

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 802446 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **802446**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.08.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.08.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

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

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

10.08.1979 GB 7927901 17.04.1980 GB 8012724

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Beecham Group Limited, Beecham House 4, Burton Road, London S.W.9, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Corbett, David Francis, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

-Laktaamien valmistus ja käyttö.

Framställning av - laktamer och deras användning.

BEECHAM GROUP LIMITED, Beecham House, Great West Road, Brentford,
Middlesex, Yhdistynyt kuningaskunta

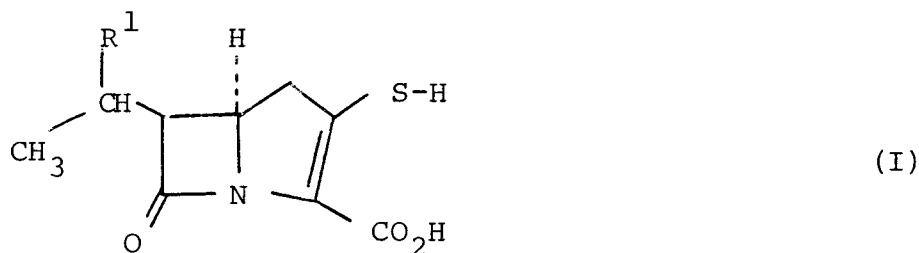
β -Laktaamiantibiootit ja menetelmä niiden valmistamiseksi
ja niiden käyttö - β -Laktamantibioter och förfarande för
deras framställning samt användning av dessa

Tämä keksintö kohdistuu uusiin antibakteerisiin karbapeneemi-
johdannaisiin, menetelmään näiden valmistamiseksi sekä näitä
aineita sisältäviin valmisteisiin.

EP-patenttihakemus 0001628 kohdistuu synteettisiin antibaktee-
risiin aineisiin, jotka sisältävät 7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]-
hept-2-eeni rengassysteemin. Kuitenkin kaikki mainitussa hake-
muksessa mainitut yhdisteet ovat raseemisia C-5 atomin suhteen
ja näitä yhdisteitä voidaan valmistaa vain hyvin pitkän syntee-
sin avulla.

Nyt on keksitty uusi menetelmä uusien antibakteeristen aineiden
valmistamiseksi tiolivilituotteen kautta. Näitä uusia anti-
bakteerisia aineita voidaan valmistaa suhteellisen lyhyen reaktio-
sarjan kautta luonnollisista aineista ja tuotteet saadaan
haluttuna C-5 atomin yhtenä optisena isomeerina.

Keksinnön avulla saadaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä:



sekä näiden estereitä ja suoloja, jossa kaavassa R^1 on vetyatomi tai hydroksiryhmä, OSO_3H -ryhmä tai tämän suola tai C_1 - C_4 -alkyyliesteri, OR^2 -, SR^3 -, $OCOR^2$ -, OCO_2R^3 - tai $CONHR^3$ -ryhmä, jossa R^2 on C_1 - C_6 -alkyyli- tai mahdollisesti substituoitu bentsyyli-ryhmä ja R^3 on C_1 - C_6 -alkyyli- tai mahdollisesti substituoitu bentsyyli- tai mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä; sillä edellytyksellä, että kun R^1 on OSO_3H -ryhmä tai sen suola tai C_1 - C_4 -alkyyliesteri C-6 ja C-5 vetyatomit ovat cis-konfiguraatiossa.

Erityisen mielenkiintoisia ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jossa R^1 on vetyatomi tai jokin ryhmistä OH, OSO_3H tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai metyyli- tai etyyliesteri, tai R^1 on ryhmä OR^2 , SR^3 , $OCOR^2$, OCO_2R^3 tai $CONHR^3$, jossa R^2 on C_1 - C_4 -alkyyli- tai bentsyyli-ryhmä ja R^3 on C_1 - C_4 -alkyyli- tai bentsyyli-, fenyyli- tai p-nitrobentsyyli-ryhmä.

