



**SUOMI—FINLAND**

**(FI)**

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

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 69845  
**UTLÄGGNINGSSKRIFT**

C (45) Patentti myönnetty  
Patent mallelat 20.5.85

(51) Kv.lk./Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 499/00

(21) Patentihakemus — Patentansökning 793903  
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 13.12.79  
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag 13.12.79  
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 19.06.80  
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. —  
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.12.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 18.12.78

USA(US) 968663

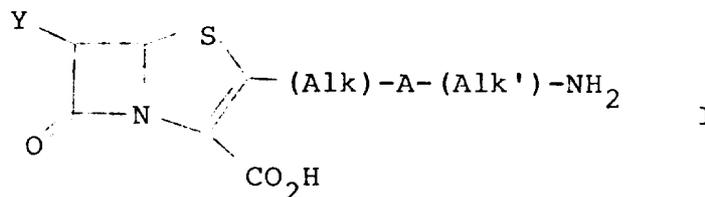
(71) Bristol-Myers Company, 345 Park Avenue, New York, New York, USA(US)

(72) Marcel Menard, Canadiac, P.Q., Alain Martel, Delson, P.Q., Kanada(CA)

(74) Oy Kolster Ab

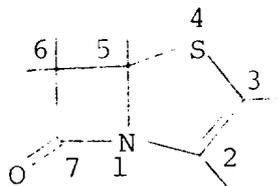
(54) Menetelmä uusien bakteerinvastaisten penemjohdannaisten valmistamiseksi  
- Förfarande för framställning av nya antibakteriella penemderivat

Keksintö koskee menetelmää uusien kaavan I mukaisten bakteerinvastaisten penemjohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,

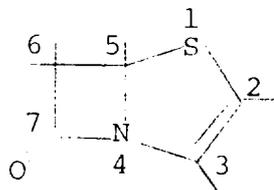


jossa kaavassa Alk on C<sub>1-2</sub>-alkyleeni, A on O, S tai SO, Alk' on C<sub>2-4</sub>-alkyleeni ja Y on vety tai alempi alkyyli, joka voi olla substituoitu hydroksilla.

Penemrengassysteemin kaava on

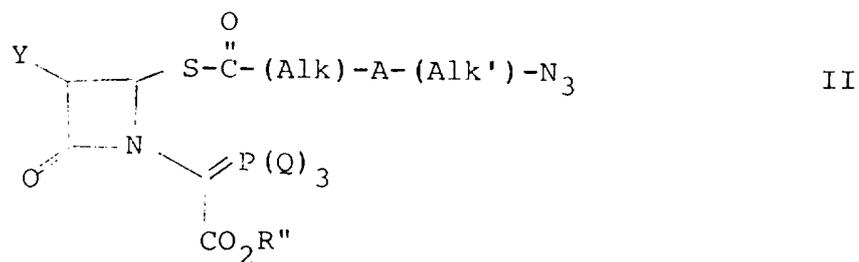


ja sen systemaattinen nimi on 7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]hept-2-eeni. Yksinkertaisuuden vuoksi siitä käytetään jäljempänä nimeä "2-penem" ja käytetty numerointisysteemi on seuraava:



Alan kirjallisuudessa on aikaisemmin kuvattu erilaisia penemjohdannaisia (ks. esim. DE-hakemusjulkaisu 2 819 655, US-patenttijulkaisu 4 168 314, GB-patenttijulkaisu 2 013 674 ja EP-hakemusjulkaisu 0 003 892). Nyt kuvatut penemjohdannaiset eroavat kuitenkin atsetidionirenkaan 4-substituentin osalta selvästi mainituista tunnetuista penemjohdannaisista.

Kaavan I mukaisia penemjohdannaisia ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa siten, että yhdiste jonka kaava on



jossa Y, Alk, A ja Alk' tarkoittavat samaa kuin edellä, R'' on helposti lohkaistavissa oleva esterin muodostava ryhmä ja Q on fenyyli tai alempi alkyyli, syklisoidaan inertissä orgaanisessa liuottimessa lämpötilassa, joka on hieman huoneen lämpötilan yläpuolella olevan lämpötilan ja liuottimen refluksointilämpötilan

välillä, minkä jälkeen saatu yhdiste hydrogenoidaan, ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla joko raseemisina seoksina (R,S-muoto) tai erikseen oikealle ja vasemmalle kiertävinä (R- ja S-muoto) optisina isomeereinä. Edullisia ovat yhdisteet, joiden 5-hiiliatomin konfiguraatio vastaa luonnonpenisilliiniä (5R-konfiguraatio). 2,6-disubstituoitujen penemien substituentit 5- ja 6-asemassa voivat toistensa suhteen olla cis- tai trans-asemassa. Erilaisten optisten ja geometrinen isomeerien erotus voidaan suorittaa sinänsä tunnetuilla erotus- ja jakamismenetelmillä.

Farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin kuuluvat myrkyttömät karboksyylihapposuolat kuten myrkyttömät metallisuolat, esim. natrium-, kalium-, kalsium-, alumiini- ja magnesiumsuola, ammoniumsuola ja suolat myrkyttömien amiinien kuten trialkyyliamiinien (trietyyliamiinin), prokaiinin, dibentsyyliamiinin, N-bentsyyli- $\beta$ -fenetyyliamiinin, 1-efenamiinin, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin, N-alkyyli-piperidiinin ja muiden amiinien kanssa, joita on käytetty muodostamaan penisilliinien ja kefalosporiinien suoloja. Farmaseuttisesti hyväksyttäviin suoloihin kuuluvat myös happoadditiosuolat, esim. suolat mineraalihappojen kuten kloorivety-, bromivety-, jodivety-, fosfori- tai rikkihapon kanssa tai sopivien orgaanisten karboksyyli- tai sulfonihappojen kuten trifluorietikka-, p-tolueenisulfony-, maleiini-, etikka-, sitruuna-, oksaali-, meripihka-, bentsoe-, viini-, fumaari-, manteli-, askorbiini- ja omenahapon kanssa. Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat myös esiintyä sisäisten suolojen so. kahtaisionin muodossa. Suolojen valmistus voi tapahtua tavanomaisin menetelmin  $\beta$ -laktaamiantibioottien kuten penisilliinien tai kefalosporiinien suolojen valmistamiseksi.

Termi "helposti lohkaistavissa oleva esterin muodostava ryhmä" on  $\beta$ -laktaami- ja peptidikemiassa saavuttanut määrätyn merkityksen. Tunnetaan useita tällaisia ryhmiä, joita käytetään suojaamaan karboksyyli-ryhmää kemiallisissa reaktioissa ja jotka myöhemmin voidaan poistaa vakiomenetelmin, jolloin saadaan vapaa karboksyylihappo. Tunnettuja esterisuojarahmiä ovat 2,2,2-trikloorietyyli-, 4-6 hiiliatomia sisältävä tertiaarinen alkyyli-, 5-7 hiiliatomia

sisältävä tertiaarinen alkenyyli, 5-7 hiiliatomia sisältävä tertiaarinen alkynyyli, alkoksimetyyli, 2-7 hiiliatomia sisältävä alkanoyylimetyyli, N-ftalimidometyyli, bentsoyylimetyyli, halobentsoyylimetyyli, bentsyyli, p-nitrobentsyyli, o-nitrobentsyyli, bentshydryyli, trityyli, trimetyylisilyyli, trietyylisilyyli,  $\beta$ -trimetyylisilyylietyyli jne.

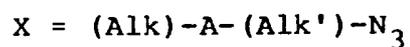
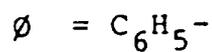
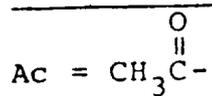
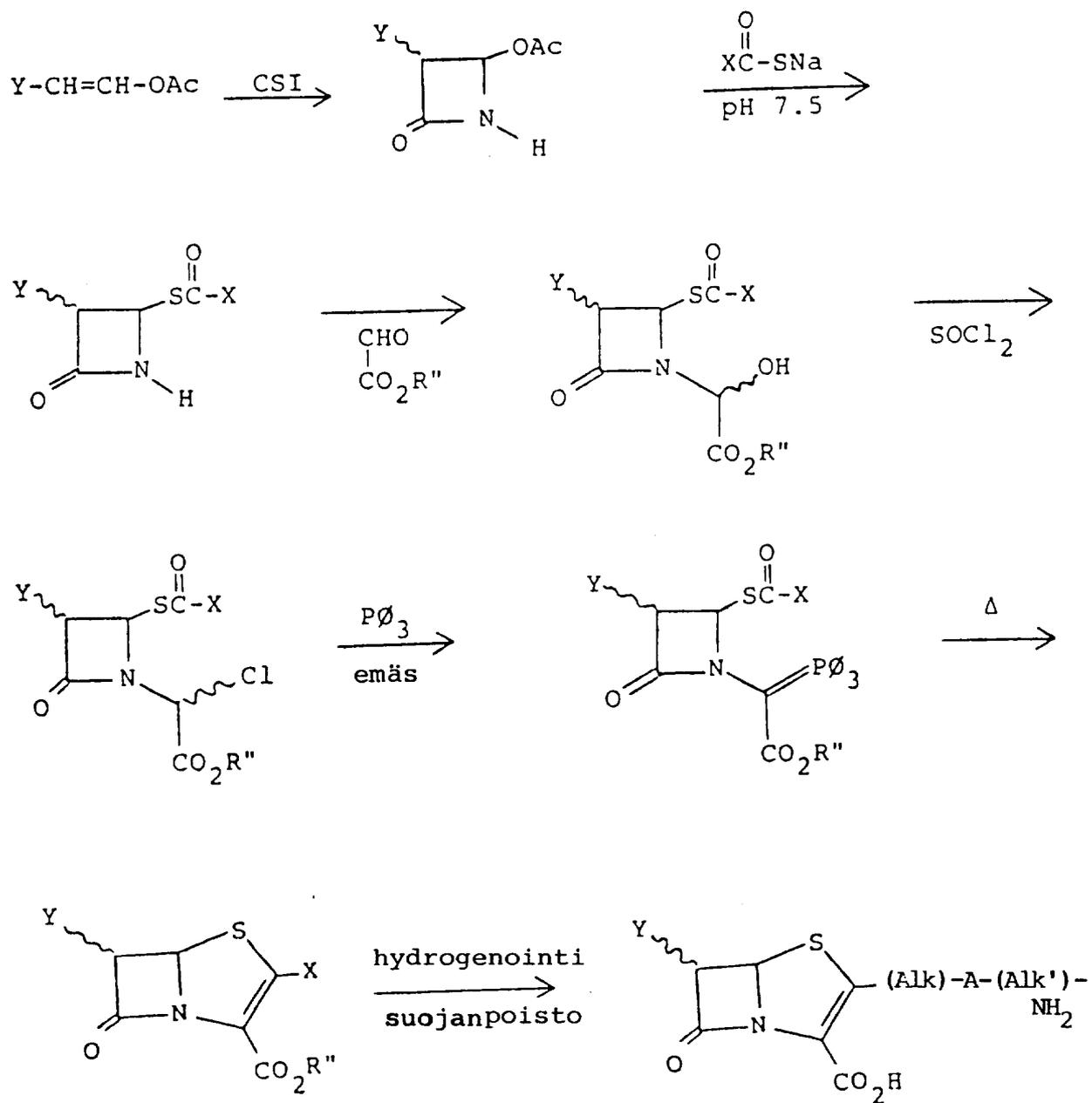
Esterisuojarahmian valinta riippuu seuraavista ryhmään kohdistuvista reaktio-olosuhteista ja halutuista olosuhteista sen poistamiseksi. Asiantuntija pystyy hyvin valitsemaan sopivan ryhmän. Edullisin esteri on p-nitrobentsyyliesteri, joka on helpposti poistettavissa hydraamalla katalyyttisesti.

Erityisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa Y on vety tai  $\alpha$ -hydroksietyyli, Alk on  $\text{CH}_2$ , A on O ja Alk on  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

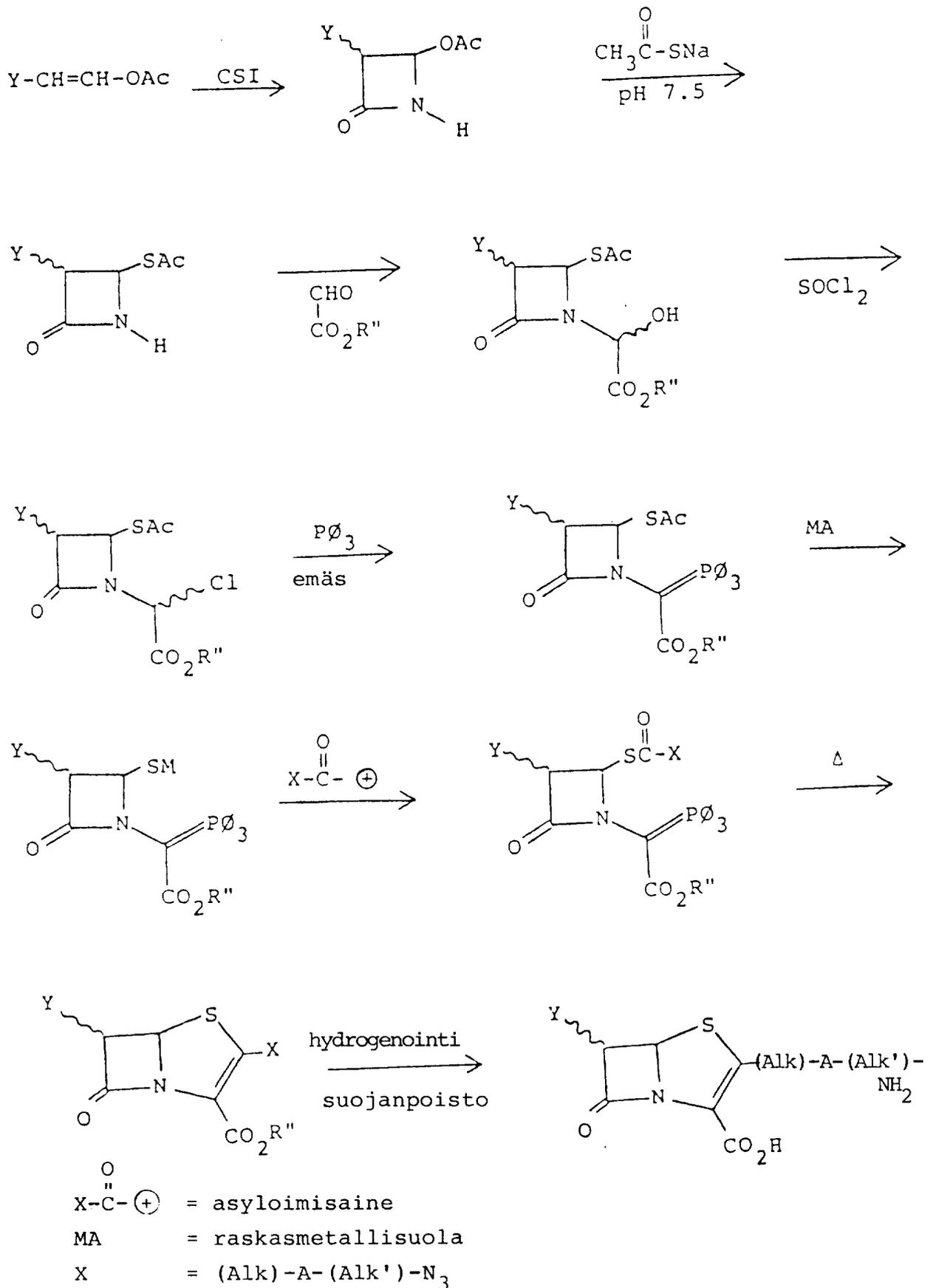
Kaavan I mukaisten yhdisteiden ja käytettävien lähtöaineiden valmistusta voidaan kuvata seuraavilla reaktiokaavioilla.

## Reaktiokaavio Ia

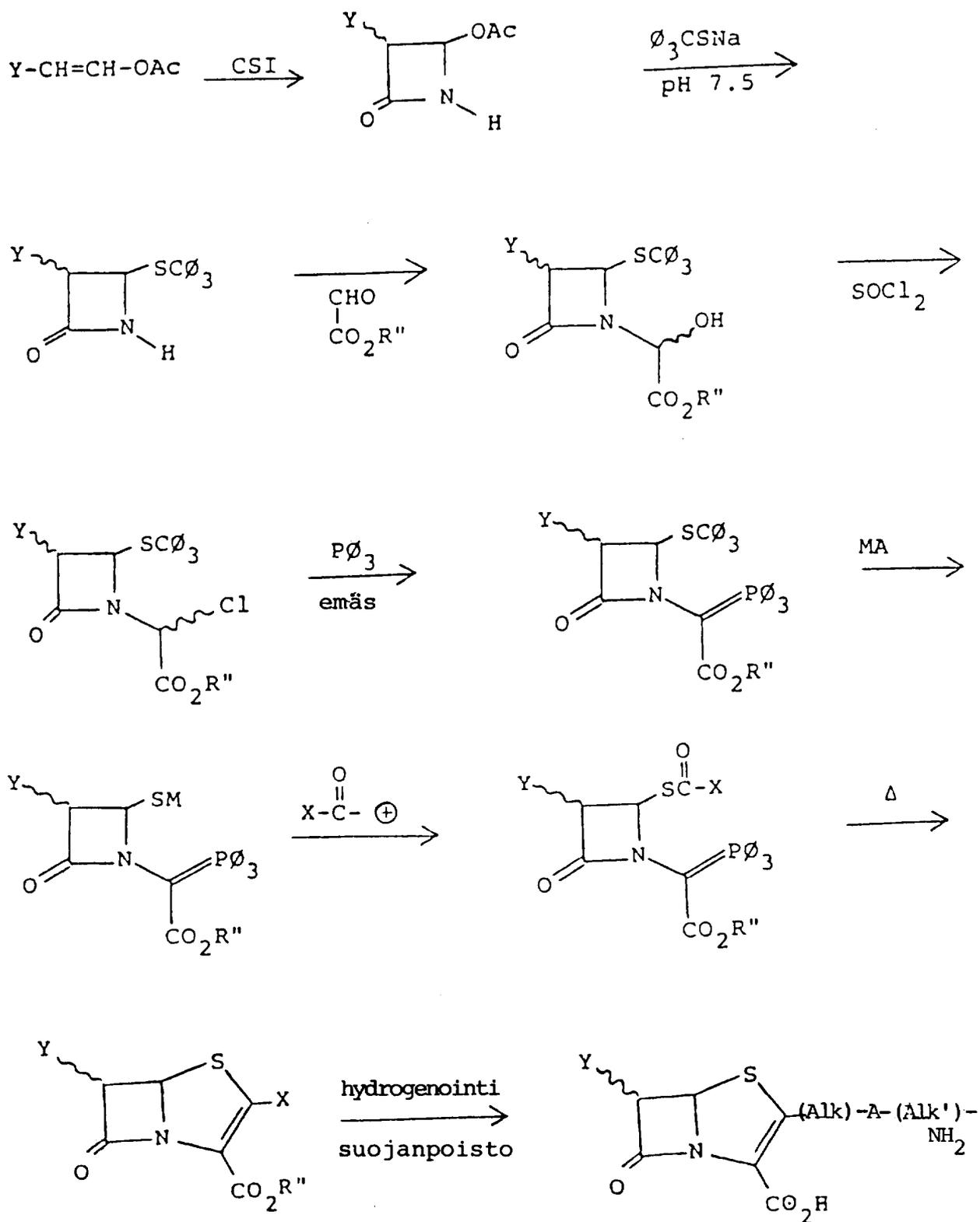
69845



## Reaktiokaavio Ib



Reaktiokaavio Ic



Reaktiokaavioissa Ia, Ib ja Ic halutun 6-substituentin sisältävä vinyyliesteri (Y = H tai yhdisteiden I yhteydessä määriteltä radikaali) muutetaan halutuksi 1-substituoiduksi 4-asetoksi-2-atsetidinoniksi sykloadditoidulla kloorisulfonyyli-isosyanaatilla (CSI) ja pelkistämällä sitten orgaanisella pelkistimellä kuten natriumsulfiitilla. Mukavimmin CSI-reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten dietyylieetterissä lämpötilassa 0°C tai alle. Pelkistysvaihe voidaan suorittaa vesi- tai vesi-orgaanisessa reaktioseoksessa lämpötilassa 0°C tai alle lievästi emäksisessä pH-arvossa.

Reaktiokaavion Ia mukaan annetaan atsetidinonin reagoida tiolihapon

$\overset{\text{O}}{\parallel}$   
X-C-SH tai sen suolan kanssa sopivassa sopivassa liuottimessa (esim. vedessä tai vesipitoisessa orgaanisessa liuottimessa). Korvausreaktio suoritetaan edullisesti huoneen lämpötilassa tai sen alapuolella lievästi emäksisessä pH-arvossa (n. 7,5). Kun Y ei ole H, muodostuneen atsetidinonin cis- ja trans-isomeerit määriteltä erotetaan menetelmän tässä vaiheessa (esim. kromatografoimalla). Reaktiokaavioissa Ib ja Ic 4-asetoksi-2-atsetidinoni muutetaan vastaavasti 4-asetyyli-2-atsetidinoni- ja 4-trityyli-2-atsetidinonituotteiksi korvaamalla nukleofiilisesti vastaavasti tioetikkahapolla tai trifenyylimetyylimerkaptaanilla (tai niiden suolalla kuten natriumsuolalla).

