

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 933346 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 933346

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D477/20

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 26.11.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 26.07.1993

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 26.07.1993

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 26.11.1992 PCT/JP1992/001544
Internationell ansökan - International
application

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

27.11.1991 JP 3-335888 21.07.1992 JP 4-215613

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Banyu Pharmaceutical Co. Ltd., 2-3, Nihombashi Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Nakagawa, Susumu, Kamimutsuna 3-chome, Okazaki-shi, JAPAN, (JP)

2 •Kato, Shinji, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-33, JAPAN, (JP)

3 •Murase, Satoshi, Kamimutsuna 3-chome, Okazaki-shi, JAPAN, (JP)

4 •Okamoto, Osamu, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-33, JAPAN, (JP)

5 •Mitomo, Ryuji, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-33, JAPAN, (JP)

6 •Yamamoto, Katsumi, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-33, JAPAN, (JP)

7 •Yamada, Koji, Kamimutsuna 3-chome, Okazaki-shi, JAPAN, (JP)

8 •Fukatsu, Hiroshi, Kamimutsuna 3-chome, Okazaki-shi, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Aminoalkyylipyrrolidinyylitiokarbapeneemijohdannaisia

Aminoalkyylipyrrolidinyylitiokarbapenemderivat

Aminoalkyylipyrrolidinyylitiokarbapeneemijohdannaisia

Tämä keksintö koskee uusia karbapeneemi(7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo)yhdisteitä, antibakteerisia aineita, jotka sisältävät vaikuttavina aineosinaan kyseisiä yhdisteitä, sekä menetelmää kyseisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Luonnosta on viime vuosina löydetty uusia antibioottisia β -laktaamiyhdisteitä, jotka sisältävät samoja β -laktaamirenkaita kuin penisilliinijohdannaiset ja kefalosporiinijohdannaiset mutta joilla on erilainen perusrakenne.

Voidaan esimerkiksi mainita luonnosta peräisin olevat karbapeneemiyhdisteet, kuten esimerkiksi tienamysiini, joka on eristetty *Streptomyces cattleyan* fermentointiliemestä [J. Am. Chem. Soc. 100 (1978) 6491]. Tienamysiinillä on erinomainen antibakteerinen spektri ja voimakkaita antibakteerisia vaikutuksia monia erilaisia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteereita vastaan. Siksi sen kehitys erittäin käyttökelpoiseksi β -laktaamiagenssiksi on ollut odotettua. Tienamysiini itsessään on kuitenkin kemiallisesti epästabiili ja on raportoitu, että jokin määrätty entsyymi, kuten esimerkiksi renaalinen dehydropeptidaasi I (jota nimitetään tästä eteenpäin yksinkertaisesti DHP-I:ksi), todennäköisesti hajottaa sitä *in vivo*, jolloin antibakteeriset vaikutukset pyrkivät pienenemään ja kerräntymisnopeus virtsaan on alhainen [Antimicrob. Agents Chemother. 22 (1982) 62; *ibid.* 23 (1983) 300].

Merck & Co., Inc. on valmistanut monia tienamysiinin kanssa analogisia yhdisteitä päämääränään tienamysiinin erinomaisten antibakteeristen vaikutusten säilyttäminen ja kemiallisen stabiilisuuden turvaaminen. Sen tulokseksi on kehitetty käytännössä imipeneemi, (5R,6S,8R)-3-[[2-(formimidoyyliamino)etyyli]tio]-6-(1-hydroksietyyli)-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyyli-

happomonohydraatti, joka saadaan aikaan formimidoimalla tienamysiinin aminoryhmä [J. Med. Chem. 22 (1979) 1435], farmaseuttiseksi tuotteeksi. Imipeneemillä on samaa tai korkeampaa tasoa oleva antibakteerinen vaikutus erityyppisiä bakteereja vastaan kuin tienamysiinillä ja se on resistentti β -laktamaasille. Sen antibakteeriset vaikutukset varsinkin *Pseudomonas aeruginosa*a vastaan ovat 2 - 4 kertaa suurempia kuin tienamysiinillä. Lisäksi imipeneemin stabiilisuus kiinteässä muodossa tai vesiliuoksena on huomattavasti parempi kuin tienamysiinillä.

Tienamysiinin tavoin imipeneemi kuitenkin todennäköisesti hajoaa ihmisen munuaisessa DPH-I:n vaikutuksesta. Sitä ei sen vuoksi voida käyttää virtsatieinfektion hoitamiseen. Lisäksi se on hajoamistuotteidensa johdosta myrkyllinen munuaiselle. Siksi imipeneemiä ei voida antaa yksinään, vaan sitä on käytettävä DHP-I:n inhibiittorin, kuten silastatiinin, kanssa yhdistettynä [J. Antimicrob. Chemother. 12 (Suppl. D) (1983) 1]. Imipeneemiä on viime vuosina käytetty useasti infektiotautien hoitoon ja ehkäisyyn. Sen vuoksi metisilliinille hyvin resistentti *Staphylococcus aureus*, joka on resistentti imipeneemille, ja imipeneemille resistentti *Pseudomonas aeruginosa* ovat lisääntymässä kliinisessä kentässä. Imipeneemillä ei ole riittävää terapeutista vaikutusta näitä resistenttejä bakteereita vastaan.

Lähimpänä tätä keksintöä olevana alan aikaisempana kirjallisuutena voidaan mainita EP-julkaisu 182 213. Tämä julkaisu kuvaa patenttivaatimuksissaan yleisesti karbapeneemiyhdisteitä mukaan luettuina yhdisteet, joissa karbapeneemirakenteen 2-asemassa esiintyvä sivuketju on 2-substituoitu pyrrolidin-4-yylioryhmä ja kyseinen substituentti on amino- C_{1-6} -alkyylioryhmä, joka voi olla suojattu. Kyseisille yhdisteille on tunnusomaista, että ne sisältävät lineraarisen C_{1-6} -alkyleeniryhmän. Sitä vastoin tämän keksinnön mukaisille yhdisteille on tunnusomaista, että ne

joko sisältävät lineaarisessa alemmassa alkyleeniryhmässä substituentin tai sisältävät haarautuneen alemman alkyleeniryhmän. Edellä mainitussa julkaisussa esitetyissä yhdisteissä pyrrolidinyyliryhmän 2-asemassa sijaitseva sivuketju nimittäin on rajoitettu substituentiksi, joka on liittynyt pyrrolidinyyliryhmään lineaarisen C_{1-6} -alkyleeniryhmän välityksellä, ja lisäksi yhdiste, joka sisältää pyrrolidinyyliryhmän 2-asemassa aminoalkyyliiryhmän, on rajoitettu yhdisteeksi, joka sisältää (asetyyliamino)metyyli-

5 ryhmän [erikoisesimerkin 24 mukainen yhdiste EP-julkaisussa 182 213 (s. 116) (vertailuesimerkin 13 mukainen yhdiste tässä selityksessä) tai erikoisesimerkin 23 mukainen yhdiste (esimerkki 19)]. Siksi karbapeneemiyhdisteet, joissa - tämän keksinnön ominaispiirteenä - karbapeenirakenteen 2-asemaan liittyneen pyrrolidinyyliryhmän 2-asemassa sijaitsevan sivuketjun alempi alkyleeniryhmä sisältää pää-

10 teasemassaan primaarisen, sekundaarisen tai tertiaarisen aminoryhmän tai ammonioryhmän ja sillä on haarautunut rakenne (rakenne, jossa alempi alkyleeniryhmä on haarautunut, tai rakenne, jossa lineaarinen alempi alkyleeniryhmä sisältää substituentin), ovat uusia yhdisteitä, joita ei ole esitetty ja joihin ei ole viitattukaan alan aikaisem-

15 massa kirjallisuudessa tai aikaisemmissa patenttijulkaisuissa.

25 β -laktaamiantibiooteilla esiintyy selektiivistä toksisuutta bakteereita vastaan eikä esiinny olennaisia vaikutuksia eläinsoluja vastaa. Siksi niitä käytetään laajasti bakteerien aiheuttamien infektiotautien hoitoon harvinaislaatuina antibiootteina, joilla on vähän sivuvaikutuksia ja jotka ovat siten erittäin käyttökelpoisia lääkaineita.

30

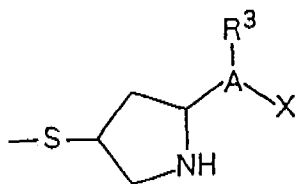
Viime vuosina on kuitenkin potilaista, joiden immu-

35 niteetti on alentunut, eristetty useasti metisilliinille hyvin resistenttiä *Staphylococcus aureus*ta ja resistenttia *Pseudomonas aeruginosa*a bakteereina, jotka aiheuttavat

vaikeasti parannettavissa olevia infektioitauteja. Tätä pidetään kliinisesti vakavana ongelmana. Niinpä halutaan voimakkaasti kehittää bakteerinvastainen aine, jolla on parempi antibakteerinen vaikutus sellaisia resistenttejä bakteereita vastaan. Mitä erityisesti karbapeneemiyhdisteisiin tulee, on toivottavaa parantaa niiden antibakteerisia vaikutuksia, parantaa niiden kestävyyttä DHP-I:tä vastaan, vähentää niiden myrkyllisyyttä munuaiselle ja pienentää keskushermostoon kohdistuvia sivuvaikutuksia.

Yhdisteillä, joita on esitetty edellä mainitussa EP-julkaisussa 182 213, on hyviä antibakteerisia vaikutuksia, mutta niiden vaikutus erityisesti edellä mainittua metisilliinille hyvin resistenttiä *Staphylococcus aureus* ja resistenttia *Pseudomonas aeruginosa*a vastaan eivät ole riittäviä. Niinpä kaivataan yhä karbapeneemiyhdistettä, jolla on paremmat antibakteeriset vaikutukset.

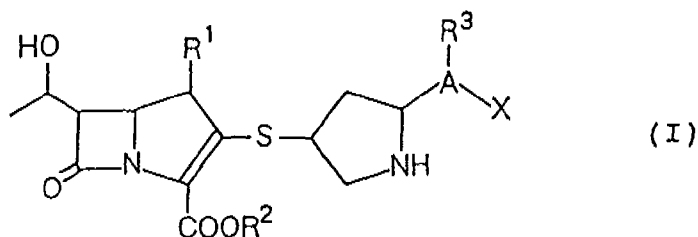
Tämän keksinnön tekijät ovat tehneet runsaasti tutkimustyötä päämääränään saada aikaan uusia karbapeneemiyhdisteitä, joilla on erinomaiset antibakteeriset vaikutukset ja jotka ovat resistentteja DHP-1:lle. Sen tuloksena on havaittu, että tämän keksinnön mukaiset karbapeneemiyhdisteet, jotka sisältävät karbapeneemirakenteen 2-asemassa ryhmän, joka vastaa kaavaa



jossa R³ on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksyyli-ryhmä, alempi alkoksyyli-ryhmä, alempi alkanoyylioksi-ryhmä, amino-ryhmä, N-(alempi alkyyli)aminoryhmä, N,N-di(alempi alkyyli)aminoryhmä, alempi alkanoyyliaminoryhmä, aroyyliamino-ryhmä, (alempi alkyyli)sulfonyyliaminoryhmä, sulfamoyyliaminoryhmä, syaaniryhmä, nitro-ryhmä, ryhmä -COOR⁴ (jossa R⁴

on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä) tai ryhmä $-\text{CON}(\text{R}^5)\text{R}^6$ [jossa kumpikin ryhmistä R^5 ja R^6 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa he-
 5 terosyklisen ryhmän, joka voi olla atsiridinyyliryhmä, atsetidinyyliryhmä, pyrrolidinyyliryhmä, piperidinyyliryhmä, piperatsinyyliryhmä, 4-(alempi alkyylipiperatsinyyliryhmä tai morfolinyyliryhmä], A on lineaarinen tai haarautunut alempi alkyleeniryhmä ja X on ryhmä $-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ (jossa kumpi-
 10 kin ryhmistä R^7 ja R^8 , jotka voivat olla samoja tai eri-
 laisia, on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä) tai ryhmä $-\text{N}^+(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ (jossa kukin ryhmistä R^9 , R^{10} ja R^{11} , jotka
 15 voivat olla samoja tai erilaisia, on alempi alkyyliryhmä) sillä edellytyksellä, että kun A on lineaarinen alempi al-
 kyleeniryhmä, R^3 on muu kuin vetyatomi; ovat uusia yhdis-
 teitä, joita ei ole esitetty missään kirjallisuudessa, ja
 että kyseisillä yhdisteillä on voimakkaita antibakteerisia
 vaikutuksia gram-positiivisia bakteereita, kuten esimer-
 20 kiksi *Staphylococcus aureus*ta, ja gram-negatiivisia bak-
 teereita, joihin kuuluu *Pseudomonas aeruginosa*, vastaan ja
 lisäksi erinomainen stabiilisuus DHP-I:tä vastaan. Tämä
 keksintö on tehty tämän havainnon perusteella.

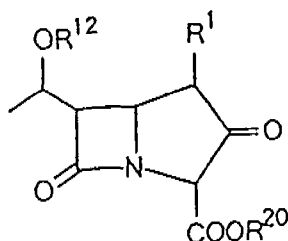
Tämä keksintö tarjoaa käytettäväksi yhdisteen, joka
 vastaa kaavaa I,



jossa R^1 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä, R^2 on vetyatomi tai
 negatiivinen varaus, R^3 on vetyatomi, halogeeniatomi, hyd-
 30 roksyyli-ryhmä, alempi alkoksyyli-ryhmä, alempi alkanoyyli-
 oksiryhmä, aminoryhmä, N-(alempi alkyylipiperidinyyliryhmä,
 35 N-(alempi alkyylipiperatsinyyliryhmä, N-(alempi alkyylimorfolinyyliryhmä,

N,N-di(alempi alkyylili)aminoryhmä, alempi alkanoyyliamino-ryhmä, aroyyliaminoryhmä, (alempi alkyylisulfonyyli)amino-ryhmä, sulfamoyyliaminoryhmä, syaaniryhmä, nitroryhmä, ryhmä $-\text{COOR}^4$ (jossa R^4 on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä) tai ryhmä $-\text{CON}(\text{R}^5)\text{R}^6$ [jossa kumpikin ryhmistä R^5 ja R^6 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä vie-
 reisen typpiätomien kanssa heterosyklisen ryhmän, joka voi olla atsiridinyyliryhmä, atsetidinyyliryhmä, pyrrolidinyyliryhmä, piperidinyyliryhmä, piperatsinyyliryhmä, 4-(alempi alkyylili)piperatsinyyliryhmä tai morfolinyyliryhmä], A on lineaarinen tai haarautunut alempi alkyleeniryhmä ja X on ryhmä $-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ (jossa kumpikin ryhmistä R^7 ja R^8 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä) tai ryhmä $-\text{N}^*(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ (jossa kukin ryhmistä R^9 , R^{10} ja R^{11} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on alempi alkyyliryhmä) sillä edellytyksellä, että kun A on lineaarinen alempi alkyleeniryhmä, R^3 on muu kuin vetyatomi; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai esterin.

Tämä keksintö tarjoaa myös menetelmän kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai esterin valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää yhdisteen, joka vastaa kaavaa II,

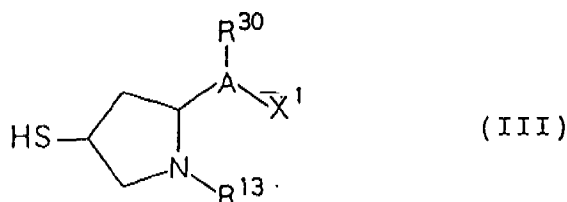


(II)

jossa R^1 on edellä esitetyn määritelmän mukainen, R^{12} on vetyatomi tai hydroksyyli-ryhmää suojaava ryhmä ja R^{20} on vetyatomi tai karboksyyli-ryhmää suojaava ryhmä; tai sen

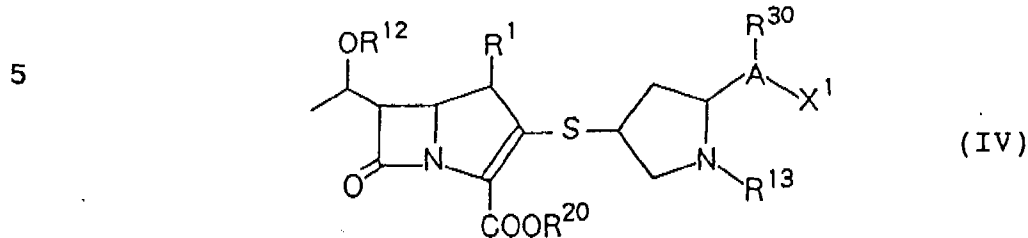
reaktiivisen johdannaisen reaktion yhdisteen kanssa, joka vastaa kaavaa III,

5



- 10 jossa R^{13} on vetyatomi tai iminoryhmää suojaava ryhmä, R^{30} on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksyyli-ryhmä, joka voi olla suojattu, alempi alkoksyyli-ryhmä, alempi alkanoyyli-oksiryhmä, aminoryhmä tai N-(alempi alkyyli)aminoryhmä, joka voi olla suojattu, N,N-di(alempi alkyyli)aminoryhmä,
- 15 alempi alkanoyyliaminoryhmä, aroyyliaminoryhmä, (alempi alkyyli-sulfonyyli)aminoryhmä, sulfamoyyliaminoryhmä, joka voi olla suojattu, syaaniryhmä, nitro-ryhmä, ryhmä $-\text{COOR}^{40}$ (jossa R^{40} on vetyatomi, alempi alkyyli-ryhmä tai karboksyyli-ryhmää suojaava ryhmä) tai ryhmä $-\text{CON}(R^{50})R^{60}$ [jossa kumpikin ryhmistä R^{50} ja R^{60} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi, alempi alkyyli-ryhmä tai amino- tai iminoryhmää suojaava ryhmä tai R^{50} ja R^{60} muodostavat yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa heterosyklisen ryhmän, joka voi olla atsiridinyyli-ryhmä, atsetidinyyli-ryhmä, pyrrolidinyyli-ryhmä, piperidinyyli-ryhmä, piperatsinyyli-ryhmä, joka voi olla suojattu, 4-(alempi alkyyli)piperatsinyyli-ryhmä tai morfolinyyli-ryhmä], A on lineaarinen tai haarautunut alempi alkyleeniryhmä ja X^1 on ryhmä $-\text{N}(R^{70})R^{80}$ (jossa kumpikin ryhmistä R^{70} ja R^{80} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi, alempi alkyyli-ryhmä tai amino- tai iminoryhmää suojaava ryhmä) tai ryhmä $-\text{N}^+(R^9)(R^{10})R^{11}$ (jossa kukin ryhmistä R^9 , R^{10} ja R^{11} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on alempi alkyyli-ryhmä) sillä edellytyksellä, että kun A on lineaarinen alempi alkyleeniryhmä,
- 20
- 25
- 30

R^{30} on muu kuin vetyatomi; jolloin saadaan yhdiste, joka vastaa kaavaa IV,

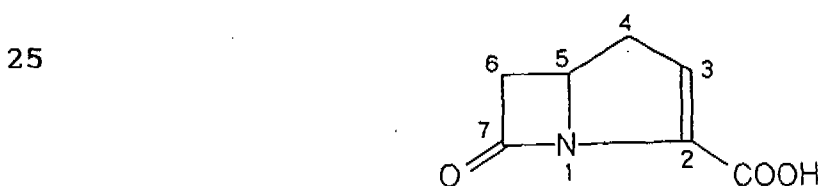


10 jossa R^1 , R^{12} , R^{13} , R^{20} , R^{30} , A ja X^1 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia; ja tarvittaessa mahdollisten suojausryhmien poistamisen kaavan IV mukaisesta yhdisteestä.

Lisäksi tämä keksintö tarjoaa käytettäväksi bakteerinvastaisen aineen, joka sisältää antibakteerisesti vaikuttavan määrän kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai esterinä sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja- tai laimennusainetta.

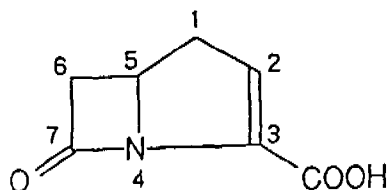
20 Tätä keksintöä kuvataan nyt yksityiskohtaisesti edullisia suoritusmuotoja käsitellen. Ensin selitetään tässä selityksessä käytetyt symbolit ja ilmaisut.

Tämän keksinnön mukaisella yhdisteellä on perusrakenne, joka vastaa kaavaa



30 josta käytetään systemaattista nimeä 7-okso-1-atsabisyklo-[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo. Mukavuussyistä tätä perusrakennetta kutsutaan tässä selityksessä 1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapoksi käyttämällä numerointia, joka perustuu yleisesti käytettyyn karbapeneemiin, joka vastaa kaavaa

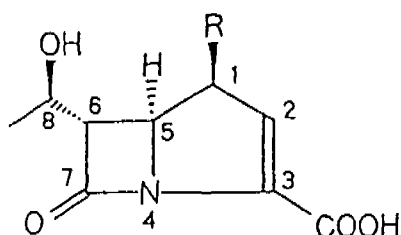
35



5

Tämä keksintö käsittää karbapeneemirakenteen 1-asemassa, 5-asemassa, 6-asemassa ja 8-asemassa sijaitseviin asymmetrisiin hiiliatomeihin perustuvat optiset isomeerit sekä stereoisomeerit. Kyseisistä isomeereista edullinen on yhdiste, jolla on 5R,6S,8R-konfiguraatio, ts. yhdiste, jonka steerin konfiguraatio on 5R,6S (5,6-trans) kuten tienamysiinillä ja jossa 8-asemassa sijaitsevalla hiiliatomilla on R-konfiguraatio, tai siinä tapauksessa, että 1-asemassa esiintyy metyyliryhmä, yhdiste, jolla on 1R,5S,6S,8R-konfiguraatio.

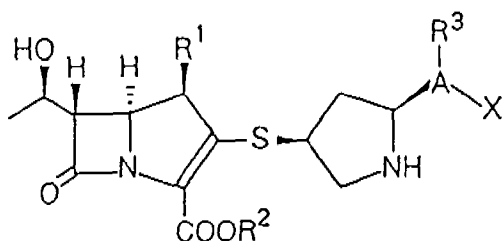
20

R = H, -CH₃

25

Mitä tulee 2-asemassa sijaitsevan sivuketjun 2-substituoituun pyrrolidin-4-yyliorioryhmään, tämä keksintö käsittää myös isomeerit, jotka perustuvat pyrrolidiinirakenteen 2-asemassa ja 4-asemassa sekä sivuketjussa, joka sijaitsee 2-asemassa, esiintyviin asymmetrisiin hiiliatomeihin. Kyseisistä isomeereista edullisia ovat yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa I-d,

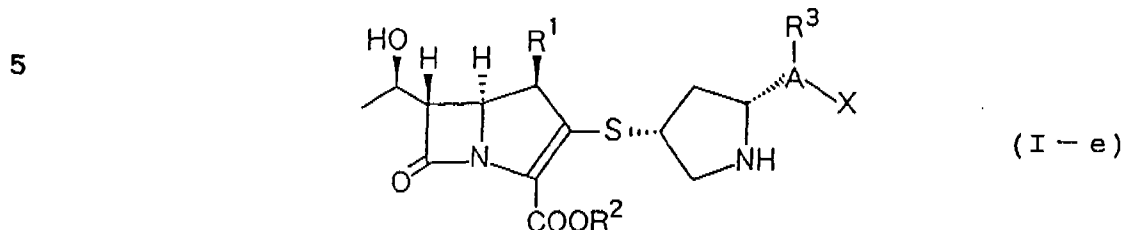
30



(I - d)

35

jossa R^1 , R^2 , R^3 , A ja X ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, ja yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa I-e,



10 jossa R^1 , R^2 , R^3 , A ja X ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia.

Mitä tulee pyrrolidiinirakenteen 2-asemaan liittyneeseen sivuketjuun, on lisäksi olemassa isomeereja, jotka perustuvat siinä esiintyviin asymmetrisiin hiiliatomeihin, ja keksintö käsittää myös sellaiset isomeerit.

15 Alempi alkyyyliryhmä tarkoittaa lineaarista tai haarautunutta alkyyyliryhmää, joka sisältää 1 - 6 hiiliatomia, kuten esimerkiksi metyyyliryhmää, etyyyliryhmää, propyyyliryhmää, isopropyyyliryhmää, butyyyliryhmää, s-butyyliryhmää, t-butyyliryhmää, pentyyyliryhmää tai heksyyyliryhmää, edullisesti metyyyliryhmää, etyyyliryhmää tai t-butyyliryhmää.

25 Alempi alkoksyyyliryhmä tarkoittaa alkoksyyyliryhmää, joka sisältää 1 - 6 hiiliatomia ja jossa hydroksyyyliryhmä on substituoitunut edellä kuvatulla alemmalla alkyyyliryhmällä, kuten esimerkiksi metoksyyyliryhmää, etoksyyyliryhmää, propoksyyyliryhmää, isopropoksyyyliryhmää, butoksyyyliryhmää, s-butoksyyyliryhmää tai t-butoksyyyliryhmää, edullisesti metoksyyyliryhmää, etoksyyyliryhmää tai t-butoksyyyliryhmää.

30 Alempi alkanoyylioksiryhmä tarkoittaa alkanoyylioksiryhmää, joka sisältää 1 - 6 hiiliatomia ja jossa hydroksyyyliryhmä on substituoitu alemmalla alkanoyylioryhmällä, kuten esimerkiksi formyylisiryhmää, asetyylioksiryhmää, propionyylioksiryhmää, butyryylioksiryhmää, isobutyryylioksiryhmää, valeryylioksiryhmää tai pivaloyylioksiryhmää, edullisesti formyylisiryhmää tai asetyylioksiryhmää.

N-(alempi alkyyli)aminoryhmä tarkoittaa N-alkyyliaminoryhmää, joka sisältää 1 - 6 hiiliatomia ja jossa aminoryhmä on monosubstituoitu edellä kuvatulla alemmalla alkyyli-ryhmällä, kuten esimerkiksi N-metyyliaminoryhmää, N-etyyliaminoryhmää, N-propyyliaminoryhmää, N-isopropyyliaminoryhmää tai N-butyliaminoryhmää, edullisesti N-metyyliaminoryhmää tai N-etyyliaminoryhmää.

N,N-di(alempi alkyyli)aminoryhmä tarkoittaa N,N-dialkyyliaminoryhmää, joka sisältää 2 - 12 hiiliatomia ja jossa aminoryhmä on substituoitu kahdella edellä kuvatulla alemmalla alkyyli-ryhmällä, kuten esimerkiksi N,N-dimetyyliaminoryhmää, N,N-dietyyliaminoryhmää, N,N-dipropyyliaminoryhmää, N,N-di-isopropyyliaminoryhmää, N,N-dibutyliaminoryhmää, N-etyyli-N-metyyliaminoryhmää, N-metyyli-N-propyyliaminoryhmää tai N-etyyli-N-propyyliaminoryhmää, edullisesti N,N-dimetyyliaminoryhmää tai N,N-dietyyliaminoryhmää.

Alempi alkanoyyliaminoryhmä tarkoittaa alkanoyyliaminoryhmää, joka sisältää 1 - 6 hiiliatomia ja jossa aminoryhmä on substituoitu alemmalla alkanoyyli-ryhmällä, kuten esimerkiksi formyyliaaminoryhmää, asetyyliaminoryhmää, propionyyliaaminoryhmää, butyryyliaminoryhmää, isobutyryyliaminoryhmää, valeryyliaminoryhmää, isovaleryyliaminoryhmää tai pivaloyyliaminoryhmää, edullisesti formyyliaaminoryhmää tai asetyyliaminoryhmää.

Aroyyliaminoryhmä tarkoittaa aroyyliaminoryhmää, joka sisältää 7 - 11 hiiliatomia, kuten esimerkiksi bentsoyyliaaminoryhmää.

(Alempi alkyylisulfonyyli)aminoryhmä tarkoittaa (alkyyli-sulfonyyli)aminoryhmää, joka sisältää 1 - 6 hiiliatomia ja jossa aminoryhmä on substituoitu sulfonyyli-ryhmällä, joka puolestaan on substituoitu edellä kuvatulla alemmalla alkyyli-ryhmällä, kuten esimerkiksi (metyylisulfonyyli)aminoryhmää, (etyylisulfonyyli)aminoryhmää, (propyyli-sulfonyyli)aminoryhmää, (isopropyyli-sulfonyyli)amino-

ryhmää, (butyyლისulfonyyli)aminoryhmää, (s-butyylisulfonyyli)aminoryhmää, (t-butyylisulfonyyliamino)ryhmää tai (pentyylisulfonyyli)aminoryhmää, edullisesti (metyylisulfonyyli)aminoryhmää.

5 Lineaarinen tai haarautunut alempi alkyleeniryhmä tarkoittaa lineaarista tai haarautunutta alkyleeniryhmää, joka sisältää 1 - 6 hiiliatomia, kuten esimerkiksi metyleeniryhmää, etyleeniryhmää, propyleeniryhmää, butyleeniryhmää, metyylietyleeniryhmää, etyylietyleeniryhmää, 10 dimetyylietyleeniryhmää, 1-metyylietyleeniryhmää, 2-metyylietyleeniryhmää, 1-etyylietyleeniryhmää, 2-etyylietyleeniryhmää, 1,1-dimetyylietyleeniryhmää, 1,2-dimetyylietyleeniryhmää, 2,2-dimetyylietyleeniryhmää, 1-metyylipropyleeniryhmää, 2-metyylipropyleeniryhmää, 3-metyylipropyleeniryhmää, 1-etyylipropyleeniryhmää, 2-etyylipropyleeniryhmää, 3-etyylipropyleeniryhmää, 1,1-dimetyylipropyleeniryhmää, 2,2-dimetyylipropyleeniryhmää tai 3,3-dimetyylipropyleeniryhmää, edullisesti metyylietyleeniryhmää, 1,1-dimetyylietyleeniryhmää, 2,2-dimetyylietyleeniryhmää tai 20 tai 2-metyylipropyleeniryhmää.

Halogeeniatomi voi olla esimerkiksi fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi tai jodiatomi.

Karboksyyliryhmää suojaava ryhmä voi olla esimerkiksi alempi alkyyliiryhmä, kuten esimerkiksi metyyliiryhmä, etyyliiryhmä, propyyliiryhmä, isopropyyliiryhmä tai t-butyyliryhmä; halogenoitu alempi alkyyliiryhmä, kuten esimerkiksi 2,2,2-trikloorietyyliiryhmä tai 2,2,2-trifluorietyyliiryhmä; alempi alkanoyylioksi-alkyyliiryhmä, kuten esimerkiksi asetoksimetyyliiryhmä, propionyylioksimetyyliiryhmä, 30 pivaloyylioksimetyyliiryhmä, 1-asetoksietyyliiryhmä tai 1-propionyylioksietyyliiryhmä; alempi alkoksikarbonyylioksi-alkyyliiryhmä, kuten esimerkiksi 1-(metoksikarbonyylioksi)etyyliiryhmä, 1-(etoksikarbonyylioksi)etyyliiryhmä tai 1-(isopropoksikarbonyylioksi)etyyliiryhmä; alempi alkenyyliiryhmä, kuten esimerkiksi 2-propenyliiryhmä, 2-kloori-2-35

propenyyliryhmä, 3-metoksikarbonyyli-2-propenyyliryhmä, 2-metyyli-2-propenyyliryhmä, 2-butenyyliryhmä tai sinnamyyliryhmä; aryylialkyyliiryhmä, kuten esimerkiksi bentsyyliiryhmä, p-metoksibentsyyliiryhmä, 3,4-dimetoksibentsyyliiryhmä, o-nitrobentsyyliiryhmä, p-nitrobentsyyliiryhmä, bentshydryyliryhmä tai bis(p-metoksifenyyli)metyyliryhmä; (5-substituoitu 2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)metyyliryhmä, kuten esimerkiksi 5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)metyyliryhmä; alempi alkyyilisilyyliryhmä, kuten esimerkiksi trimetyylisilyyliryhmä tai t-butyylidimetyylisilyyliryhmä; indanyyliryhmä, ftalidyyliryhmä tai metoksimetyyliryhmä. Erityisen edullisia ovat 2-propenyyliryhmä, p-nitrobentsyyliiryhmä, p-metoksibentsyyliiryhmä, bentshydryyliryhmä ja t-butyylidimetyylisilyyliryhmä.

Hydroksyyliiryhmää suojaava ryhmä voi olla esimerkiksi alempi alkyyilisilyyliryhmä, kuten esimerkiksi trimetyylisilyyliryhmä tai t-butyylidimetyylisilyyliryhmä; alempi alkoksimetyyliryhmä, kuten esimerkiksi metoksimetyyliryhmä tai 2-metoksietoksimetyyliryhmä; tetrahydropyranyyliryhmä; aryylialkyyliiryhmä, kuten esimerkiksi bentsyyliiryhmä, p-metoksibentsyyliiryhmä, 2,4-dimetoksibentsyyliiryhmä, o-nitrobentsyyliiryhmä, p-nitrobentsyyliiryhmä tai trityyliryhmä; asyyliiryhmä, kuten esimerkiksi formyyliryhmä tai asetyyliiryhmä; alempi alkoksikarbonyyliryhmä, kuten esimerkiksi t-butoksikarbonyyliryhmä, 2-jodietoksikarbonyyliryhmä tai 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyliryhmä; alkenyylioksikarbonyyliryhmä, kuten esimerkiksi 2-propenylioksikarbonyyliryhmä, 2-kloori-2-propenylioksikarbonyyliryhmä, 3-metoksikarbonyyli-2-propenylioksikarbonyyliryhmä, 2-metyyli-2-propenylioksikarbonyyliryhmä, 2-butenyylioksikarbonyyliryhmä tai sinnamyylioksikarbonyyliryhmä; tai aryylialkyylioksikarbonyyliryhmä, kuten esimerkiksi bentsyylioksikarbonyyliryhmä, p-metoksibentsyylioksikarbonyyliryhmä, o-nitrobentsyylioksikarbonyyliryhmä tai p-nitrobentsyylioksikarbonyyliryhmä. Erityisen edullisia ovat

2-propenyylisikarbonyyliryhmä, p-nitrobentsyylisikarbonyyliryhmä ja t-butyylidimetyylisilyyliryhmä.

Amino- tai iminoryhmää suojaava ryhmä voi olla esimerkiksi aryylialkylideeniryhmä, kuten esimerkiksi bentsylideeniryhmä, p-klooribentsylideeniryhmä, p-nitrobentsylideeniryhmä, salisylideeniryhmä, α -naftylideeniryhmä tai β -naftylideeniryhmä; aryylialkyyliiryhmä, kuten esimerkiksi bentsyyliiryhmä, p-metoksibentsyyliiryhmä, 3,4-dimetoksibentsyyliiryhmä, o-nitrobentsyyliiryhmä, p-nitrobentsyyliiryhmä, bentshydryyliiryhmä, bis(p-metoksifenyyli)metyyliiryhmä tai trityyliiryhmä; alempi alkanoyyliiryhmä, kuten esimerkiksi formyyliiryhmä, asetyyliiryhmä, propionyyliiryhmä, butyryyliiryhmä, oksalyyliiryhmä, sukkinyyliiryhmä tai pivaloyyliiryhmä; halogenoitu alempi alkanoyyliiryhmä, kuten esimerkiksi klooriasetyyliiryhmä, diklooriasetyyliiryhmä, triklooriasetyyliiryhmä tai trifluoriasetyyliiryhmä; aryylialkanoyyliiryhmä, kuten esimerkiksi fenyyliasetyyliiryhmä tai fenoksisetyyliiryhmä; alempi alkoksikarbonyyliiryhmä, kuten esimerkiksi metoksikarbonyyliiryhmä, etoksikarbonyyliiryhmä, propoksikarbonyyliiryhmä tai t-butoksikarbonyyliiryhmä; halogenoitu alempi alkoksikarbonyyliiryhmä, kuten esimerkiksi 2-jodietoksikarbonyyliiryhmä tai 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyliiryhmä; alkenyylioksikarbonyyliiryhmä, kuten esimerkiksi 2-propenyylisikarbonyyliiryhmä, 2-kloori-2-propenyylisikarbonyyliiryhmä, 3-metoksikarbonyyli-2-propenyylisikarbonyyliiryhmä, 2-metyyli-2-propenyylisikarbonyyliiryhmä, 2-butenyylioksikarbonyyliiryhmä tai sinnamyylioksikarbonyyliiryhmä; aryylialkyylioksikarbonyyliiryhmä, kuten esimerkiksi bentsyylioksikarbonyyliiryhmä, o-nitrobentsyylisikarbonyyliiryhmä, p-nitrobentsyylisikarbonyyliiryhmä tai fenyylietyylioksikarbonyyliiryhmä; tai alempi alkyylisilyyliiryhmä, kuten esimerkiksi trimetyylisilyyliiryhmä tai t-butyylidimetyylisilyyliiryhmä. Erityisen edullisia ovat 2-propenyylisikarbonyyliiryhmä, t-butoksikarbonyyliiryhmä ja p-nitrobentsyylisikarbonyyliiryhmä.

R^3 on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksyyli-ryhmä, alempi alkoksyyli-ryhmä, alempi alkanoyylioksi-ryhmä, amino-ryhmä, N-(alempi alkyyli)aminoryhmä, N,N-di(alempi alkyyli)aminoryhmä, alempi alkanoyyliaminoryhmä, aroyyliamino-ryhmä, (alempi alkyyli)sulfonyyli)aminoryhmä, sulfamoyyliaminoryhmä, syaaniryhmä, nitro-ryhmä, ryhmä $-COOR^4$ (jossa R^4 on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä) tai ryhmä $-CON(R^5)R^6$ [jossa kumpikin ryhmistä R^5 ja R^6 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa heterosyklisen ryhmän, joka voi olla atsiiridinyyli-ryhmä, atsetidinyyli-ryhmä, pyrrolidinyyli-ryhmä, piperidinyyli-ryhmä, piperatsinyyli-ryhmä, 4-(alempi alkyyli)piperatsinyyli-ryhmä tai morfolinyyli-ryhmä]. Kun A on lineaarinen alempi alkyleeniryhmä, R^3 on kuitenkin muu kuin vetyatomi. R^3 voi olla liittyneenä mihin tahansa haluttuun asemaan A:n edustamassa lineaarisessa tai haarautuneessa alemmassa alkyleeniryhmässä. R^3 on edullisesti vetyatomi, halogeeniatomi, alempi alkoksyyli-ryhmä, alempi alkanoyylioksi-ryhmä, amino-ryhmä, alempi alkanoyyliaminoryhmä, (alempi alkyyli)sulfonyyli)aminoryhmä, syaaniryhmä tai karbamoyyli-ryhmä, erityisen edullisesti hydroksyyli-ryhmä.

X on ryhmä $-N(R^7)R^8$ (jossa kumpikin ryhmistä R^7 ja R^8 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä) tai ryhmä $-N^+(R^9)(R^{10})R^{11}$ (jossa kukin ryhmistä R^9 , R^{10} ja R^{11} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on alempi alkyyli-ryhmä). X voi olla esimerkiksi aminoryhmä, N-metyyliaminoryhmä, N-etyyliaminoryhmä, N-propyyliaminoryhmä, N-isopropyyliaminoryhmä, N-butyliaminoryhmä, N,N-dimetyyliaminoryhmä, N,N-dietyyliamino-ryhmä, N,N-dipropyyliaminoryhmä, N,N-di-isopropyyliamino-ryhmä, N,N-dibutyliaminoryhmä, N-etyyli-N-metyyliamino-ryhmä, N-metyyli-N-propyyliaminoryhmä, N-etyyli-N-propyyliaminoryhmä, N,N,N-trimetyyliammonior-ryhmä, N,N,N-trietyyliammonior-ryhmä, N,N-dimetyyli-N-etyyliammonior-ryhmä tai

N,N-dietyyli-N-metyyliammonioryhmä, edullisesti aminoryhmä, N-metyyliaminoryhmä, N-etyyliaminoryhmä, N,N-dimetyyliaminoryhmä, N,N-dietyyliaminoryhmä tai N,N,N-trimetyyliammonioryhmä.

5 R^2 on vetyatomi tai negatiivinen varaus. Kun pyrrolidinyyliryhmän 2-asemassa sijaitseva sivuketju muodostaa ammonioryhmän, R^2 on negatiivinen varaus ja muodostaa ammoniumionin kanssa parin, jolloin kaavan I mukainen yhdiste muodostaa molekyyllinsisäisen suolan.

10 Kaavan I mukaisen yhdisteen suola on tavallinen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ja voi olla esimerkiksi karbapeneemirakenteen 3-asemassa sijaitsevan karboksyyli-
liryhmän muodostama suola tai pyrrolidiiniemäksen tai pyrrolidiinirenkaan substituenttina olevassa sivuketjussa
15 esiintyvän emäksen muodostama suola.

Mainitun karboksyyli-ryhmän emäsadditiosuola sulkee sisäänsä esimerkiksi alkalimetallisuolan, kuten esimerkiksi natriumsuolan tai kaliumsuolan; maa-alkalimetallisuolan, kuten esimerkiksi kalsiumsuolan tai magnesiumsuolan;
20 ammoniumsuolan; alifaattisen amiinin kanssa muodostetun suolan, kuten esimerkiksi trimetyyliamiinisuolan, trietyyliamiinisuolan, disykloheksyyliamiinisuolan, etanoli-
amiinisuolan, dietanoliamiinisuolan, trietanoliamiinisuolan tai prokaiinisuolan; aryylialkyyliamiinisuolan,
25 kuten esimerkiksi N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinisuolan; aromaattisen heterosyklisen amiinin kanssa muodostetun suolan, kuten esimerkiksi pyridiinisuolan, pikoliinisuolan, kinoliinisuolan tai isokinoliinisuolan; kvaternaari-
sen ammoniumsuolan, kuten esimerkiksi tetrametyyliammoniumsuolan, tetraetyyliammoniumsuolan, bentsyyli-
30 trimetyyliammoniumsuolan, bentsyyli-
trietyyliammoniumsuolan, bentsyyli-
tributyliammoniumsuolan, metyyli-
trioktyyliammoniumsuolan tai tetrabutyliammoniumsuolan; ja emäksisen amino-
hapon kanssa muodostetun suolan, kuten esimerkiksi argi-
niinisuolan tai lysiinisuolan.
35

Pyrrolidiiniemäksen tai pyrrolidiinirenkaan substituenttina olevassa sivuketjussa esiintyvän emäksen happoadditiosuola sulkee sisäänsä esimerkiksi epäorgaanisen suolan, kuten esimerkiksi hydrokloridin, sulfaatin, nitraatin, fosfaatin, karbonaatin, vetykarbonaatin tai perkloraa-

5 kloraa-

propionaatin, laktaatin, maleaatin, fumaraatin, tartraatin, malaatin, sukkinaatin tai askorbaatin; sulfonaatin, kuten esimerkiksi metaanisulfonaatin, isetionaatin, bentseenisulfonaatin tai p-tolueenisulfonaatin; ja happaman aminohapon kanssa muodostetun suolan, kuten esimerkiksi arpartaatin tai glutamaatin.

10

Kaavan I mukaisen yhdisteen myrkytön esterin tarkoittaa karbapeneemirakenteen 3-asemassa sijaitsevan karboksyyli-

15 boksyyli-

ryhmän muodostamaa tavanomaista, farmaseuttisesti hyväksyttävää esterin alkanoyylioksimetyyli-

ryhmän kanssa, kuten esimerkiksi asetoksimetyyli-

ryhmän tai pivaloyylioksimetyyli-

ryhmän kanssa; esterin alkoksikarbonyylioksimetyyli-

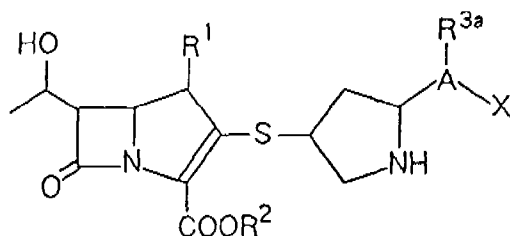
ryhmän kanssa, kuten esimerkiksi 1-(etoksikarbonyylioksi)etyyli-

20 ryhmän kanssa; esterin ftalidyyliryhmän kanssa ja esterin (5-substituoitu 2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)metyyli-

ryhmän kanssa, kuten esimerkiksi 5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)metyyli-

ryhmän kanssa.

25 Kaavan I mukaisista yhdisteistä edullinen on yhdiste, joka vastaa kaavaa I-a,



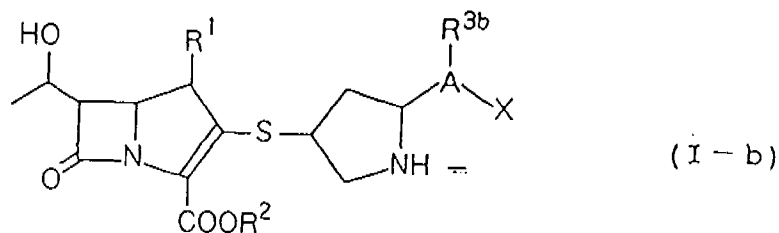
(I - a)

jossa R¹ on vetyatomi tai metyyli-, R² on vetyatomi tai negatiivinen varaus, R³ᵃ on vetyatomi, halogeeniatomi, hyd-

35

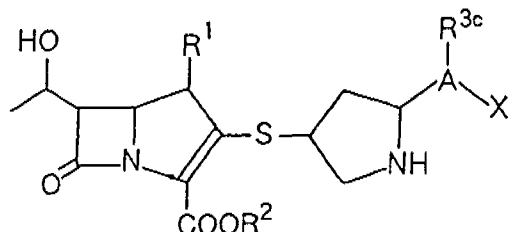
roksyyli-ryhmä, alempi alkoksyyli-ryhmä, alempi alkanoyyli-
 oksiryhmä, aminoryhmä, N-(alempi alkyyli)aminoryhmä, alem-
 pi alkanoyyliaminoryhmä, (alempi alkyyli-sulfonyyli)amino-
 ryhmä, syaaniryhmä tai karbamoyyli-ryhmä, A on lineaarinen
 tai haarautunut alempi alkyleeni-ryhmä ja X on ryhmä
 -N(R⁷)R⁸ (jossa kumpikin ryhmistä R⁷ ja R⁸, jotka voivat
 olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi tai alempi alkyy-
 li-ryhmä) tai ryhmä -N⁺(R⁹)(R¹⁰)R¹¹ (jossa kukin ryhmistä R⁹,
 R¹⁰ ja R¹¹, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on alem-
 pi alkyyli-ryhmä) sillä edellytyksellä, että kun A on line-
 aarinen alempi alkyleeni-ryhmä, R^{3a} on muu kuin vetyatomi;
 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai esteri.

Vielä edullisempia ovat yhdiste, joka vastaa kaavaa
 I-b,



jossa R¹ on vetyatomi tai metyyli-ryhmä, R² on vetyatomi tai
 negatiivinen varaus, R^{3b} on vetyatomi, hydroksyyli-ryhmä,
 aminoryhmä, alempi alkanoyyliaminoryhmä, (alempi alkyyli-
 sulfonyyli)aminoryhmä, syaaniryhmä tai karbamoyyli-ryhmä, A
 on lineaarinen tai haarautunut alempi alkyleeni-ryhmä ja X
 on ryhmä -N(R⁷)R⁸ (jossa kumpikin ryhmistä R⁷ ja R⁸, jotka
 voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi tai alempi
 alkyyli-ryhmä) tai ryhmä -N⁺(R⁹)(R¹⁰)R¹¹ (jossa kukin ryhmis-
 tä R⁹, R¹⁰ ja R¹¹, jotka voivat olla samoja tai erilaisia,
 on alempi alkyyli-ryhmä) sillä edellytyksellä, että kun A
 on lineaarinen alempi alkyleeni-ryhmä, R^{3b} on muu kuin vety-
 atomi; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai
 esteri sekä yhdiste, joka vastaa kaavaa I-c,

5



(I - c)

10

15

jossa R^1 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä, R^2 on vetyatomi tai negatiivinen varaus, R^{3c} on halogeeniatomi, alempi alkoksyyliryhmä, N-(alempi alkyyli)aminoryhmä tai alempi alkanoyylioksyryhmä, A on lineaarinen tai haarautunut alempi alkyleeniryhmä ja X on ryhmä $-N(R^7)R^8$ (jossa kumpikin ryhmistä R^7 ja R^8 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä) tai ryhmä $-N^+(R^9)(R^{10})R^{11}$ (jossa kukin ryhmistä R^9 , R^{10} ja R^{11} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on alempi alkyyli-ryhmä) sillä edellytyksellä, että kun A on lineaarinen alempi alkyleeniryhmä, R^{3c} on muu kuin vetyatomi; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai esteri.

20

Tämän keksinnön mukaiselle yhdisteelle on tunnusomaista, että karbapeneemirakenteen 2-asemaan liittyneen pyrrolidinyyliryhmän 2-asemassa sivuketjuna esiintyvän alemman alkyleeniryhmän pääteryhmä on ammonioryhmä ja alemmalla alkyleeniryhmällä on haarautunut rakenne.

25

"Haarautunut rakenne" tarkoittaa tässä sitä, että kaavan I mukaisen yhdisteen alempi alkyleeniryhmä sisältää substituentin tai on haarautunut. Täsmällisesti ilmaistuna se sulkee sisäänsä tapauksen, jossa alempi alkyleeniryhmä on lineaarinen alempi alkyleeniryhmä, joka sisältää substituentin, ja tapauksen, jossa alempi alkyleeniryhmä on haarautunut alempi alkyleeniryhmä. Haarautunut alempi alkyleeniryhmä voi sisältää substituentin tai olla ilman sellaista.

30

35

Alemman alkyleeniryhmän ollessa lineaarinen alempi alkyleeniryhmä substituentti (R^3) on edullisesti halogeeni-

atomi, hydroksyyli-ryhmä, alempi alkoksyyli-ryhmä, alempi alkanoyylioksi-ryhmä, aminoryhmä, alempi alkanoyyliamino-ryhmä, (alempi alkyyli-sulfonyyli)aminoryhmä, syaaniryhmä tai karbamoyyli-ryhmä.

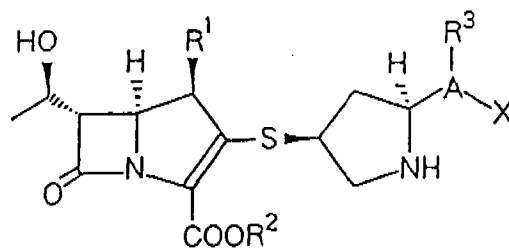
- 5 Alemman alkyleeniryhmän ollessa haarautunut alempi alkyleeniryhmä substituentti (R^3) on edullisesti vetyatomi, hydroksyyli-ryhmä tai karbamoyyli-ryhmä.

- 10 Erikoisesimerkkejä kaavan I mukaisista yhdisteistä ovat esimerkiksi seuraavat yhdisteet. Taulukossa käytettyillä lyhenteillä on seuraavat merkitykset:

Ac: asetyyli-ryhmä

Et: etyyli-ryhmä

Me: metyyli-ryhmä

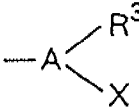
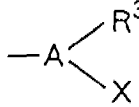
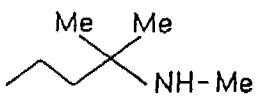
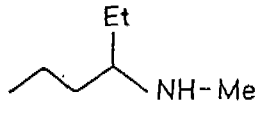
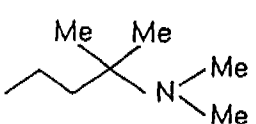
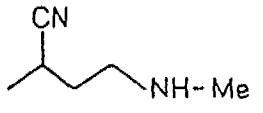
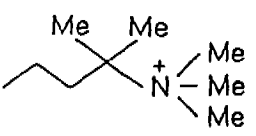
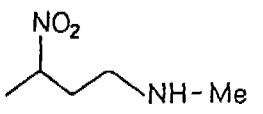
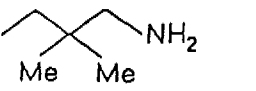
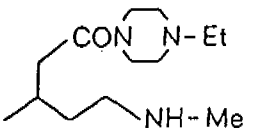
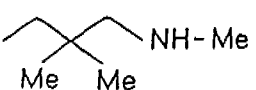
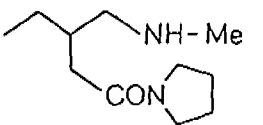
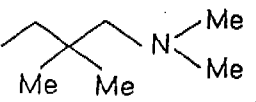
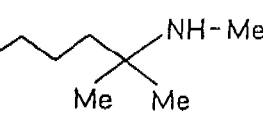
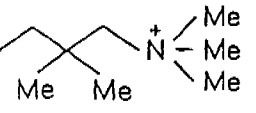
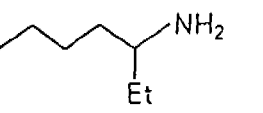
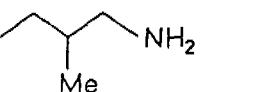
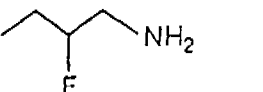
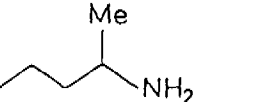
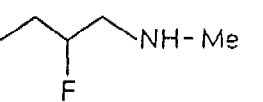
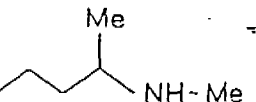
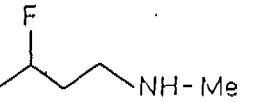
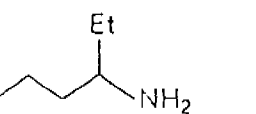
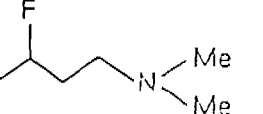


No.	R ¹	R ²	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ -\text{A} \\ \diagdown \\ \text{X} \end{array}$	No.	R ¹	R ²	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ -\text{A} \\ \diagdown \\ \text{X} \end{array}$
1	H	H		10	H	H	
2	H	H		11	H	H	
3	H	H		12	H	H	
4	H	Negatiivinen varaus		13	Me	H	
5	H	H		14	Me	H	
6	H	H		15	Me	H	
7	H	H		16	Me	H	
8	H	H		17	Me	H	
9	H	H		18	Me	H	

No.	R ¹	R ²	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ -\text{A} \\ \diagdown \\ \text{X} \end{array}$	No.	R ¹	R ²	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ -\text{A} \\ \diagdown \\ \text{X} \end{array}$
19	Me	H		30	Me	H	
20	Me	Negatiivinen varaus		31	Me	H	
21	Me			32	Me	H	
22	Me			33	Me	H	
23	Me	H		34	Me	H	
24	Me	H		35	Me	H	
25	Me	H		36	Me	H	
26	Me	H		37	Me	H	
27	Me	H		38	Me	H	
28	Me	H		39	Me	H	
29	Me	H		40	Me	H	

No.	R ¹	R ²	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ -\text{A} \\ \diagdown \\ \text{X} \end{array}$	No.	R ¹	R ²	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ -\text{A} \\ \diagdown \\ \text{X} \end{array}$
41	Me	H		52	Me	H	
42	Me	Negatiivinen varaus		53	Me	H	
43	Me	H		54	Me	H	
44	Me	H		55	Me	Negative Charge	
45	Me	H		56	Me	H	
46	Me	Negatiivinen varaus		57	Me	H	
47	Me	H		58	Me	H	
48	Me	H		59	Me	Negative Charge	
49	Me	H		60	Me	H	
50	Me	H		61	Me	H	
51	Me	Negatiivinen varaus		62	Me	H	

No.	R ¹	R ²	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ -\text{A} \\ \diagdown \\ \text{X} \end{array}$	No.	R ¹	R ²	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ -\text{A} \\ \diagdown \\ \text{X} \end{array}$
63	Me	H		74	Me	H	
64	Me	H		75	Me	H	
65	Me	H		76	Me	H	
66	Me	H		77	Me	H	
67	Me	H		78	Me	H	
68	Me	H		79	Me	H	
69	Me	H		80	Me	H	
70	Me	H		81	Me	H	
71	Me	H		82	Me	H	
72	Me	H		83	Me	Negatiivinen varaus	
73	Me	Negatiivinen varaus		84	Me	H	

No.	R ¹	R ²		No.	R ¹	R ²	
85	Me	H		96	Me	H	
86	Me	H		97	Me	H	
87	Me	Negatiivinen varaus		98	Me	H	
88	Me	H		99	Me	H	
89	Me	H		100	Me	H	
90	Me	H		101	Me	H	
91	Me	Negatiivinen varaus		102	Me	H	
92	Me	H		103	Me	H	
93	Me	H		104	Me	H	
94	Me	H		105	Me	H	
95	Me	H		106	Me	H	

No.	R ¹	R ²	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ -\text{A} \\ \diagdown \\ \text{X} \end{array}$	No.	R ¹	R ²	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ -\text{A} \\ \diagdown \\ \text{X} \end{array}$
107	Me	H		113	Me	H	
108	Me	H		114	Me	H	
109	Me	H		115	Me	H	
110	Me	Nega- tiivinen varaus		116	Me	H	
111	Me	H		117	Me	Nega- tiivinen varaus	
112	Me	H					

Edellä luetelluista yhdisteistä edullisia ovat yhdisteet, jotka on merkitty numeroilla 2, 4, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 35, 36, 37, 38, 41, 43, 44, 48, 49, 53, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 67, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 84, 88, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 99, 101, 102, 104, 105, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116 ja 117. Niistä erityisen edullisia ovat seuraavat:

- 5 5: (5R,6S)-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroksi-2-(N-metyyliamino)etyyli]pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
- 10 6: (5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-[1-kloori-2-(N-etyyliamino)etyyli]pyrrolidin-4-yyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
- 15 9: (5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-aminometyyli-2-karbamoyylietyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
- 20 12: (5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-amino-1,1-dimetyylimetyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
- 25 14: (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-amino-1-syaanimetyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
- 30 16: (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-amino-1-hydroksietyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
- 17: (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroksi-2-(metyyliamino)etyyli]pyrrolidin-4-yyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
- 18: (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[2-(N-etyyliamino)-1-hydroksietyyli]pyrrolidin-4-yyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

- 19: (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[2-(N,N-dimetyyliamino)-1-hydroksietyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo
- 20: (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-((2S,4S)-2-[1-hydroksi-2-(N,N,N-trimetyyliammonio)etyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo
- 22: (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[1-kloori-2-(N-metyyliamino)-etyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo
- 25: (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-(1-asetamido-2-aminoetyyli)-pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo
- 26: (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-((2S,4S)-2-(1-metaanisulfonyyliamido-2-aminoetyyli)pyrrolidin-4-yylitio)-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo
- 27: (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-((2S,4S)-2-[2-(N-metyyliamino)-1-metaanisulfonyyliaminoetyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo
- 28: (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-(2-amino-2-karbamoyylietyyli)-pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo
- 30: (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-(1-aminometyyli-2-karbamoyylietyyli)pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo
- 31: (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[1-karbamoyylimetyyli-2-(N-metyyliamino)etyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo
- 32: (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[1-(4-etyylipiperatsin-1-yyli)karbonyylimetyyli-2-(N-metyyliamino)etyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo
- 35: (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[2-(N,N-dimetyyliamino)-1-(morfolinokarbonyylimetyyli)etyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-

6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

36: (1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-
5 {((2S, 4S)-2-[1-(N-metyyliamino)-1-(piperatsin-1-yyli)kar-
bonyylimetyyli]metyyli}pyrrolidin-4-yylitio}-1-karbapen-
2-eemi-3-karboksyylihappo

37: (1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-
10 {((2S, 4S)-2-[2-(N-metyyliamino)-1-(sulfamoyyliamino)etyy-
li]pyrrolidin-4-yylitio}-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyli-
happo

38: (1R, 5S, 6S)-2-((2S, 4S)-2-[1,2-bis(N-metyyliamino)etyy-
li]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-
metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

48: (1R, 5S, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-(2-amino-2-metyylipropyyli)-
15 pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyy-
li-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

56: (1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-(3-amino-1-hydroksipropyyli)-
pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyy-
li-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

57: (1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-((2S, 4S)-2-[1-
20 hydroksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio}-
1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

58: (1R, 5S, 6S)-2-((2S, 4S)-2-[3-(N,N-dimetyyliamino)-1-
25 hydroksipropyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydrok-
sietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

59: (1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-((2S, 4S)-2-[1-
hydroksi-3-(N,N,N-trimetyyliammonio)propyyli]pyrrolidin-
4-yylitio)-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

62: (1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-(3-amino-2-hydroksipropyyli)-
30 pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyy-
li-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

63: (1R, 5S, 6S)-2-((2S, 4S)-2-[2-hydroksi-3-(N-metyyliami-
no)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyy-
li]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

64: (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[3-(N,N-dimetyyliamino)-2-hydroksipropyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

70: (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-(2-amino-3-hydroksipropyli)-pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

71: (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[3-hydroksi-2-(N-metyyliamino)propyly]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

72: (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[2-(N,N-dimetyyliamino)-3-hydroksipropyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

73: (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[3-hydroksi-2-(N,N,N-trimetyyliammonium)propyly]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksy-laatti

74: (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[1,3-bis(N-metyyliamino)propyly]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

78: (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[3-amino-1-(4-etyylipiperatsin-1-yyli)karbonyylipropyly]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

79: (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-((2S,4S)-2-[3-(N-metyyliamino)-1-(morfolinokarbonyyli)propyly]pyrrolidin-4-yylitio)-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

80: (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-(1,3-diaminopropyly)pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

84: (1R,5S,6S)-2-((2R,4S)-2-(3-amino-3-metyylibutylyli)-pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

88: (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2,2-dimetyylipropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

89: (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-[2,2-dimetyyli-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

92: (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2-metyylipropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

94: (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-[3-(N-metyyliamino)butyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

104: (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-fluori-3-N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

107: (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-aminometyyli-3-hydroksi-propyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

108: (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-2-[1-(2-hydroksietyyli)-2-(metyyliamino)etyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

111: (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[1-(2-kloorietyyli)-2-(metyyliamino)etyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

114: (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[1-(aminoetyyli)-3-hydroksi-propyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

115: (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-2-[1-(2-hydroksietyyli)-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

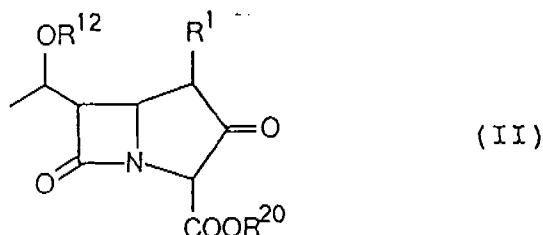
116: (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-2-[3-(N,N-dimetyyliamino)-1-(2-hydroksietyyli)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

117: (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-2-[1-(2-hydroksietyyli)-3-(N,N,N-trimetyyliammonium)propyyli]pyrrolidin-4-yyli]tio}-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaatti

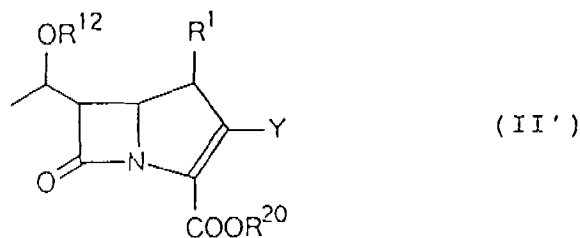
Erityisen edullinen on yhdiste nro 57, ts. (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-2-[1-hydroksi-3-(metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yyli]tio}-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo.

Seuraavaksi kuvataan menetelmää tämän keksinnön mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.

Aktivoivan reagenssin annetaan reagoida yhdisteen kanssa, joka vastaa kaavaa II,



jossa R¹ on vetyatomi tai metyyli-ryhmä, R¹² on vetyatomi tai hydroksyyli-ryhmää suojaava ryhmä ja R²⁰ on vetyatomi tai karboksyyli-ryhmää suojaava ryhmä; inertissä orgaanisessa liuotteessa emäksen ollessa läsnä reaktiivisen johdannaisen muodostamiseksi, joka vastaa kaavaa II',



jossa R¹, R¹² ja R²⁰ ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja Y on irtoava ryhmä.

Reaktiossa käytettävä inertti orgaaninen liuote voi olla esimerkiksi dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, diok-

saani, bentseeni, tolueeni, klooribentseeni, dikloorime-
 taani, trikloorimetaani, tetrakloorimetaani, dikloorietaa-
 ni, trikloorieteeni, asetoni, etyyliasetaatti, asetonit-
 riili, N,N-dimetyyliformamidi, heksametyylifosforihappo-
 5 triamidi tai kyseisten liuotteiden seos. Erityisen edulli-
 sia ovat asetonitriili ja bentseeni.

Reaktiossa käytettävä emäs voi olla esimerkiksi
 tertiaarinen alifaattinen amiini, kuten esimerkiksi trime-
 10 tyyliamiini, trietyyliamiini, N,N-di-isopropyylietyyli-
 amiini, N-metyylimorfoliini, N-metyylipyrrolidiini, N-me-
 tyylipiperidiini, N,N-dimetyylianiiliini, 1,8-diatsabisyk-
 lo[5.4.0]undek-7-eeni (DBU) tai 1,5-diatsabisyklo[4.3.0]-
 non-5-eeni (DBN); tai aromaattinen amiini, kuten esimer-
 kiksi pyridiini, 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiini, pikolii-
 15 ni, lutidiini, kinoliini tai isokinoliini. Erityisen edul-
 lisia ovat N,N-di-isopropyylietyyliamiini ja trietyyli-
 amiini.

Reaktiossa käytettävä aktivointireagenssi voi olla
 esimerkiksi happoanhydridi, kuten esimerkiksi trifluori-
 20 etikkahapon anhydridi, metaanisulfonihapon anhydridi, tri-
 fluorimetaanisulfonihapon anhydridi tai p-tolueenisulfoni-
 hapon anhydridi; tai happokloridi, kuten esimerkiksi me-
 taanisulfonyylikloridi, p-tolueenisulfonyylikloridi tai
 difenyylikloorifosfaatti. Erityisen edullinen on difenyy-
 25 likloorifosfaatti.

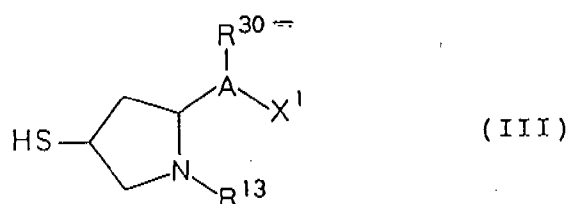
Kaavassa II' Y on irtoava ryhmä, kuten esimerkiksi
 trifluoriasetyylioksiyryhmä, metaanisulfonyylioksiyryhmä,
 trifluorimetaanisulfonyylioksiyryhmä, p-tolueenisulfonyyli-
 oksiyryhmä tai difenoksisfosforyylioksiyryhmä. Erityisen
 30 edullinen on difenoksisfosforyylioksiyryhmä.

Reaktiossa käytetään 1 - 3 moolia, edullisesti 1 -
 1,5 moolia, emästä ja 1 - 1,2 moolia aktivointireagenssia
 moolia kohden kaavan II mukaista yhdistettä.

Reaktio toteutetaan tavallisesti lämpötila-alueella -40 - 50 °C, edullisesti alueella -20 - 20 °C, ja se tapahtuu tavallisesti kvantitatiivisesti 0,5 - 3 tunnissa.

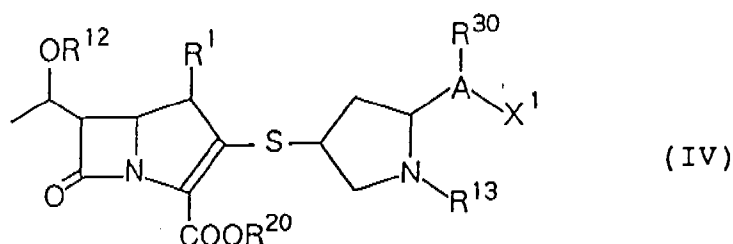
Reaktion mentyä loppuun reaktiotuote käsitellään jollakin tavanomaisella menetelmällä, jolloin saadaan kvantitatiivisesti kaavan II mukaisen yhdisteen reaktiivista johdannaista II'.

Kaavan II' mukaisen reaktiivisen johdannaisen reaktio yhdisteen kanssa, joka vastaa kaavaa III,



jossa R^{13} on vetyatomi tai iminoryhmää suojaava ryhmä, R^{30} on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksyyli-ryhmä, joka voi olla suojattu, alempi alkoksyyli-ryhmä, alempi alkanoyyli-oksiryhmä, aminoryhmä tai N-(alempi alkyyli)aminoryhmä, joka voi olla suojattu, N,N-di(alempi alkyyli)aminoryhmä, alempi alkanoyyliaminoryhmä, aroyyliaminoryhmä, (alempi alkyyli-sulfonyyli)aminoryhmä, sulfamoyyliaminoryhmä, joka voi olla suojattu, syaaniryhmä, nitro-ryhmä, ryhmä $-COOR^{40}$ (jossa R^{40} on vetyatomi, alempi alkyyli-ryhmä tai karboksyyli-ryhmää suojaava ryhmä) tai ryhmä $-CON(R^{50})R^{60}$ [jossa kumpikin ryhmistä R^{50} ja R^{60} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi, alempi alkyyli-ryhmä tai amino- tai iminoryhmää suojaava ryhmä tai R^{50} ja R^{60} muodostavat yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa heterosyklisen ryhmän, joka voi olla atsiridinyyli-ryhmä, atsetidinyyli-ryhmä, piperolidinyyli-ryhmä, piperidinyyli-ryhmä, piperatsinyyli-ryhmä, joka voi olla suojattu, 4-(alempi alkyyli)piperatsinyyli-ryhmä tai morfolinyyli-ryhmä], A on lineaarinen tai haarautunut alempi alkyleeniryhmä ja X^1 on ryhmä $-N(R^{70})R^{80}$ (jossa kumpikin ryhmistä R^{70} ja R^{80} , jotka voivat olla samoja tai

erilaisia, on vetyatomi, alempi alkyyli-ryhmä tai amino- tai iminoryhmää suojaava ryhmä) tai ryhmä $-N^+(R^9)(R^{10})R^{11}$ (jossa kukin ryhmistä R^9 , R^{10} ja R^{11} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on alempi alkyyli-ryhmä) sillä edellytyksellä, että kun A on lineaarinen alempi alkyleeniryhmä, R^{30} on muu kuin vetyatomi; toteutetaan edellä mainittua inerttiä orgaanista liuotetta ja emästä käyttäen, jolloin muodostuu yhdiste, joka vastaa kaavaa IV,



jossa R^1 , R^{12} , R^{13} , R^{20} , R^{30} , A ja Y^1 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia.

Reaktio toteutetaan käyttämällä 1 - 2 moolia, edullisesti 1 - 1,5 moolia, emästä ja 1 - 1,2 moolia kaavan III mukaista yhdistettä moolia kohden kaavan II' mukaista reaktiivista johdannaista. Reaktio toteutetaan tavallisesti lämpötila-alueella $-40 - 50\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti alueella $-20 - 20\text{ }^{\circ}\text{C}$, ja reaktio menee tavallisesti loppuun 0,5 - 3 tunnissa.

Kaavan IV mukainen yhdiste voidaan lisäksi valmistaa yhdessä vaiheessa kaavan II mukaisesta yhdisteestä. Nimittäin kaavan II' mukaista reaktiivista johdannaista, joka on valmistettu kaavan II mukaisesta yhdisteestä, eristämättä annetaan kaavan III mukaisen yhdisteen reagoi-da sen kanssa samassa reaktiosysteemissä kaavan IV mukaisen yhdisteen valmistamiseksi tehokkaalla tavalla. Valmistuksen toteuttamiseksi yhdessä vaiheessa käytetään 2 - 4 moolia, edullisesti 2,5 - 3,5 moolia, emästä moolia kohden kaavan II mukaista yhdistettä.

Reaktion mentyä loppuun tehdään tavanomainen käsittely kaavan IV mukaisen raakatuotteen aikaansaamiseksi, joka tuote voidaan sitten alistaa ilman puhdistusta reaktioon suojausryhmän poistamiseksi. On kuitenkin edullista
 5 puhdistaa raakatuote IV kiteyttämällä tai pylväskromatografisesti esimerkiksi silikageelin avulla.

Tällä tavalla saadusta yhdisteestä, joka vastaa kaavaa IV, voidaan sitten saada tarvittaessa kaavan I mukainen yhdiste toteuttamalla reaktio hydroksyylliryhmää,
 10 amino- tai iminoryhmää ja karboksyylliryhmää suojaavan ryhmän poistamiseksi.

