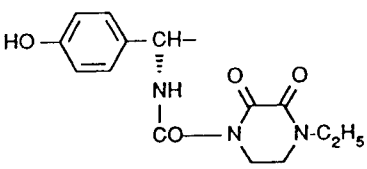
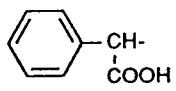
10

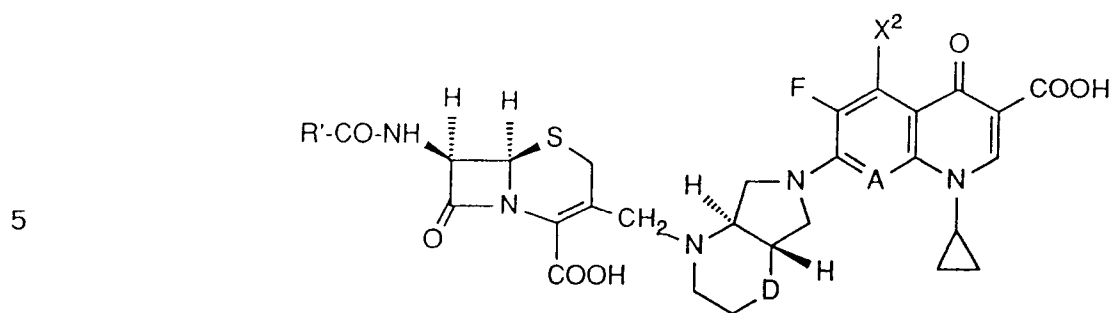
R'	A	X ²	D
	CCl	H	CH ₂
	CF	H	CH ₂
	CF	F	CH ₂
	CF	NH ₂	CH ₂
	CF	H	O
	CH	H	O
	CCl	H	O
	CCl	H	CH ₂
	CCl	H	O
	CF	H	CH ₂
	CF	H	O
	CCl	H	CH ₂
	CCl	H	O
	CF	H	CH ₂
	CF	H	O

25

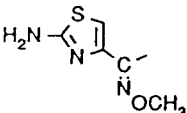
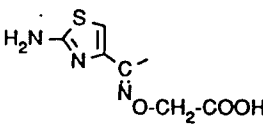
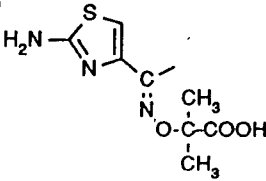
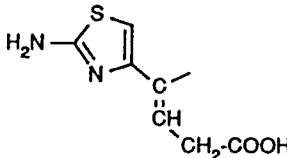
30

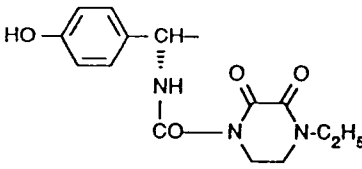
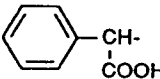
	R'	A	X ²	D
5		CH	H	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
		CF	H	CH ₂
		CF	H	O
10		CH	H	CH ₂
		CF	H	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
		N	H	CH ₂
15		CF	H	O
		CF	H	CH ₂
		CF	H	O
		CF	NH ₂	CH ₂
20		CCl	H	CH ₂
		CF	H	CH ₂
		CF	H	O
		CF	NH ₂	CH ₂
25		CF	H	CH ₂
		CF	H	O
		CF	F	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
30		CH	H	CH ₂
		CF	H	CH ₂
		CF	H	O
		CCl	H	CH ₂

	R'	A	X ²	D
		CH	H	CH ₂
5		CF	H	CH ₂
		CF	H	O
		CCl	H	CH ₂
		N	H	CH ₂
10		CH	H	CH ₂
		CF	H	CH ₂
		CF	H	O
		CCl	H	CH ₂
15				

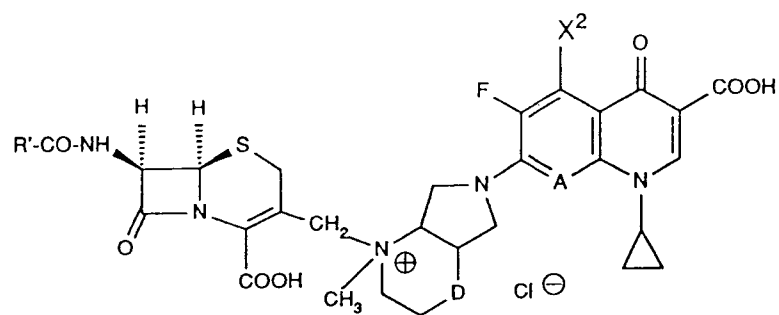


	R'	A	X ²	D
10		CCl	H	CH ₂
		CF	H	CH ₂
		CF	F	CH ₂
		CF	NH ₂	CH ₂
		CF	H	O
15		CH	H	O
		CCl	H	O
		CCl	H	CH ₂
		CCl	H	O
20		CF	H	CH ₂
		CF	H	O
		CH	H	CH ₂
		CH	H	O
25		CCl	H	CH ₂
		CCl	H	O
		CF	H	CH ₂
		CF	H	O
30		CH	H	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
		CF	H	CH ₂
		CF	H	O

	R'	A	X ²	D
		CH	H	CH ₂
5		CF	H	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
		N	H	CH ₂
		CF	H	O
10		CF	H	CH ₂
		CF	H	O
		CF	NH ₂	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
15		CF	H	CH ₂
		CF	H	O
		CF	F	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
20		CH	H	CH ₂
		CF	H	CH ₂
		CF	H	O
		CCl	H	CH ₂ ⁻

	R'	A	X ²	D
5		CH	H	CH ₂
		CF	H	CH ₂
		CF	H	O
		CCl	H	CH ₂
		N	H	CH ₂
10		CH	H	CH ₂
		CF	H	CH ₂
		CF	H	O
		CCl	H	CH ₂
15		CCl	H	CH ₂

5



10

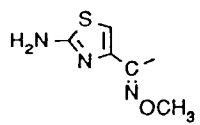
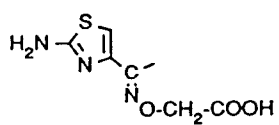
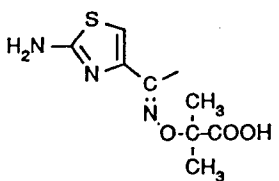
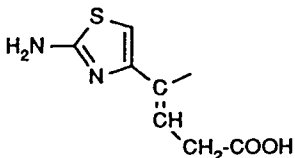
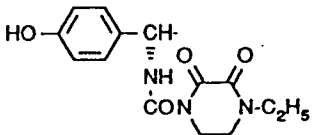
R'	A	X ²	D
	CCl	H	CH ₂
	CF	H	CH ₂
	CF	F	CH ₂
	CF	H	O
	CH	H	CH ₂
	N	H	CH ₂
	CCl	H	O
	CCl	H	CH ₂
	CF	H	CH ₂
	CH	H	CH ₂
	CCl	H	CH ₂
	CF	H	CH ₂
	CH	H	CH ₂
	CCl	H	CH ₂
	CF	H	CH ₂
	CF	H	O

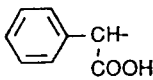
15

20

25

30

	R'	A	X ²	D
		CH	H	CH ₂
5		CF	H	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
		N	H	CH ₂
		CF	H	O
10		CF	H	CH ₂
		CF	NH ₂	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
15		CF	H	CH ₂
		CF	F	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
20		CH	H	CH ₂
		CF	H	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
25		CH	H	CH ₂
		CF	H	CH ₂
		CCl	H	CH ₂
		N	H	CH ₂
30				

R	A	X ²	D
	CH	H	CH ₂
5		CF	CH ₂
	CCI	H	CH ₂

Keksinnön mukaiset yhdisteet vaikuttavat voimakkaasti antibiottisesti ja niillä on leveä antibakterinen spektri grampositivisia ja gramnegativisia taudinsiemeniä, erityisesti enterobakteereita vastaan, erityisesti myös sellaisia vastaan, jotka ovat resistenttejä erilaisia antibiootteja, esim. penisilliineja, kefalosporiineja, aminoglykosideja, sulfonamideja, tetrasykliineja ja kinoloneja vastaan.

Nämä arvokkaat ominaisuudet mahdollistavat niiden käytön kemoterapeuttisina aineina lääketieteessä sekä aineina säilöittäessä epäorgaanisia ja orgaanisia aineita, erityisesti kaiken tyyppisiä orgaanisia aineita, esim. polymeereja, voiteluaineita, värejä, kuituja, nahkaa, paperia ja puuta, elintarvikkeita ja vettä.

Keksinnön mukaiset yhdisteet vaikuttavat leveään mikroorganismien spektriä vastaan. Niiden avulla voidaan torjua grampositivisia ja gramnegativisia bakteereita ja bakteerinomaisia mikroorganismeja sekä estää, lievittää ja/tai parantaa näiden aiheuttamia sairauksia.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on voimakkaampi vaikutus lepäviin ja resistentteihin taudinaiheuttajiin. Lepäävillä bakteereilla, siis bakteereilla, joilla ei esiinny havaittavissa olevaa kasvua, yhdisteet vaikuttavat selvästi alhaisemmilla pitoisuuksilla kuin tähän mennessä tunnetut yhdisteet. Tämä ei koske ainoastaan käytettyä määrää, vaan myös tappavaa vaikutusta. Tällaisia tuloksia havaittiin grampositivisilla ja gramnegativisilla bakteereilta, erityisesti *Staphylococcus aureus*ksella, *Pseudomo-*

nas aeruginosalla, Enterococcus faecaliksella ja Eschericia colilla.

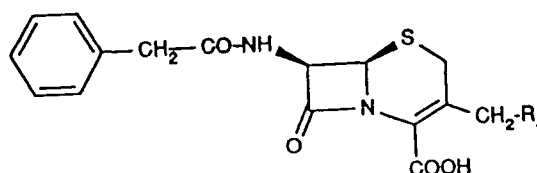
Myös bakteereita vastaan, jotka verrattivissa olevien yhdisteiden suhteen, pidetään vähemmän herkkinä, erityisesti resistenttiä Staphylococcus aureusta, Pseudomonas aeruginosaa, Enterococcus faecalista ja Eschericia colia vastaan keksinnön mukaisilla yhdisteillä on yllättävästi voimakkaampia vaikutuksia.

Erityisen tehokkaita ovat keksinnön mukaiset yhdisteet bakteereita ja bakteerinomaisia mikroorganismeja vastaan. Ne soveltuvat siten erityisen hyvin sellaisten paikallisten ja systeemisten infektioiden profylaksiin ja kemoterapiaan humaan- ja eläinlääketieteessä, jotka johtuvat näistä taudinaiheuttajista.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan käyttää erilaisissa farmaseuttisissa valmisteissa. Edullisina farmaseuttisina valmisteina olkoon tabletit, lääkerakeet, kapselit, pillerit, granulaatit, peräpuikot, liuokset, suspensiot, emulsiot, pastat, salvat, geelit, voiteet, pesunesteet, puuterit ja suihkut.

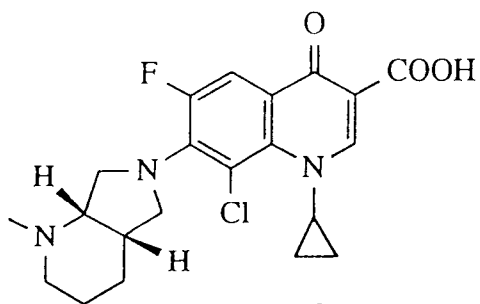
Minimaalisen estokonsentraation (MHK) määrittäminen tapahtui mikrotitterilevyillä käyttäen aivo-sydän-infuusio-liuosta, jolloin istutteenä käytettiin noin 10^5 taudinaiheuttajaa/ml.

Seuraava taulukko esittää keksinnön mukaisen yhdisteen A (esimerkin 2 mukainen yhdiste) yllättävät edut verrattuna vertailuyhdisteeseen (julkaisun EP 492 277, esimerkin 15 mukainen yhdiste):



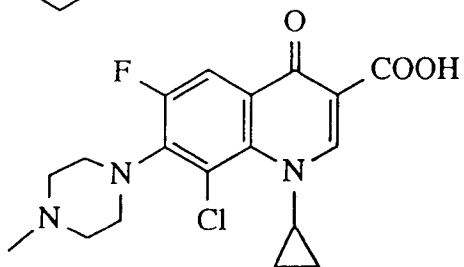
5

A : R =



10

B : R =



15

Taulukko = MHK-arvot (ug/ml)

20

25

30

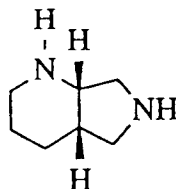
Testikanta	Yhdiste A	Vertailuyhdiste B
Escherichia coli Neumann	0,03	0,25
Klebsiella sp. 63	0,125	1
Serratia marcescens 16040	4	16
Staphylococcus aureus ICB 25701	0,25	32
ICB 25768	2	128
1756	0,004	0,03
133	0,03	0,125
Enterococcus faecalis 27101	0,25	8
9790	0,25	8

Esituotteiden valmistus

Esimerkki A

[S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani

5



10

1) [S,S]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani

Menetelmä I:

a) Diastereomeeristen suolojen erotus

3,9 g (20 mmol) D-(-)-viinihappoa liuotettiin 10 ml:aan dimetyyliformamidia lämmittämällä 80 °C:seen ja siihen lisättiin liuos, jossa oli 2,16 g (10 mml) cis-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania 3 ml:ssa dimetyyliformamidia. Seosta sekoitettiin tunnin ajan 0 °C:ssa, se imusuodatettiin ja pestiin dimetyyliformamidilla ja metoksietanolilla.

20

Saanto: 1,93 g

Sulamispiste: 146 - 151 °C

$[\alpha]_D^{23} = -19,3^\circ$ (c = 1, H₂O)

Kiteyttämällä kerran uudelleen metoksietanolista saatiin diastereomeerisesti puhdasta [S,S]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-D-tartraattia.

25

$[\alpha]_D^{23} = -22,7^\circ$ (c = 1, H₂O)

Sulamispiste: 148 - 154 °C

b) Emäksen vapauttaminen

30

40 g [S,S]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-D-tartraattia liuotettiin 250 ml:aan vettä ja seokseen lisättiin 32 g 45-%:ista natriumhydroksidiliuosta. Syntynyt öljy uutettiin 150 ml:aan tert-butyylimetyylieetteriin, vesifaasi uutettiin vielä 150 ml:lla tert-butyylimetyylieetteriä ja yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin

35

natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Tuote tislattiin vakuumissa.

Saanto: 18,5 g [S,S]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]-nonaania

5 Kiehumispiste: 107 - 109 °C/0,1 mbar

$[\alpha]_D^{24} = 17,3^\circ$ (laimentamaton)

Menetelmä II:

75,0 g (0,5 mol) L-(+)-viinihappoa liuotettiin 80 °C:ssa 250 ml:aan dimetyyliformamidia ja siihen lisät-
 10 tiin tipoittain liuos, jossa oli 54,1 g (0,25 mol) cis-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania 75 ml:ssa dimetyyliformamidia. Seosta sekoitettiin tunnin ajan. [R,R]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-D-tartraattikiteet imusuodatettiin ja suodos haihdutettiin rotavaporissa. Jäännös liuotettiin 500 ml:aan vettä ja siihen lisät-
 15 sätettiin 63 g 45-%:ista natriumhydroksidiliuosta ja se käsiteltiin kuten on kuvattu menetelmän I kohdalla.

Saanto: 25,2 g [S,S]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]-nonaania; tuote sisälsi 3,6 % R,R-enantiomeeriä (määritetty kaasukromatografisesti derivatisoimalla kloorimuura-
 20 haishappomentyyliesterillä)

Yhdiste voidaan menetelmän I mukaisesti saattaa reagoimaan D-(-)-viinihapon kanssa diastereomeerisesti puh-
 taaksi [S,S]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-D-tartraatiksi. Uudelleenkiteytys ei tällöin ole tarpeen.
 25

Menetelmä III:

Liuokseen, jossa oli 102,9 g (0,685 mol) L-(+)-viinihappoa 343 ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin 80 -
 90 °C:ssa tipoittain liuos, jossa oli 73,6 g (0,34 mol) cis-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania 111
 30 ml:ssa dimetyyliformamidia. Liuosta ympättiin [R,R]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-L-tartraatilla ja sitä sekoitettiin täydelliseen kiteytymiseen asti. (Emäliuoksesta voidaan haihduttamalla ja vapauttamalla
 35 emäs menetelmän I mukaisesti ja puhdistamalla (D)-viiniha-

polla saada [S,S]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-D-tartraattia). Seos imusuodatettiin ja pestiin dimetyyliformamidilla ja isopropanolilla ja ilmakuivattiin. Kiteet kiteytettiin uudelleen 88-%:isesta etanolista. Tällöin saatiin 52 g [S,S]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo-

Sulamispiste: 201 - 204 °C

$[\alpha]_D^{23} = +5^\circ$ (c = 1, H₂O)

Yhdiste voidaan menetelmän I mukaisesti (emäksen vapauttaminen) työstää enantiomeerisesti puhtaaksi [S,S]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaaniksi.

Menetelmä IV:

a) **cis-8-bentsyyli-7,9-diokso-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanin erotus [1S,6R]-8-bentsyyli-7,9-diokso-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaaniksi**

Toimittiin esimerkin B mukaisesti (menetelmä IIa), jolloin kiraalisena apureagenssina käytetään (D)-(-)-viinihappoa, tai toimitaan seuraavasti:

[1R,6S]-8-bentsyyli-7,9-diokso-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-L-tartraatin emäliuos ja pesuliuos (esimerkistä 8, menetelmä IIa) haihdutettiin yhdessä, jäännösliuotettiin veteen ja uutettiin kolmasti tolueenilla. Toluoeniuutteet heitettiin pois. Vesifaasiin lisättiin kylästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta kunnes pH-arvo oli 7 - 8, minkä jälkeen uutettiin neljästi metyleenikloridilla. Metyleenikloridiuutteet kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin.