Seuraavaksi annetaan 4-tioatsetidinonin reagoida glyoksy-laattiesterin

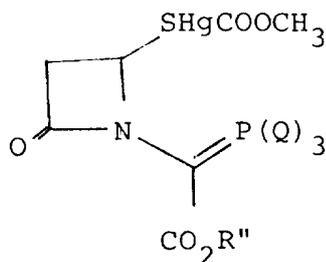
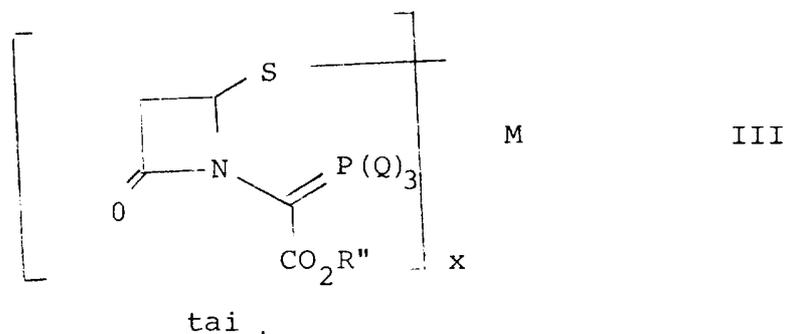
$\overset{\text{O}}{\parallel}$   
HC-CO<sub>2</sub>R" kanssa, jossa R" on helposti poistettava esterisuojarahma, tai sen reaktiokykyisen oksijohdannaisen kuten hydraatin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa (esim. bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä jne.) ja edullisesti kohotetussa lämpötilassa (esim. 50°C:ssa ja enintään palautuslämpötilassa). Käytettäessä esterin hydraattia muodostunut vesi voidaan poistaa atseotrooppisesti tai molekyyliseuloilla. Hydroksiesterituote muodostuu epimeeriseoksena, joka haluttaessa voidaan puhdistaa kromatografoimalla tai käyttää suoraan seuraavassa vaiheessa.

Hydroksiesterin muuttaminen vastaavaksi klooriesteriksi suoritetaan antamalla reagoida kloorausreagenssin (esim.  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$  jne.) kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa (esim. tetrahydrofuraanissa, dietyylieetterissä, metyleenikloridissa, dioksaanissa jne.) emäksen, edullisesti alifaattisen, tertiaarisen amiinin (esim. trietyyliamiinin) tai heterosyklisen, tertiaarisen amiinin (esim. pyridiinin tai kollidiinin) läsnäollessa. Reaktio suoritetaan edullisesti lämpötilassa, joka on noin  $-10^\circ\text{C}$  ja huoneen lämpötilan välillä. Klooriesterituote saadaan epimeeriseoksena, joka haluttaessa voidaan puhdistaa ennen käyttöä seuraavassa vaiheessa.

Fosforaanivälituote voidaan saada antamalla klooriesterin reagoida sopivan fosfiinin (edullisesti trifenyylifosfiinin tai trialempialkyylifosfiinin kuten tri-n-butyylifosfiinin) kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, tetrahydrofuraanissa, dimetoksietaanissa, dioksaanissa tai alifaattisessa, sykloalifaattisessa tai aromaattisessa hiilivedyissä (esim. heksaanissa, sykloheksaanissa, bentseenissä, tolueenissa jne.) emäksen, edullisesti orgaanisen tertiaarisen amiinin kuten trietyyliamiinin, pyridiinin tai 2,6-lutidiinin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan edullisesti lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja liuotinsysteemin palautuslämpötilan välillä.

Reaktiokaaviossa Ia (jossa 2-substituentti on jo liitetty) fosforaanivälituote muutetaan halutuksi penemiksi lämpösyklisoidulla inertissä orgaanisessa liuottimessa lämpötilassa, joka on hieman huoneenlämpötilan yläpuolella olevan lämpötilan ja liuotinsysteemin palautuslämpötilan välillä. Mukavimmin syklisointi suoritetaan palautusjäähdyttäen. Sopivia inerttejä orgaanisia liuotimia ovat alifaattiset, sykloalifaattiset tai aromaattiset hiilivedyt (esim. bentseeni, tolueeni, heksaani, sykloheksaani), halogenoidut hiilivedyt (esim. metyleenikloridi, kloroformi, hiilitetrakloridi), eetterit (esim. dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani), karboksyylihapoamidit (esim. dimetyyliformamidi), di- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkyyylisulfoksidit (esim. dimetyylisulfoksidi) tai  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkanoli (esim. metanoli, etanoli, tert-butanoli) tai niiden seokset.

Reaktiokaavioissa Ib ja Ic fosforaani muutetaan raskasmetallimerkaptidiksi, jonka kaava on

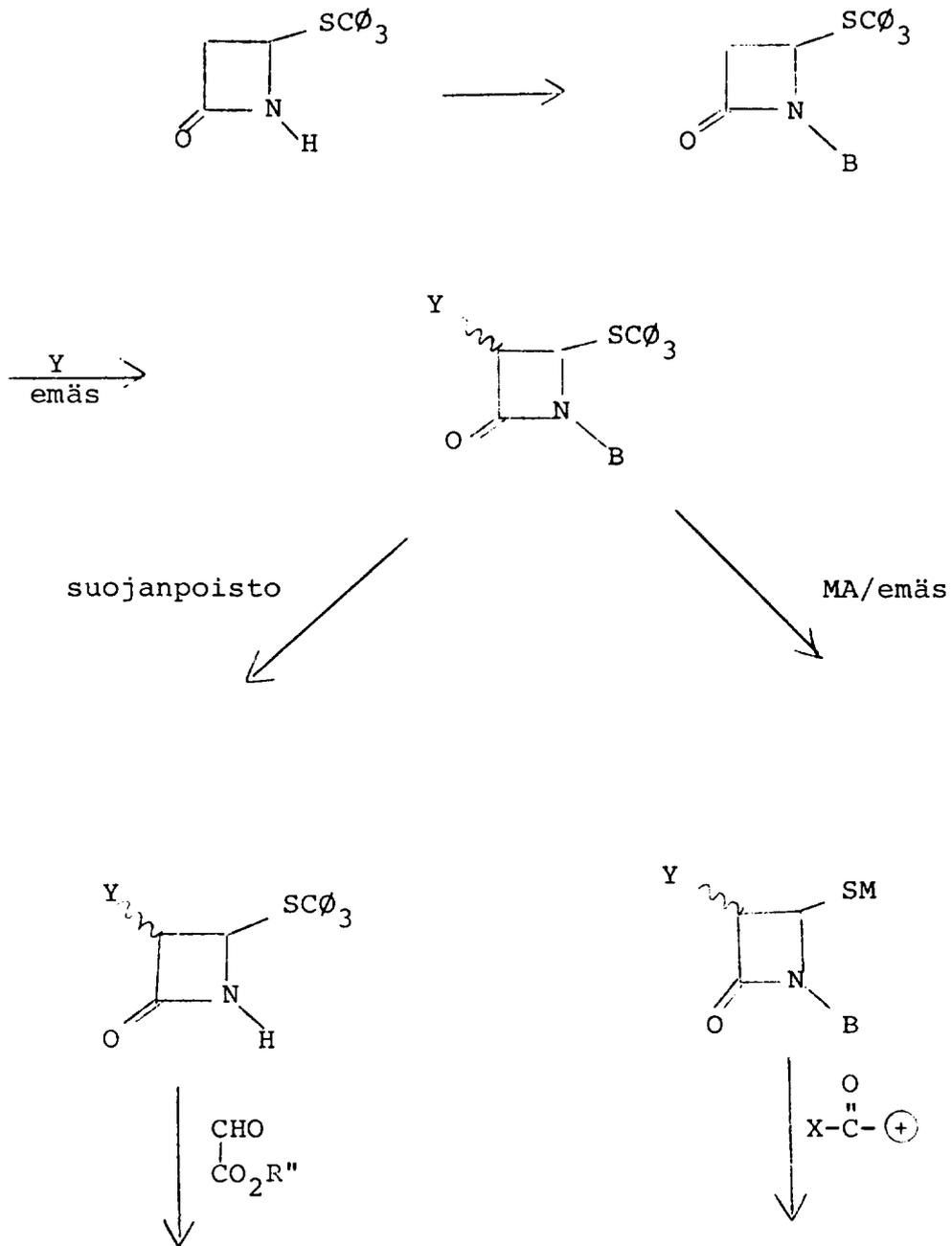


jossa Q on fenyyli tai alempi alkyyli, x on 1 tai 2 ja M on Cu(II), Pb(II) tai Hg(II), kun x on 2, tai Ag(I), kun x on 1. Merkaptidi muodostuu antamalla fosforaanin reagoida Hg(II)-, Pb(II)-, Cu(II)- tai Ag(I)-suolan tai (metoksykarbonyyli)elohopea (II)asetatin kanssa metanolipitoisessa liuottimessa ja orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen kuten aniliinin, pyridiinin, kollidiinin, 2,6-lutidiinin, alkalimetallikarbonaatin jne. kanssa. Suositeltava emäs on pyridiini. Reaktio voidaan suorittaa huoneenlämpötilassa tai haluttaessa kohtuullisesti jäädyttäen tai kuumentaan. Raskasmetallisuolan anionina (A) voi olla mikä tahansa anioni, joka antaa liukenevan suolan valitussa liuottimessa, esim.  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{CNO}^-$  jne. Sitten annetaan merkaptidiväli- tuotteen reagoida asyloimisaineen kanssa, joka pystyy liittämään

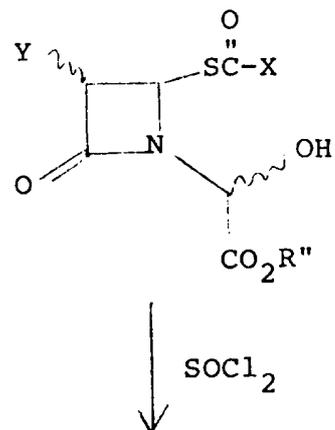
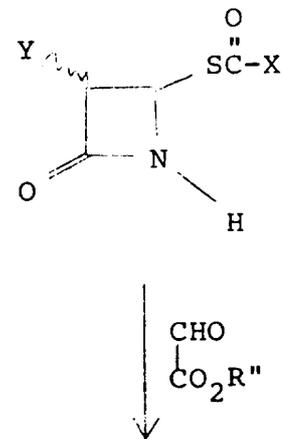
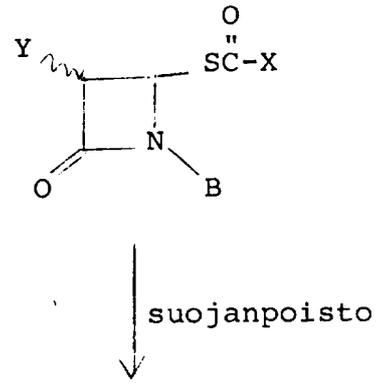
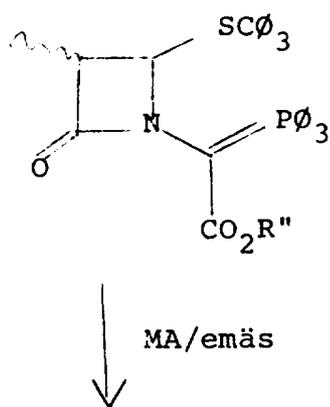
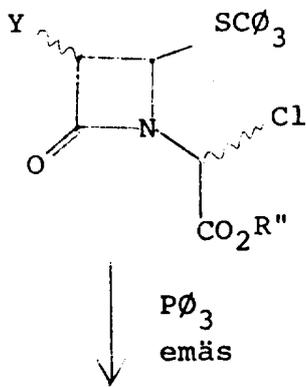
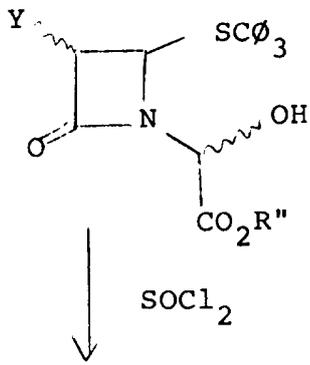
osan  $X-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ . Asyloimisaine ( $X-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\oplus$ ) voi olla happo  $X-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\oplus$  tai sen reaktiokykyinen funktionaalinen johdannainen kuten happohalogenidi (edullisesti happokloridi), happoatsidi, happoanhydridi, sekahappoanhydridi, aktiivinen esteri, aktiivinen tioesteri jne. Asylointi suoritetaan inertissä liuottimessa (esim. halogenoidussa hiilivedyissä kuten metyleenikloridissa tai eetterissä kuten dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa tai dietyylieetterissä) ja käytettäessä hapojohdannaista happoaseptorin kuten tri-alempi-alkyyliamiinin (esim. trietyyliamiinin) tai tertiaarisen orgaanisen emäksen kuten pyridiinin, kollidiinin tai 2,6-lutidiinin läsnäollessa. Käytettäessä vapaata happoa asylointi suoritetaan sopivan kondensoimisaineen, esim. karbodiimidin kuten N,N'-disykloheksyylikarbodiimidin läsnäollessa. Merkaptidin asylointi voidaan suorittaa laajalla lämpötila-alueella, mutta suositeltava on  $-20^{\circ}$  -  $+25^{\circ}\text{C}$ . Asyloinnin jälkeen muodostunut fosforaani syklistöidään edellä kuvatulla tavalla ja saadaan haluttu penemesteri.

On havaittu, että fosforaanin valmistus merkaptidivälituotteen kautta (reaktiokaaviot Ib ja Ic) johtaa paljon puhtaampaan tuotteeseen kuin käytettäessä reaktiokaaviossa Ia kuvattua tavanomaisempaa reittiä.

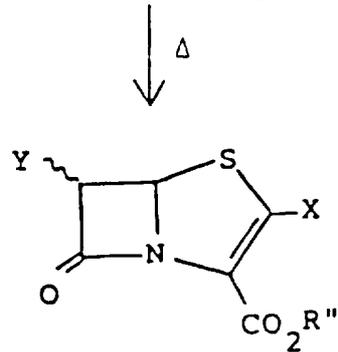
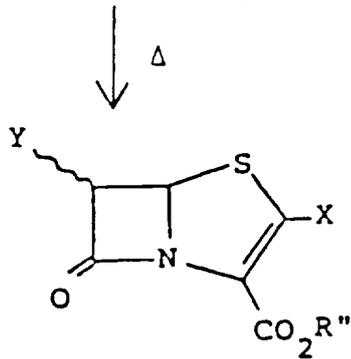
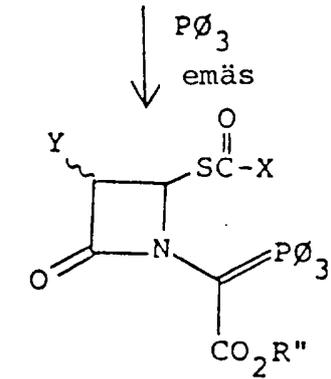
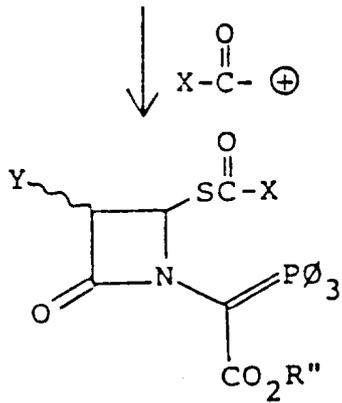
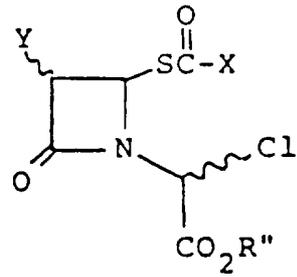
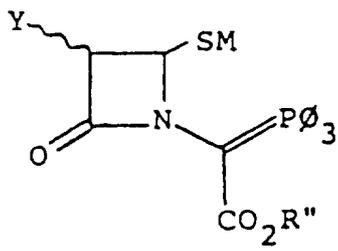
Viimeisessä vaiheessa tapahtuva hydrogenointi voidaan suorittaa jalometallikatalyytin kuten palladiumin tai rodiumin ja myös niiden johdannaisten kuten oksidien, hydroksidien tai halogenidien läsnäollessa. Haluttaessa mainittu katalyytti on tavanomaisella kantajalla kuten hiilellä tai piimaalla. Käytetään pelkistymätöntä inerttiä vesi- tai vedetöntä liuotinta kuten vettä, etanolia, metanolia, etyyliasetaattia, tetrahydrofuraania, dietyylieetteriä tai dioksaania. Hydraus voidaan suorittaa normaali- tai kohotetussa paineessa ja sopivasti huoneen lämpötilassa n. 1-5 tuntia liuottimesta ja katalyytistä riippuen. Käytettäessä hydrauksessa ekvivalenttipainomäärää emästä kuten alkalimetalli- tai maaalkalimetallihydroksidia tai amiinia tuote voidaan eristää karboksyylihapposuolan muodossa.

Reaktiokaavio II

69845

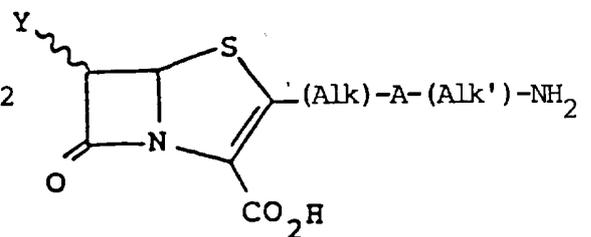
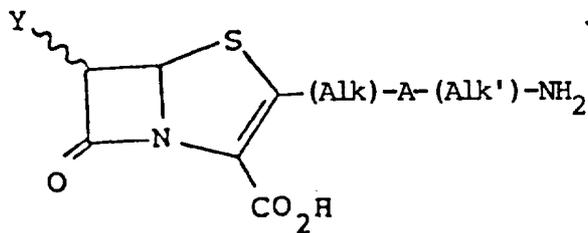


69845



hydrogenointi ↓ suojanpoisto

hydrogenointi ↓ suojanpoisto



B = rengastypen estoryhmä

X = (Alk)-A-(Alk')-N<sub>3</sub>

Reaktiokaavion II mukaan 4-trityyli-tio-2-atsetidinonin rengastyyppi suojataan tavanomaisella, helposti poistettavalla estoryhmällä kuten triorganosilyylillä (esim. trimetyylisilyylillä tai tert.-butyylidimetyylisilyylillä), metoksimetyylillä, metoksi-etoksimetyylillä, tetrahydropyranyylillä jne. Sitten halutun Y-substituentin liittäminen atsetidinonin 1-asemaan suoritetaan antamalla sopivan elektrofiilin reagoida N-suojatun atsetidinonin kanssa vahvan emäksen läsnäollessa. Tässä kohdassa menetelmä haurautuu kahdeksi reitiksi atsetidinonin estonpoiston kestosta riippuen.

Toisessa reitissä N-suojatusta välituotteesta poistetaan esto tavanomaisin menetelmin (esim. happohydrolysoimalla) ja muutetaan sitten 2,6-penemiksi esterimuodostuksen kautta, kloorataan hydroksiesteriksi, muutetaan klooriesteri fosforaaniksi, muutetaan fosforaani raskasmetallimerkaptidiksi, asyloidaan merkaptidi yh-

disteellä  $X-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\Theta$ , lämpösyklisoidaan muodostunut fosforaani ja saadaan 2,6-penemesteri sekä poistetaan karboksyyლისuojaryhmä.

Vaihtoehtoisen reitin vaiheet ovat N-suojatun atsetidinonin muuttaminen raskasmetallimerkaptidiksi, merkaptidin asylointi

ryhmällä  $X-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\Theta$ , N-suojaryhmän poisto, estosta vapautetun atsetidinonin ja glyoksylaattiesterin reaktio, klooraus, klooriesterin ja fosfiinin reaktio fosforaaniksi, fosforaanin syklointi penemesteriksi sekä karboksyyლისuojaryhmän poisto, jolloin saadaan 2,6-penem. Näiden vaiheiden reaktio-olosuhteet ovat samat kuin yllä.

Valmistettaessa yllä olevien menetelmien mukaisia 2-penem- tai 2,6-penemyhdisteitä substituentin X tai Y vapaat funktoryhmät, jotka eivät osallistu reaktioon, voidaan tilapäisesti suojata sinänsä tunnettuun tapaan, esim. vapaat aminoryhmät asyloimalla, triyloimalla tai silyloimalla, vapaat hydroksyyli-ryhmät esim. eetteröimällä tai esteröimällä, merkaptoryhmät esteröimällä ja vapaat karboksyyli- tai sulforyhmät esim. esteröimällä ja myös silyloimalla. Reaktion päätyttyä nämä ryhmät voidaan haluttaessa vapauttaa yksinään tai yhdessä sinänsä tunnettuun tapaan.

Kaavan I mukaiset penemjohdannaiset ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat on havaittu voimakkaiksi, laajaspektriseksi bakteerien vastaisiksi aineiksi, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa sekä gram-negatiivisten että gram-positiivisten organismien aiheuttamia tartuntasairauksia elämissä ja ihmisissä.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä suoritettiin in vitro antibioottiseulonta erilaisten mikro-organismien suhteen. Kun yhdisteiden näytteet oli liuotettu veteen ja laimennettu ravintoliuoksella niillä havaittiin olevan seuraavat minimiestokonsentraatiot (MEK) mikrog/ml mainittujen mikro-organismien suhteen määritettäessä inkuboimalla yli yön 37<sup>o</sup>:ssa putkilaimennusmenetelmän avulla.