Suojausryhmien poistamiseen käytettävä menetelmä vaihtelee suojausryhmien tyypin mukaan. Poisto voidaan kuitenkin toteuttaa tavanomaisin menetelmin, esimerkiksi
 15 solvolyyysillä, kemiallisesti pelkistämällä tai hydraamalla.

Esimerkiksi hydroksyylliryhmää ja/tai amino- tai iminoryhmää suojaavan ryhmän ollessa edellä esitetyssä kaavassa IV aryylialkyylioksidikarbonyyliryhmä, kuten esimerkiksi bentsyylioksidikarbonyyliryhmä tai p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliryhmä, ja karboksyylliryhmää suojaavan ryhmän ollessa aryylialkyyliiryhmä, kuten esimerkiksi bentsyyliiryhmä, p-nitrobentsyyliiryhmä tai bentshydryyliiryhmä, sellaiset suojausryhmät voidaan poistaa katalyyttisesti
 20 hydraamalla platinakatalyytin, kuten esimerkiksi platinaoksidin, platinalangan tai platinamustan, tai pallariumkatalyytin, kuten esimerkiksi palladiummustan, palladiumoksidin, palladium-hiilikatalyytin tai palladiumhydroksidihiilikatalyytin, avulla.

Sellaisessa katalyyttisessä hydrausreaktiossa voidaan käyttää liuotteena metanolia, etanolia, tetrahydrofurania, dioksaania, etikkahappoa tai liuoteseosta, joka sisältää sellaista orgaanista liuotetta yhdistettynä veteen tai puskuriliuokseen, esimerkiksi fosfaattiin.
 30

Reaktio voidaan saada päätökseen 0,5 - 4 tunnissa lämpötila-alueella 0 - 50 °C vetykaasuvirtauksen alla, jonka paine on 1 - 4 baaria.

Hydroksyylliryhmää ja/tai amino- tai iminoryhmää
 5 suojaavan ryhmän ollessa edellä esitetyssä kaavassa IV allyylioksikarbonyyliryhmä ja karboksyylliryhmää suojaavan ryhmän ollessa allyyliryhmä sellaiset suojausryhmät voidaan poistaa antamalla orgaaniseen liuotteeseen liukemevan palladiumkompleksikatalyytin reagoida inertissä orgaanisessa liuotteessa, joka sisältää allyyliryhmän sieppaavaa ainetta [menetelmä, jonka ovat esittäneet W. McCombie et al., J. Org. Chem. 47 (1982) 587 - 590], ja menetelmä, jonka on esittänyt F. Guibé, *ibid.* 52 (1987) 4984 - 4993].

Reaktiossa käyttökelpoisia liuotteita ovat esimerkiksi
 15 vesi, aseton, dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, etyyliasetaatti, asetonitriili, dikloorimetaani, trikloorimetaani ja kyseisten liuotteiden seokset.

Kyseisessä reaktiossa käyttökelpoisia palladiumyhdistekomplekseja ovat esimerkiksi palladium/hiili, palladiumhydroksidi/hiili, palladium(II)kloridi, palladium(II)-asetaatti, tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0), tetrakis(trifenoksifosfiini)palladium(0), tetrakis(trietoksfosfiini)palladium(0), bis[etyleen(di-fenyylifosfiini)]palladium(0), tetrakis[tri(2-furyyli)fosfiini]palladium(0), bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)kloridi ja bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)asetaatti.

Allyyliryhmän sieppaava aine voi olla esimerkiksi dimedoni, muurahaishappo, etikkahappo, ammoniumformiaatti, natriumformiaatti, natrium-2-etyyliheksanoaatti, kalium-2-etyyliheksanoaatti, pyrrolidiini, piperidiini tai tributyylitinahydridi.

Reaktio toteutetaan tavallisesti lämpötila-alueella -10 - 50 °C, edullisesti alueella 0 - 30 °C, käyttäen 0,01 - 0,5 moolia katalyyttiä ja 1 - 6 moolia allyyliryhmän sieppaavaa ainetta yhtä moolia kohden kaavan IV mu-

kaista yhdistettä, ja reaktio menee tavallisesti loppuun 0,5 - 3 tunnissa.

Edelleen hydroksyyli ryhmää ja/tai amino- tai imino-ryhmää suojaavan ryhmän ollessa edellä esitetyssä kaavassa IV o-nitrobentsyylioksidikarbonyyli ryhmä ja karboksyyli ryhmää suojaavan ryhmän ollessa o-nitrobentsyyli ryhmä sellaiset suojausryhmät voidaan poistaa fotoreaktiolla [menetelmä, jonka ovat esittäneet Amit et al., J. Org. Chem. 39 (1974) 192 - 196].

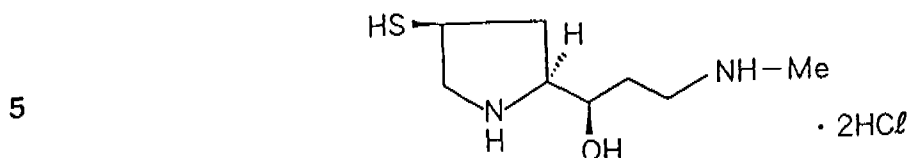
Suojausryhmien poistamiseksi toteutettujen reaktioiden päätyttyä kaavan I mukainen yhdiste voidaan eristää tavanomaisella käsittelyllä, kuten esimerkiksi pylväskromatografian avulla silikageeliä tai absorptiokykyistä hartsia käyttäen, kylmäkuivaamalla tai kiteyttämällä.

Lisäksi kaavan IV mukaisen yhdisteen 3-asemassa sijaitsevaa karboksyyli ryhmää suojaavan ryhmän ollessa alempi alkanoyylioksidialkyyli ryhmä, kuten esimerkiksi asetoksimetyyli ryhmä tai pivaloyylioksimetyyli ryhmä, metoksimetyyli ryhmä, indanyyli ryhmä tai ftalidyyli ryhmä, sellainen esteri hydrolysoituu fysiologisesti *in vivo*. Siksi sellainen yhdiste voidaan antaa suoraan ihmiselle tai eläimelle ilman sitä edeltävää suojausryhmän poistoa.

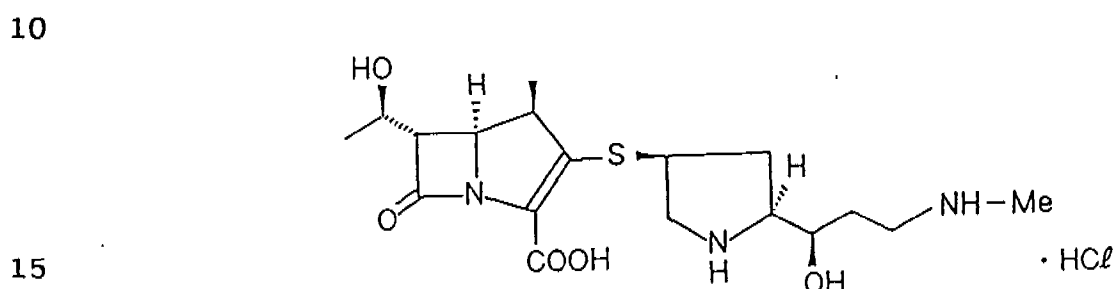
Kaavan I mukainen yhdiste voidaan muuntaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai esteriksi tavanomaisella menetelmällä.

Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktiivisen johdannaisen II' reaktiossa kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa viimeksi mainittua yhdistettä voidaan käyttää suojaamatta sen funktionaalista ryhmää, kuten esimerkiksi pyrrolidini nirenkaassa esiintyvää iminoryhmää tai pyrrolidiinirakenteen 2-asemassa sijaitsevassa sivuketjussa substituenttina esiintyvää aminoryhmää, hydroksyyli ryhmää tai sulfamoyyli ryhmää. Reaktiivisen johdannaisen II' ja kaavan III mukaisen yhdisteen reaktio voidaan toteuttaa edellä kuvatuissa olosuhteissa.

Esimerkiksi yhdiste, joka vastaa kaavaa



on tärkeä lähtöaine sellaisen yhdisteen valmistamiseksi,
joka vastaa kaavaa



Tällä tioliyhdisteellä ja reaktiivisella johdannai-
sella II' toteutetaan kytkentäreaktio, ja sen jälkeen re-
aktioliuokseen lisätään MOPS-puskuria. Seosta hydrataan
sitten katalyyttisesti miedoissa olosuhteissa halutun yh-
disteen aikaansaamiseksi.

Kaavan III mukaisen yhdisteen suojausryhmät voidaan
valita vapaasti. On suositeltavaa käyttää mahdollisimman
vähän suojausryhmiä, jotta saadaan nostetuksi halutun yh-
disteen aikaansaamiseksi toteutettavan suojausryhmien
poistoreaktion saantoa.

Kaavan II mukainen lähtöaine voidaan valmistaa esi-
merkiksi Salzmännin et al. menetelmällä, kun R¹ on vetyato-
mi [J. Am. Chem. Soc. 102 (1981) 6161 - 6163], tai Shihin
et al. menetelmällä, kun R¹ on metyyliiryhmä [Heterocycles
21 (1984) 29 - 40].

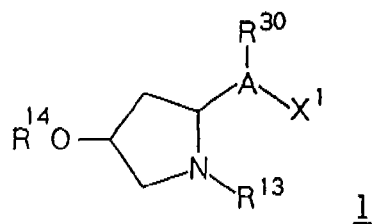
Kaavan III mukainen lähtöaine voidaan valmistaa
seuraavalla menetelmällä.

Yhdisteen 1 hydroksyyliiryhmä aktivoidaan tavanomai-
sella tavalla ja tioasetaatin, kuten esimerkiksi kalium-

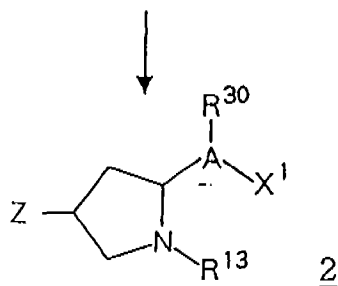
tioasetaatin, annetaan reagoida sen kanssa sen muuntamiseksi asetyylitiojohdannaiseksi 3, mitä seuraa emäs- tai happohydrolyysi kaavan III mukaisen tiolijohdannaisen aikaansaamiseksi.

5

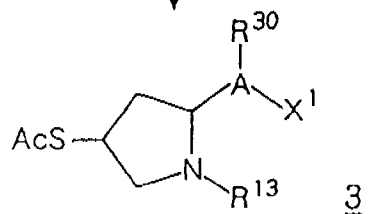
10



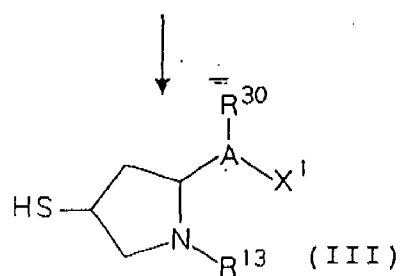
15



20



25



30

Edellä esitetyissä kaavoissa R^{14} on vetyatomi tai hydroksyyli ryhmää suojaava ryhmä, Z on irtoava ryhmä, joka voi olla klooriatomi, bromiatomi, jodiatomi, trifluoriase-
 5 tyylioksi ryhmä, metaanisulfonyylioksi ryhmä, trifluorime-
 taanisulfonyylioksi ryhmä tai p-tolueenisulfonyylioksi ryh-
 mä, Ac on asetyyli ryhmä ja R^{13} , R^{30} ja X^1 ovat edellä esi-
 tettyjen määritelmien mukaisia.

Ryhmä yhdisteitä, joilla on kaava 1, voidaan val-
 mistaa vertailuesimerkeissä kuvatuin menetelmin.

10 Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on voimakas
 antibakteerinen vaikutus erilaisia gram-positiivisia bak-
 teereita ja gram-negatiivisia bakteereita vastaan.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden käyttökelpoi-
 suuden havainnollistamiseksi mitattiin antibakteeriset
 15 vaikutukset bakteereita vastaan *in vitro* seuraavalla agar-
 maljalaimennusmenetelmällä [Japan Chemotherapy Society
 käyttämä standardimenetelmä, Chemotherapy 29 (1981) 76 -
 79]. Yksi platinasilmukallinen kutakin testattavaa mikro-
 organismia, jota oli inkuboitu yön yli Mueller Hinton
 20 -liemessä, siirrostettiin Mueller Hinton -agarille (inoku-
 laatin koko: 10^6 CFU/ml). Kyseiset elatusalustat sisälsivät
 bakteerinvastaisia aineita erilaisina pitoisuuksina. Läm-
 pötilassa 37 °C tehdyn 16 tunnin inkuboinnin jälkeen mi-
 tattiin pienimmät estävät pitoisuudet (MIC, µg/ml).

25 Lisäksi analysoitiin herkkyys DHP-I:lle menetelmäl-
 lä, jonka ovat esittäneet Kropp *et al.*, Antimicrob. Agents
 Chemother. 22 (1982) 62 - 70, jolloin stabilisuus on sitä
 suurempi, mitä pienempi suhdetta imipeneemiin (= 1,0) ku-
 vaava lukuarvo on.

30 Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden pienimpiä
 estäviä pitoisuuksia ja herkkyyttä DHP-I:lle verrattiin
 imipeneemiin ja vertailuesimerkin 13 mukaiseen yhdistee-
 seen. Tulokset on esitetty taulukossa 1.

380733 33348

Taulukko 1

Pienin estävä pitoisuus (MIC, ug/ml) ja herkkyys DHP-I:lle

Testattu mikro-orga-nismi	Esim. 7	Esim. 8	Esim. 9	Esim. 10	Esim. 13	Vertailu-esim. 13	Imipenее-mi
<u>P. aeruginosa</u> MB5002	0,78	0,78	0,78	0,78	1,56	6,25	1,56
<u>P. aeruginosa</u> MB5178	1,56	3,13	1,56	1,56	3,13	12,5	25
Herkkyys DHP-I:lle	0,07	0,07	0,13	0,17	0,08	0,7	1,0

Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on erinomainen antibakteerinen vaikutus erilaisia gram-positiivisia bakteereita ja gram-negatiivisia bakteereita vastaan, ja ne ovat käyttökelpoisia bakteerinvastaisina aineina sel-

5 laisten bakteerien ihmisissä aiheuttamien infektioautien hoitamiseksi ja ehkäisemiseksi. Tyypillisiä patogeeneja, jotka ovat herkkiä tämän keksinnön mukaisille bakteerinvastaisille aineille, ovat esimerkiksi *Staphylococcus*-sukuun, *Enterococcus*-sukuun, *Escherichia*-sukuun, *Enterobacter*-sukuun,

10 *Klebsiella*-sukuun, *Serratia*-sukuun, *Proteus*-sukuun ja *Pseudomonas*-sukuun kuuluvat lajit. Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on erinomainen antibakteerinen vaikutus erityisesti metisilliinille resistenttiä *Staphylococcus aureus*ta ja tienamysiinille resistenttia

15 *Pseudomonas aeruginosa*a vastaan.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat erittäin kestäviä DHP-I:tä vastaan, vaikka stabiilisuus vaihtelee eri yhdisteiden mukaan, ja ne ovat myös fysikokemialliselta stabiilisuudeltaan ja vesiliukoisuudeltaan erinomaisia.

20 Farmakokinetiikka hiirillä

Aineet ja menetelmät

Farmakokinetiikka hiirillä: Ryhmille, jotka käsittivät kolme 20 g painavaa ddY-uroshiirtä, annettiin yhtenä annoksena 20 mg/kg esimerkin 19 mukaista yhdistettä ja

25 imipeneemiä ihonalaista tietä käyttäen. Yksi kolmen hiiren ryhmä sijoitettiin metaboliahäkkiin, joka on tarkoitettu ulostekontaminaatioista vapaan virtsan keräämiseen. Määrätyllä hetkellä annoksen antamisen jälkeen ryhmältä kerättiin veri- ja virtsanäytteet biologista määrittystä varten.

30 Yhdistetystä verestä kerättiin plasma sentrifugoinnin jälkeen. Mikrobiologiset määritykset: Näytteistä mitattiin biologinen aktiivisuus tavanomaisella kiekkodiffuusiomenetelmällä käyttäen testiorganismina *Bacillus subtilis*-kantaa ATCC 12 432.

35

Taulukko 2

Esimerkin 19 mukaisen yhdisteen ja imipeneemin farmakokineettiset parametrit hiirillä annoksen 20 mg/kg injektioinnin (s.c) jälkeen

5

Farmakokineettiset parametrit

Antibi- ootti	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Takaisinsaanti virttsassa (0-6 h) %
10 Esim. 19	29,0	0,18	0,13	13,8	62,5
Imipeneemi	21,5	0,18	0,12	9,5	21,5

15

Yhteenveto esimerkin 19 mukaisen yhdisteen ja imipeneemin farmakokineettisistä parametreista ja takaisinsaannista virtsassa, jotka määritettiin hiirillä ihonalaisen antamisen jälkeen, on esitetty taulukossa 2. Esimerkin 19 mukaisella yhdisteellä osoittautui olevan edullisempi farmakokineettinen profiili kuin imipeneemillä (kuvio). Puoliintumisaika (0,13 h) ja käyrän alle jäävän alueen pinta-ala (AUC, 13,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) olivat esimerkin 19 mukaisella yhdisteellä paljon suurempia kuin imipeneemillä. Takaisinsaanti virtsassa (62,5 %) oli esimerkin 19 mukaisen yhdisteen tapauksessa noin 3-kertainen imipeneemiin nähden.

20

25

30

35

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää lääkeformuloiden muodossa, jotka soveltuvat annettaviksi muuta tietä kuin suun kautta, suun kautta tai ulkoisesti, sekoittamalla ne tällä alalla tunnetuista kiinteistä tai nestemäisistä täyteaineista koostuvien kantaja-aineiden kanssa. Pääasiallinen antotie on ei-oraalinen anto oraalisen injektoimalla tai (laskimonsisäinen tai lihaksensisäinen injektointi) tai paikallinen anto. Lääkeformuloihin

kuuluvat nestemäiset formulat, kuten esimerkiksi injektio-
liuokset, siirapit tai emulsiot, kiinteät formulat, kuten
esimerkiksi tabletit, kapselit tai rakeet, ja ulkoisesti
käytettävät formulat, kuten esimerkiksi voiteet tai perä-
5 puikot. Kyseiset formulat voivat sisältää lisäainetta,
kuten esimerkiksi pohjaa, apuainetta, stabilointiainetta,
kostutusainetta, emulgoivaa ainetta, imeytymistä edistävää
ainetta, pinta-aktiivisuusainetta jne., joita käytetään
yleisesti tapauksen niin vaatiessa.

10 Lisäaineisiin kuuluvat esimerkiksi injektoitavaksi
soveltuva tislattu vesi, Ringerin liuos, glukoosi, sakka-
roosisiirappi, gelatiini, syötäväksi kelpaava öljy, kaa-
kaovoi, eteeniglykoli, sakkaroosi, maissitärkkelys, magne-
siumstearaatti ja talkki.

15 Annos vaihtelee potilaan tilan, painon, iän ja su-
kupuolen, formulan tyyppin, antokertojen määrän jne. mu-
kaan. Tavallisesti edullinen vuorokausiannos vaikuttavaa
aineosaa aikuiselle on kuitenkin noin 5 - 50 mg/kg ja
edullinen vuorokausiannos lapselle on noin 5 - 25 mg/kg,
20 joka annetaan edullisesti kerralla tai muutamalla kerralla
vuorokauden kuluessa.

Tämän keksinnön mukainen yhdiste voidaan antaa
DHP-I:tä inhiboivan aineen kanssa, kuten esimerkiksi si-
lastatiinin [natrium-(Z)-7-(L-amino-2-karboksietyylitio)-
25 2-(2,2-dimetyylisyklopropanikarboksamidi)-2-heptenoatin]
[tutkimaton JP-patenttijulkaisu 81 518/1981; EP-julkaisu
28 778; J. Med. Chem. 30 (1987) 1074] kanssa, yhdistetty-
nä.

Esimerkit ja vertailuesimerkit

30 Tätä keksintö valaistetaan nyt yksityiskohtaisemmin
esimerkkien ja vertailuesimerkkien avulla, mutta keksintöä
ei tulisi käsittää niihin rajoittuvaksi.

Ellei toisin ole ilmoitettu, käytetty pylväskroma-
tografi oli Wakogel™ C-300 (Wakojunyaku) ja pylväskromato-
35 grafiassa käytetty käänteisfaasisilikageeli oli LC-SORB™

SP-B-ODS (Chemco). Suurpainenestekromatografina käytettiin JASCO 800 -sarjaa (Nippon Bunko). Kun NMR-spektri mitattiin dimetyylisulfoksidi- d_6 - tai kloroformi- d -liuosta käyttäen, sisäisenä standardina käytettiin tetrametyylisilania (TMS), ja kun se mitattiin deuteriumoksidiliuosta käyttäen, sisäisenä standardina käytettiin 2,2-dimetyyli-2-silapentaani-5-sulfonaattia (DSS), ja mittaus tehtiin XL-200 -spektrometrillä (Varian, 200 MHz). Kaikki δ -arvot esitetään ppm:inä.

10 NMR-mittauksissa käytettyjen lyhenteiden merkitykset ovat seuraavat:

s: singletti

d: dubletti

t: tripletti

15 q: kvartetti

ABq: AB-tyyppiä edustava kvartetti

dd: kaksoisdubletti

m: multipletti

br: leveä

20 J: kytkentävakio

Hz: hertsi

DMSO- d_6 : dimetyylisulfoksidi- d_6

CDCl₃: kloroformi- d

D₂O: deuteriumoksidi

25 Tässä käytettävillä lyhenteillä on seuraavat merkitykset:

Ac: asetyyliryhmä

Boc: t-butoksikarbonyyliryhmä

Bzl: bentsyyliiryhmä

30 Et: etyyliiryhmä

Ms: metaanisulfonyyliryhmä

Me: metyyliiryhmä

MOPS: 3-morfolinopropaanisulfonaatti

PNB: p-nitrobentsyyliiryhmä

35 PNZ: p-nitrobentsyylioksikarbonyyliryhmä

PMB: p-metoksibentsyylliryhmä

TBS: t-butyylidimetyyllisilyylliryhmä

Tr: trifenyylimetyylliryhmä

Ts: p-tolueenisulfonyylliryhmä

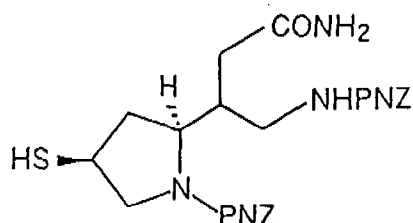
5

Esimerkki 1

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-aminometyyli-2-karbamoyylietyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihappo

10

1)



15

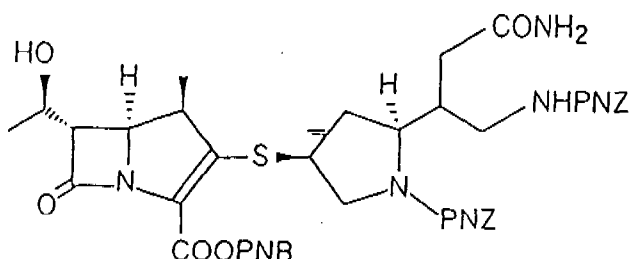
Jäillä jäähdytettyn liuokseen, joka sisälsi vertailuesimerkissä 1-6 valmistettua yhdistettä (300 mg, 0,58 mmol) metanolissa (50 ml), lisättiin natriumhydroksidin 1 N vesiliuosta (0,58 ml) ja liuosta sekoitettiin 1 h huoneenlämpötilassa. Reaktioseos jäähdytettiin uudelleen, siihen lisättiin suolahapon 1 N vesiliuosta (0,64 ml) ja se väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin etyyliasettaattia (50 ml), ja seos pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta (2S,4S)-2-[2-karbamoyyli-1-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliaminometyyli)etyyli]-4-merkapt-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinia (290 mg).

25

30

IR (KBr, cm^{-1}): 3330, 2920, 1700, 1605, 1520, 1400, 1340

2)



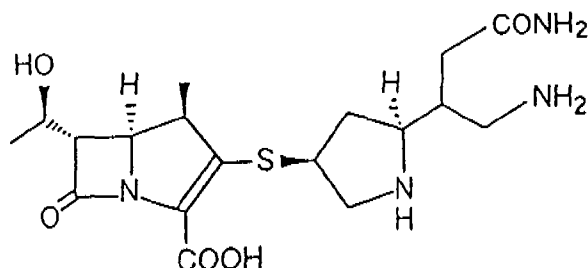
Jäillä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenyyllifosforyylioksi-6-[(1R)-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (344,8 mg, 0,58 mmol) asetonitriilissä (12 ml), lisättiin typpikaasukehän alla N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (0,1 ml, 0,58 mmol) ja sen jälkeen pisaroittain edellä valmistettua yhdistettä (290 mg) asetonitriilissä (5 ml). Yön yli lämpötilassa 5 °C sekoituksen jälkeen reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaattia (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageeli-pylväässä (kloroformi/metanoli, 80:1), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-((2S,4S)-2-[2-karbamoyyli-1-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyliaminometyyli)etyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli)-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (290 mg, saanto = 61,2 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 1770, 1700, 1605, 1520, 1345

NMR (CDCl_3 , δ): 1,28 (3 H, d, $J = 8,0$ Hz), 1,33 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,60 (2 H, br), 1,90 - 2,60 (5 H, m), 3,00 - 3,60 (4 H, m), 4,00 - 4,30 (3 H, m), 5,20 (4 H, m), 5,50 (2 H, br), 7,53 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,64 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,20 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,22 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz)

3)

5



10 Suspensiota, joka sisälsi palladium-hiilikatalyyttiä (10 %, 300 mg) 0,1 M MOPS-puskurissa (pH 7,0, 10 ml), sekoitettiin vetykaasukehän alla 1 h ja katalyytti kerättiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä. Tulokseksi saatu katalyytti lisättiin liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (283 mg, 0,35 mmol) tetrahydrofuraanin (10 ml) ja 0,1 M MOPS-puskurin (pH 7,0, 10 ml) seoksessa, ja seosta sekoitettiin vetykaasukehän alla (1 bar) huoneenlämpötilassa 2 h. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja tetrahydrofuraani poistettiin alipaineessa. Vesipitoinen jäännös pestiin perätysten etyyliasetaatilla ja kloroformilla, ja pieni määrä liukenematonta ainetta erotettiin suodattamalla. Suodos väkevöitiin alipaineessa, puhdistettiin käänteisfaasipylväskromatografian avulla (15 % metanolia sisältävä vesi) ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (81,96 mg, saanto = 57,43 %).

25

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1750, 1680, 1590, 1390, 1280

NMR (D_2O , δ): 1,28 (3 H, d, $J = 8,0$ Hz), 1,33 (3 H, d, $J = 8,0$ Hz), 1,60 (2 H, m), 2,00 - 2,40 (3 H, m), 2,60 - 3,50 (4 H, m), 3,60 - 4,30 (6 H, m)

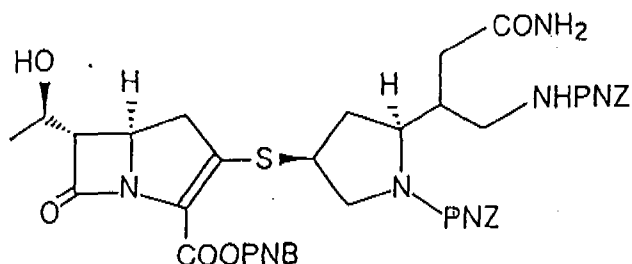
30

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm ($\epsilon = 8623$)

Esimerkki 2

(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-aminometyyli-2-karbamoyylietyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

1)

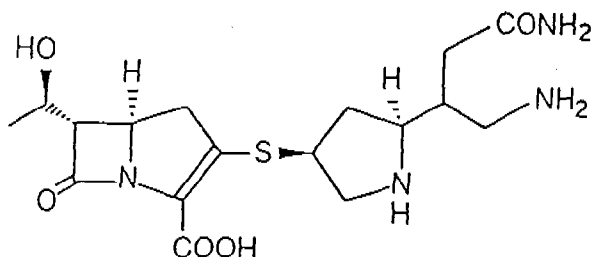


p-nitrobentsyyli-(5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-2-[2-karbamoyyli-1-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (164 mg, saanto = 51,1 %) saatiin esimerkissä 1-1 valmistetusta tiolista (190 mg, 0,39 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(5R,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattista (189,3 mg, 0,39 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1770, 1700, 1605, 1520, 1340

NMR (CDCl_3 , δ): 1,38 (3 H, d, $J = 8,0$ Hz), 1,60 (2 H, br), 1,90 - 2,60 (5 H, m), 3,00 - 3,60 (4 H, m), 4,00 - 4,40 (3 H, m), 5,30 (4 H, m), 5,55 (2 H, br), 7,54 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,66 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,24 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,28 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (46,68 mg, saanto = 78,4 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (120 mg) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 3.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 1760, 1680, 1600, 1400, 1200, 1050

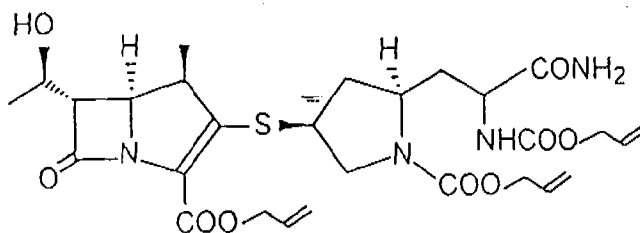
5 NMR (D_2O , δ): 1,30 (3 H, d, $J = 8,0$ Hz), 1,70 (2 H, m), 2,00 - 2,40 (3 H, m), 2,50 - 3,45 (4 H, m), 3,60 - 4,30 (6 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 299 nm ($\epsilon = 5250$)

10 Esimerkki 3

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-amino-2-karbamoyylietyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(1R)-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
1)

15



20

Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi vertailuesimerkissä 2 valmistettua (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2-allyylioksikarbonyyliamino-2-karbamoyylietyyli)-4-trifenyyli-metyyli-tiopyrrolidiinia (120 mg, 0,2 mmol) dikloorimetaania (0,5 ml), lisättiin typpikaasukehän alla perätysten trifluorietikkahappoa (0,5 ml) ja trietyylisilaania (0,4 ml, 0,25 mmol) ja liuosta sekoitettiin 15 min samassa lämpötilassa. Sen jälkeen kun liuote oli poistettu alipaineessa, jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia (30 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten 1 M fosfaattipuskurilla (pH 5,5) ja vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Sen jälkeen kun liuote oli poistettu alipaineessa, jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (kloroformi/metanoli), jolloin saa-

25

30

35

tiin tioliyhdiste. Edellä valmistetusta tioliyhdisteestä ja allyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksy-

5 [(2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2-allyylioksikarbonyyliamino-2-karbamoyylietyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksy-

laattia (70 mg, saanto = 69 %) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 2.

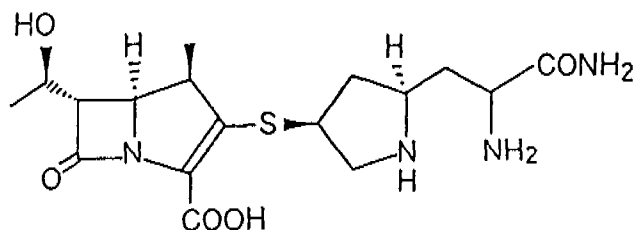
10 IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2970, 1775, 1790, 1540, 1445, 1410, 1325, 1275, 1205, 1135, 1045, 770

NMR (CDCl_3 , δ): 1,25 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,36 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,55 - 1,80 (1 H, m), 1,80 - 2,10 (1 H, m), 2,15 - 2,55 (2 H, m), 2,55 - 2,75 (2 H, m), 3,10 - 3,55

15 (3 H, m), 3,55 - 3,80 (2 H, m), 3,90 - 4,40 (5 H, m), 4,40 - 4,90 (6 H, m), 5,00 - 5,60 (6 H, m), 5,60 - 5,80 (1 H, m), 5,80 - 6,20 (3 H, m)

2)

20



25

Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (60 mg, 0,099 mmol) dikloorimetaanissa (1 ml), lisättiin typpikaasukehän alla perätysten vettä (0,1 ml, 0,553 mmol), bis(trifenyylifosfiini)palladiumdikloridia (3 mg, 0,0043 mmol) ja tributyyliitinahydridiä (0,18 ml, 0,669 mmol). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 5 min ja sen jälkeen huoneenlämpötilassa 30 min. Seokseen lisättiin dikloorimetaania (10 ml) ja seos uutettiin vedellä 3 x 10 ml). Vesikerros pestiin perätysten dikloorimetaanilla ja etyyliasetaatilla ja väke-

30

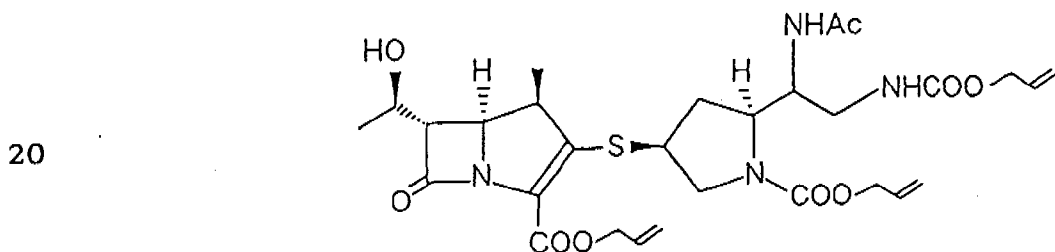
35

vöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin käänteisfaasi-pylväskromatografian avulla (0 - 15 % metanolia sisältävä vesi) ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (11 mg, saanto = 28 %).

- 5 IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 1750, 1675, 1605, 1445, 1380
 NMR (D_2O , δ): 1,17 (3 H, d, $J = 8,0$ Hz), 1,24 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,50 - 1,80 (1 H, m), 1,80 - 2,20 (2 H, m), 2,55 - 2,85 (1 H, m), 2,85 - 3,20 (1 H, m), 3,20 - 4,10 (5 H, m), 4,10 - 4,30 (2 H, m)
 10 UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 299 nm ($\epsilon = 9320$)

Esimerkki 4

- (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-asetamido-2-aminoetyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-
 15 1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
 1)

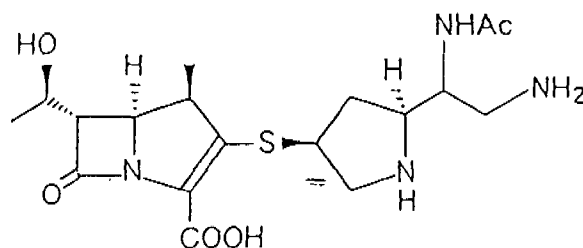


- Jäillä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi vertailuesimerkissä 3 valmistettua (2S,4S)-4-asetyyli]tio-N-allyylioksidikarbonyyli-2-[1-asetamido-2-(allyylioksidikarbonyyliamino)etyyli]pyrrolidiinia (100 mg, 0,26 mmol) metanolissa (2 ml), lisättiin natriumhydroksidin 2 N vesiliuosta (0,18 ml, 0,36 mmol) ja liuosta sekoitettiin 1 h. Suolahapon 6 N vesiliuoksen (0,06 ml, 0,36 mmol) lisäyksen jälkeen seos laimennettiin dikloorimetaanilla ja pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,4S)-2-[1-asetamido-2-(allyylioksidikarbonyyliamino)etyyli]-N-allyylioksi-
- 25
30
35

karbonyyli-4-merkaptopyrrolidiinia. Liuokseen, joka sisäl-
 si edellä valmistettua yhdistettä ja allyyli-(1R,5S,6S)-
 2-difenoksisifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-
 metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (182 mg,
 5 0,36 mmol) asetonitriilissä (2 ml), lisättiin lämpötilassa
 -10 °C di-isopropylietyyliamiinia (63 µl, 0,36 mmol) ja
 seosta sekoitettiin 6 h samassa lämpötilassa. Reaktioseos
 laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin natriumvetykar-
 bonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magne-
 10 siumsulfaattilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin ali-
 paineessa. Jäännös puhdistettiin preparatiivisen ohutker-
 roskromatografian avulla (E. Merck # 5717, 2,0 mm, 10 x
 20 cm, kehitys etyyliasetaatilla), jolloin saatiin allyy-
 li-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[1-asetamido-2-(allyylioksikar-
 15 bonyyliamino)etyyli]pyrrolidin-4-yyli]-6-[(1R)-1-
 hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksy-
 laattia (105 mg, saanto = 65 %).

NMR (CDCl₃, δ): 1,26 (3 H, d, J = 8,0 Hz), 1,34 (3 H, d,
 J = 8,0 Hz), 1,96 (3 H, s), 4,60 (6 H, m), 5,10 - 5,60
 20 (6 H, m), 5,80 - 6,10 (3 H, m)

2)



Edellä valmistetun yhdisteen (105 mg, 0,17 mmol),
 30 veden (20 ml) ja bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)klo-
 ridin (2,2 mg, 0,003 mmol) jäällä jäähdytettynä seokseen
 lisättiin typpikaasukehän alla tributyyliitinahydridiä
 (0,26 ml, 1,02 mmol). Sen jälkeen kun seosta oli sekoitet-
 tu 1 h huoneenlämpötilassa, se laimennettiin vedellä
 35 (10 ml) ja kloroformilla (10 ml) ja sitä sekoitettiin voi-

makkaasti. Vesikerros erotettiin ja orgaaninen kerros uutettiin vedellä (10 ml). Yhdistetty vesikerros pestiin kloroformilla (10 ml) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin ODS-pylväskromatografian avulla (YMC GEL™

5 AQ-120-S50, 20 ml, 20 % metanolia sisältävä vesi) ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (19 mg, saanto = 27 %).

NMR (D₂O, δ): 1,12 (3 H, d, J = 6,0 Hz), 1,22 (3 H, d, J = 6,0 Hz), 1,38 (2 H, m), 2,06 (3 H, s), 2,46 (1 H, m),

10 2,80 - 3,46 (6 H, m), 3,78 (1 H, m), 4,22 (3 H, m)

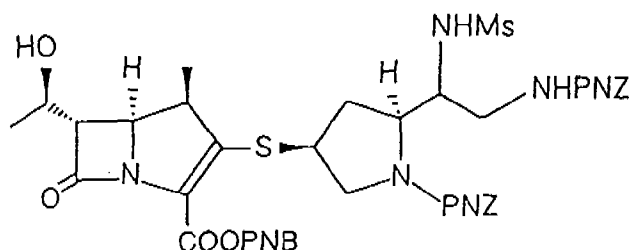
UV (H₂O, λ_{max}): 301 nm (ε = 8668)

Esimerkki 5

Natrium-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2S,4S)-2-(1-metaanisulfonyyliamido-2-

15 aminoetyyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti

1)



Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi vertailuesimerkissä 4 valmistettua (2S,4S)-4-merkaptto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[1-metaanisulfonyyliamido-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli]pyrrolidini-

25 nia (253 mg, 0,42 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(1R)-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (226 mg, 0,38 mmol) asetonitriilissä (5 ml), lisättiin di-isopropyylietyyliamiinia (74 µl, 0,42 mmol) ja seosta sekoitettiin 1 h. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin

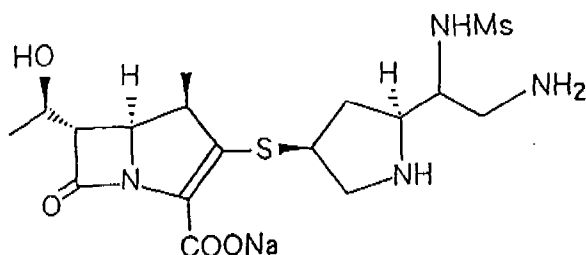
30 natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vedet-

35

tömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (30 ml, 5 % metanolia sisältävä etyyliasetaatti), jolloin saatiin p-nitrobentsyyli-

(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[1-metaanisulfonyyliamido-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli]pyrrolidin-4-yyli-
 6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-
 2-eemi-3-karboksylaattia (240 mg, saanto = 61 %).

2)



Otsikon mukainen yhdiste (46 mg, saanto = 39 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (240 mg, 0,26 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 3.

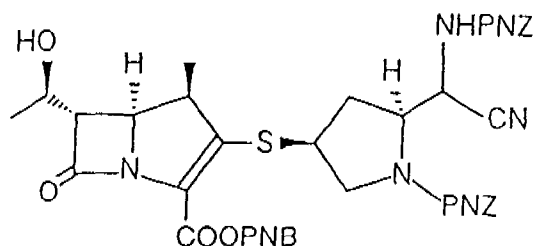
NMR (D₂O, δ): 1,18 (3 H, d, J = 6,0 Hz), 1,28 (3 H, d, J = 6,0), 3,16 (3 H, s)

UV (H₂O, λ_{max}): 300 nm (ε = 6164)

Esimerkki 6

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-amino-1-syaanimetyyli)-pyrrolidin-4-yyli-
 6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo

1)



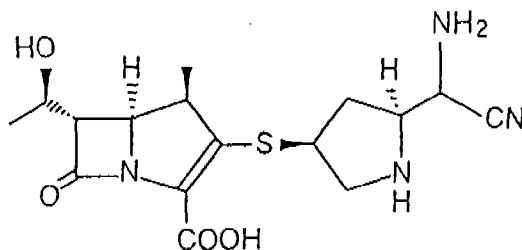
(2S,4R)-2-[1-syaani-1-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)metyyli]-4-merkpto-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini saatiin raakatuotteena vertailuesimerkissä 5 valmistetusta (2S,4R)-4-asetyyliitio-2-[1-syaani-1-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)metyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinista (88,1 mg, 0,158 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 1.

p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4R)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[1-syaani-1-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)metyyli]-pyrrolidin-4-yyliitio]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (103,8 mg, saanto = 76,4 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä ja p-nitrobentsyyli-(1R,5R,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattista (93 mg, 0,158 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1760, 1700

NMR (CDCl_3 , δ): 1,21 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,30 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,90 - 2,10 (2 H, m), 2,80 - 3,50 (4 H, m), 4,20 (2 H, m), 2,16 (2 H, s), 5,12 & 5,428 (yhteensä 2 H, ABq, $J = 13,0$ Hz), 5,58 (1 H, m), 7,42 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,58 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,12 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (18,2 mg, saanto = 41,1 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (103,8 mg, 0,121 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 3.

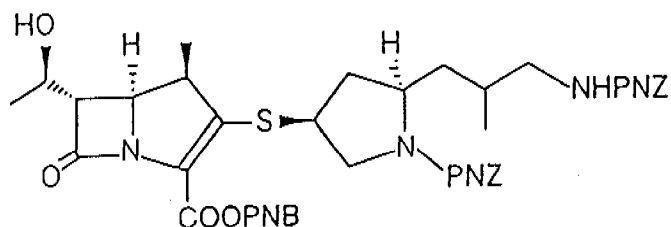
IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2250, 1760, 1600, 1400

NMR (CDCl₃, δ): 1,21 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,29 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,85 (1 H, m), 2,65 (1 H, m), 3,05 (1 H, m), 3,10 (1 H, m), 3,40 (3 H, m), 4,05 (1 H, m), 4,25 (2 H, m)
 UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; $\lambda_{\max}$): 301 nm ($\epsilon = 8400$)

Esimerkki 7

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2-metyylipropyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapondia-
 stereomeeri A

1)



p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2R,4S)-2-[2-metyyli-3-(p-nitrobentsyyli-oksikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaatin diastereomeeri A (vähemmän polaarinen yhdiste, 120 mg, saanto = 13 %) ja diastereomeeri B (polaarinen yhdiste, 130 mg, saanto = 14 %) saatiin vertailuesimerkissä 6 valmistetusta (2R,4S)-4-asetyylitio-2-[2-metyyli-3-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinista (590 mg, 1,03 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosoryylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatista (610 mg, 1,03 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

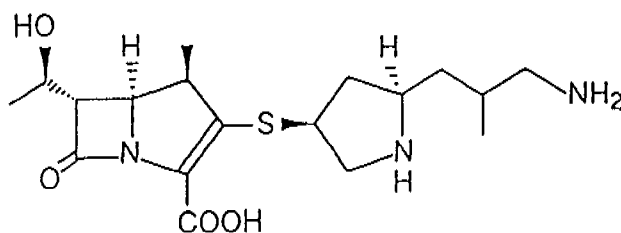
Diastereomeeri A:IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 1770, 1705, 1520, 1345, 1210, 1110

NMR (CDCl_3 , δ): 0,96 (3 H, m), 1,28 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz),
 1,37 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,40 - 2,40 (6 H, m), 2,40 -
 2,70 (1 H, m), 2,90 - 3,90 (6 H, m), 3,90 - 4,55 (4 H, m),
 5,10 - 5,55 (7 H, m), 7,52 (4 H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,66
 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,23 (6 H, m)

Diastereomeeri B:IR (KBr, cm^{-1}): 3410, 1770, 1700, 1520, 1345, 1205, 1135

NMR (CDCl_3 , δ): 0,96 (3 H, m), 1,28 (3 H, d, $J = 8,0$ Hz),
 1,37 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,55 - 2,20 (6 H, m), 2,50 -
 2,80 (1 H, m), 2,80 - 3,80 (5 H, m), 3,80 - 4,40 (4 H, m),
 4,80 - 5,60 (7 H, m), 7,52 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,67
 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,26 (6 H, m)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (8 mg, saanto = 15 %) saatiin edellä valmistetusta diastereomeerista A (120 mg, 0,137 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 3.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2960, 1755, 1590, 1395

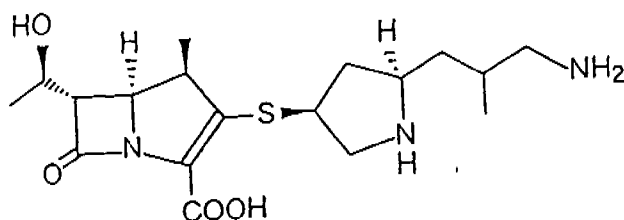
NMR (CDCl_3 , δ): 0,92 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,12 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,20 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,40 - 2,00 (5 H, m), 2,50 - 3,00 (3 H, m), 3,10 - 3,40 (3 H, m), 3,60 - 3,80 (4 H, m), 4,00 - 4,20 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm ($\epsilon = 5950$)

Esimerkki 8

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2-metyylipropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapondia-

1)



Otsikon mukainen yhdiste (21 mg, saanto = 37 %) saatiin esimerkissä 7 - 1 valmistetusta p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2R,4S)-2-[2-metyyli-3-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeerista B (130 mg, 0,148 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 3.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1755, 1585, 1390

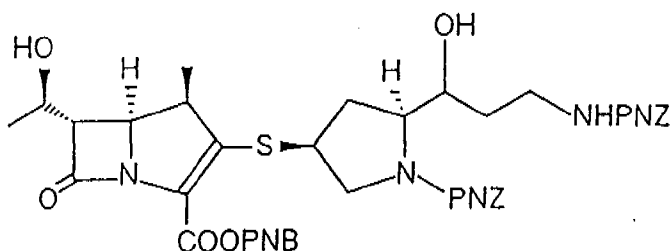
NMR (CDCl_3 , δ): 0,98 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,15 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,23 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,30 - 2,00 (5 H, m), 2,50 - 3,00 (3 H, m), 3,00 - 3,60 (3 H, m), 3,65 - 3,90 (2 H, m), 4,10 - 4,25 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm ($\epsilon = 7250$)

Esimerkki 9

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(3-amino-1-hydroksipropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapondia-steromeeri A

1)

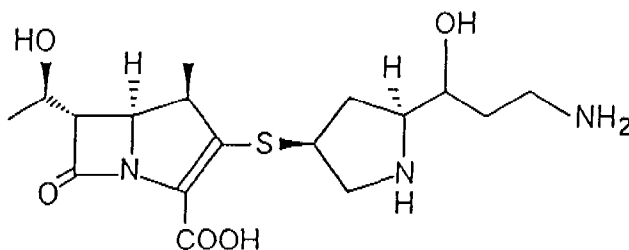


p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-[3-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)-1-hydroksipropyyli]pyrrolidin-4-yyilitio)-6-
 10 [[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri A (271 mg, saanto = 68 %) saatiin vertailuesimerkissä 7 - 6 valmistetusta (2S,4S)-4-asetyyliitio-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-[3-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)-1-hydroksipropyyli]pyrrolidiinin diastereomeerista B (259 mg, 0,45 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-
 15 [[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatasta (267 mg, 0,45 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 1770, 1700, 1600, 1520, 1350

NMR (CDCl_3 , δ): 1,26 (3 H, d, $J = 4,0$ Hz), 1,37 (3 H, d, $J = 4,0$ Hz), 1,44 - 1,82 (2 H, m), 2,20 - 2,70 (2 H, m), 3,00 - 3,70 (6 H, m), 3,84 (1 H, m), 3,94 - 4,35 (4 H, m),
 25 5,00 - 5,30 (5 H, m), 5,54 (1 H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,51 (2 H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,52 (2 H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,65 (2 H, d, $J = 5,0$ Hz), 8,19 (2 H, d, $J = 5,0$ Hz), 8,20 (2 H, d, $J = 5,0$ Hz), 8,21 (2 H, d, $J = 5,0$ Hz)

2)



Suspensiota, joka sisälsi palladium-hiilikatalyyttiä (10 %, 135 mg) 0,1 M MOPS-puskurissa (pH 7,0, 10 ml), sekoitettiin vetykaasukehän alla 30 min ja sen jälkeen katalyytti kerättiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä. Edellä saatu katalyytti lisättiin liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (270 mg, 0,307 mmol) tetrahydrofuraanin (30 ml) ja 0,1 M MOPS-puskurin (pH 7,0, 30 ml) seoksessa, ja seosta sekoitettiin vetykaasukehän alla (1 bar) huoneenlämpötilassa 2 h. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin noin tilavuuteen 10 ml. Sen jälkeen kun syntynyt sakka oli poistettu suodattamalla, suodos väkevöitiin edelleen noin tilavuuteen 5 ml. Suodoksen pH säädettiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella arvoon 8,0, ja se puhdistettiin ionitonta adsorptiohartsia sisältävässä kromatografiapylväässä (DIAION™ HP-20SS, 5 - 10 % metanolia sisältävä vesi) ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista (35 mg, saanto = 30 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1760, 1730, 1600, 1400

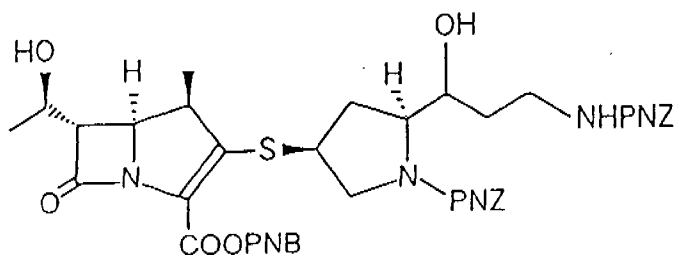
NMR (D_2O , δ): 1,16 (3 H, d, $J = 5,0$ Hz), 1,24 (3 H, d, $J = 5,0$ Hz), 1,60 - 1,94 (2 H, m), 2,24 - 2,64 (2 H, m), 2,74 - 3,00 (2 H, m), 3,00 - 3,25 (3 H, m), 3,25 - 3,44 (2 H, m), 3,64 - 3,83 (2 H, m), 4,06 - 4,30 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 297 nm ($\epsilon = 4870$)

Esimerkki 10

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(3-amino-1-hydroksipropyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylisahapon stereomeeri B

1)

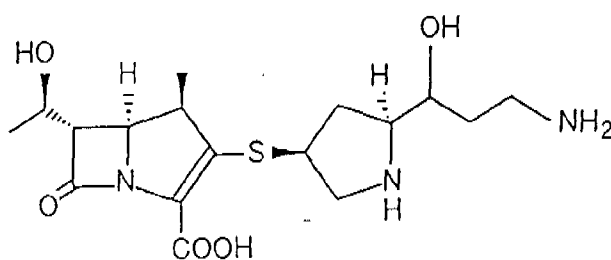


p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[3-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)-1-hydroksipropyyli]pyrrolidin-4-yyli)-6-
 5 boksylaatin diastereomeeri B (364 mg, saanto = 67 %) saatiin vertailuesimerkissä 7 - 6 valmistetusta (2S,4S)-4-asetyyli-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[3-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)-1-hydroksipropyyli]pyrrolidiinin diastereomeerista A (357 mg, 0,62 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-
 10 [(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattista (369 mg, 0,62 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1770, 1700, 1600, 1520, 1340

15 NMR (CDCl_3 , δ): 1,26 (3 H, d, $J = 4,0$ Hz), 1,37 (3 H, d, $J = 4,0$ Hz), 1,40 - 1,80 (2 H, m), 2,26 - 2,50 (2 H, m), 3,10 - 3,70 (6 H, m), 3,90 - 4,36 (5 H, m), 5,04 - 5,30 (5 H, m), 5,50 (1 H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,48 (2 H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,49 (2 H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,65 (2 H, d, $J = 5,0$ Hz),
 20 5,0 Hz), 8,18 (2 H, d, $J = 5,0$ Hz), 8,19 (2 H, d, $J = 5,0$ Hz), 8,20 (2 H, d, $J = 5,0$ Hz)

2)



30 Otsikon mukainen yhdiste (50 mg, saanto = 31 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (363 mg, 0,413 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 9.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2960, 1760, 1730, 1600, 1400

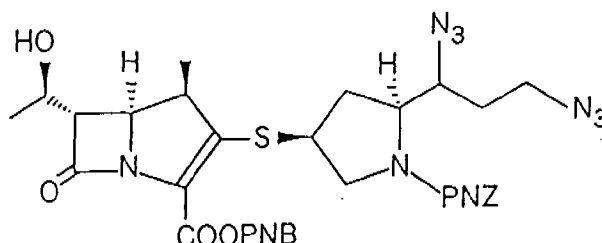
NMR (D_2O , δ): 1,18 (3 H, d, $J = 5,0$ Hz), 1,26 (3 H, d, $J = 5,0$ Hz), 1,40 - 2,10 (3 H, m), 2,44 (1 H, m), 2,92 (1 H, m), 3,00 - 3,30 (4 H, m), 3,30 - 3,46 (2 H, m), 3,68 - 3,86 (2 H, m), 4,12 - 4,30 (2 H, m)

5 UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm ($\epsilon = 5730$)

Esimerkki 11

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1,3-diaminopropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappodihydrokloridi

1)



20 p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(1,3-diatsidopropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (889 mg, saanto = 95 %) saatiin vertailuesimerkissä 8 valmistetusta (2S,4S)-4-asetyylitio-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-(1,3-diatsidopropyyli)pyrrolidiinista (560 mg, 1,25 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattista (743 mg, 1,25 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

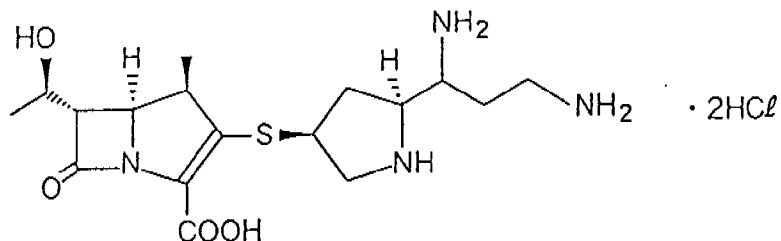
IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2100, 1770, 1700, 1600, 1520, 1340

NMR ($CDCl_3$, δ): 1,25 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,34 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,42 - 1,84 (2 H, m), 1,96 (1 H, m), 2,34 (1 H, m), 2,48 - 3,10 (2 H, m), 3,10 - 3,72 (5 H, m), 3,82 - 4,52 (4 H, m), 5,13 (1 H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,22

(1 H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,36 (1 H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,52 (1 H, d, $J = 12,0$ Hz)

2)

5



10

Otsikon mukainen yhdiste (16 mg, saanto = 8 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (336 mg, 0,448 mmol) säätämällä liuoksen pH suolahapolla arvoon 6,5 ja kylmäkuivaamalla samalla tavalla kuin esimerkissä 9.

15

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1750, 1730, 1600, 1400

NMR (D_2O , δ): 1,11 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,17 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,50 - 2,14 (3 H, m), 2,50 (1 H, m), 2,80 - 3,14 (2 H, m), 3,20 - 3,38 (2 H, m), 3,40 - 3,92 (5 H, m), 4,04 - 4,30 (2 H, m)

20

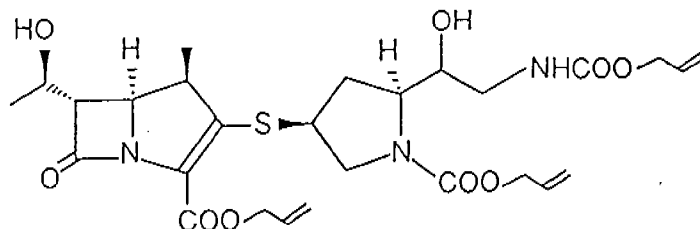
UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm ($\epsilon = 4894$)

Esimerkki 12

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-amino-1-hydroksietyyli)-pyrrolidin-4-yyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihappomono-hydrokloridin diastereomeeri A

1)

30

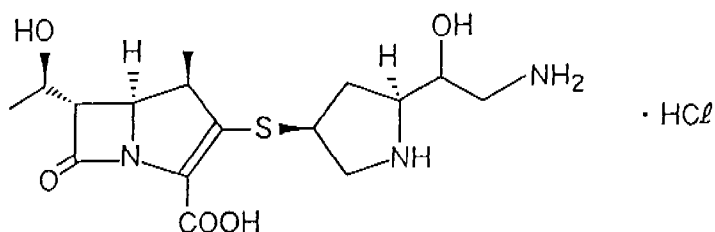


Allyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-allyylioksikarbo-
 nyyli-2-(2-allyylioksikarbonyyliamino-1-hydroksietyyli)-
 pyrrolidin-4-yyliitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-
 1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri B
 5 (105 mg, saanto = 50 %) saatiin vertailuesimerkissä 9 val-
 mistetusta (2S,4S)-4-asetyyliitio-N-allyylioksikarbonyyli-
 2-(2-allyylioksikarbonyyliamino)-1-hydroksietyyli)pyrroli-
 diinin diastereomeerista B (165 mg, 0,368 mmol) ja allyy-
 li-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydrok-
 sietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatista
 10 (184 mg, 0,368 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä
 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1770, 1700, 1650, 1540, 1410

NMR (CDCl_3 , δ): 1,27 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,35 (3 H, d,
 15 $J = 6,0$ Hz), 2,08 (1 H, m), 2,45 (1 H, m), 2,71 - 3,72
 (7 H, m), 3,83 - 4,39 (4 H, m), 4,45 - 4,90 (6 H, m),
 5,09 - 5,55 (6 H, m), 5,80 - 6,09 (3 H, m)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (11 mg, saanto = 15 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (1,5 mg, 0,181 mmol) säätämällä liuoksen pH suolahapolla arvoon 6,8 ja kylmäkuivaamalla samalla tavalla kuin esimerkissä 3 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1750, 1730, 1600, 1390

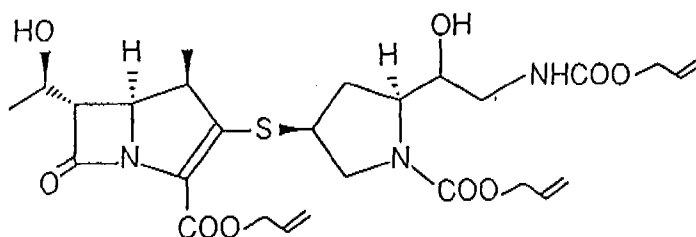
NMR (D_2O , δ): 1,12 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,18 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,70 (1 H, m), 2,48 (1 H, m), 2,90 (1 H, m), 3,00 - 3,68 (6 H, m), 3,83 (1 H, m), 3,96 - 4,24 (3 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; $\lambda_{\max}$): 300 nm (ϵ = 4760)

Esimerkki 13

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-amino-1-hydroksietyyli)-pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihappomono-hydrokloridin diastereomeeri B

1)



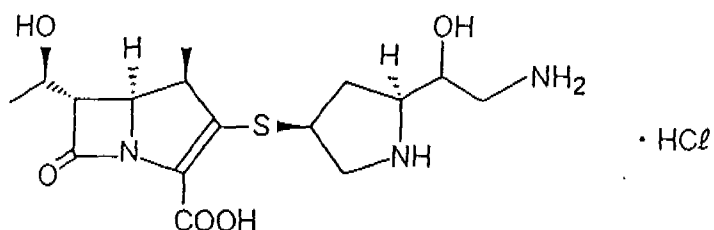
Allyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2-allyylioksikarbonyyliamino-1-hydroksietyyli)-pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaatin diastereomeeri A (164 mg, saanto = 58 %) saatiin vertailuesimerkissä 9 valmistetusta (2S,4S)-4-asetyyli]tio]-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2-allyylioksikarbonyyliamino)-1-hydroksietyyli)pyrrolidiinin diastereomeerista A (183 mg, 0,491 mmol) ja allyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaattista (245 mg, 0,491 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1780, 1700, 1650, 1540, 1410

NMR (CDCl_3 , δ): 1,26 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,34 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,82 (1 H, m), 2,60 (1 H, m), 3,00 - 3,62 (7 H, m), 3,78 (1 H, m), 3,94 - 4,36 (3 H, m), 4,46 - 4,92 (6 H, m), 5,16 - 5,68 (6 H, m), 5,76 - 6,14 (3 H, m)

2)

5



10

Otsikon mukainen yhdiste (10 mg, saanto = 8 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (164 mg, 0,283 mmol) säätämällä liuoksen pH suolahapolla arvoon 6,8 ja kylmäkuivaamalla samalla tavalla kuin esimerkissä 3 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1740, 1730, 1600, 1390

15

NMR (D_2O , δ): 1,12 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,19 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,60 (1 H, m), 2,52 (1 H, m), 2,92 (1 H, m), 3,08 - 3,70 (6 H, m), 3,80 - 4,06 (2 H, m), 4,08 - 4,20 (2 H, m)

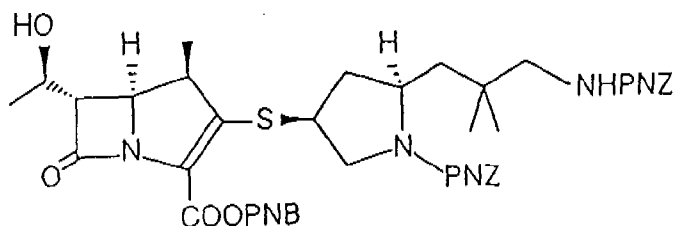
UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 299 nm ($\epsilon = 5390$)

Esimerkki 14

20

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2,2-dimetyylipropyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo
1)

25



30

p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-[2,2-dimetyyli-3-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaatti (350 mg, saanto = 80 %) saatiin vertailuesi-

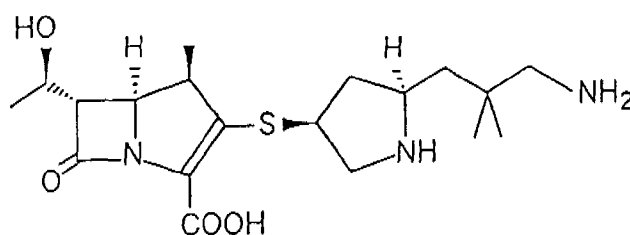
35

merkissä 10 valmistetusta (2R,4S)-4-asetyyli-2-[2,2-dimetyyli-3-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinista (290 mg, 0,493 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattista (300 mg, 0,505 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2960, 1775, 1700, 1605, 1520, 1400, 1345, 1205, 1140, 1105, 850, 735

NMR (CDCl_3 , δ): 0,90 (6 H, s), 1,28 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,37 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,50 - 1,90 (2 H, m), 2,70 (1 H, m), 3,00 (1 H, m), 3,10 - 3,65 (4 H, m), 3,66 (1 H, m), 4,27 (2 H, m), 3,92 (2 H, m), 5,10 - 5,60 (6 H, m), 6,48 (1 H, m), 7,52 (4 H, m), 7,66 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,22 (6 H, m)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (53 mg, saanto = 37 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (320 mg, 0,359 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 3.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2960, 1750, 1590, 1380, 1255

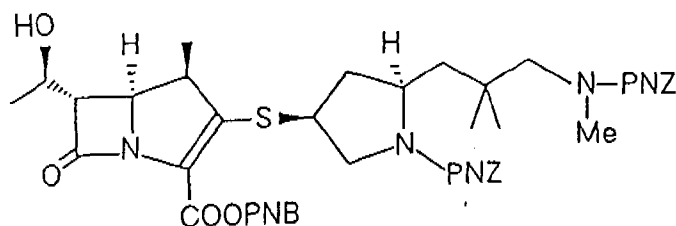
NMR (D_2O , δ): 0,96 & 0,98 (yhteensä 6 H, kumpikin s), 1,16 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,24 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,65 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz), 2,56 (1 H, m), 2,77 (2 H, s), 2,96 (1 H, m), 3,10 - 3,65 (4 H, m), 3,65 - 3,80 (2 H, m), 4,10 - 4,30 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm ($\epsilon = 6830$)

Esimerkki 15

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-[2,2-dimetyyli-3-(metyyli-amino)propyyli]pyrrolidin-4-yyliitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo

1)



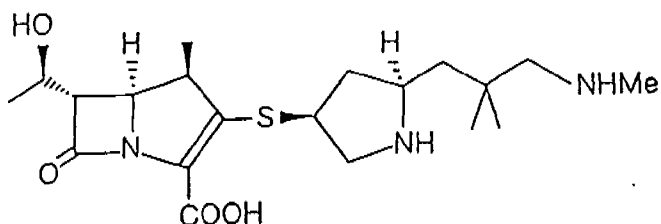
p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-[2,2-dimetyyli-3-(N-metyyli-N-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyliitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaatti (470 mg, saanto kvantitatiivinen) saatiin vertailuesimerkissä 11 valmistetusta (2R,4S)-4-asetyyliitio-2-[2,2-dimetyyli-3-(N-metyyli-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinista (310 mg, 0,514 mmol) ja (1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaattista (310 mg, 0,521 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 2960, 1770, 1700, 1605, 1520, 1400, 1245, 1205, 1140, 1105, 855, 735

NMR (CDCl_3 , δ): 0,926 & 1,02 (yhteensä 6 H, kumpikin br s), 1,27 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,37 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,55 - 1,90 (4 H, m), 2,67 (1 H, m), 3,02 (3 H, br s), 3,05 - 3,50 (5 H, m), 3,56 (1 H, m), 4,02 (2 H, m), 4,28 (2 H, m), 5,00 - 5,55 (6 H, m), 7,52 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,66 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,23 (6 H, d, $J = 8,0$ Hz)

2)

5



Otsikon mukainen yhdiste (108 mg, saanto = 52 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (460 mg, 0,508 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 3.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2960, 1750, 1595, 1390, 1250, 1095

NMR (D_2O , δ): 1,00 & 1,02 (yhteensä 6 H, kumpikin s), 1,17 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,25 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,70 (2 H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,45 - 2,70 (1 H, m), 2,63 (3 H, s), 2,84 (2 H, s), 3,01 (1 H, m), 3,20 - 3,45 (4 H, m), 3,65 - 3,85 (2 H, m), 4,10 - 4,30 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 297 nm ($\epsilon = 6580$)

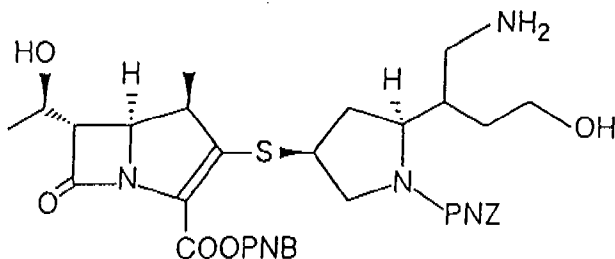
Esimerkki 16

20

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-aminometyyli-3-hydroksi-propyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyli-hapon diastereomeeri B

1)

25



30

p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-aminometyyli-3-hydroksipropyyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomee-

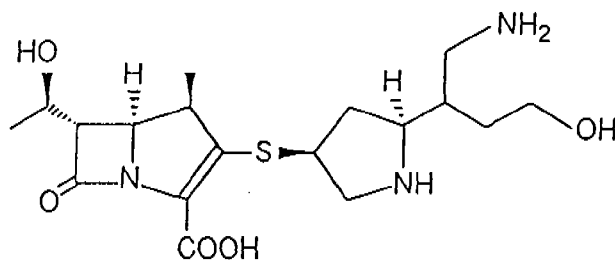
35

ri B (217 mg, saanto = 45 %) saatiin vertailuesimerkissä
12 valmistetusta (2S,4S)-4-asetyyli-2-(1-aminometyyli-
3-hydroksipropyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyr-
rolidiinin diastereomeerista A (319 mg, 0,54 mmol) ja
5 p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenyylifosforyylioksi-6-
[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-
karboksylaattista (321 mg, 0,54 mmol) samalla tavalla kuin
esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1770, 1700, 1605, 1520, 1345, 1205,
10 1140, 1110, 850, 735

NMR (CDCl_3 , δ): 1,27 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,36 (3 H, d,
 $J = 7,0$ Hz), 1,50 - 1,80 (3 H, m), 2,00 (2 H, m), 2,32
(1 H, m), 2,50 (1 H, m), 3,10 - 3,40 (5 H, m), 3,51 (1 H,
m), 3,76 (2 H, m), 4,10 - 4,30 (4 H, m), 5,18 (2 H, s),
15 5,20 (2 H, s), 5,29 (1 H, d, $J = 14,0$ Hz), 5,52 (1 H, d,
 $J = 14,0$ Hz), 7,49 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,50 (2 H, d, $J =$
8,0 Hz), 7,66 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,21 (2 H, d, $J =$
8,0 Hz), 8,22 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,23 (2 H, d, $J =$
9,0 Hz)

20 2)



Otsikon mukainen yhdiste (54 mg, saanto = 56 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (206 mg,
30 0,24 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 3.

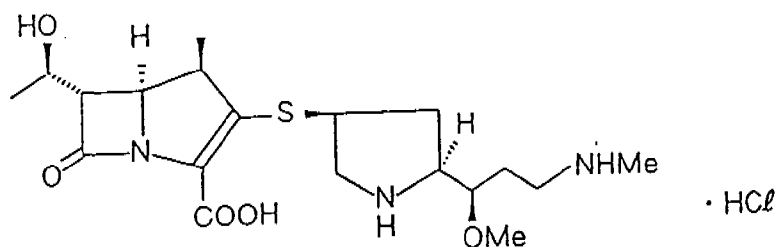
IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1750, 1600, 1390

NMR (D_2O , δ): 1,23 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,31 (3 H, d, $J =$
7,0 Hz), 1,45 - 1,80 (2 H, br m), 2,14 (1 H, m), 2,50
(1 H, m), 2,76 (1 H, m), 2,95 - 3,10 (2 H, m), 3,10 - 3,50

(4 H, m), 3,72 (2 H, m), 3,84 (2 H, m), 4,20 - 4,30 (2 H, m)

Esimerkki 17

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(1R)-1-metoksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yyli]tio}-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappomonohydrokloridi



Liuokseen, joka sisälsi vertailuesimerkissä 14 - 4 valmistettua yhdistettä (287 mg, 0,643 mmol) metanolissa (1 ml), lisättiin suolahapon 2 N metanoliliuosta (1,3 ml) ja seosta sekoitettiin 3 vuorokautta huoneenlämpötilassa. Liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös liuotettiin asetonitriiliin (1,5 ml) ja N,N-dimetyyliformamidin (0,5 ml) seokseen. Liuokseen lisättiin typpikaasukehän alla lämpötilassa -20 °C perätysten N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (0,22 ml, 1,25 mmol), liuos, joka sisälsi (1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaattia (344 mg, 0,579 mmol) asetonitriilissä (8 ml), ja N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (0,11 ml, 0,62 mmol) ja seosta sekoitettiin yön yli lämpötilassa 5 °C. Reaktioseokseen lisättiin tetrahydrofuraania (15 ml), 0,5 M MOPS-puskuria (pH 7,0, 0,15 ml), etanolia (4,5 ml) ja palladium-hiilikatalyyttiä (10 %, 0,32 g) ja seosta sekoitettiin typpikaasukehän alla huoneenlämpötilassa 1 h. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin alipaineessa noin tilavuuteen 15 ml. Jäännös pestiin kloroformilla ja vesikerros väkevöitiin alipaineessa noin tilavuuteen 2 ml.