Saanto: 14,4 g (60 % teoreettisesti alunperin käytetyn raseemisen cis-8-bentsyyli-7,9-diokso-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanin perusteella).

$[\alpha]_D^{23} = -4,5^\circ$ (c = 5, etanoli)

Nämä 14,4 g (59 mmol) kiteytettiin 120 ml:sta etanolia yhdessä 8,6 g:n (57 mmol) kanssa D-(-)-viinihappoa esimerkin B (menetelmä IIa) mukaisesti.

Saanto: 8,9 g (77 % teoreettisesta) [1S,6R]-8-bentsyyli-7,9-diokso-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-D-tartraattia $[\alpha]_D^{23} = -46,2^\circ$ (c = 0,5, 1 N HCl).

5 Tuote puhdistettiin vielä kiteyttämällä uudelleen etanoli/glykolimonometyylietteri-seoksesta: $[\alpha]_D^{23} = -59,3^\circ$ (c = 0,5, 1 N HCl).

5,0 g (12,7 mmol) näin saadusta diastereomeerisesti puhtaasta tartraatista muutettiin esimerkin B (menetelmä IIa) mukaisesti vapaaksi amiiniksi.

10 Saanto: 3,0 g (96 % teoreettisesta) [1S,6R]-8-bentsyyli-7,9-diokso-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania, sp. 60 - 61 °C $[\alpha]_D^{23} = -22,2^\circ$ (c = 5, etanoli)

15 Kaasukromatografisesti derivatisoimalla kloorimuurahaishappomentyyliesterillä määritettiin enantiomeeriylimääräksi 96,6 % ee.

b) [1S,6R]-8-bentsyyli-7,9-diokso-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanin pelkistys [S,S]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaaniksi

20 Tomittiin esimerkin B mukaisesti (menetelmä IIb), jolloin eduktina kuitenkin käytettiin [1S,6R]-8-bentsyyli-7,9-diokso-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania.

25 Käsittelyn jälkeen saatu raakatuote osoittautui kloorimuurahaishappomentyyliesterillä suoritettun derivatisoinnin jälkeen [S,S]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaaniksi. Pelkistyksen yhteydessä ei kuitenkaan havaittu rasemisointia.

2) [S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani

30 28,4 g (0,131 g) [S,S]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania hydrogenoitiin käyttäen 5,8 g palladiumia aktiivihielellä 190 ml:ssa metanolia viisi tuntia 90 baarin (9 000 kPa) paineessa. Katalyytti imusuodatettiin pois, pestiin metanolilla ja suodos haihdutettiin rotaporilla. Jäännös tislattiin ilman fraktiointia.

Saanto: 15,0 g (90,5 % teoreettisesta) [S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania

Kiehumispiste: 44 - 59 °C/0,18 mbar

$[\alpha]_D^{22} = -2.29^\circ$ (laimentamaton)

5 ee > 99 % (määritetty kaasukromatografisesti derivatisoimalla Mosherin reagenssilla)

Menetelmä V:

3,75 g (25 mol) L-(+)-viinihappoa liuotettiin 80 °C:ssa 50 ml:aan dimetyyliformamidia ja siihen lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 10,82 g (50 mol) cis-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania 15 ml:ssa dimetyyliformamidia. Seosta sekoitettiin tunnin ajan. Liuosta ympättiin [R,R]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-L-tartraatilla ja sitä sekoitettiin tunnin ajan noin 15 72 °C:ssa täydelliseen kidealkioiden muodostumiseen asti. Tämän jälkeen jäähdytettiin hitaasti 15 °C:seen, imusuodatettiin ja pestiin kahdesti 13 ml:lla dimetyyliformamidilla. Yhdistetyt suodokset lämmitettiin 80 °C:seen ja vielä 3,75 g (25 mmol) L-(+)-viinihappoa lisättiin. Seos kuumentettiin 119 °C:seen kunnes muodostui kirkas liuos ja sai sitten taas hitaasti jäähtyä huoneenlämpötilaan ympäen sitä samalla [S,S]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-L-tartraatilla. Kiteet imusuodatettiin, pestiin peräkkäin dimetyyliformamidilla, 2-metoksietanolilla ja etanolilla ja ilmakeivattiin. 25

Saanto: 9,59 g

Sulamispiste: 188 - 192 °C

Kiteet kiteytettiin uudelleen 95 ml:sta 80-%:ista etanolia. Saatiin 8,00 g [S,S]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-L-tartraattitrihydraattia (76 % teoreettisesta), joka sulii 112 - 118 °C:ssa vaahtoen, muuttui taas kiinteäksi ja sulii uudestaan 199 - 201 °C:ssa. 30

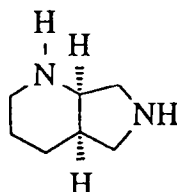
$[\alpha]_D^{23} = +4,5^\circ$ (c = 1, H₂O)

ee > 99 % (määritetty kaasukromatografisesti derivatisoimalla kloorimuuraishappomentyyliesterillä) 35

Esimerkki B

[R,R]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani

5



10

ni

1) [R,R]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani

Menetelmä I:

Esimerkin A, menetelmän II mukaisesti saadut [R,R]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanikiteet pestiin dimetyyliformamidilla ja metoksietanolilla (45,6 g) ja kiteytettiin uudelleen 300 ml:sta metoksietanolista. Tällöin saatiin 45,6 g enantiomeerisesti puhdasta [R,R]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-L-tartraattia. (Enantiomeerinen puhtaus määritetty kaasukromatografisesti derivatisoimalla kloorimuuraishaishappomentyyliesterillä).

20

Sulamispiste 121 - 124 °C

 $[\alpha]_D^{23} = +22,3^\circ$ (c = 1, H₂O)

Suola (44,5 g) muutettiin esimerkin A, menetelmän Ib mukaisesti vapaaksi emäkseksi. Tällöin saatiin 20,2 g [R,R]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania.

25

Kiehumispiste: 107 - 111 °C/0,04 mbar

 $[\alpha]_D^{24} = -17,5^\circ$ (laimentamaton)

Menetelmä II:

a) cis-8-bentsyyli-7,9-diokso-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanin enantiomeerinen erotus [1R,6S]-8-bentsyyli-7,9-diokso-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaaniksi

30

24,1 g (98,8 mmol) cis-8-bentsyyli-7,9-diokso-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania lämmitettiin refluksioimalla sekoittaen kolmikaulapullossa seoksessa, jossa oli 410 ml etanolia ja 25 ml asetontriiliä. Sitten lisättiin yhtenä annoksena 14,8 g (98,8 mmol) L-(+)-viinihappoa. Kun viini-

35

happo oli kokonaan liuennut lämpö kytkettiin pois mutta reaktioseos sai jäädä seisomaan öljyhauteella. Kun seos oli jäähtynyt niin paljon ettei se enää kiehunut lopetettiin sekoitus. Lämpötilan ollessa 50 °C tapahtui kiteytymisen lisättäessä ympäyskiteitä. Kun seos oli seissyt yön yli ja jäähtynyt huoneenlämpötilaan imusuodatettiin saostuneet kiteet ja ne pestiin pienellä määrällä etanoli/petrolietteri-seoksella (1:1) ja kuivattiin kaksi tuntia 80 °C:ssa.

10 Saanto: 9,8 g (50 % teoreettisesta) [1R,6S]-8-bentsyyli-7,9-diokso-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-L-tartraattia $[\alpha]_D^{23} = +47,7^\circ$ (c = 0,5, 1 N HCl)

Tuote puhdistettiin vielä kiteyttämällä kahdesti uudelleen etanoli/glykolimonometyylietteri-seoksesta:

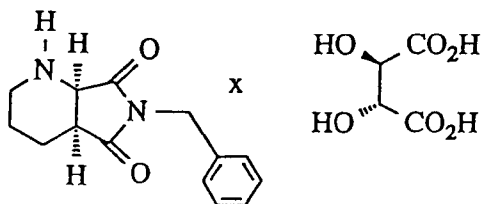
15 $[\alpha]_D^{23} = +58,6^\circ$ (c = 0,5, 1 N HCl)
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7,22 - 7,35 (2m, 2H, aryyli-H); 4,55 (s, 2H, bentsyyli-CH₂); 4,28 (s, 2H, viinihappo-CH); 3,91 (d, 1H, 1-CH); 2,97 (dd, 1H, 6-CH); 2,53 - 2,66 (m, 2H, 3-CH₂); 1,78 ja 1,68 (2m, 2H, 5-CH₂); 1,42 ja 1,28 ppm (2m, 2H, 4-CH₂).

20 Analyysi C₁₈H₂₂N₂O₈ (394):

laskettu: C 54,4; H 5,6; N 7,1; O 32,5;

saatu: C 54,7; H 5,8; N 7,1; O 32,4;

25 Absoluuttisen konfiguraation määrittäminen tapahtui röntgenstruktuurianalyysin avulla:



30

3,6 g (9,1 mmol) tällä tavalla saatua diastereomeerisestä puhdasta tertraattia liuotettiin emäksen vapauttamiseksi veteen ja siihen lisättiin kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta kunnes pH-arvo oli 7 - 8. Vesiliuos uutettiin neljästi 20 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt

35

metyleenikloridiuutteet kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin.

Saanto: 2,2 g (99 % teoreettisesta) [1R,6S]-8-bentsyyli-7,9-diokso-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania

5 Sulamispiste: 60 - 61 °C

$[\alpha]_D^{23} = +21,8^\circ$ (c = 5, etanoli)

Kaasukromatografisesti määritettiin derivatisoimalla kloorimuuraishaishappomentyyliesterillä enantiomeeriyli-määräksi 93,8 % ee.

10 b) [1R,6S]-8-bentsyyli-7,9-diokso-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanin pelkistys [R,R]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaaniksi

Lämmitettyyn kolviin laitettiin typen alla 0,34 g (9 mmol) litiumalumiinihydridiä 18 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania ja 0,73 g (3 mmol) [1R,6S]-8-bentsyyli-7,9-diokso-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania liuotettuna 3 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania tiputettiin seokseen. Seosta refluksoitiin 16 tuntia. Käsittely tpahtui lisäämällä tipoittain 0,34 ml vettä 10 ml:ssa tetrahydrofuraanai, 0,34 ml 10-%:ista natriumhydroksidiliuosta sekä 1,02 ml vettä. Saostuma imusuodatettiin, pestiin tetrahydrofuraanilla ja suodos haihdutettiin. Jäännöksenä saatiin 0,7 g raakaa [R,R]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania (GC-pitoisuus: 99 %).

25 Kloorimuuraishaishappomentyyliesterillä suoritettun enantiomeerisen puhtauden kaasukromatografisen määrittelyn yhteydessä ei voitu todeta rasemisointia.

2) [R,R]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani

Esimerkin A, 2 mukaisesti hydrogenoitiin 19,4 g [R,R]-8-bentsyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania.

Saanto: 9,61 g (85 %) [R,R]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania

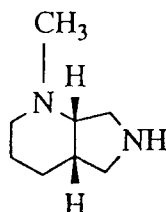
Kiehumispiste: 45 - 58 °C/0,08 mbar

$[\alpha]_D^{22} = +2.30^\circ$ (laimentamaton)

Esimerkki C

[S,S]-2-metyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani

5



1) [S,S]-8-bentsyyli-2-metyyli-2,8-diatsabisyklo-
10 [4.3.0]nonaani

Seosta, jossa oli 43,2 g (0,2 mmol) [S,S]-8-bent-
syyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania, 20 ml 37-%:ista
formaldehydiliuosta, 40 ml vettä ja 24 g etikkahappoa hyd-
rogenoitiin käyttäen 2 g palladiumia aktiivihielellä (5 %)
15 10 tuntia 20 °C:ssa ja 20 baarin (2 000 kPa) paineessa.
Katalyytti imusuodatettiin pois, ja suodos tehtiin alkali-
seksi kaliumkarbonaatilla ja tuote uutettiin tert-butyli-
metyylieetterillä. Liuos kuivattiin natriumsufaatilla,
haihdutettiin ja jäännös tislattiin vakuuissa.

20 Saanto: 14,8 g

Kiehumispiste: 114 - 124 °C/0,14 mbar

1) [S,S]-2-metyyli-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani
12,9 g (56 mmol) [S,S]-8-bentsyyli-2-metyyli-2,8-
diatsabisyklo[4.3.0]nonaania 90 ml:ssa metanolia hydroge-
25 noitiin käyttäen 1,1 g palladiumia aktiivihielellä (5 %)
90 °C:ssa ja 90 baarin (9 000 kPa) paineessa. Seos suoda-
tettiin, suodos haihdutettiin rotavaporilla ja jäännös
tislattiin vakuuissa.

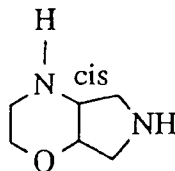
Saanto: 5,5 g enantiomeerisesti puhdasta [S,S]-2-metyyli-
30 2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania (osoitettu derivatisoi-
malla Mosherin reagenssilla)

Kiehumispiste: 78 - 81 °C/14 mbar

Esimerkki D

cis-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani

5



1) trans-1-bentsoyyli-3-bromi-4-(2-hydroksietoksi)-pyrrolidiini

10 95 g (0,55 mol) 1-bentsoyyli-3-bromipyrrolidiinia liuotettiin 380 g:aan etyleeniglykolia ja seokseen lisättiin kahdessa tunnissa huoneenlämpötilassa 101 g (0,57 mol) N-bromisukkinimidia viitenä annoksena. Seosta sekoitettiin yön yli, se kaadettiin veteen, uutettiin metyleenikloridilla, 15 kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös (188 g) kromatografoitiin etyyliasetaatilla piigeeelillä.

Saanto: 136,5 g (78 % teoreettisesta)

Pitoisuus GC:n perusteella: 99 %

20 2) trans-1-bentsoyyli-3-bromi-4-(2-tosyylietoksi)-pyrrolidiini

92 g (0,239 mol) trans-1-bentsoyyli-3-bromi-4-(2-hydroksietoksi)pyrrolidiinia, 32 g (0,316 mol) trietyyliamiinia ja 1 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä liuotettiin 25 750 ml:aan tolueenia ja seokseen tiputettiin luos, jossa oli 60 g (0,31 ml) tosylikloriida 450 ml:ssa tolueenia. Seosta sekoitettiin kaksi vuorokautta huoneenlämpötilassa, siihen lisättiin vettä, vesifaasi erotettiin ja se uutettiin tolueenilla. Tolueeniliuokset pestiin 10-%:isella 30 kloorivetyhapolla, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, väkevöitiin liuotettiin etyyliasetaattiin ja suodatettiin piigeeelin läpi. Suodos väkevöitiin.

Saanto: 125 g (91 % teoreettisesta)

35 Ohutkerroskromatografian perusteella tuote oli yhtenäinen.

3) **cis-8-bentsoyyli-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani**

124 g (0,265 mol) trans-1-bentsoyyli-3-bromi-4-(2-tosyylietoksi)pyrrolidiinia ja 86 g (0,8 mol) bentsyyliamiinia lämmitettiin refluksomalla 1,5 l:ssa ksyleeniä yön yli. Bentsyyliamiinisuolet imusuodatettiin pois ja suodos väkevöitiin.

Raakasaanto: 91,2 g

4) **cis-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani**

91 g (0,265 mol) cis-8-bentsoyyli-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania, 200 ml väkevää kloorivetyhappoa ja 140 ml vettä lämmitettiin refluksomalla yön yli. Jäähtyneestä reaktioseoksesta imusuodatettiin bentsoehappo pois, suodos väkevöitiin puoleen tilavuuteen, tehtiin alkaliseksi kaliumkarbonaatilla, uutettiin kloroformilla, kuivattiin kaliumkarbonaatilla, väkevöitiin ja tislattiin.

Saanto: 30,7 g (48,8 % teoreettisesta)

Kiehumispiste: 134 - 142 °C/0,6 mbar

Pitoisuus GC:n perusteella: 92 %

5) **cis-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanidihydrokloridi**

26 g (0,11 mol, 92-%:ista) cis-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania hydrogenoitiin 180 ml:ssa etanolia ja 19 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa käyttäen 3 g palladiumia aktiivihiilellä (10 % palladiumia) 100 °C:ssa 100 baarin (10 000 kPa) paineessa. Katalyytti imusuodatettiin pois, suodos haihdutettiin ja muodostuneet kiteet kuivattiin eksikkattorissa fosforipentoksidin yli.

Saanto: 17,1 g (77 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 244 - 250 °C

Esimerkki E

cis-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanin enantiomeerien erotus

150,1 g (1 mol) D-(-)-viinihappoa liuotettiin 60 -
 5 65 °C:ssa 700 ml:aan metanolia ja siihen lisättiin ti-
 poittain liuos, jossa oli 218,3 g (1 mol) cis-8-bentsyyli-
 2-okaa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania 300 ml:ssa metano-
 lia. Liuos sai hitaasti jäähtyä noin 49 °C:seen kunnes se
 oli samea, se ympätettiin esikokeesta saaduilla 1R,6S-5-
 10 bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-D-tart-
 raattikideillä, ja sitä sekoitettiin 30 minuuttia tässä
 lämpötilassa kidealkioiden muodostumiseen asti ja sai sit-
 ten hitaasti jäähtyä 0 - 3 °C:seen. Seos imusuodatettiin
 ja pestiin 0 °C:isella seoksella, jossa oli 200 ml etano-
 15 lia ja 100 ml metanolia ja sitten kolmasti 300 ml:lla eta-
 nolia ja tuote ilmakeivattiin.