Tässä käytettynä "mahdollisesti substituoitu bentsyyli" tarkoittaa, että bentsyyli-ryhmän fenyylirengas voi olla substituoitu vetyatomilla, C_1 - C_3 -alkoksiryhmällä, fluori-, bromi- tai klooriatomilla tai nitroryhmällä. Tässä käytetty "mahdollisesti substituoitu fenyyli" tarkoittaa, että fenyyli-ryhmä voi olla substituoitu vetyatomilla, C_1 - C_3 -alkyyli-ryhmällä, C_1 - C_3 -alkoksiryhmällä, fluori-, bromi-, klooriatomilla tai nitroryhmällä.

R^1 on sopivasti vetyatomi, hydroksi- tai OSO_3H -ryhmä tai tämän suola tai metyyli- tai etyyliesteri, metyyli-, etyyli-, fenyyli-, bentsyyli-, p-nitrobentsyyli-, asetoksi, propionoksi, bentsyylioksi ja fenyyliasetyylioksi.

Edullisesti R^1 on vetyatomi, hydroksi, asetoksi ja OSO_3H -ryhmä tai tämän suola tai metyyli- tai etyyliesteri.

Vaikkakin kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä sekä näiden suoloilla ja estereillä on antibakteerista aktiivisuutta, käytetään näitä

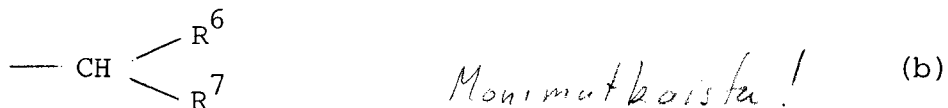
etupäässä lähtöaineina seuraavassa esitettävissä menetelmissä.

Mainituissa menetelmissä voidaan käyttää välituotteena sopivasti kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa ryhmän R^1 sulfaattiossa on kvaternäärisen ammoniumsuolan muodossa esimerkiksi bentsyylidimetyyli-n-heksadekyyliammoniumsuolana, tai metyyli- tai etyyli-sulfaattiesterinä.

sellainen
Välituotteeksi sopii kaavan (I) mukainen yhdiste, *jonka C-2-karboksyyliryhmä on sopivasti poistettava esterimuotoon* joka on lohkaistavan esterin muodossa C-2-karboksyylin kohdalla. Sopivia lohkaistavia estereitä ovat kemiallisesti lohkaistavat kuten ~~hydro-~~
hydrolyysillä tai hydrolyysillä lohkaistavat esterit tai biologisin menetelmin lohkaistavat esterit.

Karboksyylihappo esteröidään sopivasti seuraavilla ryhmillä

(a), (b), (c) tai (d):



Monimutkaisia!



jossa R^4 on vetyatomi, tai korkeintaan 3 hiiliatomia sisältävä alkyyl-, alkenyyli- tai alkynyyli-ryhmä; R^5 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä; R^6 on fenyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu kloori- tai bromiatomilla tai nitro-, metyyli- tai metoksiryhmällä; R^7 on vetyatomi tai fenyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä, joka on substituoitu fluori-, kloori- tai bromiatomilla tai nitro-, metyyli- tai metoksiryhmällä; R^8 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä; R^9 on C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmä, fenyyli-ryhmä tai C_1 - C_4 -alkoksiryhmä tai R^8 ja R^9 muodostavat yhdessä ftalidyyl-, dimetyyli-ftalidyyl- tai dimetoksiftalidyyliryhmän; ja R^{10} on C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmä, fenyyli-, kloorifenyyli tai nitrofenyyli-ryhmä;

tai CHR^4R^5 on fenasyyli- tai bromifenasyyliryhmä.

R^4 on edullisesti vetyatomi tai metyyli-, etyyli-, vinyyli- tai etenyyli-ryhmä. R^5 on edullisesti vetyatomi. R^6 on edullisesti fenyyli-, p-bromifenyyli-, p-metoksifenyyli- tai p-nitrofenyyli-ryhmä. R^7 on edullisesti vetyatomi. R^9 on edullisesti metyyli-, t-butyli- tai etoksiryhmä tai on liittynyt R^8 -ryhmään. R^{10} on edullisesti metyyli-ryhmä.

Kaavan (a) mukaisia edullisia ryhmiä ovat metyyli- ja etyyli-ryhmät.

Kaavan (b) mukaisia edullisia ryhmiä ovat bentsyyli- ja p-nitrobentsyyli-ryhmät.