Jäännös puhdistettiin käänteisfaasipylväskromatografian avulla (silikageeli, 20 % metanolia sisältävä vesi), sen pH säädettiin suolahapolla arvoon 5,0 ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (84 mg, saanto = 32 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2960, 1760, 1600, 1460, 1395, 1180

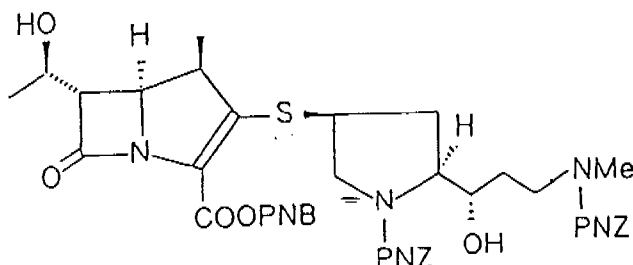
NMR (D_2O , δ): 1,14 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,20 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,70 - 2,20 (3 H, m), 2,60 (1 H, m), 2,66 (3 H, s), 3,00 - 3,64 (5 H, m), 3,60 (3 H, s), 3,78 - 4,00 (4 H, m), 4,08 - 4,24 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 300 nm ($\epsilon = 8810$)

Esimerkki 18

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yyliitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappomonohydrokloridi

1)



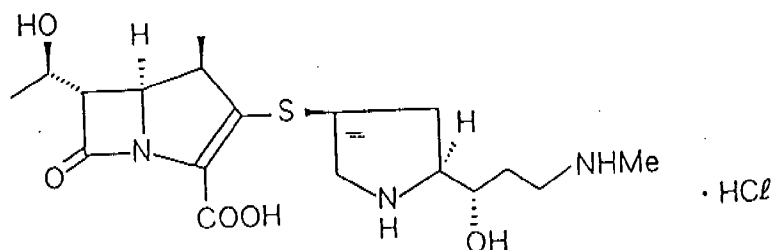
p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[(1S)-1-hydroksi-3-(N-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yyliitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaatti (1,26 g, saanto = 60 %) saatiin vertailuesimerkissä 15 - 3 valmistetusta (2S,4S)-4-asetyyliitio-2-[(1S)-1-hydroksi-3-(N-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinista (1,46 g, 2,47 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-

[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattista (1,47 g, 2,47 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 2950, 1780, 1700, 1610, 1520, 1400, 1350, 1210, 1140, 1110

NMR (CDCl_3 , δ): 1,27 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,37 (3 H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,40 - 2,00 (3 H, m), 2,50 (1 H, m), 2,94 (3 H, m), 3,10 - 3,80 (6 H, m), 4,00 - 4,35 (5 H, m), 5,10 - 5,30 (5 H, m), 5,50 (1 H, d, $J = 13,9$ Hz), 7,40 - 7,60 (4 H, m), 7,65 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,18 - 8,30 (6 H, m)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (122 mg, saanto = 20 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (1,26 g, 1,41 mmol) säätämällä liuoksen pH suolahapolla arvoon 5,0 ja kylmäkuivaamalla samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 3.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2960, 2930, 1760, 1590, 1390

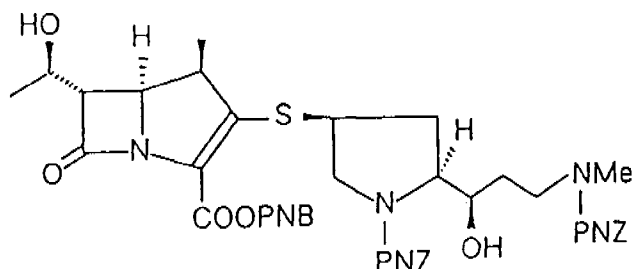
NMR (D_2O , δ): 1,37 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,45 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,85 - 2,22 (3 H, m), 2,84 (1 H, m), 2,90 (3 H, s), 3,30 - 3,68 (5 H, m), 3,80 - 4,00 (2 H, m), 4,08 - 4,30 (2 H, m), 4,30 - 4,45 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm ($\epsilon = 9270$)

Esimerkki 19

(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yyliitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappomonohydrokloridi

1)



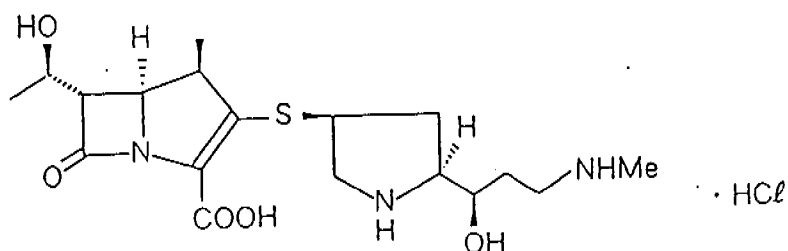
p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[(1R)-1-hydroksi-3-(N-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yyliitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (1,58 g, saanto = 81 %) saatiin vertailuesimerkissä 15 - 3 valmistetusta (2S,4S)-4-asetyyliitio-2-[(1R)-1-hydroksi-3-(N-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinista (1,29 g, 2,18 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattista (1,30 g, 2,18 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2940, 1770, 1700, 1600, 1520, 1400, 1340, 1210, 1140, 1110

NMR (CDCl_3 , δ): 1,28 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,37 (3 H, d, $J = 5,9$ Hz), 1,50 - 2,40 (3 H, m), 2,95 (3 H, s), 3,00 - 3,70 (5 H, m), 3,80 - 4,40 (6 H, m), 5,10 - 5,40 (5 H, m), 5,50 (1 H, d, $J = 13,9$ Hz), 7,40 - 7,60 (4 H, m), 7,65 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,15 - 8,30 (6 H, m)

2)

5



10 Otsikon mukainen yhdiste (269 mg, saanto = 35 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (1,58 g, 1,77 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 18 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2970, 1760, 1620, 1400

15 NMR (D_2O , δ): 1,30 (3 H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,37 (3 H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,80 - 2,15 (3 H, m), 2,70 (1 H, m), 2,82 (3 H, s), 3,20 - 3,60 (5 H, m), 3,70 - 3,90 (2 H, m), 3,95 - 4,20 (2 H, m), 4,20 - 4,40 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 299 nm ($\epsilon = 9030$)

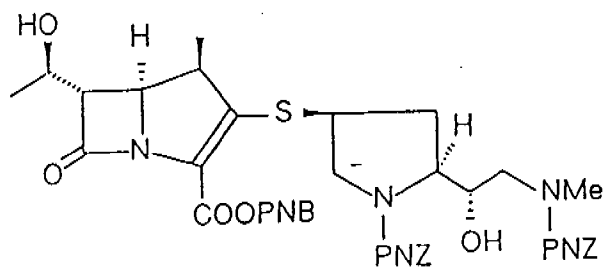
Esimerkki 20

20

(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroksi-2-(N-metyyliamino)etyyli]pyrrolidin-4-yyli)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihappomonohydrokloridi

1)

25



30

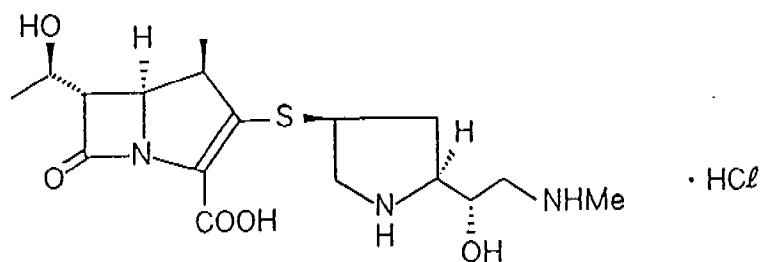
35 p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-[(1S)-1-hydroksi-2-(N-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]pyrrolidin-4-yyli)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-

2-eemi-3-karboksyylaatti (661 mg, saanto = 65 %) saatiin vertailuesimerkissä 16 - 3 valmistetusta (2S,4S)-4-asetyylitio-2-[(1S)-1-hydroksi-2-(N-p-nitrobentsyylioksidikarbo-
 5 nyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbo-
 nyyli)pyrrolidiinista (670 mg, 1,16 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2950, 17780, 1700, 1610, 1520, 1400, 1340

NMR (CDCl_3 , δ): 1,27 (3 H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,38 (3 H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,90 (1 H, m), 2,60 (1 H, m), 3,06 (3 H, s),
 10 3,20 - 3,60 (7 H, m), 3,90 - 4,30 (4 H, m), 5,10 - 5,35 (5 H, m), 5,51 (1 H, d, $J = 13,5$ Hz), 7,50 - 7,60 (4 H, m), 7,65 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,15 - 8,30 (6 H, m)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (53 mg, saanto = 17 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (656 mg, 0,746 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 18 - 2.

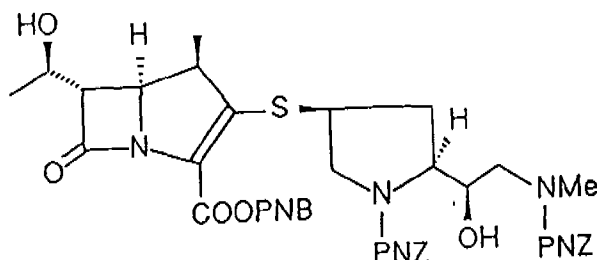
IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2960, 1770, 1600, 1390

NMR (D_2O , δ): 1,29 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,36 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,86 (1 H, m), 2,82 (1 H, m), 2,86 (3 H, s), 3,20 (1 H, m), 3,35 - 3,60 (4 H, m), 3,75 - 3,90 (2 H, m), 4,15 (1 H, m), 4,25 - 4,40 (3 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 299 nm ($\epsilon = 9810$)

Esimerkki 21

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroksi-2-(N-metyyliamino)etyyli]pyrrolidin-4-yyli]tio}-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihappomonohydrokloridi
1)



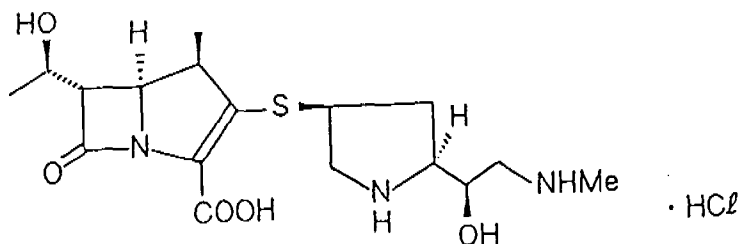
p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[(1R)-1-hydroksi-2-(N-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]pyrrolidin-4-yyli]tio}-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (1,87 g, saanto = 55 %) saatiin vertailuesimerkissä 17 - 3 valmistetusta (2S,4S)-4-asetyyli-2-[(1R)-1-hydroksi-2-(N-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinista (2,00 g, 3,85 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattista (2,29 g, 3,85 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 2970, 2940, 1770, 1700, 1610, 1520, 1400, 1340, 1210, 1140, 1110

NMR (CDCl_3 , δ): 1,25 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,37 (3 H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,00 - 2,50 (2 H, m), 3,04 (3 H, s), 3,00 - 3,80 (8 H, m), 3,95 - 4,40 (3 H, m), 5,10 - 5,35 (5 H, m), 5,51 (1 H, d, $J = 13,5$ Hz), 7,40 - 7,60 (4 H, m), 7,65 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,15 - 8,30 (6 H, m)

2)

5



10 Otsikon mukainen yhdiste (256 mg, saanto = 29 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (1,87 g, 2,13 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 18 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2970, 1760, 1600, 1400

15 NMR (D_2O , δ): 1,19 (3 H, d, $J = 7,6$ Hz), 1,25 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,92 (1 H, m), 2,62 (1 H, m), 2,75 (3 H, s), 3,15 - 3,60 (4 H, m), 3,70 (1 H, m), 3,82 (1 H, m), 4,02 (1 H, m), 4,15 - 4,25 (2 H, m), 4,35 (1 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 300 nm ($\epsilon = 9440$)

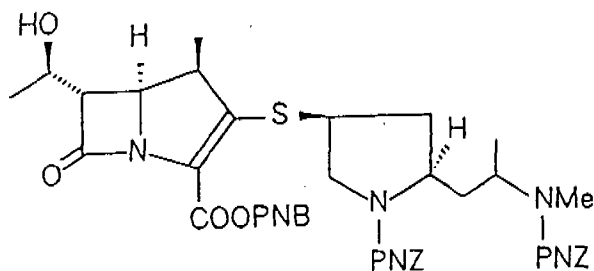
Esimerkki 22

20

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-
{(2R,4S)-2-[2-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-
4-yylitio}-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappomo-
nohydrokloridin diastereomeeri A

1)

25



30

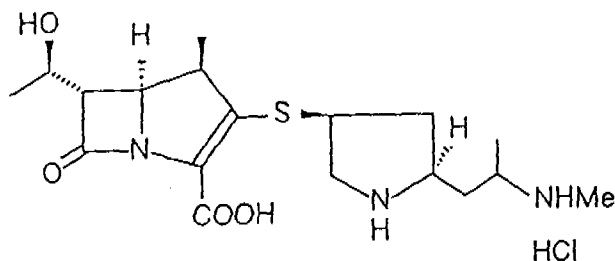
35 p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyy-
li]-1-metyyli-2-[(2R,4S)-2-[2-(N-metyyli-N-p-nitrobentsyy-
lioksyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksi-
karbonyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-1-karbapen-2-eemi-3-

karboksylaatin diastereomeeri A (480 mg, saanto = 81 %) saatiin vertailuesimerkissä 18 valmistetusta (2R,4S)-4-asetyyylitio-2-[2-(N-metyyli-N-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-pyrrolidiinin diastereomeerista A (390 mg, 0,679 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattista (400 mg, 0,673 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2960, 1770, 1700, 1605, 1520, 1445, 1400, 1345, 1205, 1135, 850, 735

NMR (CDCl_3 , δ): 1,05 - 1,30 (3 H, m), 1,25 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,36 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,60 - 2,40 (4 H, m), 2,48 (1 H, m), 2,78 (3 H, s), 3,20 - 3,40 (3 H, m), 3,54 (1 H, m), 3,85 - 4,20 (2 H, m), 4,20 - 4,50 (3 H, m), 5,10 - 5,60 (6 H, m), 7,51 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,65 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,21 (6 H, d, $J = 9,0$ Hz)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (114 mg, saanto = 50 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (480 mg, 0,547 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 3, paitsi että pylvästä saadun eluaatin pH säädettiin 0,1 N HCl:lla arvoon 6,0 ja se väkevöitiin ja kylmäkuivattiin.

IR (KBr, cm^{-1}): 3410, 2960, 1760, 1590, 1455, 1390, 1280, 1255, 1145

NMR (D_2O , δ): 1,28 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,34 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,42 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,80 (1 H, m), 2,15 - 2,40 (2 H, m), 2,79 (3 H, s), 2,85 (1 H, m), 3,35 - 3,60

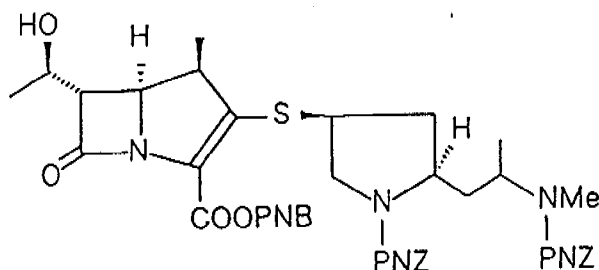
(4 H, m), 3,76 (1 H, m), 3,90 (1 H, m), 4,10 (1 H, m),
4,25 - 4,35 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 299 nm (ϵ = 9200)

5 **Esimerkki 23**

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-
{(2R,4S)-2-[2-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-
4-yylitio}-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappomo-
nohydrokloridin diastereomeeri B

10 1)



15

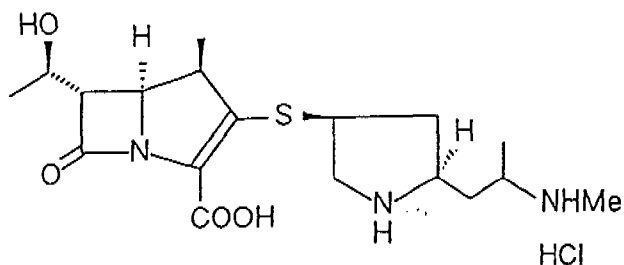
p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyy-
li]-1-metyyli-2-[(2R,4S)-2-[2-(N-metyyli-N-p-nitrobentsyy-
lioksikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksi-
karbonyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-1-karbapen-2-eemi-3-
20 karboksylaatin diastereomeeri B (70 mg, saanto = 57 %)
saatiin vertailuesimerkissä 19 valmistetusta (2R,4S)-4-
asetyyli-2-[2-(N-metyyli-N-p-nitrobentsyylioksikarbo-
nyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-
25 pyrrolidiinin diastereomeerista B (80 mg, 0,139 mmol) ja
p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-
[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-
karboksylaatasta (90 mg, 0,151 mmol) samalla tavalla kuin
30 esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 2960, 1770, 1700, 1605, 1520, 1445,
1400, 1345, 1205, 1135, 1105, 850, 735

NMR (CDCl_3 , δ): 1,14 (3 H, d, J = 6,0 Hz), 1,26 (3 H, d,
 J = 7,0 Hz), 1,37 (3 H, d, J = 6,0 Hz), 1,60 - 2,80 (4 H,
35 m), 2,90 (3 H, s), 3,20 - 3,40 (3 H, m), 3,56 (1 H, m),

3,71 (1 H, m), 3,98 (1 H, m), 4,20 - 4,40 (3 H, m), 5,10 - 5,60 (6 H, m), 7,51 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,65 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,22 (6 H, d, $J = 9,0$ Hz)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (17 mg, saanto = 51 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (70 mg, 0,080 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 22 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2970, 1760, 1600, 1455, 1390, 1260, 1150, 1040

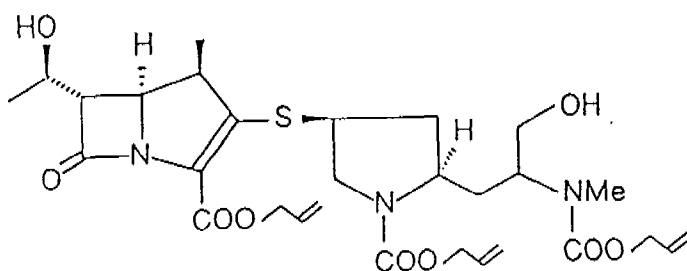
NMR (D_2O , δ): 1,24 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,31 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,41 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,74 (1 H, m), 2,12 (1 H, m), 2,75 (3 H, s), 2,83 (1 H, m), 3,20 - 3,50 (3 H, m), 3,63 (1 H, m), 3,82 (1 H, m), 3,90 - 4,10 (1 H, m), 4,20 - 4,35 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 299 nm ($\epsilon = 8600$)

Esimerkki 24

(1R,5S,6S)-2-((2R,4S)-2-[3-hydroksi-2-(N-metyyli-amino)propyyli]pyrrolidin-4-yyli)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihappomonohydrokloridin diastereomeeri A

1)

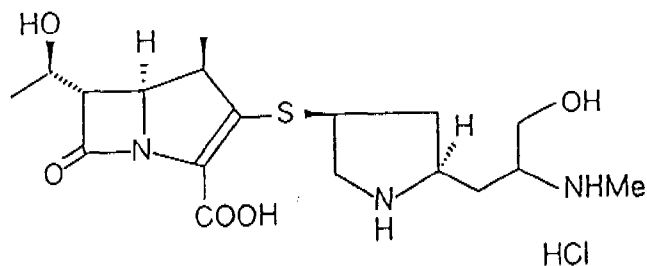


Allyyli-(1R,5S,6S)-2-((2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[2-(N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)-3-hydroksipropyli]pyrrolidin-4-yyliitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri A (70 mg, saanto = 38 %) saatiin vertailuesimerkissä 20 valmistetusta (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[2-(N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)-3-hydroksipropyli]-4-(trifenyyylimetyyliitio)pyrrolidiinindia stereomeerista A (180 mg, 0,30 mmol) ja allyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattista (160 mg, 0,32 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 3 - 1.

IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 1775, 1695, 1450, 1405, 1325, 1280, 1200, 1140, 1040, 980, 830, 765

NMR (CDCl_3 , δ): 1,26 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,35 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,20 - 2,40 (5 H, m), 2,57 (1 H, m), 2,84 (3 H, s), 3,20 - 3,45 (3 H, m), 3,45 - 3,80 (3 H, m), 3,90 - 4,15 (2 H, m), 4,15 - 4,40 (3 H, m), 4,50 - 4,90 (6 H, m), 5,20 - 5,50 (6 H, m), 5,85 - 6,05 (3 H, m).

2)



Otsikon mukainen yhdiste (7 mg, saanto = 16 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (60 mg, 0,099 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 18 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3410, 1755, 1590, 1455, 1390, 1260, 1150, 1040

NMR (D_2O , δ): 1,25 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,32 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,78 (1 H, m), 2,15 - 2,45 (2 H, m), 2,80 (3 H,

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm ($\epsilon = 7400$)

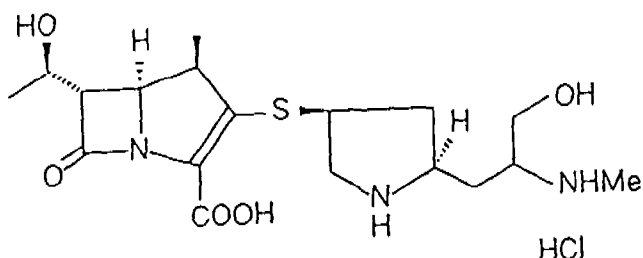
(1R,5S,6S)-2-((2R,4S)-2-[3-hydroksi-2-(N-metyyli-amino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihappomonohydrokloridin diastereomeeri B

C[C@H](O)[C@@H]1[C@H]2C(=O)N(C1C=C(C2)C(=O)OCC=C)S[C@H]3[C@@H](C(=O)OCC=C)[C@H](C[C@@H](C3)C[C@@H](C)N(C)C(=O)OCC=C)CO

NMR (CDCl₃, δ): 1,26 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,35 (3 H, d, J = 6,0 Hz), 1,60 - 2,80 (6 H, m), 2,83 & 2,91 (yhteensä 3 H, kumpikin s), 3,20 - 3,45 (3 H, m), 3,45 - 3,70 (3 H,

m), 3,81 (1 H, m), 3,90 - 4,40 (4 H, m), 4,50 - 4,90 (6 H, m), 5,80 - 6,10 (3 H, m)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (17 mg, saanto = 26 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (90 mg, 0,148 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 3 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1760, 1585, 1450, 1390, 1260, 1150, 1040

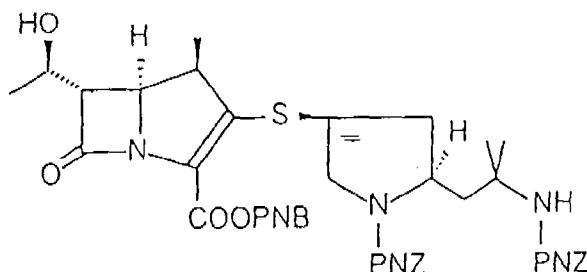
NMR (D_2O , δ): 1,24 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,31 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,79 (1 H, m), 2,15 - 2,40 (2 H, m), 2,79 (3 H, s), 2,86 (1 H, s), 3,30 - 3,55 (4 H, m), 3,60 - 4,10 (5 H, m), 4,20 - 4,35 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 299 nm ($\epsilon = 7700$)

Esimerkki 26

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-amino-metyylipropyli)-pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappomono-hydrokloridi

1).

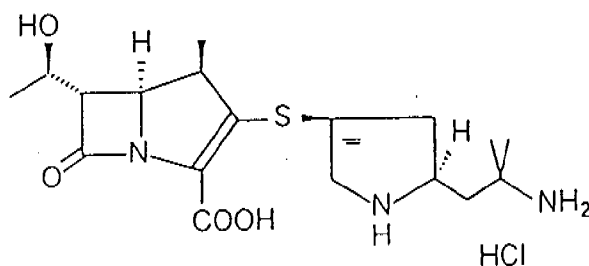


p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2R,4S)-2-[2-metyyli-2-(p-nitrobentsyylioksisikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksisikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (280 mg, saanto = 83 %) saatiin vertailuesimerkissä 21 valmistetusta (2S,4S)-4-asetyyli-2-[2-metyyli-2-(p-nitrobentsyylioksisikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksisikarbonyyli)pyrrolidiinista (220 mg, 0,383 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattista (230 mg, 0,387 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2970, 1770, 1705, 1610, 1520, 1345, 1210, 1105, 850, 740

NMR (CDCl_3 , δ): 1,27 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,37 (9 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,50 - 2,30 (4 H, m), 2,68 (1 H, m), 3,30 (3 H, m), 3,45 - 3,75 (1 H, m), 3,90 - 4,20 (2 H, m), 4,27 (2 H, m), 5,00 - 5,60 (6 H, m), 6,26 (1 H, br s), 7,50 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,65 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,15 - 8,30 (6 H, m)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (52 mg, saanto = 42 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (260 mg, 0,297 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 22 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2970, 1760, 1585, 1395, 1290, 1265, 1180, 1150

NMR (D_2O , δ): 1,24 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,31 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,42 (3 H, s), 1,44 (3 H, s), 1,63 (1 H, m),

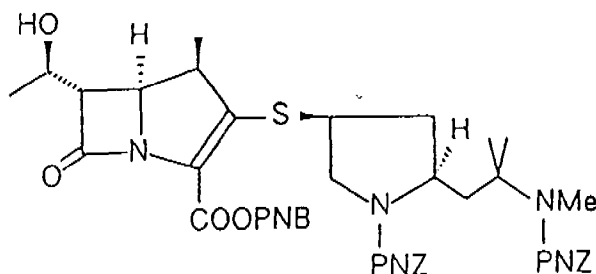
2,05 - 2,25 (2 H, m), 2,81 (1 H, m), 3,24 (1 H, m), 3,39 (1 H, m), 3,51 (1 H, m), 3,70 (1 H, m), 3,92 (1 H, m), 4,25 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 299 nm (ϵ = 9000)

Esimerkki 27

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-
{(2R,4S)-2-[2-metyyli-2-(N-metyyliamino)propyyli]-
pyrrolidin-4-yylitio}-1-karbapen-2-eemi-3-karbok-
syylihappomonohydrokloridi

1)



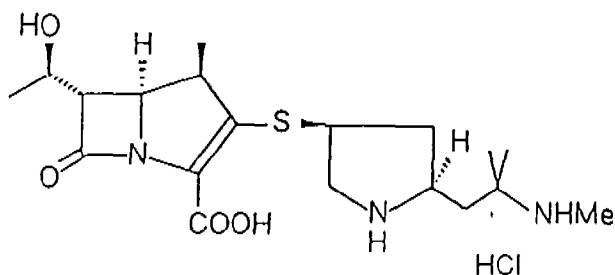
p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyy-
li]-1-metyyli-2-[(2R,4S)-2-[2-metyyli-2-(N-metyyli-N-p-
nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitro-
bentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yylitio}-1-karbapen-
2-eemi-3-karboksylaatti (270 mg, saanto = 66 %) saatiin
vertailuesimerkissä 22 valmistetusta (2R,4S)-4-asetyyli-
tio-2-[2-metyyli-2-(N-metyyli-N-p-nitrobentsyylioksikarbo-
nyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-
pyrrolidiinista (270 mg, 0,459 mmol) ja p-nitrobentsyyli-
(1R,5S,6S)-2-difenoksisfosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksi-
etyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattista
(300 mg, 0,505 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä
1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2960, 1770, 1700, 1605, 1520, 1340, 1205, 1120, 850, 735

NMR (CDCl_3 , δ): 1,25 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,37 (3 H, d, J = 6,0 Hz), 1,44 (6 H, br s), 1,60 - 2,00 (4 H, m), 2,32

(1 H, m), 2,47 (1 H, m), 2,97 (3 H, s), 3,17 (1 H, m),
 3,25 - 3,45 (2 H, m), 3,51 (1 H, m), 3,90 - 4,20 (2 H, m),
 4,25 (2 H, m), 5,10 - 5,60 (6 H, m), 7,51 (4 H, d, J =
 9,0 Hz), 7,66 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 8,22 (6 H, d, J =
 9,0 Hz)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (70 mg, saanto = 53 %)
 saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (270 mg,
 0,303 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 22 - 2.

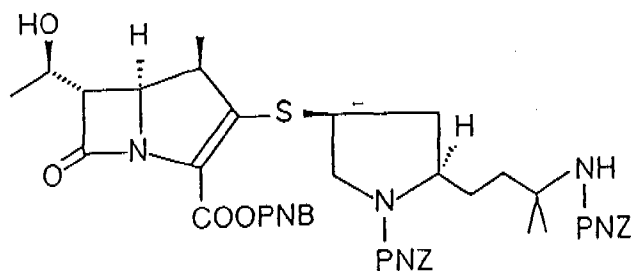
IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2970, 1760, 1590, 1390, 1260, 1145
 NMR (D_2O , δ): 1,26 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,33 (3 H, d, J =
 6,0 Hz), 1,43 (3 H, s), 1,47 (3 H, s), 1,81 (1 H, m), 2,24
 (1 H, dd, J = 8,0 ja 14,0 Hz), 2,36 (1 H, dd, J = 5,0 ja
 14,0 Hz), 2,71 (3 H, s), 2,94 (1 H, m), 3,30 - 3,50 (2 H,
 m), 3,52 (1 H, dd, J = 3,0 ja 6,0 Hz), 3,68 (1 H, dd, J =
 7,0 ja 12,0 Hz), 3,87 (1 H, m), 4,06 (1 H, m), 4,29
 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 299 nm (ϵ =
 9500)

Esimerkki 28

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-3-metyylibutyryli)-
 pyrrolidin-4-yyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-
 metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihappomono-
 hydrokloridi

1)

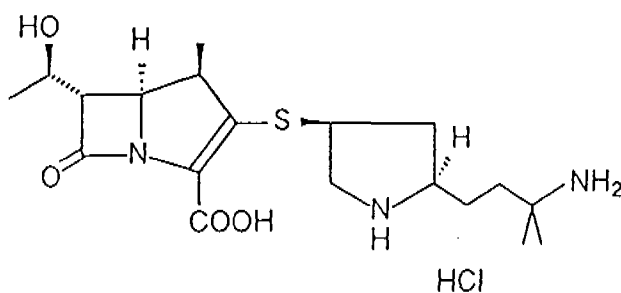


p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyy-
 11]-1-metyyli-2-[(2R,4S)-2-[3-metyyli-3-(p-nitrobentsyy-
 lioksikarbonyyliamino)butyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikar-
 bonyyli)pyrrolidin-4-yyilitio}-1-karbapen-2-eemi-3-karbok-
 sylaatti (300 mg, saanto = 86 %) saatiin vertailuesimer-
 kissä 23 valmistetusta (2S,4S)-4-asetyyylitio-2-[3-metyyli-
 3-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)butyyli]-N-(p-
 nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinista (230 mg,
 0,391 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisfos-
 foryylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karba-
 pen-2-eemi-3-karboksylaattista (260 mg, 0,437 mmol) samalla
 tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2970, 1770, 1705, 1605, 1520, 1400,
 1345, 1260, 1210, 1140, 1105, 850, 735

NMR (CDCl_3 , δ): 1,27 (9 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,36 (3 H, d,
 $J = 6,0$ Hz), 1,40 - 2,20 (6 H, m), 2,52 (1 H, m), 3,20 -
 3,50 (3 H, m), 3,57 (1 H, m), 3,80 - 4,20 (2 H, m), 4,26
 (2 H, m), 4,69 & 4,80 (yhteensä 1 H, kumpikin br s),
 5,05 - 5,60 (6 H, m), 7,50 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,64
 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,15 - 8,30 (6 H, m)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (45 mg, saanto = 31 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (300 mg, 0,337 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 22 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2970, 1755, 1580, 1450, 1390, 1285, 1260, 1145

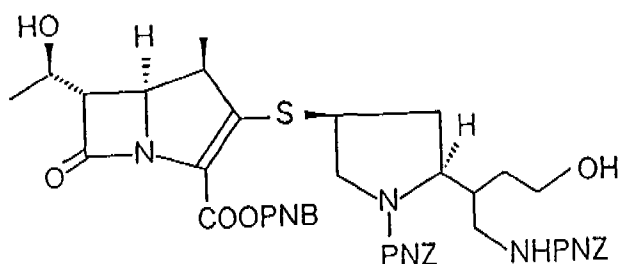
NMR (D_2O , δ): 1,26 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,33 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,41 (6 H, s), 1,70 - 1,90 (3 H, m), 1,90 - 2,10 (2 H, m), 2,84 (1 H, m), 3,30 - 3,55 (3 H, m), 3,65 - 3,85 (2 H, m), 4,07 (1 H, m), 4,29 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm ($\epsilon = 10\,400$)

Esimerkki 29

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-aminometyyli-3-hydroksi-propyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyli-hapon diastereomeeri A

1)



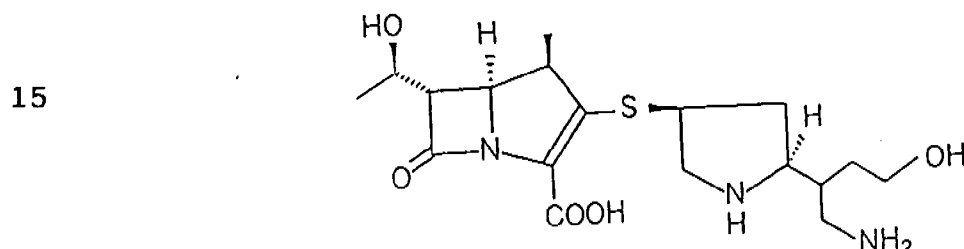
p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-2-[3-hydroksi-1-(p-nitrobentsyylioksikarbo-nyyliaminometyyli)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbo-nyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri B (366 mg, saanto = 65 %) saatiin vertailuesimerkissä 24 - 5 valmistetusta (2S,4S)-4-asetyyli]tio]-2-[3-hydroksi-1-(p-nitrobentsyylioksikarbo-nyyliaminometyyli)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbo-nyyli)pyrrolidiinin diastereomeerista B (374 mg, 0,63 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-

karboksylaattista (339 mg, 0,57 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2920, 1770, 1700, 1600, 1520, 1340, 1200, 1130, 1100, 845, 730

5 NMR (CDCl_3 , δ): 1,26 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,36 (3 H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,46 (1 H, m), 1,72 (2 H, m), 2,10 (1 H, m), 2,53 (1 H, m), 3,05 (1 H, m), 3,15 (1 H, m), 3,29 (2 H, m), 3,51 (2 H, m), 3,75 (2 H, m), 3,75 (2 H, m), 4,00 - 4,30 (4 H, m), 5,20 (5 H, m), 5,49 (1 H, d, $J = 13,5$ Hz),
10 6,04 (1 H, br s), 7,51 (4 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,65 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,21 (6 H, m)

2)



20 Otsikon mukainen yhdiste (79,6 mg, saanto = 48 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (366 mg, 0,41 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 3.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2960, 1750, 1600, 1390, 1050

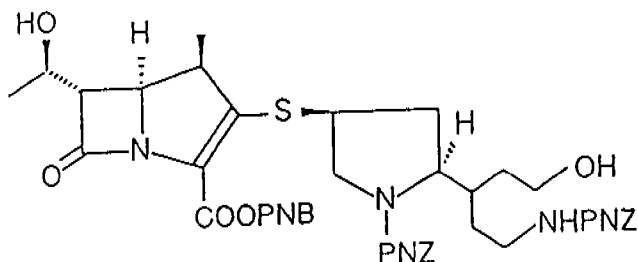
25 NMR (D_2O , δ): 1,22 (3 H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,30 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,48 (1 H, m), 1,65 (1 H, m), 1,77 (1 H, m), 1,94 (1 H, m), 2,57 (1 H, ddd, $J = 8,3, 8,3$ ja $13,5$ Hz), 2,90 (1 H, dd, $J = 4,6$ ja $11,9$ Hz), 3,12 (2 H, d, $J = 5,9$ Hz), 3,20 - 3,40 (4 H, m), 3,71 (3 H, m), 4,23 (2 H, m)

30 UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 300 nm ($\epsilon = 9140$)

Esimerkki 30

(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[1-(2-aminoetyyli)-3-hydroksipropyyli]pyrrolidin-4-yyli)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-kar-
35 boksyylihappomonohydrokloridin diastereomeeri A

1)

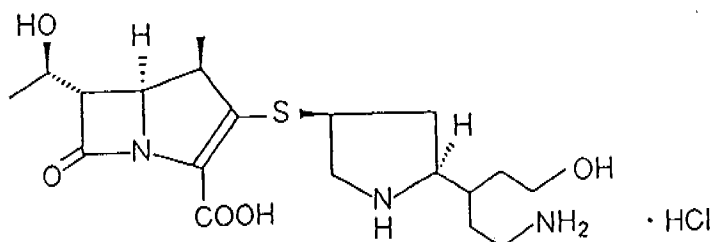


p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyy-
 11]-2-[(2S,4S)-2-{3-hydroksi-1-[2-(p-nitrobentsyylioksi-
 10 karbonyyliamino)etyyli]propyyli}-N-(p-nitrobentsyylioksi-
 karbonyyli)pyrrolidin-4-yyilitio}-1-metyyli-1-karbapen-2-
 eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri A (1,29 g, saanto =
 75 %) saatiin vertailuesimerkissä 25 - 6 valmistetusta
 15 (2S,4S)-4-asetyyilitio-2-{3-hydroksi-1-[2-(p-nitrobentsyy-
 liokskarbonyyliamino)etyyli]propyyli}-N-(p-nitrobentsyy-
 liokskarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeerista A
 (1,13 g, 1,87 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-dife-
 noksifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-
 20 1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatasta (1,11 g, 1,87 mmol)
 samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2940, 1770, 1700, 1605, 1520, 1345,
 1205, 1140, 1110, 850, 740

NMR (CDCl_3 , δ): 1,27 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,37 (3 H, d,
 25 $J = 6,2$ Hz), 1,40 - 1,70 (4 H, m), 1,81 (1 H, d, $J =$
 4,6 Hz), 2,40 (2 H, m), 3,1 - 3,30 (4 H, m), 3,37 (1 H,
 m), 3,50 (1 H, m), 3,71 (2 H, m), 4,13 (2 H, m), 4,25
 (2 H, m), 5,01 (1 H, br m), 5,20 (5 H, m), 5,51 (1 H, d,
 $J = 13,9$ Hz), 7,50 (4 H, m), 7,81 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz),
 30 8,20 (6 H, m)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (373 mg, saanto = 58 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (1,29 g, 1,42 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 22 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1760, 1580, 1390

5 NMR (D_2O , δ): 1,23 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,30 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,00 (5 H, m), 2,09 (1 H, m), 2,79 (1 H, m), 3,09 (2 H, m), 3,37 (2 H, m), 3,48 (1 H, dd, $J = 2,6$ ja 6,3 Hz), 3,60 - 3,80 (4 H, m), 4,04 (1 H, m), 4,24 (2 H, m)

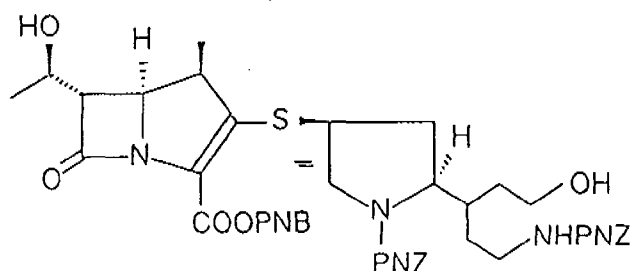
10 UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm

Esimerkki 31

(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[1-(2-aminoetyyli)-3-hydroksipropyli]pyrrolidin-4-yyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-kar-

15 boksyylihappomonohydrokloridin diastereomeeri B

1)



p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-((2S,4S)-2-[3-hydroksi-1-[2-(p-nitrobentsyylioksi-

25 karbonyyliamino)etyyli]propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksi-

karbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri B (442 mg, saanto = 49 %) saatiin vertailuesimerkissä 25 - 6 valmistetusta (2S,4S)-4-asetyyli]-2-[3-hydroksi-1-[2-(p-nitrobentsyyli-

30 lioksi-karbonyyliamino)etyyli]propyyli]-N-(p-nitrobentsyyli-

lioksi-karbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeerista B (423 mg, 0,70 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-dife-

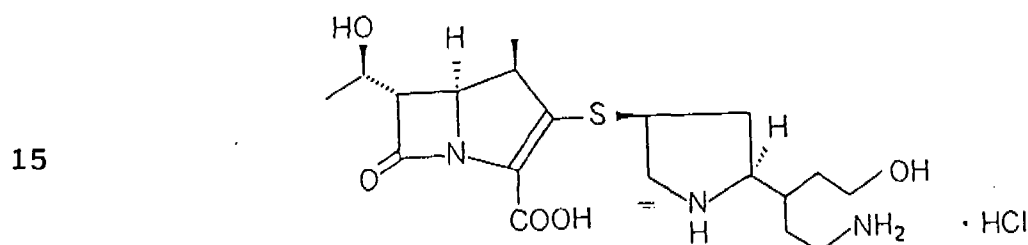
noksifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-

1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatista (416 mg, 0,70 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2940, 1770, 1700, 1605, 1520, 1400, 1350, 1210, 1140, 1110, 1050, 850, 740

5 NMR (CDCl_3 , δ): 1,25 (3 H, d, $J = 7,6$ Hz), 1,36 (3 H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,40 - 1,70 (4 H, m), 1,89 (1 H, m), 2,41 (2 H, m), 3,10 - 3,30 (5 H, m), 3,56 (1 H, m), 3,62 (2 H, m), 4,11 (2 H, m), 4,25 (2 H, m), 5,23 (5 H, m), 5,50 (1 H, d, $J = 13,5$ Hz), 7,53 (4 H, m), 7,65 (2 H, d, $J =$
10 8,9 Hz), 8,21 (6 H, m)

2)



20 Otsikon mukainen yhdiste (102 mg, saanto = 47 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (442 mg, 0,487 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 22 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1760, 1590, 1390, 1040

25 NMR (D_2O , δ): 1,23 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,29 (3 H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,90 (5H, m), 2,08 (1 H, m), 2,77 (1 H, m), 3,0 - 3,4 (4 H, m), 3,48 (1 H, dd, $J = 2,6$ ja 5,9 Hz), 3,6 - 3,8 (4 H, m), 4,04 (1 H, m), 4,23 (2 H, m)

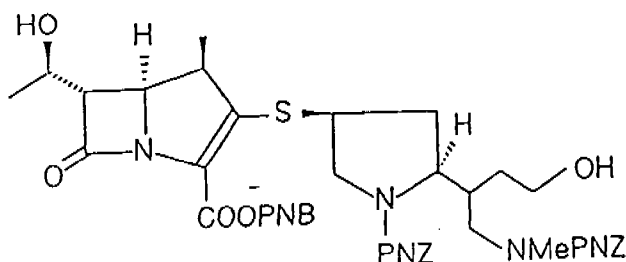
UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 299 nm ($\epsilon = 8380$)

Esimerkki 32

30 (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2S,4S)-2-[3-hydroksi-1-(N-metyyliaminometyyli)propyyli]pyrrolidin-4-yyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapon diastereomeeri B

1)

5



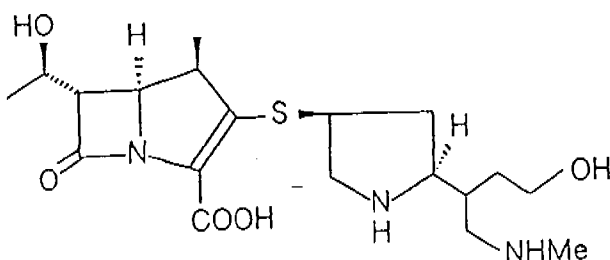
10 p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyy-
 11 li]-2-[(2S,4S)-2-[3-hydroksi-1-(N-metyyli-N-p-nitrobent-
 12 syylioksikarbonyyliaminometyyli)propyyli]-N-(p-nitrobent-
 13 syylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyilitio}-1-metyyli-1-kar-
 14 bapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri B (165 mg,
 15 saanto = 64 %) saatiin vertailuesimerkissä 26 - 6 valmis-
 16 tetusta (2S,4S)-4-asetyyilitio-2-[3-hydroksi-1-(N-metyyli-
 17 N-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliaminometyyli)propyyli]-N-
 18 (p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereo-
 19 meerista B (172 mg, 0,28 mmol) ja p-nitrobentsyyli-
 20 (1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksi-
 21 etyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatasta
 (152 mg, 0,26 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä
 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2930, 2880, 1770, 1700, 1605, 1520,
 1345, 1200, 1140, 1105, 1050, 850, 740

25 NMR (CDCl_3 , δ): 1,27 (3 H, d, $J = 4,7$ Hz), 1,37 (3 H, d,
 $J = 6,3$ Hz), 1,50 - 1,80 (4 H, m), 2,60 - 3,70 (7 H, m),
 3,01 (3 H, br s), 3,27 (2 H, dd, $J = 2,6$ ja 6,9 Hz), 4,05
 (2 H, m), 4,11 (2 H, m), 5,21 (4 H, s), 5,24 (1 H, d, $J =$
 13,9 Hz), 5,50 (1 H, d, $J = 13,6$ Hz), 7,51 (4 H, d, $J =$
 8,3 Hz), 7,65 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,22 (6 H, m)

2)

35



Otsikon mukainen yhdiste (37 mg, saanto = 49 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (165 mg, 0,18 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 3.

IR (KBr, cm^{-1}): 3396, 2968, 1749, 1589, 1462, 1392, 1290, 1265, 1184, 1149, 1074, 1045, 941, 814, 771

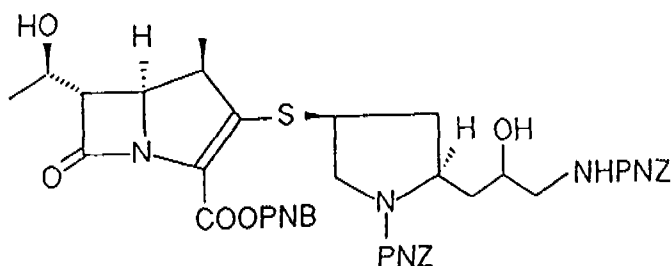
NMR (D_2O , δ): 1,23 (3 H, d, $J = 7,4$ Hz), 1,31 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,50 (2 H, m), 1,75 (1 H, m), 1,96 (1 H, m), 2,56 (1 H, m), 2,72 (3 H, s), 2,82 (1 H, dd, $J = 5,1$ ja 11,8 Hz), 3,12 (2 H, m), 3,31 (2 H, m), 3,45 (2 H, m), 3,68 (3 H, m), 4,25 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 300 nm ($\epsilon = 9140$)

Esimerkki 33

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2-hydroksipropyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappomono-hydrokloridin diastereomeeri A

1)



(2R,4S)-2-[2-asetoksi-3-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)propyyli]-4-asetyyli]tio-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A (806 mg, 1,3 mmol) liuotettiin dioksaaniin (2,4 ml) ja siihen lisättiin suolahapon 5,5 N metanoliliuosta (2,4 ml). Seosta sekoitettiin typpikaasukehän alla huoneenlämpötilassa 3 h. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa ja liuotettiin uudelleen lisäämällä dioksaania (2 ml) ja etanolia (2 ml). Liuos väkevöitiin uudelleen alipaineessa ylimääräisen suolahapon poistamiseksi. Sama menettely toistettiin suolaha-

pon poistamiseksi täydellisesti ja raakatiolin aikaansaamiseksi.

Saatua puhdistamatonta tiolia ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattia (773 mg, 1,3 mmol) käyttäen toteutettiin sama reaktio kuin esimerkissä 1 - 2, jolloin saatiin päätuotteena p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2R,4S)-2-[2-hydroksi-3-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattindia-
 stereomeeria A (638 mg, saanto = 56 %) ja sivutuotteena p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-[2-asetoksi-3-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeria A (137 mg, saanto = 15 %)

Päätuote:

IR (KBr, cm^{-1}): 3437, 2939, 1768, 1705, 1606, 1520, 1433, 1404, 1346, 1275, 1209, 1140, 1109, 852, 739

NMR (D_2O , δ): 1,28 (3 H, d, $J = 7,5$ Hz), 1,38 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,11 (1 H, m), 2,63 (1 H, m), 3,15 (1 H, m), 3,29 (4 H, m), 3,64 (1 H, m), 3,78 (1 H, m), 4,00 - 4,20 (2 H, m), 4,28 (2 H, m), 5,20 (2 H, s), 5,21 (2 H, s), 5,23 (1 H, d, $J = 11,1$ Hz), 5,35 (1 H, br m), 5,50 (1 H, d, $J = 12,9$ Hz), 7,50 (4 H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,65 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,20 (6 H, m)

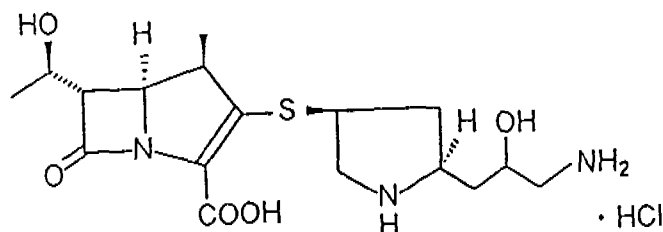
Sivutuote:

IR (KBr, cm^{-1}): 3421, 1770, 1731, 1709, 1606, 1522, 1429, 1348, 1236, 1141, 1109, 1014, 852, 739

NMR (D_2O , δ): 1,27 (3 H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,36 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,76 (4 H, m), 2,03 (3 H, s), 2,63 (1 H, m), 3,32 (5 H, m), 3,62 (5 H, m), 3,62 (1 H, m), 4,02 (2 H, m), 4,27 (2 H, m), 5,01 (1 H, br m), 5,20 (4 H, s), 5,24 (1 H,

d, $J = 13,9$ Hz), 5,50 (1 H, d, $J = 13,9$ Hz), 7,49 (4 H, m), 7,64 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,19 (6 H, m)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (200 mg, saanto = 65 %) saatiin edellä valmistetusta päätuotteesta (638 mg, 0,725 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 22 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2968, 1749, 1589, 1396, 1288, 1182, 1045

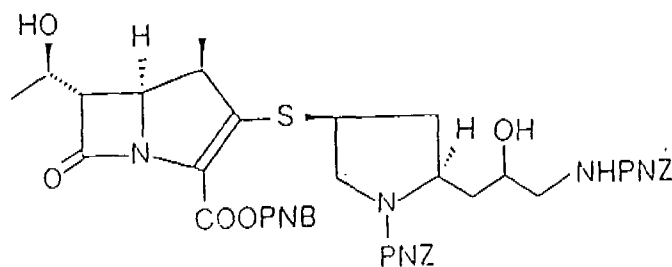
NMR (D_2O , δ): 1,22 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,29 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,75 (1 H, m), 2,03 (2 H, m), 2,83 (1 H, m), 3,02 (1 H, dd, $J = 4,5$ ja $8,6$ Hz), 3,19 (1 H, dd, $J = 3,2$ ja $13,3$ Hz), 3,40 (3 H, m), 3,70 (1 H, m), 3,90 (1 H, m), 4,03 (2 H, m), 4,22 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm ($\epsilon = 7400$)

Esimerkki 34

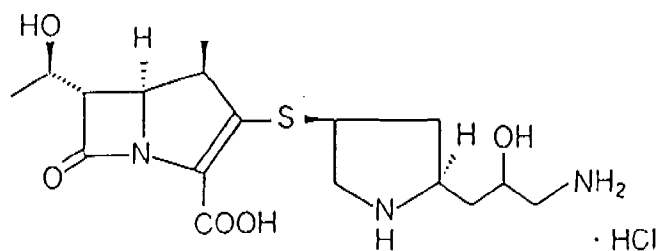
(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2-hydroksipropyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihappomono-hydrokloridin diastereomeeri B

1)



- p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2R,4S)-2-[2-hydroksi-3-(p-nitrobentsyylioksisikarbo-
nyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksisikarbonyyli)-
pyrrolidin-4-yyllitio}-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-
5 karboksylaatin diastereomeeri B (154 mg, saanto = 52 %) saatiin (2R,4S)-[2-asetoksi-3-(p-nitrobentsyylioksisikarbo-
nyyliaminometyyli)propyyli]-4-asetyyllitio-N-(p-nitrobent-
syylioksisikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeerista B
(207 mg, 0,335 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-di-
10 fenoksifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatasta (199 mg, 0,335 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 33 - 1.
IR (KBr, cm^{-1}): 3438, 1770, 1705, 1606, 1520, 1346, 1211, 1140, 1109, 852, 739
15 NMR (D_2O , δ): 1,27 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,37 (3 H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,60 - 1,90 (3 H, m), 2,72 (1 H, m), 2,98 (1 H, m), 3,20 - 3,50 (4 H, m), 3,69 (2 H, m), 4,11 (1 H, dd, $J = 7,0$ ja 11,7 Hz), 4,29 (3 H, m), 5,20 (2 H, s), 5,22 (2 H, s), 5,23 (1 H, d, $J = 13,8$ Hz), 5,39 (1 H, br m),
20 5,50 (1 H, d, $J = 13,8$ Hz), 7,51 (4 H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,65 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,21 (6 H, m)

2)



- 30 Otsikon mukainen yhdiste (40 mg, saanto = 54 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (154 mg, 0,175 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 22 - 2.
IR (KBr, cm^{-1}): 3385, 1757, 1633, 1574, 1392, 1261, 1153, 1068, 781

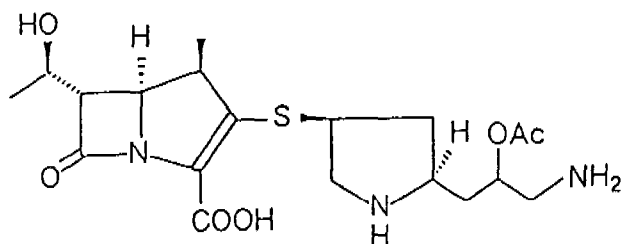
NMR (D_2O , δ): 1,27 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,34 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,84 (1 H, m), 2,06 (1 H, m), 2,19 (1 H, m), 2,87 (1 H, m), 3,04 (1 H, dd, $J = 9,4$ ja 13,1 Hz), 3,23 (1 H, dd, $J = 3,1$ ja 13,1 Hz), 3,44 (3 H, m), 3,52 (1 H, dd, $J = 2,7$ ja 16,1 Hz), 3,71 (1 H, dd, $J = 7,0$ ja 12,5 Hz), 3,97 (1 H, m), 4,10 (1 H, m), 4,29 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm ($\epsilon = 8930$)

Esimerkki 35

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-asetoksi-3-aminopropyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihapondia-stereomeeri A

1)



Otsikon mukainen yhdiste (33 mg, saanto = 41 %) saatiin esimerkissä 33 - 1 sivutuotteena saadusta p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-[2-asetoksi-3-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeerista A (137 mg, 0,188 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 3.

IR (KBr, cm^{-1}): 3385, 2970, 1755, 1633, 1589, 1392, 1290, 1182, 1147, 1109

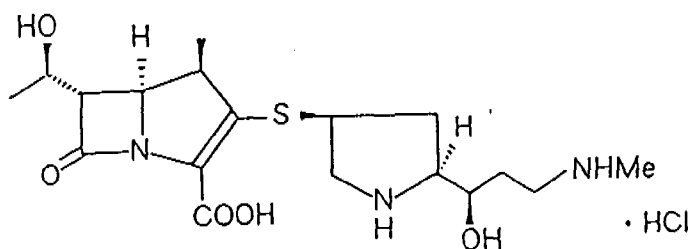
NMR (D_2O , δ): 1,21 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,28 (3 H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,70 (1 H, m), 1,96 (2 H, m), 2,01 (3 H, s), 2,78 (1 H, m), 3,20 - 3,40 (4 H, m), 3,15 (1 H, m), 3,71 (2 H, n), 3,98 (1 H, m), 4,23 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm ($\epsilon = 8820$)

Esimerkki 36

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yyli]tio}-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappomonohydrokloridi

1)



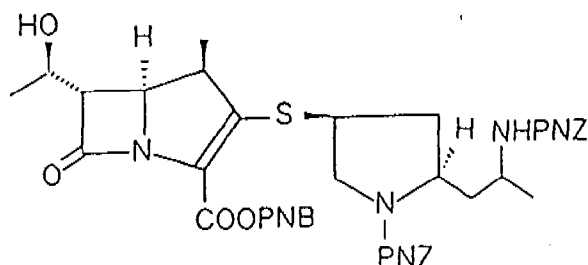
Vertailuesimerkissä 27 - 3 valmistettu yhdiste (664 mg, 2,52 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaatti (1,35 g, 2,27 mmol) suspendoitiin N,N-dimetyyliformamidiin (15 ml), ja suspensioon lisättiin typpikaasukehän alla jäällä jäähdyttäen N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (0,88 ml, 5,04 mmol). Seosta sekoitettiin 3 h lämpötilassa 5 °C. Reaktioliuokseen lisättiin 0,25 M MOPS-puskuriliuosta (pH 7,0, 50 ml), tetrahydrofuraania (50 ml), etanolia (12 ml) ja palladiumhiilikatalyyttiä (10 %, 300 mg) ja seosta sekoitettiin vetykaasukehän alla ilmakehän paineessa ja huoneenlämpötilassa 2 h. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodosta pestiin dikloorimetaani-metanoliseoksella. Pieni määrä liukenematonta ainetta poistettiin suodattamalla ja jäännös väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin ionitonta adsorptiohartsia sisältävässä kromatografiapylväässä (HP-20^R, jota valmistaa Mitsubishi Kasei Corporation, eluenttina 30 % metanolia sisältävä vesi) halutun jakeen aikaansaamiseksi, joka jae väkevöitiin, säädettiin suola-

hapolla pH-arvoon 5,0 ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (660 mg, saanto = 66 %). Fysikokemialliset tiedot olivat yhdenmukaisia esimerkissä 19 saatujen tietojen kanssa.

Esimerkki 37

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-aminopropyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihappomonohydrokloridin diastereomeeri A

1)



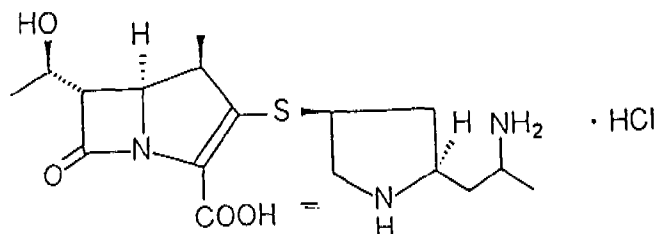
p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2R,4S)-2-[2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli]tio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaatin diastereomeeri A (2,04 g, saanto = 99,8 %) saatiin vertailuesimerkissä 28 valmistetusta (2S,4S)-4-asetyylitio-2-[2-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamin)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeerista A (1,33 g, 2,37 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaatista (1,41 g, 2,37 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1770, 1700, 1610, 1520, 1200, 1100, 850, 740

NMR (CDCl_3 , δ): 1,26 (6 H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,37 (3 H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,73 (2 H, m), 2,14 (1 H, br m), 2,56 (1 H, m), 3,28 (3 H, m), 3,54 (1 H, m), 3,73 (1 H, m), 4,00

(2 H, m), 4,25 (2 H, m), 5,15 (2 H, s), 5,20 (2 H, s),
5,23 (1 H, d, $J = 13,8$ Hz), 5,50 (1 H, d, $J = 13,8$ Hz),
7,49 (4 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,65 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (456 mg, saanto = 47 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (2,04 g, 2,36 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 22 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1760, 1580, 1390

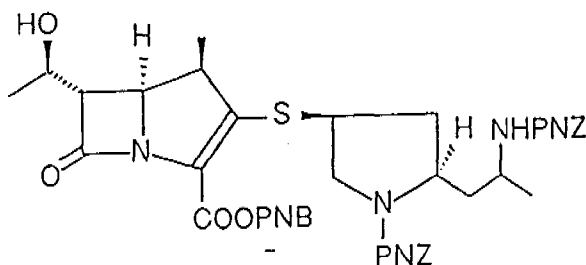
NMR (D_2O , δ): 1,18 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,25 (3 H, d, $J = 6,27$ Hz), 1,33 (3 H, d, $J = 7,4$ Hz), 1,71 (1 H, m), 2,17 (2 H, m), 2,78 (1 H, m), 3,18 - 3,51 (3 H, m), 3,67 (1 H, m), 3,81 (1 H, m), 4,01 (1 H, m), 4,21 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm ($\epsilon = 8890$)

Esimerkki 38

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-aminopropyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihappomonohydrokloridin diastereomeeri B

1)

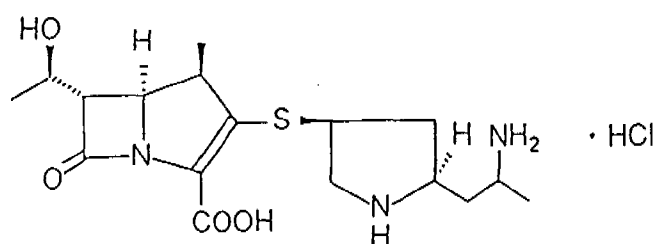


p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2R,4S)-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-[2-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)propyyli]-pyrrolidin-4-yyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatin diastereomeeri B (239 mg, saanto = 62 %) saatiin vertailuesimerkissä 29 valmistetusta (2S,4S)-4-asetyyli-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-[2-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamin)propyyli]pyrrolidiinin diastereomeerista B (250 mg, 0,44 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksisiforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatista (265 mg, 0,44 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3410, 1770, 1700, 1610, 1520, 1350, 1200, 1100, 850, 740

NMR (CDCl_3 , δ): 1,19 (3 H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,27 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,37 (3 H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,70 - 2,20 (3 H, m), 2,71 (1 H, m), 3,28 (3 H, m), 3,61 (2 H, m), 3,94 (2 H, m), 4,24 (2 H, m), 5,17 (2 H, s), 5,22 (2 H, s), 5,23 (1 H, d, $J = 13,5$ Hz), 5,51 (1 H, d, $J = 13,5$ Hz), 7,51 (4 H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,65 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,21 (6 H, m)

2)



Otsikon mukainen yhdiste (65 mg, saanto = 58 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (239 mg, 0,277 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 22 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1760, 1580, 1400, 1180, 1040

NMR (D_2O , δ): 1,26 (3 H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,33 (3 H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,43 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,82 (1 H, m), 2,10 -

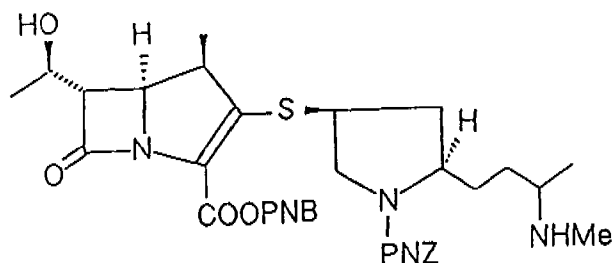
2,40 (3 H, m), 2,90 (2 H, m), 3,05 (2 H, m), 3,30 - 3,60 (3 H, m), 3,72 (1 H, m), 3,90 (1 H, m), 4,10 (1 H, m), 4,28 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; $\lambda_{\max}$): 299 nm (ϵ = 6940)

Esimerkki 39

(1R,5S,6S)-2-((2R,4S)-2-[3-(N-metyyliamino)butyyli]pyrrolidin-4-yyli)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappomono-

1) hydrokloridi



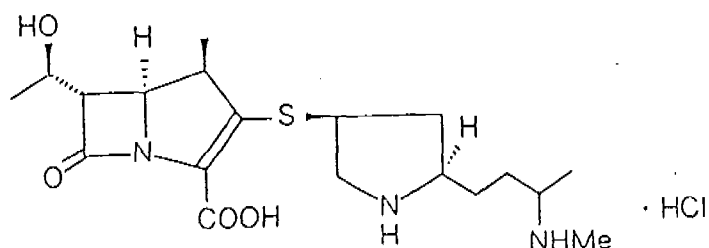
p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-((2R,4S)-2-[3-(N-metyyli-N-p-nitrobentsyylioksioksykarbonyyliamino)butyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksioksykarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaatti (1,45 g, saanto = 70 %) saatiin vertailuesimerkissä 30 valmistetusta yhdisteestä (1,2 g, 2,33 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 1 ja 1 - 2.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2960, 1770, 1700, 1605

NMR (CDCl_3 , δ): 1,10 (3 H, br d), 1,25 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,35 (3 H, d, J = 6,0 Hz), 1,60 - 1,80 (2 H, m), 2,50 (1 H, m), 2,75 (3 H, s), 3,20 - 3,40 (2 H, m), 3,55 (1 H, m), 3,95 (1 H, m), 4,25 (2 H, m), 5,20 - 5,50 (6 H, m), 7,50 (4 H, d, J = 8,0 Hz), 7,62 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 8,20 (6 H, d, J = 8,0 Hz)

2)

5



Otsikon mukainen yhdiste (200 mg, saanto = 28,3 %)

10 saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (1,45 g, 1,63 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 3.

IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 2960, 1760, 1700

15 NMR (D_2O , δ): 1,20 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,25 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,70 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,60 - 1,80 (2 H, m), 1,80 - 2,00 (3 H, m), 2,65 (3 H, s), 2,68 (1 H, s), 3,30 - 3,45 (3 H, m), 3,70 (1 H, m), 4,00 (1 H, m), 4,20 (2 H, m)
UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm ($\epsilon = 8230$)

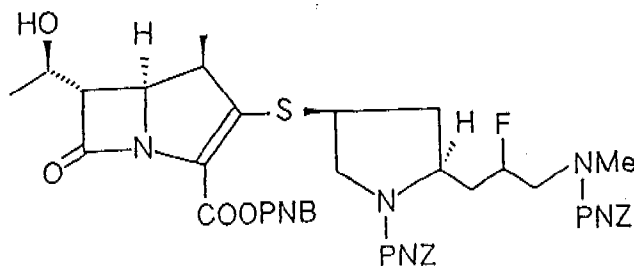
Esimerkki 40

20

(1R,5S,6S)-2-((2R,4S)-2-[2-fluori-3-(N-metyyliami-no)propyyli]pyrrolidin-4-yyli-tio)-6-[(1R)-1-hyd-roksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karbok-syylihappomonohydrokloridi

1)

25



30

p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-((2R,4S)-2-[2-fluori-3-(N-metyyli-N-p-nitrobentsyylioksykarbonyyliamino)propyy-li]-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli-tio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-

35

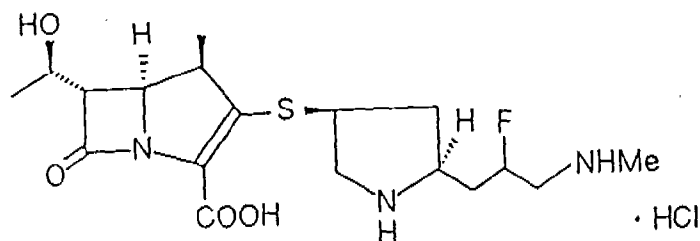
5

10

NMR (CDCl₃, δ): 1,22 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,35 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,60 - 1,80 (3 H, m), 2,60 (1 H, m), 2,90 - 3,00 (1 H, m), 3,05 (3 H, s), 3,25 - 3,65 (3 H, m), 4,25 (2 H, m), 4,60 - 5,00 (1 H, m), 5,20 - 5,50 (6 H, m), 7,50 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,68 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 8,25 (6 H, d, J = 8,0 Hz)

15

20



25

30

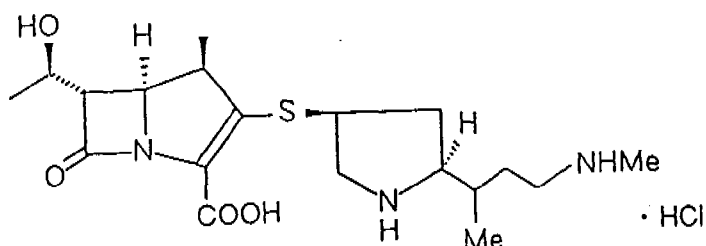
NMR (D_2O , δ): 1,15 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,25 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,70 (1 H, m), 2,10 - 2,30 (2 H, m), 2,70 (3 H, s), 2,80 - 3,00 (1 H, m), 3,20 - 3,50 (4 H, m), 3,60 (1 H, m), 3,95 (1 H, m), 4,20 (1 H, m), 4,90 - 5,20 (1 H, m)

30

35

(1R,5S,6S)-2-((2R,4S)-2-[1-metyyli-3-(N-metyyli-amino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hyd-roksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karbok-syylihappomonohydrokloridi

5



IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2970, 1750, 1595, 1395

10

NMR (D_2O , δ): 1,08 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,17 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,24 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,60 - 1,75 (1 H, m), 2,20 - 2,35 (1 H, m), 2,60 - 2,80 (4 H, m), 2,80 - 3,60 (7 H, m), 3,85 - 4,00 (1 H, m), 4,15 - 4,25 (2 H, m)

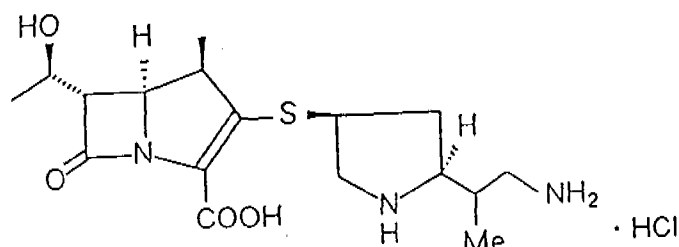
UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 299 nm ($\epsilon = 10\,590$)

15

Esimerkki 42

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-[1-(aminometyyli)etyyli]-pyrrolidin-4-yyilitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappomono-hydrokloridin diastereomeeri A

20



25

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2970, 1760, 1590, 1390

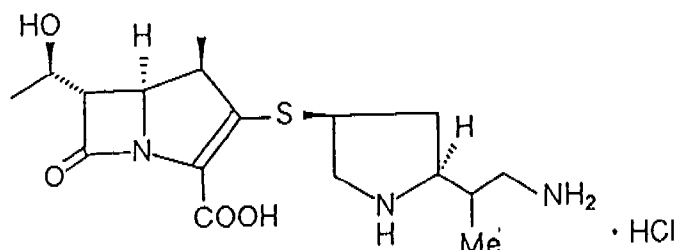
30

NMR (D_2O , δ): 1,15 - 1,20 (6 H, m), 1,25 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,65 - 1,80 (1 H, m), 2,10 - 2,30 (2 H, m), 2,70 - 3,00 (3 H, m), 3,10 - 3,70 (4 H, m), 3,90 - 4,10 (1 H, m), 4,15 - 4,25 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm ($\epsilon = 6600$)

Esimerkki 43

(1R,5S,6S)-2-((2R,4S)-2-[1-(aminometyyli)etyyli]-pyrrolidin-4-yyli)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihappomonohydrokloridin diastereomeeri B



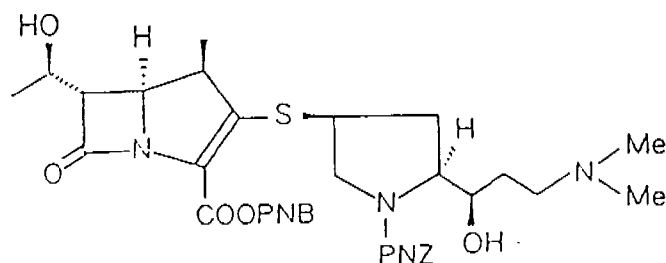
IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2970, 1760, 1585, 1390

NMR (D_2O , δ): 1,10 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,18 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,25 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,65 - 1,80 (1 H, m), 2,20 - 2,30 (1 H, m), 2,60 - 2,80 (1 H, m), 2,80 - 3,00 (1 H, m), 3,18 (1 H, dd, $J = 4,0$ ja 13,0 Hz), 3,25 - 3,60 (5 H, m), 3,85 - 4,00 (1 H, m), 4,15 - 4,25 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 299 nm ($\epsilon = 8840$).