Saanto: 160,3 g 1R,6S-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanitartraattia (87 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 174,5 - 176,5 °C

20 ee > 97 % (1-fenyylieetyyli-isosyanaatilla suoritettun deri-
 vatisoinnin ja HPLC-analyysin jälkeen)

$[\alpha]_D^{23} = +24,0^\circ$ (c = 1, metanoli)

156,9 g ensimmäistä kiteytymiserää kiteytettiin uu-
 delleen 1500 ml:sta metanolia.

25 Saanto: 140,0 g (89 % saatu takaisin)

Sulamispiste: 176 - 177 °C

$[\alpha]_D^{23} = +25,2^\circ$ (c = 1, metanoli)

Metanolipitoinen emäliuos ensimmäisestä kiteytyk-
 sestä haihdutettiin rotavaporilla. Siirappimainen jäännös
 30 (236 g) liutettiin 500 ml:aan vettä, pH säädettiin arvoon
 12 - 13 6 N natriumhydroksidiliuoksella, seos uutettiin
 kolmasti 350 ml:lla tolueenia, uute kuivattiin natriumkar-
 bonaatilla ja väkevöitiin vakuuissa. Jäännös, 113,1 g
 ruskeata öljyä, joka kaasukromatografisen analyysin perus-
 35 teella koostui 97-%:isesti cis-bentsyyli-2-oksa-5,8-diat-

sabisyklo[4.3.0]nonaanista, käytettiin ilman eri puhdistusta 1S,6R-enantiomeerien valmistamiseksi.

113,1 g (0,518 mol) rakaa rikastettua 1S,6R-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania liuotettiin 155 ml:aan metanolia ja se lisättiin tipoittein kiehuvaan liuokseen, jossa oli 77,8 g (0,518 mol) L-(+)-viinihappoa 363 ml:ssa metanolia. Jo tiputusvaiheessa muodostui kidepuuro. Liuosta sekoitettiin tunnin ajan 60 °C:ssa ja sai sitten hitaasti jäähtyä kahdessa tunnissa 0 °C:seen. Seos imusuodatettiin ja pestiin 0 °C:isella etanolin ja metanolin 2:1-seoksella ja sitten kolmasti etanolilla ja tuote ilmakuivattiin.

Saanto: 145,5 g 1S,6R-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-L-tartraattia (79 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 174,5 - 176,5 °C

ee > 97 % (1-fenyylieetyyli-isosyanaatilla suoritettun derivatisoinnin ja HPLC-analyysin jälkeen)

$[\alpha]_D^{23} = -24,0^\circ$ (c = 1, metanoli)

Enantiomeerisesti puhtaiden emästen vapauttaminen:

144 g (0,39 mol) 1S,6R-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanitartraattia liuotettiin 250 ml:aan vettä ja seokseen lisättiin 175 ml (1,05 mol) 6 N natriumhydroksidiliuosta. Erottunut öljy liuotettiin 500 ml:aan tolueenia, orgaaninen faasi erotettiin ja vesifaasi pestiin kolmasti 250 ml:lla tolueenia. Yhdistetyt orgaaniset faaasit kuivattiin natriumkarbonaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin rotavaporilla. Jäännös tislattiin suurvakuu-
missa 20 cm:n Vigreux-kolonnalla.

Saanto: 81,6 g (96 % teoreettisesta) 1S,6R-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania

Kiehumispiste: 120 - 139 °C/0,04 - 0,07 mbar

Pitoisuus GC:n perusteella: 100 %

Tiheys: $\rho = 1,113$ g/ml

$[\alpha]_D^{23} = -60,9^\circ$ (laimentamaton)

Tislausjäännös: 0,12 g

Samalla tavalla saatiin 139,2 g:sta (0,376 mol) 1R,6S-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanitartraatista 76,9 g (96 % teoreettisesta) 1R,6S-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania.

5 $[\alpha]_D^{23} = +61,2^\circ$ (laimentamaton)

cis-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanin kohdalla selostettu enantiomeerien erotus voidaan myös soveltaa erotettaessa trans-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania R,R- ja S,S-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaaniksi.

Esimerkki F

1) 3S,4S-4-allyylioksi-3-hydroksipyrrolidiini-1-karboksyyliahappo-tert-butyyliesteri

16,5 g (0,55 mol) 80-%:ista natriumhydridia laitettiin 50 ml:aan absoluuttista dioksaania ja 60 °C:ssa seokseen tiputettiin liuos, jossa oli 107,5 g (0,53 mol) S,S-dihydroksipyrrolidiini-1-karboksyyliahappo-tert-butyyliesteriä (DE-A-3 403 194) absoluuttisessa dioksaanissa. Seosta sekoitettiin tunnin ajan 60 °C:ssa ja siihen tiputettiin 64 g (0,53 mol) allyylibromidia. Tämän jälkeen seosta sekoitettiin kolme tuntia 60 °C:ssa. Seos väkevöitiin ja jäännös liuotettiin 200 ml:aan vettä ja 600 ml:aan metanolia. Seos uutettiin kolme kertaa 200 ml:lla pentaania, metanoli haihdutettiin rotavaporilla, 200 ml vettä lisättiin ja uutettiin 200 ml:lla metyleenikloridia. Metyleenikloridiliuos kuivatettiin magnesiumsulfaatilla, väkevöitiin ja liuotettiin tert-butyylimetyylieetteriin (200 ml). Yön aikana kiteytyi 9 g eduktia (44 mmol). Eetteriliuos haihdutettiin ja tislattiin.

30 Saanto: 83 g (80 % teoreettisesta laskettuna takaisinsaadun eduktin ja diallyylieetterin perusteella)

Kiehumispiste: 149 - 159 °C/0,7 - 0,9 mbar

Tisle sisälsi 5 % eduktia ja 4 % diallyylieetteriä. Pentaaniuutteesta saatiin 17 g seosta, jossa oli 15 % haluttua tuotetta ja 84 % diallyylieetteriä.

35 $[\alpha]_D^{23} = -10,5^\circ$ (c = 1, metanoli)

2) 3S,4S-3-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)pyrrolidiini-1-karboksyylihappo-tert-butyyliesteri

64 g (0,24 mol, 91-%:ista) 3S,4S-4-allyylioksi-3-hydroksipyrrolidiini-1-karboksyylihappo-tert-butyyliesteriä liuotettiin 250 ml:aan metanolia, seos jäädytettiin 0 °C:seen ja otsonia johdettiin liuoksen läpi kunnes perään kytketyn kaliumjodidiliuoksen perusteella todettiin otsonin läsnäolo ja siten loppuun menneen reaktion. Otsonijäänteet poistettiin typpivirralla, minkä jälkeen syntynyt otsonidi pelkistettiin 0 °C:ssa 18 g:lla natriumboorihydridiä, lisättynä 1 g:n annoksina. Sitten seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa, väkevöitiin, laimennettiin vedellä, siihen lisättiin 20 g kalsiumkarbonaattia ja uutettiin viisi kertaa 100 ml:lla metyleenikloridia. Orgaaniset liuokset kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin.

Saanto: 65,8 g (100 % teoreettisesta)

Tuote oli kaasukromatografisesti 91-%:inen

$[\alpha]_D^{20} = -15,2^\circ$ (c = 0,97, metanoli)

3) 3S,4S-1-tert-butoksikarbonyyli-3-tosyylioksi-4-(2-tosyylioksietoksi)pyrrolidiini

2,7 g (10 mmol, 91-%:ista) 3S,4S-3-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)pyrrolidiini-1-karboksyylihappo-tert-butyyliesteriä liuotettiin 30 ml:aan metyleenikloridia, seokseen lisättiin 6 ml 45-%:ista natriumhydroksidiliuosta ja 0,1 g bentsyylietrietyyliammoniumkloridia ja seokseen tiputettiin sitten jäädyttäen liuos, jossa oli 2,86 g (20 mmol) tosyylidikloridia 10 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta sekoitettiin tunnin ajan huoneenlämpötilassa, se kaadettiin 20 ml:aan vettä, orgaaninen kerros, erotettiin ja vesikerros uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaniset kerrokset kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin.

Saanto: 5 g (90 % teoreettisesta)

Ohutkerroskromatografian perusteella tuote oli yhtenäinen.

4) 1S,6R-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo-
[4.3.0]nonaani-8-karboksyylihappo-tert-butyyliesteri

87 g (156 mmol) 3S,4S-1-tert-butoksikarbonyyli-3-tosyylioksi-4-(2-tosyylioksietoksi)pyrrolidiinia ja 58 g
5 (0,54 mol) bentsyyliamiinia lämmitettiin refluksoimalla 1 l:ssa ksyleeniä yön yli. Bentsyyliamiinisuolat imusuodattettiin pois ja suodos väkevöitiin.

Tuote oli kaasukromatografisesti 91-%:inen

10 5) 1S,6R-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo-
[4.3.0]nonaani

43 g (90 mol) cis-8-bentsoyyli-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-8-karboksyylihappo-tert-butyyliesteriä, 35 ml väkevää kloorivetyhappoa ja 35 ml vettä lämmitettiin refluksoimalla kunnes hiilidioksidin
15 kehitys lakkasi. Reaktioseos tehtiin alkaliseksi kaliumkarbonaatilla, uutettiin kloroformilla, orgaaniset liuokset kuivatettiin magnesiumsulfaatilla, väkevöitiin ja tislattiin 20 cm:n Vigreux-kolonnalla.

Saanto: 11,1 g (55 % teoreettisesta)

20 Kiehumispiste: 108 - 115 °C/0,07 mbar

$[\alpha]_D^{26} = -58,3^\circ$ (laimentamaton)

Esimerkki G

1) 3R,4R-4-allyylioksi-3-hydroksipyrrolidiini-1-karboksyylihappo-tert-butyyliesteri

25 Reaktio suoritettiin esimerkin F1) mukaisesti käyttäen R,R-3,4-dihydroksipyrrolidiini-1-karboksyylihappo-tert-butyyliesteriä:

Kiehumispiste: 145 °C/0,1 mbar

$[\alpha]_D^{23} = +9,5^\circ$ (c = 1,0, metanoli)

30 Tuote oli kaasukromatografisesti 95-%:inen

2) 3R,4R-3-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)pyrrolidiini-1-karboksyylihappo-tert-butyyliesteri

Reaktio suoritettiin esimerkin F2) mukaisesti käyttäen 3R,4R-4-allyylioksi-3-hydroksipyrrolidiini-1-karboksyylihappo-tert-butyyliesteriä:
35

Saanto: 99 % teoreettisesta (0,175 molaarinen reaktioseos)
 $[\alpha]_D^{20} = +16,5^\circ$ (c = 0,94, metanoli)

3) 3R,4R-1-tert-butoksikarbonyyli-3-tosyylioksi-4-(2-tosyylioksietoksi)pyrrolidiini

5 Reaktio suoritettiin esimerkin F3) mukaisesti käyttäen 3R,4R-3-hydroksi-4-(2-hydroksietoksi)pyrrolidiini-1-karboksyylihappo-tert-butyyliesteriä:

Saanto: kvantitatiivinen (0,11 molaarinen reaktioseos)

4) 1R,6S-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-8-karboksyylihappo-tert-butyyliesteri

10 Reaktio suoritettiin esimerkin F4) mukaisesti käyttäen 3R,4R-1-tert-butoksikarbonyyli-3-tosyylioksi-4-(2-tosyylioksietoksi)pyrrolidiinia:

Saanto: 40 % teoreettisesta (0,1 molaarinen reaktioseos)

5) 1R,6S-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani

15 Reaktio suoritettiin esimerkin F5) mukaisesti käyttäen 1R,6S-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-8-karboksyylihappo-tert-butyyliesteriä:

20 Saanto: 63 % teoreettisesta (44 mmolaarinen reaktioseos)

Kiehumispiste: 120 °C/0,06 mbar

Tuote oli kaasukromatografisesti 95-%:inen

$[\alpha]_D^{23} = +58,5^\circ$ (laimentamaton)

Esimerkki H

25 1) 1S,2R-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanidi-hydrokloridi

7,5 g (34,4 mol) 1S,6R-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania hydrogenoitiin 200 ml:ssa etanolia ja 7 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa käyttäen 1 g palladiumia aktiivihiilellä (10 % palladiumia) 100 °C:ssa 100 baarin (10 000 kPa) paineessa. Katalyytti imusuodatettiin pois ja pestiin useita kertoja vedellä. Vesipitoinen suodotus haihdutettiin, jolloin jäännös kiteytyi. Muodostuneet kiteet käsiteltiin perusteellisesti etanolilla, imusuodatettiin ja ilmakeivattiin.

Saanto: 4,6 g (66,5 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 233 - 235 °C

2) 1S,2R-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani

5 59 g (0,27 mol) 1S,6R-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania hydrogenoitiin 500 ml:ssa etanolia käyttäen 5 g palladiumia aktiivihiilellä (10 % palladiumia) 120 °C:ssa 120 baarin (12000 kPa) paineessa. Katalyytti imusuodatettiin pois, suodos haihdutettiin ja jäänös tislattiin.

10 Saanto: 32,9 g (95 % teoreettisesta)

Kiehumispiste: 65 °C/0,03 mbar

$[\alpha]_D^{28} = +8,2^\circ$ (laimentamaton)

ee $\geq$ 99,5 % (derivatisoimalla Mosherin reagenssilla).

Esimerkki I

15 **1) 1R,2S-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanidi-hydrokloridi**

Reaktio suoritettiin esimerkin H1) mukaisesti käyttäen 1R,6S-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania:

20 Saanto: 77 % teoreettisesta (23,8 mmolaarinen reaktioseos)

Sulamispiste: 230 - 232 °C

2) 1R,6S-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani

25 Reaktio suoritettiin esimerkin H2) mukaisesti käyttäen 1R,6S-5-bentsyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania:

Saanto: 93,3 % teoreettisesta (1,58 molaarinen reaktioseos)

Kiehumispiste: 63 - 65 °C/0,03 mbar

$[\alpha]_D^{23} = -8,4^\circ$ (laimentamaton)

30 ee $\geq$ 99 % (määritetty kaasukromatografisesti derivatisoimalla Mosherin reagenssilla)

1R,6R- tahi 1S,6S-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania voidaan valmistaa samalla tavalla.

Esimerkki J

1R,2S-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanidihydrobromidi

5 1) 1R,6S-5-(1R-fenyylietyyli)-8-tosyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani

101,8 g (0,196 g) trans-bromi-1-tosyyli-4-(2-tosyylioksietoksi)pyrrolidiinia ja 72 g (0,584 mol) R-(+)-1-fenyylietyyliamiinia refluksoitiin 900 ml:ssa ksyleeniä yön yli. Jäähdytynyt liuos pestiin 2 N natriumhydroksidiliuoksella, kuivattiin kaliumkarbonaatilla, kuivausaine poistettiin ja liuos väkevöitiin. Väkevöittäessä erottui kiteitä, jotka imusuodatettiin ja kiteytettiin uudelleen seoksesta, jossa oli 750 ml pesubensiiniä ja 200 ml n-butanolia.

15 Saanto: 15 g (39,6 % teoreettisesta, optisesti puhdasta ainetta)

Sulamispiste: 188 °C

$[\alpha]_D^{28} = +103,7^\circ$ (c = 1, kloroformi)

20 2) 1R,6S-8-tosyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani

13 g (33,6 mol) 1R,6S-5-(1R-fenyylietyyli)-8-tosyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania hydrogenoitiin 200 ml:ssa etanolia käyttäen 2,5 g palladiumia aktiivihillellä (10 % palladiumia) 100 °C:ssa 100 baarin (10 000 kPa) paineessa. Katalyytti imusuodatettiin pois, suodos haihdutettiin ja kiteytettiin uudelleen 30 ml:sta tolueenia.

Saanto: 7,5 g (79 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 160 - 161 °C

30 $[\alpha]_D^{23} = +17,5^\circ$ (c = 1,21, kloroformi)

3) 1R,2S-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanidihydrobromidi

7 g (24,8 mmol) 1R,6S-8-tosyyli-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania liuotettiin 25 ml:aan 33-%:ista bromivedyn etikkahappoliuosta, seokseen lisättiin 5 g fe-

nolia ja sitä sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Seos laimennettiin di-isopropyylieetterillä, kiteytynyt suola imusuodatettiin ja ilmakeivattiin.

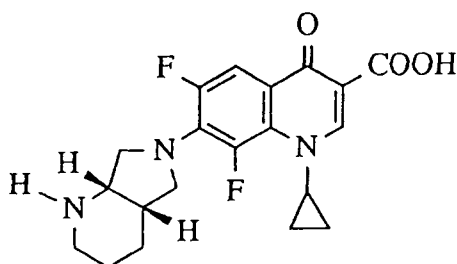
Saanto: 5,5 g

- 5 Derivatisoimalla Mosherin reagenssilla ja analysoimalla kaasukromatografisesti todettiin vain yksi osoitettavissa oleva enantiomeeri (ee $\geq$ 99,5 %).

Välituotteiden valmistus

Esimerkki Z1

10



15

A. 1-syklopropyyli-7-([S,S]-2,8-diatsabisyklonon-8-yyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo

- 20 141,5 g (0,5 mol) 1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa, 55 g (0,5 mol) 1,4-diatsabisyklonon-8-yyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa ja 69,25 g (0,55 mol) (+)-[S,S]-2,8-diatsabisyklonon-8-yyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa (ee 99,5 %, GC 99,8-%:ista) refluksoitettiin tunnin ajan seoksessa, jossa oli 1500 ml asetonitriiliä ja 750 ml dimetyyli-
- 25 formamidia. Suspensio jäähdytettiin, saostuma imusuodatettiin, pestiin vedellä ja sitä sekoitettiin tunnin ajan vedessä (pH 7). Seos imusuodatettiin ja kuivattiin 60 °C:ssa kiertoilmakaapissa.

- 30 Saanto: 163,4 g (84 % teoreettisesta)
Sulamispiste: 249 - 251 °C (hajoaa).