MEK mikrog/ml

<u>Organismi</u>	<u>Yhdiste (esimerkki no)</u>			
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
Streptococcus pneumoniae A9585	.03	.13	.13	.5
Streptococcus pyogenes A9604	.03	.13	.13	.5
Staphylococcus aureus A9537	.06	.13	.13	.5
Staph aureus +50 % seerumi A9537	.5	1	.5	4
Staphylococcus aureus A9606	.25	32	16	4
Staphylococcus aureus A15097	1	125	16	63
Streptococcus faecalis A20688	4	32	63	>63
Escherichia coli A15119	.5	2	4	8
Escherichia coli A20341-1	.5	8	16	32
Klebsiella pneumoniae A15130	2	4	8	32
Klebsiella species A20468	2	>125	>63	>63

MEK mikrog/ml

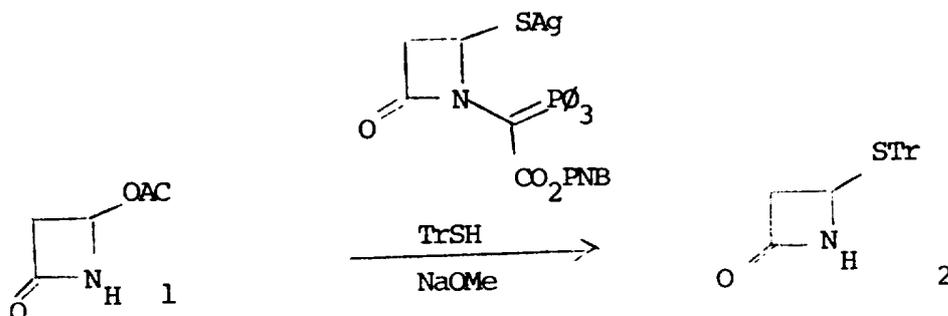
<u>Organismi</u>	<u>Yhdiste (esimerkki no)</u>			
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
Proteus mirabilis A9900	1	2	4	8
Proteus vulgaris A21559	1	8	16	16
Proteus morgani A15153	4	8	8	16
Proteus rettgeri A21203	2	2	8	16
Serratia marcescens A20019	2	2	8	32
Enterobacter cloacae A9659	8	8	32	32
Enterobacter cloacae A9656	2	4	32	63
Pseudomonas aeruginosa A9843A	16	63	63	63
Pseudomonas aeruginosa A21213	8	125	>63	63
Hemophilus influenzae A9833	-	-	-	-
Haemophilus influenzae A21522	-	-	-	-
Bacteroides fragilis A20931	-	-	-	-
Bacteroides fragilis A20929	-	-	-	-

Uudet yhdisteet voidaan formuloida farmaseuttisiksi koostumuksiksi, jotka tehoaineen lisäksi sisältävät farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa tai laimenninta. Yhdisteitä voidaan antaa sekä suun kautta että ruoansulatuskanavan ulkopuolitse. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiintomuodossa, esim. kapseleina,

tabletteina tai rakeina tai nestemuodossa, esim. liuoksina, suspensioina tai emulsioina. Hoidettaessa bakteeritartuntasairauksia ihmisessä kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolitse määränä n. 5-200 mg/kg/päivä ja mieluiten n. 5-20 mg/kg päivä erillisinä annoksina esim. kolme tai neljä kertaa päivässä. Ne annetaan annosyksikköinä, jotka sisältävät esim. 125, 250 tai 500 mg tehoainetta sopivien fysiologisesti hyväksyttävien kantajien tai laimentimien kanssa.

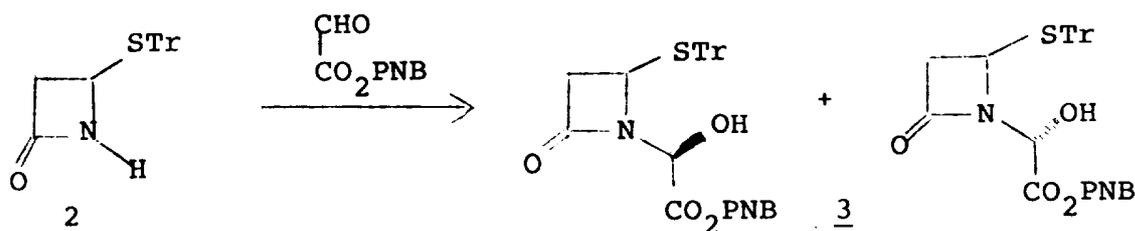
Seuraavassa on esitetty keksintöä valaisevia esimerkkejä. Kaikki lämpötilat ovat celsiusasteina. Esimerkeissä on käytetty mm. seuraavia lyhenteitä:

CSI	kloorisulfonyyli-isosyanaatti
pet.eetteri	petrolieetteri
kp.	kiehumapiste
NMR	ydinmagneettinen resonanssispektroskopia
h	tunti
eetteri	dietyylieetteri (jollei muuta ilmoiteta)
Celite	Johns-Manville Products Corporation'in tavaramerkit
PNB	p-nitrobentsyyli
sp.	sulamispiste
LAH	litiumalumiinihydridi
n-BuLi	n-butyylilitium
MIBK	metyyli-isobutyyliketoni
Et	$C_2H_5-$
Tr	$-C(C_6H_5)_3$
Me	$CH_3$
THF	tetrahydrofuraani
Ph	fenyylili
DMF	dimetyyliformamidi
TEA	trietyyliamiini
PNBG	p-nitrobentsyyli glyoksyylaatti
THP	tetrahydropyranyyli
TFA	trifluorietikkahappo
HMPT (tai HMPA)	heksametyylifosforitriamidi
LDA	litiumidi-isopropyylimidi
Ac	$CH_3CO-$
Ms	$CH_3SO_2-$
DMAP	4-dimetyyliaminopyridiini

Lähtöaineiden valmistusEsimerkki I1-(p-nitrobentsyylioksikarbonyylimetyylitrifenyylifosforonyyli)-4-(hopeamerkaptidyyl)-2-asetidinoni

Suspensio, jossa oli 13,8 g (0,04 mmoolia) trifenyylimetyylimerkaptaania 90 ml:ssa metanolia, puhdistettiin kaasuista puoli tuntia typpivirralla. Seos jäähdytettiin 0<sup>o</sup>:een ja lisättiin annoksittain 2,4 g (0,5 moolia, 50 %:nen öljydispersio) natriumhydridiä. Muodostunutta liuosta sekoitettiin viisi minuuttia ja lisättiin nopeasti 7,7 g (0,059 moolia) 4-asetoksiatsetidinonia 55 ml:ssa vettä. 4-trifenyylimetyylimerkaptoatsetidinoni (2) saostui välittömästi. Seosta sekoitettiin neljä tuntia huoneenlämpötilassa. Kiintoaine eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja liuotettiin metyleenikloridiin. Metyleenikloridiliuosta pestiin laimealla kloorivetyhapolla, vedellä, natriumbikarbonaativesiliuoksella, vedellä ja ruokasuolaliuoksella ja kuivatettiin magnesiumsulfaatin päällä (89,8 %, sp. 146,5<sup>o</sup>-147,5<sup>o</sup>).

Analyysi C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NOS laskettu: C 76,49 H 5,54 N 4,05 S 9,28 saatu: C 7,54 H 5,60 N 4,00 S 9,36. δ (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,60-7,10 (15H, m, H-trityyli), 4,62 (1H, leveät, NH), 4,40 (1H, dd, J<sub>4-3 trans</sub> = 3,0, J<sub>4-3 cis</sub> = 5, H-4), 3,24 (1H, ddd, J<sub>gem</sub> = 15, J<sub>3-4 cis</sub> = 5, J<sub>3-NH</sub> = 1,8, H-3), 2,81 (1H, ddd, J<sub>gem</sub> = 15, J<sub>3-4 trans</sub> = 3,0, J<sub>3-NH</sub> = 1,2, H-3). ν<sub>C=O</sub> (CHCl<sub>3</sub>): 1760, ν<sub>NH</sub> 3340.



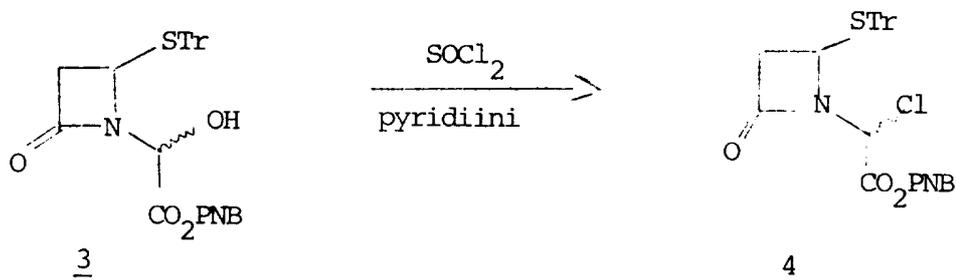
4,54 g (0,02 moolia) hydratoitua p-nitrobentsyyiliglyoksy-laattai ja 6,90 g (0,02 moolia) atsetidinonia kuumennettiin pysty-jäähdyttämällä 24 bentseenissä Dean-Stark-jäähdyttimen kautta, joka oli täytetty 3 Å molekyyliseulalla. Lisättiin vielä 2 x 454 mg (2 mmoolia) glyoksylaattia ja kuumennettiin pystyjäähdyttämällä 18 h kummankin lisäyksen jälkeen. Seos laimennettiin eetterillä, pes-tiin 5 %:lla kloorivetyhapon vesiliuoksella, vedellä, 5 %:lla natriumbikarbonaattivesiliuoksella, vedellä ja ruokasuolaliuoksella. Kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä (12 g, kvantitatiivisesti. Erotettiin pieni osa epimeeriseoksesta silikageelilevylle (CH<sub>2</sub>Cl-eetteri 6:4).

Isomeeri A:

$R_f = 0,87$ , sp.  $170,5^\circ-171,5^\circ$ ,  $\delta'$  (ppm CDCl<sub>3</sub>): 8,07 (2H, d,  $J = 9$ , Hm aromaatti), 7,45 (osa d:stä, Ho aromaatti), 7,40-7,00 (15H, m, trityyli), 5,25 (2H, s, CH<sub>2</sub>-PNB), 4,75 (1H, s, H-C-O), 4,37 (1H, dd,  $J_{3-4 \text{ trans}} = 3$ ,  $J_{3-4 \text{ cis}} = 4$ , H-3), 2,83 (1H, dd,  $J_{\text{gem}} = 16$ ,  $J_{4-3 \text{ cis}} = 4$ , H-4), 2,10 (1H, dd,  $J_{\text{gem}} = 16$ ,  $J_{4-3 \text{ trans}} = 3$ , H-4), 1,42 (leveät), OH).  $\nu_{\text{C=O}}$  (CHCl<sub>3</sub>): 1760 (olkapää),  $\nu_{\text{NO}_2}$  1525,  $\nu_{\text{OH}}$  3475.

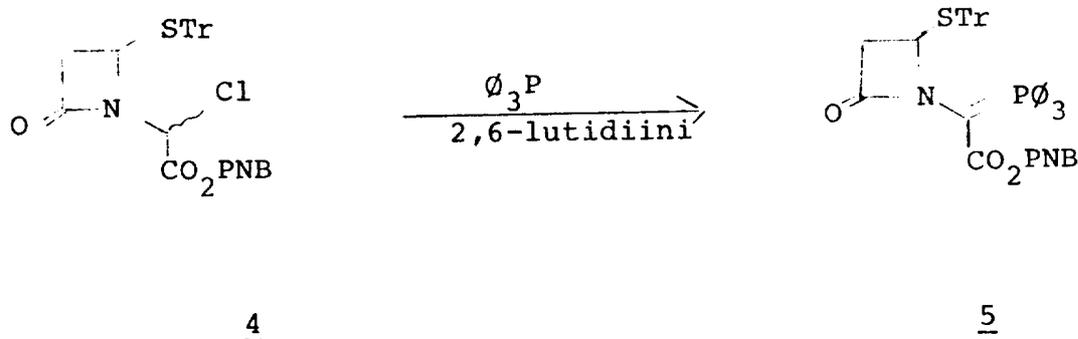
Isomeeri B:

$R_f = 0,75$ , sp.  $152^\circ-153^\circ$ ,  $\delta'$  (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 8,13 (2H, d,  $J = 9$ , Hm aromaatti), 7,47 (2H, d,  $J = 9$ , Ho aromaatti), 7,40-7,00 (15H, m, trityyli), 5,30 (3H, s, CH<sub>2</sub>-PNB, H-C-O), 4,45 (1H, t,  $J = 3,5$ , H-4), 2,90-2,70 (2H, AB osa ABX:stä, H-4), 1,55 (leveät, OH),  $\nu_{\text{C=O}}$  (CHCl<sub>3</sub>): 767, 1755 (olkapää),  $\nu_{\text{NO}_2}$  1525,  $\nu_{\text{OH}}$  3500.



Käsiteltiin typpisuojassa 12 g (21,7 mmoolia) atsetidinonia

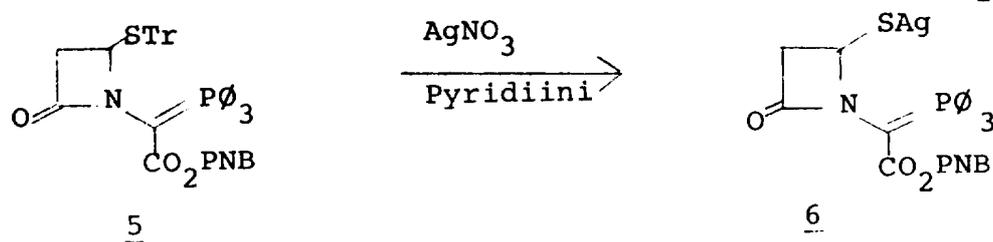
3 150 ml:ssa kylmää ( $-15^{\circ}$ ) THF:ää (kuivattu molekyyliseulalla) 1,9 g:lla (24,1 mmoolia, 1,94 ml) pyridiiniä ja tiputtaen 2,86 g:lla (24 mmoolia, 1,88 ml) tionyylikloridia. Seosta sekoitettiin 45 minuuttia  $-15^{\circ}$ :ssa. Sakka eristettiin suodattamalla ja pestiin bentseenillä. Haihduttamalla liuotin saatiin jäännös, joka liuotettiin bentseeniin ja käsiteltiin 11,7 g:lla aktiivihiiltä (94 %, kiteytettiin kloroformista).  $\delta$ (ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,17 (2H, d,  $J = 8$ , Hm aromaatti), 7,67-7,00 (17H, m, Ho aromaatti, Tr-H), 5,80 (s, H-C-Cl), 5,37, 5,33 (2s, H-C-Cl,  $\text{CH}_2$ -PNB), 4,81 (1H, m, H-4), 3,27-2,40 (2H, m, H-3),  $\nu_{\text{C=O}}$  (KBr-kalvo): 1785, 1770,  $\nu_{\text{NO}_2}$  1525.



Liuosta, jossa oli 11,6 g (20,2 mmoolia) klooriatsetidinonia 4 100 ml:ssa THF:ää (tislattu LAH:n päältä), käsiteltiin 7,86 g:lla (30,0 mmoolia) trifenyylifosfiinia ja 2,36 g:lla (2,56 ml, 22,0 mmoolia) 2,6-lutidiinia. Seosta kuumennettiin pystyjäähdyttämällä 72 h. Sakka eristettiin suodattamalla ja pestiin eetterillä. Organista liuosta pestiin 2 %:lla kloorivetyhapon vesiliuoksella ja 5 %:lla bikarbonaattivesiliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä. Haihduttamalla liuotin saatiin jäännös, joka puhdistettiin 200 g:lla silikageelikerrosta. Haluttu fosforaani eluoitiin 30, 40 ja 50 %:lla eetteri-bentseenillä (11,4 g, 70,4 %, sp.  $201^{\circ}$ - $202^{\circ}$ ).

Analyysi  $\text{C}_{49}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{SP}$ : Laskettu: C 73,57 H 5,04 N 3,50 S 4,01, saatu: C 73,58 H 4,91 N 3,44 S 3,87.

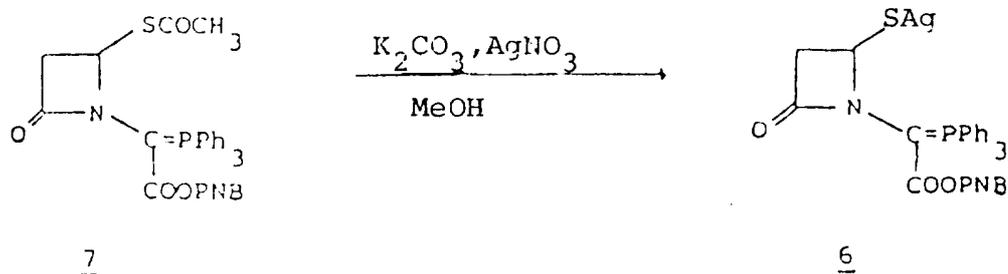
$\nu_{\text{C=O}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 1740,  $\nu_{\text{fosforaani}}$  (1620, 1610),  $\nu_{\text{NO}_2}$  1525.



Liutettiin 1,6 g (2 mmoolia) 4-trityylimerkaptoatsetidinoa 5 20 ml:aan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :aa ja liuotin palautettiin  $55^\circ\text{-}60^\circ$ :ssa. Fosforaani 5  $55^\circ\text{-}60^\circ$ :ssa liutettiin 32 ml:aan esikuumennettua ( $55^\circ\text{-}60^\circ$ ) metanolia. Välittömästi 6:n metanoliliuoksen saamisen jälkeen sitä käsiteltiin esikuumennetulla ( $55^\circ\text{-}60^\circ$ ) seoksella, jossa oli metanolissa 16 ml 0,15-m (1,2 ekvivalenttia) hopeanitraattia ja 174 mg (178  $\mu\text{l}$ , 2,2 mmoolia, 1,1 ekvivalenttia) pyridiiniä. Sitten lämmityshaude poistettiin välittömästi. Seosta sekoitettiin 2 h huoneenlämpötilassa ja 1 h  $0^\circ$ :ssa. Hopeamerkaptidi 6 eristettiin suodattamalla, pestiin kahdesti kylmällä ( $0^\circ$ ) metanolilla ja kolmasti eetterillä, (1,12 g, 84,5 %, sp.  $130^\circ\text{-}135^\circ$ , hajoaa).  
 $\nu_{\text{C=O}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 1795, 1725 (olkapää), fosforaani (1920, 1605),  
 $\nu_{\text{NO}_2}$  1530.

### Esimerkki II

#### 1-(p-nitrobentsyylioksikarbonyylimetyylitrifenyylifosforanyyli)-4-(hopeamerkaptidyyl)-2-atsetidinoni



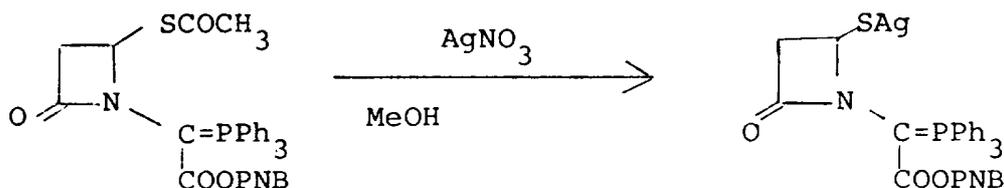
Liuos, jossa oli 1,796 g (3,0 mmoolia) fosforaania 7 3 ml:ssa kloroformia, laimennettiin 90 ml:lla metanolia, jäädytettiin  $0^\circ$ :een typpisuojaassa ja käsiteltiin peräkkäin 0,51 g:lla (3,0 mmoolia) hopeanitraattia ja 0,33 g:lla (2,4 mmoolia) kaliumkarbonaattia. Reaktioseosta (suojattu valolta) sekoitettiin 15 minuuttia  $0^\circ$ :ssa, jäädytysshaude poistettiin ja sekoitusta jatkettiin 3 h. Reaktioseos jäädytettiin  $-10^\circ$ :een, sekoitettiin 1 h, suodatettiin, hopeamerkaptidia pestiin peräkkäin kylmällä metanolilla ja eetterillä ja saatiin 1,91 g, sp.  $138^\circ\text{-}145^\circ$ , hajoaa, 96 %.  
 IR (nujoli)  $\text{cm}^{-1}$  : 1748, 1620 ja 1605. Saatiin analyttinen näyte

preparatiivisen TLC:n avulla (etyyliasetatti), sp. 140°-145° hajoaa. Analyysi C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SPAg: Laskettu C 54,31 H 3,65 N 4,22 S 4,83 saatu: C 54,11 H 3,48 N 3,92 S 4,62.

Esimerkki III

1-(p-nitrobentsyylioksikarbonyylimetyylitrifenyylifosforanyyli)-4-(hopeamerkaptidyli)-2-atsetidinoni

A. Aniliinin käyttö emäksenä

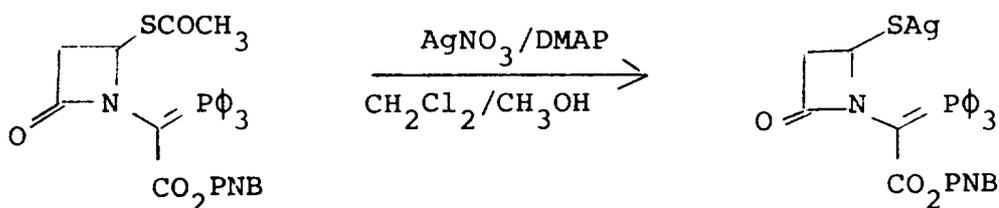


7

Liuos, jossa oli 1,8 g (3,0 mmoolia) fosforaani 7 4 ml:ssa kloroformia, laimennettiin 90 ml:lla metanolia, jäähdytettiin -15°:een typpisuojaassa ja käsiteltiin peräkkäin 0,56 g:lla (3,3 mmoolia) hopeanitraattia ja 1,5 ml:lla (16,5 mmoolia) aniliinia. Reaktioseosta (suojattu valolta) sekoitettiin -15°:ssa puoli tuntia, sitten jäähdytyshaude poistettiin ja sekoitusta jatkettiin 24 h. Reaktioseos jäähdytettiin -10°:een, sekoitettiin 1 h ja suodatettiin. Hopeamerkaptidia pestiin peräkkäin kylmällä metanolilla ja eetterillä ja saatiin 1,55 g, sp. 114°-115°, hajoaa, 77,9 %. IR (nujoli) cm<sup>-1</sup>: sama kuin esimerkissä II.

Hopea-1-(p-nitrobentsyyli-22-trifenyylifosforanylideeni-2'-asetatti)-2-atsetidinoni-4-tiolaatti

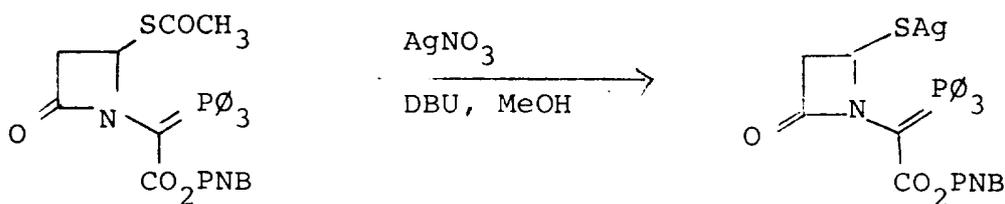
B. 4-dimetyyliaminopyridiinin (DMAP) käyttö emäksenä



Liuosta, jossa oli 17,96 g (30 mmoolia) yllä mainittua S-asetyylifosforaania 450 ml:ssa 1:2-metanoli-dikloorimetaania huuhdeltiin tyypellä (5-10 minuuttia), jäädytettiin 5<sup>o</sup>:een ja käsiteltiin peräkkäin 5,35 g:lla (31,5 mmoolia) hopeanitraattia ja 3,85 g:lla (31,5 mmoolia) 4-dimetyyliaminopyridiiniä. Jäähaude poistettiin ja liuosta kuumennettiin voimakkaasti 2 h ja sekoitettiin sitten 1 h huoneenlämpötilassa. Värillistä reaktioseosta käsiteltiin puuhiilellä, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin uudelleen minimimäärään dikloorimetaania ja lisättiin tiiputtaen ja sekoittaen 300 ml:aan kylmää metanolia. Saostunut hopeasuola eristettiin suodattamalla, pestiin eetterillä, kuivattiin ja saatiin 18,1 g (91 %), IR (CHCl<sub>3</sub>) ν maks. : 1745 (β-laktaamin C=O) ja 1607 cm<sup>-1</sup> (esterin C=O).