Esimerkki 44

(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1R)-3-N,N-dimetyyliamino)-1-hydroksipropyli]pyrrolidin-4-yyli)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihappomonohydrokloridi



p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1R)-3-(N,N-dimetyyliamino)-1-hydroksipropyli]-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrrolidin-4-yyli)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylihappomonohydrokloridi

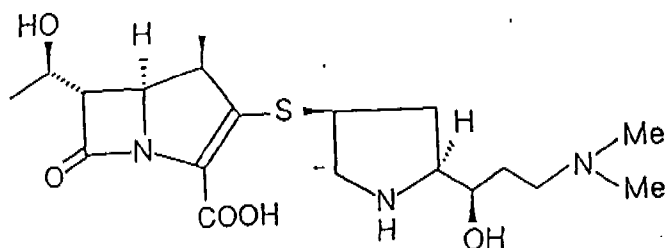
roksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylaatti (3,3 g, saanto = 96 %) saatiin vertailuesimerkissä 34 - 5 valmistetusta yhdisteestä (3,7 g, 5,7 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 3 - 1.

5 IR (KBr, cm^{-1}): 3370, 1770, 1702, 1590, 1455, 1345

NMR (CDCl_3 , δ): 1,10 - 1,40 (6 H, m), 1,50 - 2,40 (5 H, m), 2,55 (6 H, s), 2,80 - 3,70 (3 H, m), 3,80 - 4,10 (2 H, m), 4,25 (1 H, m), 5,10 - 5,50 (4 H, m), 6,90 - 7,70 (12 H, m), 8,10 - 8,30 (2 H, m)

10 2)

15



Otsikon mukainen yhdiste (154 mg, saanto = 27 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (1 g, 1,4 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 18 - 2.

20

IR (KBr, cm^{-1}): 1785, 1590, 1490, 1250, 1090

NMR (D_2O , δ): 1,34 (3 H, d, $J = 7,4$ Hz), 1,41 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,80 - 2,20 (3 H, m), 2,60 - 2,80 (1 H, m), 3,02 (6 H, s), 3,20 - 3,90 (8 H, m), 4,00 - 4,20 (2 H, m), 4,30 - 4,40 (2 H, m)

25

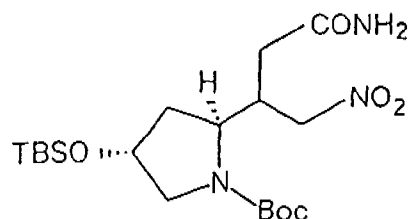
UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm ($\epsilon = 5340$)

Vertailuesimerkki 1

(2S,4S)-4-asetyyli-2-[2-karbamoyyli-N-(p-nitro-bentsyylioksidikarbonyyliaminometyyli)etyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiini

1)

30



35

Jäillä jäähdytetty liuos, joka sisälsi (2S,4R)-4-t-butyylidimetyyylisiloksi-N-t-butoksykarbonyyli-2-[(2-etoksykarbonyyli-1-nitrometyyli)etyyli]pyrrolidiinia (5 g, 11,99 mmol) metanolissa (100 ml), kyllästettiin ammoniakilla. Sen jälkeen kun pulloon oli laitettu tulppa, liuos jätettiin 1 viikoksi huoneenlämpötilaan. Sen jälkeen kun metanoli oli poistettu alipaineessa, jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia (150 ml). Orgaaninen kerros pestiin perä-

5 tysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (kloroformi/metanoli, 100:1), jolloin saatiin (2S,4R)-4-t-butyylidimetyyylisiloksi-N-t-butoksykarbonyyli-2-[(2-karbamoyyli-1-nitrometyyli)etyyli]pyrrolidiinia (3,44 g, saanto = 72,6 %).

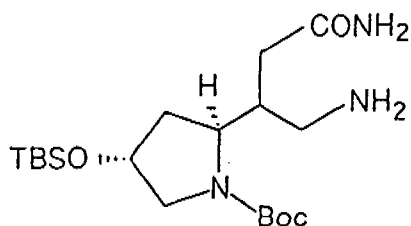
10 15

IR (KBr, cm^{-1}): 3300, 1750, 1700, 1560, 1380

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,48 (9 H, s), 1,60 - 1,90 (4 H, m), 1,95 - 2,50 (2 H, m), 3,10 (2 H, m), 3,50 (1 H, br), 4,10 - 4,60 (3 H, m), 5,50 - 6,00

20 (2 H, br)

2)

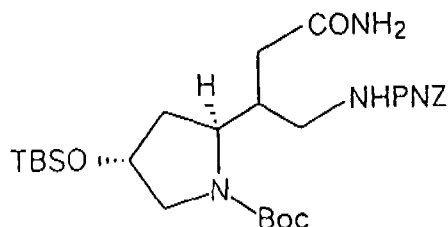


Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (3,1 g, 7,1 mmol) metanolissa (100 ml), lisättiin raneynikkeliä (W-2, 3,1 g) ja seosta sekoitettiin yön yli vetykaasukehän alla (3 bar). Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,4R)-2-(1-aminometyyli-2-karbamoyyli)etyyli-N-t-

30

butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)pyrrolidiniä puhdistamattomana öljynä (2,43 g, saanto = 81,6 %).

3)

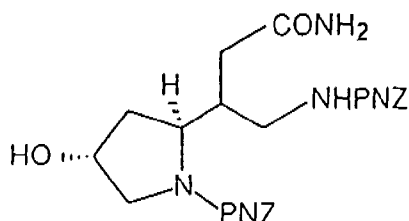


Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (2,42 g, 6,04 mmol) dioksaanin (30 ml) ja veden (30 ml) seoksessa, lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyylitio)pyrimidiiniä (2,11 g, 6,64 mmol) pitäen pH trietyyliamiinilla arvossa 8 ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaattia (150 ml) ja orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä, suolahapon 1 N vesiliuoksella, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti sili-kageelipylvässä (kloroformi/metanoli, 100:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[2-karbamoyyli-1-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliaminometyyli)etyyli]pyrrolidiniä (2,05 g, saanto = 63,3 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1700, 1520, 1390

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,48 (9 H, s), 1,60 - 1,90 (4 H, m), 2,90 - 3,80 (4 H, m), 3,30 - 4,40 (2 H, m), 5,20 (2 H, br), 5,50 (2 H, br), 5,80 (2 H, br), 7,50 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,20 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz)

4)



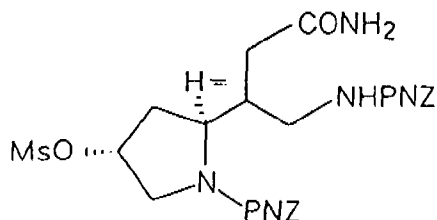
Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (2,1 g, 3,91 mmol) metanolissa (50 ml), lisättiin suolahapon 2,5 N metanoliliuosta (5,1 ml) ja liuosta sekoitettiin 3 h huoneenlämpötilassa. Liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin raakajauhetta, joka liuotettiin dioksaanin (50 ml) ja veden (50 ml) seokseen. Liuokseen lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyylitio)pyrimidiiniä (1,25 g, 4 mmol) pitäen pH trietyyliamiinilla arvossa 8 ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 6 h. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaattia (100 ml) ja orgaaninen kerros pestiin vedellä (50 ml). Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (kloroformi/metanoli, 20:1), jolloin saatiin (2S,4R)-2-[2-karbamoyyli-1-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliaminome-tyyli)etyyli]4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinia (1,53 g, saanto = 85,65 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1690, 1520, 1345, 1110, 860

NMR (CDCl_3 , δ): 1,70 - 2,80 (6 H, m), 3,20 - 3,60 (2 H, m), 3,80 (1 H, m), 4,00 - 4,50 (2 H, m), 5,20 (4 H, m), 6,10 (2 H, br), 7,50 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,20 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz)

5)

5



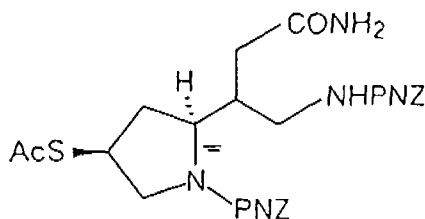
Jäällä jäähdytettyn liukseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (1,5 g, 2,77 mmol) tetrahydrofuraanissa (50 ml), lisättiin typpikaasukehän alla trietyyliamiinia (0,77 ml, 5,54 mmol) ja metaanisulfonyylikloridia (0,43 ml, 5,54 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Sen jälkeen kun reaktioseos oli väkevöity alipaineessa, lisättiin etyyliasetaattia (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten suolahapon 1 N vesiliuoksella, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Suodatuksen jälkeen suodos väkevöitiin, jolloin saatiin (2S,4R)-2-[2-karbamoyyli-1-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliaminometyyli)etyyli]-4-metaanisulfonyylioksi-4-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinia (1,72 g, saanto = 97,9 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1700, 1605, 1520, 1350, 1170, 905

NMR (CDCl_3 , δ): 1,90 - 2,60 (6 H, m), 3,10 (3 H, s), 3,30 - 3,70 (2 H, m), 3,90 - 4,40 (3 H, m), 5,30 (4 H, m), 6,10 (2 H, br), 7,50 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,20 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz)

6)

30



35

Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (1,7 g, 2,75 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (20 ml), lisättiin kaliumtioasetaatia (627 mg, 5,5 mmol) ja natriumjodidia (412 mg, 2,75 mmol) ja seosta sekoitettiin 4 h lämpötilassa 60 - 70 °C. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaatia (200 ml) ja orgaaninen kerros pestiin perätysten suolahapon 1 N vesiliuoksella, natriumveytykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikaageelipylväässä (kloroformi/metanoli, 80:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,04 g, saanto = 63,6 %).

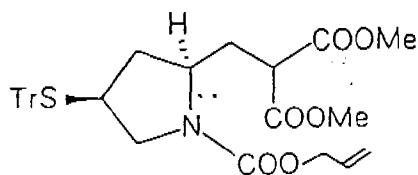
IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1700, 1605, 1520, 1400, 1345

NMR (CDCl_3 , δ): 1,80 - 2,30 (6 H, m), 2,30 (3 H, s), 3,20 - 3,60 (2 H, m), 3,70 - 4,50 (3 H, m), 5,20 (4 H, br), 6,30 (2 H, br), 7,50 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,15 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz)

Vertailuesimerkki 2

(2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2-allyylioksi-karbonyyliamino-2-karbamoyylietyyli)-4-(trifenyyli-metyylitio)pyrrolidiini

1)



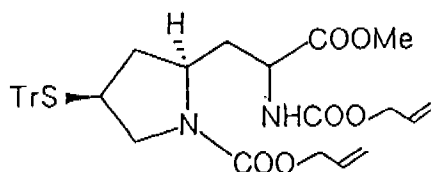
Jäällä jäähdytettynä suspensioon, joka sisälsi natriumhydridiä (60-%:inen öljysuspensio, 300 mg, 7,5 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (15 ml), lisättiin typpikaasukehän alla pisaroittain dimetyylimalonaattia (0,92 ml,

8,05 mmol) ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 min. Seokseen lisättiin liuos, joka sisälsi (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-jodimetyyli-4-trifenyyylimetyyli-tiopyrrolidiinia (2,85 g, 5 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (10 ml), ja seosta sekoitettiin 30 min jäällä samalla jäähdyttäen, 1 h huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen 6 h lämpötilassa 60 °C. Reaktioseos kaadettiin veden (30 ml) ja kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksen (30 ml) seokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla (1 x 100 ml, 2 x 50 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikaageelipylväässä (heksaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2S,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[2,2-bis(metoksikarbonyyli)etyyli]-4-(trifenyyylimetyylitio)pyrrolidiinia (2,59 g, saanto = 90 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2960, 1760, 1740, 1705, 1495, 1450, 1410, 1200, 750, 705

NMR (CDCl_3 , δ): 1,30 - 1,50 (1 H, m), 1,90 - 2,50 (3 H, m), 2,50 - 3,00 (3 H, m), 3,25 - 3,60 (2 H, m), 3,71 (3 H, s), 3,72 (3 H, s), 4,30 - 4,55 (2 H, m), 5,15 - 5,31 (2 H, m), 5,75 - 6,00 (1 H, m), 7,10 - 7,60 (15 H, m)

2)



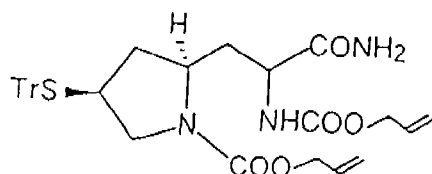
Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (1,15 g, 2,12 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin pisaroittain natriumhydroksidin 1 N vesiliuosta (2,2 ml, 2,2 mmol) ja liuosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 min ja sen jälkeen huo-

neenlämpötilassa 4 h. Liuotteen poiston jälkeen jäännökseen lisättiin vettä (20 ml) ja vesikerros pestiin eetterillä. Vesikerrokseen lisättiin suolahapon 1 N vesiliuosta (2,2 ml, 2,2 mmol) jäillä samalla jäähdyttäen, ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla (1 x 30 ml, 2 x 20 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta karboksyylihappoa. Liuokseen, joka sisälsi karboksyylihappoa bentseenissä (5 ml), lisättiin trietyyliamiinia (0,25 ml, 1,79 mmol) ja difenyylifosforiatsidia (0,39 ml, 1,81 mmol). Sen jälkeen seosta kun oli refluksoitu 1 h typpikaasukehän alla, siihen lisättiin allyylialkoholia (0,13 ml, 1,91 mmol) ja seosta refluksoitiin 2 h lisää. Sen jälkeen kun liuote oli poistettu alipaineessa, jäännökseen lisättiin etyyliasetaatia (150 ml) ja orgaaninen kerros pestiin perätysten kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella, vedellä, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen kun liuote oli poistettu alipaineessa, jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetaatii), jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2-allyylioksi-karbonyyliamino-2-metoksikarbonyylietyyli)-4-(trifenyyli-metyylitio)pyrrolidiinia (260 mg, saanto = 29 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 1750, 1700, 1530, 1445, 1410, 1200, 745, 700

NMR (CDCl_3 , δ): 1,35 - 1,70 (1 H, m), 1,70 - 2,00 (1 H, m), 2,00 - 2,45 (2 H, m), 2,50 - 3,10 (3 H, m), 3,10 - 3,50 (1 H, m), 3,70 (3 H, s), 3,72 (3 H, s), 4,30 - 4,65 (4 H, m), 4,10 - 4,30 (1 H, m), 5,10 - 5,40 (4 H, m), 5,70 - 6,10 (3 H, m), 7,15 - 7,60 (15 H, m)

3)



Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdis-
 tettä (230 mg, 0,374 mmol) metanolissa (2 ml), lisättiin
 10 lisättiin typpikaasukehän alla natriumhydroksidin 1 N ve-
 siliuosta (0,45 ml, 0,45 mmol) ja seosta sekoitettiin huo-
 neenlämpötilassa yön yli. Sen jälkeen kun liuote oli pois-
 tettu alipaineessa, jäännökseen lisättiin vettä (10 ml) ja
 vesikerros pestiin eetterillä. Vesikerrokseen lisättiin
 15 suolahapon 1 N vesiliuosta (0,45 ml, 0,45 mmol) se uutet-
 tiin etyyliasetaatilla (1 x 20 ml, 2 x 10 ml). Yhdistetty
 orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natrium-
 kloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettö-
 mällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipainees-
 20 sa, jolloin saatiin puhdistamatonta karboksyylihappoa.
 Liuokseen, joka sisälsi karboksyylihappoa tetrahydrofuraa-
 nissa (1,5 ml), lisättiin typpikaasukehän alla lämpötilas-
 sa -30 °C trietyyliamiinia (0,05 ml, 0,359 mmol) ja etyy-
 likloorikarbonaattia (0,035 ml, 0,366 mmol) ja seosta se-
 25 koitettiin samassa lämpötilassa 1 h. Seokseen lisättiin
 ammoniakin 28-%:ista vesiliuosta (0,4 ml) ja seosta sekoi-
 tettiin 1 h lämpötilassa -20 °C ja sen jälkeen 1 h huo-
 neenlämpötilassa. Sen jälkeen kun liuote oli poistettu
 alipaineessa, jäännökseen lisättiin vettä (5 ml) ja vesi-
 30 kerros uutettiin kloroformilla (3 x 10 ml). Yhdistetty or-
 gaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaa-
 tilla. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageeli-
 pylväessä (metanoli/kloroformi), jolloin saatiin otsikon
 mukaista yhdistettä (130 mg, 72 %).

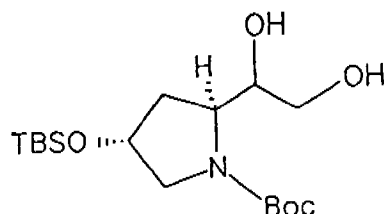
IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 3320, 1680, 1530, 1450, 1410, 1340, 1255, 1200, 745, 705

NMR (CDCl_3 , δ): 1,35 - 1,70 (1 H, m), 1,70 - 2,00 (1 H, m), 2,00 - 2,45 (2 H, m), 2,50 - 3,10 (3 H, m), 3,10 - 3,50 (1 H, m), 3,70 (3 H, s), 4,10 - 4,30 (1 H, m), 4,30 - 4,65 (4 H, m), 5,10 - 5,40 (4 H, m), 5,70 - 6,10 (3 H, m), 7,15 - 7,60 (15 H, m)

Vertailuesimerkki 3

(2S,4S)-4-asetyyliitio-N-allyylioksikarbonyyli-2-[1-asetamido-2-(allyylioksikarbonyyliamino)etyyli]-pyrrolidiini

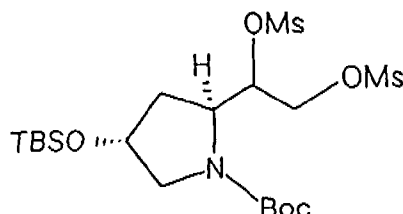
1)



Liuokseen, joka sisälsi (2S,4R)-N-butoksikarbonyyli-2-vinyyli-4-(t-butyylidimetyyllisiloksi)pyrrolidiinia (14,3 g, 47,5 mmol) ja N-metyylimorfoliini-N-oksidia (8,8 g, 75 mmol) asetonin (140 ml) ja veden (140 ml) seoksessa, lisättiin osmiumtetraoksidin 4-%:ista vesiliuosta (9,6 ml) ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa yön yli. Reaktioseoksen pH säädettiin suolahapon 6 N vesiliuoksella arvoon 2,0 ja se uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-2-(1,2-dihydroksietyyli)pyrrolidiinia (16,7 g, saanto 105 %).

NMR (CDCl₃, δ): 0,08 (6 H, s), 0,88 (9 H, s), 1,48 (9 H, s), 2,06 (2 H, m), 3,40 (2 H, m), 3,58 (3 H, m), 4,05 (1 H, m), 4,38 (1 H, m)

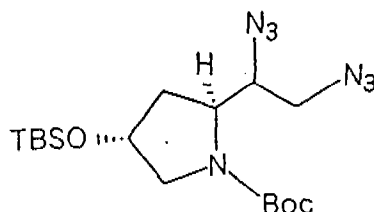
2)



Jäillä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi edellä saatua raakatuotetta (8,7 g, 26 mmol puhtaana aineena) dikloorimetaanissa (174 ml), lisättiin perätysten metaanisulfonyylikloridia (6,0 ml, 78 mmol) ja trietyyliamiinia (16,2 ml, 117 mmol) ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 h. Seos pestiin natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (600 ml etyyliasetaatti-heksaaniseosta, 1:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisloksi-2-(1,2-dimetaanisulfonyylioksietyyli)pyrrolidiiniä (9,5 g, saanto = 74 %).

NMR (CDCl₃, δ): 0,05 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,46 (9 H, s), 2,00 (2 H, m), 3,06 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,34 (2 H, m), 4,12 (1 H, m), 4,40 (3 H, m), 5,42 (1 H, m)

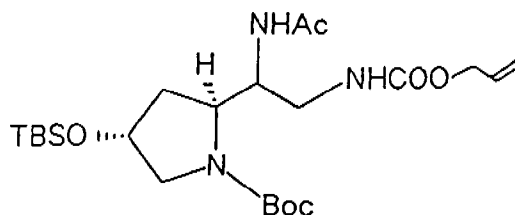
3)



Seosta, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (9,5 g, 19,3 mmol) ja natriumatsidia (8,72 g, 134 mmol) dimetyylisulfoksidissa (95 ml), sekoitettiin 1,5 h lämpötilassa 100 °C. Jäähdytyksen jälkeen reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä (100 ml) ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella (50 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (400 ml etyyliasetaatti-heksaaniseosta, 1:5), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisloksi-2-(1,2-diatsidoetyyli)pyrrolidiinia (4,54 g, saanto = 61 %).

NMR (CDCl₃, δ): 0,08 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,48 (9 H, s), 3,10 - 3,90 (5 H, m), 4,22 (1 H, m), 4,38 (1 H, m)

4)

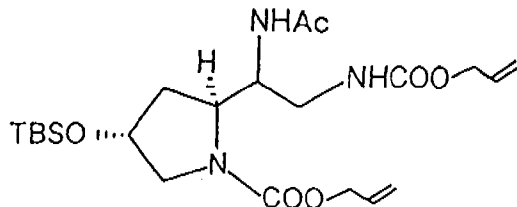


Liukokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (434 mg, 1,13 mmol) metanolissa (9 ml), lisättiin palladium-hiilikatalyyttiä (10 %, 90 mg) ja seosta sekoitettiin vetykaasukehän alla huoneenlämpötilassa 1 h. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin alipaineessa. Jäillä jäähdytettynä liukokseen, joka sisälsi tulokseksi saadun jäännöksen dikloorimetaanissa (20 ml), lisättiin 2-allyylioksikarbonyylitio-4,6-dimetyylipyrimiidiiniä (252 mg, 1,12 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 min. Seos laimennettiin dikloorimetaanilla (50 ml) ja orgaaninen kerros pestiin perätysten natriumhydroksidin 2 N vesiliuoksella (0,56 ml) ja vedellä

(10 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magne-
siumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäällä jäähdytettyyn liu-
okseen, joka sisälsi tulokseksi saadun jäännöksen dikloori-
rimetaanissa (20 ml), lisättiin asetyylikloridia (96 µl,
5 1,35 mmol) ja trietyyliamiinia (0,19 ml, 1,35 mmol) ja
seosta sekoitettiin 30 min. Seos pestiin natriumvetykarbo-
naatin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettö-
mällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin, jolloin
saatiin (2S,4R)-2-[1-asetamido-2-(allyylioksikarbonyyli-
10 amino)etyyli]-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyyli-
siloksi)pyrrolidiinia (210 mg, saanto = 41 %).

NMR (CDCl₃, δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,48 (9 H,
s), 1,70 - 2,20 (2 H, m), 1,96 (3 H, s), 3,18 - 3,40 (3 H,
m), 3,50 (1 H, m), 3,78 (1 H, m), 4,10 (1 H, m), 4,32
15 (1 H, m), 4,56 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 5,18 - 5,20 (2 H, m),
5,90 (1 H, m)

5)

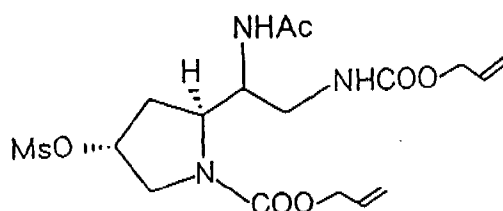


Edellä valmistettu yhdiste (250 mg, 0,55 mmol)
liuotettiin dikloorimetaanin ja trifluorietikkahapon seok-
seen (1:1, 5 ml) ja liuos jätettiin 10 minuutiksi huoneen-
lämpötilaan. Sen jälkeen kun liuote oli poistettu alipai-
neessa, jäällä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi jään-
nöksen dikloorimetaanissa (5 ml), lisättiin liuos, joka
sisälsi trietyyliamiinia (0,38 ml, 2,75 mmol) ja allyyli-
30 kloorikarbonaattia (0,17 ml, 1,65 mmol) dikloorimetaanissa
(0,8 ml), ja seosta sekoitettiin 30 min. Seos pestiin nat-
riumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivat-
35 tiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistet-

tiin, jolloin saatiin (2S,4R)-2-[1-asetamido-2-(allyylioksikarbonyyliamino)etyyli]-N-allyylioksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)pyrrolidiinia (326 mg).

NMR (CDCl₃, δ): 0,06 (6 H, s), 0,84 (9 H, s), 1,94 (3 H, s), 1,80 - 2,20 (2 H, m), 3,32 (2 H, m), 3,62 (1 H, m), 3,84 (1 H, m), 4,10 (2 H, m), 4,40 (1 H, m), 4,58 (4 H, m), 5,10 - 5,40 (4 H, m), 5,96 (2 H, m)

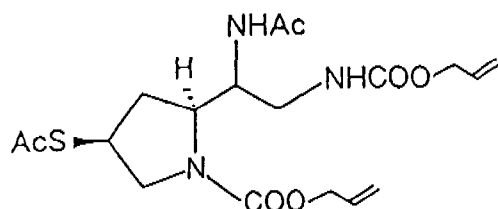
6)



Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (326 mg) tetrahydrofuraanissa (6,0 ml), lisättiin tetra-n-butyyliammoniumfluoridin 1 N tetrahydrofuraaniliuosta (0,82 ml, 0,82 mmol) ja seosta sekoitettiin 3 h huoneenlämpötilassa. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, ja orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotteen poiston jälkeen jäillä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi jäännöksen dikloorimeetaanissa (6,0 ml), lisättiin metaanisulfonyylikloridia (63 µl, 0,82 mmol) ja trietyyliamiinia (0,15 ml, 1,1 mmol) ja seosta sekoitettiin 15 min. Reaktioseos pestiin natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotteen poiston jälkeen tulokseksi saatu jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (40 ml liuoteseosta, joka sisälsi 5 % metanolia etyyliasetaatissa), jolloin saatiin (2S,4R)-2-[1-asetamido-2-(allyylioksikarbonyyliamino)etyyli]-N-allyylioksikarbonyyli-4-(metaanisulfonyylioksi)pyrrolidiinia (201 mg, saanto = 67 %).

NMR (CDCl₃, δ): 1,98 (3 H, s), 1,95 - 2,30 (2 H, m), 3,04 (3 H, s), 3,10 - 3,60 (3 H, m), 3,70 - 4,40 (4 H, m), 4,58 (2 H, m), 4,66 (2 H, m), 5,10 - 5,40 (5 H, m), 5,94 (2 H, m)

5 7)



10

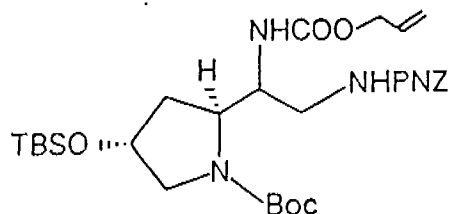
Seokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (200 mg, 0,46 mmol) ja kaliumtioasetaattia (159 mg, 1,39 mmol) dimetyyliformamidissa (4 ml), sekoitettiin 1 h lämpötilassa 70 °C. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaattilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Tulokseksi saatu jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (40 ml etyyliasetaatia), jolloin saatiin otiskon mukaista yhdistettä (100 mg, saanto = 52 %).

NMR (CDCl₃, δ): 1,70 - 2,10 (2 H, m), 1,96 (3 H, s), 2,36 (3 H, m), 3,12 (1 H, m), 3,38 (2 H, m), 3,82 (1 H, m), 4,00 - 4,30 (3 H, m), 4,62 (4 H, m), 5,20 - 5,50 (4 H, m), 5,80 - 6,10 (2 H, m)

Vertailuesimerkki 4

(2S,4S)-4-merkaptio-2-[1-metaanisulfonyyliamido-2-(4-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)etyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiini

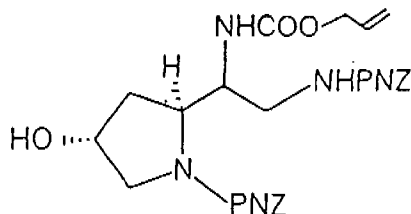
1)



35

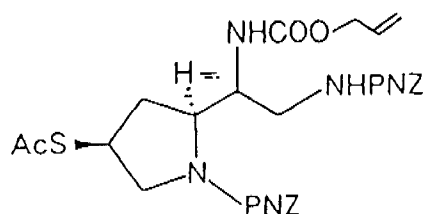
Liuokseen, joka sisälsi vertailuesimerkissä 3 - 3 valmistettua (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-2-(1,2-diatsidoetyyli)pyrrolidiinia (1,6 g, 3,89 mmol) metanolissa (32 ml), lisättiin palladium-hiilikatalyyttiä (10 %, 320 mg) ja seosta sekoitettiin vetykaasukehän alla huoneenlämpötilassa 1 h. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin alipaineessa. Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi tulokseksi saadun jäännöksen dikloorimetaanissa (32 ml), lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyylitio)pyrimidiiniä (1,1 g, 3,45 mmol) ja seosta sekoitettiin 1 h. Reaktioseos pestiin natriumhydroksidin 1 N vesiliuoksella (3,5 ml), kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi tulokseksi saadun jäännöksen dikloorimetaanissa (30 ml), lisättiin trietyyliamiinia (0,81 ml, 5,35 mmol) ja allyyliklooriformiaattia (0,49 ml, 4,27 mmol) ja seosta sekoitettiin 30 min. Reaktioseos pestiin natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin (2S,4R)-2-[1-allyylioksikarbonyyliamino-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli]-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyyllisiloksi)pyrrolidiinia (2,28 g, saanto = 94 %). NMR (CDCl₃, δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,50 (9 H, s), 2,00 (2 H, m), 3,00 - 4,00 (5 H, m), 4,18 (1 H, m), 4,38 (1 H, m), 4,60 (2 H, m), 5,10 - 5,50 (4 H, m), 6,00 (1 H, m), 7,56 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 8,28 (2 H, d, J = 8,0 Hz)

2)



Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (2,28 g, 3,66 mmol) dikloorimetanissa (10 ml), lisättiin trifluorietikkahappoa (10 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 min. Seos väkevöitiin, jolloin saatiin öljymäinen jäännös, joka liuotettiin dikloorimetaaniin (20 ml). Liuokseen lisättiin p-nitrobentsyylioksikarbonyylikloridia (1 g, 4,65 mmol) ja trietyyliamiinia (1,62 ml, 10,7 mmol) ja seosta sekoitettiin 30 min. Seos pestiin natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Liuokseen, joka sisälsi jäännöksen tetrahydrofuraanissa (40 ml), lisättiin 1 N tetra-n-butyylIAMMONIUMFLUORIDILIUOSTA (7,3 ml, 7,3 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 h. Reaktioseos pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (100 ml etyyliasetaatia), jolloin saatiin (2S,4R)-2-[1-allyylioksikarbonyyliamino-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli]-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinia (1,74 g, saanto = 81 %). NMR (CDCl₃, δ): 1,90 (2 H, m), 3,30 (2 H, m), 3,62 (2 H, m), 4,18 (2 H, m), 4,36 (1 H, m), 4,54 (2 H, m), 5,10 - 5,40 (6 H, m), 5,84 (1 H, m), 7,52 (4 H, m), 8,22 (4 H, m)

3)

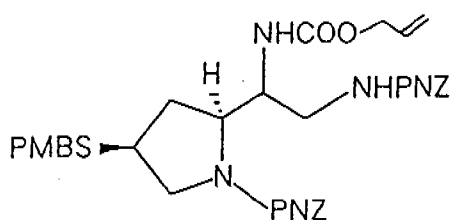


Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (1,74 g, 2,96 mmol) dikloorimetanissa (34 ml), lisättiin trietyyliamiinia (0,62 ml,

4,44 mmol) ja metaanisulfonyylikloridia (0,34 ml, 4,44 mmol) ja seosta sekoitettiin 30 min. Reaktioseos pestiin natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin jäännös (1,8 g). Liuokseen, joka sisälsi jäännöksen N,N-dimetyyliformamidissa (36 ml), lisättiin kaliumtiosetaattia (1,0 g, 8,77 mmol) ja seosta sekoitettiin 2 h lämpötilassa 70 °C. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Tulokseksi saatu jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (100 ml etyyliasetaatti-heksaaniseosta, 1:1), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyli-2-[1-allyylioksikarbonyyliamino-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinia (1,38 g, saanto = 72 %).

NMR (CDCl₃, δ): 1,80 (2 H, m), 2,38 (3 H, s), 2,60 (1 H, m), 3,12 (2 H, m), 3,28 (2 H, m), 3,82 (1 H, m), 4,10 (1 H, m), 4,56 (2 H, m), 5,10 - 5,40 (6 H, m), 5,90 (1 H, m), 7,54 (4 H, m), 8,24 (4 H, m)

4)

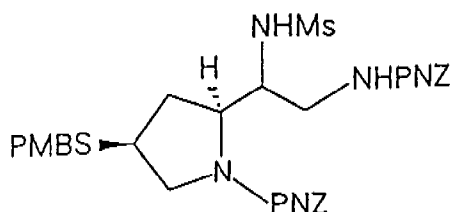


Jäällä jäähdytettävään liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (1,3 g, 2,01 mmol) metanolissa (26 ml), lisättiin 2 N natriumhydroksidia (1,2 ml, 2,4 mmol) ja seosta sekoitettiin 1 h. Reaktioseokseen lisättiin p-metoksibentsyylikloridia (0,55 ml, 4,0 mmol) ja natriumhydroksidin 2 N vesiliuosta (1,2 ml, 2,4 mmol) ja

seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h. Reaktioseos laimennettiin dikloorimetaanilla, pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Tulokseksi saatu jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (100 ml etyyliasetaatti-heksaaniseosta, 2:1), jolloin saatiin (2S,4S)-2-[1-allyylioksikarbonyyliamino-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli]-4-(4-metoksibentsyyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinia (1,10 g, saanto = 75 %).

NMR (CDCl_3 , δ): 1,76 (2 H, m), 2,48 (1 H, m), 3,00 (2 H, m), 3,32 (2 H, m), 3,80 (1 H, m), 3,80 - 4,20 (2 H, m), 4,56 (2 H, m), 5,00 - 5,40 (6 H, m), 5,90 (1 H, m), 6,84 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,24 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,52 (4 H, m), 8,24 (4 H, m)

5)

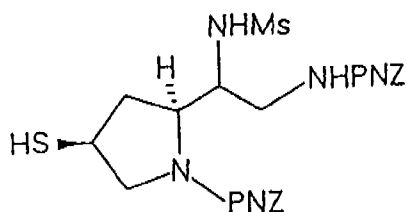


Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (1,1 g, 1,52 mmol) dikloorimetaanissa (22 ml), lisättiin vettä (0,22 ml), bis(trifenyylifosfiini)palladium-(II)kloridia (21 mg, 0,03 mmol) ja tributyyliitinahydridiä (0,9 ml, 3,34 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 h. Sen jälkeen kun liuote oli poistettu alipaineessa, jäillä jäähdytettynä liuokseen, joka sisälsi tulokseksi saadun jäännöksen dikloorimetaanissa (20 ml), lisättiin trietyyliamiinia (0,32 ml, 2,28 mmol) ja metaanisulfonyylikloridia (0,14 ml, 1,82 mmol) ja seosta sekoitettiin 1 h. Reaktioseos pestiin natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magne-

siumsulfaatilla ja väkevöitiin. Tulokseksi saatu jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (100 ml etyyliasetaatti-heksaaniseosta, 3:1), jolloin saatiin (2S,4S)-2-[1-metaanisulfonyyliamido-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli]-4-(p-metoksibentsyyliitio)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinia (720 mg, saanto = 66 %).

NMR (CDCl₃, δ): 1,90 (2 H, m), 2,50 (1 H, m), 2,86 (3 H, s), 2,90 - 3,40 (4 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,60 - 4,20 (2 H, m), 5,24 (4 H, m), 6,86 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,22 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,52 (4 H, m), 8,26 (4 H, m)

6)



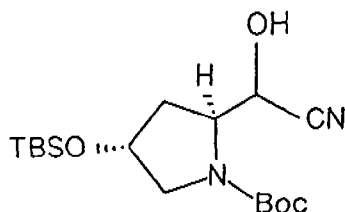
Edellä valmistetun yhdisteen (400 mg, 0,56 mmol), trifluorietikkahapon (4 ml) ja anisolin (90 µl, 0,84 mmol) seosta sekoitettiin palautusjäähdytysolosuhteissa 30 min. Jäähdytyksen jälkeen reaktioseos väkevöitiin. Tulokseksi saatu jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (30 ml etyyliasetaatti-heksaaniseosta, 3:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (253 mg, saanto = 76 %).

NMR (CDCl₃, δ): 1,80 (2 H, m), 2,70 (1 H, m), 2,90 (3 H, s), 3,10 - 3,50 (4 H, m), 3,76 (1 H, m), 4,10 (1 H, m), 5,24 (4 H, m), 7,56 (4 H, m), 8,24 (4 H, m)

Vertailuesimerkki 5

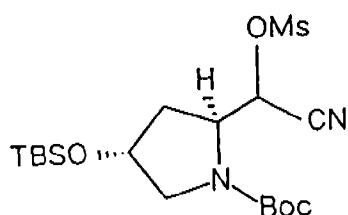
(2S,4S)-4-asetyyliitio-2-[1-syaani-1-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)metyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini

1)



Liukseen, joka sisälsi N,N-dimetyyliformamidia
 10 (2,54 ml, 35,8 mmol) ja dikloorimetaania (34,5 ml), lisät-
 tiin lämpötilassa -78 °C oksalylikloridia (1,53 ml,
 17,5 mmol) ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa
 15 min. Seokseen lisättiin 10 min:n aikana pisaroittain
 liuos, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-
 butyyli-2-(1-hydroksimetyyli)pyrrolidiiniä
 (3,92 g, 11,8 mmol) dikloorimetaanissa (34,5 ml). 30 min:n
 sekoituksen jälkeen seokseen lisättiin trietyyliamiinia
 (8,27 ml, 59,3 mmol) ja seoksen annettiin lämmetä huoneen-
 lämpötilaan. 15 min:n sekoituksen jälkeen reaktioseos pes-
 20 tiin vedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla
 ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin öljymäinen
 jäännös, joka liuotettiin bentseeniin (20 ml). Liukseen
 lisättiin trimetyylisilyylisyanidia (1,75 ml, 13,1 mmol)
 ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 12 h. Seokseen
 25 lisättiin metanolia (15 ml) ja sitä sekoitettiin edelleen.
 Liuote poistettiin alipaineessa. Tulokseksi saatu jäännös
 käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (hek-
 saani/etyyliasetatti, 5:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-
 butoksikarbonyyli-4-t-butyyli-2-(1-syaani-
 30 1-hydroksimetyyli)pyrrolidiiniä (3,8 g, saanto = 88,1 %).
 IR (KBr, cm⁻¹): 3400, 2900, 2260, 1700, 1670
 NMR (CDCl₃, δ): 0,10 (6 H, s), 0,90 (9 H, s), 1,50 & 1,54
 (yhteensä 9 H, kumpikin s), 1,85 (1 H, m), 2,18 (1 H, m),
 3,40 - 3,60 (2 H, m), 4,50 (2 H, m), 5,80 (1 H, m)

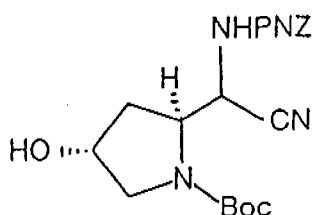
2)



Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (2,33 g, 6,37 mmol) tetrahydrofuraanissa (40 ml), lisättiin trietyyliamiinia (1,28 ml, 9,12 mmol) ja metaanisulfonyylikloridia (0,73 ml, 9,43 mmol) ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 h. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (40 ml), pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heksaani/etyyliasetaatti, 4:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-4-t-butyyliidimetyylisiloksi-2-[1-syaani-1-(metaanisulfonyylioksi)metyyli]pyrrolidiinia (2,1 g, saanto = 80,5 %).

NMR (CDCl₃, δ): 0,40 (6 H, s), 0,82 (9 H, s), 1,60 (9 H, s), 2,12 (2 H, m), 3,08 & 3,17 (yhteensä 3 H, kumpikin s), 3,40 (2 H, m), 4,40 (2 H, m), 5,95 (1 H, m)

3)



Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (819 mg, 2 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (16 ml), lisättiin natriumatsidia (390 mg, 6 mmol) ja seosta sekoitettiin 3 h lämpötilassa 50 °C. Reaktioseos laimennettiin

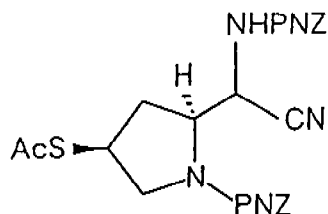
etyyliasetaatilla (40 ml), pestiin perätysten vedellä (2 x 30 ml) ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin jäännös, joka liuotettiin metanoliin (20 ml). Liuokseen lisättiin palladium-hiilikatalyyttiä (10 %, 300 mg) ja seosta sekoitettiin vetykaasukehän alla 1 h. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin alipaineessa. Liuokseen, joka sisälsi tulokseksi saadun jäännöksen kloroformissa (20 ml), lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksitio)pyrimidiiniä (640 mg, 2 mmol) ja seosta sekoitettiin 2 h. Reaktioseos pestiin perätysten natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heksaani/etyyliasetaatit, 1:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[1-syaani-1-(p-nitrobentsyylioksiamino)metyyli]pyrrolidiinia (520 g, saanto = 48,7 %). Edellä saatu yhdiste liuotettiin vetykloridilla kyllästettyyn metanoliin ja liuos jätettiin 5 h:ksi. Sen jälkeen kun liuote oli poistettu alipaineessa, jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (20 ml) ja seos esttiin perätysten natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin. Liuokseen, joka sisälsi tulokseksi saadun jäännöksen kloroformissa (10 ml), lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyylitio)pyrimidiiniä (319 mg, 1 mmol) ja seosta sekoitettiin 2 h. Reaktioseos käsiteltiin tuotteen eristämiseksi ja puhdistettiin edellä mainitulla tavalla, jolloin saatiin (2S,4R)-2-[1-syaani-1-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)metyyli]-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinia (260 g, saanto = 53,4 %). IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 2250, 1700

NMR (CDCl₃, δ): 2,20 (2 H, m), 3,56 - 3,84 (2 H, m), 4,40 (1 H, m), 4,60 (1 H, br s), 5,10 (1 H, m), 5,26 (2 H, s), 5,30 (2 H, s), 6,20 (1 H, m), 7,52 (4 H, d, J = 7,0 Hz), 8,12 (4 H, d, J = 7,0 Hz)

5

4)

10



15

Otsikon mukainen yhdiste (88,1 mg, saanto = 32,2 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä 260 mg, 0,52 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkeissä 1 - 5 ja 1 - 6.

20

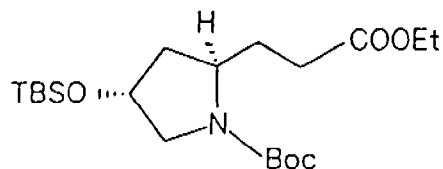
NMR (CDCl₃, δ): 2,10 (3 H, s), 2,20 (2 H, m), 3,40 - 3,70 (2 H, m), 4,20 (1 H, m), 4,60 (1 H, m), 5,10 (1 H, m), 5,30 (2 H, s), 5,35 (2 H, s), 6,20 (1 H, m), 7,50 (4 H, d, J = 7,0 Hz), 8,10 (4 H, d, J = 7,0 Hz)

Vertailuesimerkki 6

(2S,4S)-4-asetyyliitio-2-[2-metyyli-3-(p-nitrobent-syylioksidikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobent-syylioksidikarbonyyli)pyrrolidiini

25

1)



30

Liuokseen, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksidikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-2-[(E)-2-etoksidikarbonyylivinyyli]pyrrolidiinia (29 g, 50 mmol) etanolissa (500 ml), lisättiin palladium-hiilikatalyyttiä (10 %, 5 g)

35

ja seosta sekoitettiin vetykaasukehän alla huoneenlämpötilassa 1 h. Seokseen lisättiin lisää palladium-hiilikatalyyttiä (10 %, 2 g) ja seosta sekoitettiin 1,5 h samoissa olosuhteissa. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suod

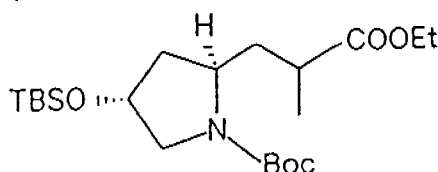
5 dos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-2-(2-etoksikarbonyylietyyli)pyrrolidiinia (15,62 g, saanto = 78 %).

10 IR (KBr, cm^{-1}): 2930, 1735, 1695, 1390, 1365, 1250, 1170, 1110, 835, 775

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,26 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,46 (9 H, s), 1,60 - 1,85 (2 H, m), 1,85 - 2,20 (2 H, m), 2,20 - 2,40 (2 H, m), 3,25 - 3,55 (2 H, m),

15 3,95 (1 H, m), 4,14 (2 H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,35 (1 H, m)

2)



Litiumdi-isopropyyliamidin 2,1 M tetrahydrofuraaniliuoksen (3 ml, 6,3 mmol) ja tetrahydrofuraanin (12 ml)

25 seokseen lisättiin lämpötilassa -78°C typpikaasukehän alla pisaroittain liuos, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (2,01 g, 5 mmol) tetrahydrofuraanissa (3 ml), ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 h. Seokseen lisättiin metyylijodidia (1 ml, 11,9 mmol), ja seosta sekoitettiin 10 min lämpötilassa -78°C ja sen jälkeen huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioseos kaadettiin veden (200 ml) ja kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksen (20 ml) seokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin perätysten natriumsulfiitin 10-%:isella vesiliuoksella, vedellä, kaliumvetysul-

30

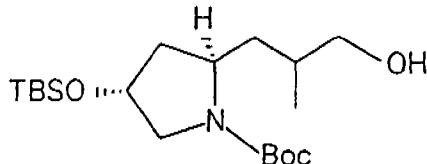
35

faatin 1 N vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kyl-
läisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla
kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jään-
nös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä
(heptaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-
butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-(2-etoksi-
karbonyyli-2-metyylietyyli)pyrrolidiinia (1,93 g, saanto =
93 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 2940, 1740, 1700, 1465, 1395, 1370, 1260,
1160, 1120, 840, 780

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,20 (3 H, t,
 $J = 7,0$ Hz), 1,27 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,46 (9 H, s),
1,50 - 1,80 (2 H, m), 1,80 - 2,10 (1 H, m), 2,10 - 2,30
(1 H, m), 2,30 - 2,60 (1 H, m), 3,20 - 3,55 (2 H, m),
3,80 - 4,00 (1 H, m), 4,14 (2 H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,25 -
4,40 (1 H, m)

3)



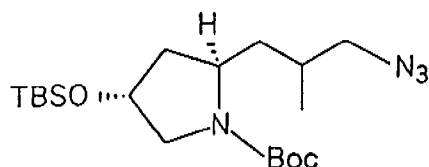
Jäillä jäähdytettävään suspensioon, joka sisälsi li-
tiumalumiinihydridiä (80 mg, 2,11 mmol) dietyylieetterissä
(8 ml), lisättiin typpikaasukehän alla liuos, joka sisälsi
edellä valmistettua yhdistettä (830 mg, 2,0 mmol) eette-
rissä (2 ml), ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa
1 h. Tulokseksi saatuun reaktioseokseen lisättiin perätys-
ten vettä (0,08 ml), natriumhydroksidin 20-%:ista vesi-
liuosta (0,06 ml) ja vettä (0,28 ml) jäillä samalla jääh-
dyttäen ja voimakkaasti sekoittaen. Hetken sekoituksen
jälkeen seokseen lisättiin dietyylieetteriä (20 ml). Syn-
tynyt sakka erotettiin suodattamalla ja pestiin dietyyli-
eetterillä (2 x 20 ml). Yhdistetty eetterikerros pestiin

perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-2-(3-hydroksi-2-metyyllipropyyli)pyrrolidiinia (750 mg, saanto kvantitatiivinen).

IR (KBr, cm^{-1}): 3460, 3420, 2930, 1695, 1675, 1400, 1365, 1255, 1165, 840, 775

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,87 (9 H, s), 0,96 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,45 (9 H, s), 1,55 - 2,30 (6 H, m), 3,20 - 3,80 (4 H, m), 3,90 - 4,10 (1 H, m), 4,25 - 4,45 (1 H, m)

4)



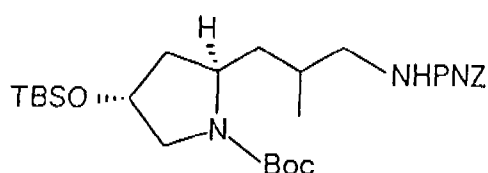
Jäillä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (700 mg, 1,87 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin typpikaasukehän alla trietyyliamiinia (0,4 ml, 2,87 mmol) ja metaanisulfonyylikloridia (0,22 ml, 2,84 mmol) ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 h. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetatilla (150 ml) ja orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä, kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella, vedellä, natriumkarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta mesyyliyhdistettä. Liuokseen, joka sisälsi edellä saatua puhdistamatonta mesyyliyhdistettä N,N-dimetyyliformamidissa (6 ml), lisättiin natriumatsidia (410 mg, 6,31 mmol) ja seosta sekoitettiin

typpikaasukehän alla 2 h lämpötilassa 70 °C. Reaktioseos kaadettiin veteen (200 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaattilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (heptaani/etyyliasetaatit), jolloin saatiin (2R,4R)-2-(3-atsido-2-metyylipropyli)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyyllisiloksi)pyrrolidiinia (610 mg, saanto = 82 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 2930, 2100, 1695, 1390, 1365, 1255, 1160, 840, 775

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,01 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,45 (9 H, s), 1,55 - 2,10 (5 H, m), 3,05 - 3,50 (4 H, m), 3,85 - 4,10 (1 H, m), 4,30 - 4,40 (1 H, m)

5)



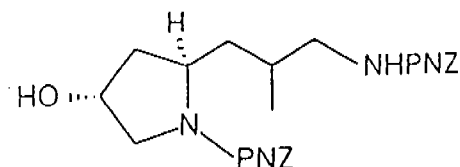
Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (600 mg, 1,51 mmol) metanolissa (15 ml), lisättiin palladium-hiilikatalyyttiä (10 %, 120 mg) ja seosta sekoitettiin vetykaasukehän alla huoneenlämpötilassa 1 h. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta amiiniyhdistettä. Liuokseen, joka sisälsi amiiniyhdistettä dioksaanissa (5 ml), lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksi-karbonyylitio)pyrimidiiniä (490 mg, 1,53 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 h. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (150 ml) ja pestiin perätysten kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella, vedellä ja nat-

riumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä mag-
nesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin
alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti sili-
kageelipylväässä (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saa-
tiin (2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyllisi-
loksi-2-[2-metyyli-3-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliami-
no)propyyli]pyrrolidiinia (750 mg, saanto = 90 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 2930, 1725, 1695, 1680, 1525, 1400, 1345, 1250

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 0,94 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,45 & 1,46 (yhteensä 9 H, kumpikin s), 1,50 - 2,10 (5 H, m), 3,00 - 4,50 (4 H, m), 3,80 - 4,10 (1 H, m), 4,33 (1 H, m), 5,22 (2 H, s), 5,50 - 6,30 (1 H, m), 7,53 (2 H, m)

6)



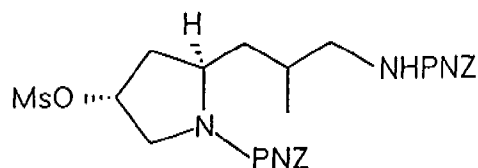
Liuosta, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistet-
tä (740 mg, 1,34 mmol) trifluorietikkahapossa (5 ml), se-
koitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Liuotteen poiston
jälkeen jäännös tislattiin useaan kertaan bentseenin kans-
sa, jolloin saatiin puhdistamatonta amiiniyhdistettä. Liu-
okseen, joka sisälsi amiiniyhdistettä dioksaanin (3 ml) ja
veden (1 ml) seoksessa, lisättiin natriumvetykarbonaattia
(1,13 g, 13,45 mmol) ja 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyyli-
oksikarbonyylitio)pyrimidiiniä (430 mg, 1,35 mmol) ja
seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktio-
seos laimennettiin etyyliasetaatilla (150 ml) ja pestiin
perätysten vedellä, kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella,
vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella.
Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuo-

te poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (dikloorimetaani/etyyliasettaatti), jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-2-[2-metyyli-3-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinia (640 mg, saanto = 92 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2940, 1700, 1605, 1520, 1430, 1400, 1345, 1240, 1105, 850, 735

NMR (CDCl_3 , δ): 0,96 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,00 - 1,40 (1 H, m), 1,50 - 2,30 (5 H, m), 2,80 - 3,80 (4 H, m), 3,95 - 4,20 (1 H, m), 4,30 - 4,50 (1 H, m), 4,70 - 5,70 (1 H, m), 5,21 & 5,24 (yhteensä 4 H, kumpikin s), 7,52 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,22 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz)

7)

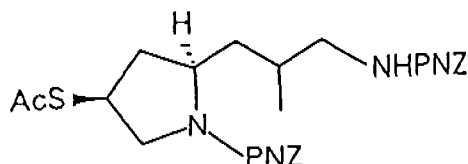


Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (630 mg, 1,22 mmol) tetrahydrofuraanissa (5 ml), lisättiin typpikaasukehän alla pisaroittain trietyyliamiinia (0,26 ml, 1,87 mmol) ja sitten metaanisulfonyylikloridia (0,14 ml, 1,81 mmol) ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 min. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (150 ml) ja orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä, kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella, vedellä, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (dikloorimetaani/etyyliasettaatti), jolloin saatiin (2R,4R)-4-metaanisulfonyylioksi-2-[2-metyyli-3-(p-nitrobentsyylioksikar-

bonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)-pyrrolidiinia (710 mg, saanto = 98 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2930, 1720, 1700, 1690, 1600, 1520, 1340, 1240, 1165, 1105, 900, 735

5 NMR (CDCl_3 , δ): 0,97 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,10 - 1,15 (1 H, m), 1,50 - 2,10 (5 H, m), 2,40 - 2,60 (1 H, m), 2,90 - 3,40 (1 H, m), 3,05 (3 H, s), 3,50 - 3,70 (1 H, m), 3,90 - 4,20 (2 H, m), 4,80 - 5,50 (1 H, m), 5,22 & 5,25 (yhteensä 4 H, kumpikin s), 7,53 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz),
10 8,24 (4 H, m)
8)



20 Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (700 mg, 1,18 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (6 ml), lisättiin kaliumtioasetaattia (270 mg, 2,36 mmol) ja natriumjodidia (270 mg, 1,80 mmol) ja seosta sekoitettiin lämpötilassa 70 °C typpikaasukehän alla 4 h. Reaktioseos kaadettiin veteen (300 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (1 x 100 ml, 2 x 50 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin perätysten natriumsulfiitin 10-%:isellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (heptaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (620 mg, saanto = 92 %).

30 IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1700, 1605, 1520, 1400, 1345, 1240, 1110, 1010, 855, 740

35 NMR (CDCl_3 , δ): 0,95 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,20 - 1,40 (1 H, m), 1,40 - 1,80 (3 H, m), 2,35 & 2,35 (yhteensä 3 H,

kumpikin s), 2,40 - 2,70 (1 H, m), 3,00 - 3,35 (3 H, m), 3,80 - 4,20 (3 H, m), 5,21 & 5,23 (yhteensä 4 H, kumpikin s), 5,25 - 5,60 (1 H, m), 7,52 (4 H, d, J = 8,0 Hz), 8,23 (4 H, m)

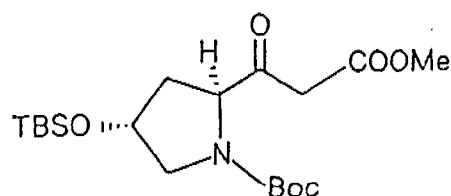
5

Vertailuesimerkki 7

(2S,4S)-4-asetyyliitio-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-2-[3-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)-1-hydroksipropyli]pyrrolidiinin diastereomeerit A ja B

10

1)



15

20

Liuokseen, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyyllisiloksi)proliinin metyyliesteriä (9,06 g, 25,2 mmol) metanolissa (75 ml), lisättiin natriumhydroksidin 1 N vesiliuosta (27 ml, 27 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 5 h. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja jäännös liuotettiin veteen (50 ml). Tulokseksi saatu liuos pestiin dietyylieetterillä (50 ml), lisättiin suolahapon 1 N vesiliuosta (27 ml, 27 mmol) ja seos uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta karboksyylihappoa. Liuokseen, joka sisälsi edellä saatua karboksyylihappoa tetrahydrofuraanissa (25 ml), lisättiin hitaasti karbodiimidatsolia (4,08 g, 25,2 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h. Liuokseen, joka sisälsi malonihaapon monometyyliesteriä (13,84 g, 126 mmol) tetrahydrofuraanissa (125 ml), lisättiin magnesiumkloridia (7,19 g,

25

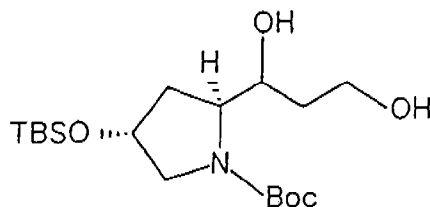
30

35

75,5 mmol) ja trietyyliamiinia (19,3 ml, 75,5 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h. Tulokseksi saatuun seokseen lisättiin edellä valmistettu imidatsolidiliuos ja seosta sekoitettiin yön yli. Reaktioseokseen lisättiin sitruunahapon 10-%:ista vesiliuosta (150 ml) ja se uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 150 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (heptaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-(2-karboksimetyyli-1-oksoetyyli)pyrrolidiinia (6,0 g, saanto = 59 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2950, 1750, 1700, 1690, 1390, 1250
 NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,38 & 1,40 (yhteensä 9 H), 1,80 - 2,20 (2 H, m), 3,35 - 3,65 (4 H, m), 3,73 & 3,75 (yhteensä 3 H), 4,33 - 4,57 (2 H, m)

2)



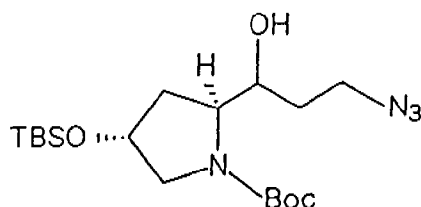
Suspensioon, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (4,02 g, 10 mmol) ja natriumboorihydridiä (0,95 g, 25,0 mmol) tetrahydrofuraanissa, lisättiin palautusjäähdytysolosuhteissa pisaroittain metanolia (8 ml) 30 minuutin aikana. Huoneenlämpötilaan jäähdytyksen jälkeen reaktioseokseen lisättiin perätysten vettä (5 ml) ja sitruunahapon 10-%:ista vesiliuosta (20 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesi-

liuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[(1R,S)-1,3-dihydroksipropyyli]pyrrolidiinia (3,75 g, saanto kvantitatiivinen).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2930, 1670, 1400

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,43 (9 H, s), 1,25 - 1,65 (2 H, m), 1,65 - 2,00 (2 H, m), 3,25 (1 H, dd, $J = 2,0$ ja $6,0$ Hz), 3,51 (1 H, m), 3,86 (2 H, t, $J = 3,0$ Hz), 3,93 - 4,22 (2 H, m), 4,32 (1 H, m)

3)



Jäällä jäädytettyyn liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (1,05 g, 2,8 mmol) pyridiinissä (5,6 ml), lisättiin p-tolueenisulfonyylikloridia (640 mg, 3,36 mmol) ja seosta sekoitettiin lämpötilassa $0 - 5^\circ\text{C}$ yön yli. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaattia (6 ml) ja natriumvetykarbonaatin kylläistä vesiliuosta (6 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 15 min. Seos kaadettiin natriumvetykarbonaatin kylläiseen vesiliuokseen (30 ml) ja uutettiin kloroformilla (3 x 20 ml). Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta monotosylaattia. Liuokseen, joka sisälsi edellä saatua monotosylaattia N,N-dimetyyliformamidissa (2,8 ml), lisättiin natriumatsidia (546 mg, 8,4 mmol) ja seosta sekoitettiin 2 h lämpötilassa 70°C . Reaktioseos kaadettiin veteen (50 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 25 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaa-

tilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2S,4R)-2-(3-atsido-1-hydroksipropyyli)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyyllisiloksi)pyrrolidiinin diastereomeeria A (310 mg, saanto = 28 %, polaarinen isomeeri) ja diastereomeeria B (280 mg, saanto = 25 %, vähemmän polaarinen isomeeri).

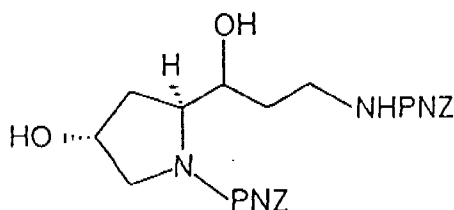
Diastereomeeri A:

IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 2950, 2100, 1690, 1670, 1400, 1250
NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,84 & 0,86 (yhteensä 9 H), 1,47 (9 H, s), 1,40 - 2,05 (4 H, m), 3,23 (1 H, dd, $J = 2,0$ ja 6,0 Hz), 3,35 - 3,65 (4 H, m), 3,85 (1 H, m), 4,29 (1 H, m)

Diastereomeeri B:

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2930, 2100, 1700, 1660, 1400, 1250
NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,43 (9 H, s), 1,40 - 2,05 (4 H, m), 3,25 (1 H, dd, $J = 2,0$ ja 6,0 Hz), 3,44 - 3,72 (4 H, m), 4,00 (1 H, m), 4,27 (1 H, m)

4)



Liuokseen, joka sisälsi edellä saatua diastereomeeria A (448 mg, 1,12 mmol) metanolissa (11 ml), lisättiin palladium-hiilikatalyyttiä (10 %, 45 mg) ja seosta sekoitettiin vetykaasukehän alla (1 bar) huoneenlämpötilassa 1 h. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja liuote poistettiin alipaineessa. Liuokseen, joka sisälsi jäännöksen metanolissa (8 ml), lisättiin suolahapon 3 M dioksaani-liuosta (16 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa

yön yli. Liuote poistettiin alipaineessa ja jäännökseen lisättiin metanolia (11 ml) ja trietyyliamiinia (1,56 ml, 11,2 mmol). Seokseen lisättiin liuos, joka sisälsi 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyylitio)pyrimidiiniä (715 mg, 2,24 mmol) dikloorimetaanissa (4 ml), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 5 h. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (50 ml) ja pestiin perätysten suolahapon 1 N vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-2-[1-hydroksi-3-(N-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeria A (484 mg, saanto = 83 %).

(2S,4R)-4-hydroksi-2-[1-hydroksi-3-(N-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri B (363 mg, saanto = 63 %) saatiin edellä saadusta diastereomeerista B (484 mg, 1,12 mmol) samalla tavalla.

Diastereomeeri A:

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1700, 1620, 1520, 1340

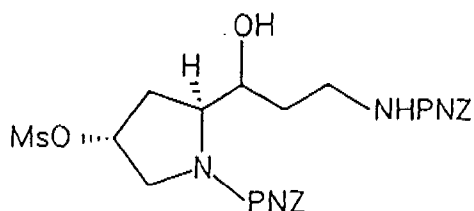
NMR (CDCl_3 , δ): 1,29 - 2,05 (4 H, m), 3,31 (1 H, m), 3,37 - 3,62 (2 H, m), 3,70 (1 H, m), 4,00 - 4,22 (2 H, m), 4,49 (1 H, m), 5,10 - 5,35 (4 H, m), 7,48 (2 H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,53 (2 H, d, $J = 7,0$ Hz), 8,22 (2 H, d, $J = 7,0$ Hz)

Diastereomeeri B:

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1700, 1600, 1520, 1350

NMR (CDCl_3 , δ): 1,40 - 2,15 (4 H, m), 3,15 - 3,41 (3 H, m), 3,41 - 3,85 (2 H, m), 4,12 (1 H, m), 4,25 (1 H, m), 5,08 - 5,29 (4 H, m), 7,29 (2 H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,30 (2 H, d, $J = 7,0$ Hz), 8,22 (2 H, d, $J = 7,0$ Hz), 8,23 (2 H, d, $J = 7,0$ Hz)

5)



Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi edellä
 saatua diastereomeeria A (478 mg, 0,922 mmol) dikloorime-
 10 taanin (9 ml) ja N,N-dimetyyliformamidin (1 ml) seoksessa,
 lisättiin typpikaasukehän alla pisaroittain trietyyliamii-
 nia (0,17 ml, 1,2 mmol) ja sitten metaanisulfonyyliklori-
 dia (0,08 ml, 1,01 mmol) ja seosta sekoitettiin 30 min
 jäällä samalla jäähdyttäen. Reaktioseos laimennettiin di-
 15 kloorimetaanilla (30 ml) ja pestiin perätysten sitruunaha-
 pon 10-%:isellä vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin
 kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaa-
 tilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa.
 Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä
 20 (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2S,4R)-2-[1-
 hydroksi-3-(N-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)propyy-
 li]-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbo-
 nyyli)pyrrolidiinin diastereomeeria A (550 mg, saanto
 kvantitatiivinen).

25 (2S,4R)-2-[1-hydroksi-3-(N-p-nitrobentsyylioksidikar-
 bonyyliamino)propyyli]-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-nitro-
 bentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri B
 (317 mg, saanto = 78 %) saatiin edellä saadusta diastereo-
 meerista B (355 mg, 0,685 mmol) samalla tavalla.

30 **Diastereomeeri A:**

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1700, 1600, 1520, 1350, 1170
 NMR (CDCl_3 , δ): 1,30 - 1,70 (2 H, m), 2,17 - 2,46 (2 H, m),
 3,05 (3 H, s), 3,15 - 3,79 (4 H, m), 3,93 - 4,25 (3 H, m),
 5,09 - 5,37 (4 H, m), 7,48 (2 H, d, $J = 6,0 \text{ Hz}$), 7,53

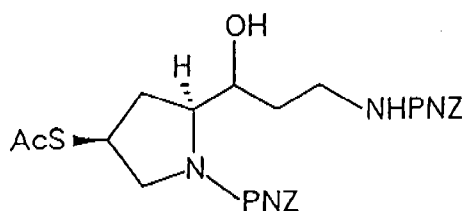
(2 H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,82 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,83 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz)

Diastereomeeri B:

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2940, 1700, 1620, 1520, 1350, 1170

5 NMR (CDCl_3 , δ): 1,44 - 1,79 (2 H, m), 2,08 (1 H, m), 2,39 (1 H, m), 3,04 (3 H, s), 3,15 - 3,77 (5 H, m), 4,02 - 4,24 (2 H, m), 5,10 - 5,36 (4 H, m), 7,34 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,35 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,23 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,24 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz)

10 6)



15

20 Liuokseen, joka sisälsi edellä saatua diastereomeeria A (550 mg, 0,922 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (9,2 ml), lisättiin kaliumtioasetaattia (210 mg, 1,84 mmol) ja natriumjodidia (167 mg, 1,11 mmol) ja seosta sekoitettiin lämpötilassa 70 °C typpikaasukehän alla 4 h. Reaktioseos kaadettiin veteen (75 ml) ja uutettiin etyyli-
 25 asetaatilla (3 x 25 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (heptaani/etyyli-
 30 asetaatti), jolloin saatiin otsikon mukaisen yhdisteen diastereomeeria A (357 mg, saanto = 67 %).

Otsikon mukaisen yhdisteen diastereomeeri B (316 mg, saanto = 85 %) saatiin edellä saadusta diastereomeerista B (259 mg, 0,53 mmol) samalla tavalla.

Diastereomeeri A:IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1700, 1600, 1520, 1340

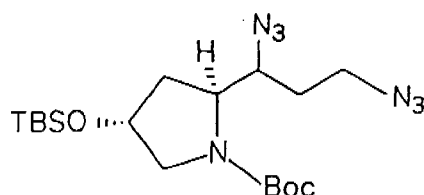
NMR (CDCl_3 , δ): 1,32 - 2,10 (4 H, m), 2,34 (3 H, s), 3,06 - 3,58 (3 H, m), 3,66 - 4,28 (4 H, m), 5,06 - 5,31 (4 H, m),
 7,49 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,53 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,19
 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,20 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz)

Diastereomeeri B:IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1700, 1610, 1520, 1340

NMR (CDCl_3 , δ): 1,42 - 1,86 (4 H, m), 2,36 (3 H, s), 3,16
 (1 H, m), 3,32 (1 H, m), 3,48 (1 H, m), 3,68 - 3,88 (2 H, m), 4,00 (1 H, m), 4,22 (1 H, m), 5,10 - 5,30 (4 H, m),
 7,53 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,54 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,23
 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,24 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz)

Vertailuesimerkki 8

(2S,4S)-4-asetyylitio-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbo-
 nyyli)-2-(1,3-diatsidopropyyli)pyrrolidiini
 1)

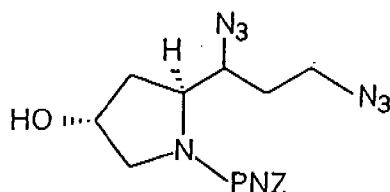


(2S,4R)-N-t-butoksidikarbonyyli-4-t-butyylidimetyy-
 lisiloksi-2-(1,3-diatsidopropyyli)pyrrolidiini (1,01 g,
 saanto = 22 %) saatiin vertailuesimerkissä 7 - 2 valmiste-
 tusta (2S,4R)-N-t-butoksidikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyli-
 siloksi-2-[(1R,S)-1,3-dihydroksipropyyli]pyrrolidiinista
 (3,98 g, 10,6 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimer-
 keissä 3 - 2 ja 3 - 3.

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2950, 2100, 1690, 1500, 1400, 1360

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,87 (9 H, s), 1,48 (9 H, s),
 1,32 - 2,10 (4 H, m), 3,18 - 3,71 (4 H, m), 3,82 (1 H, m),
 4,16 - 4,28 (2 H, m)

2)

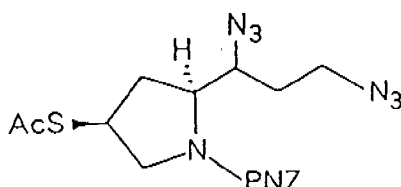


(2S,4R)-4-hydroksi-2-(1,3-diatsidopropyyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini (946 mg, saanto kvantitatiivinen) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (1,01 g, 2,37 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 1 - 4.

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2950, 2100, 1700, 1610, 1520, 1430, 1400, 1350

NMR (CDCl_3 , δ): 1,32 - 1,86 (2 H, m), 1,86 - 2,24 (2 H, m), 3,28 - 3,64 (3 H, m), 3,70 - 3,94 (2 H, m), 4,19 (1 H, m), 4,42 (1 H, m), 5,28 (2 H, m), 7,51 (2 H, m), 8,24 (2 H, m)

3)



Otsikon mukainen yhdiste (560 mg, saanto = 53 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (946 mg, 2,42 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkeissä 7 - 5 ja 7 - 6.

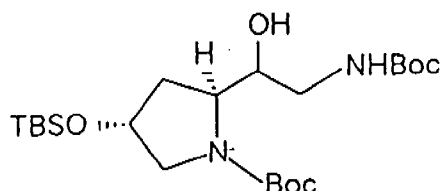
IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 2100, 1700, 1600, 1520, 1400, 1340

NMR (CDCl_3 , δ): 1,36 - 2,06 (4 H, m), 2,38 (3 H, s), 3,16 (1 H, m), 3,32 - 3,66 (2 H, m), 3,72 - 4,12 (2 H, m), 4,12 - 4,52 (2 H, m), 5,28 (2 H, m), 7,56 (2 H, m), 8,24 (2 H, m)

Vertailuesimerkki 9

(2S,4S)-4-asetyyliitio-N-allyylioksidikarbonyyli-2-(2-allyylioksidikarbonyyliamino-1-hydroksietyyli)-pyrrolidiinin diastereomeerit A ja B

1)



Jäillä jäähdytettyyn suspensioon, joka sisälsi litiumalumiinihydridiä (226 mg, 5,95 mmol) vedettömässä eetterissä (12 ml), lisättiin typpikaasukehän alla pisaroittain liuos, joka sisälsi vertailuesimerkissä 5 - 1 valmistettua (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyli-siloksi-2-(1-syaani-1-hydroksimetyyli)pyrrolidiinia (2,12 mg, 5,95 mmol) dietyylieetterissä (4 ml), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 h. Seokseen lisättiin perätysten vettä (0,24 ml), natriumhydroksidin 20-%:ista vesiliuosta (0,18 ml) ja vettä (0,84 ml) jäillä samalla jäähdyttäen ja voimakkaasti sekoittaen. Hetken sekoituksen jälkeen seos laimennettiin dietyylieetterillä. Liukenematon aine erotettiin suodattamalla ja pestiin dietylieetterillä. Yhdistetty eetterikerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta amiiniyhdistettä. Liuokseen, joka sisälsi edellä saatua amiiniyhdistettä etyyliasetaatissa (4 ml), lisättiin liuos, joka sisälsi di-t-butyylidikarbonaattia (1,24 g, 5,69 mmol) etyyliasetaatissa (2 ml), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 vuorokautta. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (50 ml) ja pestiin perätysten sitruunahapon 10-%:isella vesiliuoksella, vedellä ja

natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti sili-
 kageelipylväässä (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saa-
 tiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisi-
 loksi-2-(2-butoksikarbonyyliamino-1-hydroksietyyli)pyrro-
 lidiinin diastereomeeria A (745 mg, saanto = 27 %, polaa-
 rinen diastereomeeri) ja diastereomeeria B (743 mg, saan-
 to = 27 %, vähemmän polaarinen isomeeri).