B. (-)-1-syklopropyyli-7-([S,S]-2,8-diatsabisyklonon-8-yyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappohydrokloridi

- 35 6,0 g (15,4 mmol) 1-syklopropyyli-7-([S,S]-2,8-diatsabisyklonon-8-yyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-

4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa liuotettiin 60 °C:ssa 40 ml:aan puoliväkevään kloorivetyhappoa ja hydrokloridiliuos suodatettiin. Suodos haihdutettiin puoleen tilavuuteen, jäähdytettiin jäässä ja siihen lisättiin 40 ml etanolia. Keltainen kidesaostuma imusuodatettiin, pestiin etanolilla ja kuivattiin 60 °C:ssa suurvakuumissa, jolloin väri vaaleni. Saatiin 5,51 g (84 % teoreettisesta) hydrokloridia, joka jo oli hyvin puhdasta.

Edelleen puhdistamiseksi tämä liuotettiin lämmittämällä 50 ml:aan vettä. Keltaiseen liuokseen lisättiin 5 ml puoliväkevää kloorivetyhappoa, jäähdytettiin jäässä, saostunut kidesaostuma imusuodatettiin, pestiin hyvin etanolilla ja kuivattiin ensin huoneenlämpötilassa ja sitten 100 °C:ssa suurvakuumissa.

Saanto: 4,64 g (70,8 % teoreettisesta)

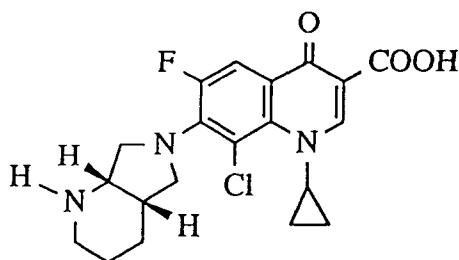
Sulamispiste: 324 - 325 °C (hajoaa)

DC (piigeeli, dikloorimetaani/metanoli/17-%:inen ammoniakiliuos = 30:8:1): yhtenäinen, R_f -arvo: 0,3

$[\alpha]_D^{25} = -256^\circ$ (c = 0,5, H₂O)

Pitoisuus (HPLC): 99,4 %

Esimerkki Z2



A. 8-kloori-1-syklopropyyli-7-([S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo

15 g (50 mmol) 8-kloori-1-syklopropyyli-6,7-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa, 8,25 g (75 mmol) 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaania (DABCO) ja 7,0 g (55 mmol) (+)-[S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania

refluksoitiin tunnin ajan seoksessa, jossa oli 150 ml asetonitriiliä ja 75 ml dimetyyliformamidia. Liuos jäähdytettiin, saatiin raaputtamalla kiteytymään ja saostuma imusuodatettiin yön jälkeen, pestiin asetonitriilillä ja kuivatettiin 100 °C:ssa kiertoilmakaapissa.

Saanto: 13,5 g (66,6 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 193 - 196 °C (hajoaa)

R_f-arvo (piigeeeli, dikloorimetaani/metanoli/17-%:inen ammoniakiliuos = 30:8:1): 0,4

B. 8-kloori-1-syklopropyyli-7-([S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksylihappohydrokloridi

13,1 g (32 mmol) 8-kloori-1-syklopropyyli-7-([S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksylihappoa suspendoitiin 50 ml:aan vettä ja saatettiin liukenemaan lisäämällä 50 ml puoliväkevää kloorivetyhappoa. Liuos suodatettiin lasisuo-
dattimen läpi, suodos haihdutettiin vakuuissa ja jäännökseen lisättiin sekoittaen noin 300 ml absoluuttista etanolia. Suspensio jäähdytettiin jäällä, saostuma imusuodatettiin, pestiin etanolilla ja kuivatettiin ensin huoneen-
lämpötilassa ja sitten 100 °C:ssa vakuuissa.

Saanto: 13,4 g (93,8 % teoreettisesta)

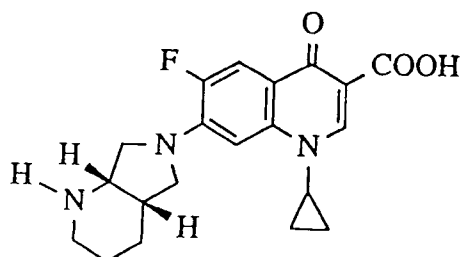
Sulamispiste: 328 - 330 °C (hajoaa)

R_f-arvo (piigeeeli, dikloorimetaani/metanoli/17-%:inen ammoniakiliuos = 30:8:1): 0,4

Pitoisuus (HPLC): 99,9 %

[α]_D²⁴ = -164,4° (c = 0,45, H₂O)

Esimerkki Z3



Analogisesti esimerkin Z1 mukaisesti saatiin käyttäen 1-syklopropyyli-6,7-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa:

A. 1-syklopropyyli-7-([S,S]-2,8-diatsabisyklo-
5 [4.3.0]non-8-yyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa

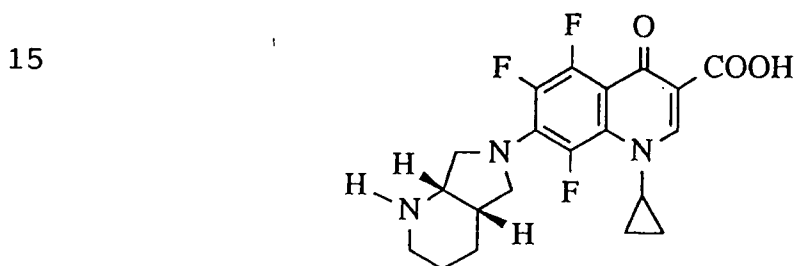
Sulamispiste: 256 - 258 °C (hajoaa).

B. 1-syklopropyyli-7-([S,S]-2,8-diatsabisyklo-
10 [4.3.0]non-8-yyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappohydrokloridia

Sulamispiste: > 320 °C (hajoaa)

$[\alpha]_D^{26} = -90,6^\circ$ (c = 0,48, H₂O)

Esimerkki Z4



20

A. 6 g (20 mmol) 1-syklopropyyli-5,6,7,8-tetrafluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa, 2,2 g (20 mmol) 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaania ja 2,7 g (21,4 mmol) (+)-[S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania
25 refluksottiin tunnin ajan seoksessa, jossa oli 40 ml asetonitriiliä ja 20 ml N-metyylipyrrolidonia. Syntynyt suspensio jäähdytettiin, saostuma imusuodatettiin, pestiin asetonitriilillä ja kuivattiin 100 °C:ssa paineessa 12 mbar.

30 Saanto: 6,7 g (82,3 % teoreettisesta) 1-syklopropyyli-7-([S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-5,6,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa

Sulamispiste: 257 - 259 °C (hajoaa); uudelleenkiteytyksen
35 jälkeen glykolimonometyylietteristä: 260 - 265 °C (hajoaa).

B. 1,5 g (3,7 mmol) vaiheen A mukaista tuotetta
laitettiin 6 ml:aan 1 N kloorivetyhappoa. Hetken kuluttua
hydrokloridi saostui, se imusuodatettiin, pestiin kahdesti
5 ml:lla etanolia ja kuivattiin 100 °C:ssa paineessa
12 mbar.

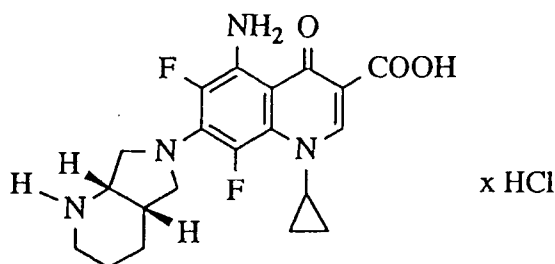
Saanto: 1,4 g (85,7 % teoreettisesta) 1-syklopropyyli-7-
([S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-5,6,8-trifluo-
ri-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappohydroklo-
ridia

Sulamispiste: > 310 °C (hajoaa)

$[\alpha]_D^{26} = -272^\circ$ (c = 0,5, H₂O)

Esimerkki Z5

15



20 5,2 g (13 mmol) esimerkin Z4A mukaista tuotetta
laitettiin 80 ml:aan pyridiiniä ja se käsiteltiin 12 tun-
tia 130 °C:ssa autoklaavissa 15 ml:lla nestemäistä ammo-
niakkia. Tämän jälkeen jäähdytettiin, paine poistettiin,
seos väkevöitiin, jäännös käsiteltiin asetonitriilillä
25 ultraäänihauteessa. Liukenematon saostuma suodatettiin
pois, jäännös liuotettiin lämmittäen 150 ml:aan vettä,
liuos suodatettiin ja hydrokloridi saostettiin 10 ml:lla
puoliväkevää kloorivetyhappoa, imusuodatettiin ja kuivat-
tiin 100 °C:ssa kiertoilmakuivauskaapissa. Saatu tuote
30 suspendoitiin 110 - 115 °C:ssa 100 ml:aan glykolimonome-
tyylieetteriä ja saatettiin liukenemaan lisäämällä 38 ml
puoliväkevää kloorivetyhappoa. Liuos suodatettiin lämpimä-
nä lasisuodattimella, jäähdytettiin ja saostunut keltainen
kiteinen aine imusuodatettiin, pestiin etanolilla ja kui-
vattiin 100 °C:ssa paineessa 12 mbar.

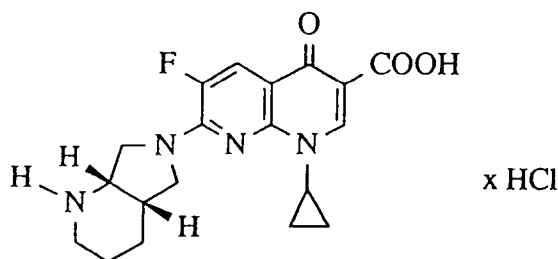
Saanto: 2,5 g (44 % teoreettisesta) 5-amino-1-syklopropyyli-7-([S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappohydrokloridia

5 Sulamispiste: > 335 °C (hajoaa; jo alle 335 °C tummaksi värjäytymistä)

$[\alpha]_D^{26} = -280,8^\circ$ (c = 0,53, H₂O)

Esimerkki Z6

10



15

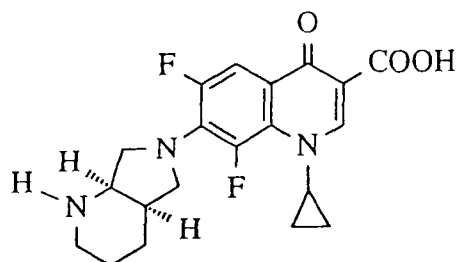
1,4 g (5 mmol) 7-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappoa ja 1,3 g (10,3 mmol) (+)-[S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania 15 ml:ssa asetonitriiliä sekoitettiin vedeltä suojattuna tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Kun seos oli seissyt yön yli se imusuodatettiin, pestiin asetonitriilillä ja puhdistettiin kromatografoimalla piigeeilillä (eluentti: dikloorimetaani/metanoli/17-%:inen ammoniakki-liuos = 30:8:1); R_f-arvo: 0,4). Saatu 1-syklopropyyli-7-([S,S]-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo liuotettiin 15 ml:aan puoliväkevää kloorivetyhappoa, liuos haihdutettiin ja jäännös hämmennettiin etanolin kanssa. Saostuma imusuodatettiin, pestiin etanolilla ja kuivattiin 120 °C:ssa paineessa 12 mbar.

30 Saanto: 960 mg (47 % teoreettisesta) 1-syklopropyyli-7-([S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappohydrokloridia

35 Sulamispiste: 345 - 346 °C (hajoaa)

$[\alpha]_D^{30} = +5,4^\circ$ (c = 0,5, H₂O)

Esimerkki Z7



Analogsisesti esimerkin Z1 mukaisesti saatiin käyttäen (-)-[R,R]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania

A. 1-syklopropyyli-7-([R,R]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kino-liinikarboksyylihappoa

Sulamispiste: 247 - 249 °C (hajoaa).

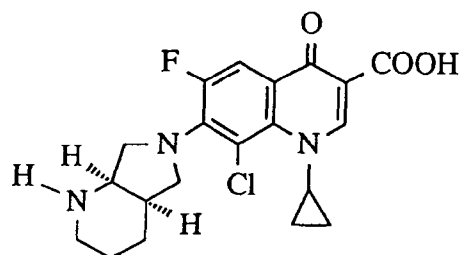
B. 1-syklopropyyli-7-([R,R]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kino-liinikarboksyylihappohydrokloridia

Sulamispiste: 322 - 326 °C (hajoaa).

Pitoisuus (HPLC): 99,4 %, ee: 98,6 %

$[\alpha]_D^{24} = +250^\circ$ (c = 0,5, H₂O)

Esimerkki Z8



Analogsisesti esimerkin Z2 mukaisesti saatiin käyttäen (-)-[R,R]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania

A. 8-kloori-1-syklopropyyli-7-([R,R]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kino-liinikarboksyylihappoa

Sulamispiste: 192 - 195 °C (hajoaa).

B. 8-kloori-1-syklopropyyli-7-([R,R]-2,8-diatsabi-syklo[4.3.0]non-8-yyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylimahapohydrokloridia

Sulamispiste: 323 - 324 °C (hajooa)

5 Pitoisuus (HPLC): 99,9 %

$[\alpha]_D^{24} = +164,5^\circ$ (c = 0,53, H₂O)

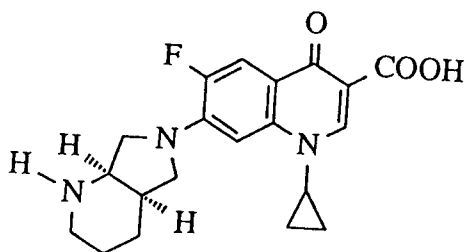
Analyysi C₂₀H₂₁ClFN₃O₃·HCl (442,3):

laskettu: C 54,3; H 5,0; N 9,5; Cl 16,0;

saatu: C 54,2; H 5,0; N 9,5; Cl 16,1;

10 **Esimerkki Z9**

15



Analogisesti esimerkin Z1 mukaisesti saatiin käyttäen 1-syklopropyyli-6,7-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylimahapoa ja (-)-[R,R]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania:

A. 1-syklopropyyli-7-([R,R]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylimahapoa

25 Sulamispiste: 254 - 258 °C (hajooa).

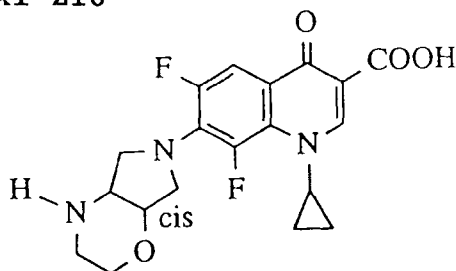
B. 1-syklopropyyli-7-([R,R]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylimahapohydrokloridia

Sulamispiste: > 320 °C (hajooa).

30 $[\alpha]_D^{24} = +92,5^\circ$ (c = 0,53, H₂O)

Esimerkki Z10

5



10 **A. 1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-7-(cis-2-okso-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo**

1,43 g (5 mmol) 1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa, 0,67 g (6 mmol) 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaania ja 0,74 g (5,4 mmol) 93-%:ista cis-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania refluksoitiin tunnin ajan seoksessa, jossa oli 15 ml asetonitriiliä ja 75 ml dimetyyliformamidia. Syntynyt suspensio väkevöitiin, jäännös sekoitettiin veden kanssa, saostuma imusuodatettiin ja kuivattiin 80 °C:ssa vakuumissa.

20 Saanto: 1,67 g (85,4 % teoreettisesta)
Sulamispiste: 210 - 212 °C (hajoaa)

B. 1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-7-(cis-2-okso-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappohydrokloridi

25 1,6 g (4 mmol) vaiheen A mukaista tuotetta liuotettiin 60 °C:ssa 120 ml:aan puoliväkevää kloorivetyhappoa, liuos haihdutettiin, jäännökseen lisättiin etanolia, saostuma imusuodatettiin ja kuivattiin 90 °C:ssa vakuumissa.
Saanto: 1,57 g

30 Sulamispiste: 300 - 303 °C (hajoaa)
Pitoisuus (HPLC): 97 %.

C. Analogisesti esimerkin Z10A mukaisesti saatiin käyttäen 1R,6S-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania 1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-7-(1R,6S-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-4-okso-3-kinoliinikar-

35

boksyylilihappoa, jonka sulamispiste oli 204 - 206 °C (hajoa).

D. Analogisesti esimerkin Z10B mukaisesti saatiin käyttäen esimerkin Z10C mukaista betainia 1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-7-(1R,6S-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylilihappohydrokloridia, jonka sulamispiste oli 324 - 325 °C (hajoa).

$[\alpha]_D^{24} = -241^\circ$ (c = 0,59, H₂O).

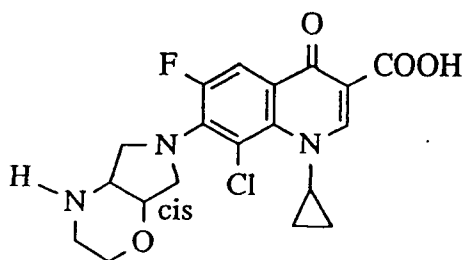
E. Analogisesti esimerkin Z10A mukaisesti saatiin käyttäen 1S,6R-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania 1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-7-(1S,6R-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylilihappoa, jonka sulamispiste oli 204 - 206 °C (hajoa).

$[\alpha]_D^{25} = +248^\circ$ (c = 0,57, DMF).

F. Analogisesti esimerkin Z10B mukaisesti saatiin käyttäen esimerkin Z10E mukaista betainia 1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-7-(1S,6R-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylilihappohydrokloridia, jonka sulamispiste oli 323 °C (hajoa).

$[\alpha]_D^{26} = +238^\circ$ (c = 0,5, H₂O).

Esimerkki Z11



Analogisesti esimerkin Z10 mukaisesti saatiin käyttäen 8-kloori-1-syklopropyyli-6,7-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylilihappoa:

A. 8-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-7-(cis-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylilihappoa

Sulamispiste: 180 - 185 °C (hajoa).