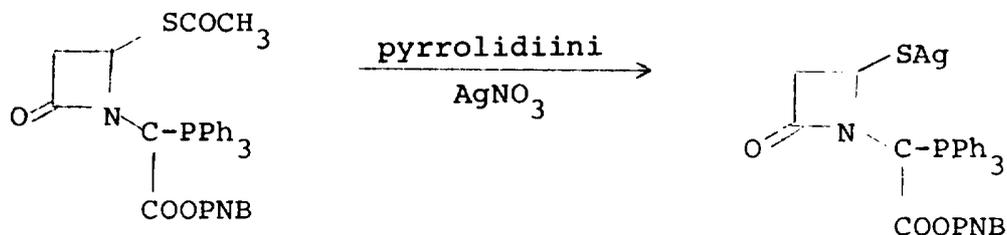
Hopea-1-(p-nitrobentsyyli-2'-trifenyylifosforanylideeni-2"-asetaatii)-2-atsetidinoni-4-tiolaatti

C. Diatsabisykloundekeenin (DBU) käyttö emäksenä



Liuotettiin 36,0 g (0,060 moolia) yllä olevaa S-asetyylifosforaania 120 ml:aan metyleenikloridia. Liuotin haihdutettiin ja saatiin öljy. Tämä öljymäinen jäännös liuotettiin 240 ml:aan lämmintä (35<sup>o</sup>) metanolia ja käsiteltiin nopeasti 10,68 g:lla (0,0628 moolia) hopeanitraattia liuotettuna 420 ml:aan metanolia. Muodostunutta liuosta (tai suspensiota) sekoitettiin 5 minuuttia huoneenlämpötilassa, jäädytettiin (jäähaude) ja lisättiin viiden minuutin aikana liuos, jossa oli 8,96 ml (0,060 moolia) DBU:ta 20 ml:ssa metanolia. Seosta sekoitettiin viisi minuuttia. Kiintoaine eristettiin suodattamalla, pestiin kerran kylmällä (0<sup>o</sup>) metanolilla ja eetterillä, kuivattiin vakuuissa ja saatiin 37,0 g (93 %), IR (nujoli) ν maks: (C=O) ja 1600 cm<sup>-1</sup> (fosforaani).

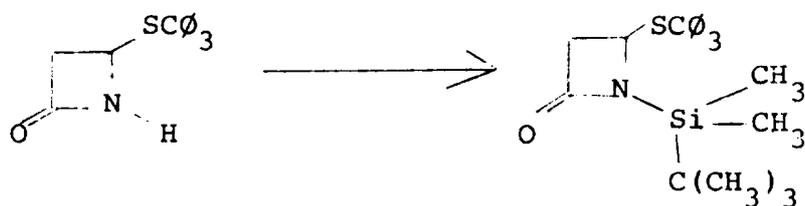
D. Pyrrolidiinin käyttö emäksenä  
Hopea-1-(p-nitrobentsyyli-2'-trifenyylifosforanylideeni-2"-  
asetaatti)-2-atsetidinoni-4-tiolaatti



Kylmään ( $0^{\circ}$ ) liuokseen, jossa oli 0,60 g (1,0 mmooli) 4-asetyyli-1-(p-nitrobentsyyli-2"-trifenyylifosforanylideeni-2"-asetatti)-2-atsetidinonia 2 ml:ssa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :aa, lisättiin 4 ml MeOH:ta, 7,86 ml hopeanitraatin 0,14-n MeOH-liuosta (1,1 mmoolia) ja liuos, jossa oli 0,92 ml (1,1 mmoolia) pyrrolidiinia 2 ml:ssa MeOH:ta. Jäähdytys haude poistettiin, reaktioseosta sekoitettiin 1,75 h, jäähdytettiin  $-10^{\circ}$ :een, sekoitettiin 0,25 h ja suodatettiin. Kiintoainetta pestiin kylmällä MeOH:lla, kuivattiin vakuu-  
 missa ja saatiin 0,548 g, sp.  $115^{\circ}$ , 82,4 % IR (nujoli) } maks : 1755  
 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ja  $1600\text{ cm}^{-1}$  (aromaatteja).

Esimerkki IV

1-(tert.-butyyliidimetyylisilyyli)-4-trityylitio-2-atseti-  
dinoni



Lisättiin tipoittain viiden minuutin aikana 1,62 ml (11,6 mmoolia) trietyyliamiinia jäähdytettyyn ( $0^{\circ}$ ) ja sekoitet-  
 tuun liuokseen, jossa oli 3,5 g (10,1 mmoolia) 4-trityylitio-2-  
 atsetidinonia ja 1,68 g (12,7 mmoolia) kloori-tert.butyyliidime-

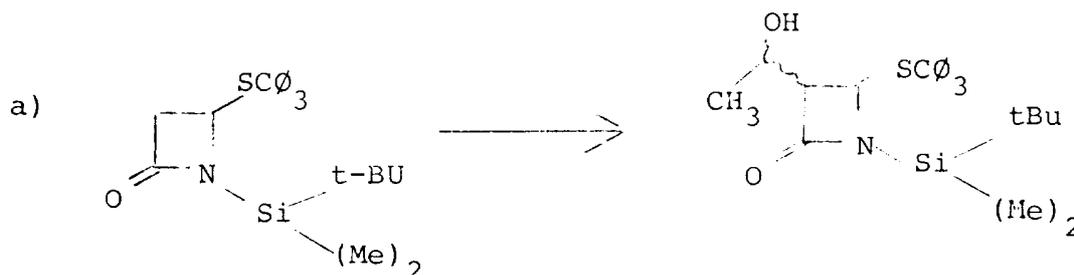
tyylisilaania 35 ml:ssa DMF:ää. Reaktioseosta sekoitettiin 18 h huoneen lämpötilassa ja laimennettiin 250 ml:lla vettä ja 200 ml:lla eetteriä. Orgaanista faasia pestiin 3 x 50 ml:lla vettä, kuivatettiin, konsentroidtiin ja saatiin 4,33 g öljyä. Kiteyttämällä pentaanista saatiin kaikkiaan 4,1 g (89 %) otsikkoyhdistettä valkoisena kiintoaineena, sp. 113<sup>o</sup>-114<sup>o</sup>.  $\zeta$  (ppm, CDCl<sub>3</sub>): 7,45 (15H, m, aromaatteja), 4,2 (1H, dd, H-4), 2,63 (1H, dd, J = 4, J = 16, H-3), 2,13 (1H, dd, J = 2, J = 16, H-3), 1,0 (9H, s, t-Bu), 0,35 (6H, s, Me).  $\nu_{C=O}$  1735<sup>-1</sup>. Analyysi C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NOSSi:

laskettu: C, 73,15, H 7,24 N 3,05 S 6,97 %,

saatu: C, 73,27, H 7,32 N 2,97 S 6,94 %.

Esimerkki V

1-(tert.-butyylidimetyylisilyyli)-3-(1'-hydroksi-1'-etyyli)-4-trityyllitio-2-atsetidinoni (4 isomeeriä)



Lisättiin viiden minuutin aikana 3,4 ml 1,6-m n-butyylilitiumia (5,44 mmoolia) liuokseen, jossa oli 0,847 ml (6,23 mmoolia) di-isopropyliamiinia 30 ml:ssa THF:ää, joka pidettiin -78<sup>o</sup>:ssa. Puolen tunnin kuluttua lisättiin liuos, jossa oli 2,0 g (4,4 mmoolia) 1-(tert.-butyylidimetyylisilyyli)-4-trityyllitio-2-atsetidinonia 20 ml:ssa THF:ää. Viidentoista minuutin kuluttua lisättiin yhtenä annoksena 10 ml asetaldehydiä ja vielä 15 minuutin kuluttua 100 ml vettä. Seos hapotettiin (pH 5-6) laimealla kloorivetyhapolla ja uutettiin 3 x 30 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaanisia faaseja pestiin ruokasuolaliuoksella, kuivatettiin, konsentroidtiin ja saatiin öljy, joka TLC:n mukaan muodostui neljän isomeerin seoskesta (nimetyt isomeerit A, B, C ja D alenevassa polaarisuusjärjestyksessä).

Kiteyttämällä öljymäinen jäännös etyyliasettaatti-pentaa-  
nista saatiin isomeerit B ja C valkoisena kiintoaineena ja A ja  
D olivat emäliuoksissa. Neljä puhdasta yhdistettä saatiin kro-  
matografoimalla preparatiivisesti (Waters 500) yllä olevaa kiin-  
toainetta ja emäliuoksia. Suhteelliset osuudet olivat 17 % A,  
32 % B, 39 % C ja 12 % D. Kun yllä kuvatussa reaktiossa THF kor-  
vattiin eetterillä ja reaktio keskeytettiin yhden minuutin kulut-  
tua  $-78^{\circ}$ :ssa A:n, B:n, C:n ja D:n suhteelliset osuudet olivat  
12,9, 30,5, 38,2 ja 18,4 %. Kun reaktion annettiin eetterissä  
saavuttaa kahdessa tunnissa  $20^{\circ}$  ennen keskeyttämistä osuudet  
olivat 13,4, 24,6, 44 ja 18 %. Kun reaktioseokseen lisättiin yk-  
si mooliekvivalentti vedetöntä magnesiumbromidia suhteet muuttui-  
vat arvoiksi 19,2, 19,7, 30,1 ja 31 %.

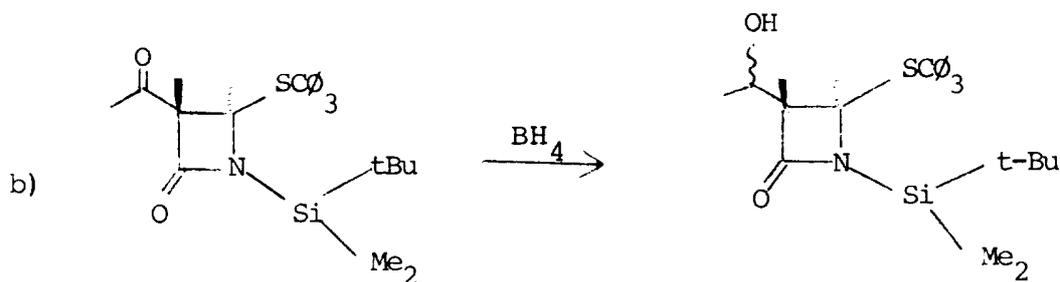
Isomeeri A: Tällä isomeerillä on cis-stereokemia kohdassa  
 $C_3-C_4$ . Se on (1',S,3R,4R)- ja (1'R,3S,3S)-enantiomeerien raseemi-  
nen seos. Yhdisteistä, jotka myöhemmin on johdettu yhdisteestä  
A, käytetään nimeä "isomeeri A". Ne muodostuvat enantiomeerisestä  
seoksesta ja niillä on sama konfiguraatio kohdassa  $C_1$ ,  $C_3$  ja  $C_4$ .  
Yhdisteet, jotka johdetaan yhdisteestä A konfiguraation käänteis-  
reaktion avulla, kutsutaan nimellä "isomeeri D", jos kääntäminen  
tapahtuu kohdassa  $C_1$ , ja nimellä "isomeeri C" kääntämisen tapahtu-  
essa kohdassa  $C_3$ , sp.  $152^{\circ}$ - $153^{\circ}$ ,  $^1\text{HMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,0-6,8 (15H, m,  
aromaatteja), 4,30 (1H, d,  $J = 5,5$ , H-4), 3,78 (1H, m, H-1'),  
3,10 (1H, dd,  $J = 5,5$ ,  $J = 10$ , H-3), 1,22 (3H, d,  $J = 6,5$ ,  $\text{CH}_3$ ),  
0,95 (9H, s, Bu), 0,27 (6H, 2s,  $\text{CH}_3$ ). Analyysi  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}$ : las-  
kettu: C 75,52 H 7,40 N 2,78 S 6,36 %, saatu: C 71,28 H 7,41  
N 2,48 S 6,19 %.

Isomeeri B: Tällä isomeerillä on trans-stereokemia koh-  
dassa  $C_3-C_4$ . Se on (1',R,3S,4R)- ja (1'S,3R,4S)-enantiomeerien  
raseeminen seos. Yhdisteitä, joilla on sama konfiguraatio kohdassa  
 $C_1$ ,  $C_3$  ja  $C_4$  kutsutaan nimellä "isomeeri B". IR ( $\text{CHCl}_3$ ) $\nu$  maks:  
1745  $^{-1}$  (C=O), sp.  $158$ - $159^{\circ}$ ,  $^1\text{HMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,60-7,10 (15H, m,  
aromaatteja), 4,02 (1H, d,  $J = 0,8$ , H-4), 3,32 (1H, dd,  $J = 3,0$ ,  
 $J = 0,8$ , H-3), 3,55-3,15 (1H, m, H-1'), 0,88 (12H,  $\text{CH}_3$ , t-Bu),  
0,16 (6H, s.  $\text{CH}_3$ ).

Isomeeri C: Tällä isomeerillä on trans-stereokemia koh-  
dassa  $C_3-C_4$ . Se on (1'S,3S,4R) ja (1'R,3R,4S)-enantiomeerien

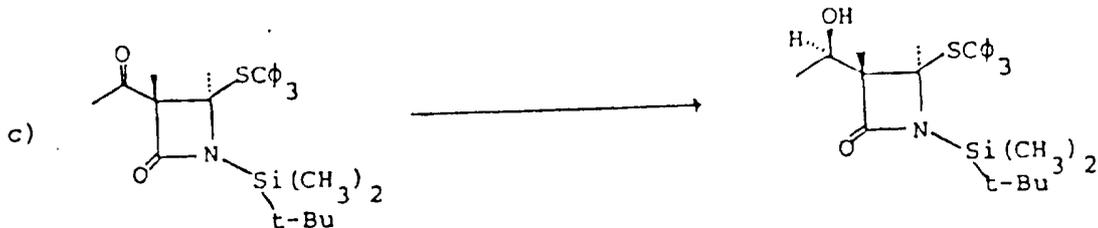
muodostama rasemaatti. Yhdisteitä, joilla on sama konfiguraatio kohdassa C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub> ja C<sub>4</sub> kutsutaan nimellä "isomeeri C", sp. 134-136°, <sup>1</sup>HMR (CDCl<sub>3</sub>). δ 7,60-7,10 (15H, m, aromaatteja), 4,32 (1H, d, J = 1,8, H-4), 3,02 (1H, dd, J = 2,7, J = 1,8, H-3), 3,0-2,5 (1H, dg, J = 2,7, J = 6 H-1'), 1,02 (3H, d, J = 6, CH<sub>3</sub>), 0,95 (9H, s, t-Bu), 0,27 (6H, s, CH<sub>3</sub>), IR (CHCl<sub>3</sub>) ν<sub>maks</sub> : 1735 cm<sup>-1</sup> (C=O).

Isomeeri D: Tällä isomeerillä on cis-stereokemia kohdassa C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>. Se on (1',R,3R,4R)- ja (1'S,3S,4S)-anantiomeerien muodostama rasemaatti. Yhdisteitä, joilla on sama konfiguraatio kohdassa C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub> ja C<sub>4</sub> kutsutaan nimellä "isomeeri D", sp. 171°-172°, <sup>1</sup>HMR (CDCl<sub>3</sub>). δ 7,80-6,90 (15H, m, aromaatteja), 4,70 (1H, d, J = 4,5, H-4), 3,02 (1H, dd, J = 4,5, J = 0,5, H-3), 2,39 (1H, dg, J = 0,5, J = 6,5, H-1'), 1,0 (3H, d, J = 6,5, CH<sub>3</sub>), 0,97 (9H, s, t-Bu), 0,32 (6H, s, CH<sub>3</sub>). Analyysi C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>SSi: Laskettu: C 71,52 H 7,40 N 2,78 S 6,36 %, saatu: C 71,27 H 7,43 N 2,51 S 6,31 %.



Liuos, jossa oli 1,0 g (2 mmoolia) trans-3-asetyyli-(tert.-butyylidimetyylisilyyli)-4-trityyli-2-atsetidinonia 30 ml:ssa THF:ää, lisättiin tiputtaen typpisuojassa jäädytettyyn (0°) ja sekoitettuun suspensioon, jossa oli 0,38 g (10 mmoolia) natriumboorihydridiä 120 ml:ssa THF:ää. Jäähaude poistettiin ja seosta sekoitettiin 4 h huoneen lämpötilassa. Se kaadettiin jääkylmään 1-n kloorivetyhappoon (pH 6), sekoitettiin 15 minuuttia ja uutettiin kolmasti eetterillä. Yhdistyt eetteriuutteet kuivattiin, konzentroitettiin ja saatiin 1,04 g öljyä, joka kiteytettiin pentaanista ja

saatiin otsikkoyhdisteet C- ja B-isomeerien 70:30-seoksena, sp.  $119^{\circ}$ - $121^{\circ}$ , 84 %.

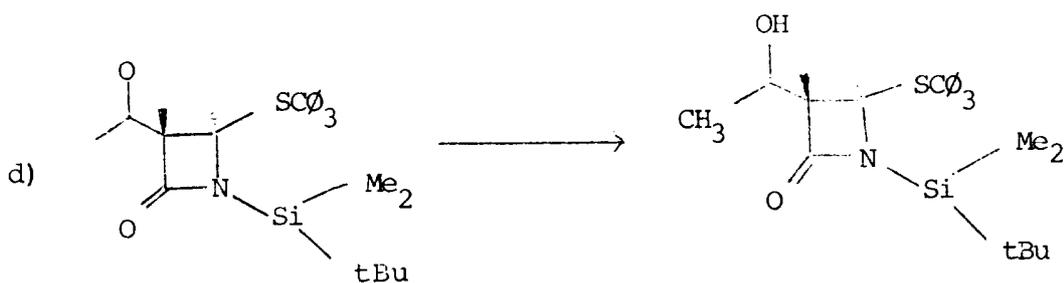


Suspensio, jossa oli 4,78 g (15 mmoolia) kuprojodidia 50 ml:ssa eetteriä, jäädytettiin  $0^{\circ}$ :een ja käsiteltiin typpisuo-  
jassa 26 ml:lla 1,9-m metyyllitiumliuosta (50 mmoolia). Ruskeata  
liuosta sekoitettiin  $0^{\circ}$ :ssa 10 minuuttia, jäädytettiin sitten  
 $-60^{\circ}$ :een ja käsiteltiin tiputtaen 2,43 g:lla (5,0 mmoolia) trans-1-  
(tert.-butyylidimetyylisilyyli)-3-formyyli-4-trityylitio-2-atse-  
tidinonia seoksessa, jossa oli 10 ml tetrahydrofuraania ja 40 ml  
eetteriä. Sekoitusta jatkettiin 3 h. Liuos lämmitettiin  $-40^{\circ}$ :een  
ja käsiteltiin varovasti 1-m ammoniumkloridiliuoksella. Seos suoda-  
tettiin Celiten läpi, orgaanista faasia pestiin 3 x 5 ml:lla 1-m  
ammoniumkloridiliuosta ja sitten ruokasuolaliuoksella ja kuivattiin  
natriumsulfaatin päällä. Suodattamalla ja haihduuttamalla saatiin  
alkoholi eli isomeeri B, joka kiteytyi pentaanista ja saatiin  
1,6 g (65 %), sp.  $160^{\circ}$ - $161^{\circ}$ , IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{maks}}$ :  $1730 \text{ cm}^{-1}$ ,  $^1\text{HMR}$   
( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,32 (15H, m), 4,05 (1H, s), 3,4 (1H, d, J = 3 Hz), 3,25-  
3,55 (1H, m), 1,6 (1H, s), 0,9 (12H, s) ja 0,1 ppm (6H, s).

Huom. a) tetrahydrofuraani ja eetteri tislattiin LAH:n päältä

b) metyyllitium titrattiin 1-n kloorivetyhapolla

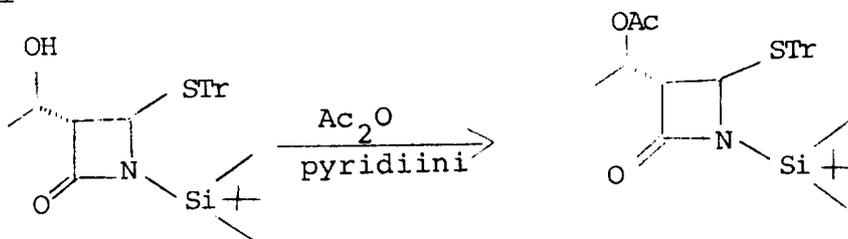
c) kupari(I)jodidi puhdistettiin uuttamalla jatkuvatoimises-  
ti vedettömällä tetrahydrofuraanilla Soxhlet-uuttimessa 18 h ja  
sitten kuivattiin 18 h vakuuissa ekssikkaattorissa ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ).



Lisättiin tiputtaen 0,1 ml (0,1 mmoolia) metyylimagnesiumjodidia jäädytettyyn (0°) ja sekoitettuun liuokseen, jossa oli 25 mg (0,05 mmoolia) trans-1-(tert.butyylidimetyylisilyyli)-3-formyyli-4-trityylitio-2-atsetidinonia 2 ml:ssa THF:ää. Liuosta sekoitettiin 1,5 0°:ssa, kaadettiin ammoniumkloridiliuokseen, hapotettiin 1-n kloorivetyhappoliuoksella ja uutettiin eetterillä. Kuivaamalla ja konsentroimalla orgaaniset uutteen saatiin öljy, joka muodostui lähtöaineksestä ja pienestä määrästä kahden trans-otsikkoyhdisteen seosta, jossa pääasiassa oli isomeeriä B.