Diastereomeeri A:

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1690, 1500, 1400, 1360

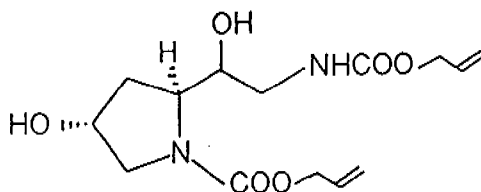
NMR (CDCl_3 , δ): 0,05 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,42 (9 H, s), 1,44 (9 H, s), 1,80 - 2,08 (2 H, m), 2,90 (1 H, m), 3,16 - 3,72 (4 H, m), 4,16 (1 H, m), 4,30 (1 H, m)

Diastereomeeri B:

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1690, 1500, 1400, 1360

NMR (CDCl_3 , δ): 0,04 (6 H, s), 0,85 (9 H, s), 1,44 (9 H, s), 1,47 (9 H, s), 1,65 (1 H, m), 2,05 (1 H, m), 3,14 - 3,32 (2 H, m), 3,48 - 3,65 (2 H, m), 4,03 (1 H, m), 4,27 (1 H, m), 5,21 (1 H, m)

2)



Liuokseen, joka sisälsi edellä saatua diastereomee-
 ria A (543 mg, 1,18 mmol) metanolissa (5 ml), lisättiin
 suolahapon 3 N dioksaaniliuosta ja seosta sekoitettiin
 huoneenlämpötilassa yön yli. Liuote poistettiin alipai-
 neessa ja jäännös liuotettiin metanoliin (10 ml). Tulok-
 seksi saatuun liuokseen trietyyliamiinia (0,82 ml,
 5,9 mmol) ja allyylikloorikarbonaattia (0,31 ml, 3,0 mmol)
 jäillä samalla jäähdyttäen, ja seosta sekoitettiin samassa

lämpötilassa 30 min. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml) ja pestiin perätysten 1 N suolahapolla, vvedellä natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote

5 poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2S,4R)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2-allyylioksikarbonyyliamino-1-hydroksietyyli)-4-hydroksipyrrolidiinin diastereomeeria A (298 mg, saanto = 80 %).

10 (2S,4R)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2-allyylioksikarbonyyliamino-1-hydroksietyyli)-4-hydroksipyrrolidiinin diastereomeeri B (280 mg, saanto = 76 %) saatiin edellä valmistetusta diastereomeerista B (543 mg, 1,18 mmol) samalla tavalla.

15 **Diastereomeeri A:**

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2940, 1680, 1530, 1430, 1410

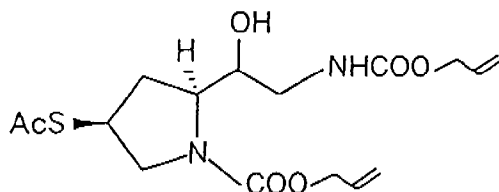
NMR (CDCl_3 , δ): 1,68 - 2,32 (2 H, m), 3,02 (1 H, m), 3,18 - 3,94 (4 H, m), 4,18 (1 H, m), 4,44 (1 H, m), 4,50 - 4,68 (4 H, m), 5,16 - 5,41 (4 H, m), 5,70 - 6,07 (2 H, m)

20 **Diastereomeeri B:**

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2940, 1690, 1520, 1410

NMR (CDCl_3 , δ): 1,94 (1 H, m), 2,11 (1 H, m), 3,08 - 3,36 (1 H, m), 3,56 - 3,82 (2 H, m), 4,14 (1 H, m), 4,44 (1 H, m), 4,52 - 4,66 (4 H, m), 5,18 - 5,44 (4 H, m), 5,80 - 6,08 (2 H, m)

3)



Otsikon mukaisen yhdisteen diastereomeeri A (165 mg, saanto = 47 %) saatiin edellä valmistetusta dia-

stereomeerista A (298 mg, 0,949 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkeissä 7-5 ja 7-6.

Otsikon mukaisen yhdisteen diastereomeeri B (183 mg, saanto = 55 %) saatiin edellä valmistetusta diastereomeerista B (280 mg, 0,892 mmol) samalla tavalla.

Diastereomeeri A:

IR (KBr, cm^{-1}): 3320, 2920, 1690, 1540, 1410

NMR (CDCl_3 , δ): 2,00 (1 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,45 (1 H, m), 2,84 - 3,20 (2 H, m), 3,50 (1 H, m), 3,68 - 4,38 (4 H, m), 4,50 - 4,66 (4 H, m), 5,18 - 5,41 (4 H, m), 5,72 - 6,12 (2 H, m)

Diastereomeeri B:

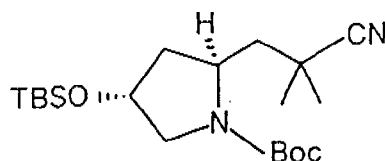
IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2940, 1690, 1520, 1410

NMR (CDCl_3 , δ): 1,74 (1 H, m), 2,37 (3 H, s), 3,11 (1 H, m), 3,27 (2 H, m), 3,47 - 3,87 (2 H, m), 4,03 (1 H, m), 4,20 (1 H, m), 4,45 - 4,71 (4 H, m), 5,11 - 5,42 (4 H, m), 5,81 - 6,08 (2 H, m)

Vertailuesimerkki 10

(2R,4S)-4-asetyyliitio-2-[2,2-dimetyyli-3-(p-nitro-bentsyylioksikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitro-bentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini

1)



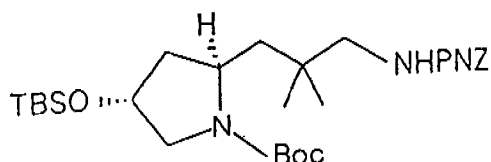
Litiumdi-isopropyylimidin 2,1 M tetrahydrofuraaniliuokseen (3,1 ml, 6,51 mmol) lisättiin typpikaasukehän alla pisaroittain liuos, joka sisälsi isobutyronitriiliä (420 mg, 6,08 mmol) tetrahydrofuraanissa (2 ml), ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 h. Reaktioseokseen lisättiin pisaroittain liuos, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-(jodime-

tyyli)pyrrolidiinia (2,1 g, 5,01 mmol) tetrahydrofuraanis-
sa (3 ml), ja seosta sekoitettiin 30 min lämpötilassa
-78 °C ja sen jälkeen huoneenlämpötilassa yön yli. Reak-
tioseos laimennettiin vedellä (100 ml) ja kaliumvetysul-
faatin 1 N vesiliuoksella (20 ml) ja uutettiin etyyliase-
taatilla (3 x 50 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin
perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesi-
liuoksella. Vedettömällä natriumsulfaattilla kuivauksen
jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsitel-
tiin kromatografisesti silikageelipylvässä (heptaa-
ni/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2R,4R)-N-t-butoksi-
karbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-(2-syaani-2,2-
dimetyylietyyli)pyrrolidiinia (1,12 g, saanto = 58 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 2930, 2230, 1695, 1475, 1390, 1365, 1255,
1170, 1140, 1025, 840, 775

NMR (CDCl_3 , δ): 0,07 & 0,08 (yhteensä 6 H, kumpikin s),
0,86 (9 H, s), 1,35 - 1,55 (6 H), 1,46 (9 H, s), 1,62
(1 H, dd, $J = 14,0$ ja $4,0$ Hz), 1,98 (1 H, m), 2,22 (2 H,
m), 3,29 (1 H, dd, $J = 12,0$ ja $5,0$ Hz), 3,65 (1 H, m),
4,08 (1 H, m), 4,34 (1 H, m)

2)



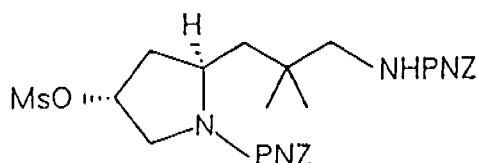
Jäällä jäähdytettyyn suspensioon, joka sisälsi li-
tiumalumiinihydridiä (170 mg, 4,48 mmol) eetterissä
(8 ml), lisättiin typpikaasukehän alla pisaroittain liuos,
joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (830 mg,
2,17 mmol) eetterissä (2 ml), ja seosta sekoitettiin sa-
massa lämpötilassa 30 min ja sen jälkeen huoneenlämpöti-
lassa 1 h. Seokseen lisättiin perätysten vettä (0,17 ml),
natriumhydroksidin 20-%:ista vesiliuosta (0,13 ml) ja vet-

tä (0,6 ml) jäällä samalla jäähdyttäen ja voimakkaasti sekoittaen. Hetken sekoituksen jälkeen reaktioseos laimennettiin dietyylieetterillä (20 ml) ja liukenematon aine erotettiin suodattamalla. Liukenematon aine pestiin dietyylieetterillä (2 x 20 ml). Yhdistetty eetterikerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaattilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta amiiniyhdistettä. Liuokseen, joka sisälsi edellä saatua amiiniyhdistettä dioksaanissa (7 ml), lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyylitio)-pyrimidiiniä (700 mg, 2,19 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (70 ml) ja pestiin perätysten kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaattilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[2,2-dimetyyli-3-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)propyyli]-pyrrolidiinia (730 mg, saanto = 59 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3300, 2950, 1725, 1675, 1520, 1405, 1345, 1245, 1150, 1105, 840, 775

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,80 - 0,90 (6 H), 0,87 (9 H, s), 1,48 (6 H, s), 1,55 - 1,80 (2 H, m), 1,85 - 2,15 (2 H, m), 3,02 (1 H, dd, $J = 14,0$ ja $3,0$ Hz), 3,15 - 3,45 (3 H, m), 3,84 (1 H, m), 4,34 (1 H, m), 5,23 (2 H, s), 7,43 (1 H, br d, $J = 10,0$ Hz), 7,55 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,20 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz)

3)

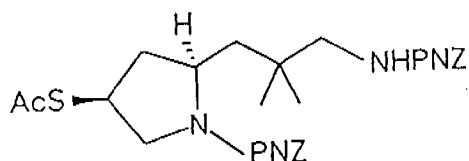


(2R,4R)-2-[2,2-dimetyyli-3-(p-nitrobentsyylioksi-
karbonyyliamino)propyyli]-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-
nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini (790 mg, saan-
to = 94 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä
5 (780 mg, 1,38 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimer-
keissä 6 - 6 ja 6 - 7.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1700, 1605, 1520, 1400, 1345,
1240, 1175, 1105, 900

NMR (CDCl_3 , δ): 0,91 (6 H, s), 1,19 (1 H, m), 1,63 (2 H,
10 s), 1,85 - 2,25 (2 H, m), 2,59 (1 H, m), 3,05 (3 H, s),
3,32 (1 H, m), 3,62 (1 H, dd, $J = 14,0$ ja $4,0$ Hz), 3,99
(2 H, m), 5,24 & 5,28 (yhteensä 4 H, kumpikin s), 6,51
(1 H, br d, $J = 9,0$ Hz), 7,54 (4 H, m), 8,22 (4 H, d, $J =$
9,0 Hz)

4)



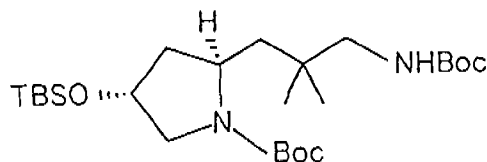
Otsikon mukainen yhdiste (590 mg, saanto = 80 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (760 mg, 1,25 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 6 - 8.
25 IR (KBr, cm^{-1}): 3340, 2950, 1725, 1695, 1605, 1520, 1400, 1345, 1240, 1105, 855, 740

NMR (CDCl_3 , δ): 0,89 (6 H, s), 1,30 (1 H, m), 1,64 (2 H, s), 2,05 (1 H, d, $J = 14,0$ Hz), 2,34 (3 H, s), 2,65 (1 H, m), 3,01 (1 H, m), 3,26 (2 H, m), 3,60 - 4,10 (2 H, m),
30 5,23 (4 H, s), 6,61 (1 H, br d, $J = 7,0$ Hz), 7,52 (4 H, m), 8,21 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz)

Vertailuesimerkki 11

(2R,4S)-4-asetyylitio-2-[2,2-dimetyyli-3-(N-metyyli-N-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)propyyli]-
35 N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini

1)



5

Puhdistamaton amiiniyhdiste saatiin vertailuesimerkissä 10 - 1 valmistetusta (2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-2-(2-syaani-2,2-dimetyylietyyli)pyrrolidiinista (1,44 g, 3,76 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 10 - 2. Liuokseen, joka sisälsi edellä saatua amiiniyhdistettä dioksaanissa (10 ml), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 h. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (150 ml) ja pestiin perä-

15

tysten kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti sili-

20

kageelipylvässä (heptaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-[3-(t-butoksikarbonyyliamino)-2,2-dimetyyllipropyli]-4-(t-butyylidimetyyllisiloksi)pyrrolidiinia (1,35 g, saanto = 74 %)

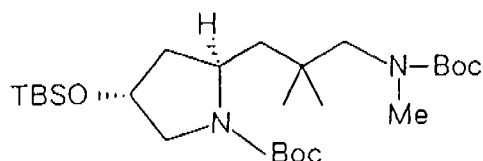
25

IR (KBr, cm^{-1}): 2900, 1715, 1680, 1530, 1470, 1400, 1360, 1245, 1170, 1105, 835, 770

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,80 - 0,95 (6 H), 0,87 (9 H, s), 1,44 (9 H, s), 1,46 (9 H, s), 1,65 - 2,15 (4 H, m), 2,92 (1 H, dd, $J = 13,0$ ja $4,0$ Hz), 3,10 - 3,45 (3 H, m), 3,87 (1 H, m), 4,34 (1 H, m), 6,57 (1 H, br s)

30

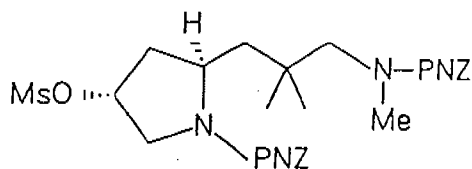
2)



35

Jäillä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (1,05 g, 2,16 mmol) N,N-dimetyyli-formamidissa (7 ml), lisättiin typpikaasukehän alla natriumhydridin 60-%:ista öljydispersiota (170 mg, 4,25 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h. Reaktio-
 5 seokseen lisättiin pisaroittain metyylijodidia (1,8 ml, 21,4 mmol) jäillä samalla jäähdyttäen, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 min ja sen jälkeen huoneenlämpötilassa 1 h. Reaktioseos laimennettiin jäävedellä
 10 (200 ml) ja kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella (20 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin perätysten 10-%:isella natriumsulfiittiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen
 15 jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaan-
 ni/etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2R,4R)-N-t-butoksi-
 karbonyyli-2-[3-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)-
 2,2-dimetyylipropyyli]-4-(t-butyylidimetyyllisiloksi)pyr-
 20 roolidiinia (630 mg, saanto = 58 %)
 IR (KBr, cm^{-1}): 2920, 1695, 1470, 1390, 1360, 1250, 1165, 1100, 835, 770
 NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 0,93 & 1,00 (yhteensä 6 H, kumpikin s), 1,45 (9 H, s), 1,46 (9 H, s),
 25 1,65 - 2,15 (4 H, m), 2,94 (3 H, s), 3,05 & 3,15 (yhteensä 2 H, kumpikin ABq, $J = 14,0$ Hz), 3,52 (2 H, m), 3,98 (1 H, m), 4,32 (1 H, m)

3)

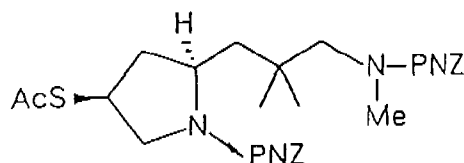


(2R,4R)-2-[2,2-dimetyyli-3-(N-metyyli-N-p-nitro-
bentsyylioksikarbonyyliamino)propyyli]-4-metaanisulfonyy-
lioksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini
(700 mg, saanto = 89 %) saatiin edellä valmistetusta yh-
disteestä (630 mg, 1,26 mmol) samalla tavalla kuin vertai-
luesimerkeissä 6 - 6 ja 6 - 7.

IR (KBr, cm^{-1}): 2950, 2940, 1700, 1605, 1520, 1400, 1345,
1170, 1105, 960, 900, 850

NMR (CDCl_3 , δ): 0,70 - 1,10 (6 H, m), 1,26 (1 H, m), 1,64
(1 H, m), 1,80 - 2,20 (2 H, m), 2,55 (1 H, m), 2,85 - 3,10
(1 H, m), 3,04 (3 H, s), 3,22 (1 H, m), 3,53 (1 H, m),
3,90 - 4,20 (2 H, m), 5,10 - 5,60 (4 H, m), 7,52 (3 H, d,
 $J = 8,0$ Hz), 8,22 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz)

4)



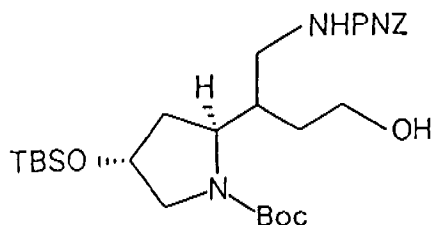
Otsikon mukainen yhdiste (550 mg, saanto = 84 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (680 mg, 1,09 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 6 - 8.
IR (KBr, cm^{-1}): 2940, 1700, 1600, 1520, 1400, 1340, 1200, 1110, 850

NMR (CDCl_3 , δ): 0,94 & 1,02 (yhteensä 6 H, kumpikin br s), 1,40 (1 H, m), 1,64 (2 H, s), 2,05 (1 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,64 (1 H, m), 3,03 (3 H, br s), 3,05 - 3,35 (2 H, m), 3,75 - 4,20 (3 H, m), 5,22 (4 H, s), 7,53 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,23 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz)

Vertailuesimerkki 12

(2S,4S)-4-asettyylitio-2-[3-hydroksi-1-(p-nitrobent-
syylioksikarbonyyliaminometyyli)propyyli]-N-(p-
nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diaste-
reomeeri A

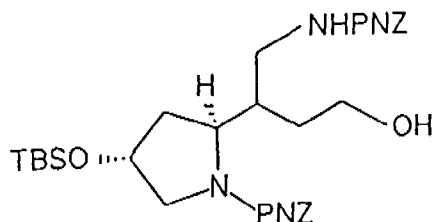
1)



Jäillä jäähdytettyyn suspensioon, joka sisälsi li-
 10 tiumalumiinihydridiä (2,5 g, 66 mmol) dietyylieetterissä
 (100 ml), lisättiin typpikaasukehän alla liuos, joka si-
 sälsimetyyli-3-[(2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-4-(t-buty-
 lidimetyyllisiloksi)pyrrolidin-2-yyli]-4-nitrobutylaatin
 diastereomeeria (9,8 mg, 22 mmol) dietyylieetterissä
 15 (10 ml), ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa
 30 min. Seos laimennettiin metanolilla (50 ml) ja natrium-
 hydroksidin 1 N vesiliuoksella (20 ml) ja liukenematon
 aine erotettiin suodattamalla. Liuote poistettiin alipai-
 neessa ja jäännös liuotettiin dioksaanin (100 ml) ja veden
 20 (100 ml) seokseen. Liuokseen lisättiin 4,6-dimetyyli-2-
 (p-nitrobentsyylioksykarbonyylitio)pyrimidiiniä (7,03 g,
 22 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 h.
 Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja uutettiin etyyli-
 asetaatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätys-
 25 ten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella.
 Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote
 poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatogra-
 fisesti silikageelipylvässä (heksaani/etyyliasetaatti),
 jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-4-t-buty-
 30 lidimetyyllisiloksi-2-[3-hydroksi-1-(p-nitrobentsyylioksi-
 karbonyyliaminometyyli)propyyli]pyrrolidiinin diastereo-
 meeria A (2,55 g, saanto = 20,4 %).
 IR (KBr, cm^{-1}): 3300, 2950, 1690, 1670, 1520, 1400, 1255,
 1160, 835, 775

NMR (CDCl₃, δ): 0,05 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,48 (9 H, s), 1,60 - 2,20 (4 H, m), 3,10 - 3,30 (3 H, m), 3,50 - 3,80 (4 H, m), 4,10 - 4,30 (3 H, m), 5,22 (2 H, d, J = 3,0 Hz), 6,15 (1 H, br m), 7,54 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 8,24

2)



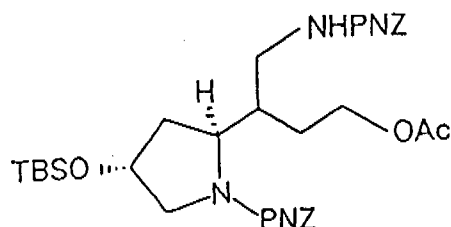
Jäillä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (2,55 g, 4,49 mmol) dikloorimetaanissa (9,0 ml), lisättiin typpikaasukehän alla pisaroittain trifluorietikkahappoa (4,5 ml) ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 40 min. Reaktioseos lisättiin pisaroittain dioksaanin (58 ml) ja natriumhydroksidin 1 N vesiliuoksen seokseen, jonka lämpötila oli sama. Liuokseen lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli-tio)pyrimidiiniä (1,43 g, 4,49 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 h pitäen pH natriumhydroksidin 1 N vesiliuoksella arvossa 10. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten sitruunahapon 10-%:isella vesiliuoksella, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (4 % metanolia sisältävä kloroformi), jolloin saatiin (2S,4R)-4-t-butyyli-dimetyylisiloksi-2-[3-hydroksi-1-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyliaminometyyli)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksi-

karbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeria A (1,15 g, saanto = 37,9 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2900, 1700, 1605, 1520, 1400, 1350, 1250, 1105, 840, 770

5 NMR (CDCl_3 , δ): 0,05 (6 H, s), 0,84 (9 H, s), 1,52 (2 H, m), 1,80 - 2,00 (2 H, m), 2,10 - 2,40 (2 H, m), 3,10 - 3,30 (3 H, m), 3,60 - 3,80 (3 H, m), 4,34 (2 H, m), 5,20 (4 H, s), 5,92 (1 H, m), 7,51 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,22 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz)

10 3)



15

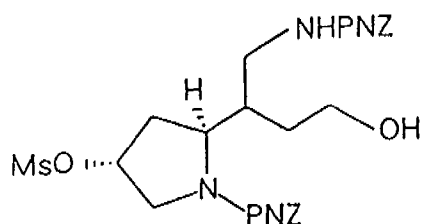
Jäillä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (1,15 g, 1,78 mmol) pyridiinissä (10 ml), lisättiin etikkahappoanhydridiä (2 ml) ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2 h. Reaktioseos laimennettiin jäävedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä, sitruunahapon 10-%:isella vesiliuoksella, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (2 % metanolia sisältävä kloroformi), jolloin saatiin (2S,4R)-2-[3-asetoksi-1-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliaminometyyli)-propyyli]-4-t-butyylidimetyylisiloksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeria A (698 mg, saanto = 57 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2940, 1700, 1520, 1430, 1400, 1340, 1250, 1100, 850, 735

35

NMR (CDCl₃, δ): 0,05 (3 H, s), 0,08 (3 H, s), 0,85 (9 H, s), 1,40 - 1,60 (2 H, m), 1,70 - 1,90 (1 H, m), 2,05 (3 H, s), 2,10 (1 H, m), 3,00 - 3,40 (3 H, m), 3,70 (1 H, s), 3,76 (1 H, s), 4,16 (2 H, m), 4,35 (2 H, m), 5,19 (4 H, s), 5,85 (1 H, m), 7,51 (4 H, d, J = 9,0 Hz), 8,22 (4 H, d, J = 9,0 Hz)

4)



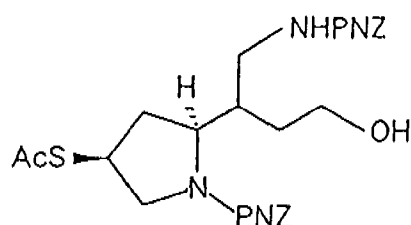
Liukseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (698 mg, 1,01 mmol) tetrahydrofuraanissa (15 ml), lisättiin 1 N tetrabutyyliammoniumfluoridiliuosta (1,05 ml, 1,05 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaattilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta alkoholiyhdistettä. Liukseen, joka sisälsi edellä saatua alkoholiyhdistettä dikloorimetaanissa (15 ml), lisättiin trietyyliamiinia (0,07 ml, 1,0 mmol) ja metaanisulfonyylikloridia (0,08 ml, 1,0 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 min. Reaktioseos pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaattilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta mesyyliyhdistettä. Seokseen, joka sisälsi edellä saatua mesyyliyhdistettä tetrahydrofuraanissa (10 ml) ja metanolissa (10 ml), lisättiin natriummetoksidia (77 mg, 1,4 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpö-

tilassa 20 min. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (4 % metanolia sisältävä kloroformi), jolloin saatiin (2S,4R)-2-[3-hydroksi-1-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliaminometyyli)-propyyli]-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeria A (413 mg, saanto = 67,6 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 1700, 1520, 1340, 1170, 900, 735

NMR (CDCl_3 , δ): 1,51 (2 H, m), 1,70 (1 H, m), 2,00 - 2,50 (4 H, br m), 3,02 (3 H, s), 3,15 (1 H, m), 3,35 (1 H, m), 3,52 (1 H, dd, $J = 14,0$ ja $4,0$ Hz), 3,78 (2 H, m), 4,23 (1 H, d, $J = 14,0$ Hz), 4,36 (1 H, m), 5,24 (4 H, s), 5,81 (1 H, br s), 7,49 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,52 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,21 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,27 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz)

5)



Otsikon mukainen yhdiste (319 mg, saanto = 80,5 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (413 mg, 0,67 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 1 - 6. IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1695, 1520, 1400, 1345, 1250, 1110, 850, 735, 630

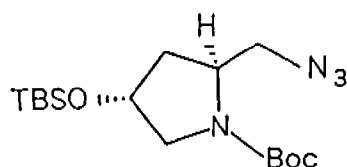
NMR (CDCl_3 , δ): 1,50 - 1,70 (4 H, m), 2,35 (3 H, s), 2,30 - 2,50 (2 H, m), 3,00 - 3,40 (3 H, m), 3,78 (3 H, m), 4,19 (1 H, s), 4,28 (1 H, dd, $J = 15,0$ ja $8,0$ Hz), 5,19 (2 H,

s), 5,22 (2 H, s), 5,84 (1 H, br s), 7,49 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,52 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 8,22 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 8,24 (2 H, d, J = 8,0 Hz)

Vertailuesimerkki 13

- 5 (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(asetyyliaminometyyli)pyrrolidin-4-yyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylisäily
- 1)

10



15

Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-hydroksimetyylipyrrolidiinia (1,66 g, 5 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin typpikaasukehän alla trietyyliamiinia (1,4 ml, 10 mmol) ja sitten metaanisulfonylikloridia (0,76 ml, 9,82 mmol). Sen jälkeen kun se-

20

osta oli sekoitettu samassa lämpötilassa 30 min, se laimennettiin jäävedellä (100 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin perätysten kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella, vedellä, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaattilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin mesylaattirakatuotetta.

25

Liuokseen, joka sisälsi edellä saatua mesylaattia dimetyylisulfoksidissa (15 ml), lisättiin natriumatsidia (1,10 g, 15,94 mmol) ja seosta sekoitettiin 2 h lämpötilassa 70 °C. Reaktioseos laimennettiin vedellä (100 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaattilla kui-

30

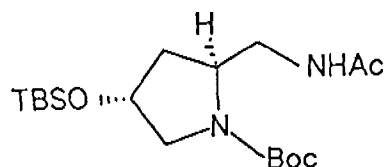
35

vauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2S,4R)-2-atsidometyyli-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)pyrrolidiinia (1,19 g, saanto = 67 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 2940, 2110, 1700, 1395, 1365, 1255, 1165, 1120, 840, 775

NMR (CDCl_3 , δ): 0,07 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,47 (9 H, s), 1,96 (2 H, m), 3,20 - 3,60 (4 H, m), 4,10 (1 H, m), 4,38 (1 H, m)

2)



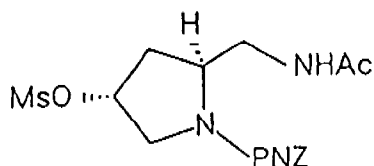
Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (1,19 g, 3,34 mmol) metanolissa (33 ml), lisättiin palladium-hiilikatalyyttiä (10 %, 240 mg) ja seosta sekoitettiin vedyn alla (1 bar) 1 h. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta amiinia. Jäillä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi edellä saatua amiinia dikloorimeetaanissa (10 ml), lisättiin typpikaasukehän alla trietyyliamiinia (0,94 ml, 6,74 mmol) ja sen jälkeen etikkahappoanhydridiä (0,64 ml, 6,78 mmol). Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu samassa lämpötilassa 1 h, se laimennettiin vedellä (100 ml) ja uutettiin etyyliasetatilla (1 x 100 ml, 2 x 30 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin perätysten kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella, vedellä, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatogra-

5 fisesti silikageelipylvässä (heptaani/etyyliasettaatti),
 jolloin saatiin (2S,4R)-2-asetyyliaminometyyli-N-t-butok-
 sikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)pyrrolidiinia
 (1,18 g, saanto = 95 %).

5 IR (KBr, cm^{-1}): 2920, 1695, 1655, 1550, 1395, 1360, 1250,
 1160, 1115, 835, 770

10 NMR (CDCl_3 , δ): 0,05 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,47 (9 H,
 s), 1,60 - 1,90 (2 H, m), 1,98 (3 H, s), 3,12 (1 H, m),
 3,25 - 3,55 (4 H, m), 4,11 (1 H, m), 4,33 (1 H, m), 7,52
 (1 H, br s)

3)



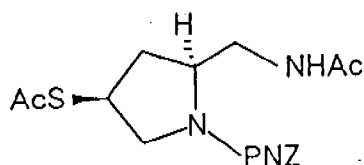
20 Edellä valmistettu yhdiste (1,15 g, 3,09 mmol)
 liuotettiin trifluorietikkahappoon (10 ml) ja seosta se-
 koitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Liuote poistettiin
 alipaineessa ja jäännös tislattiin useaan kertaan bentsee-
 nin kanssa, jolloin saatiin puhdistamatonta aminoalkoho-
 lia. Liuokseen, joka sisälsi edellä saatua aminoalkoholia
 25 dioksaanin (7,5 ml) ja veden (2,5 ml) seoksessa, lisättiin
 natriumvetykarbonaattia (2,6 g, 30,9 mmol) ja sen jälkeen
 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyylitio)pyrimi-
 diiniä (990 mg, 3,10 mmol). Sen jälkeen kun reaktioseosta
 oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 2 h, se laimennettiin
 30 etyyliasetaatilla (150 ml) ja pestiin perätysten vedellä,
 kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella, vedellä, natrium-
 vetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, vedellä ja
 natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä
 35 natriumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin
 alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta alkoholia.

Jäillä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi edellä saatua alkoholia tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin typpi-
 kaasukehän alla pisaroittain trietyyliamiinia (0,86 ml,
 6,17 mmol) ja sitten metaanisulfonyylikloridia (0,48 ml,
 6,20 mmol). Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu
 samassa lämpötilassa 30 min, se laimennettiin etyyliase-
 taatilla (150 ml) ja pestiin perätysten vedellä, kaliumve-
 tysulfaatin 1 N vesiliuoksella, vedellä, natriumvetykarbo-
 naatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kyl-
 läisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaatilla
 kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jään-
 nös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä
 (kloroformi/metanoli), jolloin saatiin (2S,4R)-2-asetyyli-
 aminometyyli-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyyli-
 oksikarbonyyli)pyrrolidiinia (740 mg, saanto = 58 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1700, 1660, 1520, 1430, 1400, 1340,
 1170, 1110, 955, 900

NMR (CDCl_3 , δ): 1,80 (1 H, s), 1,95 - 2,20 (1 H, m), 1,98
 (3 H, s), 2,47 (1 H, dd, $J = 8,0$ ja $14,0$ Hz), 3,05 (3 H,
 s), 3,20 - 3,45 (1 H, m), 3,45 - 3,80 (2 H, m), 4,00 -
 4,25 (2 H, m), 5,15 - 5,35 (2 H, m), 6.82 (1 H, br s),
 7,54 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,25 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz)

4)



Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdis-
 tettä (690 mg, 1,66 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa
 (7 ml), lisättiin kaliumtioasetaattia (380 mg, 3,33 mmol)
 ja natriumjodidia (370 mg, 2,47 mmol) ja seosta sekoitet-
 tiin lämpötilassa 70°C typpikaasukehän alla 4 h. Reaktio-
 seos laimennettiin jäävedellä (150 ml) ja uutettiin etyy-

liasetaatilla (1 x 100 ml, 2 x 50 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin perätysten natriumsulfiitin 10-%:isella vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen jälkeen

5 liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasettaatti), jolloin saatiin (2S,4S)-2-asetyyliaminometyyli-4-asetyyliitio-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrroliidiinia (560 mg, saanto = 85 %).

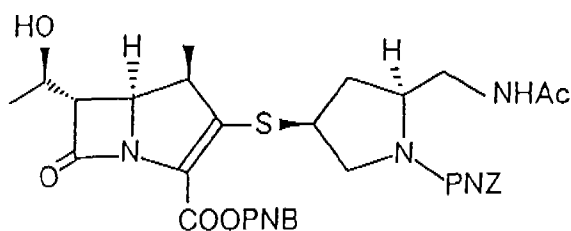
10 IR (KBr, cm^{-1}): 3330, 1700, 1680, 1640, 1520, 1425, 1345, 1200, 1125, 1105, 630

NMR (CDCl_3 , δ): 1,55 - 1,90 (1 H, s), 1,96 (3 H, s), 2,34 (3 H, s), 2,58 (1 H, m), 3,10 - 3,45 (1 H, m), 3,63 (1 H, m), 3,88 (1 H, m), 3,95 - 4,25 (2 H, m), 5,25 (2 H, s),

15 6,99 (1 H, br s), 7,54 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,25 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz)

5)

20



25

p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(asetyyliaminometyyli)-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrroliidin-4-yyliitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaatti (420 mg, saanto = 88 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (270 mg, 0,683 mmol) ja p-nitrobentsyyli-(1R,5S,6S)-2-difenoksifosforyylioksi-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksylaattista (430 mg, 0,723 mmol) samalla tavalla kuin esimerkeissä 1-1 ja 1-2.

30

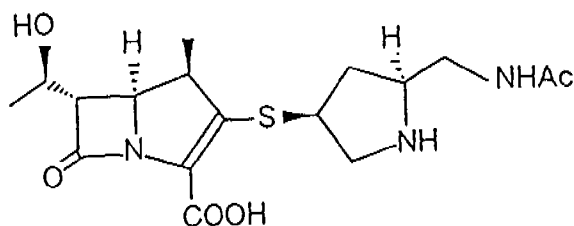
IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1770, 1700, 1660, 1520, 1345, 1200,

35 1105

NMR (CDCl₃, δ): 1,28 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,36 (3 H, d, J = 6,0 Hz), 1,60 - 2,15 (2 H, m), 1,96 (3 H, s), 2,59 (1 H, m), 3,20 - 3,45 (4 H, m), 3,45 - 3,85 (2 H, m), 3,90 - 4,20 (2 H, m), 4,20 - 4,30 (2 H, m), 5,10 - 5,55 (4 H, m), 6,87 (1 H, br s), 7,45 - 7,70 (4 H, m), 8,15 - 8,30 (4 H, m)

6)

10



15

Otsikon mukainen yhdiste (130 mg, saanto = 64 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (370 mg, 0,53 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 3.

IR (KBr, cm⁻¹): 3400, 1755, 1660, 1600, 1550, 1390, 1285

20

NMR (D₂O, δ): 1,14 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,21 (3 H, d, J = 6,0 Hz), 1,66 (1 H, m), 1,96 (3 H, m), 2,65 (1 H, m), 3,10 - 3,45 (3 H, m), 3,45 - 3,70 (3 H, m), 3,70 - 4,05 (2 H, m), 4,05 - 4,30 (2 H, m)

UV (0,1 M MOPS-puskuri, pH 7,0; λ_{max}): 298 nm (ϵ = 8800)

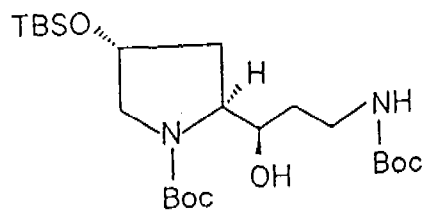
25

Vertailuesimerkki 14

(2S,4S)-4-asetyyliitio-N-t-butoksykarbonyyli-2-[(1R)-3-(N-t-butoksykarbonyyli-N-metyyliamino)-1-metoksypropyyli]pyrrolidiini

1)

30



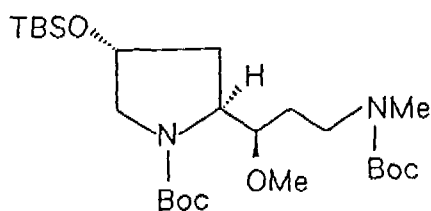
35

Liukokseen, joka sisälsi vertailuesimerkissä 7 - 3 valmistettua (2S,4R)-2-[(1R)-3-atsido-1-hydroksipropyli]-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)pyrrolidiinin diastereomeeria A (1,39 g, 3,47 mmol) metanolissa (14 ml), lisättiin palladium-hiilikatalyyttiä (10 %, 140 mg) ja seosta sekoitettiin vetykaasukehän alla huoneenlämpötilassa 2 h. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin alipaineessa. Tulokseksi saatuun metanoliliukokseen (14 ml) lisättiin di-t-butyylidikarbo-naattia (0,98 g, 4,51 mmol) ja seosta sekoitettiin 1 h säätäen seoksen pH trietyyliamiinilla arvoon 8. Seos väkevöitiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografi-sesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[(1R)-3-t-butoksikarbonyyliamino-1-hydroksipropyli]pyrrolidiinia (1,05 g, saanto = 64 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 3320, 2970, 2930, 2850, 1680, 1550, 1470, 1410, 1280, 1180

NMR (CDCl_3 , δ): 0,04 (6 H, s), 0,85 (9 H, s), 1,44 (9 H, s), 1,46 (9 H, s), 1,22 - 1,98 (4 H, m), 3,05 - 3,65 (4 H, m), 3,77 - 4,40 (3 H, m)

2)



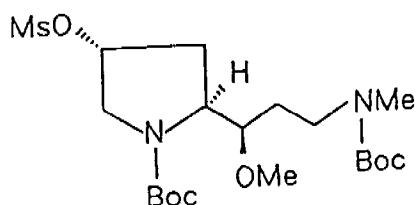
Liukokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (1,05 g, 2,21 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (6,6 ml), lisättiin typpikaasukehän alla lämpötilassa 0 °C natriumhydridiä (60-%:inen öljysuspensio, 177 mg, 4,43 mmol) ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 min. Seokseen lisättiin metyylijodidia (0,15 ml, 2,43 mmol) jäällä samalla jäähdyttäen ja seosta sekoitet-

tiin huoneenlämpötilassa 2 h. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaattia (100 ml) ja se pestiin perätysten vedellä (2 x 50 ml) ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyyliidimetyyllisiloksi-2-[(1R)-3-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)-1-metoksipropyyli]pyrrolidiinia (177 mg, saanto = 16 %)

IR (KBr, cm^{-1}): 2930, 2850, 1700, 1460, 1400, 1360, 1250, 1170, 1110

NMR (CDCl_3 , δ): 0,04 (6 H, s), 0,80 (9 H, s), 1,42 (18 H, s), 1,10 - 1,60 (2 H, m), 1,70 (1 H, m), 2,00 (1 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,25 (3 H, s), 3,00 - 3,50 (4 H, m), 3,60 - 3,90 (2 H, m), 4,30 (1 H, m)

3)



Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (562 mg, 1,12 mmol) tetrahydrofuraanissa (2 ml), lisättiin 1 M tetrabutyyliammoniumfluoridia (1,23 ml, 1,23 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml) ja pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta alkoholijohdannaista. (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-metaanisulfonyylioksi-2-[(1R)-3-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)-1-metoksipropyyli]pyrrolidiini (510 mg, saanto = 98 %) saatiin edellä saadusta

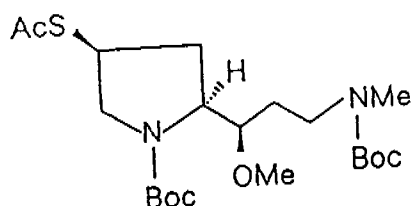
alkoholijohdannaisesta samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 1 - 5.

IR (KBr, cm^{-1}): 2970, 2930, 1695, 1480, 1460, 1400, 1365, 1170

5 NMR (CDCl_3 , δ): 1,46 (9 H, s), 1,48 (9 H, s), 1,20 - 1,50 (2 H, m), 2,10 - 2,44 (2 H, m), 2,86 (3 H, s), 3,04 (3 H, s), 3,40 (3 H, s), 3,20 - 3,60 (4 H, m), 3,64 - 4,06 (3 H, m)

4)

10



15

Otsikon mukainen yhdiste (287 mg, saanto = 59 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (510 mg, 1,09 mmol) samalla tavalla kuin esimerkissä 1 - 6.

IR (KBr, cm^{-1}): 2980, 2930, 1695, 1480, 1460, 1400, 1365, 1160

20

NMR (CDCl_3 , δ): 1,48 (18 H, s), 1,28 - 1,64 (2 H, m), 2,00 (1 H, m), 2,30 (1 H, m), 2,35 (3 H, s), 2,86 (3 H, s), 2,90 - 3,54 (4 H, m), 3,40 (3 H, s), 3,60 - 3,72 (2 H, m), 4,08 (1 H, m)

25

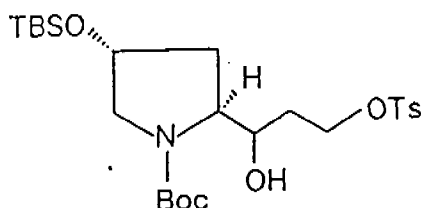
Vertailuesimerkki 15

(2S,4S)-4-asetyyliitio-2-[(1S)-1-hydroksi-3-(N-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini ja

30

(2S,4S)-4-asetyyliitio-2-[(1R)-1-hydroksi-3-(N-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini

1)



Jäillä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi vertailuesimerkissä 7 - 2 valmistettua (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)-2-[(1R,S)-1,3-dihydroksipropyli]pyrrolidiinia (13,79 g, 36,71 mmol) dikloorimetaanissa (370 ml), lisättiin typpikaasukehän alla ja jäillä samalla jäähdyttäen trietyyliamiinia (15,35 ml, 110,1 mmol), dimetyyliaminopyridiiniä (448 mg, 3,67 mmol) ja p-tolueenisulfonyylikloridia (10,5 g, 55,07 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioseokseen lisättiin natriumvetykarbonaatin kyläistä vesiliuosta (100 ml) ja seosta sekoitettiin 30 min huoneenlämpötilassa. Dikloorimetaanikerros erotettiin ja pestiin perätysten sitruunahapon 10-%:isella vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[(1S)-1-hydroksi-3-(p-tolueenisulfonyylioksi)propyli]pyrrolidiinia (2,56 g, saanto = 13 %, vähemmän polaarinen isomeeri), (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[(1R)-1-hydroksi-3-(p-tolueenisulfonyylioksi)propyli]pyrrolidiinia (4,8 g, saanto = 25 %, polaarinen isomeeri), seosta (4,1 g, saanto = 21 %) ja lähtöainetta (3,28 g, takaisinsaanto = 24 %).

(1S)-johdannainen (vähemmän polaarin isomeeri):

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 2930, 2850, 1690, 1660, 1600, 1460, 1400, 1360, 1250, 1180

5 NMR (CDCl_3 , δ): 0,05 (6 H, s), 0,85 (9 H, s), 1,44 (9 H, s), 1,50 - 1,70 (2 H, m), 1,75 - 2,00 (2 H, m), 2,43 (3 H, s), 3,20 (1 H, dd, $J = 3,5$ ja $11,7$ Hz), 3,40 - 3,70 (2 H, m), 3,92 (1 H, dd, $J = 8,1$ ja $16,0$ Hz), 4,10 - 4,40 (3 H, m), 7,33 (2 H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,78 (2 H, d, $J = 8,3$ Hz)

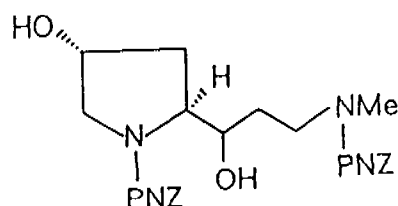
(1R)-johdannainen (polaarin isomeeri):

10 IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 2930, 2850, 1690, 1670, 1600, 1460, 1400, 1360, 1250, 1180

15 NMR (CDCl_3 , δ): 0,04 (6 H, s), 0,84 (9 H, s), 1,43 (9 H, s), 1,40 - 2,00 (4 H, m), 2,43 (3 H, s), 3,20 (1 H, dd, $J = 3,6$ ja $11,5$ Hz), 3,48 (1 H, m), 3,74 (1 H, m), 4,18 - 4,23 (4 H, m), 7,32 (2 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,77 (2 H, d, $J = 7,3$ Hz)

2)

20



25

Mettyyliamiinin 40-%:iseen metanoliliuokseen (37 ml) lisättiin huoneenlämpötilassa liuos, joka sisälsi edellä saatua (1S)-johdannaisyhdistettä (2,56 g, 4,83 mmol) metanolissa (10 ml), ja seosta kuumennettiin suljetussa putkessa 30 min lämpötilassa 120°C (ulkolämpötila). Reaktioseos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin metanoliin (40 ml) ja siihen lisättiin liuos, joka sisälsi 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyylitio)pyrimidiiniä (1,54 g, 4,83 mmol) kloroformissa (10 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 h säätäen pH trietyyliamiinilla arvoon 8. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja jäännös liuo-

30

35

tettiin etyyliasetaattiin (100 ml). Liuos pestiin perätysten sitruunahapon 10-%:isella vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin

5 alipaineessa ja jäännös liuotettiin metanoliin (5 ml). Liuokseen lisättiin suolahapon 2,6 N metanoliliuosta ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktio-
seos väkevöitiin alipaineessa, jäännös liuotettiin meta-
noliin (40 ml) ja sen pH säädettiin trietyyliamiinilla
10 arvoon 8. Jäällä jäähdytettyyn liuokseen lisättiin liuos,
joka sisälsi 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksikarbo-
nyylitio)pyrimidiiniä (1,54 g, 4,83 mmol) kloroformissa
(10 ml), ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 h.
Seos väkevöitiin alipaineessa ja jäännös liuotettiin etyy-
15 liasettaattiin (100 ml). Liuos pestiin perätysten sitruuna-
hapon 10-%:isella vesiliuoksella, vedellä ja natriumklo-
ridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesium-
sulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipai-
neessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageeli-
20 pylväässä (etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2S,4R)-4-
hydroksi-2-[(1S)-1-hydroksi-3-(N-p-nitrobentsyylioksikar-
bonyyli-N-metyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksi-
karbonyyli)pyrrolidiinia (1,92 g, saanto = 75 %).

(2S,4R)-4-hydroksi-2-[(1R)-1-hydroksi-3-(N-p-nitro-
25 bentsyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)propyyli]-N-(p-
nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini (1,75 g, saan-
to = 78 %) saatiin edellä saadusta (1R)-johdannaisesta
(2,23 g, 4,20 mmol) samalla tavalla.

(1S)-johdannainen:

30 IR (KBr, cm^{-1}): 3390, 2940, 1680, 1600, 1520, 1400, 1340,
1310, 1150

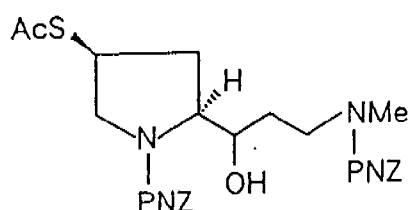
NMR (CDCl_3 , δ): 1,50 - 2,20 (4 H, m), 2,95 (3 H, s), 3,30 -
3,90 (5 H, m), 4,00 - 4,30 (2 H, m), 5,17 - 5,32 (4 H, m),
7,50 - 7,65 (4 H, m), 8,20 - 8,25 (4 H, m)

(1R)-johdannainen:

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1670, 1610, 1520, 1440, 1400, 1340, 1320, 1150

NMR (CDCl_3 , δ): 1,40 (1 H, m), 1,55 (1 H, m), 1,72 (1 H, m), 2,05 (1 H, m), 3,20 - 3,60 (4 H, m), 3,32 (3 H, s), 3,70 - 4,05 (2 H, m), 4,15 (1 H, m), 5,10 - 5,35 (4 H, m), 7,50 - 7,70 (4 H, m), 8,10 - 8,30 (4 H, m)

3)



Otsikon mukaisen yhdisteen (1S)-johdannainen (1,46 g, saanto = 83 %) saatiin edellä saadusta (1S)-johdannaisesta (1,92 g, 3,61 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 4 - 3.

Otsikon mukaisen yhdisteen (1R)-johdannainen (1,29 g, saanto = 82 %) saatiin edellä saadusta (1R)-johdannaisesta (1,75 g, 3,29 mmol) samalla tavalla.

(1S)-johdannainen:

IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 2950, 1700, 1610, 1520, 1430, 1400, 1340, 1210, 1110

NMR (CDCl_3 , δ): 1,40 - 1,80 (3 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,50 (1 H, m), 2,96 (3 H, s), 3,10 - 4,30 (7 H, m), 5,10 - 5,30 (4 H, m), 7,43 - 7,60 (4 H, m), 8,18 - 8,30 (4 H, m)

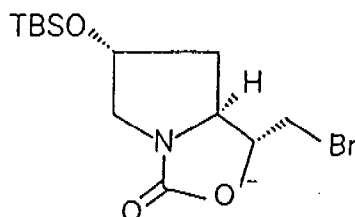
(1R)-johdannainen:

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2950, 1700, 1610, 1520, 1430, 1400, 1350

NMR (CDCl_3 , δ): 1,30 - 2,10 (4 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,96 (3 H, s), 3,00 - 3,60 (3 H, m), 3,60 - 4,30 (4 H, m), 5,10 - 5,36 (4 H, m), 7,40 - 7,60 (4 H, m), 8,18 - 8,30 (4 H, m)

Vertailuesimerkki 16

(2S,4S)-4-asetyyliitio-2-[(1S)-1-hydroksi-2-(N-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiini
1)

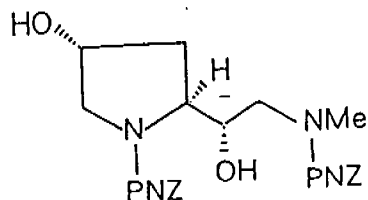


Jäillä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksidikarbonyyli-2-vinyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)pyrrolidiinia (1,44 g, 4,40 mmol) dioksaanivesiseoksessa (2:1, 21 ml), lisättiin N-bromisukkiini-imidiä (1,57 g, 8,79 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml) ja pestiin perätysten kaliumvetysulfaatin kylläisellä vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magnesiumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin (4R,5S,7R)-4-bromimetyyli-7-t-butyylidimetyylisiloksi-1-atsa-3-oksobis-yklo[3.3.0]oktan-2-onia (1,20 g, saanto = 78 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 2950, 2920, 2880, 2850, 1750, 1460, 1390, 1360, 1240, 1170

NMR (CDCl_3 , δ): 0,07 (6 H, s), 0,88 (9 H, s), 1,60 (1 H, m), 2,03 (1 H, m), 3,05 (1 H, dd, $J = 1,6$ ja 12,0 Hz), 3,48 (1 H, dd, $J = 8,6$ ja 10,3 Hz), 3,61 (1 H, dd, $J = 4,5$ ja 10,3 Hz), 3,82 (1 H, dd, $J = 5,5$ ja 12,0 Hz), 4,06 (1 H, m), 4,47 (1 H, m), 4,56 (1 H, m)

2)

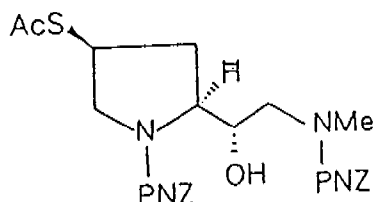


Metyyliamiinin 40-%:iseen metanoliliuokseen (58 ml)
 lisättiin huoneenlämpötilassa liuos, joka sisälsi edellä
 valmistettua yhdistettä (2,69 g, 7,67 mmol) metanolissa
 (12 ml), ja seosta kuumennettiin suljetussa putkessa
 30 min lämpötilassa 120 °C (ulkolämpötila). Reaktioseos
 jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja väkevöitiin alipai-
 neessa. Jäännökseen lisättiin metanolia (30 ml) ja kalium-
 hydroksidin 20-%:ista vesiliuosta (15 ml), ja seosta se-
 koitettiin palautusjäähdytysolosuhteissa yön yli. Seoksen
 pH säädettiin väkevällä suolahapolla arvoon 9 ja siihen
 lisättiin liuos, joka sisälsi 4,6-dimetyyli-2-(p-nitro-
 bentsyylioksikarbonyylitio)pyrimidiiniä (4,89 g,
 15,3 mmol) kloroformissa (10 ml). Reaktioseosta sekoitet-
 tiin 3 h säätäen pH natriumhydroksidin 1 N vesiliuoksella
 arvoon 9. Liuos väkevöitiin alipaineessa noin tilavuuteen
 20 ml ja laimennettiin etyyliasetaatilla (200 ml). Liuos
 pestiin perätysten 2 N suolahapolla, vedellä ja natrium-
 kloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä magne-
 siumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin ali-
 paineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silika-
 geelipylvässä (heptaani/etyyliasetaatit), jolloin saa-
 tiin (2S,4R)-4-hydroksi-2-[(1S)-1-hydroksi-2-(N-p-nitro-
 bentsyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-(p-
 nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinia (699 mg, saan-
 to = 17 %).

IR (KBr, cm⁻¹): 3430, 2950, 1700, 1610, 1520, 1430, 1410,
 1350

NMR (CDCl₃, δ): 1,90 - 2,20 (2 H, m), 3,10 (3 H, s), 3,30 - 3,60 (3 H, m), 3,70 - 3,90 (2 H, m), 4,10 (1 H, m), 4,45 (1 H, m), 5,15 - 5,30 (4 H, m), 7,45 - 7,60 (4 H, m), 8,15 - 8,30 (4 H, m)

5 3)



10

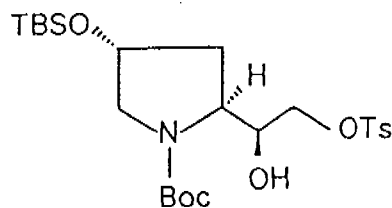
Otsikon mukainen yhdiste (675 mg, saanto = 87 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (699 mg, 1,35 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 4 - 3. IR (KBr, cm⁻¹): 3440, 2940, 1700, 1610, 1520, 1400, 1350 NMR (CDCl₃, δ): 1,90 - 2,20 (2 H, m), 2,33 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,20 - 4,30 (7 H, m), 5,15 - 5,30 (4 H, m), 7,40 - 7,60 (4 H, m), 8,18 - 8,30 (4 H, m)

Vertailuesimerkki 17

20

(2S,4S)-4-asetyyliitio-2-[(1R)-1-hydroksi-2-(N-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini 1)

25



30

(2S,4R)-t-butoksykarbonyyli-4-t-butyylidimetyyli-siloksi-2-[(1R)-1-hydroksi-2-(p-tolueenisulfonyylioksi)-etyyli]pyrrolidiini (3,14 g, saanto = 65 %) saatiin vertailuesimerkissä 3 - 1 valmistetusta (2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-2-(1,2-dihydroksietyyli)-4-(t-butyylidimetyyli-

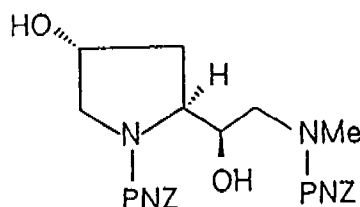
35

siloksi)pyrrolidiinista (3,40 g, 9,40 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 15 - 1.

IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 2960, 2940, 2860, 1700, 1670, 1600, 1410, 1370, 1260, 1190, 1180, 1100

5 NMR (CDCl_3 , δ): 0,05 (6 H, s), 0,85 (9 H, s), 1,42 (9 H, s), 1,90 - 2,05 (2 H, m), 2,44 (3 H, s), 3,27 (1 H, m) 3,46 (1 H, m), 3,90 - 4,05 (3 H, m), 4,13 (1 H, m), 4,30 (1 H, m), 7,34 (2 H, d, $J = 8,3 \text{ Hz}$), 7,78 (2 H, d, $J = 8,3 \text{ Hz}$)

10 2)



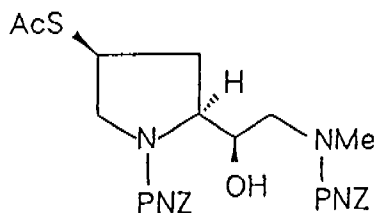
15

(2S,4R)-4-hydroksi-2-[(1R)-1-hydroksi-2-(N-p-nitro-bentsyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-(p-nitro-bentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini (2,80 g, saanto = 89 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (3,14 g, 6,09 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 15 - 2.

20 IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 2950, 1700, 1610, 1520, 1430, 1400, 1350

25 NMR (CDCl_3 , δ): 1,90 - 2,40 (2 H, m), 3,07 (3 H, s), 3,18 (1 H, m), 3,30 - 3,55 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 4,00 - 4,30 (2 H, m), 4,50 (1 H, m), 5,20 - 5,35 (4 H, m), 7,40 - 7,60 (4 H, m), 8,15 - 8,30 (4 H, m)

30 3)



35

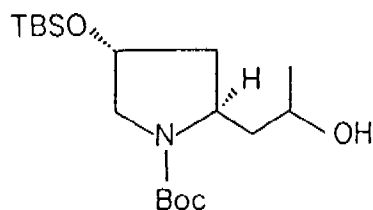
Otsikon mukainen yhdiste (2,00 g, saanto = 64 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (2,80 g, 5,40 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 4 - 3. IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2940, 1700, 1610, 1520, 1430, 1400, 1350, 1110

NMR (CDCl_3 , δ): 2,10 (1 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,35 (1 H, m), 3,05 (3 H, s), 3,00 - 3,30 (2 H, m), 3,40 - 4,40 (5 H, m) 5,10 - 5,30 (4 H, m), 7,45 - 7,60 (4 H, m), 8,15 - 8,30 (4 H, m)

Vertailuesimerkki 18

(2R,4S)-4-asetyyliitio-2-[2-(N-metyyli-N-p-nitro-bentsyylioksidikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitro-bentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinindistereomeeri A

1)



Liuokseen, joka sisälsi metyyllitiumin 1,6 M eetteriliuosta (5,5 ml, 8,8 mmol) tetrahydrofuraanissa (20 ml), lisättiin typpikaasukehän alla lämpötilassa $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyli-siloksi-2-(formyyli-metyyli)pyrrolidiinia (1,67 g, 4,86 mmol) ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2 h. Seokseen lisättiin lämpötilan $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ alapuolella ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta (3 ml) ja seos lämmitettiin sitten huoneenlämpötilaan. Reaktioseos kaadettiin veden (200 ml) ja kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksen (20 ml) seokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuote pois-

tettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografi-
sesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetatti),
jolloin saatiin (2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidi-
metyyylisiloksi-2-(2-hydroksipropyyli)pyrrolidiinin dia-
stereomeeria A (890 mg, saanto = 51 %) ja diastereomeeria
B (350 mg, saanto = 20 %).

Diastereomeeri A:

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2930, 1695, 1675, 1400, 1365, 1250,
1165, 1115, 835, 775

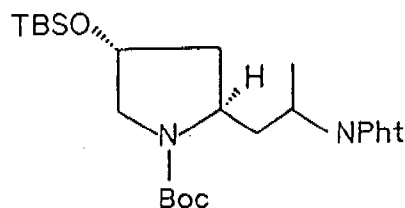
NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,87 (9 H, s), 1,19 (3 H, d,
 $J = 6,0$ Hz), 1,30 - 1,60 (2 H, m), 1,46 (9 H, s), 1,75
(1 H, m), 2,00 - 2,40 (2 H, m), 3,37 (2 H, m) 3,88 (1 H,
m), 4,07 (1 H, m), 4,33 (1 H, m)

Diastereomeeri B:

IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 2930, 1695, 1675, 1395, 1365, 1250,
1160, 1120, 835, 775

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,87 (9 H, s), 1,17 (3 H, d,
 $J = 6,0$ Hz), 1,30 - 1,60 (2 H, m), 1,45 & 1,46 (yhteensä
9 H, kumpikin s), 1,71 (1 H, m), 2,00 - 2,20 (2 H, m),
3,34 (2 H, m) 3,73 (1 H, m), 4,20 - 4,40 (2 H, m)

2)



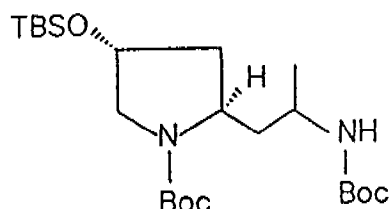
Jäillä jäähdytettynä liuokseen, joka sisälsi edellä
valmistettua yhdistettä, diastereomeeria A (890 mg,
2,48 mmol), tetrahydrofuraanissa (6 ml), lisättiin typpi-
kaasukehän alla trifenyylifosfiinia (980 mg, 3,74 mmol) ja
ftalimidiä (550 mg, 3,74 ml) ja sitten dietyyliatsodikar-
boksylaattia (0,6 ml, 3,81 mmol). Seosta sekoitettiin sa-
massa lämpötilassa 15 min ja sen jälkeen huoneenlämpöti-
lassa yön yli. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja

jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-2-(2-ftalimidopropyyli)pyrrolidiinin diastereomeeria A (1,00 g, saanto = 83 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 2930, 1775, 1710, 1695, 1470, 1390, 1365, 1250, 1165, 1030, 835, 775, 720

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,81 (9 H, s), 1,39 (3 H, m), 1,47 & 1,50 (yhteensä 9 H, kumpikin s), 1,60 - 2,60 (4 H, m), 3,20 - 3,45 (2 H, m), 3,80 - 4,10 (1 H, m), 4,20 - 4,50 (2 H, m), 7,70 (2 H, m), 7,80 (2 H, m)

3)



Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (1,00 g, 2,05 mmol) etanolissa (20 ml), lisättiin hydratsiinimonohydraattia (0,8 ml, 16,49 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 h. Liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta amiinia. Liuokseen, joka sisälsi edellä saatua amiinia dioksaanin (6 ml) ja veden (3 ml) seoksessa, lisättiin trietyyliamiinia (1,15 ml, 8,25 mmol) ja sitten 2-t-butoksikarbonyyli-4,6-dimetyyllipyrrolidiinia (990 mg, 4,12 mmol). Sen jälkeen kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa yön yli, siihen lisättiin etyyliasetattia (150 ml) ja se pestiin perätysten kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella, vedellä, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaa-

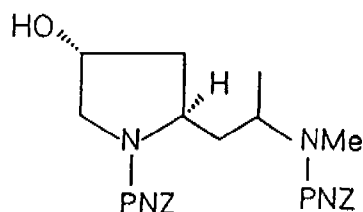
ni/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2R,4R)-N-t-butoksi-karbonyyli-2-[2-(t-butoksikarbonyyliamino)propyyli]-4-(t-butyylidimetyyllisiloksi)pyrrolidiinin diastereomeeria A (590 mg, saanto = 63 %).

5 IR (KBr, cm^{-1}): 3340, 2920, 1690, 1510, 1455, 1390, 1360, 1250, 1170, 1130, 1070, 835, 775

NMR (CDCl_3 , δ): 0,05 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,17 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,43 (9 H, s), 1,46 (9 H, s), 1,60 - 2,10 (4 H, m), 3,30 (2 H, m), 3,59 (1 H, m), 3,70 - 4,10 (1 H, m), 4,30 (1 H, m), 4,68 (1 H, m)

4)

15



20

(2R,4R)-4-hydroksi-2-[2-(N-metyyli-N-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A (490 mg, saanto = 67 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (650 mg, 1,42 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkeissä 11 - 2 ja 6 - 6.

25

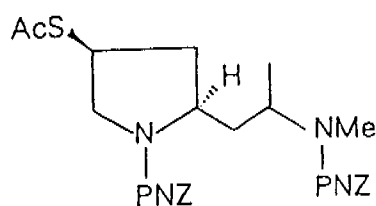
IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2940, 1700, 1610, 1520, 1405, 1350, 1110, 1015, 850, 740

30

NMR (CDCl_3 , δ): 1,05 - 1,30 (3 H, m), 1,40 - 2,40 (5 H, m), 2,70 - 2,90 (3 H, m), 3,40 - 3,75 (2 H, m), 4,04 (1 H, m), 4,30 (1 H, m), 4,42 (1 H, m), 5,21 (4 H, s), 7,50 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,21 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz)

5)

35



Otsikon mukainen yhdiste (480 mg, saanto = 88 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (490 mg, 0,949 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkeissä 6 - 7 ja 6 - 8.

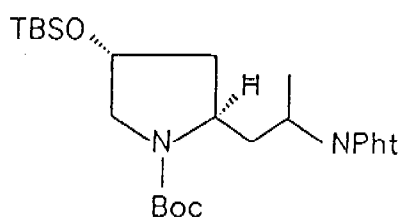
5 IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2930, 1700, 1605, 1520, 1400, 1345, 1120, 850, 735

NMR (CDCl_3 , δ): 1,00 - 1,30 (3 H, m), 1,40 - 2,60 (4 H, m) 2,33 (3 H, s), 2,78 (3 H, s), 3,14 (1 H, dd, $J = 8,0$ ja 11,0 Hz), 3,83 (2 H, m), 4,07 (1 H, m), 4,30 (1 H, m), 10 5,10 - 5,30 (4 H, m), 7,51 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,22 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz)

Vertailuesimerkki 19

(2R,4S)-4-asetyyli-2-[2-(N-metyyli-N-p-nitro-bentsyylioksidikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitro-bentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinindistereomeeri B

1)



20 (2R,4R)-N-t-butoksidikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyylisiloksi-2-(2-ftalimidopropyyli)pyrrolidiinindistereomeeria B (320 mg, saanto = 51 %) saatiin vertailuesimerkissä 18 - 1 valmistetusta (2R,4R)-N-t-butoksidikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyylisiloksi-2-(2-hydroksipropyyli)pyrrolidiinin diastereomeerista B (460 mg, 1,28 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 18 - 2.

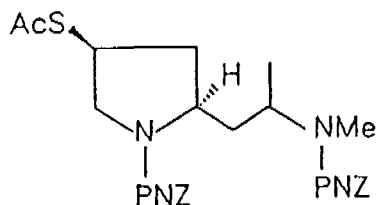
25 IR (KBr, cm^{-1}): 2930, 1775, 1710, 1695, 1465, 1395, 1365, 1255, 1165, 1100, 1080, 835, 775, 720

30 NMR (CDCl_3 , δ): 0,03 (6 H, s), 0,81 (9 H, s), 1,40 (3 H, m), 1,51 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,55 - 1,85 (2 H, m), 2,06

(1 H, m), 2,66 (1 H, m), 3,30 - 3,50 (2 H, m), 3,74 (1 H, m), 4,25 - 4,50 (2 H, m), 7,70 (2 H, m), 7,81 (2 H, m)

2)

5



10

Otsikon mukainen yhdiste (80 mg, saanto = 22 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (310 mg, 0,634 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkeissä 18 - 3, 18 - 4 ja 18 - 5.

15 IR (KBr, cm^{-1}): 2940, 1695, 1605, 1520, 1400, 1345, 1325, 1120, 850, 735

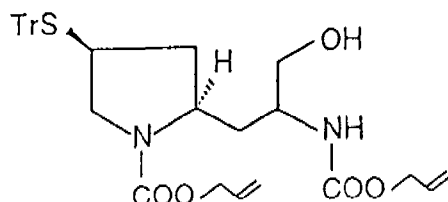
20 NMR (CDCl_3 , δ): 1,14 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,32 (1 H, m), 1,68 (1 H, m) 2,30 - 2,70 (2 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,89 (3 H, s), 3,20 (1 H, m), 3,60 - 3,90 (2 H, m), 4,09 (1 H, m), 4,20 - 4,45 (1 H, m), 5,10 - 5,30 (4 H, m), 7,51 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,22 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz)

Vertailuesimerkki 20

25 (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[2-(N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)-3-hydroksipropyli]-4-(trifenyyylimetyylitio)pyrrolidiinindistereomeeri A ja diastereomeeri B

1)

30

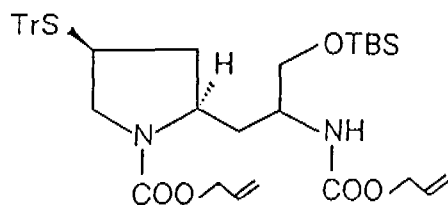


Liuokseen, joka sisälsi vertailuesimerkissä 2 - 2 valmistettua (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2-allyyli-oksikarbonyyliamino-2-metoksikarbonyylietyyli)-4-(trifenyyylimetyyllitio)pyrrolidiinia (810 mg, 1,32 mmol) tetrahydrofuraanissa (5 ml), lisättiin typpikaasukehän alla litiumkloridia (100 mg, 2,58 mmol), natriumboorihydridiä (110 mg, 2,59 mmol) ja etanolia (5 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioseos tehtiin happamaksi sitruunahapon 10-%:isella vesiliuoksella jäällä samalla jäähdyttäen ja orgaaninen liuote poistettiin sitten alipaineessa. Jäljelle jäänyt vesiliuos uutettiin dikloorimetaanilla (1 x 40 ml, 2 x 20 ml) ja yhdistetty orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-(2-allyylioksikarbonyyliamino-3-hydroksipropyli)-4-(trifenyyylimetyyllitio)pyrrolidiinia (440 mg, saanto = 57 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 1700, 1530, 1445, 1410, 1330, 1255, 1200, 1060, 990, 925, 740, 700

NMR (CDCl_3 , δ): 1,40 - 2,40 (5 H, m), 2,60 - 3,00 (3 H, m), 3,40 - 3,80 (4 H, m), 4,40 - 4,65 (4 H, m), 5,10 - 5,40 (4 H, m), 5,56 (1 H, m), 5,86 (2 H, m), 7,10 - 7,60 (15 H, m)

2)



Liukseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (440 mg, 0,750 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (1,5 ml), lisättiin typpikaasukehän alla imidatsolia (110 mg, 1,62 mmol) ja sitten t-butyylidimetyylikloorisilaa-

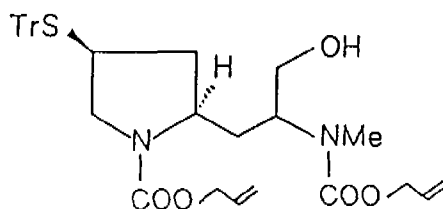
5 laania (170 mg, 1,13 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioseos kaadettiin veteen (200 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (1 x 40 ml, 2 x 20 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin perätysten kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti sili-

10 kageelipylväässä (heptaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2R,4S)-N-allyylioksikarbonyyli-2-[2-allyylioksikarbonyyliamino-3-(t-butyylidimetyylisiloksi)propyyli]-4-(trifenylimetyyllitio)pyrrolidiinia (480 mg, saanto = 91 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 3320, 2950, 2930, 1720, 1700, 1500, 1440, 1410, 1325, 1250, 1095, 990, 920, 835, 700

20 NMR (CDCl_3 , δ): 0,03 (6 H, s), 0,87 (9 H, s), 1,40 - 1,70 (2 H, m), 2,00 - 2,50 (2 H, m), 2,60 - 3,00 (2 H, m), 3,45 - 3,80 (4 H, m), 4,40 - 4,60 (4 H, m), 4,77 (1 H, m), 5,15 - 5,40 (4 H, m), 5,88 (1 H, m), 7,20 - 7,60 (15 H, m)

3)



Edellä valmistetusta yhdisteestä (470 mg, 0,670 mmol) saatiin puhdistamaton metyyli johdannainen samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 11 - 2. Liukseen, joka sisälsi metyyli johdannaista tetrahydrofuraanissa,

35

lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridin 1 M tetrahydrofu-
 raaniliuosta (0.8 ml, 0,8 mmol) ja seosta sekoitettiin
 huoneenlämpötilassa 1 h. Reaktioseos väkevöitiin alipai-
 neessa ja jäljelle jäänyt vesiliuos uutettiin etyyliase-
 5 taatilla (80 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten
 kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella, vedellä ja nat-
 riumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä nat-
 riumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin ali-
 paineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti sili-
 10 kageelipylväässä (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saa-
 tiin otsikon mukaisen yhdisteen diastereomeeria A (190 mg,
 saanto = 47 %) ja diastereomeeria B (190 mg, saanto =
 47 %).