B. 8-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-7-(cis-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappohydrokloridia

Sulamispiste: 227 - 232 °C (hajoa).

5 C. 8-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-7-(1R,6S-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa

Sulamispiste: 186 - 188 °C (hajoa).

$[\alpha]_D^{26} = -269^\circ$ (c = 0,5, DMF).

10 D. 8-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-7-(1R,6S-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappohydrokloridia

Sulamispiste: 278 - 208 °C (hajoa)

$[\alpha]_D^{24} = -208^\circ$ (c = 0,5 H₂O).

15 E. 8-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-7-(1S,6R-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa

Sulamispiste: 188 - 190 °C (hajoa)

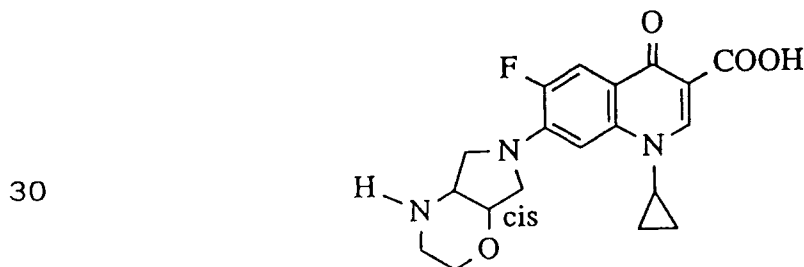
$[\alpha]_D^{25} = +270^\circ$ (c = 0,5, DMF).

20 F. 8-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-7-(1S,6R-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappohydrokloridia

Sulamispiste: 292 - 294 °C (hajoa)

$[\alpha]_D^{27} = +193^\circ$ (c = 0,5, H₂O).

25 **Esimerkki Z12**



Analogisesti esimerkin Z10A mukaisesti saatiin käyttäen 1-syklopropyyli-6,7-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa:

35

Sulamispiste: 246 - 249 °C (hajoaa, glykolimonometyyli-eetteristä).

Sulamispiste: 243 - 245 °C (hajoaa).

10

Sulamispiste: 300 °C (hajoaa)

15

O=C1C=C(C(=O)O)N(C2CC2)c3cc(F)c(F)c(N4CCN(CC4)C5CCOCC5)c31

20

25

Sulamispiste: 210 - 216 °C (hajoaa).

30

Sulamispiste: 234 - 237 °C (hajoaa)

$$[\alpha]_D^{24} = -287^\circ \quad (c = 0,5 \text{ DMF}).$$

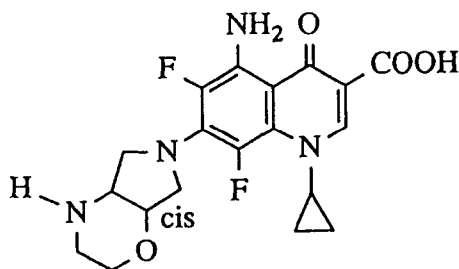
C. 1-syklopropyyli-5,6,8-trifluori-1,4-dihydro-7-(1S,6R-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappohydrokloridia

Sulamispiste: 236 - 237 °C (hajoaa)

5 $[\alpha]_D^{24} = +282^\circ$ (c = 0,5, DMF).

Esimerkki Z14

10



A. 4,1 g (10 mmol) esimerkin Z13A mukaista tuotetta
 15 laitettiin 40 ml:aan pyridiiniä ja se käsiteltiin 10 tun-
 tia 130 °C:ssa autoklaavissa 5 ml:lla nestemäistä ammo-
 niakkia. Tämän jälkeen jäähdytettiin, saostuma imusuoda-
 tettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin 100 °C:ssa kier-
 toilmakuivauskaapissa. Raakatuote (2 g) puhdistettiin ki-
 20 teyttämällä uudelleen glykolimonometyylietteristä, jol-
 loin saatiin keltainen kiteinen aine.

Saanto: 1,3 g (31 % teoreettisesta) 5-amino-1-syklopro-
 pyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-7-(cis-2-oksa-5,8-diatsa-
 bisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyyli-
 25 happoa

Sulamispiste: 233 - 240 °C (hajoaa).

B. Analogisesti saatiin käyttäen esimerkin Z13C
 mukaista tuotetta 5-amino-1-syklopropyyli-6,8-difluori-
 1,4-dihydro-7-(1R,6S-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-
 30 yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa

Sulamispiste: 212 - 214 °C (hajoaa)

$[\alpha]_D^{25} = -260^\circ$ (c = 0,5, DMF).

C. Analogisesti saatiin käyttäen esimerkin Z13C
 mukaista tuotetta 5-amino-1-syklopropyyli-6,8-difluori-

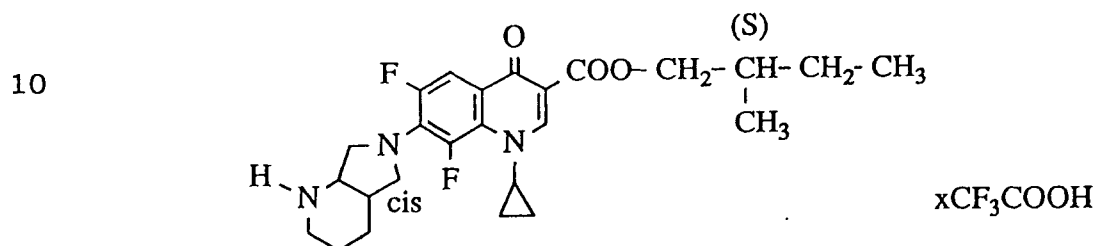
1,4-dihydro-7-(1S,6R-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa

Sulamispiste: 213 - 215 °C (hajoaa)

$[\alpha]_D^{26} = +261^\circ$ (c = 0,5, DMF)

5 massaspektri: e/e 406 (M⁺, 95 %), 346, 249, 98, 41, 28 (100 %).

Esimerkki Z15



15 A. 7-(tert-butoksikarbonyyli-2,8-diatsabisyklo-[4.3.0]non-8-yyli)-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo

7,8 g (20 mmol) 1-syklopropyyli-7-(2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa liuotettiin seokseen, jossa oli 60 ml dioksaani/vesi-seosta (2:1) ja 20 ml 1 N natriumhydroksidiliuosta ja seokseen lisättiin jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen 5,24 g (24 mmol) pyrohiilihappodi-tert-butyyliesteriä. Seosta sekoitettiin tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja se sai seistä yön yli. Syntynyt saostuma imusodatettiin, pestiin 250 ml:lla vettä ja kuivattiin 50 °C:ssa yön yli kiertoilmakuivauskaapissa.

Saanto: 9,34 g (95,5 % teoreettisesta),

Sulamispiste: 216 - 219 °C (hajoaa).

30 B. 7-(tert-butoksikarbonyyli-2,8-diatsabisyklo-[4.3.0]non-8-yyli)-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo-(2S-metyyli-1-butyyliesteri)

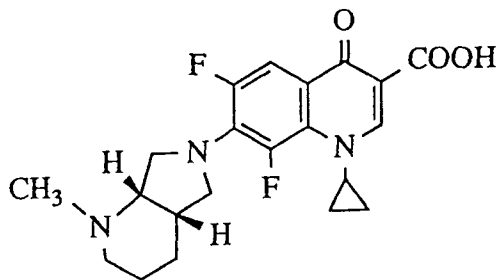
2,15 g (4,4 mmol) vaiheen A mukaista tuotetta suspendoitiin huoneenlämpötilassa 60 ml:aan tetrahydrofuraa-

ni/vesi-seosta (1:1) ja seokseen lisättiin 1,65 g (5 mmol) cesiumkarbonaattia. Seos sai reagoida 20 minuutin aikana ultraäänikylvyssä noin 40 °C:ssa, noin 40 ml liuottimesta tislattiin pois 40 °C:ssa paineessa 12 mbar ja jäljelle jäänyt liuos lyofilisoitiin, jolloin saatiin helposti liukeneva cesiumsuola. 3,3 g tätä rakaa suolaa liuotettiin 40 ml:aan dimetyyliformamidia ja seokseen lisättiin 1,4 g S-(+)-1-bromi-2-metyylibutaania ja seos sai reagoida yön yli ultraäänikylvyssä 40 - 50 °C:ssa. Saatu suspensio väkevöitiin, jäännökseen lisättiin vettä ja se uutettiin metyleenikloridilla. Liuos kuivattiin natriumsulfaatilla, haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti (piigeeli, eluentti: metyleenikloridi/metanoli; 95:5).
Saanto: 950 mg (38 % teoreettisesta)
Sulamispiste: 72 - 83 °C (hajoaa).

C. 1-syklopropyyli-7-(2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo-(2S-metyyli-1-butyyliesteri)

570 mg (1 mmol) vaiheen B mukaista tuotetta liuotettiin huoneenlämpötilassa 3 ml:aan trifluorietikkahappoa ja liuos haihdutettiin 60 °C:ssa paineessa 12 mbar. Saatu jäykkäjuoksuinen öljy hierrettiin 5 ml:lla eetteriä, jolloin muodostui kiinteä tuote. Tämä imusuodatettiin, pestiin eetterillä ja kuivattiin 80 °C:ssa suurvakuumissa.
Saanto: 450 mg (78 % teoreettisesta)
Sulamispiste: 214 - 216 °C (hajoaa)
 $[\alpha]_D^{25} = +2,8^\circ$ (c = 0,5, DMF).

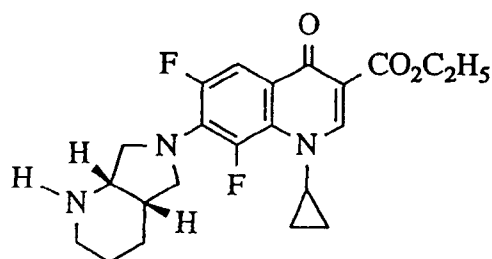
Esimerkki Z16



Sulamispiste: 230 - 233 °C (hajoaa; uudelleenkiteytyksen jälkeen glykolimonometyylietteristä).

Sulamispiste: 258 - 260 °C (hajoaa).

Esimerkki Z17



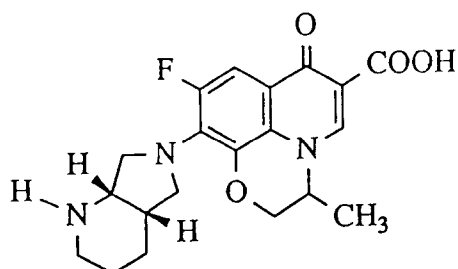
1,52 g (5 mmol) 1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoetyylieste-riä, 550 mg (5 mmol) 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaania ja 760 mg (6 mmol) (+)-[S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania saatettiin reagoimaan kahden tunnin ajan 50 °C:ssa ja kahden tunnin ajan 60 °C:ssa 30 ml:ssa asetonitriiliä. Jääh-tynyt suspensio imusuodatettiin, saostuma pestiin vedellä ja se kuivattiin 90 °C:ssa vakuumissa.

Sulamispiste: 194 - 195 °C (asetonitriilistä)

$$[\alpha]_D^{23} = -188,9^\circ \text{ (c = 0,51, kloroformi)}$$

Esimerkki Z18

5



10 1,4 g (5 mmol) 9,10-difluori-2,3-dihydro-3-metyyli-
7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]bentsoksakiini-6-karboksyy-
lihappoa, 0,85 g (7,7 mmol) 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]ok-
taania ja 0,7 g (5,6 mmol) (+)-[S,S]-2,8-diatsabisyklo-
[4.3.0]nonaania saatettiin reagoimaan seoksessa, jossa oli
15 ml asetonitriiliä ja 7,5 ml dimetyyliformamidia.

15 Saanto: 1,24 g (64 % teoreettisesta) 10-([S,S]-2,8-diatsa-
bisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-9-fluori-2,3-dihydro-3-metyyli-
7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]bentsoksakiini-6-karboksyy-
lihappoa

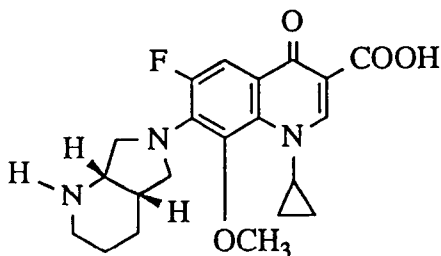
Sulamispiste: 265 - 268 °C (hajoaa)

20 $[\alpha]_D = -232,2^\circ$ (c = 0,58, kloroformi)

Analogisesti saatiin myös 3S-10-([S,S]-2,8-diatsa-
bisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-9-fluori-2,3-dihydro-3-metyyli-
7-okso-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]bentsoksakiini-6-karboksyy-
lihappoa.

25 **Esimerkki Z19**

30



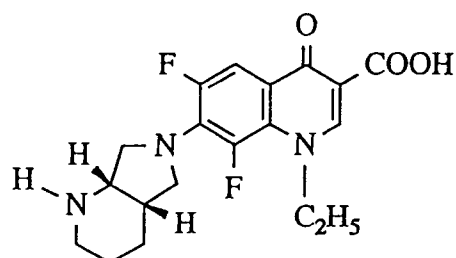
35 1-syklopropyyli-6,7-difluori-1,4-dihydro-8-metoksi-
4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo saatettiin reagoimaan
esimerkin ZA1 mukaisella tavalla ja reaktiotuote puhdis-

tettiin kromatografisesti (piigeeeli, eluentti: metyleeni-
kloridi/metanoli/17-%:inen ammoniakkiliuos = 30:8:1).

Saatiin 1-syklopropyyli-7-([S,S]-2,8-diatsabisyklo-
[4.3.0]non-8-yyli)-6-fluori-1,4-dihydro-8-metoksi-4-okso-
3-kinoliinikarboksyylihappoa, jonka sulamispiste oli 203 -
208 °C (hajoaa).

$[\alpha]_D^{23} = -193^\circ$ (c = 0,4, kloroformi)

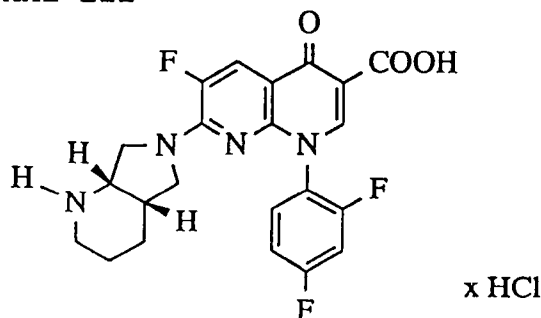
Esimerkki Z20



Esimerkin Z1A mukaisesti saatettiin 1-etyyli-6,7,8-
trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo
reagoimaan, jolloin saatiin 1-etyyli-7-([S,S]-2,8-diatsa-
bisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-
3-kinoliinikarboksyylihappoa, jonka sulamispiste oli 236 -
239 °C (hajoaa; uudelleenkiteytyksen jälkeen glykolimono-
metyylietteristä).

$[\alpha]_D^{23} = -186,3^\circ$ (c = 0,3, kloroformi) .

Esimerkki Z21



x HCl

**A. 7-([S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-1-
(2,4-difluorifenyyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naf-
tyridiini-3-karboksyylihappoetyyliesteri**

1,9 g (5 mmol) 7-kloori-1-(2,4-difluorifenyyli)-6-
fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyli-

happoetyyliesteriä, 560 mg (5 mmol) 1,4-diatsabisyklo-
[2.2.2]oktaania ja 680 mg (5,4 mmol) [S,S]-2,8-diatsabi-
syklo[4.3.0]nonaania sekoitettiin kolme tuntia 10 °C:ssa
20 ml:ssa asetonitriiliä. Suspensio imusuodatettiin, pes-
5 tiin vedellä ja kuivattiin. Saatiin 0,35 g tuotetta. Haih-
duttamalla emäliuokset, sekoittamalla jäännös veden kanssa
ja puhdistamalla kromatografisesti (piigeeeli, eluentti:
dikloorimetaani/metanoli/17-%:inen ammoniakkiliuos) saa-
tiin vielä 0,7 g tuotetta.

10 Kokonaissaanto: 1,05 g (44 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 184 - 185 °C (hajoaa)

$[\alpha]_D^{23} = +6,8^\circ$ (c = 0,46, kloroformi)

B. 7-([S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-1-
(2,4-difluorifenyyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naf-
15 tyridiini-3-karboksyylihappohydrokloridi

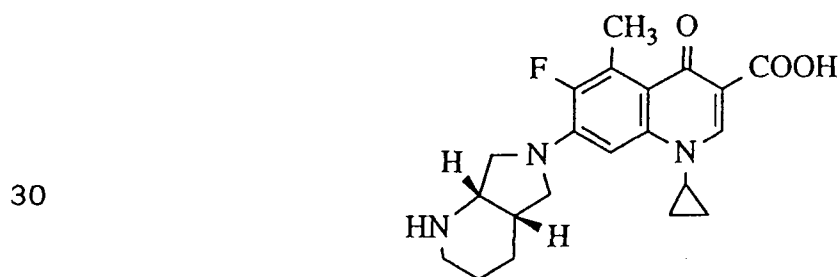
0,8 g (1,7 mmol) vaiheen A mukaista tuotetta ref-
luksoitiin neljä tuntia seoksessa, jossa oli 10 ml etikka-
happoa ja 8 ml puoliväkevää kloorivetyhappoa. Seos väke-
vöitiin, jäännös sekoitettiin pienen vesimäärän kanssa,
20 saostuma imusuodatettiin, pestiin jääkylmällä etanolilla
ja kuivattiin.

Saanto: 0,67 g (83 % teoreettisesta)

Sulamispiste: 324 - 326 °C (hajoaa)

$[\alpha]_D^{25} = +10,8^\circ$ (c = 0,37, DMF).