Esimerkki VI

(1'R,3S,4R ja 1'S,3R,4S)-1'-(tert.-butyylidimetyylisilyyli)-3-(1'-asetoksi-1'-etyyli)-4-trityylitio-2-atsetidinoni (isomeeri B)

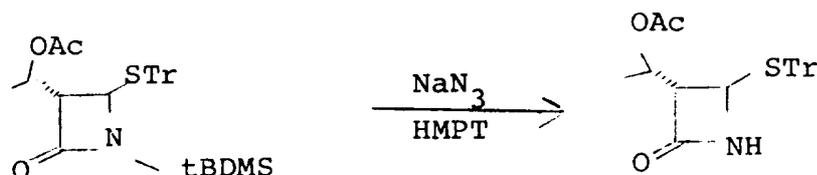


Liuosta, jossa oli 13,85 g (27,5 mmoolia) (1'R,3S,4S ja 1',S,3R,4S)-1-(tert.-butyylidimetyylisilyyli)-3-(1'-hydroksi-1'-etyyli)-4-trityylitio-2-atsetidinonia 75 ml:ssa pyridiiniä ja 50 ml:ssa asetanhydridiä (valmistettu 0°:ssa), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 40 h. Reagenssit poistettiin haihduttamalla (viimeiset tähteet poistettiin atseotrooppisesti kolmasti tolueenin kera) ja jäljelle jäi melkein valkoinen kiintoaine. Epäpuhdas johdannainen kiteytettiin eetteripetroliieetteriseoksesta ja saatiin puhdas otsikkoyhdiste (97,5 %). <sup>1</sup>HMR (CDCl<sub>3</sub>) (δ: 7,64-7,03 (15H, m, H-aromaatteja), 4,60 (1H, m, J = 6, H-1'), 3,92 (1H, d,

$J = 2$ , H-4), 3,55 (1H, dd,  $J = 2$ ,  $J = 6$ , H-3), 1,79 (3H, s, CH<sub>3</sub>CO), 0,98 (3H, d,  $J = 6$ , CH<sub>3</sub>), 0,88 (9H, s, t-butylyli), 0,12 (6H, s, CH<sub>3</sub>), IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\checkmark$  maks: 1775, 1740 cm<sup>-1</sup> (C=O).

Esimerkki VII

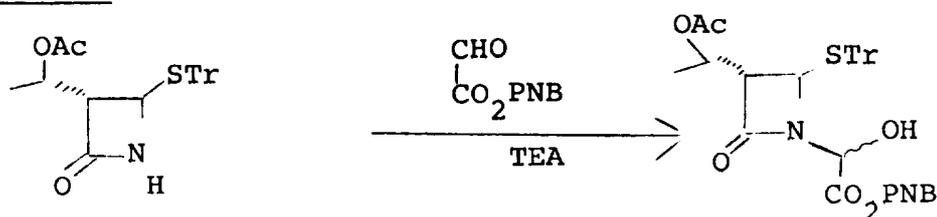
(1',R,3S,4R ja 1'S,3R,4S)-3-(1'-asetoksi-1'-etyyli)-4-trityyli-2-atsetidinoni (isomeeri B)



Liuotettiin 5,77 g (10,57 mmoolia) puhdasta johdannaista (1',R,3S,4R ja 1'S,3R,4S)-1-(tert.-butyylidimetyylisilyyli)-3-(1'-asetoksi-1'-etyyli)-4-trityylitio-2-atsetidinonia lämpimään 60 ml:aan HMPT:tä ja 10 ml:aan vettä. Liuos jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja lisättiin 1,2 g NaN<sub>3</sub>:a. Sekoitettiin 45 minuuttia (reaktion edistymistä seurattiin TLC:n avulla) ja kaadettiin hitaasti 800 ml:aan kylmää vettä. Seosta sekoitettiin 20 minuuttia. Kiteinen aines eristettiin ja pestiin vedellä. Se liuotettiin uudelleen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ään, pestiin kahdesti vedellä ja ruokasuolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä. Haihuttamalla liuotin saatiin vaahto, joka kiteytettiin eetteri-petrolieetteristä (4,90 g, 96,5 %, sp. 143<sup>o</sup>-144,5<sup>o</sup>), IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\checkmark$  maks: 3395 (N-H), 1772, 1738 cm<sup>-1</sup> (C=O), <sup>1</sup>HMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,9-6,8 (15H, m, H-aromaatti), 5,12 (1H, dq:n keskus,  $J = 6,5$ , 7,5, H-1'), 4,33 (1H, d,  $J = 2,8$ , H-4), 4,20 (1H, leveät, N-H), 3,17 (1H, dd,  $J_{3-1} = 7,5$ ,  $J_{3-4} = 2,8$ ,  $J_{3-NH} = 1$ , H-3), 2,1 (3H, s, CH<sub>3</sub>CO), 1,35 (3H, d,  $J = 6,5$ , CH<sub>3</sub>).

Esimerkki VIII

(1',R,3S,4R ja 1S,3R,4S)-3-(1'-asetoksi-1'-etyyli)-1-(p-nitrobentsyyli-2"-hydroksi-2"-asetatti)-4-trityylitio-2-atsetidinoni

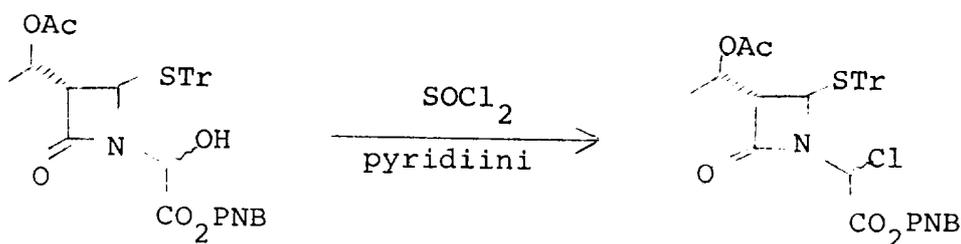


"Isomeeri B"

Liuosta, jossa oli 1,82 g (30 mmoolia) hydratoitua p-nitrobentsyyli glyoksyylaattia (hierretty eetterissä) bentseenissä, kuumennettiin pystyjäähdyttämällä 2 h Dean-Stark-jäähdyttimen kautta, joka oli täytetty 3 Å molekyylisellä. Lisättiin 10,88 g (25,2 mmoolia) atsetidinoni-(1'R,3S,4R ja 1'S,3R,4S)-3-(1'-asetoksi-1'-etyyli)-4-trityylitio-2-atsetidinonia ja seosta kuumennettiin pystyjäähdyttämällä vielä 1 h. Liuos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja lisättiin 0,35 ml (2,5 mmoolia) trietyyliamiinia. Sitten sekoitettiin 2 h ja reaktion edistymistä seurattiin TLC:n avulla. Haihduttamalla liuotin <sup>+</sup>) saatiin valkoinen vaahto kvantitatiivisena saantona (100 %, epimeeriseos). <sup>+</sup>) Liuosta voidaan vaihtoehtoisesti pestä hapolla tai emäksellä. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\nu_{\text{maks}}$ : 3520 (OH), 1775, 1745 cm<sup>-1</sup> (C=O), <sup>1</sup>HMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,2, 8,18 (2H, 2d, J = 8, Ho aromaatti), 7,80-6,90 (17H, m, H-aromaatti), 5,28, 5,17 (2H, 2d, CH<sub>2</sub>-PNB), 4,89 (0,67H, d, J = 7,2, CHO), 4,80 (m:n keskus, H-1'), 4,38 (0,33H, 2d, J = 8,8, CHO), 4,22 (D, 33H, d, J<sub>4-3</sub> = 2,5, H-4), 4,09 (0,67H, d, J<sub>4-3</sub> = 2,1, H-4), 3,65 (D, 67H, dd, J<sub>3-1</sub> = 5,8, J<sub>3-4</sub> = 2,1, H-3), 3,47 (0,33H, dd, J<sub>3-1</sub> = 5,5, J<sub>3-4</sub> = 2,5, H-3), 3,33 (0,33H, d, J = 8,8, OH), 3,23 (0,67H, d, J = 7,5, OH), 1,88, 1,86 (3H, 2s, CH<sub>3</sub>CD), 1,10, 1,06 (3H, 2d, J = 5,8, 6,3, CH<sub>3</sub>).

Esimerkki IX

(1',R,3S,4R ja 1'S,3R,4S)-3-(1'-asetoksi-1'-etyyli)-1-(p-nitrobentsyyli-2"-kloori-2"-asetatti)-4-trityylitio-2-atsetidinoni

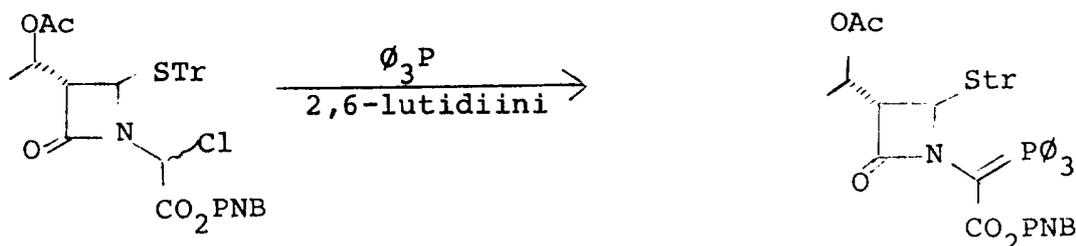
"Isomeeri B"

THF-luosta (tislattu LAH:n päältä), jossa oli (1',R,3S,4R ja 1'S,3R,4S)-3-(1'-asetoksi-1'-etyyli)-1-(p-nitrobentsyyli-2"-hydroksi-2"-asetatti)-4-trityylitio-2-atsetidinonia (10,88 g:sta N-H:ta), käsiteltiin -15<sup>o</sup>:ssa (jää-metanolihaude) typpisuojuksessa

2,19 g:lla (2,24 ml, 27,7 mmoolia) ja 3,3 g:lla (2,02 ml, 27,7 mmoolia) tionyylikloridia. Seosta sekoitettiin 20 minuuttia  $-15^{\circ}$ :ssa. Suola eristettiin suodattamalla ja pestiin bentseenillä. Haihduttamalla liotin (THF + bentseeni) saatiin jäännös, joka liuotettiin lämpimään bentseeniin ja käsiteltiin aktiivihieilellä. Suspensio suodatettiin Celite-kerroksen läpi. Liuotin haihdutettiin ja saatiin vaahto. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\checkmark$  maks: 1780, 1740  $\text{cm}^{-1}$  (C=O),  $^1\text{HMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8,17, 8,21 (2H, 2d, J = 8, Ho aromaatti), 7,76-6,88 (17H, m, H-aromaatti), 5,31, 5,16, 5,12, 4,73 (3H, 4s,  $\text{CH}_2$ -PNB,  $\text{CHCl}$ ), 5,12-4,55 (1H, m, H-1'), 4,35-4,25 (1H, m, H-4), 3,80-3,45 (1H, m, H-3), 1,90 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1,12, 1,07 (3H, J = 6,5,  $\text{CH}_3$ ).

Esimerkki X

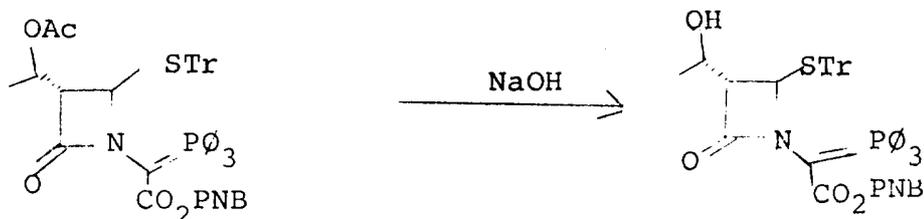
(1'R,3S,4R ja 1'S,3R,4S)-3-(1'-asetoksi-1'-etyyli)-1-(p-nitrobentsyyli-2"-trifenyylifosforanylideeni-2"-asetatti)-4-trityylitio-2-atsetidinoni (isomeeri B)



Liuosta, jossa oli epäpuhdasta (1'R,3S,4R ja 1'S,3R,4S)-3-(1'-asetoksi-1'-etyyli)-1-(p-nitrobentsyyli-2"-kloori-2"-asetatti)-4-trityylitio-2-atsetidinonia 100 ml:ssa dioksaania (vastatislattu LAH:n päältä), käsiteltiin 2,97 g:lla (3,23 ml, 27,72 mmoolia) 2,6-lutidiinia ja 9,91 g:lla (37,8 mmoolia) tri-fenyylifosfiinia. Seosta kuumennettiin pystyjäähdyttäen (öljyhau-den,  $130^{\circ}$ ) 18 h. Liuotin haihdutettiin ja jäännös liuotettiin uudelleen metyleenikloridiin. Muodostunutta liuota pestiin peräkkäin laimealla kloorivetyhapolla, vedellä, laimealla natriumbikarbonaattivesiliuoksella, vedellä ja ruokasuolaliuoksella. Kuivaamalla ja haihduttamalla liuotin saatiin otsikkoyhdiste, jota hierrettiin eetterissä ja eristettiin suodattamalla (14,6 g, 65,9 %), IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\checkmark$  maks: 1750 (C=O), ja 1620, 1610  $\text{cm}^{-1}$  (fosforaani).

Esimerkki XI

(1',R,3S,4R ja 1'S,3R,4S)-3-(1'-hydroksi-1'-etyyli-1-(p-nitrobentsyyli-2"-trifenyylifosforanylideeni-2"-asetatti)-4-trityylitio-2-atsetidinoni (isomeeri B)

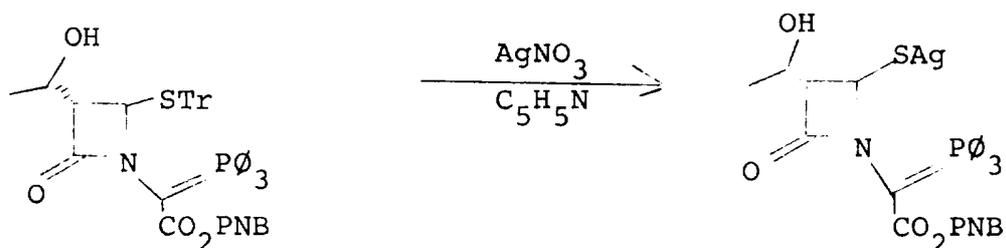


Liuosta, jossa oli 4,43 g (5,00 mmoolia) (1'R,3S,4R ja 1'S,3R,4S)-3-(1'-asetoksi-1'-etyyli)-1-(p-nitrobentsyyli-2"-trifenyylifosforanylideeni-2"-asetatti)-4-trityylitio-2-atsetidinonia 10 ml:ssa metanolia ja 60 ml:ssa THF:ää, käsiteltiin huoneen lämpötilassa 200 mg:lla 1 %:sta natriumhydroksidivesiliuosta (1 ekvivalentti 20 ml:ssa vettä), Reaktiota seurattiin TLC:n<sup>+</sup> avulla. Seos laimennettiin eetteri-etyyliasetatilla ja pestiin kloorivetyhapolla, vedellä, natriumbikarbonaattivesiliuoksella, vedellä ja ruokasuolaliuoksella. Haihuttamalla liuotin saatiin jäännös, joka kiteytettiin bentseeni-eetteristä ja saatiin 3,7 g (87,7 %), sp. 169,5°-170,5°. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sup>∨</sup> maks: 1745 (C=O) ja 1620 cm<sup>-1</sup> (fosforaani).

Seoksen kuumentaminen lisäsi reaktionopeutta.

Esimerkki XII

(1'R,3S,4R ja 1'S,3R,4S)-hopea-3-(1'-hydroksi-1'-etyyli)-1-(p-nitrobentsyyli-2"-trifenyylifosforanylideeni-2"-asetatti)-2-atsetidinoni-4-tiolaatti (isomeeri B)



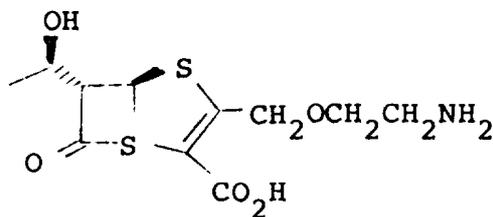
Liuosta <sup>+</sup>, jossa oli 1 g (1,19 mmoolia) (1'R,3S,4R ja 1'S,3R,4S)-3-(1'-hydroksi-1'-etyyli)-1-(p-nitrobentsyyli-2"-trifenyyllifosforylideeni-2"-asetaatti)-4-trityylitio-2-atsetidinonia 10 ml:ssa metanolia, käsiteltiin 124  $\mu$ l:lla (121,3 mg, 1,53 mmoolia) pyridiiniä ja 10<sup>o</sup>:ssa 15 ml:lla (2,25 mmoolia) hopeanitraatin 0,15-m metanoliliuosta (tai kunnes hopeamerktidia ei enää saostu). Seosta sekoitettiin 1 h ja haihdutettiin kiertoahduttimessa (ei haudetta) konsentraatioon n. 10 %. Liuotin poistettiin suodattamalla. Suodoskakkua pestiin kerran metanolilla ja kolmasti eetterillä, imettiin korkeavakuuissa ja saatiin 954 mg (100 %). IR (nujoli)  $\nu_{\text{maks}}$ : 3500-3400 (O-H), 1752 (C=O), 1595 (fosforaani) ja 1525  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).

+) Kiteinen aines liuotettiin ensin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :een.

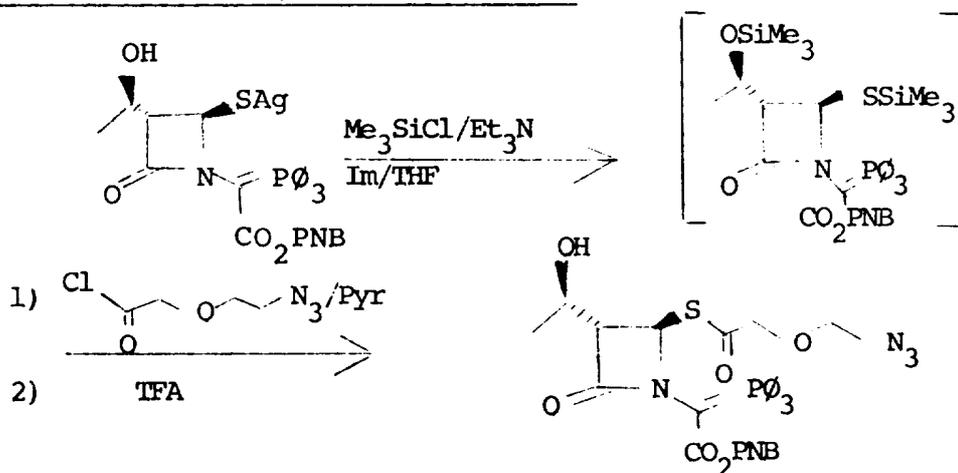
#### Lopputuotteiden valmistus

##### Esimerkki 1

(1'R,5R,6S ja 1'S,5S,6R)-6-(1'-hydroksietyyli)-2-(2-amino-  
etoksimetyyli)-penem-3-karboksyylihappo

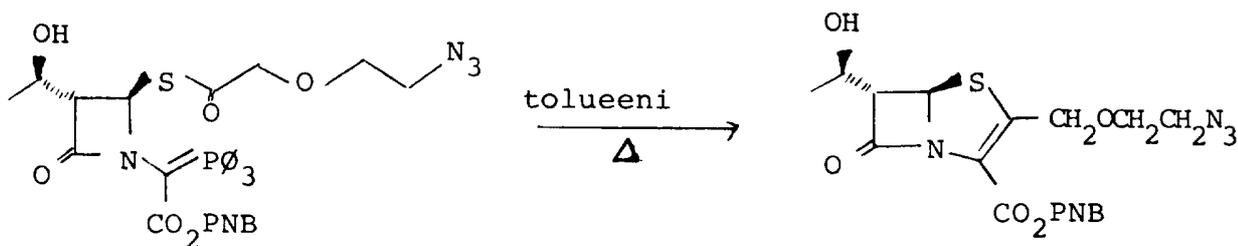


(1'R,3S,4R ja 1'S,3R,4S)-4-(2-atsidoetoksi)-asetyylitio-3-  
1'-hydroksietyyli)-1-(p-nitrobentsyyli-2"-trifenyyllifosforanyli-  
deeni-2"-asetaatti)-2-atsetidinoni



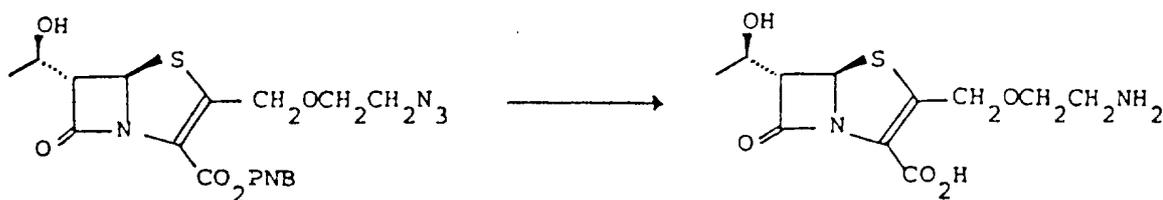
Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 820 mg (1,16 mmoolia) (1'R,3S,4R ja 1'S,3R,4S) -hopea-3-(1'-hydroksietyyli)-1-(p-nitrobentsyyli-2"-trifenyylifosforanylideeni-2"-asetatti)-2-atsetidi-noni-4-tiolaattia 20 ml:ssa THF:ää, lisättiin -15<sup>o</sup>:ssa (metanoli-jäähaude) typpisuojassa peräkkäin 0,1648 ml (4,66 mmoolia, 4,02 ekvivalenttia) trietyyliamiinia, 0,589 ml (4,64 mmoolia, 4,00 ekvivalenttia) klooritrimetyylisilaania ja 81,2 mg (1,12 mmoolia) imidatsolia. Seosta sekoitettiin 18 h (yli yön) huoneenlämpötilassa ja jäädytettiin sitten -10<sup>o</sup> - 15<sup>o</sup>:een. Lisättiin 0,220 ml (2,72 mmoolia) pyridiiniä ja sitten liuos, jossa oli 372 mg (2,27 mmoolia, 1,96 ekvivalenttia) 2-atsidoetoksiasetyylikloridia 20 ml:ssa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta. Sekoitettiin 1 h huoneenlämpötilassa. Kun sakka oli eristetty suodattamalla EtOAc:lla laimennettua suodosta pestiin peräkkäin 1-n kloorivetyhapolla, ruokasuolaliuoksella, kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja ruokasuolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatin päällä, haihdutettiin ja saatiin 748 mg öljyä. Tämä liuotettiin kosteaan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:een (20 ml + 3 tippaa vettä) ja käsiteltiin 2 tipalla trifluorietikkahappoa 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Seosta pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja sitten ruokasuolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatin päällä, haihdutettiin ja saatiin 695 mg epäpuhdasta öljyä. Tämä puhdistettiin pylväskromatografioimalla (15 g SiO<sub>2</sub>, eluentti EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1) ja saatiin 538 mg (0,739 mmoolia, saanto 63,7 %) otsikkoyhdistettä kellertävänä öljynä, <sup>1</sup>HMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1,22 (d, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>-1'), 5,6 (2d, H-4) ja 7,3-8,4 ppm (aromaattinen Hs), IR (puhdas) ν<sub>maks</sub>: 3420 (OH), 2100 (-N<sub>3</sub>), 1750 (C=O) ja 1690 cm<sup>-1</sup> (tioesteri), R<sub>f</sub> = 0,20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 1:1).