Kaavan (c) mukaisia edullisia ryhmiä ovat asetoksimetyyli-, pivaloyyloksimetyyli-, α -etoksikarbonyyloksimetyyli- ja ftalidyyliryhmät.

Kaavan (d) mukainen edullinen ryhmä on metoksimetyyli-ryhmä.

Erityisen edullisia *esterisuoloja* esteröintiryhmiä ovat p-nitrobentsyyli- ja ftalidyyliryhmät.

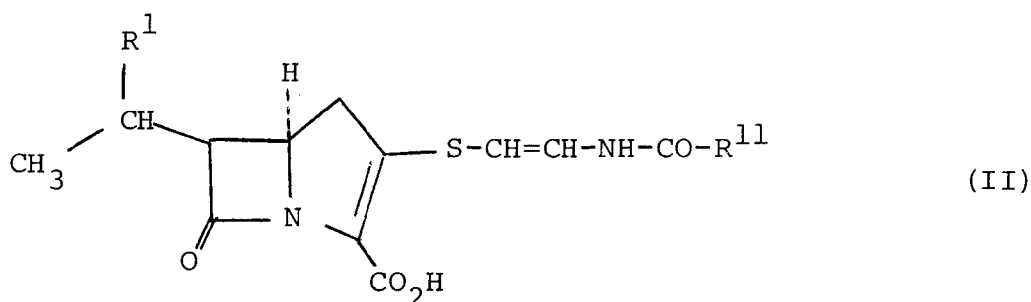
Kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen suolaa tai esteriä käytettäessä antibakteerisena aineena, yhdiste on edullisesti in vivo hydrolysoituvan esterin tai farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodossa. Sopivia in vivo hydrolysoituvia estereitä ovat mainitut kaavan (c) mukaiset esterit. Sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat alkali- ja maa-alkalimetallien suolat ja näistä ovat natrium- ja kaliumsuolat edullisia. Nämä farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan muodostaa C-2-karboksyyliin, ja/tai C-8-sulfaattiosaan, jos tällainen on olemassa. Siten kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on OSO_3H -ryhmä tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola voivat olla di-suolan muodossa kuten di-natrium- tai di-kaliumsuola, tai voivat olla in vivo hydrolysoituvan esterin monosuolan muodossa, tai voivat olla hapon monosuolan muodossa tai di-hapon muodossa.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä voi olla cis- tai transgeometria β -laktaamin kohdalla, siis niillä voi olla (5R, 6R)- tai (5R, 6S)-konfiguraatio. Vaihtoehtoisesti kaavan (I) mukainen yhdiste voi esiintyä cis/trans-isomeerien seoksena.

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä voi olla C-8-atomin kohdalla R tai S stereoisomeria (paitsi kun R^1 on vety) tai yhdiste voi olla näiden seos.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on OSO_3H tai tämän suola tai $\text{C}_1\text{-C}_4$ -esteri ovat 8S-konfiguraatiossa koska tämän saamiseksi tarvittavat välituotteet ovat helposti saatavilla.

Menetelmä - Keksintö koskee myös menetelmää kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan tai esterin valmistamiseksi, jossa menetelmässä annetaan kaavan (II) mukaisen yhdisteen lohkaistavan esterin:



jossa kaavassa R^1 tarkoittaa samaa kuin kaavan (I) yhteydessä määriteltiin ja R^{11} on metyyli- tai etyyli-ryhmä; reagoida hypohalogeenihappoa luovuttavan yhdisteen kanssa, ja mahdollisesti tämän jälkeen:

- i) muutetaan lohkaistava esteri vapaaksi hapoksi tai suolaksi,
 - (ii) muutetaan lohkaistava esteri toiseksi lohkaistavaksi esteriksi,
- sillä edellytyksellä, että kun R^{11} on etyyli-ryhmä R^1 on OSO_3H -ryhmä tai sen suola tai $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyliesteri.

↓ R^{11} on edullisesti metyyli-ryhmä koska tällaiset välituotteet ovat helposti saatavilla.