25 **Esimerkki Z22**



0,56 g (2 mmol) 1-syklopropyyli-6,7-difluori-1,4-
dihydro-5-metyyli-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa,
35 0,38 g (3 mmol) [S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaania ja

0,45 g (4 mmol) 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaania lämmitettiin kaksi tuntia 120 °C:ssa 3,5 ml:ssa dimetyylisulfoksidia. Jäähtyneestä reaktioseoksesta poistettiin liuotin suurvakuumissa. Jäännös liuotettiin asetonitriiliin. Kiin-

toaine erotettiin, pestiin asetonitriilillä ja kuivattiin 60 - 80 °C:ssa.

Saanto: 0,5 g (65 % teoreettisesta) 1-syklopropyyli-7-([S,S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6-fluori-1,4-

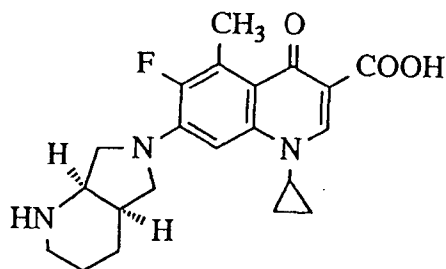
10 dihydro-5-metyyli-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa

Sulamispiste: 217 - 219 °C (hajoaa)

$[\alpha]_D = -119^\circ$ (c = 0,5, DMF)

Esimerkki Z23

15



20

A. 837 mg (3 mmol) 1-syklopropyyli-6,7-difluori-1,4-dihydro-5-metyyli-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa, 1,1 g (10 mmol) 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaania ja 665 mg (3,3 mmol) 1R,6S-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanidihydrokloridia refluksoitiin kaksi tuntia ajan seoksessa, jossa oli 10 ml asetonitriiliä ja 5 ml dimetyyliformami-

25

dia. Seos väkevöitiin, jäännös hämmennettiin 30 ml:n kanssa vettä, saostuma imusuodatettiin ja kuivattiin 80 °C:ssa vakuumissa.

Saanto: 400 mg (34 % teoreettisesta) 1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-5-metyyli-7-(1R,6S-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonyyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa

30

Sulamispiste: 213 - 214 °C (hajoaa).

B. 0,4 g (1 mmol) vaiheen A mukaista betaiinia liuotettiin huoneenlämpötilassa 5 ml:aan puoliväkevää kloorivetyhappoa, liuos haihdutettiin ja jäännös sekoitet-

35

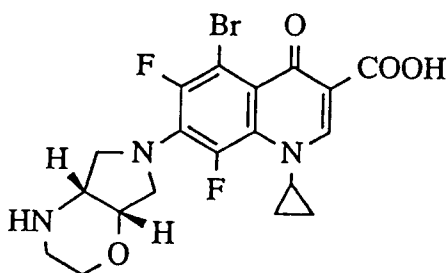
tiin noni 3 ml:n kanssa etanolia. Saostuma imusuodatettiin ja kuivattiin 80 °C:ssa paineessa 12 mbar.

Saanto: 290 mg (66 % teoreettisesta) 1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-5-metyyli-7-(1R,6S-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksylihappohydrokloridia

Sulamispiste: 305 - 318 °C (hajoaa)

$[\alpha]_D^{23} = -79^\circ$ (c = 0,52, H₂O)

Esimerkki Z24



362 mg (1 mmol) 5-bromi-1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksylihappoa, 220 mg (2 mmol) 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaania ja 220 mg (1,1 mmol) 1S,6R-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonaanidihydrokloridia refluksoitiin puolitoista tuntia seoksessa, jossa oli 3 ml asetonitriiliä ja 1,5 ml dimetyyliformamiidia. Suspensio jäähdytettiin, saostuma imusuodatettiin ja hämmennettiin 30 ml:n kanssa vettä ja kuivattiin 90 °C:ssa suurvakuumissa.

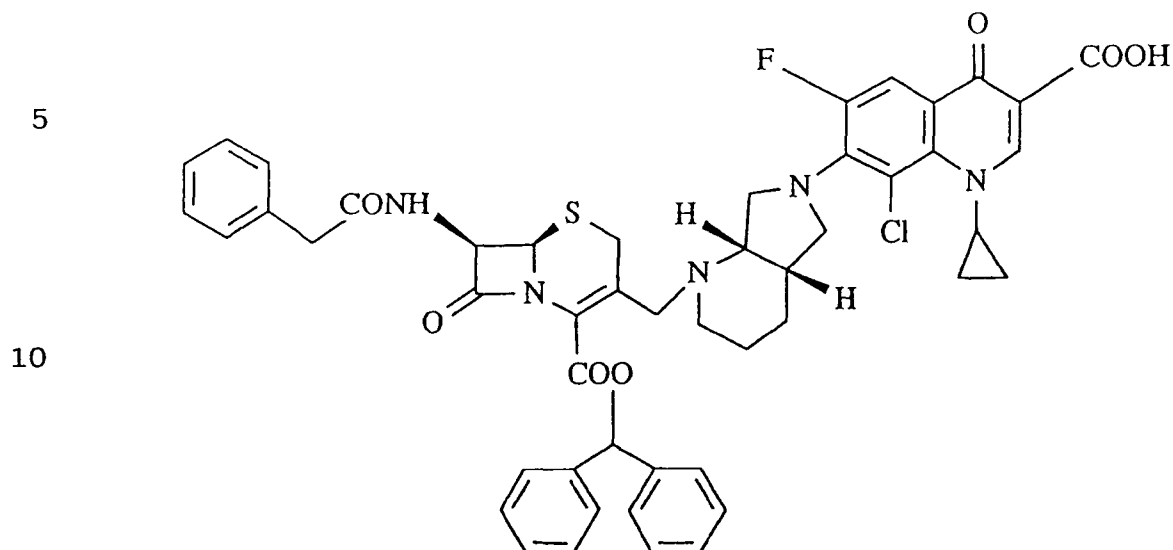
Saanto: 320 mg (68 % teoreettisesta) 5-bromi-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-7-(1S,6R-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]nonyyli)-4-okso-3-kinoliinikarboksylihappoa

Sulamispiste: 263 - 264 °C (hajoaa)

$[\alpha]_D^{30} = +251^\circ$ (c = 0,3, CH₂Cl₂).

Vaikuttavien aineiden valmistus

Esimerkki 1



7-[2-([6R,7R]-2-bentshydriyloksikarbonyyli-8-okso-7-fenyyliasetyyliamino-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yylimetyyli)-[1S,6S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli]-8-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo

Typen alla suspendoitiin 160 mg (0,4 mmol) 8-kloori-1-syklopropyyli-7-([1S,6S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa 2,25 ml:aan dikloorimetaania. Seokseen lisättiin 283 µl (1,6 mmol) trimetyylisilyylitrifluoriasetamidia ja seosta sekoitettiin 20 minuuttia huoneenlämpötilassa, siihen lisättiin 0,5 g 3 Å:n molekyyliseuloja ja seosta sekoitettiin tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja haihdutettiin kuivaksi. Sitten seokseen lisättiin liuos, jossa oli 151 mg (0,283 mmol) [6R,7R]-3-kloorimetyyli-8-okso-7-fenyyliasetyyliamino-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-ene-2-karboksyylihappobentshydriylesteristä 2,25 ml:ssa asetonina. Seokseen lisättiin vielä 46,6 mg (0,367 mmol) natriumjodidia ja sitä sekoitettiin yön yli (20 tuntia), se kaadettiin veteen, pH säädettiin arvoksi 4 käyttäen 1 N

kloorivetyhappoa ja seosta uutettiin kolmasti etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin. Kromatografoimalla piigeeelillä eluoimalla dikloorimetaani/metanoli-seoksella (30:1) saatiin 96 mg (0,106 mmol, 38 % teoreettisesta) otsikon mukaista yhdistettä.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 14,46 (1H), 8,85 (1H), 7,9 (1H), 7,45 - 7,15 (15H), 6,9 (1H), 6,2 (1H), 5,72 (1H), 4,9 (1H), 4,25 (1H), 4,0 - 2,1 (10H), 3,7 (1H), 3,4 (1H), 3,7 (2H), 1,9 - 1,5 (4H), 1,2 (2H) ja 0,9 ppm (2H).

Samalla tavalla saatettiin 1,62 g (3,60 mmol) 8-kloori-1-syklopropyyli-7-([1S,6S]-2,8-diatsabisyklo-[4.3.0]non-8-yyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa reagoimaan otsikon mukaiseksi yhdisteeksi 40 %:n saannolla.

Amorfinen jauhe, hajoamispiste 149 °C

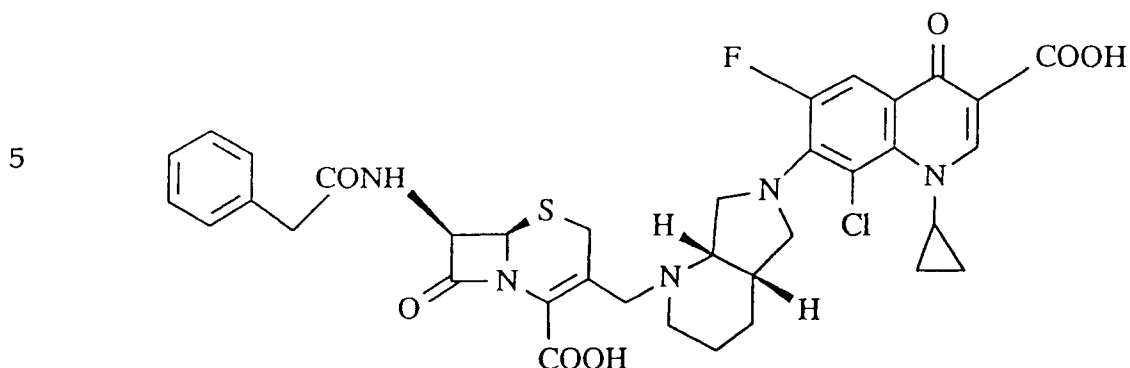
R_f-arvo: 0,12 (dikloorimetaani:metanoli; 97:3)

IR (KBr) γ = 3412, 2922, 1780, (CO β-laktaami), 1728, 1616, 1496, 1436, 1314, 1220, 1177, 1100, 696 cm⁻¹

MS (FAB) m/z = 902 (M + H)⁺

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ = 0,94 (m, 2H, syklopropyyli-H), 1,19 (m, 2H, syklopropyyli-H), 1,3 - 1,7 (m, 4H, -CH₂-), 2,0 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,15 - 3,85 (m, 12H, SCH₂, PhCH₂CO, CH₂N, CHN), 4,36 (m, 1H, syklopropyyli-H), 5,17 (d, J = 5 Hz, 1H, H-6'), 5,20 (dd, J = 8,5 Hz, 1H, H-7'), 6,95 (s, 1H, CHPh₂), 7,2 - 7,5 (m, 15H, Ph), 7,85 (d, J = 15 Hz, 1H, CH=CF), 8,80 (s, 1H, NCH=C), 9,08 (d, J = 8 Hz, 1H, CONH), 14,82 (s, 1H, COOH).

Esimerkki 2



7-[2-([6R,7R]-2-karboksi-8-okso-7-fenyyliasetyyli-amino-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yylimetyyli)-[1S,6S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli]-8-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo

15

96 mg esimerkin 1 mukaista tuotetta liuotettiin 1 ml:aan dikloorimetaania, seokseen lisättiin 1 ml tri-fluorietikkahappoa ja 10 µl anisolia ja seosta sekoitettiin tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Seos haihdutettiin vakuumissa, jäännös sekoitettiin noin 1 ml:n kanssa etyyliasetatti/vesi-seosta (1:1), pH säädettiin arvoon 4 ja seos imusuodatettiin. Näin saatiin 10 mg (13 % teoreettisesta) otsikon mukaista yhdistettä.

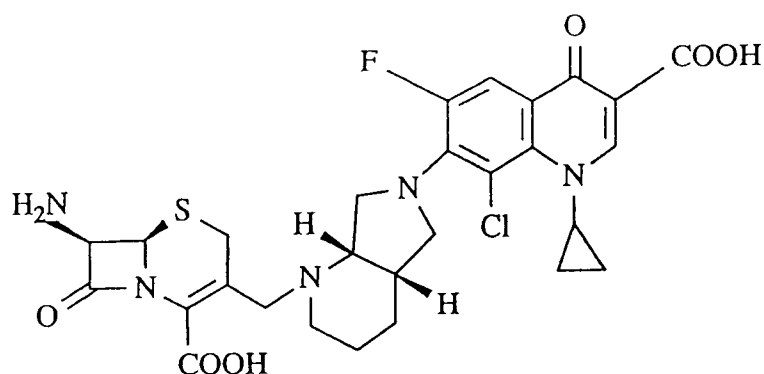
20

NMR (CF₃COOD) δ = 9,53 (1H), 8,22 (1H), 7,5 - 7,2 (5H), 5,72 (1H), 5,22 (1H), 5,03 - 4,5 (5H), 4,17 (1H), 3,9 (3H), 3,7 (2H), 3,45 - 3,1 (3H), 2,3 - 2,1 (4H) ja 1,8 - 1,1 ppm (4H).

25

Imusuodatetusta liuoksesta saatiin vielä kromatografoimalla piigeeilillä 10 mg tuotetta.

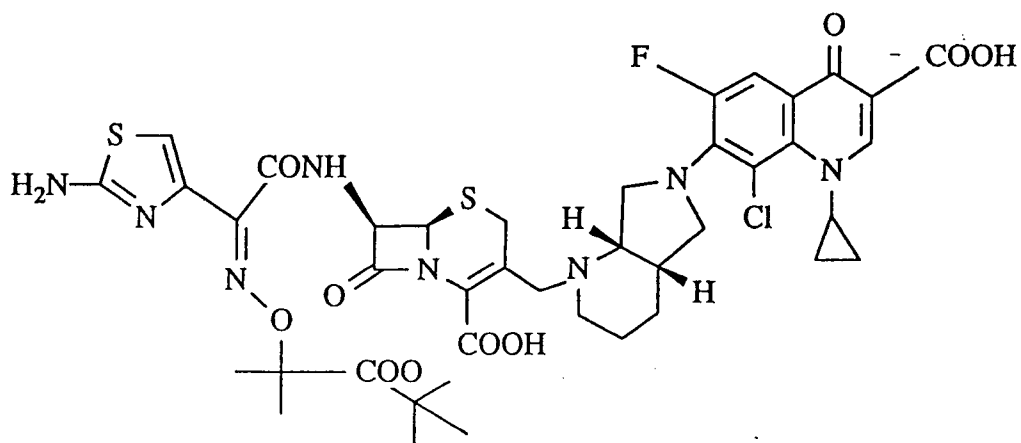
Esimerkki 3



7-[2-(7-amino-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyk-
lo[4.2.0]okt-2-en-3-yylimetyyli)-[1S,6S]-2,8-diatsabisyk-
lo[4.3.0]non-8-yyli]-8-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-
1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo

10 mg (0,0136 mmol) esimerkin 2 mukaista tuotetta
sekoitettiin neljä tuntia huoneenlämpötilassa 1 ml:ssa
vettä 25 mg:n kanssa penisilliiniasylaasihartsia pH-arvos-
sa 8,0 (autotitraattori). Seos suodatettiin ja lyofilisoi-
ttiin. Sitten kromatografoitiin HP-20-hartsilla ja vedellä
käyttäen eluenttina vesi/asetoni-seosta (4:1). Saanto
5,6 mg (67 % teoreettisesta).

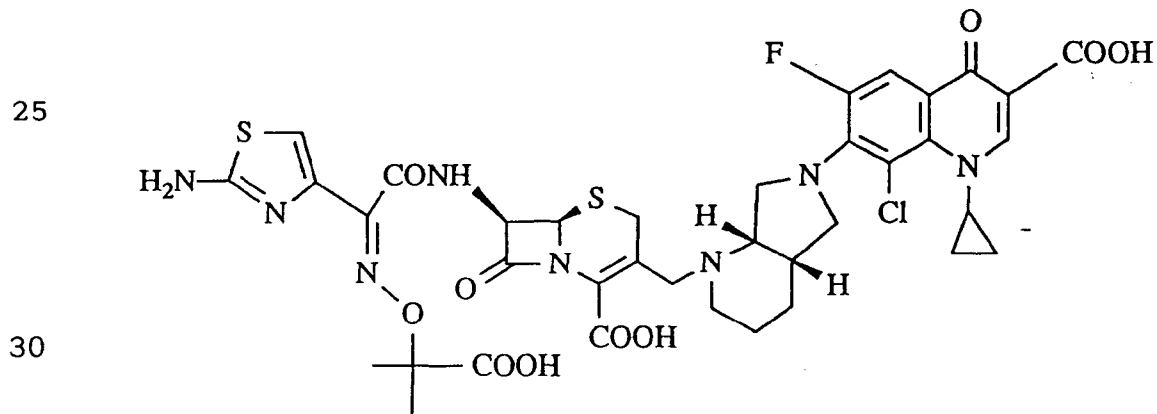
Esimerkki 4



7-[2-([6R,7R]-7-[2-(aminotiatsol-4-yyli)-2-(1-tert-butoksykarbonyyli-1-metyylietoksi-imino)asetyyliamino]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli-metyyli)-[1S,6S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli]-8-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kino-
 5 liinikarboksylihappo

Seosta, jossa oli 62 mg (0,1 mmol) esimerkin 3 mu-
 kaista tuotetta, 1,5 ml tetrahydrofuraania, 3 mg natrium-
 karbonaattia ja 1,5 ml vettä sekoitettiin 20 minuuttia
 10 5 °C:ssa. Liuos, jossa oli 78 mg (0,164 mmol) (Z)-2-[[[1-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-bentsotiatsol-2-yyli]-2-okso-
 etyyli]imino]oksi]-2-metyyllipropionihappo-1,1-dimetyyli-
 etyyliesteriä 1 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin ja
 sekoitusta jatkettiin 15 minuuttia 5 °C:ssa. Seosta seko-
 15 tettiin yön yli ilman kylmähaudetta. Tetrahydrofuraani
 haihdutettiin vakuuissa ja jäljelle jäänyt vesiliuos pes-
 tiin etyyliasetaatilla, pH säädettiin 1 N kloorivetyhapol-
 la arvoon 5 ja syntynyt saostuma imusuodatettiin, pestiin
 pienellä määrällä etyyliasetaattia ja kuivattiin vakuu-
 20 sa. Saanto 51 mg (55 %).