Diastereomeeri A:

15 IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 2940, 1695, 1485, 1445, 1405, 1330,
 1200, 1140, 990, 920, 740, 700

NMR (CDCl_3 , δ): 1,20 - 2,50 (5 H, m), 2,60 - 3,00 (3 H, m),
 2,81 (3 H, s), 3,40 - 3,75 (3 H, m), 4,11 (1 H, m), 4,40 -
 4,70 (4 H, m), 5,15 - 5,40 (4 H, m), 5,91 (2 H, m), 7,20 -
 20 7,55 (15 H, m)

Diastereomeeri B:

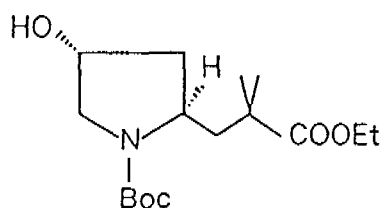
IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2940, 1695, 1485, 1445, 1400, 1330,
 1200, 1160, 990, 920, 740, 700

25 NMR (CDCl_3 , δ): 1,20 - 2,50 (5 H, m), 2,60 - 2,90 (3 H, m),
 2,86 (3 H, s), 3,45 - 3,75 (3 H, m), 4,25 (1 H, m), 4,35 -
 4,70 (4 H, m), 5,15 - 5,45 (4 H, m), 5,88 (2 H, m), 7,20 -
 7,60 (15 H, m)

Vertailuesimerkki 21

(2R,4S)-4-asetyyliitio-2-[2-metyyli-2-(p-nitro-
 30 bentsyylioksikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitro-
 bentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini

1)

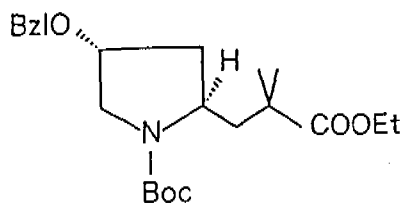


Vertailuesimerkissä 6 - 2 valmistetusta (2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-(2-etoksikarbonyyli-2-metyylietyyli)pyrrolidiinista (15,84 g, 38,1 mmol) saatiin puhdistamaton dimetyylijohdannainen samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 6 - 2. Liuokseen, joka sisälsi dimetyylijohdannaista tetrahydrofuraanissa (150 ml), lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridin 75-%:ista vesiliuosta (15,95 g, 45,7 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 h. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja uutettiin etyyliasetaatilla (700 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä, kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaattilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-(2-etoksikarbonyyli-2-metyylipropyyli)-4-hydroksipyrrolidiinia (11,33 g, saanto = 94 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2980, 1725, 1695, 1670, 1475, 1395, 1365, 1250, 1170, 1140, 1025, 860, 770

NMR (CDCl_3 , δ): 1,23 (6 H, s), 1,27 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,47 (9 H, s), 1,60 - 1,80 (2 H, m), 1,80 - 2,25 (3 H, m), 3,35 (1 H, dd, $J = 4,0$ ja 8,0 Hz), 3,52 (1 H, m), 4,05 (1 H, m), 4,13 (2 H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,38 (1 H, m)

2)



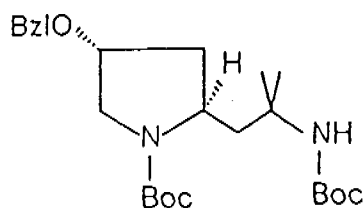
Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (13,09 g, 41,5 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (100 ml), lisättiin typpikaasukehän alla natriumhydridiä (60-%:inen öljysuspensio, 2,0 g, 50 mmol) ja seosta sekoi-

tettiin huoneenlämpötilassa 1 h. Seokseen lisättiin tetra-
butyyliammoniumjodidia (1,53 g, 4,14 mmol) ja bentsyyli-
bromidia (9,9 ml, 83,23 mmol) ja seosta sekoitettiin huone-
lämpötilassa 1 h ja lämpötilassa 70 °C yön yli. Reak-
tioseos kaadettiin jääveden (500 ml) ja kaliumvetysulfaa-
tin 1 N vesiliuoksen (100 ml) seokseen ja uutettiin etyy-
liasetaatilla (3 x 200 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros
pestiin perätysten natriumsulfiitin 10-%:isella vesiliuok-
sella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuok-
sella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuo-
te poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kroma-
tografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetaat-
ti), jolloin saatiin (2R,4R)-4-bentsyylioksi-N-t-butoksi-
karbonyyli-2-(2-etoksikarbonyyli-2-metyylipropyyli)pyrro-
lidiinia (10,44 g, saanto = 62 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 2970, 1725, 1695, 1480, 1455, 1395, 1365, 1170, 1140, 1110, 865, 740

NMR (CDCl_3 , δ): 1,22 (6 H, s), 1,25 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,47 (9 H, s), 1,60 - 1,80 (2 H, m), 1,90 - 2,40 (2 H, m), 3,30 (1 H, m), 3,45 - 3,95 (1 H, m), 3,95 - 4,20 (4 H, m), 4,47 (2 H, m), 7,25 - 7,50 (5 H, m)

3)



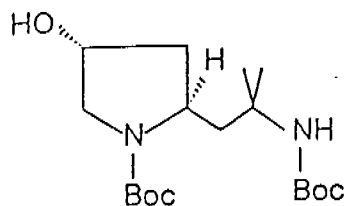
Liukseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdis-
tettä (10,44 g, 25,74 mmol) etanolissa (100 ml), lisättiin
natriumhydroksidin 1 N vesiliuosta (52 ml, 52 mmol) ja
seosta refluksoititiin 3 h. Etanoli poistettiin alipaineessa
ja jäännös pestiin dietyylieetterillä. Vesikerrokseen li-
sättiin suolahapon 1 N vesiliuosta (52 ml, 52 mmol) samal-
la jäällä jäähdyttäen ja sekoittaen ja seos uutettiin

etyyliasetaatilla (3 x 200 ml). Yhdistetty orgaaninen ker-
 ros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläi-
 sellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natrium-
 sulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saa-
 tiin puhdistamatonta karboksyylihappoa. Liuokseen, joka
 sisälsi karboksyylihappoa t-butanolissa (80 ml), lisättiin
 trietyyliamiinia (4 ml, 28,70 mmol) ja sen jälkeen dife-
 nyylifosforiatsidia (6,2 ml) ja seosta refluksoitiin yön
 yli. Reaktiosekseen lisättiin t-butanolia (50 ml) ja seos-
 ta refluksoitiin 3 vuorokautta. Liuote poistettiin alipai-
 neessa, jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia (600 ml) ja
 orgaaninen kerros pestiin perätysten kaliumvetysulfaatin
 1 N vesiliuoksella, vedellä, natriumvetykarbonaatin kyl-
 läisellä vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kyl-
 läisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaatilla
 kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa ja
 jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä
 (dikloorimetaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin
 (2R,4R)-4-bentsyylioksi-N-t-butoksikarbonyyli-2-[2-(t-
 butoksikarbonyyliamino)-2-metyylipropyli]pyrrolidiinia
 (6,49 g, saanto = 56 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3340, 2970, 1710, 1690, 1500, 1390, 1360,
 1245, 1160, 1070, 865, 770, 735, 695

NMR (CDCl_3 , δ): 1,30 (3 H, s), 1,34 (3 H, s), 1,43 (9 H, s),
 1,68 (1 H, m), 1,86 (1 H, m), 2,04 (1 H, m), 2,23 (1 H,
 m), 3,35 (1 H, m), 3,40 - 3,95 (1 H, m), 3,95 - 4,20 (4 H,
 m), 4,40 - 4,70 (2 H, m), 5,30 - 5,60 (1 H, m), 7,20 -
 7,50 (5 H, m)

4)

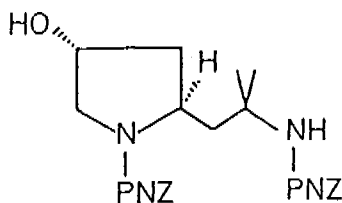


Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (4,61 g, 10,3 mmol) metanolissa (90 ml), lisättiin palladium-hiilikatalyyttiä (10 %, 2,6 g) ja ammoniumformiaattia (3,25 g, 51,5 mmol) ja seosta srefluksoitiin. Joka tunnin kuluttua lisättiin lisää ammoniumformiaattia (3,25 g, 51,5 mmol) ja seosta refluksotiin yhteensä 8 h. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia (400 ml) ja orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumkloridilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (heptaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-[2-(t-butoksikarbonyyliamino)-2-metyylipropyyli]-4-hydroksipyrrolidiinia (1,74 g, saanto = 47 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 2980, 1715, 1695, 1680, 1505, 1455, 1405, 1360, 1255, 1170, 1070, 775

NMR (CDCl_3 , δ): 1,25 - 1,40 (6 H, m), 1,43 (9 H, s), 1,48 (9 H, s), 1,60 - 1,95 (3 H, m), 1,95 - 2,30 (2 H, m), 3,30 - 3,70 (2 H, m), 4,03 (1 H, m), 4,40 (1 H, m), 4,57 & 5,50 (yhteensä 1 H, kumpikin br s)

5)



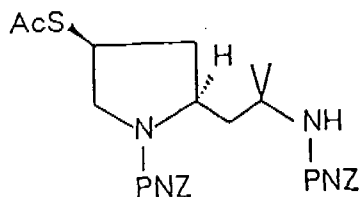
Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (140 mg, 0,391 mmol) dikloorimetaanissa (1 ml), lisättiin trifluorietikkahappoa (1 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 min. Liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös tislattiin useaan kertaan bentseenin kanssa, jolloin saatiin puhdistamatonta amiinia. Liuok-

seen, joka sisälsi amiinia dioksaanin (0,9 ml) ja veden (0,3 ml) seoksessa, lisättiin natriumvetykarbonaattia (330 mg, 3,93 mmol) ja sen jälkeen 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyylitio)pyrimidiiniä (250 mg, 0,783 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 h ja sen jälkeen lämpötilassa 50 °C yön yli. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaattia (30 ml) ja orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä, kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Vedettömällä natriumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (heptaan/etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2R,4R)-4-hydroksi-2-[2-metyyli-2-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinia (160 mg, saanto = 79 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2940, 1690, 1605, 1520, 1405, 1345, 1260, 1210, 1090, 950, 740

NMR (CDCl_3 , δ): 1,36 (3 H, s), 1,39 (3 H, s) 1,60 - 2,00 (3 H, m), 2,10 - 2,30 (2 H, m), 3,30 - 3,70 (2 H, m), 4,12 (1 H, m), 4,47 (1 H, m), 5,00 - 5,40 (4 H, m), 6,45 (1 H, s), 7,50 (4 H, m), 8,20 (4 H, m)

6)



Otsikon mukainen yhdiste (230 mg, saanto = 80 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (260 mg, 0,503 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkeissä 6 - 7 ja 6 - 8.

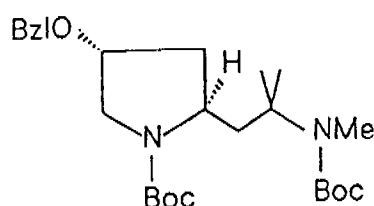
IR (KBr, cm^{-1}): 3340, 2970, 1725, 1695, 1605, 1520, 1430, 1400, 1345, 1265, 1210, 1105, 1095, 855, 740

NMR (CDCl₃, δ): 1,36 (3 H, s), 1,37 (3 H, s) 1,60 - 1,90 (2 H, m), 2,17 (1 H, m), 2,35 (3 H, s), 2,62 (1 H, m), 3,28 (1 H, m), 3,80 - 4,20 (3 H, m), 5,05 - 5,35 (4 H, m), 6,36 (1 H, s), 7,49 (4 H, m), 8,21 (4 H, m)

5 Vertailuesimerkki 22

(2R,4S)-4-asetyyliitio-2-[2-metyyli-2-(N-metyyli-N-p-nitrobentsyylioksykarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrrolidiini
1)

10



15

(2R,4R)-4-bentsyylioksi-N-t-butoksykarbonyyli-2-[2-(N-t-butoksykarbonyyli-N-metyyliamino)-2-metyylipropyyli]pyrrolidiini (880 mg, saanto = 95 %) saatiin vertailuesimerkissä 21 - 3 valmistetusta (2R,4R)-4-bentsyylioksi-N-t-butoksykarbonyyli-2-[2-(t-butoksykarbonyyliamino)-2-metyylipropyyli]pyrrolidiinista (900 mg, 2,01 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 11 - 2.

20

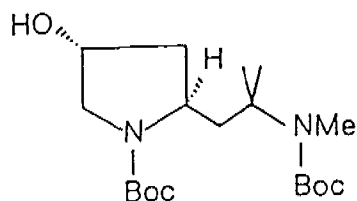
IR (KBr, cm⁻¹): 3440, 2970, 1695, 1455, 1390, 1365, 1250, 1160, 1120

25

NMR (CDCl₃, δ): 1,40 (6 H, s), 1,46 (9 H, s), 1,49 (9 H, s), 1,80 - 1,95 (2 H, m), 2,05 - 2,60 (2 H, m), 2,84 (3 H, s), 3,32 (1 H, m), 3,40 - 3,90 (1 H, m), 3,90 - 4,20 (2 H, m), 4,40 - 4,60 (2 H, m), 7,25 - 7,40 (5 H, m)

2)

30



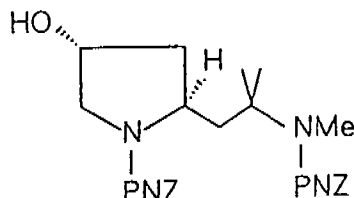
35

(2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-[2-(N-t-butoksi-karbonyyli-N-metyyliamino)-2-metyylipropyli]-4-hydroksi-pyrrolidiini (610 mg, saanto = 86 %) saatiin edellä val-

mistetusta yhdisteestä (880 mg, 2,36 mmol) samalla tavalla

kuin vertailuesimerkissä 21 - 4.
 IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2980, 1695, 1480, 1455, 1390, 1365, 1250, 1160, 1120, 865, 770
 NMR (CDCl_3 , δ): 1,41 (3 H, s), 1,42 (3 H, s), 1,46 (9 H, s), 1,47 (9 H, s), 1,65 - 2,20 (4 H, m), 2,35 (1 H, m), 2,85 (3 H, s), 3,35 (1 H, m), 3,48 (1 H, m), 4,04 (1 H, m), 4,37 (1 H, m)

3)

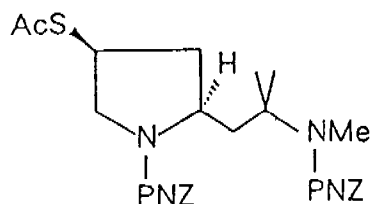


(2R,4R)-4-hydroksi-2-[2-(N-metyyli-N-p-nitrobent-syylioksikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini (420 mg, saanto = 48 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (610 mg, 1,64 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 21 - 5.

IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 2940, 1695, 1605, 1520, 1400, 1340, 1190, 1110, 855, 735

NMR (CDCl_3 , δ): 1,25 - 1,60 (6 H, m), 1,60 - 2,40 (5 H, m), 2,92 & 2,98 (yhteensä 3 H, kumpikin s), 3,40 (1 H, m), 3,57 (1 H, m), 4,11 (1 H, m), 4,34 (1 H, m), 5,10 - 5,30 (4 H, m), 7,51 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,21 (4 H, d, $J = 8,0$ Hz)

4)



Otsikon mukainen yhdiste (390 mg, saanto = 78 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (450 mg, 0,848 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 21 - 6.

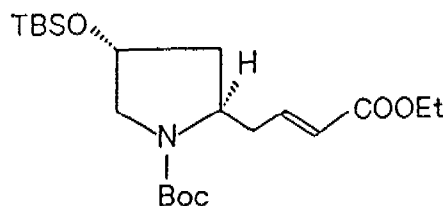
5 IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1695, 1605, 1520, 1400, 1345, 1205, 1120, 850, 735

NMR (CDCl_3 , δ): 1,20 - 1,70 (2 H, m), 1,44 (6 H, s), 2,00 - 2,50 (2 H, m), 2,32 (3 H, s), 2,97 (3 H, s), 3,07 (1 H, m), 3,77 (1 H, m), 3,85 - 4,20 (2 H, m), 5,10 - 5,30 (4 H, m), 7,45 - 7,60 (4 H, m), 8,20 - 8,30 (4 H, m)

Vertailuesimerkki 23

(2R,4S)-4-asetyyli-2-[3-metyyli-3-(p-nitro-bentsyylioksikarbonyyliamino)butyyli]-N-(p-nitro-bentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini

15 1)



20

Jäillä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi etyyli(dietyylifosfonoasetattia) (1,1 ml, 5,54 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin typpikaasukehän alla natriumhydridiä (60-%:inen öljysuspensio, 220 mg, 5,5 mmol) ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 min. Jäillä jäähdytettyyn reaktioseokseen lisättiin liuos, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-(formyylimetyyli)pyrrolidiinia (1,72 g, 5,01 mmol) tetrahydrofuraanissa (3 ml), ja seosta sekoitettiin 1 h. Reaktioseos kaadettiin jääveden (200 ml) ja kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksen (20 ml) seokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettö-

25

30

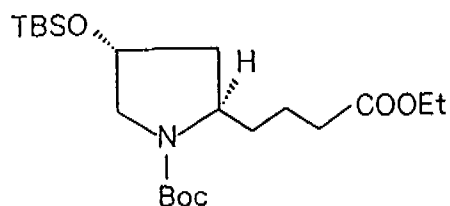
35

mällä natriumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[(E)-3-etoksikarbonyyliallyyli]pyrrolidiinia (1,98 mg, saanto = 96 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 2930, 1725, 1700, 1660, 1475, 1395, 1365, 1320, 1260, 1160, 1115, 840, 775

NMR (CDCl_3 , δ): 0,05 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,29 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,46 (9 H, s), 1,72 (1 H, m), 1,96 (1 H, m), 2,40 (1 H, m), 2,50 - 2,80 (1 H, m), 3,30 - 3,60 (2 H, m), 4,03 (1 H, m), 4,19 (2 H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,29 (1 H, m), 5,85 (1 H, d, $J = 16,0$ Hz), 6,86 (1 H, m)

2)

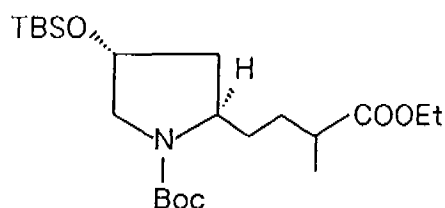


(2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-(3-etoksikarbonyylipropyli)pyrrolidiini (1,83 g, saanto = 97 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (1,88 g, 4,55 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 6 - 1.

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2930, 1735, 1695, 1470, 1460, 1390, 1365, 1250, 1170, 1110, 1060, 1030, 835, 775

NMR (CDCl_3 , δ): 0,05 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,25 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,30 - 1,90 (5 H, m), 1,45 (9 H, s), 1,98 (1 H, m), 2,31 (2 H, m), 3,30 - 3,60 (2 H, m), 3,87 (1 H, m), 4,12 (2 H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,31 (1 H, m)

3)

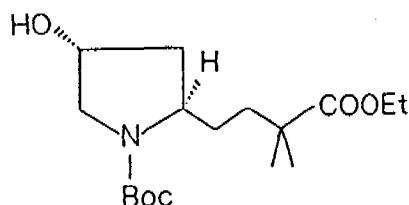


(2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyli-siloksi-2-(3-etoksikarbonyylibutyryli)pyrrolidiini (1,56 g, saanto = 83 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (1,81 g, 4,35 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimer-

5 IR (KBr, cm^{-1}): 3440, 2930, 1735, 1695, 1460, 1390, 1365, 1255, 1160, 1110, 1025, 900, 835, 775

NMR (CDCl_3 , δ): 0,05 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,15 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,25 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,35 - 1,50 (1 H, m), 1,45 (9 H, s), 1,55 - 1,90 (4 H, m), 1,96 (1 H, m), 2,40 (1 H, m), 3,30 - 3,55 (2 H, m), 3,83 (1 H, m), 4,12 (2 H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,30 (1 H, m)

4)

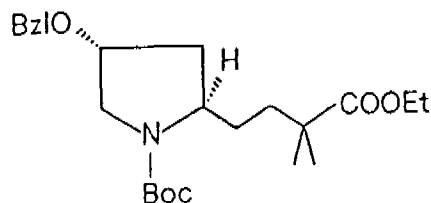


20 (2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-(3-etoksikarbonyyli-3-metyylibutyryli)-4-hydroksipyrrolidiini (1,12 g, saanto = 95 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (1,54 g, 3,58 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimer-

25 IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 2970, 1730, 1695, 1670, 1480, 1455, 1395, 1365, 1250, 1165, 860, 770

NMR (CDCl_3 , δ): 1,16 (6 H, s), 1,24 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,30 - 1,60 (2 H, m), 1,46 (9 H, s), 1,65 - 2,00 (4 H, m), 2,00 - 2,20 (1 H, m), 3,37 (1 H, m), 3,54 (1 H, m), 3,87 (1 H, m), 4,11 (2 H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,38 (1 H, m)

5)

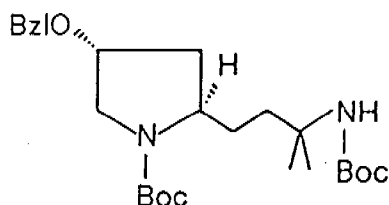


(2R,4R)-4-bentsyylioksi-N-t-butoksykarbonyyli-2-(3-etoksykarbonyyli-3-metyyli-3-butyyli)pyrrolidiini (870 mg, saanto = 63 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (1,09 g, 3,31 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimer-

5 IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 2980, 1730, 1695, 1475, 1455, 1395, 1365, 1250, 1170, 740, 700

NMR (CDCl_3 , δ): 1,16 (6 H, s), 1,23 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,30 - 2,90 (5 H, m), 1,46 (9 H, s), 2,15 (1 H, m), 3,34 (1 H, m), 3,50 - 3,95 (2 H, m), 4,00 - 4,20 (1 H, m), 4,10 (2 H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,40 - 4,60 (2 H, m), 7,25 - 7,45 (5 H, m)

6)

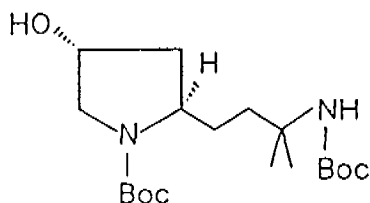


(2R,4R)-4-bentsyylioksi-N-t-butoksykarbonyyli-2-[3-(t-butoksykarbonyyliamino)-3-metyyli-3-butyyli]pyrrolidiini (730 mg, saanto = 78 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (850 mg, 2,03 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 21 - 3.

IR (KBr, cm^{-1}): 3350, 2970, 1715, 1695, 1500, 1455, 1390, 1365, 1250, 1170, 1110, 1070, 740, 700

NMR (CDCl_3 , δ): 1,23 (3 H, s), 1,25 (3 H, s), 1,42 (9 H, s), 1,46 (9 H, s), 1,40 - 1,70 (3 H, m), 1,70 - 1,95 (2 H, m), 2,15 (1 H, m), 3,35 (1 H, m), 3,45 - 4,00 (2 H, m), 4,07 (1 H, m), 4,38 (1 H, br s), 4,40 - 4,60 (2 H, m), 7,25 - 7,45 (5 H, m)

7)

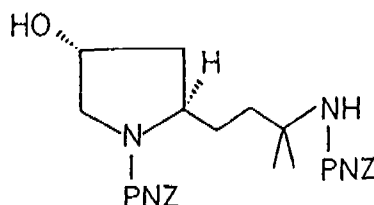


(2R,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-2-[3-(t-butoksykarbonyyliamino)-3-metyyli-2-butyyli]-4-hydroksipyrrolidiini (210 mg, saanto = 37 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (700 mg, 1,51 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 21 - 4.

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 3350, 2970, 1695, 1680, 1500, 1455, 1400, 1365, 1250, 1170, 1070, 920, 875, 775, 735

NMR (CDCl_3 , δ): 1,24 (3 H, s), 1,25 (3 H, s), 1,42 (9 H, s), 1,47 (9 H, s), 1,50 - 1,70 (2 H, m), 1,70 - 2,00 (4 H, m), 2,05 (1 H, m), 3,38 (1 H, m), 3,54 (1 H, m), 3,91 (1 H, m), 4,35 - 4,60 (2 H, m)

8)

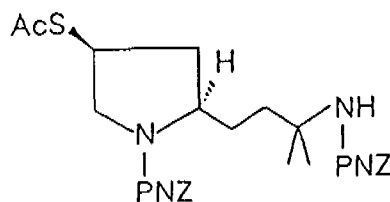


(2R,4R)-4-hydroksi-2-[3-metyyli-3-(p-nitrobentsyylioksiokarbonyyliamino)butyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksiokarbonyyli)pyrrolidiini (290 mg, saanto = 73 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (280 mg, 0,752 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 21 - 5.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2940, 1700, 1605, 1520, 1430, 1405, 1345, 1260, 1210, 1105, 850, 735

NMR (CDCl_3 , δ): 1,29 (6 H, s), 1,30 - 2,20 (7 H, m), 3,45 (1 H, m), 3,66 (1 H, m), 4,01 (1 H, m), 4,40 (1 H, m), 4,66 & 4,85 (yhteensä 1 H, kumpikin br s), 5,00 - 5,20 (4 H, m), 7,50 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,20 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz)

9)



Otsikon mukainen yhdiste (240 mg, saanto = 80 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (270 mg, 0,509 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 21 - 6.

5 IR (KBr, cm^{-1}): 3350, 2970, 1700, 1605, 1520, 1400, 1345, 1260, 1210, 1105, 850, 735

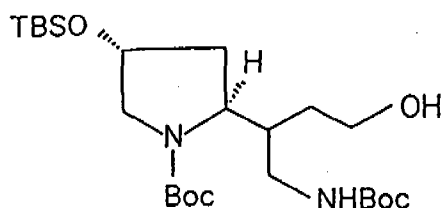
NMR (CDCl_3 , δ): 1,29 (6 H, s), 1,30 - 2,30 (7 H, m), 2,32 (3 H, s), 2,49 (1 H, m), 3,16 (1 H, m), 3,84 (2 H, m), 4,11 (1 H, m), 4,66 & 4,79 (yhteensä 1 H, kumpikin br s),
10 5,05 - 5,35 (4 H, m), 7,51 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,21 (4 H, d, $J = 9,0$ Hz)

Vertailuesimerkki 24

(2S,4S)-4-asetyyli-2-[3-hydroksi-3-(p-nitro-bentsyylioksikarbonyyliaminometyyli)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri B

1)

20



25

(2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-[1-(N-t-butoksikarbonyyliaminometyyli)-3-hydroksipropyyli]-4-(t-butyylidime-tyylisiloksi)pyrrolidiinin diastereomeeri B (14,05 g, saanto = 60 %) saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-(N-t-butoksikarbonyyli-2-pyrrolidon-4-yyli)-4-(t-butyylidime-tyylisiloksi)pyrrolidiinista (23,22 g, 47,9 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 20-1.

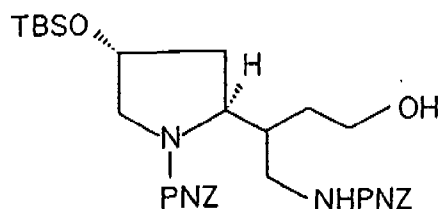
30

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2930, 2850, 1690, 1510, 1390, 1360, 1250, 1170, 1100, 1060, 1000, 920, 830, 770

35

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,88 (9 H, s), 1,55 (18 H, s), 1,75 (2 H, s), 1,97 (1 H, m), 2,15 (2 H, m), 2,96

(1 H, m), 3,16 (1 H, dd, $J = 3,7$ ja $13,6$ Hz), 3,40 - 3,80 (4 H, m), 3,95 (1 H, m), 4,30 (1 H, m), 5,80 (1 H, br s)
2)



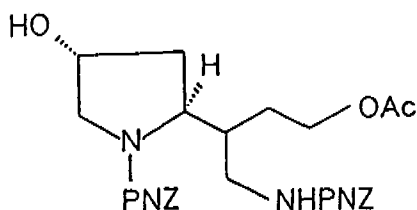
10

Liukseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (1,95 g, 4 mmol) dikloorimetaanissa (8,0 ml), lisättiin typpikaasukehän alla ja jäillä samalla jäähdyttäen trifluorietikkahappoa (40 ml). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 h. Tämä reaktioliuos lisättiin samassa lämpötilassa dioksaanin (52 ml) ja natriumhydroksidin 1 N vesiliuoksen seokseen. Tähän liuokseen lisättiin 4,6-dime-
15 tyyli-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyylitio)pyrimidiiniä (2,55 g, 8 mmol) ja reaktioliuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h pitäen pH samalla natriumhydroksidin 1 N vesiliuoksen avulla tasolla 8 - 9. Reaktioliuos uutettiin dikloorimetaanilla (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten sitruunahapon 10-%:isella vesiliuoksella, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natrium-
20 kloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedetömällä natriumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (3 % metanolia sisältävä kloroformi), jolloin saatiin (2S,4R)-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)-2-[3-hydrok-
25 si-1-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliaminometyyli)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeria B (1,56 g, saanto = 60 %).
IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2930, 2860, 1700, 1610, 1525, 1405, 1350, 1250, 1165, 1110, 1010, 840, 775

30

NMR (CDCl₃, δ): 0,06 (6 H, s), 0,88 (6 H, s), 1,82 (3 H, m), 2,04 (2 H, m), 3,02 (1 H, m), 3,21 (1 H, m), 3,67 (4 H, m), 4,01 (1 H, m), 4,35 (1 H, m), 5,20 (4 H, s), 6,32 & 6,59 (yhteensä 1 H, kumpikin br s), 7,51 (4 H, m), 8,22 (4 H, d, J = 8,2 Hz)

3)



Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (1,56 g, 2,41 mmol) pyridiinissä (15 ml), lisättiin etikkahappoanhydridiä (3 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 h. Reaktioliuos kaadettiin jääveteen ja uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten laimealla suolahapolla, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin öljymäinen jäännös (1,64 g).

Liuokseen, joka sisälsi tämän öljymäisen jäännöksen tetrahydrofuraanissa, lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridin 1 N tetrahydrofuraaniliuosta (2,5 ml, 2,5 mmol) jäällä samalla jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 min. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa ja jäännös uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (metanoli/kloroformi), jolloin saatiin (2S,4R)-2-[3-asetoksi-1-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliaminometyyli)-propyyli]-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-pyrrolidiinin diastereomeeria B (1,26 g, saanto = 92 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2940, 1720, 1610, 1520, 1405, 1350, 1250, 1165, 1110, 1035, 860, 775, 740

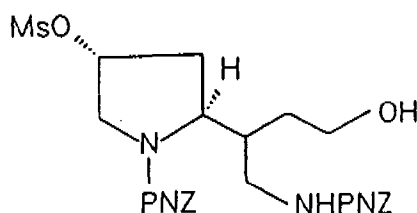
NMR (CDCl_3 , δ): 1,85 (3 H, m), 2,03 (3 H, s), 2,07 (1 H, m), 3,05 (1 H, m), 3,34 (3 H, m), 3,72 (1 H, m), 4,12 (3 H, m), 4,39 (1 H, m), 5,18 (4 H, m), 5,98 & 6,21 (yh-

5

teensä 1 H, kumpikin br s), 7,51 (4 H, d, $J = 8,3 \text{ Hz}$), 8,21 (4 H, d, $J = 8,7 \text{ Hz}$)

4)

10



15

Edellä valmistetusta yhdisteestä (1,26 g, 2,19 mmol) saatiin mesyyliiraakatuote samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 1 - 5.

20

Tämä mesyyliiraakatuote liuotettiin metanolia (15 ml) ja tetrahydrofuraania (5 ml) käyttäen. Liuokseen lisättiin natriummetoksia (58 mg, 0,5 mmol). Seosta sekoitettiin typpikaasukehän alla huoneenlämpötilassa 2 h. Reaktioliuokseen lisättiin suolahapon 1 N vesiliuosta (0,5 ml). Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml) ja orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuote poistettiin sitten alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaan/etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2S,4R)-2-[3-hydroksi-1-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyliaminometyyli)propyyli]-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeria B (692 mg, saanto = 55 %).

25

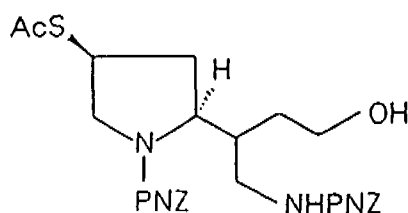
30

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2940, 1700, 1610, 1520, 1400, 1350, 1250, 1170, 1110, 1050, 1010, 960, 900, 840, 740, 525

NMR (CDCl_3 , δ): 2,20 (2 H, m), 2,44 (2 H, m), 3,01 (3 H, s), 3,06 (1 H, m), 3,40 - 3,90 (5 H, m), 4,10 - 4,30 (3 H, m), 5,20 (4 H, m), 6,14 (1 H, br s), 7,51 (4 H, m), 8,21 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz)

5)

10



15

Otsikon mukainen yhdiste (374 mg, saanto = 56 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (692 mg, 1,13 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 1-6. IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2920, 1690, 1600, 1520, 1400, 1340, 1250, 1105, 850, 735, 625

20

NMR (CDCl_3 , δ): 1,61 (2 H, m), 2,03 (1 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,52 (1 H, m), 3,03 (2 H, m), 3,61 (1 H, m), 3,80 (3 H, m), 4,00 (1 H, m), 4,31 (1 H, m), 5,19 (2 H, s), 5,24 (2 H, s), 7,52 (4 H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,23 (4 H, m)

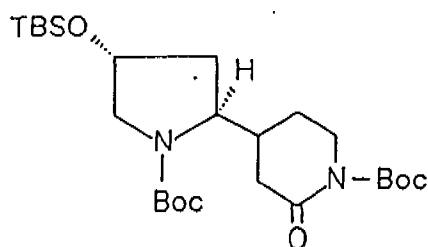
Vertailuesimerkki 25

25

(2S,4S)-4-asetyyylitio-2-{3-hydroksi-1-[2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli]propyyli}-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A ja diastereomeeri B

1)

30



35

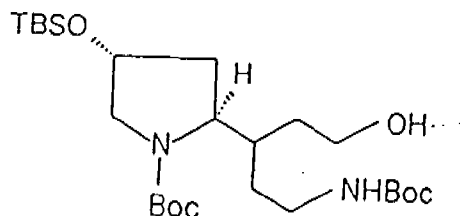
Liuokseen, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-(2-piperidon-4-yyli)-pyrrolidiinia (7,96 g, 20 mmol) dikloorimetaanissa (120 ml), lisättiin di-t-butyylidikarbonaattia (6,55 g, 30 mmol) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (1,22 g, 10 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Sen jälkeen lisättiin lisää 4-dimetyyliaminopyridiiniä (1,22 g, 10 mmol) ja di-t-butyylidikarbonaattia (6,55 g, 30 mmol) ja seosta sekoitettiin edelleen yön yli. Reaktio-

liuos pestiin perätysten sitruunahapon 10-%:isella vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Liuote poistettiin alipaineessa. Siten saatu jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (heksaani/etyyliasettaatti), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-(N-t-butoksikarbonyyli-2-piperidon-4-yyli)-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)pyrrolidiinia (10,0 g, saanto kvantitatiivinen).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2930, 2850, 1770, 1710, 1690, 1470, 1390, 1365, 1290, 1250, 1160, 1110, 1070, 1010, 935, 905, 835, 775

NMR (CDCl_3 , δ): 0,08 (6 H, s), 0,87 (9 H, s), 1,48 (9 H, s), 1,50 (2 H, m), 1,52 (9 H, s), 1,73 (1 H, m), 1,88 (2 H, m), 2,19 (1 H, m), 2,52 (1 H, m), 3,20 (1 H, m), 3,46 (2 H, m), 3,86 (2 H, m), 4,31 (1 H, m)

2)



(2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-[1-(2-t-butoksikarbonyyliaminoetyyli)-3-hydroksipropyli]-4-(t-butyylidime-

tyylisiloksi)pyrrolidiinin diastereomeeri A (2,97 g, saanto = 29 %) ja diastereomeeri B (2,70 g, saanto = 27 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (10,0 g, 20 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 20 - 1.

5

Diastereomeeri A:

IR (KBr, cm^{-1}): 3350, 2930, 2855, 1695, 1680, 1515, 1400, 1365, 1250, 1165, 1115, 1070, 935, 910, 835, 775

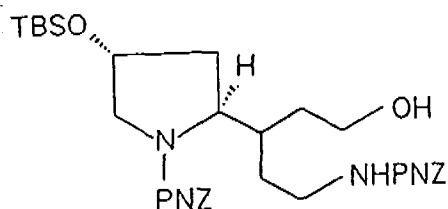
NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,87 (9 H, s), 1,20 - 1,90 (6 H, m), 1,46 (18 H, s), 2,28 (1 H, m), 3,17 (3 H, m),
10 3,51 (1 H, m), 3,37 (2 H, m), 4,10 (1 H, m), 4,29 (1 H, m), 4,60 & 4,75 (yhteensä 1 H, kumpikin br s)

Diastereomeeri B:

IR (KBr, cm^{-1}): 3370, 2930, 2855, 1695, 1515, 1390, 1365, 1250, 1165, 1115, 1065, 1005, 935, 910, 840, 775

15 NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,20 - 1,80 (6 H, m), 1,86 (1 H, m), 2,29 (1 H, m), 3,20 (3 H, m), 3,66 (3 H, m), 4,04 (1 H, m), 4,29 (1 H, m), 4,81 (1 H, br s)
3)

20



25

(2S,4R)-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-{3-hydroksi-1-[2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli]propyyli}-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A (2,08 g, saanto = 68 %) saatiin edellä saadusta diastereomeerista A (2,47 g, 4,9 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 12 - 2.

30

(2S,4R)-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-{3-hydroksi-1-[2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli]propyyli}-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin dia-

35

stereomeeri B (1,64 g, saanto = 51 %) saatiin edellä saadusta diastereomeerista B (1,70 g, 3,38 mmol) samalla tavalla.

Diastereomeeri A:

5 IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2930, 2850, 1700, 1605, 1520, 1400, 1340, 1250, 1105, 1010, 925, 835, 775, 735

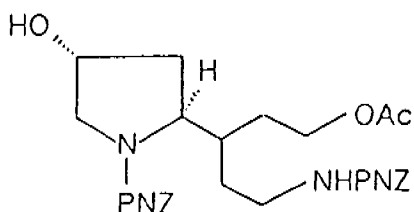
NMR (CDCl_3 , δ): 0,03 (3 H, s), 0,06 (3 H, s), 0,84 (9 H, s), 1,20 - 1,90 (5 H, m), 2,16 (1 H, m), 2,42 (1 H, m), 3,10 - 3,40 (3 H, m), 3,60 - 3,80 (3 H, m), 4,17 (1 H, m),
10 4,33 (1 H, m), 5,15 (5 H, m), 7,47 (4 H, m), 8,19 (4 H, m)

Diastereomeeri B:

IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 2940, 2850, 1700, 1605, 1520, 1400, 1345, 1250, 1110, 1010, 840, 775, 735

15 NMR (CDCl_3 , δ): 0,03 (3 H, s), 0,06 (3 H, s), 0,84 (9 H, s), 1,30 - 1,80 (5 H, m), 1,88 (1 H, m), 3,20 - 3,40 (3 H, m), 3,64 (3 H, m), 4,14 (1 H, m), 4,34 (1 H, m), 5,10 - 5,30 (5 H, m), 7,50 (4 H, d, $J = 7,6 \text{ Hz}$), 8,21 (4 H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$)

4)



25 (2S,4R)-2-{3-asetoksi-1-[2-(p-nitrobentsyylioksi-karbonyyliamino)etyyli]propyyli}-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A (1,37 g, saanto = 74 %) saatiin edellä saadusta diastereomeerista A (2,08 g, 3,14 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 24-3.

30 (2S,4R)-2-{3-asetoksi-1-[2-(p-nitrobentsyylioksi-karbonyyliamino)etyyli]propyyli}-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri B

(0,68 g, saanto = 67 %) saatiin edellä saadusta diastereomeerista B (1,14 g, 1,73 mmol) samalla tavalla.

Diastereomeeri A:

IR (KBr, cm^{-1}): 3410, 2950, 1730, 1710, 1690, 1605, 1520, 1435, 1400, 1340, 1240, 1105, 1030, 850, 735

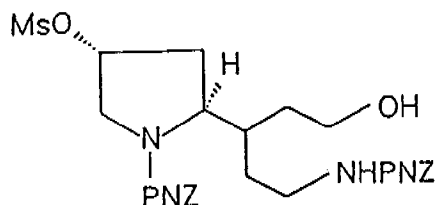
NMR (CDCl_3 , δ): 1,20 - 1,90 (5 H, m), 2,02 (1 H, m), 2,44 (1 H, m), 3,10 - 3,30 (2 H, m), 3,43 (1 H, m), 3,77 (1 H, m), 4,10 - 4,30 (3 H, m), 4,43 (1 H, m), 4,81 & 5,07 (yh-teensä 1 H, kumpikin br s), 5,16 (2 H, s), 5,26 (2 H, s), 7,48 (4 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,19 (4 H, d, $J = 8,6$ Hz)

Diastereomeeri B:

IR (KBr, cm^{-1}): 3410, 2950, 1730, 1700, 1605, 1520, 1430, 1400, 1345, 1240, 1105, 1030, 850, 740

NMR (CDCl_3 , δ): 1,30 - 1,90 (5 H, m), 1,99 (3 H, s), 2,03 (1 H, m), 2,41 (1 H, m), 3,20 - 3,50 (3 H, m), 3,80 (1 H, m), 4,03 (2 H, m), 4,20 (1 H, m), 4,45 (1 H, m), 5,23 (5 H, m), 7,51 (4 H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,21 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,22 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz)

5)



(2S,4R)-2-{3-hydroksi-1-[2-(p-nitrobentsyylioksi-karboonyyliamino)etyyli]propyyli}-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksi-karboonyyli)pyrrolidiinindia stereomeeri A (1,33 g, saanto = 91 %) saatiin edellä saadusta diastereomeerista A (1,37 g, 2,33 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 24-4.

(2S,4R)-2-{3-hydroksi-1-[2-(p-nitrobentsyylioksi-karboonyyliamino)etyyli]propyyli}-4-metaanisulfonyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksi-karboonyyli)pyrrolidiinindia stereomeeri B (1,33 g, saanto = 91 %) saatiin edellä saadusta diastereomeerista B (1,37 g, 2,33 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 24-4.

meeri B (0,50 g, saanto = 69 %) saatiin edellä saadusta diastereomeerista B (0,68 g, 1,16 mmol) samalla tavalla.

Diastereomeeri A:

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2940, 1700, 1605, 1520, 1430, 1405,
5 1350, 1250, 1170, 1110, 1050, 1010, 955, 900, 850, 740,
530

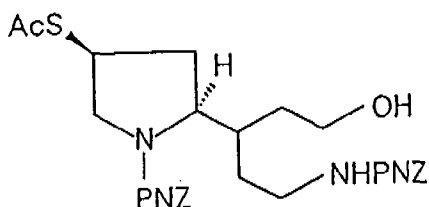
NMR (CDCl_3 , δ): 1,10 - 1,70 (4 H, m), 2,04 (1 H, m), 2,30 -
2,50 (2 H, m), 3,03 (3 H, s), 3,20 (2 H, m), 3,55 (1 H,
m), 3,73 (2 H, m), 4,14 (1 H, m), 4,24 (1 H, m), 5,16
10 (6 H, m), 7,48 (4 H, d, $J = 8,3 \text{ Hz}$), 8,20 (4 H, d, $J =$
8,6 Hz)

Diastereomeeri B:

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1700, 1605, 1520, 1430, 1405,
15 1350, 1250, 1170, 1050, 1015, 960, 900, 850, 740, 525

NMR (CDCl_3 , δ): 1,30 - 1,90 (4 H, m), 2,01 (1 H, m), 2,30 -
2,50 (2 H, m), 3,04 (3 H, s), 3,34 (2 H, m), 3,50 - 3,70
(3 H, m), 4,10 - 4,30 (2 H, m), 5,10 - 5,40 (6 H, m), 7,51
(4 H, d, $J = 7,9 \text{ Hz}$), 8,19 (2 H, d, $J = 8,9 \text{ Hz}$), 8,22
(2 H, d, $J = 8,9 \text{ Hz}$)

6)



Otsikon mukaisen yhdisteen diastereomeeri A
(1,13 g, saanto = 88 %) saatiin edellä saadusta diastereo-
meerista A (1,33 g, 2,13 mmol) samalla tavalla kuin ver-
tailuesimerkissä 24 - 5.

Otsikon mukaisen yhdisteen diastereomeeri B
(423 mg, saanto = 87 %) saatiin edellä saadusta diastereo-
meerista B (0,50 g, 0,80 mmol) samalla tavalla.

Diastereomeeri A:

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2840, 1700, 1605, 1520, 1400, 1345, 1250, 1110, 850, 735, 625

5 NMR (CDCl_3 , δ): 1,30 - 1,70 (5 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,40 (2 H, m), 3,06 (1 H, m), 3,22 (2 H, m), 3,71 (3 H, m), 4,11 (1 H, m), 4,23 (1 H, m), 5,10 (1 H, br s), 5,18 (4 H, s), 7,48 (4 H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,20 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,21 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz)

Diastereomeeri B:

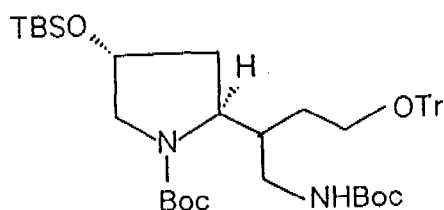
10 IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2940, 1700, 1605, 1520, 1430, 1400, 1345, 1250, 1110, 850, 740, 630

15 NMR (CDCl_3 , δ): 1,30 - 1,80 (5 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,37 (2 H, m), 3,05 (1 H, m), 3,28 (2 H, m), 3,62 (2 H, m), 3,72 (1 H, m), 4,02 (1 H, m), 4,23 (1 H, m), 5,18 (3 H, s), 5,20 (2 H, s), 7,52 (4 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,21 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,22 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz)

Vertailuesimerkki 26

20 (2S,4S)-4-asetyylitio-2-{3-hydroksi-1-[N-metyyli-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)metyyli]propyyli}-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri B

1)



30 Liuokseen, joka sisälsi vertailuesimerkissä 24 - 1 valmistettua (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-[1-(N-t-butoksikarbonyyliaminometyyli)-3-hydroksipropyyli]-4-(t-butyyliidimetyylisiloksi)pyrrolidiinin diastereomeeria B (1,01 g, 2 mmol) dikloorimetaanissa (20 ml), lisättiin

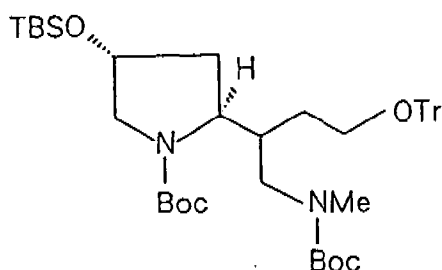
35 trietyyliamiinia (0,307 ml, 2,2 mmol) ja trifenyylimetyy-

likoridia (584 mg, 2,1 mmol). Seosta sekoitettiin typpi-
 kaasukehän alla huoneenlämpötilassa 3 h. Reaktioliuos pes-
 tiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä
 vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaa-
 5 tilla. Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsitel-
 tiin kromatografisesti silikageelipylvässä (heksaa-
 ni/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2S,4S)-N-t-butoksi-
 karbonyyli-2-[1-(t-butoksikarbonyyliaminometyyli)-3-(tri-
 fenyyliimetoksi)propyyli]-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)pyr-
 10 rolidiinin diastereomeeria B (1,48 g, saanto kvantitatiiv-
 vinen).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2930, 1710, 1695, 1445, 1390, 1365,
 1250, 1160, 1065, 830, 770, 760, 700, 630

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,39 (18 H,
 15 s), 1,20 - 1,50 (2 H, m), 1,72 (1 H, m), 1,89 (1 H, m),
 2,09 (1 H, m), 2,85 (1 H, m), 3,15 (4 H, m), 3,50 (1 H,
 m), 3,99 (1 H, m), 4,22 (1 H, m), 4,86 & 5,33 (yhteensä
 1 H, kumpikin br s), 7,2 - 7,5 (15 H, m)

2)



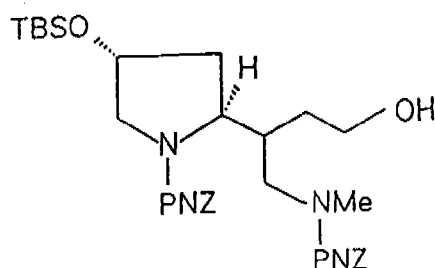
Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdis-
 tettä (731 mg, 1,0 mmol) N,N-dimetyyliformamidissa (7 ml),
 lisättiin natriumhydridiä (60-%:inen öljysuspensio, 80 mg,
 2 mmol) ja metyylijodidia (0,06 ml, 10 mmol). Seosta se-
 30 koitettiin 2 vuorokautta lämpötilassa 40 °C. Reaktioliuos
 uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml) ja pestiin perätysten
 vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja
 kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuote pois-
 35 tettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografises-

ti silikageelipylvässä (heksaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-2-[1-(N-t-butoksykarbonyyli-N-metyyliaminometyyli)-3-(trifenyylime-
 5 toksikarbonyyli)-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)pyrrolidiinin

diastereomeeria B (743 mg, saanto kvantitatiivinen).
 IR (KBr, cm^{-1}): 2930, 1690, 1450, 1400, 1365, 1250, 1160, 1120, 1070, 1025, 835, 775, 705, 635

NMR (CDCl_3 , δ): 0,05 (6 H, s), 0,85 (9 H, s), 1,20 - 1,60 (3 H, m), 1,41 (9 H, s), 1,46 (9 H, s), 1,72 (1 H, m),
 10 1,97 (1 H, m), 2,52 (1 H, m), 2,77 (3 H, s), 3,11 (3 H, m), 3,42 (1 H, m), 3,62 (1 H, m), 3,96 (1 H, m), 4,22 (1 H, m), 7,2 - 7,5 (15 H, m)

3)

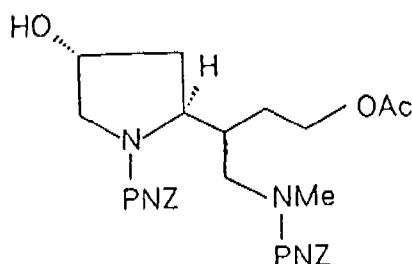


15
 20
 25
 30
 35
 Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (743 mg, 1,0 mmol) dikloorimetaanissa (1,5 ml), lisättiin trifluorietikkahappoa (1,5 ml, 10 mmol) ja trietyylisilaania (0,16 ml, 1,2 mmol). Seosta sekoitettiin typpikaasukehän alla huoneenlämpötilassa 2 h. Tämä reaktioliuos lisättiin pisaroittain dioksaanin (10 ml) ja natriumhydroksidin 1 N vesiliuoksen seokseen sen neutraloimiseksi. Tähän liuokseen lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksykarbonyylitio)pyrimidiiniä (0,67 g, 2,1 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h pitäen pH samalla natriumhydroksidin 1 N vesiliuoksen avulla tasolla 9 - 10. Reaktioliuos uutettiin dikloorime-
 taanilla (70 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten sitruunahapon 10-%:isellä vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin ve-

dettömällä natriumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikaageelipylväässä (kloroformi/metanoli), jolloin saatiin (2S,4R)-4-(t-butyylidimetyyllisiloksi)-2-[3-hydroksi-1-(N-metyyli-N-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliaminometyyli)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeria B (332 mg, saanto = 51 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3460, 2930, 1700, 1605, 1520, 1400, 1345, 1150, 1110, 840, 775

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,83 (6 H, s), 1,33 (1 H, m), 1,53 (1 H, m), 1,81 (2 H, m), 2,07 (1 H, m), 2,84 (1 H, m), 3,05 (3 H, s), 3,26 (1 H, m), 3,36 (1 H, m), 3,65 (3 H, m), 4,10 (1 H, m), 4,34 (1 H, m), 5,20 (4 H, s), 7,56 (4 H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,22 (4 H, d, $J = 8,2$ Hz)

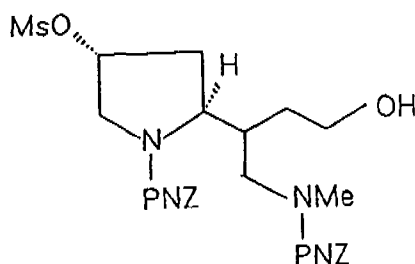


(2S,4R)-2-[3-asetoksi-1-(N-metyyli-N-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliaminometyyli)propyyli]-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri B (266 mg, saanto = 90 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (332 g, 0,5 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 24-3.

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2940, 1730, 1700, 1605, 1520, 1400, 1340, 1240, 1150, 1110, 1050, 855, 760, 735

NMR (CDCl_3 , δ): 1,37 (1 H, m), 1,56 (1 H, m), 1,85 (1 H, m), 2,00 (3 H, s), 2,10 (1 H, m), 2,85 (2 H, m), 3,04 (3 H, s), 3,44 (2 H, m), 3,74 (1 H, m), 4,16 (3 H, m), 4,41 (1 H, m), 5,21 (4 H, s), 7,54 (4 H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,23 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,24 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz)

5)

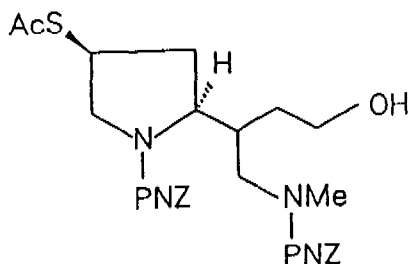


(2S,4R)-2-[3-hydroksi-1-(N-metyyli-N-p-nitrobent-
syylioksikarbonyyliaminometyyli)propyyli]-4-metaanisulfo-
nyylioksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinin
diastereomeeri B (200 mg, saanto = 64 %) saatiin edellä
valmistetusta yhdisteestä (266 g, 0,45 mmol) samalla ta-
valla kuin vertailuesimerkissä 24 - 4.

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2930, 1700, 1610, 1520, 1400, 1350,
1170, 1110, 1050, 960, 900, 850, 765, 735, 525

NMR (CDCl_3 , δ): 1,31 (2 H, m), 1,50 (1 H, m), 2,03 (1 H,
m), 2,51 (1 H, m), 2,82 (3 H, br s), 3,01 (1 H, m), 3,02
(3 H, s), 3,17 (1 H, m), 3,3 - 3,7 (4 H, m), 4,18 (2 H,
m), 5,22 (4 H, s), 7,52 (4 H, d, $J = 8,3 \text{ Hz}$), 8,21 (4 H,
d, $J = 8,5 \text{ Hz}$)

6)



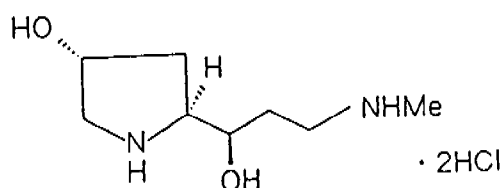
Otsikon mukainen yhdiste (172 mg, saanto = 89 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (200 mg, 0,32 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 1 - 6.
IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2940, 1700, 1610, 1520, 1400, 1345, 1200, 1110, 855, 765, 735, 630

NMR (CDCl₃, δ): 1,33 (1 H, m), 1,56 (2 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,52 (1 H, m), 2,83 (2 H, m), 3,01 (3 H, s), 3,05 (1 H, m), 3,16 (1 H, m), 3,40 (1 H, m), 3,65 (2 H, m), 3,96 (2 H, m), 4,23 (2 H, m), 5,19 (2 H, s), 5,20 (2 H, s), 7,51 (4 H, d, J = 8,6 Hz), 8,22 (4 H, d, J = 8,6 Hz)

Vertailuesimerkki 27

(2S,4S)-4-merkaptto-2-[(1R)-hydroksi-3-(N-metyyli-amino)propyyli]pyrrolidiinidihydrokloridi

1)



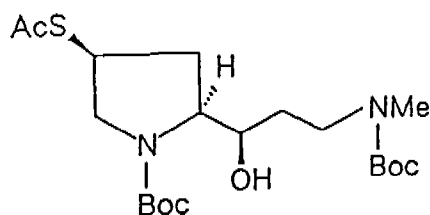
Liuokseen, joka sisälsi vertailuesimerkissä 7 - 2 (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[(1R)-1,3-dihydroksipropyyli]pyrrolidiinindiastereomeeria (76,1 g, 203 mmol) dikloorimetaanissa (860 ml), lisättiin typpikaasukehän alla ja samalla jäällä jäähdyttäen trietyyliamiinia (112,3 ml, 809 mmol), dimetyyliaminopyrrolidiiniä (2,19 g, 18,0 mmol) ja p-tolueenisulfonyylikloridia (61,2 g, 321 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioseokseen pestiin perätysten natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, vedellä, 10-%:isella sitruunahapolla, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin metanoliin (400 ml) ja siihen lisättiin metyyliamiinin 40-%:ista metanoliliuosta (1 l). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin vetykloridin 3,3 N metanoliliuosta. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa ja saadut kiteet pestiin etanolilla ja asetonilla, jolloin

saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-2-[(1R)-1-hydroksi-3-(N-metyyliamino))propyyli]pyrrolidiinidihydrokloridia (35,8 g, saanto = 71 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3410, 2980, 2800, 1580, 1420, 1060, 1010

5 NMR (D_2O , δ): 1,65 - 2,00 (2 H, m), 2,07 (2 H, dd, $J = 3$ ja 10 Hz), 2,70 (3 H, s), 3,10 - 3,50 (4 H, m), 3,90 - 4,05 (1 H, m), 4,10 - 4,20 (1 H, m), 4,65 (1 H, m)
2)

10



15

Edellä valmistettu yhdiste (35,6 g, 144 mmol) liuotettiin veden (150 ml) ja dioksaanin (400 ml) seokseen ja siihen lisättiin natriumhydroksidin 5 N vesiliuosta pH:n säätämiseksi arvoon 7. Sen jälkeen siihen lisättiin di-t-butyylidikarbonaattia (63,0 g, 289 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h. Reaktioliuoksen pH säädettiin natriumhydroksidin 5 N vesiliuoksella arvoon 10 ja siihen lisättiin di-t-butyylidikarbonaattia (12,6 g, 57,8 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 min. Reaktioliuokseen lisättiin vettä ja etyyliasetaattia. Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin (800 ml), ja lisättiin trietyyliamiinia (24 ml, 170 ml) ja metaanisulfonylikloridia (11,1 ml, 144 mmol). Seosta sekoitettiin 30 min ja siihen lisättiin etyyliasetaattia. Seos pestiin perätysten sitruunahapon 10-%:isella vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa.

20

25

30

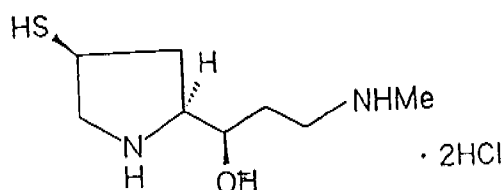
35

Siten saatu jäännös liuotettiin N,N-dimetyyliforma-
midiin ja liuokseen lisättiin kaliumtioasettaattia (24,7 g,
216 mmol). Seosta sekoitettiin yön yli lämpötilassa 70 °C.
Reaktioliuokseen isättiin etyyliasetaattia. Seos pestiin
5 perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesi-
liuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatil-
la. Liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsitel-
tiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaa-
ni/etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2S,4S)-4-asetyyli-
tio-2-[(1R)-1-hydroksi-3-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyy-
liamino)propyyli]-N-(t-butoksikarbonyyli)pyrrolidiinia
10 (37,3 g, saanto = 60 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2975, 1690, 1400, 1365, 1160

NMR (D_2O , δ): 1,20 - 1,40 (2 H, m), 1,45 (18 H, s), 1,50 -
15 1,75 (4 H, m), 2,33 (3 H, s), 2,84 (3 H, s), 3,03 (1 H,
m), 3,70 - 4,00 (4 H, m)

3)



Edellä valmistettuun yhdisteeseen (34,5 g,
79,7 mmol) lisättiin vetykloridin 3,3 N metanoliliuosta ja
25 seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktio-
liuos väkevöitiin alipaineessa ja käsiteltiin metanolin
lisäyksen jälkeen aktiivihiehillä. Aktiivihiehi erotettiin
suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös
30 pestiin tetrahydrofuraanin ja metanolin seoksella, jolloin
saatiin (2S,4S)-4-merkaptio-2-[(1R)-hydroksi-3-(N-metyyli-
amino)propyyli]pyrrolidiinidihydrokloridia (17,0 g, saanto
81,1 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2950, 1620, 1580, 1460, 1400, 1050

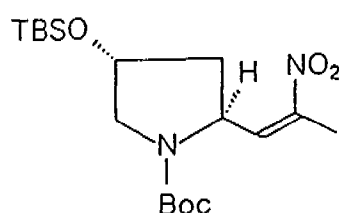
NMR (D_2O , δ): 1,60 - 2,00 (2 H, m), 2,48 - 2,65 (1 H, m), 2,70 (3 H, s), 3,05 - 3,30 (3 H, m), 3,45 - 3,80 (3 H, m) 4,00 - 4,15 (1 H, m)

Vertailuesimerkki 28

5 (2R,4S)-4-asetyyliitio-2-[2-(p-nitrobentsyylioksi-karbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksi-karbonyyli)pyrrolidiinin diastereomeeri A ja diastereomeeri B

1)

10



15

Liukokseen, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-formyylipyrrolidiinia (16,5 g, 50 mmol) ja nitroetaania (14,2 g, 200 mmol) etanolissa (20 ml), lisättiin n-butyyliamiinia (0,5 ml, 5 mmol). Seosta refluksoitiin typpikaasukehän alla yön yli ja liuote poistettiin alipaineessa. Siten saatu jäännös uutettiin etyyliasetaatilla (500 ml). Etyyliasetaattiliuos pestiin perätysten laimealla suolahapolla, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heksaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-(2-nitropropylenyyli)pyrrolidiinin vähemmän polaarista isomeeria (8,01 g, saanto = 41 %).

25

30

IR (KBr, cm^{-1}): 2950, 1700, 1520, 1400, 1250, 1020, 840, 770

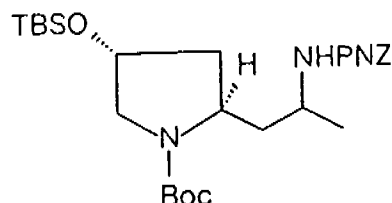
35

NMR ($CDCl_3$, δ): 0,08 (6 H, s), 0,89 (9 H, s), 1,40 (9 H, s), 1,79 (1 H, m), 2,10 (1 H, m), 2,22 (3 H, s), 3,49

(2 H, m), 4,39 (1 H, m), 4,55 (1 H, m), 6,97 (1 H, d, J = 9,2 Hz)

2)

5



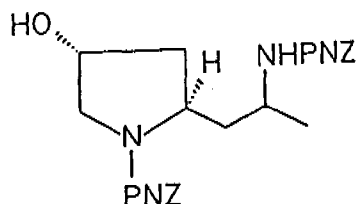
- 10 Liuos, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä
(7,30 g, 18,9 mmol) dietyylieetterissä (25 ml), lisättiin
typpikaasukehän alla ja jäillä samalla jäähdyttäen pisa-
roittain suspensioon, joka sisälsi litiumalumiinihydridiä
15 (21,5 g, 56,7 mmol) dietyylieetterissä (50 ml) ja seosta
sekoitettiin samassa lämpötilassa 3 h. Reaktioliuokseen
lisättiin pisaroittain vettä (5 ml) ylimääräisen reagens-
sin hajottamiseksi ja sen jälkeen dietyylieetteriä
(200 ml). Liukenematon aine erotettiin suodattamalla. Liu-
kenematon aine uutettiin edelleen dietyylieetterillä
20 (200 ml). Dietyylieetteriuutteet yhdistettiin ja pestiin
perätysten laimealla vedellä ja natriumkloridin kylläisel-
lä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsul-
faatilla. Liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin
puhdistamatonta amiinia. Liuokseen, joka sisälsi saatua
25 puhdistamatonta amiinia dioksaanissa (70 ml), lisättiin
4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyylitio)pyrimi-
diiniä (6,04 g, 18,9 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneen-
lämpötilassa 1 h. Liuote poistettiin alipaineessa ja jään-
nös uutettiin etyyliasetaatilla (300 ml). Uute pestiin pe-
rätysten sitruunahapon 10-%:isella vesiliuoksella, nat-
riumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natrium-
30 kloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedet-
tömällä natriumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipainees-
sa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageeli-
pylväässä (heksaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin
35

(2R,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)-2-[2-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyliamino)propyyli]-pyrrolidiinin isomeerien seosta (2,27 g, saanto = 22 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3320, 2950, 1700, 1520, 1400, 1340, 1250, 1160, 840, 780

NMR (CDCl_3 , δ): 0,05 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,24 (3 H, d, $J = 5,6$ Hz), 1,45 (9 H, s), 1,66 (12H, m), 1,80 - 2,00 (2 H, m), 3,20 - 3,30 (2 H, m), 3,66 (1 H, m), 4,05 (1 H, br m), 4,31 (1 H, m), 5,17 (2 H, s), 5,51 (1 H, br), 7,49 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,21 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz)

3)



Edellä valmistettuun yhdisteeseen (2,27 g, 4,22 mmol) lisättiin vetykloridin 2,7 M metanoliliuosta (20 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 h. Liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta amiinia. Puhdistamaton amiini liuotettiin uudelleen dioksaanin (50 ml) ja veden (50 ml) seokseen, ja siihen lisättiin 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksykarbonyylitio)pyrimidiiniä (1,35 g, 4,22 mmol) pitäen pH samalla natriumhydroksidin 1 N vesiliuoksen avulla arvossa 10. Reaktioliuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h ja se väkevöitiin sitten alipaineessa. Jäännös uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin perätysten sitruunahapon 10-%:isella vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti sili-kageelipylvässä (kloroformi/metanoli), jolloin saatiin (2R,4R)-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksykarbonyyli)-2-

[2-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)propyyli]pyrroliidiinin diastereomeeria A (polaarinen yhdiste, 1,40 g, saanto = 66 %) ja diastereomeeria B (vähemmän polaarinen yhdiste, 348 mg, saanto = 16 %).

5 **Diastereomeeri A:**

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1700, 1600, 1520, 1430, 1400, 1350, 1240, 1110, 850, 740

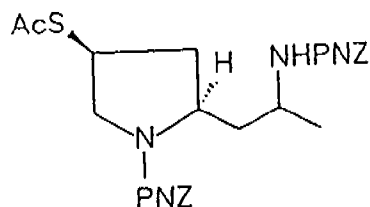
10 NMR (CDCl_3 , δ): 1,24 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,69 (1 H, m), 1,70 - 2,10 (3 H, m), 3,45 (1 H, m), 3,70 (2 H, m), 4,08 (1 H, m), 4,45 (1 H, s), 5,21 (5 H, m), 7,48 (4 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,18 (4 H, d, $J = 8,6$ Hz)

Diastereomeeri B:

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1700, 1600, 1520, 1350, 850, 740

15 NMR (CDCl_3 , δ): 1,19 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,39 (1 H, m), 1,80 - 2,30 (3 H, m), 3,40 - 3,70 (3 H, m), 4,04 (1 H, m), 5,21 (5 H, m), 7,49 (4 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,20 (4 H, d, $J = 8,6$ Hz)

4)



25 Mesyyllituote saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (diastereomeeri A, 1,51 g, 3,01 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 1-5, ja otsikon mukainen yhdiste (1,33 g, saanto = 79 %) saatiin sitten samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 1 - 6.

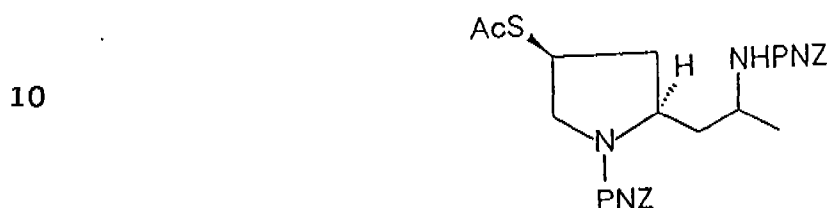
30 IR (KBr, cm^{-1}): 3310, 1700, 1610, 1523, 1425, 1350, 1260, 1110, 850, 740, 626

NMR (CDCl_3 , δ): 1,23 (3 H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,75 (2 H, m), 2,15 (1 H, m), 2,33 (3 H, s), 2,55 (1 H, m), 3,18 (1 H, m), 3,71 (1 H, m), 3,86 (1 H, m), 3,94 (1 H, m), 4,10

(1 H, m), 5,16 (5 H, m), 7,49 (4 H, d, $J = 8,9$ Hz), 8,21 (4 H, d, $J = 8,9$ Hz)

Vertailuesimerkki 29

5 (2R,4S)-4-asetyyliitio-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-[2-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)-propyyli]pyrrolidiinin diastereomeeri B
1)



15 Mesyyliituote saatiin vertailuesimerkissä 28 - 3 valmistetusta (2R,4R)-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-2-[2-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)propyyli]pyrrolidiinin diastereomeerista B (378 mg, 0,75 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 1 - 5, ja otsikon mukainen yhdiste (250 mg, saanto = 65 %) saatiin sitten samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 1 - 6.