Reaktio suoritetaan sopivasti kohtuullisessa lämpötilassa, kuten $-15 - +25^\circ\text{C}$ ja edullisesti ympäristön lämpötilassa. Tässä reak-

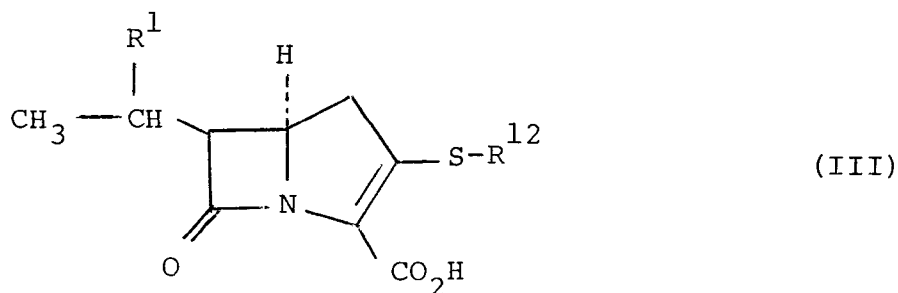
tiossa sopivat liuottimet ovat inerttejä orgaanisia liuottimia mahdollisesti höyryn läsnäollessa, esim. aseton- tai dioksaani-höyryn.

Menetelmässä käytetään edullisesti estereitä, jotka mainittiin kaavan (I) mukaisten yhdisteiden edullisiksi estereiksi.

Hypohalogeeni happo on sopivasti hypobromihappo tai hypokloori-happo, näistä on hypobromihappo edullinen. Hypohalogeeni-hapon lähteenä ovat N-bromiasetamidi, N-klooriasetamidi ja N-bromipropionamidi sopivia.

Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa EP-patentti-hakemuksissa 0005348, 0005349, 0007152 ja 0008497 esitettyjen menetelmien mukaan, sekä BE-patentissa 864 570 ja GB-patentissa 1 489 235 esitettyjen menetelmien mukaan.

2 | Keksintö koskee vielä uusia kaavan (I) mukaisista yhdisteistä valmistettavia yhdisteitä. Täten saadaan myös esillä olevan keksinnön mukaan kaavan (III) mukaisia yhdisteitä sekä näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja in vivo hydrolysoituvia estereitä:



jossa kaavassa R^1 merkitsee samaa kuin kaavan (I) yhteydessä on esitetty paitsi, että mahdollinen sulfaattisuola on farmaseuttisesti hyväksyttävissä, R^{12} on C_1 - C_6 -alkyyli-ryhmä, C_2 - C_6 -alkenyyliryhmä, C_3 - C_6 -alkynyyliryhmä, jossa kolmoissidos ei esiinny rikkiatomin vieressä olevan hiiliatomin kohdalla, aralkyyli-ryhmä, C_1 - C_6 -alkanoyyli-, aralkanoyyli-, aryylioksi-alkanoyyli- tai aryylikarboxyyliryhmä, jolloin R^{12} -ryhmät voivat olla substituoituja; sillä edellytyksellä, että kun R^{12} on 2-aminoetyyli R^1 on SR^3 - tai OSO_3H -ryhmä tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai C_1 - C_4 -alkyyliesteri; vielä sillä

edellytyksellä, että kun R^1 on OSO_3H -ryhmä tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyliesteri C-5 ja C-6 vetyatomit ovat cis-konfiguraatiossa.

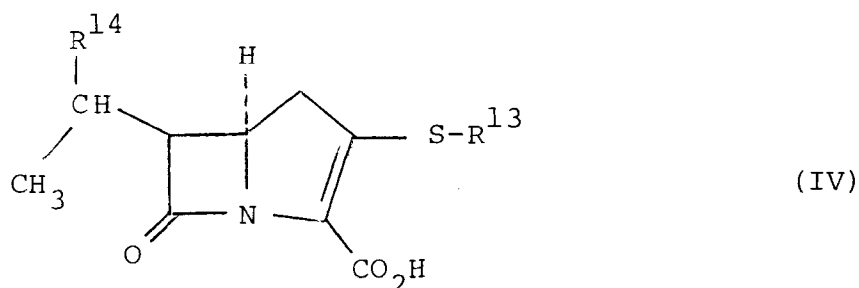
Sopivia substituentteja kun R^{12} on $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyli-ryhmä ovat amino, hydroksi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkanoyylioksi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksi, bentsoyyli, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkanoyyli- tai karboksi tai tämän esterin tai farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Sopivia substituentteja kun R^{12} on $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkenyyliryhmä, jossa kaksoissidos ei ole rikkiatomin vieressä olevan hiiliatomin kohdalla, ovat karboksiryhmä tai tämän esterin tai farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai hydroksi tai $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksiryhmä.