(1'R,5R,6S ja 1'S,5S,6R) -p-nitrobentsyyli-6-(1'-hydroksietyyli)-2-(2-atsidoetoksietyyli)-penem-3-karboksylaatti (isomeeri B)



Liuosta, jossa on 490 mg (0,673 mmoolia) (1'R,3S,4R ja 1'S,3R,4S)-4-(2-atsidoetoksi)-asetyyliitio-3-(1'-hydroksietyyli)-1-(p-nitrobentsyyli-2"-trifenyylifosforanylideni-2"-asetatti)-2-atsetidinonia 80 ml:ssa toluenia, kuumennettiin varovasti pystyjäähdyttään 3 h. Haihduttamalla liuotin vakuuissa saatiin öljymäinen jäännös, joka puhdistettiin pylväskromatografioimalla (10 g SiO<sub>2</sub>, eluentti 5-10 % EtOAc CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa), kiteytettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-eetteristä ja saatiin 202 mg (0,449 mmoolia, saanto 66,8 %) otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisina kiteinä, <sup>1</sup>HMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1,35 (3H, d, J = 6,5 Hz, CH<sub>3</sub>-1'), 2,18 (1H, leveä, OH), 3,2-3,9 (5H, m, -CH<sub>2</sub>- ja H-6), 3,9-4,5 (1H, m, H-1'), 4,45-4,72-4,75-5,02 (2H, AB-tyyppi, CH<sub>2</sub>-2), 5,02-5,25-5,35-5,57 (2H, AB-tyyppi, -CH<sub>2</sub>Ar), 5,62 (1H, d, J = 1 Hz, H-5) ja 7,42-7,65-8,13-8,28 ppm (4H, A<sub>2</sub>'B<sub>2</sub>', aromaattinen Hs), IR (nujoli) ν<sub>maks</sub>: 3460 (-OH), 2210 (-N<sub>3</sub>), 1765 (β-laktaami) ja 1680 cm<sup>-1</sup> (esteri). Analyyttinen näyte saatiin jatkamalla kiteytystä, sp. 107<sup>o</sup>-108<sup>o</sup> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-eetteri), UV (EtOH) λ<sub>maks</sub>: 264 (ε = 12000) ja 323 nm (ε = 9200), R<sub>f</sub> = 962 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc 1:1), analyysi C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S, laskettu: C 48,10, H 4,26 N 15,88 S 7,13, saatu: C 47,81 H 4,18 N 15,00 S 7,16.

(1'R,5R,6S ja 1'S,5S,6R)-6-(1'-hydroksietyyli)-2-(2-aminoetoksimetyyli)-penem-3-karboksyylihappo

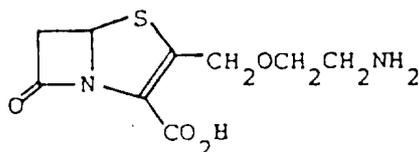


Sekoitettiin liuos, jossa oli 180 mg (0,400 mmoolia) (1'R,5R,6S ja 1'S,5S,6R)-p-nitrobentsyyli-6-(1'-hydroksietyyli)-2-(2-atsidoetoksipenem-3-karboksyylaattia 18 ml:ssa THF:ää, 19 ml eetteriä, 18 ml vettä ja 180 mg 10 %:sta palladium-hiiltä. Hydrattiin (H<sub>2</sub>, 3,85 kp/cm<sup>2</sup>) 2,5 h huoneen lämpötilassa. Katalyytti

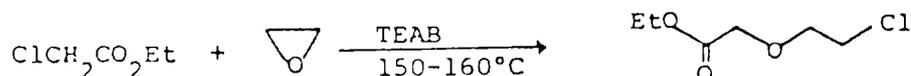
poistettiin suodattamalla, vesisuodosta pestiin EtOAc:lla, lyofilisoitiin ja saatiin 84,4 mg (0,293 mmoolia, epäpuhtas saanto 73,2 %) otsikkoyhdistettä epäpuhtaana, kellertävänä jauheena. UV (H<sub>2</sub>O)  $\lambda$  maks. : 305,5 ( $\epsilon$  = 4800) ja 255 nm ( $\epsilon$  = 3800). Tämä jauhe puhdistettiin HPLC:n avulla (Waters C<sub>18</sub> Micro Bondapack Reverse Phase 30 cm x 10 mm, eluentti 1 % CH<sub>3</sub>CN vedessä) ja saatiin 44,7 mg (0,155 mmoolia, saanto 38,8 %) otsikkoyhdistettä valkoisena jauheena. <sup>1</sup>HMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  : 1,34 (3H, d, J = 6,4 Hz, CH<sub>3</sub>-1'), 3,26 (2H, m, -CH<sub>2</sub>N), 3,82 (2H, m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3,94 (1H, dd, J<sub>6-1</sub> = 6,2 Hz, J<sub>6-5</sub> = 1,4 Hz, H-6), 4,2-4,4 (1H, m, H-1'), 4,52-4,70-4,84-5,02 (2H, AB-tyyppi, CH<sub>2</sub>-2) ja 5,71 ppm (1H, d, J = 1,3 Hz, H-5), IR (KBr-tabletti)  $\nu$  maks : 3420 (OH), 3000-2600 (leveä, CO<sub>2</sub>H), 1765 ( $\beta$ -laktaami) ja 1575 cm<sup>-1</sup> (-CO<sub>2</sub>H), UV (H<sub>2</sub>O)  $\lambda$  maks : 306 ( $\epsilon$  = 5300) ja 258 nm ( $\epsilon$  = 3600).

### Esimerkki 2

2-(2-aminoetoksimetyyli)-penem-3-karboksyylihappo (merkaptidivälituotteen kautta)



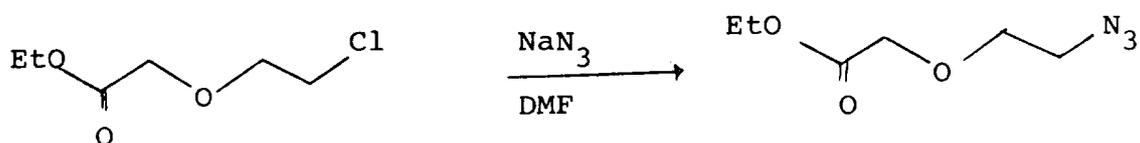
Etyyli-2-kloorietoksiasetatti



Seosta, jossa oli 24,5 g (0,200 moolia) etyyliklooriaseetaattia, 8,80 g (0,300 moolia) etyleenioksidia ja 0,40 g (1,9 mmoolia, kuivattu vakuumissa) tetraetyyliammoniumbromidia, kuumennettiin

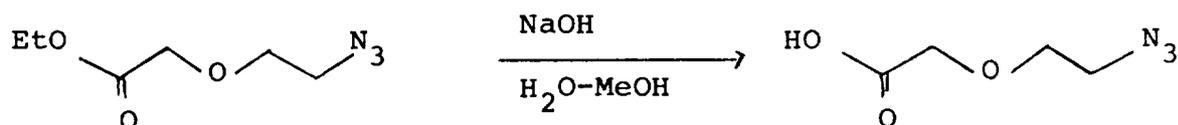
reaktoriastiassa 6 h  $150^{\circ}$ - $160^{\circ}$ :ssa. Jäätymisen jälkeen reaktioseos tislattiin vakuuissa ja saatiin 6,66 g (54,4 mmoolia, 27,2 %) etyyliklooriasetaattia, kp.  $22^{\circ}$ - $24^{\circ}$  (0,5 mm Hg) ja 8,39 (50,4 mmoolia, 25,2 %) etyyli-2-kloorietoksiasetaatia värittömänä öljynä, kp.  $49^{\circ}$ - $53^{\circ}$  (0,1 mm Hg),  $^1\text{HMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,28 (3H, t,  $J = 7$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ), 3,5-4,0 (4H, m,  $\text{A}_2\text{B}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Cl}$ ), 4,15 (2H, s,  $-\text{COCH}_2\text{O}-$ ), 4,25 ppm (2H, q,  $J = 7$  Hz,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) IR (puhdas)  $\nu_{\text{maks}}$ :  $1740\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}_\text{O}$ -esteri). Menetelmä: D Klamann et al., Justus Liebig Ann., 710, 59 (1967) (ilmoitettu: saanto 42 %, kp.  $55,5^{\circ}/0,35$  mm Hg).

Etyyli-2-atsidoetoksiasetaatia



Seosta, jossa oli 7,71 g (36,3 mmoolia) etyyli-2-kloorietoksiasetaatia ja 3,31 g (50,9 mmoolia) natriumatsidia 100 ml:ssa DMF:ää, kuumennettiin 3,5 h  $80^{\circ}$ - $90^{\circ}$ :ssa, jonka jälkeen TLC (heksaani-eetteri 1:1) osoitti reaktion päättyneen. Jäätynyt seos kaadettiin 1 litraan vettä ja uutettiin 3 x 250 ml:lla eetteriä. Uutteita pestiin kahdesti vedellä ja kerran ruokasuolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, haihdutettiin ja saatiin 7,16 g (41,4 mmoolia, 89,4 %) etyyli-2-atsidoetoksiasetaatia kellertävänä öljynä.  $^1\text{HMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30 (3H, t,  $J = 7$  Hz,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,3-4,0 (4H, m,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 4,13 (2H, s,  $-\text{COCH}_2\text{O}-$ ), 4,23 ppm (2H, q,  $J = 7$  Hz,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), IR (puhdas)  $\nu_{\text{maks}}$ :  $2100$  ( $\text{N}_3$ ) ja  $1750\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ -esteri). Tämä aine käytettiin lisäpuhdistamatta seuraavassa vaiheessa.

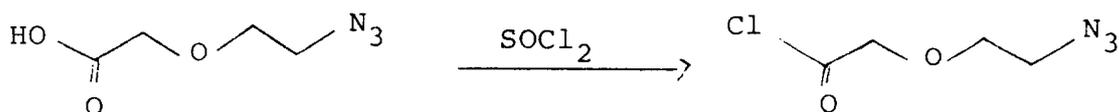
2-atsidoetoksietikkahappo



Liuokseen, jossa oli 6,56 g (37,9 mmoolia) etyyli-2-atsido-

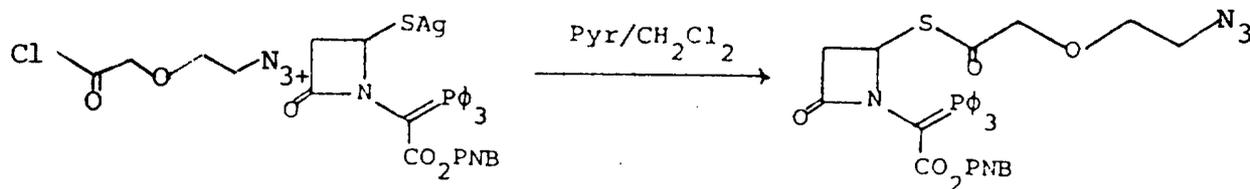
etoksiasetaattia 80 ml:ssa metanolia, lisättiin 80 ml 1-n natriumhydroksidivesiliuosta ja seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa yli yön (17 h). Liukenemattoman aineksen poistamisen jälkeen metanoli haihdutettiin vakuuissa ja jäännös kyllästettiin natriumkloridilla sekä pestiin 3 x 30 ml:lla eetteriä. Vesikerros hapotettiin 30 ml:lla 3-n HCl:ää ja uutettiin 4 x 40 ml:lla eetteriä. Eetteriuutteita pestiin ruokasuolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä, haihdutettiin ja saatiin 4,25 g (29,3 mmoolia, 77,3 %) 2-atsidoetoksietikkahappoa värittömänä öljynä.  $^1\text{HMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,3 -4,0 (4H, m,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 4,22 (2H, s,  $-\text{COCH}_2\text{O}-$ ), 9,52 ppm (1H, s,  $-\text{CO}_2\text{H}$ , vaihdettu  $\text{D}_2\text{O}$ :hon), IR (puhdas)  $\nu$  maks: 2600-3300 (leveä,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ) 2100 (atsidi) ja  $1740\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}-\text{CO}_2\text{H}$ ). Tämä aines käytettiin lisäpuhdistamatta seuraavassa vaiheessa.

2-atsidoetoksiasetyylikloridi



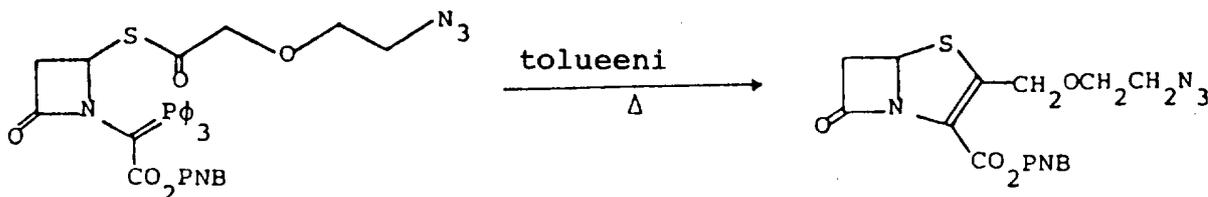
Liuosta, jossa oli 2,09 g (14,4 mmoolia) 2-atsidoetoksietikkahappoa 5 ml:ssa tionyylikloridia, sekoitettiin 4 h huoneenlämpötilassa. Tionyylikloridin ylimäärä poistettiin vesi-imupumpun vakuuissa ja 10 ml:aan bentseeniä (kuivattu molekyyliseulan päällä) liuotettu jäännös haihdutettiin vakuuissa. Näin saatu öljy kuivatettiin vakuuissa (vesi-imupumppu) NaOH:n päällä ja saatiin 2,23 g (13,6 mmoolia, 94,4 %) 2-atsidoetoksiasetyylikloridia värittömänä öljynä.  $^1\text{HMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,43 (2H, leveä, t,  $J = 5\text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ), 3,78 (2H, leveä, t,  $J = 5\text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}_3$ ) ja 4,50 ppm (2H, s,  $-\text{COCH}_2\text{O}-$ ), IR (puhdas)  $\nu$  maks: 2100 (atsidi) ja  $1800\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{COCl}$ ). Tämä aines käytettiin lisäpuhdistamatta seuraavassa vaiheessa.

4-(2'-atsidoetoksiasetyylitio)-1-(p-nitrobentsyyli-2"-tri-fenyylifosforanylideeni-2"-asetatti)-atsetidinoni



Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 7,96 g (12,0 mmoolia) hopea-1-(p-nitrobentsyyli)-2'-trifenyylifosforanylideeni-2'-asetatti)-2-atsetidinoni-4-tiolaattia 100 ml:ssa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta, jossa oli 1,94 ml (24,0 mmoolia) pyridiiniä, lisättiin  $0^\circ$ - $5^\circ$ :ssa ja typpisuojaassa liuos, jossa oli 2,23 g (13,6 mmoolia) 2-atsidoetoksiasetyylikloridia 20 ml:ssa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta ja seosta sekoitettiin 2 h huoneenlämpötilassa. Kun sakka oli poistettu suodattamalla suodos haihdutettiin, jäljelle jäänyt öljy puhdistettiin pylväskromatografioimalla (160 g  $\text{SiO}_2$ , eluentti  $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$  1:1) ja saatiin 4,216 g (6,17 mmoolia, 51,4 %) otsikkofosforaania kellertävänä vaahtona. Tämä käytettiin seuraavassa vaiheessa. Analyyttinen näyte saatiin kiteyttämällä  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -eetteristä (1:9), sp.  $128^\circ$ - $129^\circ$  (hajoaa), IR (nujoli)  $\nu$  maks: 2090 ( $-\text{N}_3$ ), 1755 ( $\beta$ -laktaami) ja  $1690\text{ cm}^{-1}$  (tioesteri). Analyysi  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_7\text{PS}$  Laskettu: C 59,74 H 4,42 N 10,26 S 4,69, saatu: C 59,33 H 4,49 N 9,69 S 5,19 TLC (EtOAc):  $R_f = 0,55$ .

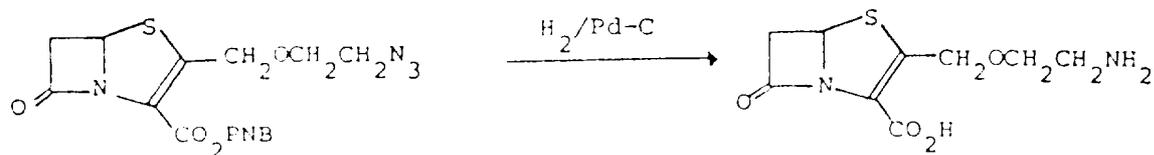
p-nitrobentsyyli-2-(2-atsidoetoksi)-metyylipenem-3-karbok-sylaatti



69845

Liuosta (sameata), jossa oli 4,13 g (6,04 mmoolia) yllä olevaa fosforaania 200 ml:ssa tolueenia, kuumennettiin pystyjäähdyttään 1,5 h typpisuojaissa. Kun liukenematon aines oli poistettu liuotin haihdutettiin vakuuissa, jäljelle jäänyt öljy puhdistettiin pylväskromatografioimalla (80 g SiO<sub>2</sub>, eluentti 5 % eetteriä bentseenissä) ja saatiin 2,44 g (6,02 mmoolia, 99,6 %) otsikkoyhdistettä kellertävänä öljynä. Tämä käytettiin seuraavassa vaiheessa. Kiteyttämällä CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-eetteristä (1:9) saatiin analyttinen näyte, sp. 88<sup>o</sup>-89,5<sup>o</sup>, <sup>1</sup>HMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,35 (2H, t, J = 5 Hz, -OCH<sub>2</sub>-), 3,47 (1H, dd, J<sub>gem</sub> = 16 Hz, J<sub>trans</sub> = 2 Hz, C<sub>6</sub>-H), 3,67 (2H, t, J = 5 Hz, -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 3,85 (1H, dd, J<sub>gem</sub> = 16 Hz, C<sub>6</sub>-H), 4,73 (2H, ABq, J = 16, 19, C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 5,30 (2H, ABq, J = 13,5, 9, -OCH<sub>2</sub>Ar), 5,63 (1H, dd, J<sub>trans</sub> = 2 Hz, J<sub>cis</sub> = 3,5 Hz, C<sub>5</sub>-H), 7,50-7,63-8,12-8,27 ppm (4H, A<sub>2</sub>'B<sub>2</sub>', aromaatti Hs), IR (nujoli) ν<sub>maks</sub>: 2100 (-N<sub>3</sub>), 1785 (β-laktaami) ja 1695 cm<sup>-1</sup> (esteri), UV (EtOH) λ<sub>maks</sub>: 263 mμ (ε = 12000), 320,5 mμ (ε = 9600), TLC (bentseeni-eetteri 1:1): R<sub>f</sub> = 0,60.

2-(2-aminoetoksi)-metyylipenem-3-karboksyylihappo

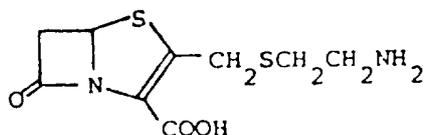


Liuos, jossa oli 1,62 g (4,00 mmoolia) yllä olevaa atsidosteriä 50 ml:ssa dimetoksietaania, sekoitettiin 50 ml:aan eetteriä, 50 ml:aan vettä ja 1,62 g:aan 10 %:sta palladium-hiiltä (Engelhard), ja hydrattiin 2,5 h huoneenlämpötilassa (H<sub>2</sub> : 3,85 kp/cm<sup>2</sup>). Kun katalyytti oli poistettu suodattamalla vesikerrosta

pestiin 2 x 50 ml:lla eetteriä ja sitten 1 x 50 ml:lla EtOAc:ta. Vesikerros lyofilisoitiin ja saatiin 817 mg (3,34 mmoolia, 83,6 %) otsikkoaminohappoa kellertävänä jauheena, UV (H<sub>2</sub>O) λ<sub>maks</sub>: 304 mμ (ε = 5000). Tämä aines puhdistettiin HPLC:n avulla (Waters, C<sub>18</sub> Micro Bondapak Reverse Phase 30 cm x 10 mm, eluentti 1 % CH<sub>3</sub>CN vedessä) ja saatiin 432 mg (1,77 mmoolia, 44,2 %) otsikkoaminohappoa valkoisena jauheena. <sup>1</sup>HMR (D<sub>2</sub>O) δ: 3,19-3,9 (4H, m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3,54 (1H, dd, J<sub>gem</sub> = 16,9 Hz, J<sub>trans</sub> = 1,9 Hz, C<sub>6</sub>-H), 3,88 (1H, dd, J<sub>gem</sub> = 16,8 Hz, J<sub>cis</sub> = 3,7 Hz, C<sub>6</sub>-H), 4,52-4,70-4,83-5,01 (2H, AB-tyyppi, C<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O-) ja 5,77 ppm (1H, dd, J<sub>cis</sub> = 3,6 Hz, J<sub>trans</sub> = 1,9, C<sub>5</sub>-H), IR (KBr-tabletti) ν<sub>maks</sub>: 1770 (β-laktaami) ja 1580 cm<sup>-1</sup> (-CO<sub>2</sub>H), UV (H<sub>2</sub>O) λ<sub>maks</sub>: 304 mμ (ε = 5400), 256 mμ (ε = 3100).