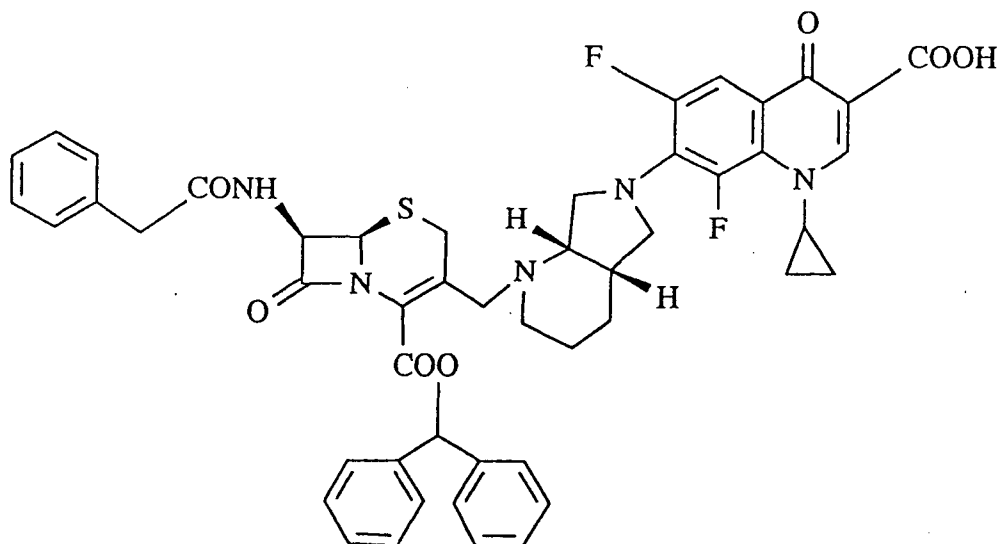
Esimerkki 5



7-[2-([6R,7R]-7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetyyliamino]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yylimetyyli)-[1S,6S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli]-8-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo

50 mg (0,054 mmol) esimerkin 4 mukaista tuotetta, 2 ml trifluorietikkahappoa, 2 ml dikloorimetaania ja 0,2 ml anisolia sekoitettiin yön yli 5 °C:ssa. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös käsiteltiin etterillä, jolloin trifluorietikkahapposuola saostui kiinteänä. Tämän jälkeen pH säädettiin arvoon 7 natriumvetykarbonaattiliuoksessa ja seos kromatografitiin käänteisfaasipylväällä vedellä käyttäen eluenttina vesi/asetonitriili-seosta (4:1). Saanto lyofilisoinnin jälkeen 28 mg (0,031 mmol) = 57 % teoreettisesta.

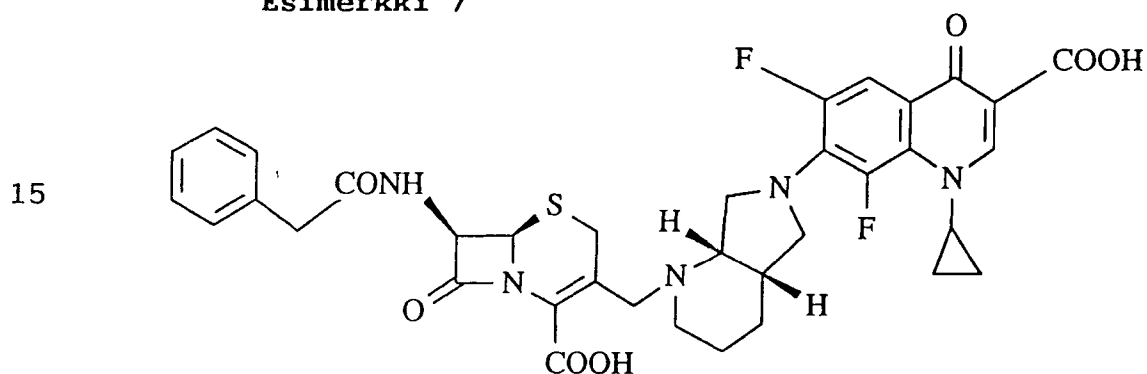
Esimerkki 6



7-[2-([6R,7R]-2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-7-fenyylasetyyliamino-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yylimetyyli)-[1S,6S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo

Esimerkin 1 mukaisella tavalla saatettiin 150 mg (0,4 mmol) 1-syklopropyyli-7-([1S,6S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoa reagoimaan otsikon mukaiseksi yhdisteeksi 42 %:n saannolla.

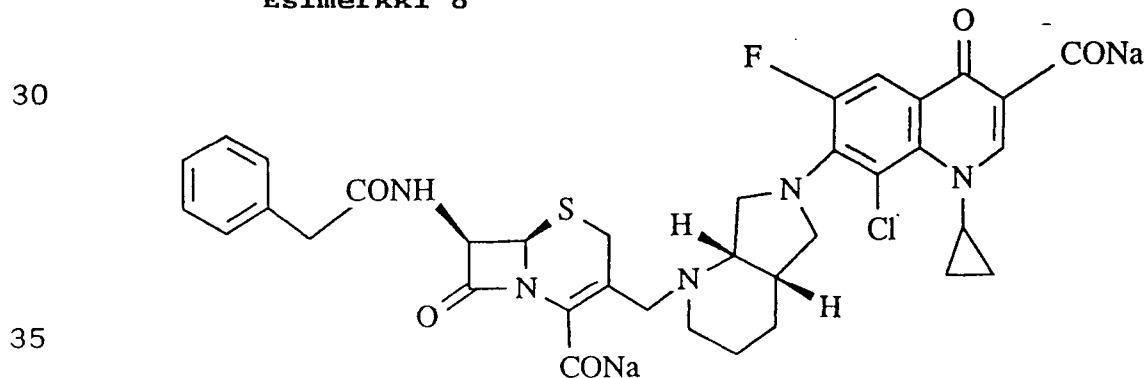
Esimerkki 7



7-[2-([6R,7R]-2-karboksi-8-okso-7-fenyylasetyyliamino-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yylimetyyli)-[1S,6S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli)-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo

Esimerkin 2 mukaisella tavalla saatettiin 80 mg esimerkin 6 mukaista tuotetta reagoimaan otsikon mukaiseksi yhdisteeksi 40 %:n saannolla.

Esimerkki 8



7-[2-([6R,7R]-2-karboksi-8-okso-7-fenyyliasetyyli-amino-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yylimetyyli)-[1S,6S]-2,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli]-8-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylilihappobisnatriumsuola

Sekoitettuun liuokseen, jonka lämpötila oli 0 °C ja jossa oli 9,28 g (10,28 mmol) esimerkin 1 mukaista bents-hydryyliesteriä ja 10 ml anisolia 60 ml:ssa vedetöntä dikloorimetaania lisättiin hitaasti 50 ml trifluorietikkahappoa. Kylmähaude poistettiin ja seosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Sitten lisättiin 70 ml tolueenia ja seos haihdutettiin vakuuissa. Tämä tapahtuma toistettiin 30 ml:lla tolueenia. Jäännös dekantoiitiin ja jäljelle jäänyt siirappi hierrettiin 70 ml:lla eetteriä, imusuodatettiin ja hierrettiin uudelleen 100 ml:lla eetteriä. Tämä tapahtuma toistettiin kahdesti. Näin saatu kiintoaine puhdistettiin useana annoksena HPCL-laitteella (kolonna: Dynamax R-60 A, 21,4 cm x 250 mm, Rainin Intrument Company Nr. 83.221-C; tyyppi: C 18; hiukkaskoko: 8 µm; huokoskoko: 60 Å, valuma: 30 ml/min; eluentti: vesi:asetonitriili 4:6 + 0,025 % trifluorietikkahappoa). Tuotetta sisältävät fraktiot otettiin talteen ja lyofilisoitiin. Lyofilisaatti suspendoitiin 32 ml:aan jääkylmää vettä ja pH säädettiin arvoon 8,0 lisäämällä hitaasti 0,1 N natriumhydroksidiliuosta. Liuos suodatettiin Milliporemembraanin (0,22 µm) läpi ja lyofilisoitiin. Saatiin 5,48 g (68 % teoreettisesta) otsikon mukaista yhdistettä värittömänä lyofilisaattina. R_f -arvo: 0,27 (dikloorimetaani:metanoli; 4:1)

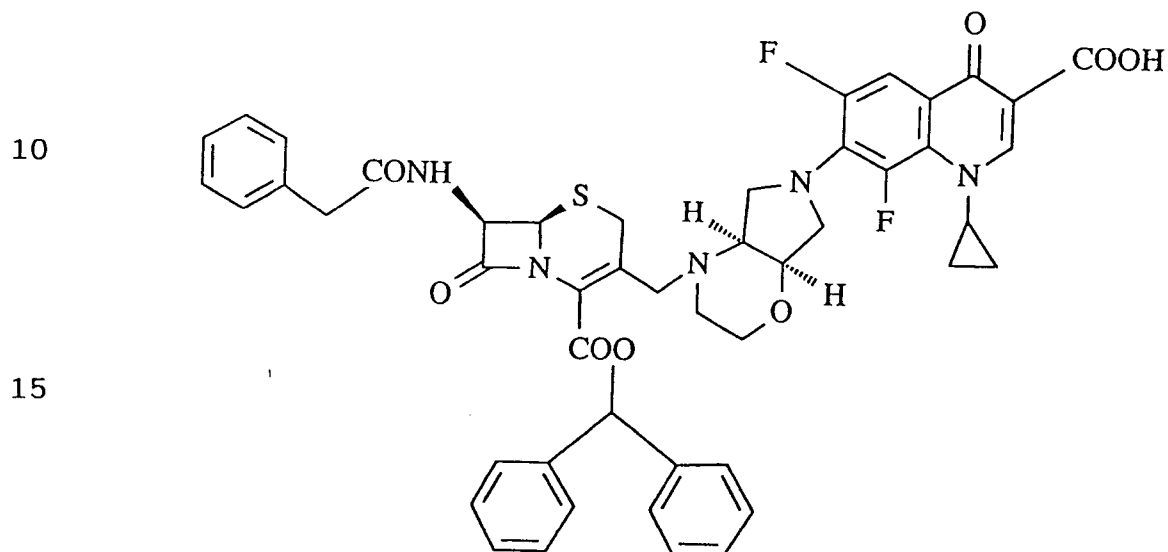
IR (KBr) γ = 3434, 1750, (CO β -laktaami), 1668, 1618, 1451, 1208, 1134, 802, 725 cm⁻¹

MS (FAB) m/z = 736 (M + H)⁺, 758 (M + Na)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 0,71 (m, 2H, syklopropyyli-H), 1,15 (m, 2H, syklopropyyli-H), 1,35 - 1,6 (m, 4H, -CH₂-), 2,20 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,1 - 3,7

(m, 12H, SCH₂, PhCH₂CO, CH₂N, CHN), 3,89 (m, 1H, CH₂N), 4,21 (m, 1H, syklopropyyli-H), 4,92 (d, J = 5 Hz, 1H, H-6'), 5,42 (dd, J = 8,5 Hz, 1H, H-7'), 7,32 (m, 5H, Ph), 7,75 (d, J = 15 Hz, 1H, CH=CF), 8,70 (s, 1H, NCH=C), 8,97 (d, J = 8 Hz, 1H, CONH).

Esimerkki 9



7-[2-([6R,7R]-2-bentshydryylioksikarbonyyli-8-okso-7-fenyyliasetyyliamino-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yylimetyyli)-[1R,6S]-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli]-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo

Esimerkin 1 mukaisella tavalla saatiin 876 mg:sta (1,64 mmol) [6R,7R]-3-kloorimetyyli-8-okso-7-fenyyliasetyyliamino-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappobentshydryyliesteriä ja 900 mg:sta (2,30 mmol) vastaavaa kinolonikarboksyylihappoa 562 mg (39 %) otsikon mukaista yhdistettä amorfisena jauheena.

Hajoamispiste: 138 °C.

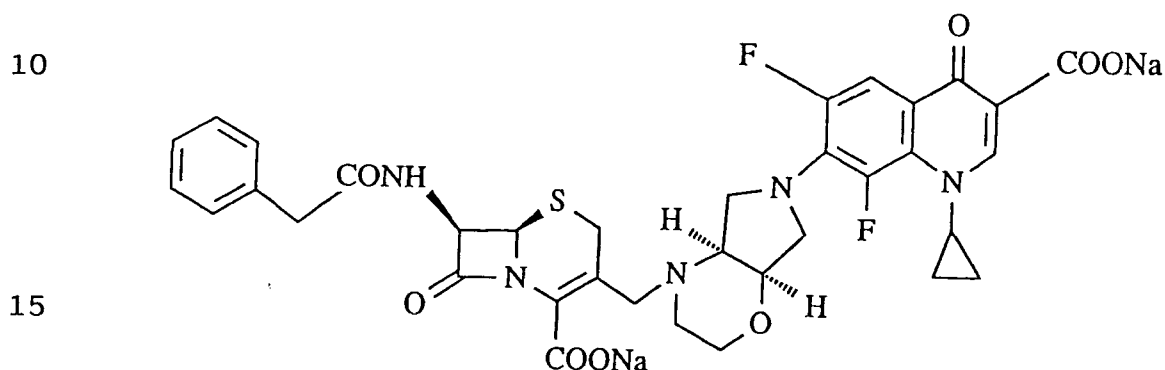
R_f-arvo: 0,22 (dikloorimetaani:metanoli; 96:4)

IR (KBr) γ = 3420, 2937, 1738, (CO β -laktaami), 1726 (CO-esteri), 1626, 1519, 1461, 1411, 1339, 1217, 699 cm⁻¹

MS (FAB) m/z = 888 (M + H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ = 1,15 (m, 4H, syklopropyyli-H), 3,40 - 3,65 (m, SCH_2 , PhCH_2CO , CH_2N , CHN , CHO), 3,9 - 4,1 (m, 3H, CH_2O , CH_2N , syklopropyyli-H), 5,18 (d, J = 5 Hz, 1H, H-6'), 5,73 (dd, J = 9,5 Hz, 1H, H-7'), 6,95 (s, 1H, CHPh_2), 7,2 - 7,5 (m, 15H, Ph), 7,24 (d, J = 14 Hz, 1H, CH=CF), 8,60 (s, 1H, NCH=C), 9,15 (d, J = 8 Hz, 1H, CONH), 15,00 (s, 1H, COOH).

Esimerkki 10



7-[2-([6R,7R]-2-karboksi-8-okso-7-fenyylasetyyli-amino-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yylimetyyli)-[1R,6S]-2-oksa-5,8-diatsabisyklo[4.3.0]non-8-yyli]-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappobisnatriumsuola

Esimerkin 8 mukaisella tavalla saatiin 560 mg:sta (0,63 mmol) esimerkin 9 mukaista yhdistettä 317 mg (66 %) otsikon mukaista yhdistettä värittömänä lyofilisaattina.

R_f -arvo: 0,27 (asetonitriili:vesi; 9:1)

IR (KBr) γ = 3424, 1762, (CO β -laktaami), 1662, 1472, 1402, 1340, 1206, 1134, 724 cm^{-1}

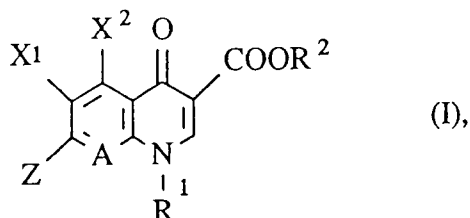
MS (FAB) m/z = 744 ($M + H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ = 1,01 (m, 2H, syklopropyyli-H), 1,12 (m, 2H, syklopropyyli-H), 3,2 - 4,2 (m, 12H, SCH_2 , PhCH_2CO , CH_2N , CHN , CHO , syklopropyyli-H), 4,93 (d, J = 5 Hz, 1H, H-6'), 5,42 (dd, J = 5 Hz, 1H, H-7'), 7,25 (m, 5H, Ph), 7,60 (d, J = 15 Hz, 1H, CH=CF), 8,52 (s, 1H, NCH=C), 9,02 (d, J = 8 Hz, 1H, CONH).