Sopivia substituentteja kun R^{12} on $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkenyyliryhmä, jossa kaksoissidos on rikkiatomin vieressä olevan hiiliatomin kohdalla ovat karboksiryhmät tai näiden esterit tai farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Tässä yhteydessä käytettynä "aralkyyli" tarkoittaa 1-6 hiiliatomia sisältävää alkyyli-ryhmää, joka on substituoitu aryyli-ryhmällä, kuten naftyyli, pyrrolyyli, furyyli, tienyyli, indolyyli, tionaftyyli, bentsofuryyli, imidatsolyyli, tiatsolyyli, tai jokin näistä ryhmistä, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla seuraavista ryhmistä, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkyyli, fenyyli, nitro ja amino; tai fenyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu halogeeniatomilla tai $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkoksiryhmällä, nitro- tai asetamidoryhmällä.

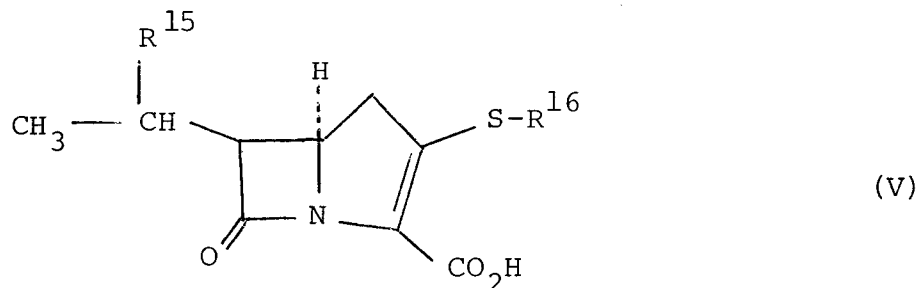
Eräs mielenkiintoinen yhdiste on kaavan (IV) mukainen yhdiste:



sekä tämän farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja in vivo hydrolysoituvat esterit, jossa kaavassa R^{14} on vetyatomi, hydroksiryhmä- tai OSO_3H -ryhmä tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai metyyli- tai etyyliesteri, OR^2 -, SR^3 -, OCOR^2 -, OCO_2R^3 - tai OCONHR^3 -ryhmä, jossa R^2 on $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyli-ryhmä tai bentsyyli-

ryhmä ja R^3 on C_1-C_4 -alkyyli-ryhmä tai bentsyyli-, fenyyli- tai p-nitrobentsyyli-ryhmä; ja R^{13} on C_1-C_4 -alkyyli-ryhmä, C_1-C_4 -alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu fenyyli-ryhmällä, joka taas voi olla substituoitu fluori-, kloori- tai bromiatomilla tai metoksi-, nitro-, amino-, asetamido- tai p-nitrobentsyylioksi-karbonyyliaminoryhmällä; C_2-C_4 -alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu α -hiiliatomia lukuunottamatta amino-, p-nitrobentsyylioksi-karbonyyliamino-, hydroksi-, p-nitrobentsyylioksi-karbonyylioksi-, metoksi-, asetoksiryhmällä tai C_1-C_4 -alkyylioksi-karbonyyli-ryhmällä; C_1-C_4 -asyyli-ryhmä tai bentsoyyli-, fenyyliasetyyli- tai fenoksiasetyyli-ryhmä; tai $CH=CHCO_2H$ -ryhmä tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai esteri. Eräässä suoritussuorituksessa kaavan (IV) mukaisen yhdisteen $CH=CHCO_2H$ -ryhmä on esteröity C_1-C_4 -alkyyliesteriksi tai amino- C_1-C_4 -alkyyliesteriksi.