### Esimerkki 3

2-(2-aminoetyylitiometyyli)-penem-3-karboksyylihappo (merkaptidivälituotteen kautta)



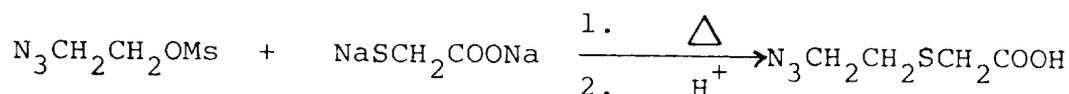
2-atsidoetyylimetaanisulfonaatti



Liuosta, jossa oli 7,5 g (60,0 mmoolia) bromietanolia ja 5,0 g (76,9 mmoolia) natriumatsidia 30 ml:ssa HMPT:tä, kuumennettiin 2,5 h 115<sup>o</sup>:ssa. Reaktioseos jäädytettiin 23<sup>o</sup>:een ja laimennettiin 100 ml:lla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta. Kiintoainne poistettiin suodattamalla, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> haihdutettiin kiertohaihduttimessa ja jäljelle jäi keltainen neste, joka jäädytettiin 0<sup>o</sup>:een ja käsiteltiin peräkkäin 5,57 ml:lla (72,0 mmoolia) mesyylikloridia ja 10,0 ml:lla (72,0 mmoolia) trietyyliamiinia. Reaktioseosta sekoitettiin 1 h 0<sup>o</sup>:ssa ja sitten 6 h 23<sup>o</sup>:ssa kaadettiin 300 ml:aan vettä. Vesiliuosta uutettiin 1 x 200 ml:lla, 4 x 100 ml:lla eetteriä, eetteriuutteet yhdistettiin, pestiin 1-n HCl-liuoksella, vedellä, kyllästetyllä

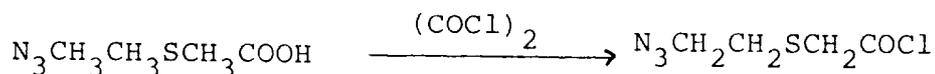
natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kiertohaihduttimessa oranssin väriiseksi nesteeksi, joka tislattiin korkeavakuuissa, kp.  $95^{\circ}$ - $100^{\circ}$ /0,3 torr, 5,8 g, 58,5 %, IR (puhdas)  $\nu_{\text{maks}}$ : 2005, (s,  $N_3$ ), 1345, (s,  $SO_2$ -O), 1175 (m,  $SO_2$ -O)  $cm^{-1}$ ,  $^1HMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3,03 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3,43-3,76 (m, 2H, H-2) ja 4,2-4,46 ppm (m, 2H, H-1).

2'-atsidoetyylitioglykolihiappo



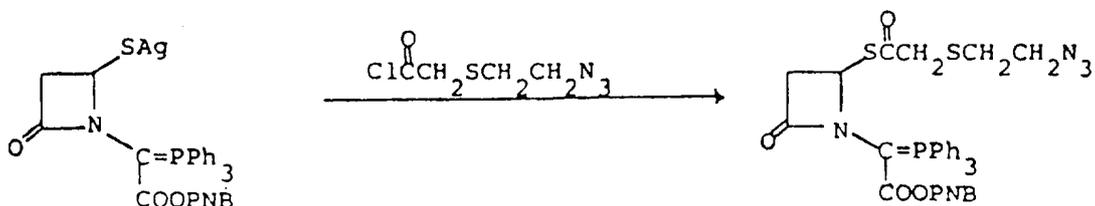
Käsiteltiin 3,14 g (34,1 mmoolia) tioglykolihiappoa 68 ml:lla (68,0 mmoolia) 1-n NaOH-liuosta, muodostunutta liuosta sekoitettiin 0,5 h  $23^{\circ}$ :ssa ja käsiteltiin liuoksella, jossa oli 5,3 g (32,1 mmoolia) 2'-atsidoetyylimetaanisulfonaattia 15 ml:ssa dime-toksietaania. Reaktioseosta sekoitettiin 22 h  $45^{\circ}$ :ssa, jäädytet-tiin  $23^{\circ}$ :een, pestiin 3 x 20 ml:lla  $CH_2Cl_2$ :ta, hapotettiin 6-n kloorivetyhapolla ja uutettiin 7 x 40 ml:lla  $CH_2Cl_2$ :ta.  $CH_2Cl_2$ -uut-teet yhdistettiin, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kiertohaihduttimessa öljyksi, joka tislattiin korkeavakuuissa, kp.  $117^{\circ}$ - $122^{\circ}$ /0,27 torr, 4,2 g, 81,2 %. IR (puhdas)  $\nu_{\text{maks}}$ : 2100 (s,  $N_3$ ), 1708 (s, C=O)  $cm^{-1}$ ,  $^1HMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,7-3,07 (m, 2H, H-1'), 3,35 (s, 2H, H-1), 3,30-3,73 (m, 2H, H-2') ja 11,81 ppm (s, 1H, COOH).

2'-atsidoetyylitioasetyylikloridi



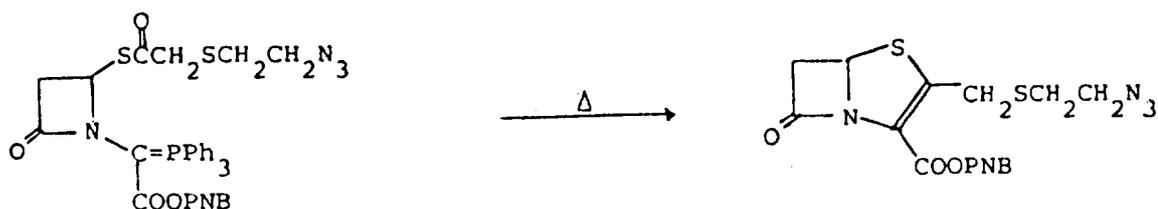
Liuokseen, jossa oli 3,33 g (20,7 mmoolia) 2-atsidoetyyli-tioglykolihiappoa 50 ml:ssa  $CH_2Cl_2$ :ta, lisättiin 3,9 ml oksalyyliklo-ridia ja 1 tippa DMF:ää. Reaktioseosta sekoitettiin 1,5 h  $23^{\circ}$ :ssa, liuotin poistettiin kiertohaihduttimessa ja saatiin keltainen neste. IR (puhdas)  $\nu_{\text{maks}}$ : 2100 (s,  $N_3$ ), 1785 (leveä, C=O).  $^1HMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,6-3,0 (m, 2H, H-1'), 3,37-3,73 (m, 2H, H-2') ja 3,82 ppm (s, 2H, H-1).

4-(2'-atsidoetyylitioasetyylitio)-1-(p-nitrobentsyyli-2"-trifenyylifosforanylideeni-2"-asetidini)



Liuosta, jossa oli 15,7 mmoolia hopea-1-(p-nitrobentsyyli-1'-trifenyylifosforanylideeni-1'-asetatti)-2-atsetidinoni-4-tio-laattia ja 1,6 ml (19,8 mmoolia) pyridiiniä 200 ml:ssa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta, käsiteltiin tiputtaen 0,25 h liuoksella, jossa oli 3,64 g (20,3 mmoolia) 2'-atsidoetyylitioasetyylikloridia 50 ml:ssa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta. Reaktioseosta sekoitettiin 1,5 h  $23^\circ$ :ssa, suodatettiin ja kiintoainesta pestiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla. Suodos ja pesunesteet yhdistettiin ja pestiin 0,1-n HCl-liuoksella, vedellä, kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kiertoahduttimessa oranssin väriseksi siirapiksi. Pylväskromatografioimalla (300 g silikageeliä G-60, eluentti EtOAc  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa, 0-40 %) epäpuhdasta yhdistettä saatiin liuottimen haihduttamisen jälkeen 7,7 g, 70 %. Analyytinen näyte saatiin kiteyttämällä uudelleen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -eetteri-petrolieetteristä, sp.  $150^\circ\text{P}$ - $151^\circ$ , hajoo. Analyysi  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2\text{P}$  Laskettu: C 58,36 H 4,32 N 10,01 S 9,17, saatu: C 58,64 H 4,36 N 10,03 S 9,25, IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$ : 2100 (s,  $\text{N}_3$ ), 1750 (s,  $\beta$ -laktaamin C=O), 1675 (s, C=O), 1655 (s, C=O), 1610 (s, aromaatteja) ja  $1440\text{ cm}^{-1}$  (s, P-Ph).

p-nitrobentsyyli-2-atsidoetyylitio-3-karboksy-  
laatti



Suspensiota, jossa oli 4,5 g (6,43 mmoolia) 4-(2'-atsidoetyylitioasetyyli)-1-(p-nitrobentsyyli-2"-trifenyylifosforanylideeniasetaatti)-2-atsetidinonia 375 ml:ssa tolueenia, sekoitettiin 2,25 h 110<sup>o</sup>:ssa typpisuojaissa. Reaktiosos jäähdytettiin 23<sup>o</sup>:een ja haihduttamalla liuotin kiertohaihduttimessa saatiin oranssin värinen siirappi. Epäpuhdas aines puhdistettiin silikageelipylvässä (90 g silikageeliä G-60, eluentti eetteri-petrolieetteri 1:1-3:2). Puhdas aines saatiin keltaisena siirappina, 2,2 g, 81 %. IR (puhdas)  $\nu_{\text{maks}}$ : 2100 (s, N<sub>3</sub>), 1785 (s, -laktaamin C=O), 1705 cm<sup>-1</sup> (s, PNB:n C=O), <sup>1</sup>HMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,53-2,90 (m, 2H, H-1"), 3,30-3,67 (m, 3H, HO2", H-6 trans), 3,98 (ABq, J<sub>a-b</sub> = 14,8 Hz, 2H, H-1'), 5,32 (ABq, J<sub>a-b</sub> = 13,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-PhNO<sub>2</sub>), 5,66 (dd, J<sub>H-5,H-6 cis</sub> = 3,6 Hz, J<sub>H-5,H-6 trans</sub> = 1,9 Hz, 1-H, H-5), 7,58 (d, J<sub>HO-Hm</sub> = 8,8 Hz, 2H, Ho, PNB) ja 8,19 ppm (d, J<sub>Hm-Ho</sub> = 8,8 Hz, 2H, Hm, PNB).

2-aminoetyylitiotemetyylipenem-3-karboksyylihappo

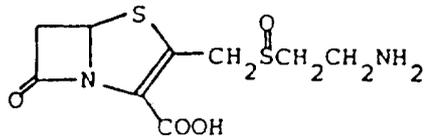


Liuokseen, jossa oli 45 mg (0,11 mmoolia) p-nitrobentsyyli-2-atsidoetyylitiotemetyylipenem-3-karboksyylaattia 5 ml:ssa dimetoksietaania, lisättiin 5 ml eetteriä, 5 ml vettä ja 45 mg (0,11 mmoolia) 10 %:sta palladium-hiiltä. Reaktioseos hydrattiin 23<sup>o</sup>:ssa vetyaineessa 3,15 kp/cm<sup>2</sup> 3,0 h ja suodatettiin Celite-kerroksen läpi. Kerrosta pestiin vedellä, suodos ja pesunesteet yhdistettiin ja laimennettiin eetterillä. Vesifaasi eristettiin, pestiin eetterillä ja lyofilisoitiin. Epäpuhdas tuote (20 mg) puhdistettiin HPLC:n avulla, 5 mg, 18 %. IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$ : 1765 (C=O, 1600 cm<sup>-1</sup> (leveä, COO<sup>-</sup>), <sup>1</sup>HMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 2,70-3,00 (m, 2H, H-1"), 3,15-3,45 (m, 2H, H-2"), 3,49 (dd, J<sub>gem</sub> = 16,8 Hz, J<sub>6,5 trans</sub> = 1,7 Hz, H-6 trans), 3,85 (dd, J<sub>gem</sub> = 16,8 Hz, J<sub>6-5 cis</sub> = 3,4 Hz, H-6 cis), 4,05 (ABq, J<sub>a-b</sub> = 14,6 Hz, 2H, H-1) ja 5,74 ppm (dd, J<sub>5-6 cis</sub> = 3,4 Hz,

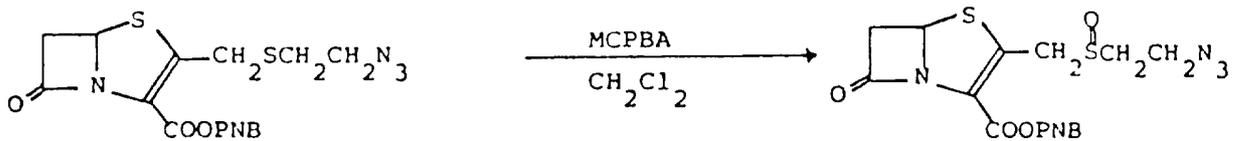
$J_{5-6 \text{ trans}} = 1,7 \text{ Hz}$ , 1H, H-5), UV  $\lambda_{\text{maks}}: 307$  ( $\epsilon = 4330$ ), 250 ( $\epsilon = 3282$ ).

Esimerkki 4

2-(2-aminoetyylisulfonyylimetyyli)-penem-3-karboksylihappo



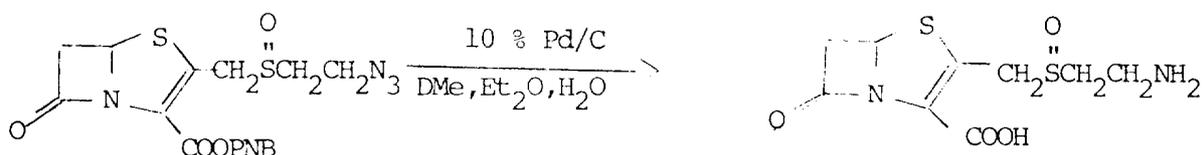
p-nitrobentsyyli-2-(2-atsidoetyylisulfonyylimetyyli)-penem-3-karboksyylaatti



Liuos, jossa oli 0,36 g (0,85 mmoolia) p-nitrobentsyyli-2-atsidoetyylitiometyylipenem-3-karboksyylaattia 30 ml:ssa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta, jäädytettiin typpisuojassa  $-20^\circ$ :een ja käsiteltiin tiputtaen 2 h liuoksella, jossa oli 0,147 g (0,85 mmoolia) m-klooriperbentsoehappoa 90 ml:ssa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta. Reaktioseosta sekoitettiin 0,5 h  $-20^\circ$ :ssa, lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä. Orgaaninen liuos kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin vakuu-  
missa oranssin väriseksi jäännökseksi, joka kromatografioitiin silikageelin läpi (9 g silikageeliä G-60, eluentti 25 % EtOAc  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa, jakeen tilavuus 7 ml). Haihduttamalla asianmukaisia jakeita saatiin 0,27 g valkoista kiintoainetta, sp.  $128^\circ$ - $131^\circ$ , 72,6 %. Kiteyttämällä uudelleen asetonii-eteri-petrolieetteristä saatiin analyyttinen näyte, sp.  $142^\circ$ , hajoaa. Analyysi  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$ .  
Laskettu: C 43,93 H 3,46 N 16,01 S 14,66, saatu: C 43,79 H 3,44 N 16,02 S 14,63, IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}: 2110$  ( $\text{N}_3$ ), 1785 ( $\beta$ -laktaamin C=O), 1690 (PNB-esterin C=O), 1600, 1560 (C=O), 1520,

1355  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ),  $\text{UV} \lambda_{\text{maks}}^{\text{CHCl}_3}$ : 265 ( $\epsilon = 12884$ ), 33 ( $\epsilon = 8764$ ),  
 $^1\text{HMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,95 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3^+$ ), 3,58 (dd,  $J_{\text{H-6-H-5 trans}} =$   
 2,0 Hz,  $J_{\text{gem}} = 16,6$  Hz, H-6 trans), 4,33 (ABq:n keskus,  $J_{\text{a,b}} =$   
 13,4 Hz, H-1'), 4,32 (ABq:n keskus,  $J_{\text{a,b}} = 13,2$  Hz, H-1') 5,33  
 (ABQ:n keskus,  $J_{\text{a,b}} = 13,7$  Hz, 2H, PNB-esterin  $\text{CH}_2$ ), 5,75 (dd,  
 $J_{\text{H-5-H-6 cis}} = 3,6$  Hz,  $J_{\text{H-5-H-6 trans}} = 2,1$  Hz, 1H, H-5), 7,60  
 (d,  $J_{\text{Ho-Hm}} = 8,8$  Hz, 2H, PNB-esterin Ho) ja 8,22 (d,  $J_{\text{Hm-Ho}} = 8,8$   
 Hz, 2H, PNB-esterin Hm).

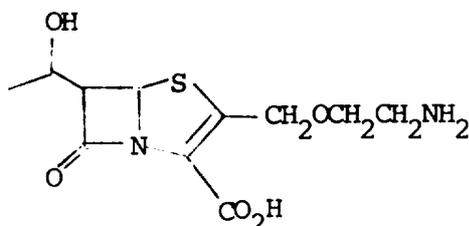
2-(2-aminoetyylisulfonyylimetyyli)-penem-3-karboksyli-  
happo



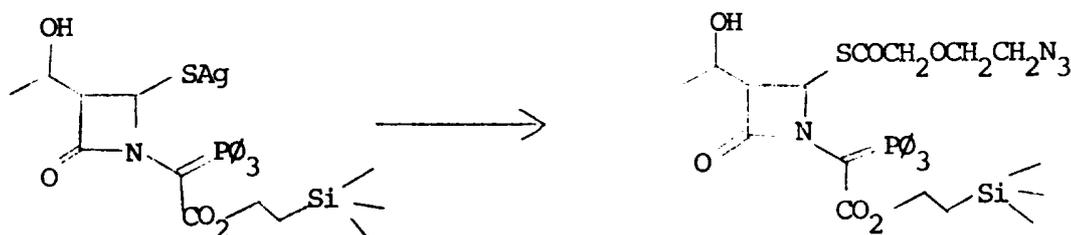
Liuokseen, jossa oli 57 mg (0,13 mmoolia) p-nitrobent-  
 syyli-2-(2-etyylisulfonyylimetyyli)-penem-3-karboksyylaattia  
 20 ml:ssa dimetoksietaania, lisättiin peräkkäin 10 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ :ta,  
 10 ml vettä ja 57 mg 10 %:sta palladium-hiiltä. Reaktioseos hyd-  
 rattiin 1,25 h paineessa  $3,85 \text{ kp/cm}^2$  ja suodatettiin Celite-  
 kerroksen läpi. Suodos laimennettiin  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla, orgaaninen faasi  
 eristettiin, vesiliuosta pestiin kahdesti  $\text{Et}_2\text{O}$ :lla ja lyofili-  
 soitiin. Epäpuhdas, oranssin värinen jauhe (30 mg) puhdistet-  
 tiin HPLC:n avulla. Lyofilisoimalla asianmukaiset jakeet saa-  
 tiin otsikkoyhdiste valkoisena jauheena, 10,4 mg 29 %,  $\text{UV} \lambda_{\text{maks}}^{\text{vesi}}$ :  
 313 ( $\epsilon = 4877$ ), IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$ : 1720 ( $\beta$ -laktaamin C=O) ja  
 1590 (karboksylaatti),  $^1\text{HMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 3,0-3,7 (5H, H-6 trans,  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 3,90 (dd,  $J_{\text{H-6-H-5 cis}} = 3,6$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 16,9$  Hz,  
 1H, H-6 cis), 5,45 (ABq:n keskus,  $J_{\text{a,b}} = 13,6$  Hz, H-1'), 4,50  
 (ABq:n keskus,  $J_{\text{a,b}} = 13,6$  Hz, H-1') ja 5,8 (m, 1H, H-5).

Esimerkki 5

(1'R,5R,6S ja 1'S,5S,6R)-6-(1'-hydroksietyyli)-2-(2-amino-  
etoksimetyyli)-penem-3-karboxyylihappo



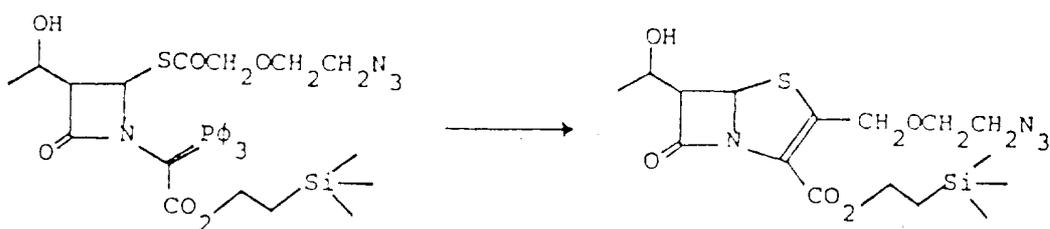
(1'R,3S,4R ja 1'S,3R,4S)-4-(2-atsidoetoksiasetyylitio)-3-  
1'-hydroksietyyli)-1-(β-trimetyylisilyylietyyli-2"-trifenyyli-  
fosforanylideeni-2"-asettaatti)-2-atsetidinoni



Lisättiin 1,54 ml (11,8 mmoolia) trimetyylisilyyliklori-  
dia sekoitettuun suspensioon, jossa oli 2,48 g (3,34 mmoolia) ho-  
pea-3-(1'-hydroksietyyli)-1-(β-trimetyylisilyylietyyli-2"-trife-  
nyylifosforanylideeni-2"-asettaatti)-2-atsetidinoni-tiolaattia,  
136 mg (2,0 mmoolia) imidatsolia ja 1,64 ml (11,8 mmoolia) tri-  
etyyliamiinia 60 ml:ssa THF:ää 0<sup>o</sup>:ssa. Seosta sekoitettiin 18 h  
23<sup>o</sup>:ssa. Lisättiin 60 ml metyleenikloridia, seosta jäädytettiin  
-15<sup>o</sup>:een, lisättiin 1,32 ml (16,4 mmoolia) pyridiiniä ja 1,43 g  
(8,70 mmoolia) β-atsidoetoksikloridia ja seosta sekoitettiin  
0,5 h -15<sup>o</sup>C:ssa. Lisättiin 60 ml eetteriä, 60 ml etyyliasettaattia

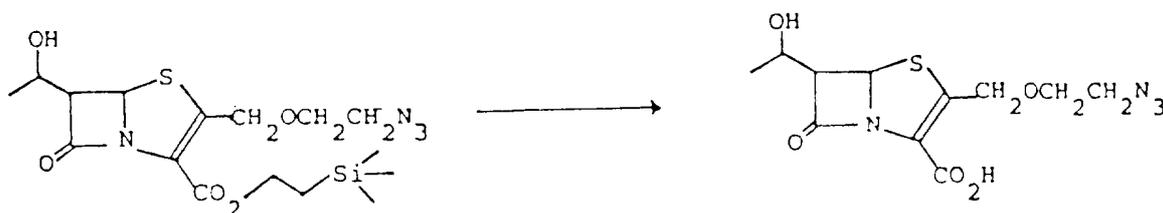
ja 20 ml 1-m kloorivetyhappoa. Sakka poistettiin suodattamalla ja orgaanista faasia pestiin 100 ml:lla 0,1-m kloorivetyhappoa, 100 ml:lla 1 %:sta natriumbikarbonaattiliuosta ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Haihduttamalla kuivattu liuos saatiin epäpuhdas otsikkotuote öljynä, saanto 85 %.  $IR \nu_{\text{maks}}$ : 1755 ja 1695  $\text{cm}^{-1}$ .