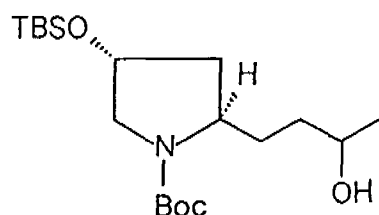
IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1700, 1600, 1520, 1400, 1350, 1250, 1100, 850, 740, 630

25 NMR (CDCl_3 , δ): 1,19 (3 H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,64 (1 H, m), 1,70 - 2,20 (2 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,55 (1 H, m), 3,23 (1 H, m), 3,67 (1 H, m), 3,92 (2 H, m), 4,08 (1 H, m), 5,16 (5 H, m), 7,51 (4 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,22 (4 H, d, $J = 8,6$ Hz)

Vertailuesimerkki 30

30 (2R,4S)-4-asetyyliitio-2-[3-(N-metyyli-N-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)butyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiinindiaastereomeerien seos

1)



Liuos, joka sisälsi dikloorimetaania (80 ml) ja di-
 metyyylisulfoksidia (2,98 ml, 40 mmol), jäähdytettiin läm-
 pötilaan -78 °C ja siihen lisättiin pisaroittain oksalyy-
 likloridia (1,85 ml, 21,2 mmol). Seosta sekoitettiin sa-
 massa lämpötilassa 15 min ja sen jälkeen siihen lisättiin
 pisaroittain 10 min:n aikana liuos, joka sisälsi (2R,4R)-
 N-t-butyoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-(3-
 hydroksipropyyli)pyrrolidiinia (5 g, 13,9 mmol) dikloori-
 metaanissa (70 ml). Seosta sekoitettiin 30 min ja sen jäl-
 keen siihen lisättiin trietyyliamiinia (9,66 ml,
 69,3 mmol). Seos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sitä
 sekoitettiin 15 min. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa
 ja siihen lisättiin etyyliasetaattia (70 ml). Seos pes-
 tiin kahdesti sitruunahapon 10-%:isella vesiliuoksella
 (30 ml) ja edelleen natriumkloridin kylläisellä vesiliuok-
 sella ja kuivattiin sitten vedettömällä magnesiumsulfaa-
 tilla. Liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin
 (2R,4R)-N-t-butyoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-
 2-(2-formyylietyyli)pyrrolidiinia (5,5 g, saanto = 100 %)

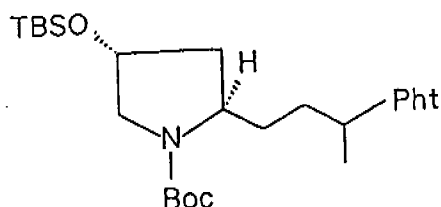
raakatuotteena. Tätä yhdistettä käytettiin puhdistamatto-
 mana seuraavassa reaktiossa.
 Edellä saatu yhdiste liuotettiin tetrahydrofuraa-
 niin (70 ml) ja liuos jäähdytettiin lämpötilaan -78 °C.
 Siihen lisättiin sitten pisaroittain metyyllilitiumin 1,6 M
 dietyylieetteriliuosta (15,7 ml, 25,1 mmol). Seosta sekoi-
 tettiin samassa lämpötilassa 1 h ja sen jälkeen siihen
 lisättiin etyyliasetaattia (70 ml). Seos pestiin vedellä

ja liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin (2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)-2-(3-hydroksibutyyli)pyrrolidiinia (4,21 g, saanto = 81,1 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2930, 1695, 1680

NMR (CDCl_3 , δ): 0,05 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,18 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,40 (2 H, m), 1,45 (9 H, s), 1,70 (1 H, m), 1,90 (2 H, m), 3,37 (2 H, m), 3,80 - 4,00 (2 H, m), 4,85 (1 H, m)

2)

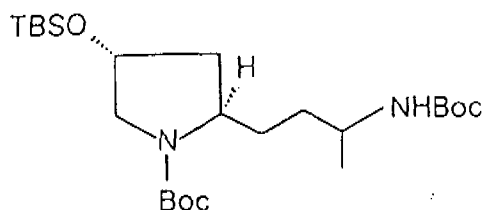


Edellä valmistettu yhdiste (4,21 g, 11,27 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (70 ml) ja jäähdytettiin lämpötilaan 0 °C. Siihen lisättiin sitten trifenyylifosfiinia (6,65 g, 25,4 mmol) ja ftalimidiä (2,49 g, 16,9 mmol) ja vielä pisaroittain dietyyliatsodikarboksy-laattia (2,66 ml, 16,9 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 17 h. Reaktioliuos väkevöitiin ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (etyyliasetatti/heptaani), jolloin saatiin (2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)-2-(3-ftalimido-butyyli)pyrrolidiinia (4,73 g, saanto = 83,3 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2920, 1720

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,35 (3 H, m), 1,45 (9 H, s), 1,50 (2 H, m), 1,60 - 2,15 (4 H, m), 3,20 - 3,40 (2 H, m), 3,80 (1 H, m), 4,20 - 4,40 (2 H, m), 7,68 (2 H, m), 7,80 (2 H, m)

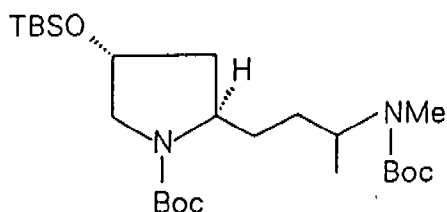
3)



Edellä valmistettu yhdiste (4,1 g, 8,16 mmol) liuotettiin dikloorimetaanin (40 ml) ja metanolin (4 ml) seokseen ja liuokseen lisättiin pisaroittain hydratsiinimono-
 10 hydraattia (11,14 ml, 22,8 mol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h. Reaktioliuos pestiin perätysten ammoniakkin 8-%:isella vesiliuoksella ja vedellä. Liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös liuotettiin dioksaaniin (40 ml). Liuokseen lisättiin sitten 4,6-dimetyyli-2-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyylitio)pyrimidiiniä (1,96 g, 8,16 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa
 15 17 h. Liuokseen lisättiin etyyliasetaattia (40 ml) ja seos pestiin perätysten natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla. Liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (etyyliasetaatti/heptaani), jolloin saatiin (2R,4R)-N-t-butoksidikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)-2-[3-(t-butoksidikarbonyyliamino)butyyli]pyrrolidiinia (2,28 g, saanto = 59,2 %).
 25 IR (KBr, cm^{-1}): 2920, 1695, 1470
 NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 1,10 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,37 (4 H, m), 1,60 - 2,00 (2 H, m), 3,30 (2 H, m), 3,60 (1 H, m), 3,80 (1 H, m), 4,28 (1 H, m)
 30

4)

5

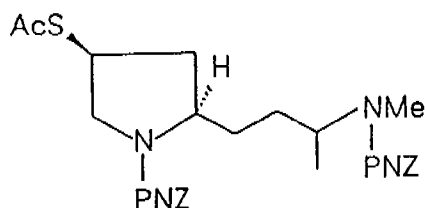


10

(2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-[3-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)butyyli]-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)pyrrolidiini saatiin epäpuhtaana öljynä edellä valmistetusta yhdisteestä (1,35 g, 2,86 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 26-2 ja saatua yhdistettä käytettiin puhdistamattomana seuraavassa reaktiossa.

5)

15



20

Otsikon mukainen yhdiste (1,23 g, saanto = 94 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (1,2 g, 2,54 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkeissä 6 - 6, 6 - 7 ja 6 - 8.

25

IR (KBr, cm^{-1}): 2950, 1700, 1600, 1520

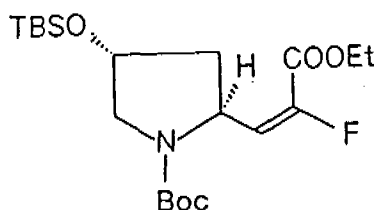
NMR (CDCl_3 , δ): 1,15 (4 H, m), 1,50 (2 H, br s), 1,63 (2 H, br s), 2,10 - 2,50 (2 H, m), 2,3 (3 H, s), 3,18 (1 H, m), 3,72 (1 H, m), 3,87 (1 H, m), 4,12 (1 H, m), 5,20 (4 H, m), 7,50 (4 H, m), 8,20 (4 H, m)

30

Vertailuesimerkki 31

(2R,4S)-4-asetyyli-2-[2-fluori-3-(N-metyyli-N-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino)propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)pyrrolidiini

1)



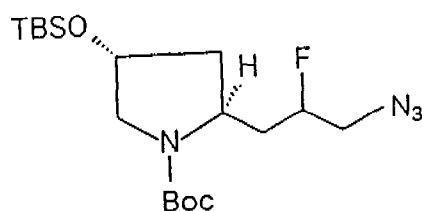
Liuos, joka sisälsi trietyyli-2-fluori-3-fosfono-
etanoaattia (6,7 g, 27,8 mmol) ja kuivaa tetrahydrofuraa-
nia (140 ml), jäähdytettiin lämpötilaan 0 °C ja siihen
lisättiin natriumhydridin 60-%:ista öljydispersiota
(1,11 g, 27,8 mmol). Seosta sekoitettiin 1 h ja siihen
lisättiin pisaroittain (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-
butyylidimetyylisiloksi-2-formyylipyrrolidiinin (7,3 g,
23,2 mmol) ja tetrahydrofuraanin (35 ml) seos. Seosta se-
koitettiin huoneenlämpötilassa 17 h. Reaktioluokseen li-
sättiin etyyliasetaattia (100 ml) ja seos pestiin perä-
tysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuok-
sella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla.
Liuote poistettiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin
kromatografisesti silikageelipylväässä (etyyliasetaat-
ti/heptaani), jolloin saatiin 3-[(2S,4R)-N-t-butoksikarbo-
nyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)pyrrolidin-2-yyli]-2-
fluoriakryylihapon etyyliesteriä (8,0 g, saanto = 82,8 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 2950, 1695, 1470

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,85 (9 H, s), 1,35 (3 H, q,
 $J = 6,0$ Hz), 1,40 (9 H, br s), 1,87 - 2,20 (2 H, m), 3,43
(2 H, m), 4,30 (3 H, m), 5,21 (1 H, m), 5,8 (1 H, m)

MS: $[M + H]^+ = 376$

2)

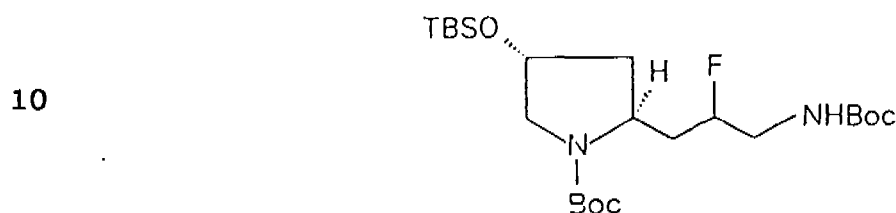


Edellä valmistettu yhdiste (6,4 g, 15,3 mmol) liuotettiin etanoliin (120 ml) ja liuosta sekoitettiin vetykaasukehässä 2 h palladium-hiilikatalyyttiä (10 %) käyttäen. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja liuote poistettiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin kuivaa dietyyli-eetteriä (60 ml) ja seos jäähdytettiin lämpötilaan 0 °C. Siihen lisättiin sitten hitaasti litiumalumiinihydridiä (1,73 g, 45,6 mmol). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 h. Reaktion mentyä loppuun seokseen lisättiin vettä (1 ml) ja natriumhydroksidin 1 N vesiliuosta (45,6 ml, 45,6 mmol). Orgaaninen kerros pestiin kahdesti vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin sitten vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin (2R,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-(2-fluori-4-hydroksipropyli)-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)pyrrolidiinia epäpuhtaana öljynä. Öljy liuotettiin tetrahydrofuraaniin (60 ml) ja jäähdytettiin lämpötilaan 0 °C. Sen jälkeen lisättiin pisaroittain trietyyliamiinia (3,2 ml, 22,9 mmol) ja sitten metaanisulfonyyli-kloridia (1,78 ml, 22,9 mmol) ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 h. Reaktioliuokseen lisättiin etyyliasetaattia (60 ml) ja seos pestiin natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella, sitruunahapon 10-%:isella vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin N,N-dimetyyliformamidiin (60 ml). Liuokseen lisättiin sitten natriumatsidia (3,98 g, 61,2 mmol), seos kuumennettiin lämpötilaan 80 °C ja sitä sekoitettiin 17 h. Reaktion mentyä loppuun seokseen lisättiin etyyliasetaattia (100 ml) ja se pestiin kolmesti vedellä (100 ml). Liuote poistettiin sitten alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (etyyliasetaatti/heptaani), jolloin saatiin (2R,4R)-2-(3-atsido-2-fluo-

ripropyyli)-N-(t-butoksikarbonyyli)-4-(t-butyylidimetyyli-siloksi)pyrrolidiinia (5,14 g, saanto = 83,3 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2250, 1695, 1470

5 NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,85 (9 H, s), 1,40 (9 H, s), 1,42 (2 H, br s), 1,60 (2 H, s), 1,70 - 2,10 (2 H, m), 3,30 - 3,40 (3 H, m), 4,35 (1 H, m), 4,55 - 4,9 (1 H, m) 3)



15 Edellä valmistettu yhdiste (5,1 g, 12,7 mmol) liuotettiin metanoliin (75 ml) ja liuosta sekoitettiin 1 h vetykaasukehän alla lämpötilassa 40 °C palladium-hiilikatalyyttiä (10 %, 2 g) käyttäen. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta amiinia.

20 Puhdistamaton amiini liuotettiin dioksaaniin (50 ml) ja liuokseen lisättiin di-t-butyylidikarbonaattia (2,76 g, 12,7 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 17 h. Reaktioliuos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin perätysten sitruunahapon 10-%:isella vesiliuoksella ja vedellä. Liuote poistettiin sitten alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (etyyliasetaatti/heptaani), jolloin saatiin (2R,4R)-N-(t-butoksikarbonyyli)-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)-2-(3-t-butoksikarbonyyliamino-2-fluoributyylipyrr

25

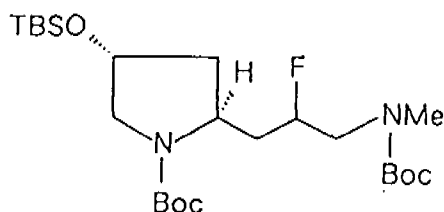
30

rolidiinia (5,86 g, saanto = 97 %).

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,85 (9 H, s), 1,25 (2 H, br s), 1,40 (18 H, s), 1,80 - 2,05 (2 H, s), 3,10 - 3,50 (4 H, m), 4,00 (1 H, m), 4,30 (1 H, m), 4,50 - 4,80 (1 H, m)

4)

5

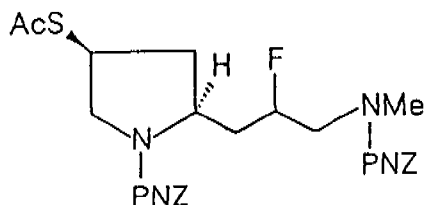


10 (2R,4R)-N-(t-butoksykarbonyyli)-2-[3-(N-t-butoksykarbonyyli-N-metyyliamino)-2-fluoripropyli]-4-(t-butyli-dimetyylisiloksi)pyrrolidiini (1,45 g, saanto = 98 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (1,43 g, 3 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 26 - 2.

15 NMR (CDCl₃, δ): 0,06 (6 H, s), 0,85 (9 H, s), 1,26 (2 H, br s), 1,40 (18 H, s), 1,80 - 2,05 (2 H, s), 2,94 (3 H, s), 3,10 - 3,50 (4 H, m), 4,00 (1 H, m), 4,30 (1 H, m), 4,50 - 4,80 (1 H, m)

5)

20



25 Otsikon mukainen yhdiste (850 mg, saanto = 67 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (1,08 g, 226 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkeissä 6 - 6, 6 - 7 ja 6 - 8.

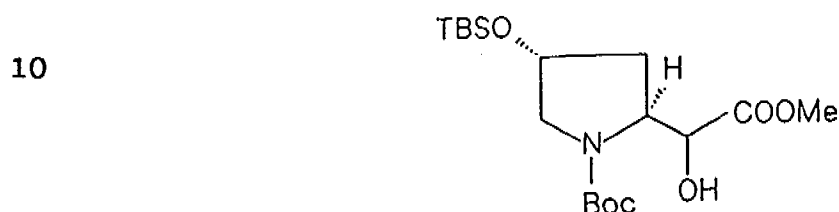
IR (KBr, cm⁻¹): 2950, 1700, 1600, 1520

30 NMR (CDCl₃, δ): 1,60 - 1,80 (4 H, m), 2,35 (3 H, s), 2,05 - 2,6 (2 H, m), 3,03 (3 H, br s), 3,20 (1 H, m), 3,15 - 3,70 (2 H, m), 3,85 (1 H, m), 4,10 (1 H, m), 4,60 - 5,00 (1 H, m), 5,20 (4 H, s), 7,50 (4 H, d, J = 9,0 Hz), 8,23 (4 H, d, J = 9,0 Hz)

Vertailuesimerkki 32

(2S,4R)-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-N-t-butoksikarbonyyli-2-[(1S)-2-metoksikarbonyyli-1-hydroksietyyli]pyrrolidiini ja

5 (2S,4R)-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-N-t-butoksikarbonyyli-2-[(1R)-2-metoksikarbonyyli-1-hydroksietyyli]pyrrolidiini



15 Liuokseen, joka sisälsi (2S,4R)-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-N-t-butoksikarbonyyli-2-(2-metoksikarbonyyli-1-oksoetyyli)pyrrolidiinia (402 mg, 1,0 mmol) metanolissa (2 ml), lisättiin typpikaasukehän alla ja jäällä samalla

20 jäähdyttään natriumboorihydridiä (10 mg, 1,0 mmol). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 min. Reaktioliuokseen lisättiin ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta (noin 2 ml). Seos kaadettiin etyyliasetaatin (50 ml) ja veden (50 ml) seokseen neste-erotusta varten. Orgaaninen kerros

25 pestiin perätysten sitruunahapon 10-%:isella vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylväässä (Wakogel™, C-300, heptaan

30 ni/etyyliasetaatti, 3:1), jolloin saatiin (2S,4R)-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-N-t-butoksikarbonyyli-2-[(1S)-2-metoksikarbonyyli-1-hydroksietyyli]pyrrolidiinia (113 mg, saanto = 28 %, vähemmän polaarinen yhdiste) ja (2S,4R)-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-N-t-butoksikarbonyyli-2-[(1R)-2-metoksikarbonyyli-1-hydroksietyyli]pyrrolidiinia (86 mg,

35 saanto = 21 %, polaarinen yhdiste) sekä molempien seosta

[202 mg, saanto = 50 %, (1S)-muodon ja (1R)-muodon suhde 4:6].

(2S,4R)-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-N-t-butoksikarbonyyli-2-[(1S)-2-metoksikarbonyyli-1-hydroksietyyli]pyrrolidiini:

5 IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2930, 1740, 1700, 1670, 1390, 1360, 1250, 1160, 1110

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,46 (9 H, s), 1,75 (1 H, m), 1,95 (1 H, m), 2,47 (2 H, m), 3,26 (1 H, dd, $J = 4,0$ ja 12,6 Hz), 3,55 (1 H, m), 3,71 (3 H, s),
10 4,05 (2 H, m), 4,35 (1 H, m)

(2S,4R)-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-N-t-butoksikarbonyyli-2-[(1R)-2-metoksikarbonyyli-1-hydroksietyyli]pyrrolidiini

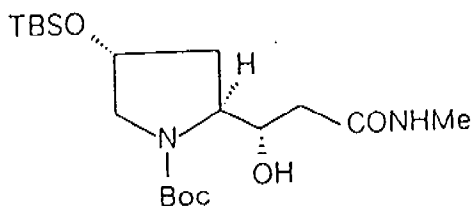
IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2930, 1740, 1700, 1670, 1400, 1360, 1250, 1160, 1110

15 NMR (CDCl_3 , δ): 0,07 (6 H, s), 0,88 (9 H, s), 1,48 (9 H, s), 1,90 (2 H, m), 2,39 (2 H, m), 3,28 (1 H, dd, $J = 3,8$ ja 11,4 Hz), 3,40 (1 H, m), 3,72 (3 H, s), 4,12 (1 H, m), 4,35 (2 H, m)

Vertailuesimerkki 33

20 (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-2-[1-hydroksi-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidiini-boraanikompleksi

1)



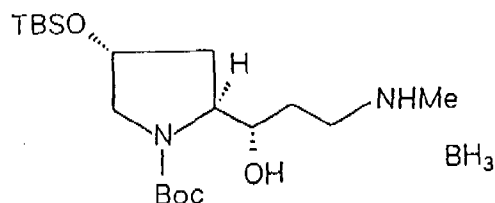
30 (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-2-[(1R)-2-etoksikarbonyyli-1-hydroksietyyli]pyrrolidiini (4 g, 9,58 mmol) liuotettiin metyyliamiinin 40-%:iseen metanoliliuokseen (40 ml), ja liuos suljettiin astiaan ja sitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli.
35 Reaktioliuos väkevöitiin, jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-

butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[(1R)-1-hydroksi-2-(N-metyylikarbamoyyli)etyyli]pyrrolidiinia (3,83 g, saanto = 99,3 %) epäpuhtaana vaahtona.

IR (KBr, cm^{-1}): 2931, 1676, 1411, 1165, 1113, 837, 775

5 NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,46 (9 H, s), 1,68 - 1,83 (1 H, m), 1,91 - 2,05 (1 H, m), 2,19 - 2,69 (2 H, m), 2,81 (3 H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,25 (1 H, dd, $J = 3,68$ ja 11,5 Hz), 3,49 (1 H, d, $J = 11,5$ Hz), 3,92 - 3,95 (1 H, m), 4,11 - 4,21 (1 H, m), 4,30 (1 H, m)

10 2)



15

Liuokseen, joka sisälsi edellä epäpuhtaana vaahtona saatua yhdistettä (500 mg, 1,24 mmol) tetrahydrofuraanissa (4 ml), lisättiin hitaasti pisaroittain boraani-dimetyyli-sulfidikompleksia (3,72 ml, 3,92 mmol) samalla huoneenlämpötilassa sekoittaen. Pisaroittain lisäämisen jälkeen seosta kuumennettiin ja palautusjäähdytettiin 3 h samalla sekoittaen. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja siihen lisättiin hitaasti pisaroittain metanolia (2 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h ja sen jälkeen se väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin kloroformia (15 ml) ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivat-
 20 tiin sitten vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote
 25 poistettiin sitten alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kro-
 30 matografisesti silikageelipylväässä (Wakogel™, C-300, hep-
 taani/etyyliasetatti, 100:0 → 1:2), jolloin saatiin otsi-
 kon mukaista yhdistettä (244 mg, saanto = 48,8 %) diaste-
 reomeerien seoksena.

35 MS: $[M + H]^+ = 403$

Pylväskromatografian avulla erotettujen diastereo-
meerien NMR-spektritiedot on esitetty alla.

NMR (CDCl₃, δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,47 (9 H, s), 1,62 - 1,83 (2 H, m), 1,89 - 2,18 (2 H, m), 2,54 (3 H, d, J = 6,0 Hz), 2,81 - 2,90 (2 H, m), 3,24 (1 H, dd, J = 3,2 ja 12,0 Hz), 3,53 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,82 - 3,91 (1 H, m), 4,11 - 4,21 (1 H, m), 4,28 (1 H, m), 4,95 (1 H, m), 5,18 (1 H, m)

NMR (CDCl₃, δ): 0,05 (6 H, s), 0,85 (9 H, s), 1,45 (9 H, s), 1,51 - 1,77 (3 H, m), 1,89 - 2,03 (1 H, m), 2,48 (3 H, d, J = 5,6 Hz), 2,70 - 2,90 (1 H, m), 3,04 - 3,16 (1 H, m), 3,22 (1 H, dd, J = 3,42 ja 11,6 Hz), 3,52 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,86 (1 H, m), 4,14 (1 H, m), 4,26 (1 H, m), 4,82 (1 H, m), 5,22 (1 H, m)

(2S,4S)-2-[(1R)-3-(N,N-dimetyyliamino)-1-hydroksi-
propyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-4-
(trityylitio)pyrrolidiini

CN(C)C(=O)OCC[C@H](O)[C@@H]1CC[C@H](O)N1C2=CC=CC=C2

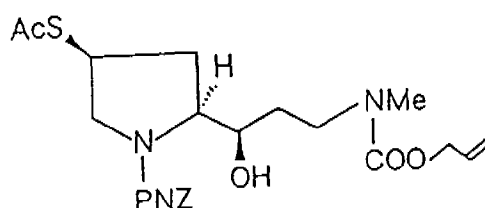
Metyyliamiinin 40-%:iseen metanoliliuokseen (240 ml) lisättiin huoneenlämpötilassa liuos, joka sisälsi vertailuesimerkissä 15-1 valmistettua (2S,4R)-N-t-butoksi-karbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[(1R)-1-hydroksi-3-(p-tolueenisulfonyylioksi)propyyli]pyrrolidiinia (16,7 g, 0,03 mol) metanolissa (64 ml). Seosta sekoitettiin yön yli. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa ja

jäännökseen lisättiin dikloorimetaania (100 ml). Sen jälkeen siihen lisättiin hitaasti pisaroittain trietyyliamiinia (6,3 ml, 0,05 mol) ja allyyliklooriformiaattia (4,0 ml, 0,05 mol) jäällä samalla jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin 30 min. Sen jälkeen reaktioliuos kaadettiin veteen ja uutettiin kolmesti etyyliasetaatilla. Uute pestiin perätysten kaliumvetysulfaatin 1 N vesiliuoksella, vedellä, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin sitten alipaineessa. Jäännöksellä toteutettiin sama reaktio kuin vertailuesimerkissä 15-2, jolloin saatiin (2S,4R)-2-[(1S)-3-(N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)-1-hydroksipropyyli]-4-hydroksi-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiinia (11,4 g, saanto = 93 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3620, 3610, 3020, 1690, 1525, 1215, 780, 755

NMR (CDCl_3 , δ): 1,50 - 1,80 (4 H, m), 1,95 (1 H, m), 2,21 (1 H, m), 2,80 - 2,90 (3 H, m), 3,12 (1 H, m), 3,40 - 3,90 (3 H, m), 4,00 - 4,50 (2 H, m), 4,50 - 4,60 (3 H, m), 5,10 - 5,30 (4 H, m), 5,90 (1 H, m), 7,52 (2 H, d, $J = 8,5 \text{ Hz}$), 8,22 (2 H, d, $J = 8,5 \text{ Hz}$)

2)

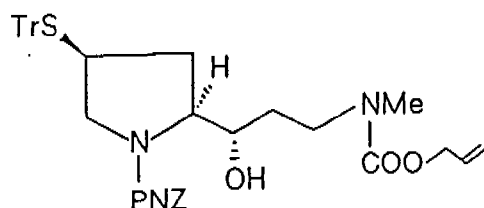


(2S,4S)-4-asetyyliitio-2-[(1R)-3-(N-allyylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)-1-hydroksipropyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)pyrrolidiini (9,8 g, saanto = 80 %) saatiin edellä valmistetusta yhdisteestä (11,4 g, 25,8 mmol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 4 - 3.

IR (KBr, cm^{-1}): 3790, 3020, 2400, 1690, 1520, 1420, 1215, 775, 670

NMR (CDCl_3 , δ): 1,57 (7 H, s), 2,34 (3 H, s), 2,80 - 3,20 (4 H, m), 3,70 - 4,30 (5 H, m), 4,58 (2 H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,10 - 5,40 (4 H, m), 5,93 (1 H, m), 7,25 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,23 (2 H, d, $J = 8,9$ Hz)

3)

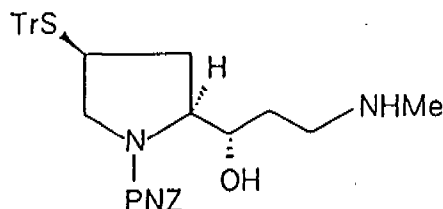


Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (9,8 g, 19,6 mmol) metanolissa (980 ml), lisättiin typpikaasukehän alla huoneenlämpötilassa natriumhydroksidin 1 N vesiliuosta (19,6 ml, 19,6 mmol). Seosta sekoitettiin 30 min. Reaktioliuokseen lisättiin 1 N suolahappoa (22 ml, 21,6 mmol). Seos väkevöitiin alipaineessa, laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella. Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin N,N-dimetyyliformamidia (65 ml) ja klooritrifenyylimetaania (645 mg, 2,3 mmol). Seosta sekoitettiin lämpötilassa 50 °C yön yli. Reaktioliuos kaadettiin veteen (100 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Orgaaninen kerros väkevöitiin alipaineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetaatti), jolloin saatiin (2S,4S)-2-[(1R)-3-(N-allylioksikarbonyyli-N-metyyliamino)-1-hydroksipropyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-4-(trityylitio)pyrrolidiinia (10,4 g, saanto = 73 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3020, 1690, 1525, 1215, 760, 670

NMR (CDCl₃, δ): 1,54 (9 H, s), 2,60 - 3,00 (4 H, m), 3,50 - 3,90 (2 H, m), 4,50 - 4,60 (2 H, m), 5,00 - 5,40 (4 H, m), 5,80 - 6,00 (1 H, br), 7,10 - 7,50 (17 H, m), 8,10 - 8,30 (2 H, m)

5 4)



10

Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (10,4 g, 14,9 mmol) dikloorimetaanissa (50 ml), lisättiin vettä (0,7 ml, 37 mmol), bis(trifenyylifosfiini)-palladium(II)kloridia (209 mg, 0,3 mmol) ja tributyyllitinahydridiä (12 ml, 45 mmol) jäällä samalla jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 min. Reaktio-
 15 liuos kaadettiin natriumvetykarbonaatin kylläiseen vesiliuokseen ja uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (metanoli/kloroformi), jolloin saatiin (2S,4S)-
 20 2-[(1R)-1-hydroksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]-N-(p-nitro-bentsyylioksikarbonyyli)-4-(trityylitio)pyrrolidiinia (11,8 g, saanto kvantitatiivinen).

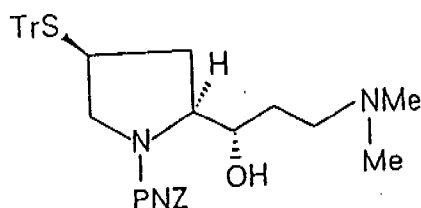
IR (KBr, cm⁻¹): 3435, 3320, 2925, 1700, 1525, 1430, 1345, 1200, 1100, 745

NMR (CDCl₃, δ): 1,57 (6 H, s), 2,39 (3 H, s), 2,60 - 3,00 (4 H, m), 3,50 - 3,80 (2 H, m), 4,15 (1 H, m), 5,00 - 5,30 (2 H, m), 7,10 - 7,50 (17 H, m), 8,10 - 8,30 (2 H, m)

30

5)

5



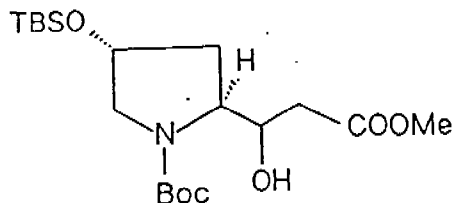
Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (5,0 g, 7,9 mmol) tetrahydrofuraanissa (32 ml), lisättiin 37-%:ista formaliinia (0,6 ml, 7,9 mmol), etikkahappoa (0,45 ml, 7,9 mmol) ja natriumtriasetoksiboorihydridiä (32,5 g, 11,9 mmol) jäillä samalla jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 6 h. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa ja laimennettiin natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella. Se uutettiin dikloorimetaanilla. Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (metanoli/kloroformi), jolloin saatiin (2S,4S)-2-[(1R)-3-(N,N-dimetyyliamino)-1-hydroksipropyyli]-N-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-4-(trityylitio)pyrrolidiinia (3,7 g, saanto = 72 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 3455, 2950, 1700, 1520, 1345, 1105, 855
 NMR (CDCl_3 , δ): 1,20 - 2,50 (8 H, m), 2,91 (6 H, d, $J = 21,7$ Hz), 3,50 - 3,70 (2 H, m), 4,15 (1 H, m), 5,00 - 5,20 (2 H, m), 7,10 - 7,60 (17 H, m), 8,24 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz)

Vertailuesimerkki 35

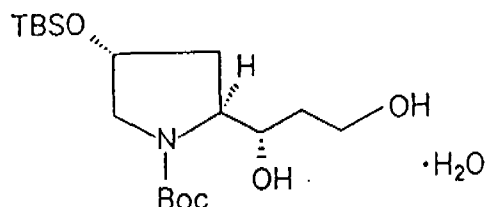
(2S,4R)-4-hydroksi-2-[(R)-1-hydroksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidiinidihydrokloridi

1)



Liuokseen, joka sisälsi n-butyylilitiumin 1,6 M
 heksaaniliuosta (33,8 ml, 54,1 mmol) tetrahydrofuraanissa
 (70 ml), lisättiin typpikaasukehän alla korkeintaan
 -60 °C:n lämpötilassa pisaroittain 20 min:n aikana hek-
 sametyylididisilatsaania (11,0 ml, 52,1 mmol). Saatuun
 liuokseen lisättiin lämpötilassa -60 °C pisaroittain 15
 min:n aikana metyyliasetaatia (4,14 ml, 52,1 mmol).
 Liuosta sekoitettiin 30 min. Reaktioliuokseen lisättiin
 korkeintaan -60 °C:n lämpötilassa pisaroittain 1,5 h:n
 aikana liuos, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-
 4-(t-butyylidimetyylisiloksi)prolinaalia (13,2 g,
 40,1 mmol) tetrahydrofuraanissa (23 ml). Seosta sekoitet-
 tiin korkeintaan -60 °C:n lämpötilassa 30 min. Reaktioseos
 lisättiin sitruunahapon (9 g) vesiliuokseen (90 ml), seos-
 ta sekoitettiin 30 min ja se uutettiin etyyliasetaatilla
 (150 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä (50 ml) ja
 väkevöitiin alipaineessa korkeintaan 40 °C:n lämpötilassa.
 Jäännökseen lisättiin etyyliasetaatia (15 ml) ja seos
 väkevöitiin alipaineessa. Sen jälkeen jäännökseen lisät-
 tiin heptaania (30 ml). Sama menettely toistettiin, jol-
 loin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidi-
 metyylisiloksi-2-[(R,S)-1-hydroksi-2-(metoksikarbonyyli)-
 etyyli]pyrrolidiinia [R-isomeerin (polaarinen yhdiste) ja
 S-isomeerin (vähemmän polaarinen yhdiste) suhde =
 75,6:2,4].

2)



Edellä saatu jäännös liuotettiin tetrahydrofuraa-
 niin (75 ml) ja siihen lisättiin huoneenlämpötilassa nat-
 riumboorihydridiä (2,3 g, 60,8 mmol). Seosta sekoitettiin

15

20

25

3)



35

seokseen. Orgaaninen kerros erotettiin ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia (15 ml) ja seos väkevöitiin. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (111 ml) ja liuokseen lisättiin lämpötilassa 7 °C 4-dime-
 5 etyyliaminopyridiiniä (383 mg, 3,13 mmol). Seosta sekoitettiin 15 min ja siihen lisättiin lämpötilassa 5 °C trietyyliamiinia (13,1 ml, 93,9 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 10 min. Sen jälkeen reaktioseokseen lisättiin lämpötilassa 5 °C tosyylidikloridia (7,18 g, 37,7 mmol). Seosta sekoitettiin
 10 4 h lämpötilassa 10 - 20 °C. Reaktioseokseen lisättiin lämpötilassa, joka oli korkeintaan 10 °C, natriumvetykarbonaatin (5 g) vesiliuos (75 ml). Seosta sekoitettiin 15 min. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin perätysten sitruunahapon 10-%:isella vesiliuoksella (60 ml) ja vedellä
 15 (50 ml) ja väkevöitiin. Jäännökseen lisättiin dikloorimetaania (10 ml) ja metanolia (10 ml). Seos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin tosyylaattia öljymäisenä jäännöksenä. Jäännös liuotettiin metanoliin (9 ml). Tämä seos lisättiin liuokseen, joka sisälsi metyyliamiinia
 20 (26,3 g, 84,7 mmol) metanolissa (44 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 h. Sen jälkeen reaktioseos väkevöitiin lämpötilassa 40 °C tilavuuteen 25 ml. Jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia (60 ml). Seos pestiin vesiliuoksella, joka sisälsi natriumvetykarbonaattia (1,6 g)
 25 ja vettä (30 ml), ja väkevöitiin sitten alipaineessa. Jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia (7 ml) ja vesi tislattiin pois yhdessä orgaanisen liuotteen kanssa. Tämä menettely toistettiin viidesti.

Saatu jäännös liuotettiin lämpötilassa 10 °C liuokseen, joka sisälsi vetykloridia (4,93 g) metanolissa
 30 (50 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 h ja sen jälkeen 1 h lämpötilassa 14 °C. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja pestiin metanolin ja di-isopropyylieetterin seoksella (1,2, 15 ml) ja niitä kuivattiin
 35 5,5 h alipaineessa lämpötilassa 40 °C, jolloin saatiin

otsikon mukaista yhdistettä valkeina kiteinä (6,41 g, saanto = 83 %). Emäliuoksesta saatiin vielä sekundaariki- teitä (78 mg).

Sp: noin 194 °C

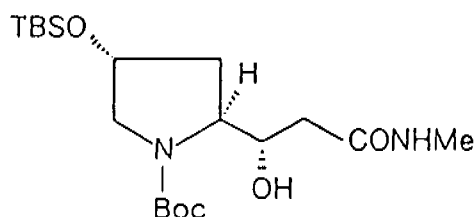
5 IR (KBr, cm^{-1}): 3410, 2980, 2800, 1580, 1010

NMR (D_2O , δ): 1,75 (1 H, m), 1,90 (1 H, m), 2,05 (2 H, m), 2,66 (3 H, s), 3,12 (2 H, m), 3,25 (1 H, d, $J = 12,5$ Hz), 3,50 (1 H, dd, $J = 3,6$ ja 12,5 Hz), 3,92 (1 H, m), 4,10 (1 H, m), 4,60 (1 H, br s)

10 Vertailuesimerkki 36

(2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyli- siloksi-2-[(S)-1-hydroksi-2-(N-metyylikarbamoyyli)- etyyli]pyrrolidiini

15



20

Metyyliamiinin 40-%:inen metanoliliuos (50 ml) li-
sättiin vertailuesimerkissä 32 valmistettuun (2S,4R)-N-t-
butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[(S)-1-
hydroksietyyli-2-metoksikarbonyyli]pyrrolidiiniin (5,0 g,
12,4 mol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön
yli. Sen jälkeen reaktioliuos väkevöitiin ja jäännökseen
lisättiin etyyliasetaattia (100 ml). Seos pestiin perätys-
ten laimealla suolahapolla, natriumvetykarbonaatin kylläi-
sellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesi-
liuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja
väkevöitiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatogra-
fisesti silikageelipylväässä (Wakogel™, C-300, heptaa-
ni/etyyliasetaatti, 1:1 → 1:3), jolloin saatiin otsikon
mukaista yhdistettä (3,5 g, saanto = 70 %).

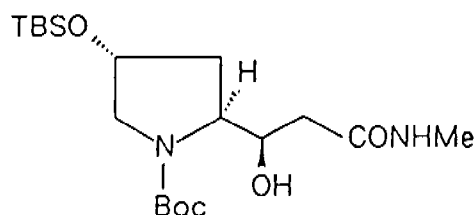
35

NMR (CDCl_3 , δ): 0,05 (6 H, s), 0,85 (9 H, s), 1,46 (9 H, s), 2,79 (3 H, m), 3,26 (1 H, m), 3,57 (1 H, m), 3,80

(1 H, m), 3,97 (1 H, m), 4,27 (1 H, m), 6,17 (1 H, m),
6,92 (1 H, m)

Vertailuesimerkki 37

(2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-4-t-butyylidimetyyli-
siloksi-2-[(R)-1-hydroksi-2-(N-metyylikarbamoyyli)-
etyyli]pyrrolidiini



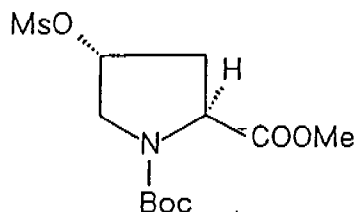
Otsikon mukainen yhdiste (4,5 g, saanto = 90 %) saatiin (2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-2-[(R)-1-hydroksietyyli-2-metoksykarbonyyli]pyrrolidiiniin (5,0 g, 12,4 mol) samalla tavalla kuin vertailuesimerkissä 36.

NMR (CDCl₃, δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,46 (9 H, s), 2,80 (3 H, d, J = 4,9 Hz), 3,25 (1 H, dd, J = 3,9 ja 11,7 Hz), 3,47 (1 H, m), 3,91 (1 H, m), 4,13 (1 H, m), 4,28 (1 H, m), 5,63 (1 H, m), 6,97 (1 H, m)

Vertailuesimerkki 38

(2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-4-metaanisulfonyylioksi-2-(2-metoksykarbonyyli-1-oksoetyyli)pyrrolidiini

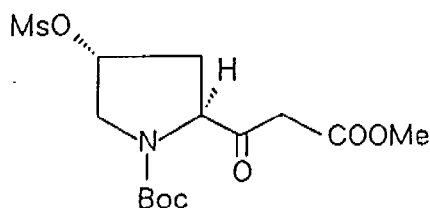
1)



Liuokseen, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-4-hydroksiproliinin metyyliesteriä (30,2 g, 123 mmol) dikloorimetaanissa (300 ml), lisättiin typpikaasukehän alla lämpötilassa 0 °C perätysten pisaroittain

trietyyliamiinia (41,2 ml, 0,295 mmol) ja metaanisulfonyyli-
 likloridia (17,1 ml, 0,221 mol). Seosta sekoitettiin 2 h
 lämpötilassa 0 °C ja siihen lisättiin natriumvetykarbo-
 naatin kylläistä vesiliuosta. Orgaaninen kerros pestiin
 5 natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin
 vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin ali-
 paineessa. Jäännös käsiteltiin silikageelillä flash-kroma-
 tografiapylvässä (heptaani/etyyliasetatti, 5:5), jolloin
 saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(metaanisulfonyy-
 10 lioksi)proliinin metyyliesteriä (39,5 g, saanto = 99,1 %).
 NMR (CDCl₃, δ): 1,42 & 1,47 (yhteensä 9 H, kumpikin s),
 2,21 - 2,31 (1 H, m), 2,53 - 2,71 (1 H, m), 3,06 (3 H, s),
 3,70 - 3,90 (2 H, m), 4,41 & 4,47 (yhteensä 1 H, kumpikin
 dd, J = 6,9 ja 6,9 Hz), 5,24 - 5,30 (1 H, m)

2)



Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdis-
 tettä (1,03 g, 3,19 mmol) metanolissa (6 ml), lisättiin
 huoneenlämpötilassa natriumhydroksidin 1 N vesiliuosta
 (8 ml, 8,00 mmol). Seosta sekoitettiin samassa lämpötila-
 25 lassa 2 h, ja sen jälkeen siihen lisättiin 1 N suolahappoa
 (10 ml). Orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin kylläi-
 sellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natrium-
 sulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös
 liuotettiin tetrahydrofuraaniin (5 ml) ja siihen lisättiin
 30 lämpötilassa 0 °C karbonyylidi-imidatsolia (672 mg,
 4,15 mmol). Tätä liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa
 3 h, jolloin saatiin imidatsolidin liuos. Monometyylimalo-
 naatti (1,40 g, 12,8 mmol) liuotettiin erillisessä reaktio-
 rissa tetrahydrofuraaniin ja liuokseen lisättiin lämpöti-
 35 lassa 0 °C perätysten magnesiumkloridia (7,29 mg,

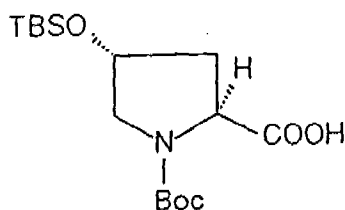
7,66 mmol) ja trietyyliamiinia (1,97 ml, 14,0 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 h. Tämä reaktioliuos jäädytettiin lämpötilaan 0 °C ja siihen lisättiin aikaisemmin valmistettu imidatsolidiliuos. Reaktioliuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 h. Reaktioliuokseen lisättiin ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta. Seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikaageelipylväässä (heptaani/etyyliasetaatti, 2:3), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (945 mg, saanto = 81,2 %).

NMR (CDCl₃, δ): 1,46 (9 H, s), 2,20 - 2,39 (1 H, m), 2,48 - 2,7 (1 H, m), 3,05 & 3,06 (yhteensä 3 H, kumpikin s), 3,48 - 3,70 (3 H, m), 3,73 & 3,75 (yhteensä 3 H, kumpikin s), 3,80 - 4,01 (1 H, m), 4,54 (dd, J₁ = 7,8 ja 7,8 Hz) & 4,62 (dd, J₁ = 8,1 ja 8,1 Hz) (yhteensä 1 H), 5,21 - 5,29 (1 H, m)

Vertailuesimerkki 39

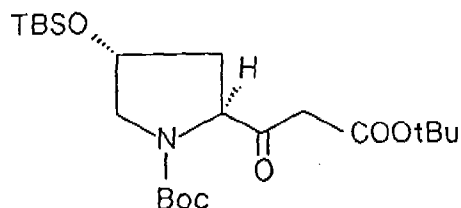
(2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyyllisiloksi)-2-[2-(N-metyyliikarbamonyyli)-1-okso-etyyli]pyrrolidiini

1)



(2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyyllisiloksi)proliinin metyyliesteri (5,9 g, 16,5 mmol) liuotettiin metanolin (45 ml) ja veden (11 ml) seokseen. Liuokseen lisättiin sitten natriumhydroksidin 2,5 N vesiliuosta (6,6 ml, 16,5 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 6 h ja orgaaninen liuote tislattiin sitten

pois. Vesikerros pestiin etyyliasetaatilla, sen pH säädet-
 tiin sitten 1 N suolahapolla arvoon 2,5 ja se uutettiin
 etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin natriumklori-
 din kylläisellä vesiliuoksella ja väkevöitiin alipainees-
 sa, jolloin saatiin puhdistamatonta (2S,4R)-N-t-butoksi-
 karbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)proliinia (5,1 g).
 2)



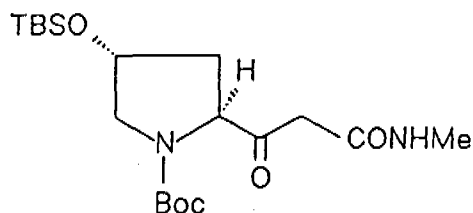
Edellä saatu yhdiste (5,1 g) liuotettiin tetrahyd-
 rofuraaniin ja siihen lisättiin liuos, joka sisälsi 1,1'-
 karbonyylidi-imidatsolia (3,1 g, 19,1 mmol) N,N-dimetyyli-
 formamidissa (16 ml). Tätä liuosta sekoitettiin 40 min,
 jolloin saatiin imidatsolidin liuos,

Suspensioon, joka sisälsi mono-t-butyylimalonaattia
 (6,4 g, 39,9 mmol) ja magnesiumkloridia (2,3 g, 24,1 mmol)
 tetrahydrofuraanissa (90 ml), lisättiin pisaroittain tri-
 etyyliamiinia (6,1 ml, 43,9 ml) jäällä samalla jäähdyttä-
 en. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 80 min. Tähän
 suspensioon lisättiin aikaisemmin valmistettu imidatsoli-
 diliuos. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 vuoro-
 kautta. Liukenematon aine erotettiin suodattamalla ja suo-
 dokseen lisättiin dikloorimetaania. Orgaaninen kerros pes-
 tiin perätysten laimealla suolahapolla, natriumvetykarbo-
 naatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kyl-
 läisellä vesiliuoksella ja väkevöitiin alipaineessa. Jään-
 nös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä
 (Wakogel™, C-300, heptaani/etyyliasetaatti, 10:1), jolloin
 saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyy-
 lisiloksi-2-(2-t-butoksikarbonyyli-1-oksoetyyli)pyrroli-
 diinia (5,6 g, saanto = 79,2 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 2977, 2896, 1747, 1712, 1473, 1463, 1456, 1253, 1162, 1116, 837, 777

NMR (CDCl_3 , δ): 0,08 (6 H, s), 0,88 (9 H, s), 1,43 - 1,58 (18 H, m), 2,20 - 2,19 (2 H, m), 3,33 - 3,54 (4 H, m), 4,36 - 4,58 (2 H, m)

3)



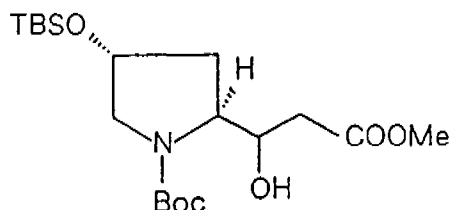
Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (4,9 g, 11,0 mmol) tolueenissa (40 ml), lisättiin metyyliamiinin 11,8-%:ista tolueeniliuosta (8,9 ml). Saatua liuosta sekoitettiin suljetussa putkessa 3 h lämpötilassa 100 °C. Reaktioliuokseen lisättiin etyyliasettaattia. Orgaaninen kerros pestiin perätysten laimealla suolahapolla ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote tislattiin pois alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (Wakogel™, C-300, heptaanini/etyyliasetatti, 1:2), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[2-(N-metyylikarbamoyyli)-1-oksoetyyli]pyrrolidiinia (4,1 g, saanto = 92,9 %).

IR (KBr, cm^{-1}): 2883, 2856, 1695, 1660, 1558, 1473, 1456, 1253, 1160, 1116, 837, 777

NMR (CDCl_3 , δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,39 & 1,45 (yhteensä 9 H, kumpikin s), 1,82 - 2,17 (3 H, m), 2,80 - 2,85 (3 H, m), 3,36 - 3,57 (4 H, m), 4,38 - 4,51 (2 H, m), 7,11 - 7,14 (1 H, br s)

Vertailuesimerkki 40

(2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[(R,S)-1-hydroksi-2-(metoksikarbonyyli)-etyyli]pyrrolidiini



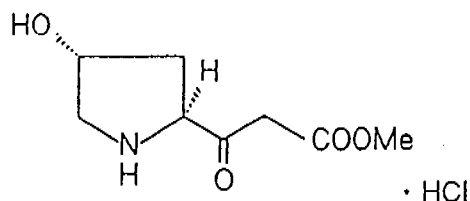
(1,5-syklo-oktadieeni)rutenium(II)kloridipolymeeria (13 mg, $4,6 \times 10^{-2}$ mmol), (S)-(-)-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyliä (28 mg, $4,6 \times 10^{-2}$ mmol), trietyyliamiinia (0,1 ml, $6,5 \times 10^{-1}$ mmol) ja tolueenia (5 ml) sekoitettiin suljetussa putkessa argonkaasukehän alla 4 h lämpötilassa 140 °C. Saadusta punaisesta liuoksesta poistettiin liuote alipaineessa. Jäännökseen lisättiin liuos, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-2-(2-metoksikarbonyyli-1-oksoetyyli)pyrrolidiinia (2,0 g, 5 mmol) tetrahydrofuraanin (5 ml) ja metanolin (8 ml) seoksessa. Systemin sisällä ollut argon vaihdettiin kahdesti ja seosta sekoitettiin vetykaasukehän (4 bar) alla 2 vuorokautta lämpötilassa 80 °C. Reaktioliuos väkevöitiin ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (Wakogel™, C-300, heptaani/etyyliasetatti, 7:1 → 4:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-2-(2-metoksikarbonyyli-1-oksoetyyli)pyrrolidiinia (670 mg, takaisin saatu lähtöaine) ja (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyllisiloksi-2-[(R,S)-1-hydroksi-2-(2-metoksikarbonyyli)etyyli]pyrrolidiinia [1,24 g, saanto = 62 %; R-isomeerin (polaarinen yhdiste) ja S-isomeerin (vähemmän polaarinen yhdiste) suhde = 2,5:1 suuren erotuskyvyn omaavan nestekromatografian perusteella, YMC-täytekolonni, A-001 S-5 120 A SIL, kehitysliuotteena heksaani-2-propanoliseos (100:1), virtausnopeus 2 ml/min, detektio aallonpituudella 210 nm].

NMR (CDCl₃, δ): 0,07 (6 H, s), 0,88 (9 H, s), 1,48 (9 H, s), 1,90 (2 H, m), 2,39 (2 H, m), 3,28 (2 H, dd, J = 3,8 ja 11,4 Hz), 3,72 (3 H, s), 4,12 (1 H, m), 4,35 (2 H, m)

Vertailuesimerkki 41

(2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-4-t-butyylidimetyyli-siloksi-2-[(R,S)-1-hydroksi-2-(metoksykarbonyyli)-etyyli]pyrrolidiini

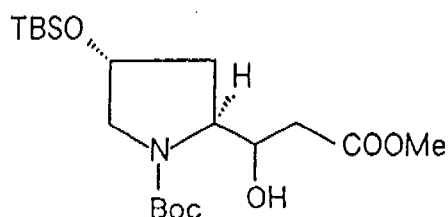
1)



(2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-4-t-butyylidimetyyli-siloksi-2-(2-metoksykarbonyyli-1-oksoetyyli)pyrrolidiiniin (3,17 g, 7,9 mmol) lisättiin vetykloridin 3 N dioksaani-liuosta (30 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 h ja sitten se väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin kloroformia (20 ml) ja metanolia (20 ml) ja liuote poistettiin alipaineessa. Tämä menettely toistettiin kahdesti, jonka jälkeen jäännös jätettiin yön ajaksi, jolloin saatiin puhdistamatonta (2S,4R)-4-hydroksi-2-(2-metoksykarbonyyli-1-oksoetyyli)pyrrolidiinimonohydrokloridia (1,76 g).

NMR (D₂O, δ): 2,10 - 2,75 (3 H, m), 3,45 (2 H, s), 4,72 (1 H, m), 5,01 (1 H, m)

2)



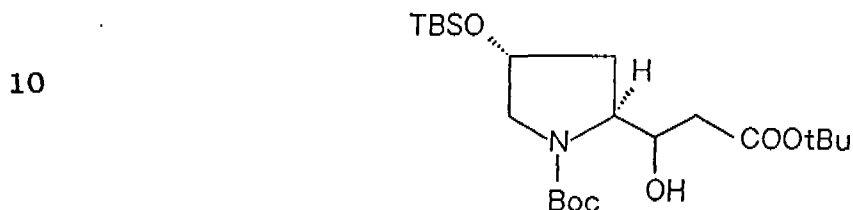
(1,5-syklo-oktadieeni)rutenium(II)kloridipolymeeria (10 mg, $3,6 \times 10^{-2}$ mmol); (S)-(-)-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyliä (24 mg, $3,6 \times 10^{-2}$ mmol), trietyyliamiinia (0,1 ml, $6,5 \times 10^{-1}$ mmol) ja tolueenia (5 ml) sekoitettiin suljetussa putkessa argonkaasukehän alla 6 h lämpötilassa

140 °C. Saadusta punaisesta liuoksesta poistettiin liuote alipaineessa. Jäännökseen lisättiin liuos, joka sisälsi edellä kuvatulla reaktiolla saatua (2S,4R)-4-hydroksi-2-(2-metoksikarbonyyli-1-oksoetyyli)pyrrolidiinimonohydrokloridia (1,76 g) metanolin (8 ml) ja tetrahydrofuraanin (5 ml) seoksessa. Tätä seosta sekoitettiin vetykaasukehän (4 bar) alla 22 h lämpötilassa 80 °C. Reaktioliuokseen lisättiin tetrahydrofuraania (20 ml) ja lämpötilassa 0 °C trietyyliamiinia (0,99 ml, 7,1 mmol) ja di-t-butyylidikarbonaattia (1,86 g, 8,5 mmol). Seosta sekoitettiin 1 h. Saostunut kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja orgaaninen kerros väkevöitiin alipaineessa. Jäännös uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen kerros pestiin perätysten laimealla suolahapolla, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Liuokseen, joka sisälsi saatua öljyä N,N-dimetyyliformamidissa (30 ml), lisättiin lämpötilassa 0 °C kloori-t-butyylidimetyylisilaania (1,20 g, 7,9 mmol) ja imidatsolia (540 mg, 7,9 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaatia. Orgaaninen kerros pestiin perätysten laimealla suolahapolla, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Saatu öljy käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (Wakogel™, C-300, heptaan/etyyliasetaatii), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä [1,3 g, saanto = 45 %; R-isomeerin (polaarinen yhdiste) ja S-isomeerin (vähemmän polaarinen yhdiste) suhde = 14,9:1 suuren erotuskyvyn omaavan nestekromatografian perusteella, samat olosuhteet kuin vertailuesimerkissä 40].

NMR (CDCl₃, δ): 0,07 (6 H, s), 0,88 (9 H, s), 1,48 (9 H, s), 1,90 (2 H, m), 2,39 (2 H, m), 3,28 (2 H, dd, J = 3,8 ja 11,4 Hz), 3,72 (3 H, s), 4,12 (1 H, m), 4,35 (2 H, m)

Vertailuesimerkki 42

- 5 (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-[(R,S)-2-t-butoksi-
karbonyyli-1-hydroksietyyli]-4-(t-butyylidimetyyli-
siloksi)pyrrolidiini

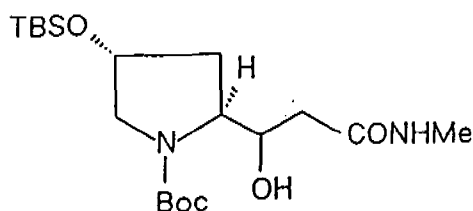


- 15 (1,5-syklo-oktadieeni)rutenium(II)kloridipolymeeria
(11 mg, $3,6 \times 10^{-2}$ mmol), (R)-(-)-bis(difenyylifosfino)-
1,1'-binaftyyliä (27 mg, $4,5 \times 10^{-2}$ mmol), trietyyliamiinia
(0,1 ml, $6,5 \times 10^{-1}$ mmol) ja tolueenia (5 ml) sekoitettiin
suljetussa putkessa argonkaasukehän alla 4 h lämpötilassa
20 140 °C. Saadusta punaisesta liuoksesta poistettiin liuote
alipaineessa. Jäännökseen lisättiin liuos, joka sisälsi
(2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-(2-t-butoksikarbonyyli-1-
oksoetyyli)-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)pyrrolidiinia
(2,0 g, 5 mmol) tetrahydrofuraanin (5 ml) ja t-butanolin
25 (10 ml) seoksessa. Seosta sekoitettiin vetykaasukehän
(4 bar) alla 22 h lämpötilassa 80 °C. Sen jälkeen reaktio-
liuos väkevöitiin. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti
silikageelipylväässä (Wakogel™, C-300, heptaani/etyyliase-
taatti, 4:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä
30 [1,48 g, saanto = 97 %; R-isomeerin (polaarinen yhdiste)
ja S-isomeerin (vähemmän polaarinen yhdiste) suhde = 1:25
suuren erotuskyvyn omaavan nestekromatografian perusteel-
la, YMC-täytekolonni, A-001 S-5 120A SIL, kehitysliuot-
teena heksaani-2-propanoliseos (100:1), virtausnopeus
35 2 ml/min, detektio aallonpituudella 210 nm].

NMR (CDCl₃, δ): 0,06 (6 H, s), 0,87 (9 H, s), 1,47 (9 H, s), 2,38 (2 H, m), 3,29 (1 H, m), 3,56 (1 H, m), 4,33 (1 H, m)

Vertailuesimerkki 43

(2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyli-siloksi-2-[1-hydroksi-2-(N-metyylikarbamoyyli)etyyli]pyrrolidiini



(1,5-syklo-oktadieeni)rutenium(II)kloridipolymeeria (10 mg, $3,6 \times 10^{-2}$ mmol), (S)-(-)-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyliä (24 mg, $3,6 \times 10^{-2}$ mmol), trietyyliamiinia (0,1 ml, $6,5 \times 10^{-1}$ mmol) ja tolueenia (5 ml) sekoitettiin suljetussa putkessa argonkaasukehän alla 6 h lämpötilassa 140 °C. Saadusta punaisesta liuoksesta poistettiin liuote alipaineessa. Jäännökseen lisättiin liuos, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[2-(N-metyylikarbamoyyli)-1-oksoetyyli]pyrrolidiinia (1,5 g, 3,9 mmol) tetrahydrofuraanin (5 ml) ja etanolin (10 ml) seoksessa. Seosta sekoitettiin vetykaasukehän (4 bar) alla 22 h lämpötilassa 80 °C. Sen jälkeen reaktioliuos väkevöitiin. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (Wakogel™, C-300, heptaani/etyyliasettaatti, 3:1 → 1:3), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä [1,19 g, saanto = 79 %; R-isomeerin (polaarinen yhdiste) ja S-isomeerin (vähemmän polaarinen yhdiste) suhde = 1,89:1 suuren erotuskyvyn omaavan nestekromatografian perusteella, YMC-täytekolonni, AQ-32 S-5 120A ODS, kehitysliuotteena asetonitriili-vesiseos (70:30), detektio aallonpituudella 210 nm].

NMR (CDCl₃, δ): 0,06 (6 H, s), 0,87 (9 H, s), 1,47 (9 H, s), 1,75 (1 H, m), 1,95 (1 H, m), 2,81 (3 H, d, J = 3,6 Hz), 3,26 (1 H, dd, J = 3,6 ja 11,7 Hz), 3,53 (1 H, m), 3,75 - 4,40 (3 H, m), 6,96 (1 H, m)

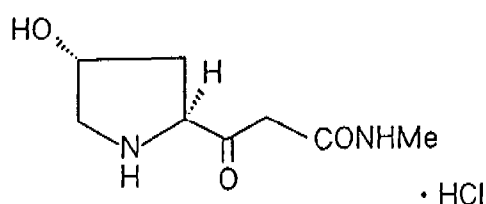
5

Vertailuesimerkki 44

(2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyli-siloksi-2-[1-hydroksi-2-(N-metyylikarbamoyyli)etyyli]pyrrolidiini

1)

10



15

Liuokseen, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[2-(N-metyylikarbamoyyli)-1-oksoetyyli]pyrrolidiinia (3,07 g, 5,3 mmol) metanolissa (10 ml), lisättiin vetykloridin 5,5 N metanoliliuosta (6 ml, 33 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 6 h. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa. Saatuu jäännökseen lisättiin tetrahydrofuraania ja etanolia, ja sakka kerättiin suodattamalla ja pestiin etanolilla, jolloin saatiin (2S,4R)-4-hydroksi-2-[2-(N-metyylikarbamoyyli)-1-oksoetyyli]pyrrolidiinimonohydrokloridia (737 mg, saanto = 62 %).

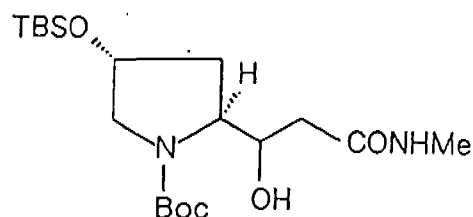
20

25

NMR (D₂O, δ): 2,20 - 2,42 (2 H, m), 2,55 - 2,70 (2 H, m), 2,78 (4 H, s), 3,44 (2 H, d, J = 1 Hz), 4,72 (1 H, m), 4,93 (1 H, m)

30

2)



35

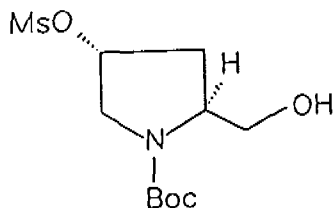
(1,5-syklo-oktadieeni)rutenium(II)kloridipolymeeria (10 mg, $3,6 \times 10^{-2}$ mmol), (S)-(-)-bis(difenyylifosfino)-1,1'-binaftyyliä (24 mg, $3,6 \times 10^{-2}$ mmol), trietyyliamiinia (0,1 ml, $6,5 \times 10^{-1}$ mmol) ja tolueenia (5 ml) sekoitettiin suljetussa putkessa argonkaasukehän alla 6 h lämpötilassa 140 °C. Saadusta punaisesta liuoksesta poistettiin liuote alipaineessa. Jäännökseen lisättiin liuos, joka sisälsi (2S,4R)-4-hydroksi-2-[2-(N-metyylikarbamoyyli)-1-oksoetyyli]pyrrolidiinimonohydrokloridia (660 mg, 3,0 mmol) metanolin (10 ml) ja tetrahydrofuraanin (5 ml) seoksessa. Seosta sekoitettiin vetykaasukehän (4 bar) alla 6 h lämpötilassa 80 °C. Sen jälkeen reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin dioksaania (20 ml) ja vettä (10 ml) ja lämpötilassa 0 °C natriumhydroksidin 1 N vesiliuosta (5 ml) ja di-t-butyylidikarbonaattia (930 mg, 4,2 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Sen jälkeen reaktioliuos väkevöitiin. Jäännös uutettiin kloroformilla (5 x 50 ml). Orgaaninen kerros kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Saatua öljyä (930 mg) liuotettiin N,N-dimetyyli-formamidiin (10 ml) ja liuokseen lisättiin lämpötilassa 0 °C kloori-t-butyylidimetyylisilaania (520 mg, 3,4 mmol) ja imidatsolia (240 mg, 3,4 mmol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 h. Reaktioliuokseen lisättiin sitten etyyliasetaattia (100 ml). Seos pestiin perätysten laimealla suolahapolla, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella, kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Saatua öljyä käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (Wakogel™, C-300, heptaan/etyyliasetaatti), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä [602 mg, saanto = 60 %; R-isomeerin (polaarinen yhdiste) ja S-isomeerin (vähemmän polaarinen yhdiste) suhde = 149:1 suuren erotuskyvyn omaavan nestekromatografian

perusteella, samat olosuhteet kuin vertailuesimerkissä 43].

Vertailuesimerkki 45

(2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(metaanisulfonyylioksi)prolinaali

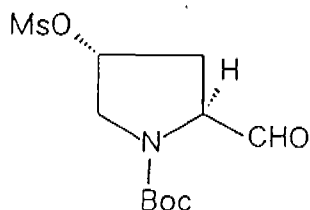
1)



Liuokseen, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(metaanisulfonyylioksi)proliinin metyyliesteriä (10,0 g, 30,9 mmol) tetrahydrofuraani-metanoliseoksessa (1:1, 100 ml), lisättiin perätysten litiumkloridia (3,93 g, 92,8 mmol) ja natriumboorihydridiä (3,51 g, 92,8 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 11 h. Reaktioliuokseen lisättiin etikkahappoa (2 ml) ja seokseen lisättiin etyyliasetaattia ja vettä. Seos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin veden ja etyyliasetaatin seokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin jäännöksenä (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-hydroksi-4-(metaanisulfonyylioksi)proliinia (9,41 g).

NMR (CDCl₃, δ): 1,48 (9 H, s), 1,84 - 1,97 (1 H, m), 2,33 - 2,45 (1 H, m), 3,05 (3 H, s), 3,55 - 3,65 (2 H, m), 3,74 - 3,93 (2 H, m), 4,05 - 4,22 (1 H, m), 4,43 - 4,60 (1 H, m), 5,17 - 5,26 (1 H, br)

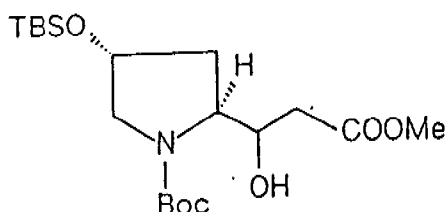
2)



Liuos, joka sisälsi oksalyylikloridia (1,71 g, 13,5 mmol) dikloorimetaanissa (50 ml), jäähdytettiin lämpötilaan -78 °C ja siihen lisättiin liuos, joka sisälsi dimetyylisulfoksidia (2,18 g, 27,1 mmol) dikloorimetaanissa (5 ml). Liuosta sekoitettiin 10 min. Tähän liuokseen lisättiin liuos, joka sisälsi edellä kuvatulla reaktiolla saatua alkoholraakatuotetta dikloorimetaanissa (10 ml). Seosta sekoitettiin 10 min ja sen jälkeen siihen lisättiin samassa lämpötilassa pisaroittain trietyyliamiinia (4,76 ml, 33,9 mmol). Reaktioliuos lämmitettiin 2 h:n aikana asteittain lämpötilaan 20 °C. Reaktioseokseen lisättiin ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetaatti, 1:4), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (829 mg, saanto = 84,5 %).
 NMR (CDCl₃, δ): 1,45 & 1,49 (yhteensä 9 H, kumpikin s), 2,04 - 2,32 (1 H, m), 2,36 - 2,61 (1 H, m), 3,05 & 3,07 (yhteensä 3 H, kumpikin s), 3,51 - 4,02 (2 H, m), 4,23 - 4,49 (1 H, m), 5,18 - 5,30 (1 H, m), 9,47 & 9,59 (yhteensä 1 H, kumpikin d, J = 3,0 Hz)

Vertailuesimerkki 46

(2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-4-t-butyylidimetyyli-siloksi-2-[1-hydroksi-2-(metoksykarbonyylietyyli)]-pyrrolidiini



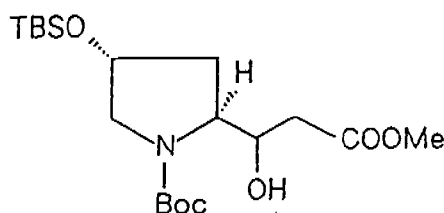
Tetrahydrofuraaniin (5 ml) lisättiin lämpötilassa -78 °C perätysten pisaroittain natriumheksametyyldisilat-

sidin 1,0 M tetrahydrofuraaniliuosta (0,910 ml, 0,910 mmol) ja metyyliasetaattia (72,0 µl). Seosta sekoitettiin 30 min ja siihen lisättiin samassa lämpötilassa (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)prolinaalin (200 mg, 0,607 mmol) tetrahydrofuraaniliuos. Saatua liuosta sekoitettiin 30 min. Reaktioliuokseen lisättiin ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetaatti, 3:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä [232 mg, saanto = 94,7 %; R-isomeerin (polaarinen yhdiste) ja S-isomeerin (vähemmän polaarinen yhdiste) suhde = 6,27:1].

NMR (CDCl₃, δ): 0,05 (6 H, s), 0,86 & 0,88 (yhteensä 9 H, kumpikin s), 1,46 & 1,45 (yhteensä 9 H, kumpikin s), 1,78 - 2,06 (2 H, m), 2,34 - 2,49 (2 H, m), 3,27 (dd, J = 4,2 ja 11,4 Hz) & 3,23 - 3,30 (m) (yhteensä 1 H), 3,4 - 3,65 (1 H, m), 3,696 & 3,704 (yhteensä 3 H, kumpikin s), 3,8 - 4,26 (2 H, m), 4,23 - 4,39 (2 H, br)

Vertailuesimerkki 47

(2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[1-hydroksi-2-(metoksikarbonyylietyyli)pyrrolidiini



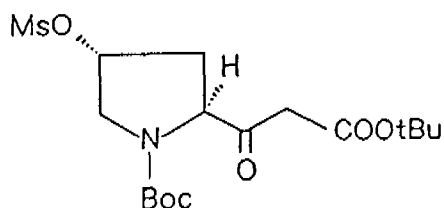
Tetrahydrofuraanin (45 ml) ja tetraetyylietyyleenidiamiinin (1,5 ml) seokseen lisättiin lämpötilassa -78 °C perätysten natriumheksametyylidisilatsidin 1,0 M tetrahydrofuraaniliuosta (0,892 ml) ja metyyliasetaattia

(71,2 µl). Seosta sekoitettiin 30 min ja sen jälkeen siihen lisättiin samassa lämpötilassa (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)prolinaalin (196 mg) tetrahydrofuraaniliuos. Saatua liuosta sekoitettiin 30 min. Reaktioluokseen lisättiin ammoniumkloridin kylmäistä vesiliuosta. Seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaanini/etyyliasetaatti, 3:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä [209 mg, saanto = 87,1 %; R-isomeerin (polaarinen yhdiste) ja S-isomeerin (vähemmän polaarinen yhdiste) suhde = 1,82:1].

NMR (CDCl₃, δ): 0,05 (6 H, s), 0,86 & 0,88 (yhteensä 9 H, kumpikin s), 1,46 & 1,45 (yhteensä 9 H, kumpikin s), 1,78 - 2,06 (2 H, m), 2,34 - 2,49 (2 H, m), 3,27 (dd, J = 4,2 ja 11,4 Hz) & 3,23 - 3,30 (m) (yhteensä 1 H), 3,4 - 3,65 (1 H, m), 3,696 & 3,704 (yhteensä 3 H, kumpikin s), 3,8 - 4,26 (2 H, m), 4,23 - 4,39 (2 H, br)

Vertailuesimerkki 48

(2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-(2-t-butoksikarbonyyli-1-oksoetyyli)-4-(metaanisulfonylioksi)pyrrolidiini



Liuokseen, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-(2-t-butoksikarbonyyli-1-oksoetyyli)-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)pyrrolidiinia (3,39 g, 7,64 mmol) tetrahydrofuraanissa (35 ml), lisättiin tetrabutyyliammoniumfluoridin 1 M tetrahydrofuraaniliuosta (8,41 ml,

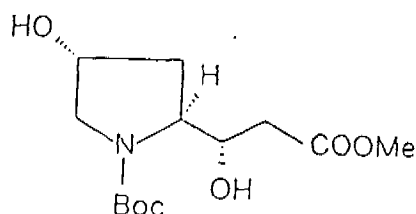
8,41 mmol). Saatua liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 8 h. Siihen lisättiin ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta. Seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (50 ml) ja liuokseen lisättiin lämpötilassa 0 °C perätysten pisarottain trietyyliamiinia 3,22 ml, 22,9 mmol) ja metaanisulfonyylikloridia (1,18 ml, 15,3 mmol). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2 h. Sen jälkeen siihen lisättiin ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta. Seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin perätysten 1 N suolahapolla, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetaatti, 1:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (2,33 g, saanto = 74,8 %).