Samantapaisen mielenkiintoisen yhdisteryhmän muodostavat kaavan (V) mukaiset yhdisteet:



sekä näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja in vivo hydrolysoituvat esterit, jossa kaavassa R^{15} on joko: vetyatomi tai hydroksiryhmä, ja R^{16} on C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, joka on substituoitu amino-, bentsoyyli-, C_1-C_6 -alkanoyyli- tai karboksiryhmällä tai tämän estereillä tai farmaseuttisesti hyväksyttävällä suolalla, tai R^{16} on C_2-C_6 -alkenyyliryhmä, C_3-C_6 -alkynyyliryhmä, jossa kolmoissidos ei ole rikkiatomin vieressä sijaitsevan hiiliatomin kohdalla, aralkyyli-ryhmä, C_1-C_6 -alkanoyyli-ryhmä, aralkanoyyli-, aryylioksi-alkanoyyli- tai aryylikarbonyyli-ryhmä, joista kukin ryhmä voi olla substituoitu;

tai R^{15} on OSO_3H -ryhmä tai tämän suola tai C_1-C_4 -alkyyliesteri, OR^2 -, SR^3 -, $OCOR^2$ -, OCO_2R^3 - tai $CONHR^3$ -ryhmä, joissa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin kaavan (I) yhteydessä; ja R^{16} on ryhmä R^{12} , jossa R^{12} tarkoittaa samaa kuin kaavan (III) yhteydessä; sillä edellytyksellä, että kun R^{16} on 2-aminoetyyli R^{15} on SR^3 - tai OSO_3H -ryhmä tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola

tai C_1-C_4 -alkyyliesteri; vielä sillä edellytyksellä, että kun R^{15} on OSO_3H -ryhmä tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai C_1-C_4 -alkyyliesteri C-5 ja C-6 vetyatomit ovat cis-konfiguraatiossa.

R^1 on kaavan (III) mukaisissa yhdisteissä edullisesti vetyatomi, hydroksiryhmä, OSO_3H -ryhmä tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai C_1-C_4 -esteri, OR^2 -, SR^3 -, $OCOR^2$ -, $OCOR^3$ - tai $CONHR^3$ -ryhmä, jossa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin kaavan (I) yhteydessä.

R^1 on edullisimmin vety, hydroksi, OSO_3H tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, tai asetoksi. Näistä ryhmistä hydroksi- ja OSO_3H -ryhmä tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola kuten natrium- tai kaliumsuola ovat edullisimpia.

Kun R^{12} on alkyyliryhmä tai substituoitu alkyyliryhmä alkyyliryhmässä on edullisesti korkeintaan 4 hiiliatomia, R^{12} voi sopivasti olla esim. metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, aminometyyli, aminoetyyli, aminopropyyli, aminobutyyli, hydroksietyyli, hydroksipropyyli, hydroksibutyyli, metoksimetyyli, metoksietyyli, etoksimetyyli, etoksietyyli, propoksipropyyli, metoksipropyyli, metoksibutyyli, asetoksimetyyli, asetoksietyyli, propionoksimetyyli, propionoksietyyli, fenasyyli, asetyyylimetyyli, asetyylietyyli, propionyyylimetyyli, propionyylietyyli, karboksimetyyli tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, metoksikarbonyylimetyyli, etoksikarbonyylimetyyli, metoksikarbonylietyyli, metoksikarbonylipropyyli, metoksikarbonylibutyyli, etoksikarbonylietyyli, karboksietyyli tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, karboksipropyyli tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, karboksietyyli tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, ja näiden rakenteelliset isomeerit, joista edullisia ovat metyyli, etyyli, propyyli, butyyli ja 2-aminoetyyli.

R^{12} voi vielä sopivasti olla propenyyli, butenyyli ja $CH=CH-CO_2H$ tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai esteri, esimerkiksi natrium- tai kaliumsuola tai metyyli-, etyyli-, propyyli-, aminoetyyli-, aminopropyyli-, bentsyyli- tai p-nitrobentsyyli-esteri.