(1'R,5R,6S ja 1'S,5S,6R)- $\beta$ -trimetyylisilylietyyli-2- $\beta$ -atsidoetoksimetyyli-6-(1'-hydroksietyyli)-penem-3-karboksylaatti



Liuosta, jossa oli 1,3 g ylläolevaa fosforaania 200 ml:ssa toluenia, kuumennettiin pystyjäähdyttären 3 h. Haihduttamalla liuotin kiertohaihduttimessa saatiin epäpuhdas otsikkotuote. Kromatografioimalla 40 g:lla silikageeliä eluoiden kasvavilla määrillä eetteriä heksaanissa saatiin kiteinen otsikkoyhdiste, saanto 65 %.  $IR \nu_{\text{maks}}$ : 1760 ja 1700  $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{HMR}$  osoitti tuotteen kontaminoituneen toisella isomeerillä.

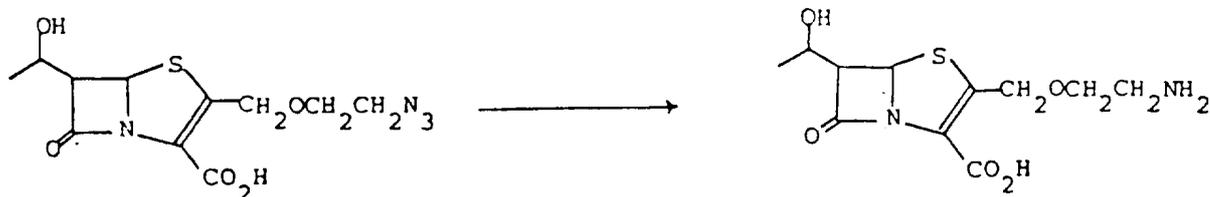
(1'R,5R,6S ja 1'S,5S,6R)-2- $\beta$ -atsidoetoksimetyyli-6-(1'-hydroksietyyli)-penem-3-karboksyylihappo



Liuos, jossa oli 3 ml (1,5 mmoolia) vedetöntä tetrabutyyliammoniumfluoridia THF:ssä, lisättiin liuokseen, jossa oli 155 mg (0,37 mmoolia) yllä olevaa esterä 2 ml:ssa THF:ää 0<sup>o</sup>:ssa. Viiden minuutin kuluttua 0<sup>o</sup>:ssa lisättiin 10 ml vettä ja 10 ml etyyliaseptaattia, seos hapotettiin pH-arvoon 3 1-m kloorivetyhapolla ja faasit erotettiin. Orgaanista faasia uutettiin 0,05-m natriumbikar-

bonaattiliuoksella, vesiuutteet hapotettiin pH-arvoon 3 kloorive-  
tyhapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaanisia uutteita  
pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin, haih-  
dutettiin kiertohaihduuttimessa, jäännöstä hierrettiin eetterissä  
ja saatiin 27 mg epäpuhdasta otsikkoyhdistettä kiintoaineena,  
saanto 28 %. IR  $\nu_{\text{maks}}$ : 3500, 1785, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ,  $^1\text{HMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  
1,30 (3H, d,  $J = 6,5$ ,  $\text{CH}_3\text{-1}'$ ), 2,22 (1H, OH), 3,1-3,9 (5H, m,  $\text{CH}_2$   
ja H-6), 3,9-4,4 (1H, m, H-1'), 5,60 (1H, d,  $J = 1$ , H-5).

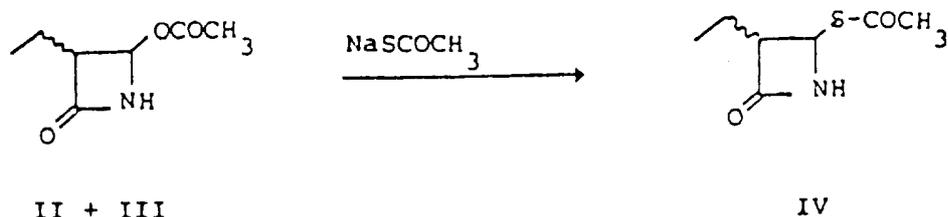
(1'R,5R,6S ja 1'S,5S,6R)-6-(1'-hydroksietyyli)-2-(2-amino-  
etoksimetyyli)-penem-3-karboksyylihappo



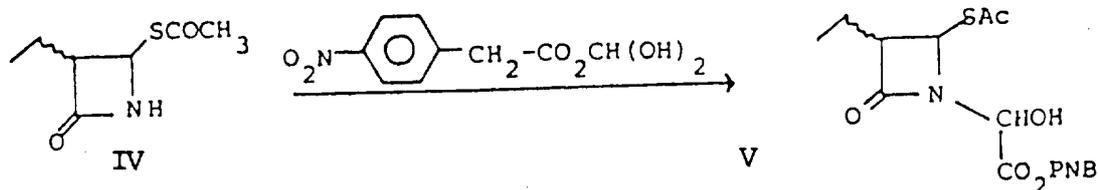
Liuos, jossa oli 150 mg yllä olevaa atsidoyhdistettä 15  
ml:ssa THF:ää, 15 ml:ssa eetteriä ja 15 ml:ssa vettä, hydrattiin  
Parr-ravistimessa 150 mg:n kera 10 %:sta palladium-hiiltä vedyn  
alkupaineessa 4,2  $\text{kp/cm}^2$ . Kolmen tunnin kuluttua katalyytti pois-  
tettiin suodattamalla Celiten läpi, vesifaasia pestiin etyyliase-  
taatilla, lyofilisoitiin ja saatiin epäpuhdas otsikkoyhdiste.  
Puhdistamalla HPLC:n avulla (Waters,  $\text{C}_{18}$  Micro Bondapack Reverse  
Phase) saatiin 46,7 mg puhdasta otsikkoyhdistettä, joka oli sama  
kuin aikaisemmin valmistettu näyte, joka valmistettiin hydraamalla/  
hydrogenolysoimalla vastaavaa atsidop-nitrobentsyylijohdannaista.



69845



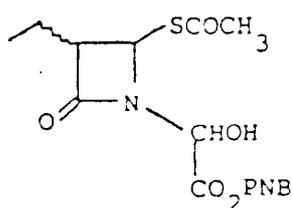
Natriumtioasetaatti valmistettiin lisäämällä 0,8 ml (850 mg, 11,2 mmoolia) typpisuojassa 11,2 ml:aan jäädytettyä (jäähaude) 1-n natriumhydroksidiliuosta. Tämä lisättiin typpisuojassa jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 1,57 g (10 mmoolia) yhdistettä II ja III 5 ml:ssa vettä. Seosta sekoitettiin 1 h huoneenlämpötilassa. Koska erottui öljy, lisättiin 9 ml asetonia ja sekoitusta jatkettiin 1,5 h. Seos haihdutettiin vakuumissa asetonin poistamiseksi ja sitten uutettiin metyleenikloridilla. Uute kuivattiin, haihdutettiin vakuumissa ja saatiin 1,65 g (95 %) epäpuhdasta seosta, jossa oli 85 % trans-IV:ää ja 15 % cis-IV:ää, kp. 105-110<sup>o</sup> (0,02 mm Hg), 7,1 (1H, NH), 5,53 (0,23H, d, J = 4,5, cis-H-4), 5,12 (0,8H, d, J = 2,4, trans-H-4), 3,34 (1H, kaksi t, J = 7), 2,48 (3H), 1,9 (1H, kaksi q, J = 7), 1,15 (3H, kaksi, t, J = 7)  $\nu_{C=O}$  : 1700, 1765 cm<sup>-1</sup>, Analyysi C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N, laskettu: C 48,53 H 6,40 N 8,07, saatu: C 48,18 H 6,47 N 7,77.



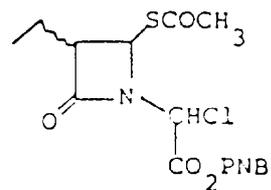
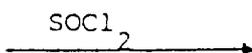
Seosta, jossa oli 1,25 g (7,2 mmoolia) yhdistettä IV ja 1,6 g (7,5 mmoolia) p-nitrobentsyyiliglyoksyalaattia 80 ml:ssa benseeniä, kuumennettiin pystyjäädyttään 20 h Dean-Stark-vedenerottimen alla, sitten haihdutettiin vakuumissa ja saatiin 3,01 g epäpuhdasta tuotetta. Tämä eristettiin suodattamalla pienen silikageelimäärän läpi ja saatiin 2,8 g (kvantitatiivinen saanto) vaaleankeltais-

69845

ta öljyä V, joka sisälsi hiukan liuotinta,  $\delta$  7,9 (4H, m), 5,3 (4H, m), 4,8 (1H, OH), 3,2 (1H, m), 3,37 ja 3,33 (3H, kaksi s), 1,8 (2H, m), 1,05 (3H, m),  $\nu_{C=O}$  : 1765, 1700  $\text{cm}^{-1}$ . Tämä tuote käytettiin lisäpuhdistamatta seuraavassa vaiheessa.

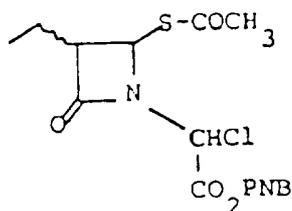


V

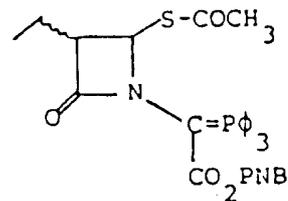
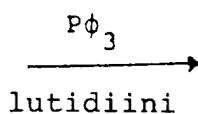


VI

Jäähdytettyyn (jäähaude) ja sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2,1 g (5,5 mmoolia) yhdistettä V 10 ml:ssa kuivaa bentseeniä, lisättiin 3 ml tionyylikloridia, seos pidettiin 2 h 5<sup>o</sup>:ssa ja haihdutettiin vakuuissa huoneenlämpötilassa. Tionyylikloridin ylimäärä poistettiin lisäämällä ja haihduttamalla bentseeniä useita kertoja, tuote puhdistettiin suodattamalla bentseeniliuos pienen silikageelimäärän läpi ja saatiin vakuuissa haihduttamisen jälkeen 1,7 g (77 %), epäpuhdasta, vaaleankeltaista öljyä VI,  $\delta$  7,9 (4H, m), 6,0 (1H, s), 5,3 (3H, m), 3,3 (1H, m), 2,7 ja 2,3 (3H, kaksi s), 1,75 (3H, m), 1,0 (3H, m),  $\nu_{C=O}$  : 1700, 1775  $\text{cm}^{-1}$ . Tuote käytettiin lisäpuhdistamatta seuraavassa vaiheessa.

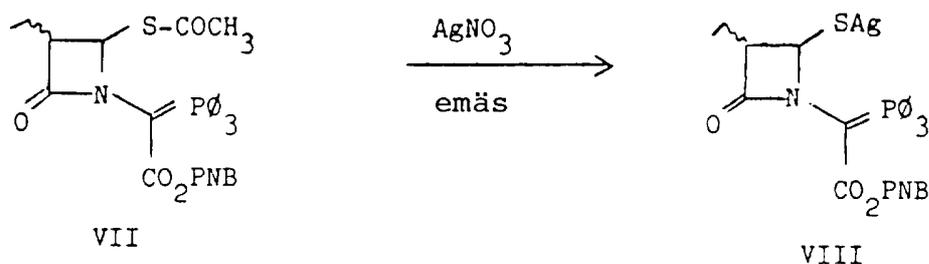


VI

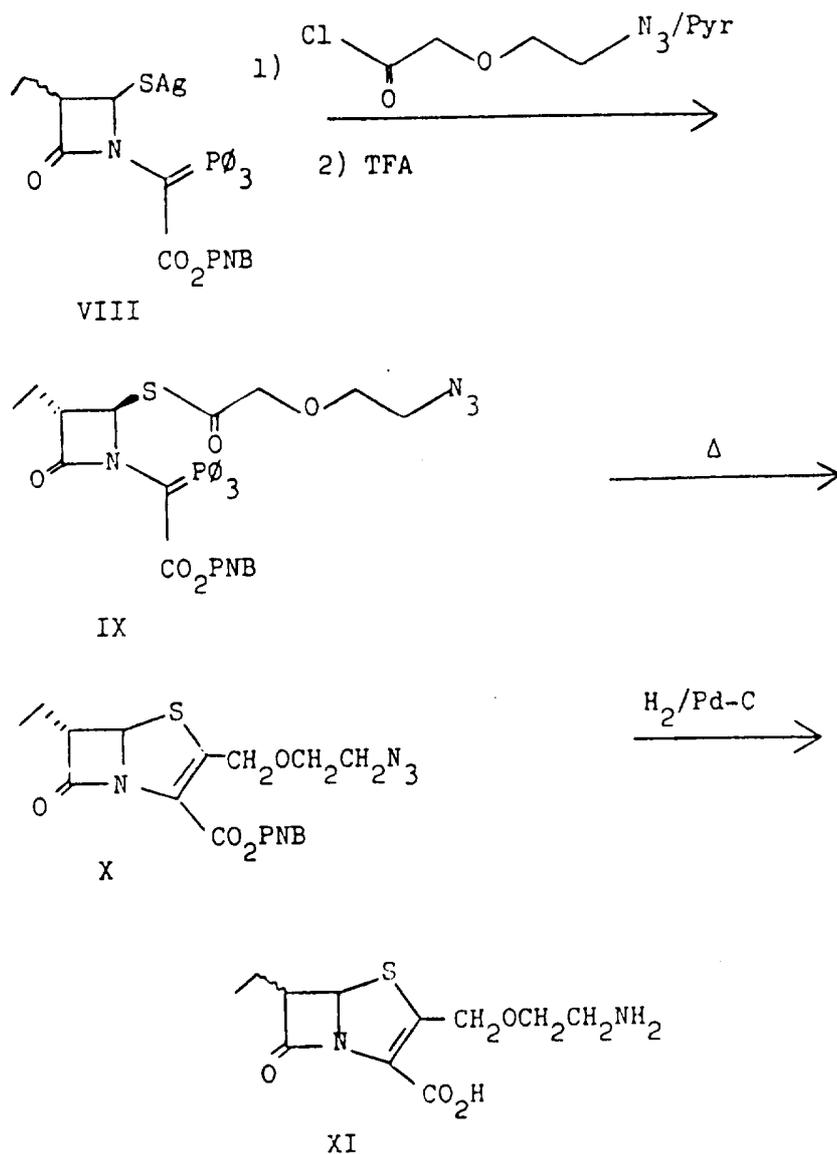


VII

Seosta, jossa oli 1,7 g (4,2 mmoolia) yhdistettä VI, 1,57 g (6,0 mmoolia) trifenyylifosfiinia ja 5,35 mg (5 mmoolia) 2,6-lutiidiinia 20 ml:ssa kuivaa dioksaania, kuumennettiin 19 h 55<sup>o</sup>:ssa ja haihdutettiin vakuumissa. Tummanpunainen jäännös kromatografioitiin 35 g:lla silikageeliä pylväässä. Eluoimalla bentseeni-eetterillä saatiin 2,3 g (87 %) epäpuhdasta VII:ää vaaleanpunaisena öljynä, joka käytettiin lisäpuhdistamatta seuraavassa vaiheessa.

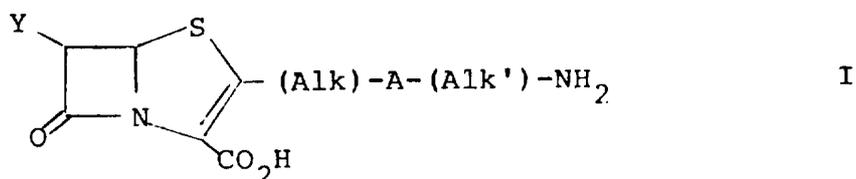


Merkaptidi VIII valmistettiin VII:sta esimerkin III yleismenetelmän mukaan.

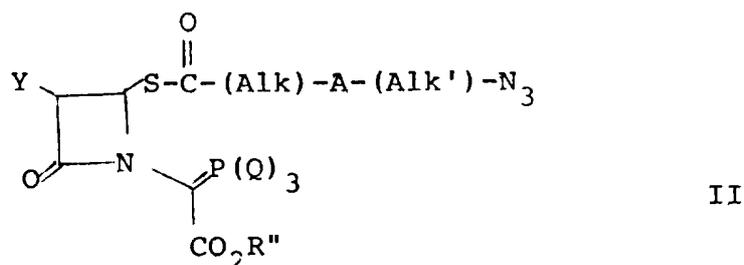


Merkaptidin VIII ja 2-atsidoetoksisetyylikloridin reaktiossa esimerkin 1 menetelmän mukaan saadaan välituote IX, joka voidaan syklistoida ja pelkistää kuten esimerkissä 1 ja saadaan otsikkotuote.

1. Menetelmä bakteerinvastaisten kaavan I mukaisten penemjohdannaisien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa Alk on  $C_{1-2}$ -alkyleeni, A on O, S tai SO, Alk' on  $C_{2-4}$ -alkyleeni ja Y on vety tai alempi alkyyli, joka voi olla substituoitu hydroksilla, t u n n e t t u siitä, että yhdiste jonka kaava on

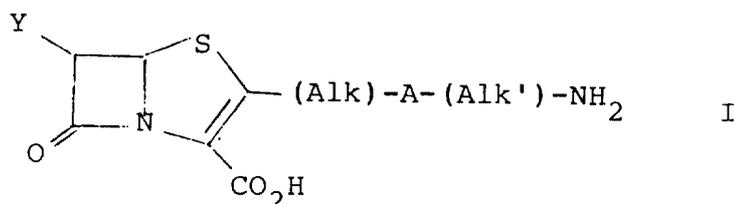


jossa Y, Alk, A ja Alk' tarkoittavat samaa kuin edellä, R'' on helposti lohkaistavissa oleva esterin muodostava ryhmä ja Q on fenyyli tai alempi alkyyli, syklisoidaan inertissä orgaanisessa liuottimessa lämpötilassa, joka on hieman huoneenlämpötilan yläpuolella olevan lämpötilan ja liuottimen refluksointilämpötilan välillä, minkä jälkeen saatu yhdiste hydrogenoidaan, ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

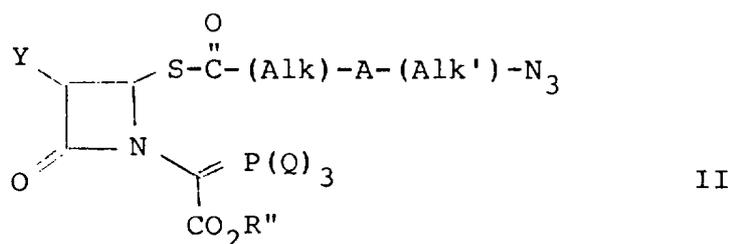
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 6-(1'-hydroksietyyli)-2-(2-aminoetoksimetyyli)-penem-3-karboksyylihapon valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan II mukaista yhdistettä, jossa Y on  $CH_3CH(OH)$ , Alk on  $CH_2$ , A on O, Alk' on  $CH_2CH_2$ , R'' on p-nitrobentsyyli ja Q on fenyyli.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av antibakteriella penem-derivat med formeln I och farmaceutiskt godtagbara salter därav,



i vilken formel Alk är C<sub>1-2</sub>-alkylen, A är O, S eller SO, Alk' är C<sub>2-4</sub>-alkylen och Y är väte eller lägre alkyl, som kan vara substituerad med hydroxi, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



där Y, Alk, A och Alk' betecknar samma som ovan, R'' är en lätt spjälkbar esterbildande grupp och Q är fenyl eller lägre alkyl, cykliseras i ett inert organiskt lösningsmedel vid en temperatur, som är mellan en temperatur något över rumstemperaturen och lösningsmedlets refluxtemperatur, varefter den erhållna föreningen hydrogeneras, och, om så önskas, omvandlas den erhållna föreningen med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 6-(1'-hydroxietyl)-2-(2-aminoetoximetyl)-penem-3-karboxylsyra, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som utgångsämne använder en förening med formeln II, där Y är CH<sub>3</sub>CH(OH), Alk är CH<sub>2</sub>, A är O, Alk' är CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, R'' är p-nitrobensyl och Q är fenyl.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 819 655 (C 07 D 499/00). EP 0 003 415 (C 07 D 499/00), 0 003 892 (C 07 D 499/00).

Patentijulkaisuja:-Patentskrifter: Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 2 013 674 (C 07 D 499/00). USA(US) 4 168 314 (C 07 D 277/08).