Patenttivaatimukset:

1. Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä,

5



- 10 t u n n e t u t siitä, että
 X^1 tarkoittaa halogeenia
 X^2 tarkoittaa vetyä, aminoa, alkyyliamino, jossa on 1 - 4
hiiliatomia, dialkyyliamino, jossa on 1 - 3 hiiliatomia
alkyyli-ryhmää kohti, hydroksia, alkoksia, jossa on 1 - 4
15 hiiliatomia, merkaptia, alkyylitio, jossa on 1 - 4 hiili-
atomia, aryyli-tyo, halogeenia tai metyyliä,
 R^1 tarkoittaa alkyylia, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, alke-
nyyliä, jossa on 2 - 4 hiiliatomia, sykloalkyyliä, jossa
on 3 - 6 hiiliatomia, bisyklo[1.1.1]pent-1-yyliä, 1,1-di-
20 metyyli-propargyyliä, 3-oksetanyyliä, 2-hydroksietyyliä,
2-fluorietyyliä, metoksia, amino, metyyliamino, etyyli-
amino, dimetyyliamino tai mahdollisesti yhdellä tai kah-
della fluorilla substituoitua fenyyliä,
 R^2 tarkoittaa vetyä, mahdollisesti hydroksilla, metoksilla,
25 aminolla, metyyliaminolla tai dimetyyliaminolla substi-
tuoitua alkyylia, jossa on 1 - 5 hiiliatomia tai (5-me-
tyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)-metyyliä,
A tarkoittaa N tai C- R^5 , jossa
 R^5 tarkoittaa vetyä, halogeenia, metyyliä, alkenyyliä, jos-
30 sa on 2 - 3 hiiliatomia, alkinyyliä, jossa on 2 - 3 hiili-
atomia, hydroksia tai metoksia tai muodostaa yhdessä R^1 :n
kanssa sillan, jonka rakenne on

yyli)-metyyliä tai tähdettä, jonka kaava on $-\text{CH}(\text{R}')-\text{O}-\text{CO}-\text{R}'$, jossa

R' tarkoittaa vetyä tai metyyliä, ja

R'' tarkoittaa etoksia tai tert-butyliä,

5 R^7 tarkoittaa vetyä tai metoksia, ja

R^8 tarkoittaa vetyä, tri-(C_{1-4} -alkyyli)-silyyliä, asyyliä, C_{1-4} -alkoksikarbonyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä, allyylioksikarbonyyliä, isopropenylioksikarbonyyliä,

ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset hydraatit ja
10 happoadditiosuolat sekä vastaavien happojen alkalimetalli-, maa-alkalimetalli-, hopea- ja guanidiniumsuolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä,

t u n n e t u t siitä, että

15 X^1 tarkoittaa fluoria,

X^2 tarkoittaa vetyä, aminoa, metyyliaminoa, hydroksia, metoksia, fluoria, klooria, bromia tai metyyliä,

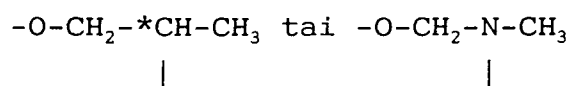
R^1 tarkoittaa alkyyliä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia, vinyyliä, sykloalkyyliä, jossa on 3 - 4 hiiliatomia, tai mahdollisesti yhdellä tai kahdella fluorilla substituotua
20 fenyyliä,

R^2 tarkoittaa vetyä, mahdollisesti aminolla, metyyliaminolla tai dimetyyliaminolla substituotua alkyyliä, jossa on 1 - 2 hiiliatomia tai (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)-metyyliä,

25 A tarkoittaa N tai $\text{C}-\text{R}^5$, jossa

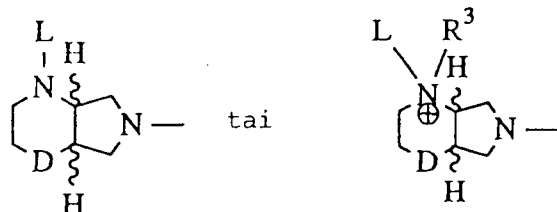
R^5 tarkoittaa vetyä, fluoria, klooria, metyyliä, vinyyliä, etinyyliä tai metoksia, tai muodostaa yhdessä R^1 :n kanssa sillan, jonka rakenne on

30



ja

35 Z tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on



5

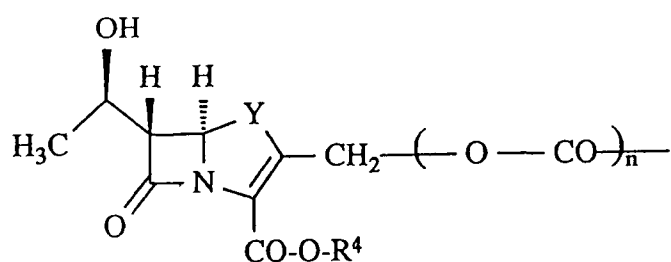
jossa

D tarkoittaa CH_2 tai O,

R^3 tarkoittaa metyyliä, ja

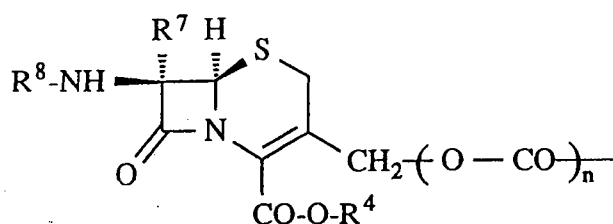
L tarkoittaa tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on

10



15

tai



20

jossa

n on 0 tai 1

25

Y tarkoittaa CH_2 tai S,

R^4 tarkoittaa vetyä, bentshydryyliä, allyyliä tai tähdettä, jonka kaava on $-\text{CH}(\text{R}')-\text{O}-\text{CO}-\text{R}''$, jossa

R' tarkoittaa vetyä tai metyyliä, ja

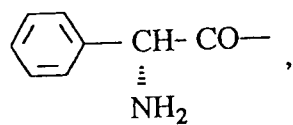
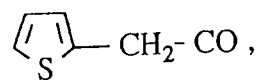
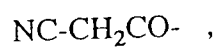
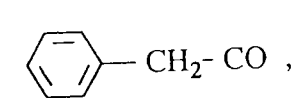
R'' tarkoittaa tert-butyliä,

30

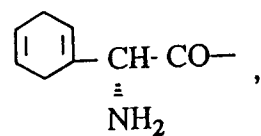
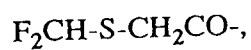
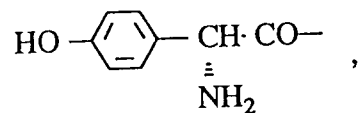
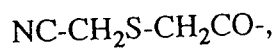
R^7 tarkoittaa vetyä, ja

R^8 tarkoittaa vetyä, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$, $(\text{CH}_3)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Si}-$, tert-butoksikarbonyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä, allyylioksikarbonyyliä, isopropenylioksikarbonyyliä,

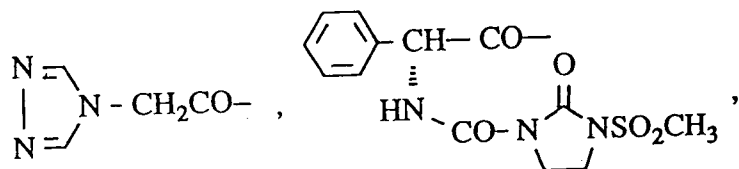
5



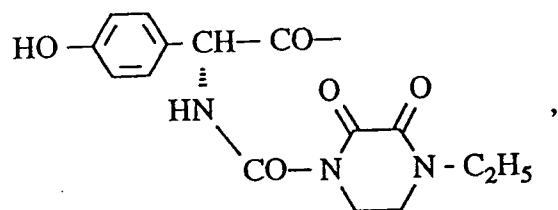
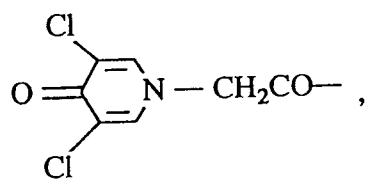
10



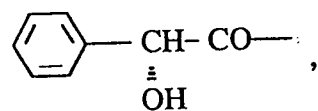
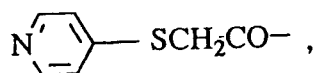
15



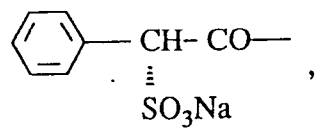
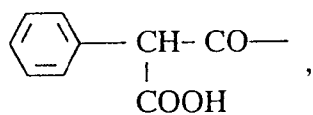
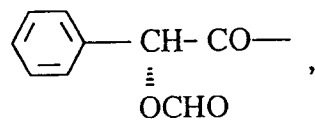
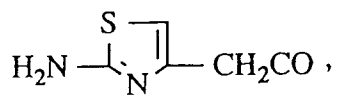
20

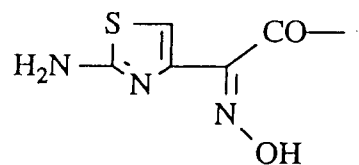
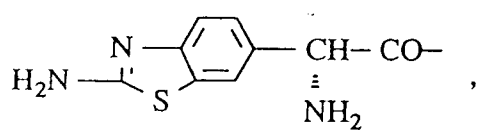


25

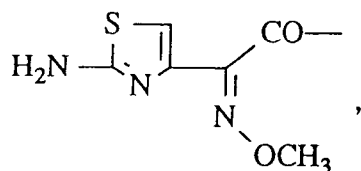


30

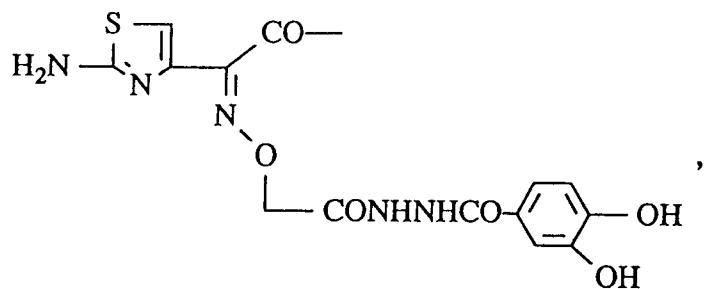




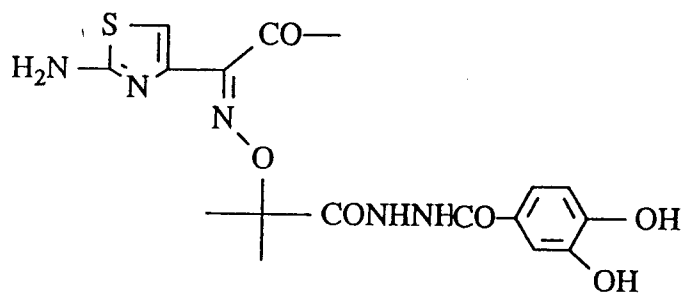
5



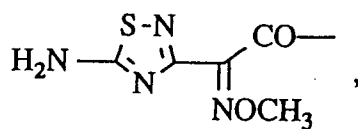
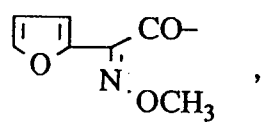
10



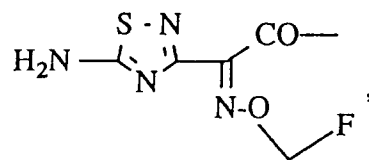
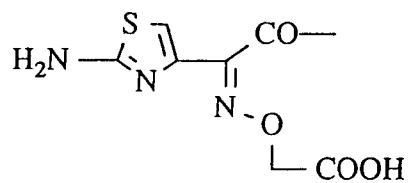
15



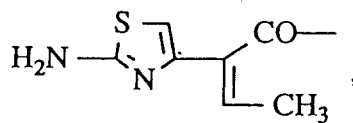
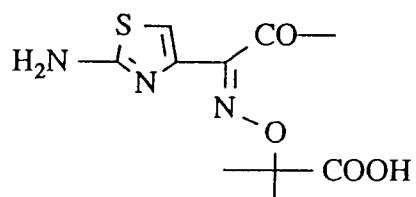
20



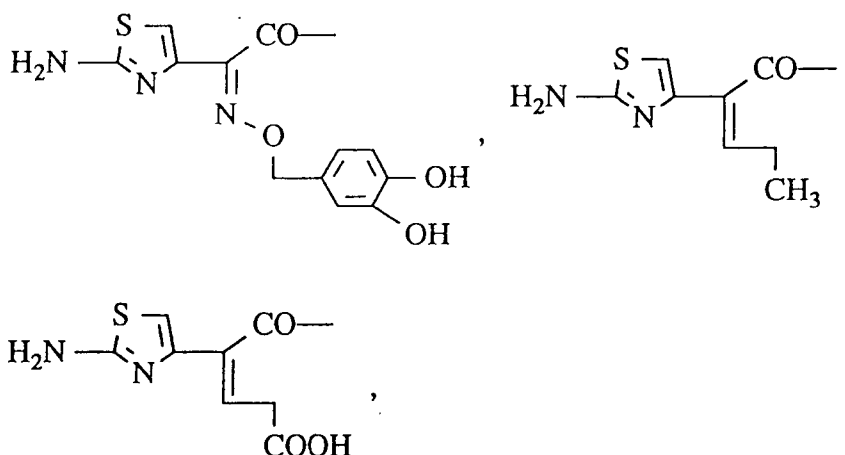
25



30



35



ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset hydraatit ja happoadditiosuolat sekä vastaavien happojen alkalimetalli-, maa-alkalimetalli-, hopea- ja guanidiniumsuolat.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä,

t u n n e t u t siitä, että

X^1 tarkoittaa fluoria,

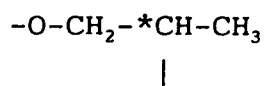
X^2 tarkoittaa vetyä, aminoa tai fluoria,

R^1 tarkoittaa alkyyliä, jossa on 1 - 2 hiiliatomia, syklopropyyliä tai mahdollisesti yhdellä tai kahdella fluorilla substituoitua fenyyliä,

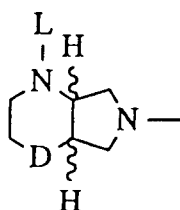
R^2 tarkoittaa vetyä tai alkyyliä, jossa on 1 - 2 hiiliatomia,

A tarkoittaa N tai C-R^5 , jossa

R^5 tarkoittaa vetyä, fluoria, klooria tai metoksia, tai muodostaa yhdessä R^1 :n kanssa sillan, jonka rakenne on



Z tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on

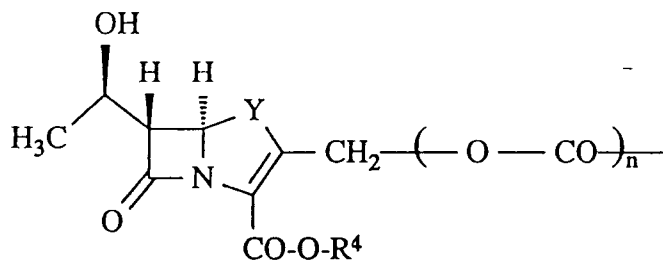


jossa

D tarkoittaa CH_2 tai O,

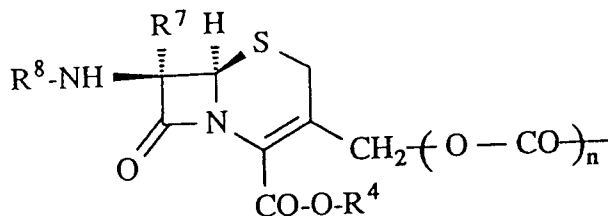
L tarkoittaa tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on

5



tai

10



15

jossa

n on 0 tai 1

Y tarkoittaa S,

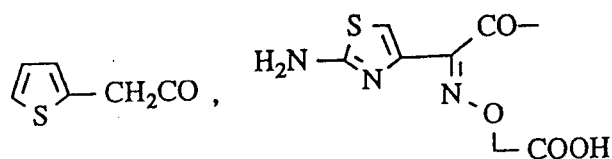
R^4 tarkoittaa vetyä, bentsyhydriä tai allyyliä,

20

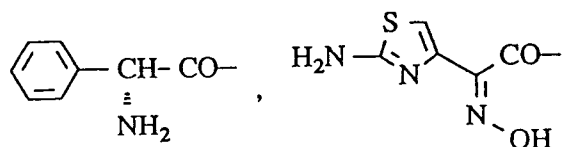
R^7 tarkoittaa vetyä, ja

R^8 tarkoittaa vetyä, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$, $(\text{CH}_3)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Si}-$, tert-butok-sikarbonyyliä, allyylioksikarbonyyliä,

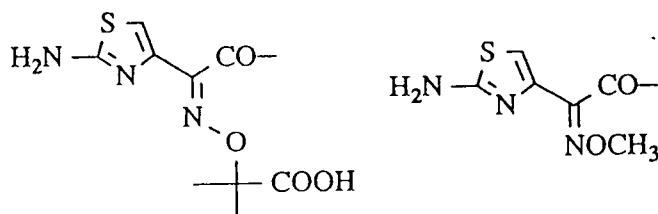
25

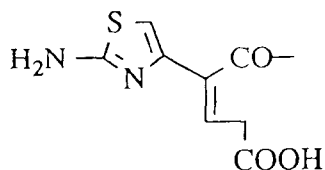


30



35





5

ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset hydraatit ja happoadditiosuolat sekä vastaavien happojen alkalimetalli-, maa-alkalimetalli-, hopea- ja guanidiniumsuolat.

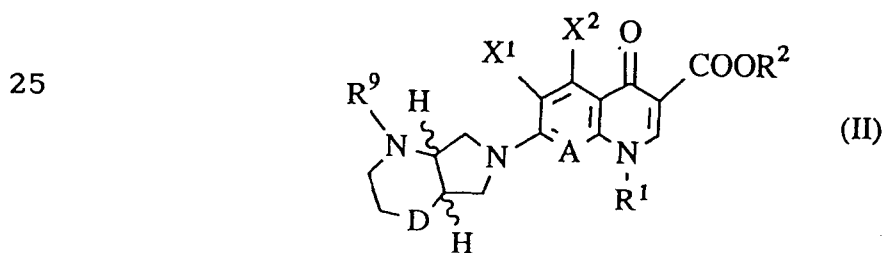
10 4. Lääkeaine, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimusten 1 - 3 mukaisia yhdisteitä.

5. Antimikrobisia aineita, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät patenttivaatimusten 1 - 3 mukaisia yhdisteitä.

15 6. Patenttivaatimusten 1 - 3 mukaisia yhdisteitä, t u n n e t t u siitä, että niitä käytetään sairauksien torjumiseksi.

7. Patenttivaatimusten 1 - 3 mukaisia yhdisteitä, t u n n e t t u siitä, että niitä käytetään bakteeri-infektioiden torjumiseksi.

20 8. Menetelmä patenttivaatimusten 1 - 3 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukainen yhdiste



30 jossa A, R¹, R², X¹, X² ja D tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksissa 1 - 3, ja

R⁹ tarkoittaa vetyä, metyyliä tai etyyliä
saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa

35



jossa

L tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksissa 1 - 3, ja
 X^3 tarkoittaa halogeenia, erityisesti klooria, bromia tai
jodia, tai asetoksia,

5 mahdollisesti happoa sitovien aineiden läsnä ollessa ja
mahdollisesti poistetaan läsnäolevat suojaryhmät.