NMR (CDCl₃, δ): 1,45 & 1,47 (yhteensä 18 H, kumpikin s), 2,22 - 2,41 (1 H, m), 2,48 - 2,72 (1 H, m), 3,40 (d, J = 16,2 Hz) & 3,49 (d, J = 16,2 Hz) & 3,54 (d, J = 15,8 Hz) & 3,61 (d, J = 15,8 Hz) (yhteensä 2 H), 3,62 - 3,69 (1 H, m), 3,81 - 4,00 (1 H, m), 4,52 (dd, J = 8,6 ja 8,6 Hz) & 4,61 (dd, J = 8,0 ja 8,0 Hz) (yhteensä 1 H), 5,20 - 5,28 (1 H, m)

Vertailuesimerkki 49

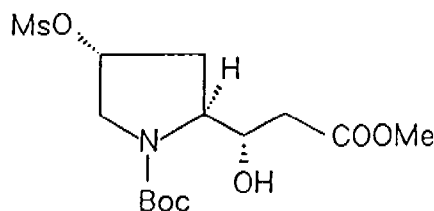
(2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-metaanisulfonyylioksi-2-[(R)-1-hydroksi-2-(N-metyylikarbamoyyli)-etyyli]pyrrolidiini

1)



Liuokseen, joka sisälsi (2S,4R)-1-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)-2-[(R)-1-hydroksi-2-(metoksikarbonyyli)etyyli]pyrrolidiinia (2,40 g, 5,95 mmol) tetrahydrofuraanissa (24 ml), lisättiin huoneenlämpötilassa pisaroitain tetrabutyyliammoniumfluoridin 1 M tetrahydrofuraaniliuosta (7,14 ml). Seosta liuosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 4 h. Reaktioliuos pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetatti, 3:7), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-hydroksi-2-[(R)-1-hydroksi-2-(metoksikarbonyyli)etyyli]pyrrolidiinin diastereomeeria B (1,22 g, saanto = 70,9 %).

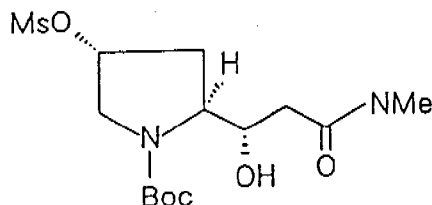
2)



Edellä valmistettu yhdiste (1,22 g, 4,22 mmol) liuotettiin dikloorimetaaniin (12 ml) ja liuokseen lisättiin lämpötilassa 0 °C perätysten pisarottain trietyyliamiinia (0,647 ml, 4,64 mmol) ja metaanisulfonyylikloridia (0,359 ml). Seosta sekoitettiin 1 h lämpötilassa 0 °C. Sen jälkeen siihen lisättiin ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta. Seos uutettiin etyyliasetatilla. Orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetatti, 2:3), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-metaanisulfonyylioksi-2-[(R)-1-hydroksi-2-(metoksikarbonyyli)etyyli]pyrrolidiinia (947 mg, saanto = 43,3 %).

NMR (CDCl₃, δ): 1,48 (9 H, s), 2,21 - 2,62 (4 H, m), 3,04 (3 H, s), 3,45 - 3,62 (1 H, m), 3,72 (3 H, s), 3,82 - 4,23 (3 H, m), 4,39 - 4,48 (1 H, m), 5,20 - 5,30 (1 H, m)

3)

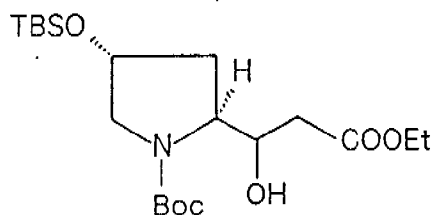


Edellä valmistettu yhdiste (724 mg, 1,97 mmol) liuotettiin metyyliamiinin 40-%:iseen metanoliliuokseen (4 ml). Liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 14 h. Reaktioliuos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös laimennettiin etyyliasetaatilla. Liuos pestiin perätysten natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella, kuparisulfaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumsulfaatin kylläisellä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuote poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotteena otsikon mukaista yhdistettä (400 mg, saanto = 55,4 %).

NMR (CDCl₃, δ): 1,47 (9 H, s), 2,10 - 2,36 (4 H, m), 2,81 (3 H, d, J = 4,6 Hz), 3,04 (3 H, s), 3,52 (dd, J = 4,1 ja 12,8 Hz) & 3,48 - 3,59 (m) (yhteensä 1 H), 3,85 - 3,99 (1 H, m), 4,06 - 4,16 (2 H, m), 5,03 - 5,16 & 5,18 - 5,29 (yhteensä 2 H, kumpikin br), 6,51 - 6,63 (1 H, br)

Vertailuesimerkki 50

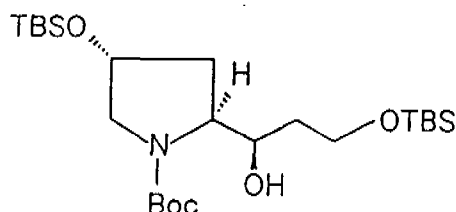
(2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-4-t-butyylidimetyyli-siloksi-2-[(R,S)-2-etoksykarbonyyli-1-hydroksietyyli]pyrrolidiini



Liuos, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-
 4-(t-butyylidimetyylisiloksi)prolinaalia (1,0 g,
 3,04 mmol) ja etyyli-*trimetyylisilyli*asetaattia (1,0 ml,
 5,47 mmol) tetrahydrofuraanissa (7,5 ml), lisättiin typpi-
 5 kaasukehän alla lämpötilassa -35 °C tetrabutyyliammonium-
 fluoridin 0,1 M tetrahydrofuraaniliuosta (45,6 ml). Seosta
 liuosta sekoitettiin 40 min lämpötilassa -25 - -35 °C.
 Reaktioluokseen lisättiin samassa lämpötilassa liuos,
 joka sisälsi DL-kamferisulfonihappoa (2,12 g, 9,13 mmol)
 10 tetrahydrofuraanissa (10 ml), ja seosta sekoitettiin
 15 min. Reaktiseos uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml).
 Orgaaninen kerros pestiin perätysten vedellä, natriumvety-
 karbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja natriumkloridin
 kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magne-
 siumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös käsi-
 teltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (Wakogel™,
 C-300, heptaani/etyyliasetatti, 2:1), jolloin saatiin
 20 otsikon mukaista yhdistettä [820 mg, saanto = 64,7 %; R-
 isomeerin (polaarinen yhdiste) ja S-isomeerin (vähemmän
 polaarinen yhdiste) suhde = 9,56:1].

Vertailuesimerkki 51

(2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyyli-
 siloksi-2-(3-hydroksi-1-oksopropyyli)pyrrolidiini
 1)

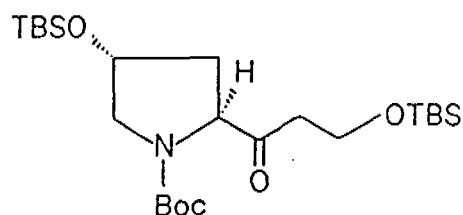


Liuokseen, joka sisälsi (2S,4R)-1-t-butoksikarbo-
 nyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)-2-[(S)-1,3-dihydroksi-
 propyyli]pyrrolidiinia (16,95 g, 45,2 mmol) dikloorimetaa-
 nissa (200 ml), lisättiin typpikaasukehän alla perätysten
 35 t-butyylidiklooridimetyylisilaania (6,81 g, 45,2 mmol).

4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiiniä (0,55 g, 4,5 mmol) ja imidatsolia (3,08 g, 45,2 mmol) jäällä samalla jäähdyttään. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h. Sen jälkeen reaktioliuos kaadettiin veteen (200 ml). Orgaanin kerros pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (Wakogel™, C-300, heptaani/etyyliasetatti, 9:1 → 4:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)-2-[(S)-3-(t-butyylidimetyylisiloksi)-1-hydroksipropyyli]pyrrolidiinia (20,36 g, saanto = 92,0 %).

NMR (CDCl₃, δ): 0,05 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,47 (9 H, s), 1,92 - 2,03 (2 H, m), 3,24 - 3,31 (1 H, m), 3,48 - 3,86 (5 H, m), 3,97 - 4,09 (1 H, m), 4,30 (1 H, br s), 4,96 (1 H, br s)

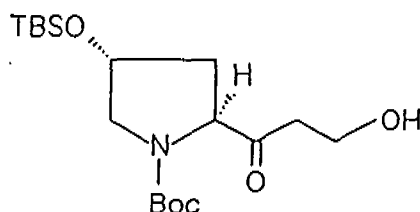
2)



Liuos, joka sisälsi oksalyylikloridia (3,06 ml) dikloorimetaanissa (100 ml), jäähdytettiin typpikaasukehän alla lämpötilaan, joka oli korkeintaan -70 °C, ja siihen lisättiin vähitellen pisaroittain liuos, joka sisälsi dimetyylisulfoksidia (6,24 ml) dikloorimetaanissa (20 ml). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 min. Sen jälkeen siihen lisättiin pisaroittain 5 min:n aikana liuos, joka sisälsi edellä kuvatulla reaktiolla saatua yhdistettä (14,68 g, 30,0 mmol) dikloorimetaanissa (100 ml). Seosta sekoitettiin 30 min lämpötilassa -70 °C. Sen jälkeen siihen lisättiin samassa lämpötilassa pisaroittain trietyyliamiinia (19,61 ml). Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin

etyyliasettaattia (100 ml) ja vettä (100 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (Wakogel™, C-300, heptaani/etyyliasettaatti, 1:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)-2-[3-(t-butyylidimetyylisiloksi)-1-hydroksipropyyli]pyrrolidiinia (14,31 g, saanto = 97,9 %) öljynä.

NMR (CDCl₃, δ): 0,05 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,40 (9 H, s), 1,93 - 2,07 (2 H, m), 2,59 - 2,73 (2 H, m), 3,50 - 3,54 (2 H, m), 3,85 - 3,92 (2 H, m), 4,32 - 4,46 (2 H, m)



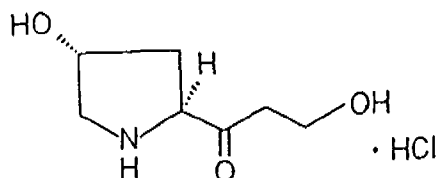
Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (4,87 g, 10 mmol) tetrahydrofuraanissa (12,0 ml), lisättiin huoneenlämpötilassa vettä (28 ml) ja etikkahappoa (52 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 h. Sen jälkeen reaktioseos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (Wakogel™, C-300, heptaani/etyyliasettaatti, 1:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (2,50 g, saanto = 67,0 %).

NMR (CDCl₃, δ): 0,06 (6 H, s), 0,87 (9 H, s), 1,44 (9 H, s), 1,81 - 1,91 (1 H, m), 2,04 - 2,16 (1 H, m), 2,63 - 2,88 (2 H, m), 3,37 - 3,60 (2 H, m), 3,84 - 3,95 (2 H, m), 4,33 - 4,60 (2 H, m)

Vertailuesimerkki 52

(2S,4R)-4-hydroksi-2-(3-hydroksi-1-oksopropyyli)-pyrrolidiinimonohydrokloridi

5



10

(2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-4-t-butyylidimetyyli-siloksi-2-[3-(t-butyylidimetyylisiloksi)-1-oksopropyyli]-pyrrolidiini (4,87 g, 10,0 mmol) liuotettiin vetykloridin 3,3 N metanoliliuokseen (16,5 ml). Liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 h ja sen jälkeen se väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (2,29 g).

15

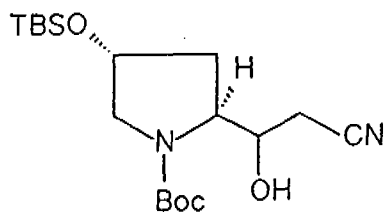
NMR (D₂O, δ): 2,06 - 2,21 (1 H, m), 2,53 - 2,65 (1 H, m), 2,84 - 2,95 (2 H, m), 3,39 - 3,43 (2 H, m), 3,72 - 3,91 (2 H, m), 4,66 - 4,76 (1 H, m), 4,82 - 4,88 (1 H, m)

20

Vertailuesimerkki 53

(2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-4-t-butyylidimetyyli-siloksi-2-[(R,S)-2-syaani-1-hydroksietyyli]pyrrolidiini

25



30

Liuokseen, joka sisälsi litiumdi-isopropyyliamidin 2,0 M tetrahydrofuraaniliuosta (835 µl, 1,67 mmol) ja tetrahydrofuraania (15 ml), lisättiin typpikaasukehän alla lämpötilassa -78 °C pisaroittain asetonitriliä (87 µl, 1,67 mmol). Seosta sekoitettiin 10 min lämpötilassa -78 °C ja sen jälkeen siihen lisättiin pisaroittain liuos, joka

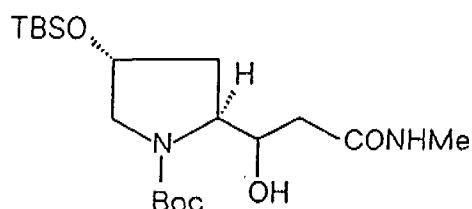
35

sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)prolinaalia (500 mg, 1,52 mmol) tetrahydrofuraanissa (1 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 20 min. Sen jälkeen reaktioseokseen lisättiin etikkahappoa. Reaktioseos kaadettiin etyyliasetatti-vesiseokseen. Orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Saatu öljymäinen jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (heptaani/etyyliasetatti, 3:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä [467 mg, saanto = 83 %; R-isomeerin (polaarinen yhdiste) ja S-isomeerin (vähemmän polaarinen yhdiste) suhde = 2,99:1].

NMR (CDCl₃, δ): 0,06 (6 H, s), 0,85 (9 H, s), 1,45 (9 H, s), 1,81 - 2,09 (2 H, m), 2,37 - 2,56 (2 H, m), 3,20 - 3,36 (1 H, m), 3,50 - 3,64 (1 H, m), 4,03 - 4,41 (3 H, m)

Vertailuesimerkki 54

(2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-t-butyylidimetyylisiloksi-2-[1-hydroksi-2-(N-metyylikarbamoyyli)etyyli]pyrrolidiini



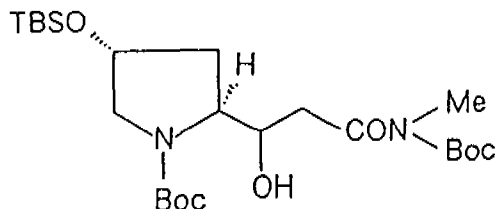
Liuokseen, joka sisälsi litiumdi-isopropyyliamidin 2,0 M tetrahydrofuraaniliuosta (1,6 ml, 3,19 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin typpikaasukehän alla lämpötilassa -78 °C pisaroittain liuos, joka sisälsi N-metyyliasetamia (116 µl, 1,52 mmol) tetrahydrofuraanissa (2 ml). Seosta sekoitettiin 30 min lämpötilassa -78 °C. Sen jälkeen lisättiin pisaroittain liuos, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)prolinaalia (500 mg, 1,52 mmol) tetrahydrofuraanissa

(2 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 h. Reaktioseokseen lisättiin vettä. Reaktioseos kaadettiin sitten etyyliasetaatti-vesiseokseen. Orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella, 5 kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Saatu öljymäinen jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (kloroformi/metanoli, 20:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (158 mg, saanto = 25,9 %).

10 NMR (CDCl₃, δ): 0,06 (6 H, s), 0,87 (9 H, s), 1,46 (9 H, s), 1,90 - 2,32 (2 H, m), 2,62 & 2,65 (yhteensä 3 H, kumpikin s), 2,80 (2 H, m), 3,20 - 3,28 (1 H, m), 3,45 - 3,60 (1 H, m), 3,78 - 4,32 (3 H, m), 6,93 (1 H, m)

Vertailuesimerkki 55

15 (2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-2-[2-(N-t-butoksykarbonyyli-N-metyylikarbamoyyli)-1-hydroksietyyli]-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)pyrrolidiini



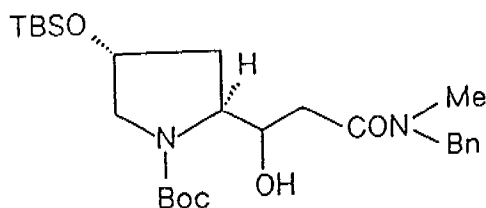
25 Liuokseen, joka sisälsi litiumdi-isopropyyliamidin 2,0 M tetrahydrofuraaniliuosta (835 µl, 1,67 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin typpikaasukehän alla lämpötilassa -78 °C pisaroittain liuos, joka sisälsi N-metyyliasetamidia (289 mg, 1,67 mmol) tetrahydrofuraanissa (1,0 ml). Seosta sekoitettiin 20 min lämpötilassa -78 °C ja siihen lisättiin pisaroittain liuos, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-4-(t-butyylidimetyylisiloksi)prolinaalia (500 mg, 1,52 mmol) tetrahydrofuraanissa (2 ml). Reaktioseosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 min. Reaktioseokseen lisättiin ammoniumkloridin 35 kylläistä vesiliuosta ja sen jälkeen reaktioseos kaadet-

tiin sitten etyyliasetaatti-vesiseokseen. Orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Saatu öljymäinen jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylvässä (heptaani/etyyliasetaatti, 1:2), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (288,5 mg, saanto = 37,8 %).

NMR (CDCl₃, δ): 0,06 (6 H, s), 0,84 (9 H, s), 1,46 (9 H, s), 1,82 - 2,11 (2 H, m), 2,36 - 2,51 (2 H, m), 2,77 & 2,80 (yhteensä 3 H, kumpikin s), 3,27 - 3,50 (2 H, m), 3,97 - 4,44 (2 H, m), 5,32 - 5,46 (1 H, m)

Vertailuesimerkki 56

(2S,4R)-2-[2-(N-bentsyyli-N-metyylikarbamoyyli)-1-hydroksietyyli]-4-(t-butyylidimetyyllisiloksi)pyrrolidiini



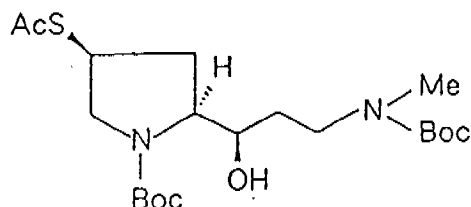
Liukokseen, joka sisälsi litiumdi-isopropyylimidin 2,0 M tetrahydrofuraaniliuosta (835 µl, 1,67 mmol) tetrahydrofuraanissa (15 ml), lisättiin typpikaasukehän alla lämpötilassa -78 °C pisaroittain liuos, joka sisälsi N-metyyliasetamidia (280 mg, 1,67 mmol) tetrahydrofuraanissa (1 ml). Seosta sekoitettiin 10 min lämpötilassa -78 °C ja sen jälkeen siihen lisättiin pisaroittain liuos, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-(t-butyylidimetyyllisiloksi)prolinaalia (500 mg, 1,52 mmol) tetrahydrofuraanissa (1 ml). Reaktioseosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 10 min. Reaktioseokseen lisättiin ammoniumkloridin kylläistä vesiliuosta ja sen jälkeen reaktioseos kaadettiin sitten etyyliasetatti-vesiseokseen. Orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin kylläisellä vesiliuoksella.

kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Saatu öljymäinen jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (heptaani/etyyliasetatti, 2:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (549 mg, saanto = 73,6 %).

NMR (CDCl₃, δ): 0,06 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,41 (9 H, s), 1,79 - 2,21 (2 H, s), 2,34 - 2,61 (2 H, m), 2,91 (3 H, m), 3,23 - 3,51 (2 H, m), 3,98 - 4,86 (3 H, m)

Vertailuesimerkki 57

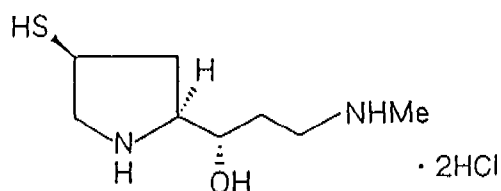
(2S,4S)-2-[(R)-1-hydroksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]-4-merkaptopyrrolidiinihydrokloridi
1)



Liuokseen, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-2-[(R)-3-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)-1-hydroksipropyyli]-4-hydroksipyrrolidiinia (1,0 g, 2,67 mmol, vertailuesimerkissä 27-2 valmistettu välituote) tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin typpikaasukehän alla perätysten trifenyylifosfiinia (842 mg, 3,21 mmol) ja dietyyliatsodikarboksylaattia (0,505 ml, 3,21 mmol) jäällä samalla jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin samaassa lämpötilassa 10 min ja sen jälkeen siihen lisättiin pisaroittain tioetikkahappoa (0,25 ml, 0,35 mmol). Reaktioliuosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2,5 h ja sen jälkeen se väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin heksaani-etyyliasetattiseosta (5:1, 10 ml). Sakka erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (Wakogel™, C-300, heksaani/etyyliasetatti, 5:1), jolloin saatiin (2S,4R)-N-t-butoksikarbonyyli-4-asetyyli-2-[(R)-

3-(N-t-butoksykarbonyyli-N-metyyliamino)-1-hydroksipropyli]pyrrolidiinia (1,03 g, saanto = 89,3 %). Tämän yhdisteen tiedot olivat yhdenmukaisia vertailuesimerkissä 27-2 valmistetun yhdisteen tietojen kanssa.

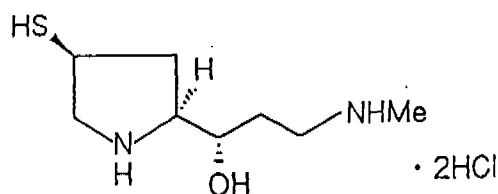
2)



Liuokseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (1,03 g, 2,38 mmol) metanolissa (10 ml), lisättiin vetykloridin 5,5 N metanoliliuosta (2,4 ml). Reaktioliuosta refluksoitiin 1 h ja se väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin tetrahydrofuraani-metanoliliuosta (3:1) ja siemenkiteitä ja seos jätettiin seisomaan yön ajaksi jäällä samalla jäähdyttäen. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (486 mg, saanto = 77,1 %).

Vertailuesimerkki 58

(2S,4S)-2-[(R)-1-hydroksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]-4-merkaptopyrrolidiinidihydrokloridi



Liuokseen, joka sisälsi (2S,4R)-N-t-butoksykarbonyyli-2-[(R)-3-(N-t-butoksykarbonyyli-N-metyyliamino)-1-hydroksipropyli]-4-hydroksipyrrolidiinia (100 g, 267,4 mmol) ja trifenyylifosfiinia (84,2 g, 320,9 mmol) tetrahydrofuraanissa (1 l), lisättiin typpikaasukehän alla 30 minuutin aikana pisaroittain di-isopropyliatsodikar-

boksylaattia (63,2 ml, 320,9 mmol) jäällä samalla jäähdyttään. Seosta sekoitettiin 10 min jäällä samalla jäähdyttään ja sen jälkeen siihen lisättiin 30 min:n aikana pisaroittain tioetikkahappoa (22,9 ml, 320,9 mmol). Reaktio-

5 liuosta sekoitettiin 1 h 15 min ja sen jälkeen se väkevöitiin alipaineessa. Saatu öljymäinen jäännös liuotettiin heptaani-etyyliasetaatiseokseen (1:1, 200 ml). Seosta sekoitettiin 1 h jäällä samalla jäähdyttään. Sakka erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin alipaineessa.

10 Saatuun jäännökseen lisättiin vetykloridin 3,4 N metanoli-liuosta (600 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 h. Seos väkevöitiin alipaineessa. Saatuun öljymäiseen jäännökseen lisättiin etanolia ja seos jätettiin sitten seisomaan yön ajaksi, jolloin saatiin otsikon mukaisen yh-

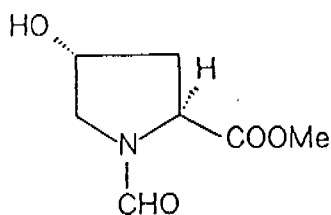
15 disteen kiteitä (43,07 g, saanto = 61,2 %).

NMR (D_2O , δ): 1,88 - 2,06 (3 H, m), 1,58 - 1,64 (1 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,16 - 3,32 (3 H, m), 3,58 - 3,88 (3 H, m), 4,09 - 4,18 (1 H, m)

Vertailuesimerkki 59

(2S,4R)-N-formyyli-4-(metaanisulfonyylioksi)proliin metyyliesteri

1)

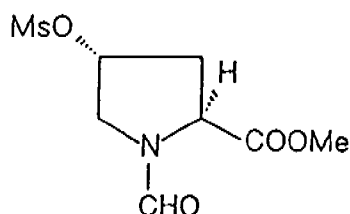


Suspensioon, joka sisälsi (2S,4R)-4-hydroksiproliin metyyliesterin hydrokloridisuolaa (9,08 g, 50,0 mmol) metyyliformiaatissa (90,0 ml), lisättiin trietyyliamiinia (11,85 ml, 85,0 mmol). Seosta refluksoitettiin 5 h. Sakka erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (Wakogel™, C-300, heptaani/etyyliasetatti, 4:1 →

3:2), jolloin saatiin (2S,4R)-N-formyyli-4-hydroksiproliinin metyyliesteriä (6,70 g, saanto = 77,4 %).

NMR (CDCl₃, δ): 2,05 - 2,45 (2 H, m), 3,43 - 3,72 (5 H, m), 4,56 - 4,64 (2 H, m), 8,25 (1 H, s)

2)

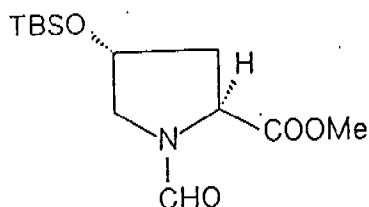


Liukseen, joka sisälsi edellä valmistettua yhdistettä (0,866 g, 5,0 mmol) dikloorimetaanissa (20 ml), lisättiin typpikaasukehän alla perätysten metaanisulfonyylikloridiä (0,387 ml, 5,0 mmol) ja trietyyliamiinia (0,697 ml, 5,0 mmol) samalla jäillä jäähdyttäen ja sekoittaen. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 h. Reaktioliuos pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (Wakogel™, C-300, etyyliasetaatti), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,070 g, saanto = 85,2 %).

NMR (CDCl₃, δ): 2,23 - 2,74 (3 H, m), 3,06 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 4,12 (1 H, m), 4,64 (1 H, m), 5,32 (1 H, m), 8,27 (1 H, s)

Vertailuesimerkki 60

(2S,4R)-4-t-butyylidimetyylisiloksi-N-formyyliproliinin metyyliesteri



Liuokseen, joka sisälsi (2S,4R)-1-formyyli-4-hydroksiproliinin metyyliesteriä (3,46 g, 20,0 mmol) N,N-dimetyyliformamidin (10 ml) ja dikloorimetaanin (20 ml) seoksessa, lisättiin typpikaasukehän alla perätysten t-
5 butyyliklooridimetyylisilaania (3,20 g, 21,2 mmol) ja imidatsolia (1,47 g, 21,6 mmol) jäillä samalla jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 h. Sen jälkeen reaktioliuos pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös käsi-
10 teltiin kromatografisesti silikageelipylväässä (Wakogel™, C-300, heptaani/etyyliasetatti, 1:1), jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (5,54 g, saanto = 96,3 %).
NMR (CDCl₃, δ): 0,06 (6 H, s), 0,85 (9 H, s), 2,03 - 2,26 (2 H, m), 3,43 - 3,76 (5 H, m), 4,42 - 4,59 (2 H, m), 8,23
15 (1 H, s)

- (1R, 5S, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-(3-amino-2,2-dimetyylipropyyli)-pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,
 (5R, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-[2,2-dimetyyli-3-(metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,
 5 (1R, 5S, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-[2,2-dimetyyli-3-(metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,
 10 (5R, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-(1-aminometyyli-3-hydroksipropyyli)-pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,
 (1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-(1-aminometyyli-3-hydroksipropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,
 15 (5R, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(1R)-1-metoksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,
 (1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(1R)-1-metoksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,
 20 (5R, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(1S)-1-hydroksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,
 25 (1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(1S)-1-hydroksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,
 (5R, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(1R)-1-hydroksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,
 30 (1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(1R)-1-hydroksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,
 (5R, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(1S)-1-hydroksi-2-(N-metyyliamino)-

etyyli]pyrrolidin-4-yylitio}-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(1S)-1-hydroksi-2-(N-metyyliamino)etyyli]pyrrolidin-4-yylitio}-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-

5 1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

(5R, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(1R)-1-hydroksi-2-(N-metyyliamino)etyyli]pyrrolidin-4-yylitio}-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

10 (1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(1R)-1-hydroksi-2-(N-metyyliamino)etyyli]pyrrolidin-4-yylitio}-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2R, 4S)-2-[2-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio}-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

15 (1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2R, 4S)-2-[2-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio}-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

(5R, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-[3-hydroksi-2-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio}-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

20 (1R, 5S, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-[3-hydroksi-2-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio}-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

25 (5R, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-(2-amino-2-metyylipropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

(1R, 5S, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-(2-amino-2-metyylipropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

30 (5R, 6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-[(2R, 4S)-2-[2-metyyli-2-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-2-[(2R, 4S)-2-[2-metyyli-2-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yyli-

35 tio}-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

(5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-3-metyylibutyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo,

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-3-metyylibutyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo,

(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-aminometyyli-3-hydroksipropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo,

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-aminometyyli-3-hydroksipropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo,

(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-[1-(2-aminoetyyli)-3-hydroksipropyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo,

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[1-(2-aminoetyyli)-3-hydroksipropyyli]pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo,

(5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2-hydroksipropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo,

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2-hydroksipropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo,

(5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-asetoksi-3-aminopropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo,

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-asetoksi-3-aminopropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo,

(5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-aminopropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo,

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-aminopropyyli)pyrrolidin-4-yylitio]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyylihappo,

(5R,6S)-2-((2R,4S)-2-[3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

5 (1R,5S,6S)-2-((2R,4S)-2-[3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

(5R,6S)-2-((2R,4S)-2-[2-fluori-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

10 (1R,5S,6S)-2-((2R,4S)-2-[2-fluori-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

(5R,6S)-2-((2R,4S)-2-[1-metyyli-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

15 (1R,5S,6S)-2-((2R,4S)-2-[1-metyyli-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

(5R,6S)-2-((2R,4S)-2-[1-(aminometyyli)etyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

20 (1R,5S,6S)-2-((2R,4S)-2-[1-(aminometyyli)etyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo,

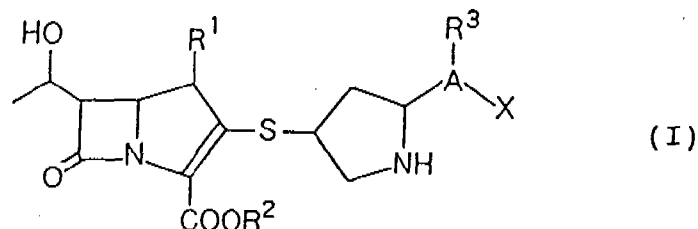
25 (5R,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1R)-3-(N,N-dimetyyliamino)-1-hydroksipropyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo tai

(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1R)-3-(N,N-dimetyyliamino)-1-hydroksipropyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo.

30 12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka on (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidin-4-yylitio)-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-1-metyyli-1-karbapen-2-eemi-3-karboksyyliahappo.

13. (2S,4S)-4-merkapto-2-[(1R)-1-hydroksi-3-(N-metyyliamino)propyyli]pyrrolidiini.

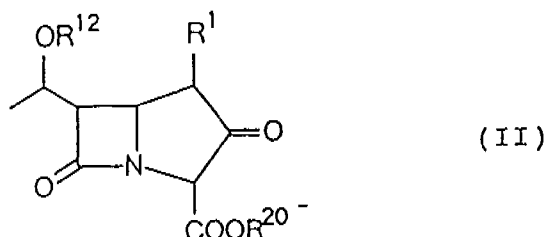
14. Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, joka vastaa kaavaa (I),



jossa R^1 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä, R^2 on vetyatomi tai negatiivinen varaus, R^3 on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksyyli-ryhmä, alempi alkoksyyli-ryhmä, alempi alkanoyyli-oksiryhmä, aminoryhmä, N-(alempi alkyyli)aminoryhmä, N,N-di(alempi alkyyli)aminoryhmä, alempi alkanoyyliaminoryhmä, aroyyliaminoryhmä, (alempi alkyyli)sulfonyyliaminoryhmä, sulfamoyyliaminoryhmä, syaaniryhmä, nitro-ryhmä, ryhmä $-\text{COOR}^4$ (jossa R^4 on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä) tai ryhmä $-\text{CON}(R^5)R^6$ [jossa kumpikin ryhmistä R^5 ja R^6 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa heterosyklisen ryhmän, joka voi olla atsiridinyyli-ryhmä, atsetidinyyli-ryhmä, pyrrolidinyyli-ryhmä, piperidinyyli-ryhmä, piperatsinyyli-ryhmä, 4-(alempi alkyyli)piperatsinyyli-ryhmä tai morfolinyyli-ryhmä], A on lineaarinen tai haarautunut alempi alkyleeniryhmä ja X on ryhmä $-\text{N}(R^7)R^8$ (jossa kumpikin ryhmistä R^7 ja R^8 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä) tai ryhmä $-\text{N}^+(R^9)(R^{10})R^{11}$ (jossa kukin ryhmistä R^9 , R^{10} ja R^{11} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on alempi alkyyli-ryhmä) sillä edellytyksellä, että kun A on lineaarinen alempi alkyleeniryhmä, R^3 on muu kuin vety-atomi; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai esterin valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää yhdis-

teen, joka vastaa kaavaa (II),

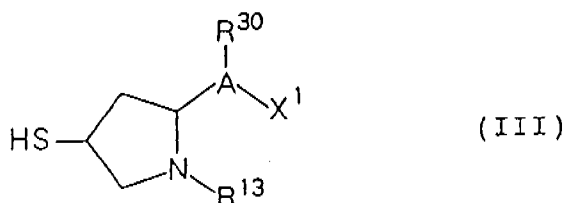
5



10

jossa R^1 on edellä esitetyn määritelmän mukainen, R^{12} on vetyatomi tai hydroksyyliiryhmää suojaava ryhmä ja R^{20} on vetyatomi tai karboksyyliiryhmää suojaava ryhmä; tai sen reaktiivisen johdannaisen reaktion yhdisteen kanssa, joka vastaa kaavaa (III),

15



20

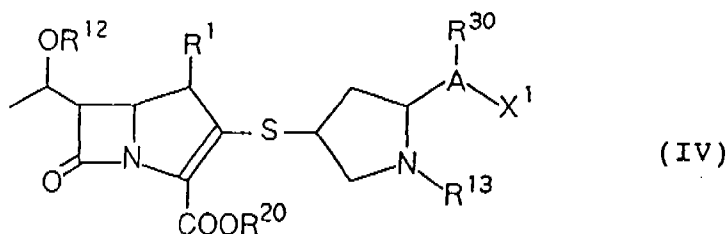
jossa R^{13} on vetyatomi tai iminoryhmää suojaava ryhmä, R^{30} on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksyyliiryhmä, joka voi olla suojattu, alempi alkoksyyliiryhmä, alempi alkanoyylioksiiryhmä, aminoryhmä tai N-(alempi alkyyl)aminoryhmä, joka voi olla suojattu, N,N-di(alempi alkyyl)aminoryhmä, alempi alkanoyyliaminoryhmä, aroyyliaminoryhmä, (alempi alkyylisulfonyyli)aminoryhmä, sulfamoyyliaminoryhmä, joka voi olla suojattu, syaaniryhmä, nitroryhmä, ryhmä $-\text{COOR}^{40}$ (jossa R^{40} on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä tai karboksyyliiryhmää suojaava ryhmä) tai ryhmä $-\text{CON}(R^{50})R^{60}$ [jossa kumpikin ryhmistä R^{50} ja R^{60} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä tai amino- tai iminoryhmää suojaava ryhmä tai R^{50} ja R^{60} muodostavat yhdessä viereisen typpiätomien kanssa heterosyklisen ryhmän, joka voi olla atsiridinyyliiryhmä, atsetidinyyliiryhmä, pyrrolidinyyliiryhmä, piperidinyyliiryhmä, piperatsinyyliiryhmä,

25

30

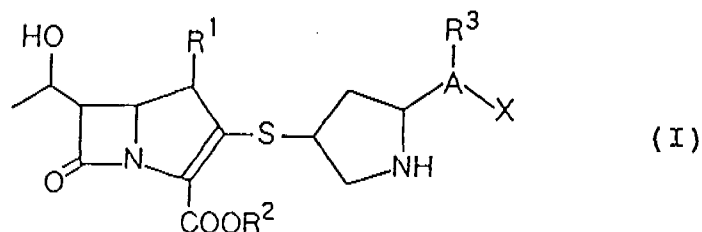
35

joka voi olla suojattu, 4-(alempi alkyyli)piperatsinyyli-ryhmä tai morfolinyyliryhmä], A on edellä esitetyn määritelmän mukainen ja X^1 on ryhmä $-N(R^{70})R^{80}$ (jossa kumpikin ryhmistä R^{70} ja R^{80} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi, alempi alkyyli- tai amino- tai iminoryhmää suojaava ryhmä) tai ryhmä $-N'(R^9)(R^{10})R^{11}$ (jossa kukin ryhmistä R^9 , R^{10} ja R^{11} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on alempi alkyyli-ryhmä) sillä edellytyksellä, että kun A on lineaarinen alempi alkyleeniryhmä, R^{30} on muu kuin vetyatomi; jolloin saadaan yhdiste, joka vastaa kaavaa (IV),



jossa R^1 , R^{12} , R^{13} , R^{20} , R^{30} , A ja X^1 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia; ja tarvittaessa mahdollisten suojausryhmien poistamisen kaavan IV mukaisesta yhdisteestä.

15. Bakteerinvastainen aine, joka sisältää antibakteerisesti vaikuttavan määrän yhdistettä, joka vastaa kaavaa (I),



jossa R^1 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä, R^2 on vetyatomi tai negatiivinen varaus, R^3 on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksyyli-ryhmä, alempi alkoksyyli-ryhmä, alempi alkanoyyli-oksiryhmä, aminoryhmä, N-(alempi alkyyli)aminoryhmä, N,N-di(alempi alkyyli)aminoryhmä, alempi alkanoyyliaminoryhmä, aroyyliaminoryhmä, (alempi alkyyli-sulfonyyli)aminoryhmä, sulfamoyyliaminoryhmä, syaaniryhmä, nitro-ryhmä, ryhmä

-COOR⁴ (jossa R⁴ on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä) tai ryhmä -CON(R⁵)R⁶ [jossa kumpikin ryhmistä R⁵ ja R⁶, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä tai R⁵ ja R⁶ muodostavat yhdessä viereisen

5 typpiä atomin kanssa heterosyklisen ryhmän, joka voi olla atsiridinyyliryhmä, atsetidinyyliryhmä, pyrrolidinyyliryhmä, piperidinyyliryhmä, piperatsinyyliryhmä, 4-(alempi alkyylipiperatsinyyliryhmä tai morfolinyyliryhmä], A on lineaarinen tai haarautunut alempi alkyleeniryhmä ja X on

10 ryhmä -N(R⁷)R⁸ (jossa kumpikin ryhmistä R⁷ ja R⁸, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä) tai ryhmä -N⁺(R⁹)(R¹⁰)R¹¹ (jossa kukin ryhmistä R⁹, R¹⁰ ja R¹¹, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on alempi alkyyliryhmä) sillä edellytyksellä, että kun A on lineaarinen alempi alkyleeniryhmä, R³ on muu kuin vety-

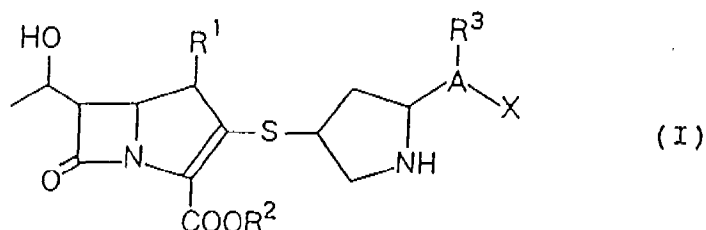
15 atomi; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai esterä sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja- tai laimennusainetta.

16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen bakteerinvastainen aine, joka on tehokas *Pseudomonas*-suvun bakteereita vastaan.

17. Patenttivaatimuksen 15 mukainen bakteerinvastainen aine, joka on tehokas metisilliinille resistenttiä *Staphylococcus aureus* -lajia vastaan.

18. Patenttivaatimuksen 15 mukainen bakteerinvastainen aine, joka sisältää antibakteerisesti vaikuttavan määrän patenttivaatimuksen 11 mukaista yhdistettä.

19. Menetelmä bakteeri-infektiosta aiheutuvan taudin hoitamiseksi, joka menetelmä käsittää yhdisteen, joka vastaa kaavaa (I),



jossa R^1 on vetyatomi tai metyyyliryhmä, R^2 on vetyatomi tai negatiivinen varaus, R^3 on vetyatomi, halogeeniatomi, hydroksyyli-ryhmä, alempi alkoksyyli-ryhmä, alempi alkanoyyli-oksiryhmä, aminoryhmä, N-(alempi alkyyli)aminoryhmä, N,N-di(alempi alkyyli)aminoryhmä, alempi alkanoyyliaminoryhmä, aroyyliaminoryhmä, (alempi alkyyli-sulfonyyli)aminoryhmä, sulfamoyyliaminoryhmä, syaaniryhmä, nitroryhmä, ryhmä $-COOR^4$ (jossa R^4 on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä) tai ryhmä $-CON(R^5)R^6$ [jossa kumpikin ryhmistä R^5 ja R^6 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa heterosyklisen ryhmän, joka voi olla atsiridinyyli-ryhmä, atsetidinyyli-ryhmä, pyrrolidinyyli-ryhmä, piperidinyyli-ryhmä, piperatsinyyli-ryhmä, 4-(alempi alkyyli)piperatsinyyli-ryhmä tai morfolinyyli-ryhmä], A on lineaarinen tai haarautunut alempi alkyleeniryhmä ja X on ryhmä $-N(R^7)R^8$ (jossa kumpikin ryhmistä R^7 ja R^8 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä) tai ryhmä $-N^+(R^9)(R^{10})R^{11}$ (jossa kukin ryhmistä R^9 , R^{10} ja R^{11} , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, on alempi alkyyli-ryhmä) sillä edellytyksellä, että kun A on lineaarinen alempi alkyleeniryhmä, R^3 on muu kuin vetyatomi; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai esterin antamisen hoidon tarpeessa olevalle kohteelle antibakteerisesti vaikuttavana määränä.

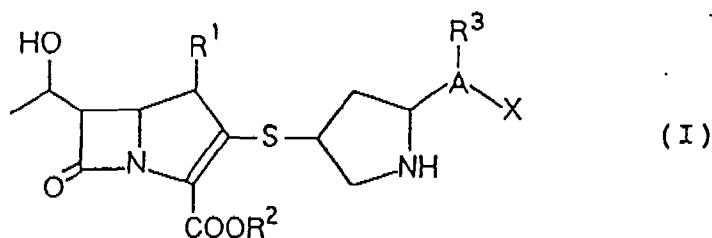
20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, jossa yhdistettä käytetään *Pseudomonas*-suvun bakteereita vastaan.

21. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, jossa yhdistettä käytetään metisilliinille resistenttiä *Staphylococcus aureus* -lajia vastaan.

22. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, joka käsittää antibakteerisesti vaikuttavan määrän patenttivaatimuksen 11 mukaista yhdistettä antamisen hoidon tarpeessa olevalle kohteelle.

Patentkrav:

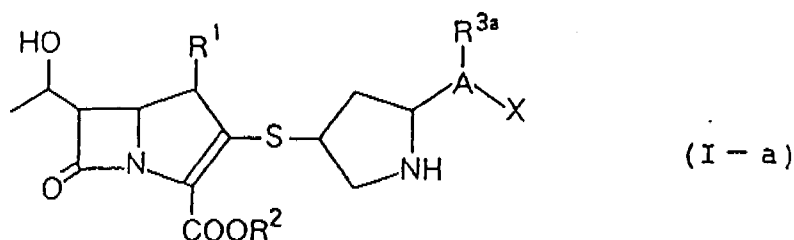
1. Förening med formeln:



vari R^1 är en väteatom eller en metylgrupp, R^2 är en väteatom eller en negativ laddning, R^3 är en väteatom, en halogenatom, en hydroxylgrupp, en lägre alkoxigrupp, en lägre alkanoyloxigrupp, en aminogrupp, en N-lägre alkylaminogrupp, en N,N-di-lägre alkylaminogrupp, en lägre alkanoylaminogrupp, en aroylaminogrupp, en (lägre alkylsulfonyl)aminogrupp, en sulfamoylaminogrupp, en cyanogrupp, en nitrogrupp, en grupp $-\text{COOR}^4$ (vari R^4 är en väteatom eller en lägre alkylgrupp) eller en grupp $-\text{CON}(R^5)R^6$ [vari vardera R^5 och R^6 , vilka kan vara identiska eller olika, är en väteatom eller en lägre alkylgrupp, eller R^5 och R^6 bildar tillsammans med den närliggande kväveatomen en heterocyklisk grupp vald bland gruppen bestående av en aziridinylgrupp, en azetidinyllgrupp, en pyrrolidinylgrupp, en piperidinylgrupp, en piperazinylgrupp, en 4-(lägre alkyl)piperazinylgrupp och en morfolinogrupp], A är en linjär eller förgrenad lägre alkylengrupp, X är en grupp $-\text{N}(R^7)R^8$ (vari vardera R^7 och R^8 , vilka kan vara identiska eller olika, är en väteatom eller en lägre alkylgrupp) eller en grupp $-\text{N}^+(R^9)(R^{10})R^{11}$ (vari vardera R^9 , R^{10} och R^{11} , vilka kan vara identiska eller olika, är en lägre alkylgrupp), under förutsättning, att när A är en linjär lägre alkylengrupp,

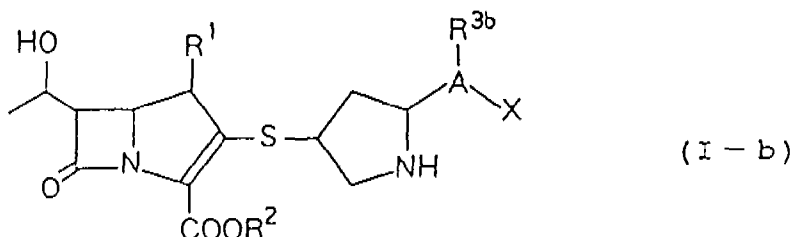
är R^3 annat än en väteatom; eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller en ester därav.

2. Föreningen enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den har formeln:



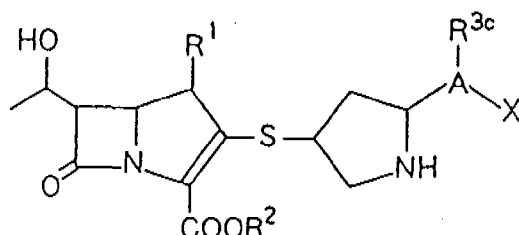
vari R^1 är en väteatom eller en metylgrupp, R^2 är en väteatom eller en negativ laddning, R^{2a} är en väteatom, en halogenatom, en hydroxylgrupp, en lägre alkoxigrupp, en lägre alkanoyloxigrupp, en aminogrupp, en N-lägre alkylaminogrupp, en lägre alkanoylaminogrupp, en (lägre alkylsulfonyl)aminogrupp, en cyanogrupp, eller en karbamoylgrupp, A är en linjär eller förgrenad lägre alkylengrupp, X är en grupp $-N(R^7)R^8$ (vari vardera R^7 och R^8 , vilka kan vara identiska eller olika, är en väteatom eller en lägre alkylgrupp) eller en grupp $-N^+(R^9)(R^{10})R^{11}$ (vari vardera R^9 , R^{10} och R^{11} , vilka kan vara identiska eller olika, är en lägre alkylgrupp), under förutsättning, att när A är en linjär lägre alkylengrupp, är R^{3a} annat än en väteatom; eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller en ester därav.

3. Föreningen enligt patentkrav, 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den har formeln:



vari R^1 är en väteatom eller en metylgrupp, R^2 är en väteatom eller en negativ laddning, R^3 är en väteatom, en hydroxylgrupp, en aminogrupp, en lägre alkanoylaminogrupp, en (lägre alkylsulfonyl)aminogrupp, en cyanogrupp eller en karbamoylgrupp, A är en linjär eller förgrenad lägre alkylengrupp, X är en grupp $-N(R^7)R^8$ (vari vardera R^7 och R^8 , vilka kan vara identiska eller olika, är en väteatom eller en lägre alkylgrupp) eller en grupp $-N^+(R^9)(R^{10})R^{11}$ (vari vardera R^9 , R^{10} och R^{11} , vilka kan vara identiska eller olika, är en lägre alkylgrupp), under förutsättning, att när A är en linjär lägre alkylengrupp, är R^{3b} annat än en väteatom; eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller en ester därav.

4. Föreningen enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a d därav, att den har formeln:



(I - c)

vari R^1 är en väteatom eller en metylgrupp, R^2 är en väteatom eller en negativ laddning, R^{3c} är en halogenatom, en lägre alkoxigrupp, en N-lägre alkylaminogrupp eller en lägre alkanoyloxigrupp, A är en linjär eller förgrenad lägre alkylengrupp, X är en grupp $-N(R^7)R^8$ (vari vardera R^7 och R^8 , vilka kan vara identiska eller olika, är en väteatom eller en lägre alkylgrupp) eller en grupp $-N^+(R^9)(R^{10})R^{11}$ (vari vardera R^9 , R^{10} och R^{11} , vilka kan vara identiska eller olika, är en lägre alkylgrupp), under förutsättning, att när A är en linjär lägre alkylengrupp, är R^{3c} annat än en väteatom; eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller en ester därav.

5. Föreningen enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att A är en förgrenad lägre alkylen-
grupp.

6. Föreningen enligt patentkrav 1, k ä n n e -
5 t e c k n a d därav, att R^3 är en hydroxylgrupp.

7. Föreningen enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att A är en förgrenad lägre alkylen-
grupp, R^3 är en väteatom, en hydroxylgrupp eller en karba-
moylgrupp.

10 8. Föreningen enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att A är en linjär lägre alkylen-
grupp och R^3 är en halogenatom, en hydroxylgrupp, en läg-
re alkoxigrupp, en lägre alkanoyloxigrupp, en aminogrupp,
15 en lägre alkanoylaminogrupp, en (lägre alkylsulfonyl)ami-
nogrupp, en cyanogrupp eller en karbamoylgrupp.

9. Föreningen enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att dess steriska konfiguration är
5R,6S,8R eller 1R,5S,6S,8R.

10. Föreningen enligt patentkrav 1, k ä n n e -
20 t e c k n a d därav, att R^1 är en metylgrupp.

11. Föreningen enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den är:

(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-aminometyl-2-karbamoyletyl)pyr-
rolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-
25 3-karbonsyra,

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-aminometyl-2-karbamoyletyl)-
pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-
em-3-karbonsyra,

(5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-amino-2-karbamoyletyl)pyrrolidin-
4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbon-
30 syra,

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-amino-2-karbamoyletyl)pyrroli-
din-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-
em-3-karbonsyra,

(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-asetamido-2-aminoetyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbon-
syra,

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-asetamido-2-aminoetyl)pyrroli-
din-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-
em-3-karbonsyra,

(5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-2-[(2S,4S)-2-(1-metansul-
fonylamido-2-aminoetyl)pyrrolidin-4-yltio]-1-karbapen-2-
em-3-karbonsyra,

(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-2-[(2S,4S)-2-
(1-metansulfonylamido-2-aminoetyl)pyrrolidin-4-yltio]-1-
karbapen-2-em-3-karbonsyra,

(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-amino-1-syanometyl)pyrrolidin-4-
yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbon-
syra,

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-amino-1-syanometyl)pyrrolidin-
4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-
3-karbonsyra,

(5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2-metylpropyl)pyrrolidin-4-
yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbon-
syra,

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2-metylpropyl)pyrroli-
din-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-
em-3-karbonsyra,

(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(3-amino-1-hydroxiethyl)pyrrolidin-
4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbon-
syra,

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(3-amino-1-hydroxiethyl)pyrro-
lidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-
2-em-3-karbonsyra,

(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1,3-diaminopropyl)pyrrolidin-4-yl-
tio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1,3-diaminopropyl)pyrrolidin-4-
yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-
karbonsyra,

- (5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-amino-1-hydroxietyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonylsyra,
- 5 (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-amino-1-hydroxietyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonylsyra,
- (5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2,2-dimetylpropyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonylsyra,
- 10 (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2,2-dimetylpropyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonylsyra,
- (5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-[2,2-dimetyl-3-(metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonylsyra,
- 15 (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-[2,2-dimetyl-3-(metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonylsyra,
- (5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-aminometyl-3-hydroxietyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonylsyra,
- 20 (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-aminometyl-3-hydroxietyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonylsyra,
- (5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(1R)-1-metoksi-3-(N-metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonylsyra,
- 25 (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(1R)-1-metoksi-3-(N-metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonylsyra,
- 30 (5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxi-3-(N-metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonylsyra,

(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxi-3-(N-metylamino)-propyl]pyrrolidin-4-yltio)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

5 (5R,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxi-3-(N-metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxi-3-(N-metylamino)-propyl]pyrrolidin-4-yltio)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

10 (5R,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxi-2-(N-metylamino)-etyl]pyrrolidin-4-yltio)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1S)-1-hydroxi-2-(N-metylamino)-etyl]pyrrolidin-4-yltio)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

15 (5R,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxi-2-(N-metylamino)-etyl]pyrrolidin-4-yltio)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxi-2-(N-metylamino)-etyl]pyrrolidin-4-yltio)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

20 (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-2-((2R,4S)-2-[2-(N-metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio)-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

25 (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-2-((2R,4S)-2-[2-(N-metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio)-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

(5R,6S)-2-((2R,4S)-2-[3-hydroxi-2-(N-metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

30 (1R,5S,6S)-2-((2R,4S)-2-[3-hydroxi-2-(N-metylamino)-propyl]pyrrolidin-4-yltio)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,



- (5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-amino-2-methylpropyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbon-syra,
- (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-amino-2-methylpropyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,
- (5R,6S)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-2-[(2R,4S)-2-[2-metyl-2-(N-metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio]-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,
- (1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-2-[(2R,4S)-2-[2-metyl-2-(N-metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio]-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,
- (5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-3-metylbutyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbon-syra,
- (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-3-metylbutyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,
- (5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-aminometyl-3-hydroxiethyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,
- (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(1-aminometyl-3-hydroxiethyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,
- (5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-[1-(2-aminoetyl)-3-hydroxiethyl]pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,
- (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[1-(2-aminoetyl)-3-hydroxiethyl]pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,
- (5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2-hydroxiethyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbon-syra,

(1R, 5S, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-(3-amino-2-hydroxypropyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

5 (5R, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-(2-asetoksi-3-aminopropyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

(1R, 5S, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-(2-asetoksi-3-aminopropyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

10 (5R, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-(2-aminopropyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

(1R, 5S, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-(2-aminopropyl)pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

15 (5R, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-[3-(N-metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

(1R, 5S, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-[3-(N-metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

20 (5R, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-[2-fluori-3-(N-metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

25 (1R, 5S, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-[2-fluori-3-(N-metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

(5R, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-[1-metyl-3-(N-metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

30 (1R, 5S, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-[1-metyl-3-(N-metylamino)propyl]pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

35 (5R, 6S)-2-[(2R, 4S)-2-[1-(aminometyl)etyl]pyrrolidin-4-yltio]-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

(1R,5S,6S)-2-((2R,4S)-2-[1-(aminometyl)etyl]pyrrolidin-4-yltio)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra,

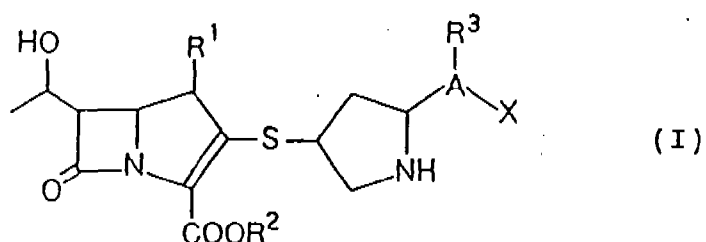
(5R,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1R)-3-(N,N-dimetylamino)-1-hydroxietyl]pyrrolidin-4-yltio)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra eller

(1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1R)-3-(N,N-dimetylamino)-1-hydroxietyl]pyrrolidin-4-yltio)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra.

12. Föreningen enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a d därav, att (1R,5S,6S)-2-((2S,4S)-2-[(1R)-1-hydroxi-3-(N-metylamino)etyl]pyrrolidin-4-yltio)-6-[(1R)-1-hydroxietyl]-1-metyl-1-karbapen-2-em-3-karbonsyra.

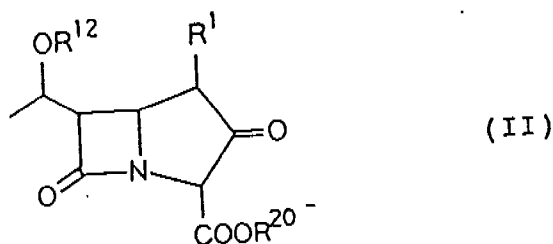
13. (2S,4S)-4-merkapt-2-[(1R)-1-hydroxi-3-(N-metylamino)etyl]pyrrolidin.

14. Förfarande för framställning av en förening med formeln:

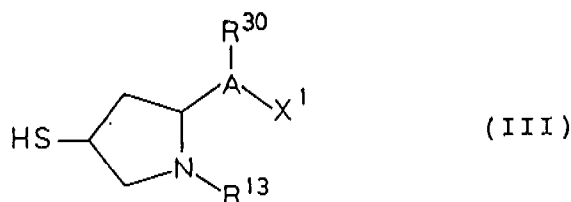


vari R^1 är en väteatom eller en metylgrupp, R^2 är en väteatom eller en negativ laddning, R^3 är en väteatom, en halogenatom, en hydroxylgrupp, en lägre alkoxigrupp, en lägre alkanoyloxigrupp, en aminogrupp, en N-lägre alkylaminogrupp, en N,N-di-lägre alkylaminogrupp, en lägre alkanoylaminogrupp, en aroylaminogrupp, en (lägre alkylsulfon-yl)aminogrupp, en sulfamoylaminogrupp, en cyanogrupp, en nitrogrupp, en grupp $-COOR^4$ (vari R^4 är en väteatom eller en lägre alkylgrupp) eller en grupp $-CON(R^5)R^6$ [vari vardera R^5 och R^6 , vilka kan vara identiska eller olika, är en väteatom eller en lägre alkylgrupp, eller R^5 och R^6 bil-

dar tillsammans med den närliggande kväveatomen en heterocyklisk grupp vald bland gruppen bestående av en aziridinylgrupp, en azetidinyllgrupp, en pyrrolidinylgrupp, en piperidylgrupp, en piperazinylgrupp, en 4-(lägre alkyl)-piperazinylgrupp och en morfolinogrupp], A är en linjär eller förgrenad lägre alkylengrupp, X är en grupp $-N(R^7)R^8$ (vari vardera R^7 och R^8 , vilka kan vara identiska eller olika, är en väteatom eller en lägre alkylgrupp) eller en grupp $-N^+(R^9)(R^{10})R^{11}$ (vari vardera R^9 , R^{10} och R^{11} , vilka kan vara identiska eller olika, är en lägre alkylgrupp), under förutsättning, att när A är en linjär lägre alkylengrupp, är R^3 annat än en väteatom; eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller en ester därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med formeln:

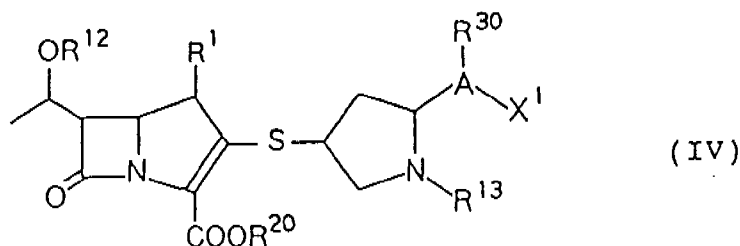


vari R^1 är såsom ovan definierats, R^{12} är en väteatom eller en hydroxyl skyddande grupp och R^{20} är en väteatom eller en karboxyl skyddande grupp, eller ett reaktivt derivat därav, med en förening med formeln:



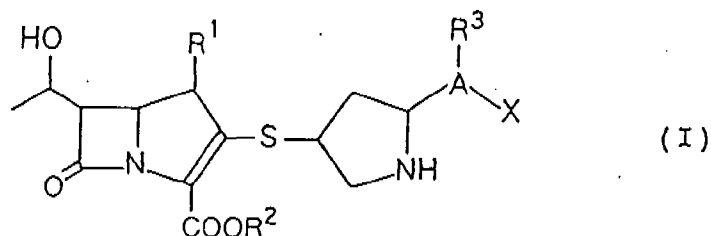
vari R^{13} är en väteatom eller en imino skyddande grupp, R^{30} är en väteatom, en halogenatom, en hydroxylgrupp, som kan

vara skyddad, en lägre alkoxigrupp, en lägre alkanoyloxi-
 grupp, en amino- eller N-lägre alkylaminogrupp, som kan
 vara skyddad, en N,N-di-lägre alkylaminogrupp, en lägre
 alkanoylaminogrupp, en aroylaminogrupp, en (lägre alkyl-
 5 sulfonfyl)aminogrupp, en sulfamoylaminogrupp, som kan vara
 skyddad, en cyanogrupp, en nitrogrupp, en grupp $-\text{COOR}^{40}$
 (vari R^{40} är en väteatom, en lägre alkylgrupp eller en
 karboxyl skyddande grupp) eller en grupp $-\text{CON}(\text{R}^{50})\text{R}^{60}$ (va-
 10 ri vardera R^{50} och R^{60} , vilka kan vara identiska eller oli-
 ka, är en väteatom, en lägre alkylgrupp eller en amino
 eller imino skyddande grupp, eller R^{50} och R^{60} bildar
 tillsammans med den närliggande kväveatomen en heterocyk-
 lisk grupp, vald bland gruppen bestående av en aziridi-
 nylgrupp, en azetidinylgrupp, en pyrrolidinylgrupp, en
 15 piperidylgrupp, en piperazinylgrupp, som kan vara skyddad,
 en 4-lägre alkylpiperazinylgrupp och en morfolinogrupp), A
 är såsom ovan definierats, X^1 är en grupp $-\text{N}(\text{R}^{70})\text{R}^{80}$ (vari
 vardera R^{70} och R^{80} , vilka kan vara identiska eller olika,
 är en väteatom, en lägre alkylgrupp eller en amino eller
 20 imino skyddande grupp) eller en grupp $-\text{N}^+(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ (vari
 vardera R^9 , R^{10} och R^{11} , vilka kan vara identiska eller oli-
 ka, är en lägre alkylgrupp), under förutsättning, att när
 A är en linjär lägre alkylengrupp, är R^{30} annat än en vä-
 teatom, för erhållande av en förening med formeln:



R^1 , R^{12} , R^{13} , R^{20} , R^{30} , A och X^1 är såsom ovan definierats,
 och, om erforderligt, avlägsnar eventuella skyddande grup-
 per från föreningen med formeln (IV).

15. Antibakteriellt medel, k ä n n e t e c k n a t
därav, att det omfattar en aktibakteriellt effektiv mängd
av föreningen med formeln:



vari R^1 är en väteatom eller en metylgrupp, R^2 är en väte-
atom eller en negativ laddning, R^3 är en väteatom, en halo-
genatom, en hydroxylgrupp, en lägre alkoxigrupp, en lägre
15 alkanoyloxigrupp, en aminogrupp, en N-lägre alkylamino-
grupp, en N,N-di-lägre alkylaminogrupp, en lägre alkanoylaminogrupp, en aroylaminogrupp, en (lägre alkylsulfon-
yl)aminogrupp, en sulfamoylaminogrupp, en cyanogrupp, en
nitrogrupp, en grupp $-COOR^4$ (vari R^4 är en väteatom eller
20 en lägre alkylgrupp) eller en grupp $-CON(R^5)R^6$ [vari var-
dera R^5 och R^6 , vilka kan vara identiska eller olika, är
en väteatom eller en lägre alkylgrupp, eller R^5 och R^6 bil-
dar tillsammans med den närliggande kväveatomen en hetero-
cyklisk grupp vald bland gruppen bestående av en aziridi-
25 nylgrupp, en azetidinyngrupp, en pyrrolidinyngrupp, en
piperidylgrupp, en piperazinyngrupp, en 4-(lägre alkyl)-
piperazinyngrupp och en morfolinogrupp], A är en linjär
eller förgrenad lägre alkylengrupp, X är en grupp $-N(R^7)R^8$
(vari vardera R^7 och R^8 , vilka kan vara identiska eller
30 olika, är en väteatom eller en lägre alkylgrupp) eller en
grupp $-N^+(R^9)(R^{10})R^{11}$ (vari vardera R^9 , R^{10} och R^{11} , vilka kan
vara identiska eller olika, är en lägre alkylgrupp), under
förutsättning, att när A är en linjär lägre alkylengrupp,
är R^3 annat än en väteatom; eller ett farmaceutiskt god-

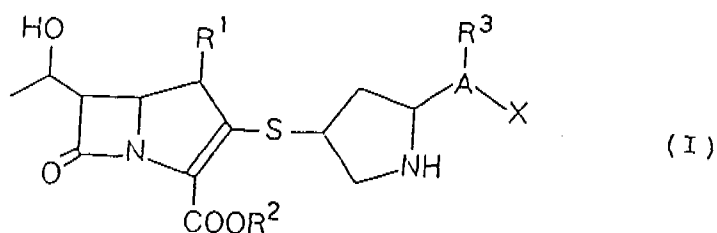
tagbart salt eller en ester därav, och en farmaceutiskt godtagbar bärare eller ett dito utspädningsmedel.

16. Antibakteriellt medel enligt patentkrav 15, k ä n n e t e c k n a t därav, att det är effektivt mot pseudomonads-bakterier.

17. Antibakteriellt medel enligt patentkrav 15, k ä n n e t e c k n a t därav, att det är effektivt mot methicillin-resistanta Staphylococcus aureus-arter.

18. Antibakteriellt medel enligt patentkrav 15, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar en antibakteriellt effektiv mängd av föreningen enligt patentkrav 11.

19. Förfarande för behandling av sjukdom, förorsakad av bakterieinfektion, k ä n n e t e c k n a t därav, att man åt en individ i behov av behandling, administrerar en antibakteriellt effektiv mängd av en förening med formeln:



25 vari R^1 är en väteatom eller en metylgrupp, R^2 är en väteatom eller en negativ laddning, R^3 är en väteatom, en halogenatom, en hydroxylgrupp, en lägre alkoxigrupp, en lägre alkanoyloxigrupp, en aminogrupp, en N-lägre alkylaminogrupp, en N,N-di-lägre alkylaminogrupp, en lägre alkanoylaminogrupp, en aroylaminogrupp, en (lägre alkylsulfonyl)aminogrupp, en sulfamoylaminogrupp, en cyanogrupp, en nitrogrupp, en grupp $-COOR^4$ (vari R^4 är en väteatom eller en lägre alkylgrupp) eller en grupp $-CON(R^5)R^6$ [vari vardera R^5 och R^6 , vilka kan vara identiska eller olika, är
30 en väteatom eller en lägre alkylgrupp, eller R^5 och R^6 bil-

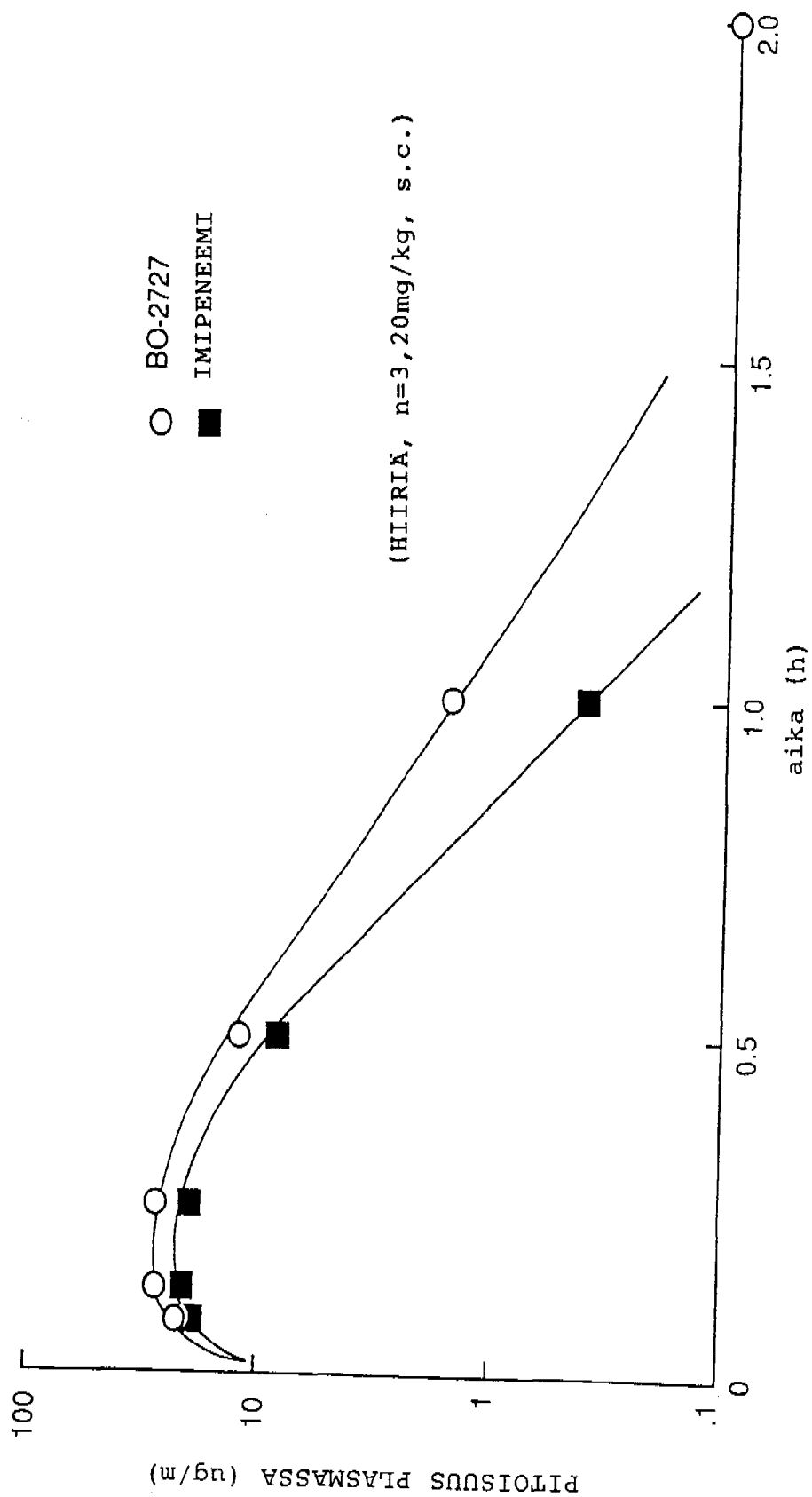
dar tillsammans med den närliggande kväveatomen en heterocyklisk grupp vald bland gruppen bestående av en aziridinylgrupp, en azetidinylgrupp, en pyrrolidinylgrupp, en piperidylgrupp, en piperazinylgrupp, en 4-(lägre alkyl)-piperazinylgrupp och en morfolinogrupp], A är en linjär eller förgrenad lägre alkylengrupp, X är en grupp $-N(R^7)R^8$ (vari vardera R^7 och R^8 , vilka kan vara identiska eller olika, är en väteatom eller en lägre alkylgrupp) eller en grupp $-N^+(R^9)(R^{10})R^{11}$ (vari vardera R^9 , R^{10} och R^{11} , vilka kan vara identiska eller olika, är en lägre alkylgrupp), under förutsättning, att när A är en linjär lägre alkylengrupp, är R^3 annat än en väteatom; eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller en ester därav.

20. Förfarande enligt patentkrav 19, k ä n n e - t e c k n a t därav, att föreningen används mot pseudomonads-bakterier.

21. Förfarande enligt patentkrav 19, k ä n n e - t e c k n a t därav, att föreningen används mot methicillin-resistanta Staphylococcus aureus-arter.

22. Förfarande enligt patentkrav 19, k ä n n e - t e c k n a t därav, att det omfattar administrering åt en individ i behov av behandling, av en antibakteriellt effektiv mängd av föreningen enligt patentkrav 1.

PITOISUUS PLASMASSA HIIRILLÄ



KUVIO 1