Kun R^{12} on aralkyyli-ryhmä on sen alkyyliosaa sopivimmin divalenttinen etyleeniradikaali. Aryyli-osa voi olla esimerkiksi sopivasti fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla seuraavista ryhmistä; halogeeniatomi tai C_1-C_3 -alkoksi, nitro- tai asetamidoryhmä; pyrrolyyli, joka on mahdollisesti substituoitu fenyyli- tai C_1-C_3 -alkyyli-ryhmällä; tienyyli, joka on mahdollisesti substituoitu fenyyli- tai C_1-C_3 -alkyyli-ryhmällä; furyyli, joka on mahdollisesti substituoitu fenyyli- tai C_1-C_3 -alkyyli-ryhmällä; imidatsolyyli, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla fenyyli-, nitro-, amino- ja C_1-C_3 -alkyyli-ryhmällä.

Edullisimmin R^{12} on bentsyyli, bromibentsyyli, klooribentsyyli, fluoribentsyyli, metoksibentsyyli, nitrobentsyyli, asetamidobentsyyli, tiatsolyylibentsyyli, aminotiatsolyylimetyyli, nitro-tiatsolyylimetyyli tai fenyyli-tiatsolyylimetyyli.

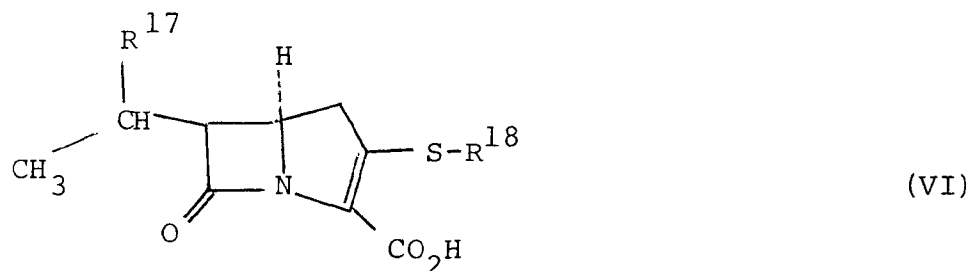
R^{12} voi myös sopivasti olla fenetyyli, pyrrolyylietyyli tai mahdollisesti substituoitu imidatsolyylietyyli. Imidatsolyylirengas voi sopivasti olla substituoitu C-2-kohdassa (siis α -asemassa kahteen typpi-atomiin nähden oleva hiili-atomi) C_1-C_3 -alkyyli- tai fenyyli-ryhmällä. Imidatsolyylirengas voi myös olla vielä substituoitu C-4-kohdassa tai C-5-kohdassa C_1-C_3 -alkyyli-, fenyyli-, nitro- tai aminoryhmällä; edullisesti tällaiset substituentit sijaitsevat C-4-kohdassa C-5 aseman ollessa substituimaton; vaihtoehtoisesti substituentit sijaitsevat C-5-kohdassa C-4 aseman ollessa substituimaton.

R^{12} voi vielä olla C_1-C_6 -alkanoyyli-, aralkanoyyli, aroksialkanoyyli tai aroyyli, esimerkiksi asetyyli, fenyyliasetyyli, fenoksi-asetyyli tai bentsoyyli. Näistä asetyyli on edullisin.

Yllä määritellyt C-3-substituentin R^{12} ryhmät ovat jos mahdollista sopivia ryhmiä R^{14} ja R^{15} -substituenteille.

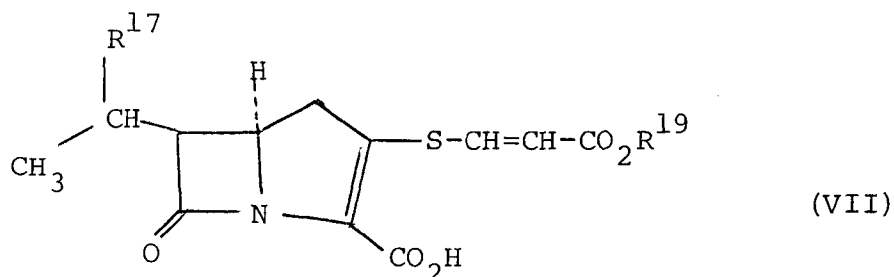
Yllä määritellyt C-4-substituentin R^1 ryhmät ovat jos mahdollista sopivia ryhmiä R^{14} ja R^{15} -substituenteille.

Täten keksinnön mukaiset edulliset yhdisteet käsittävät myös yhdisteet, joilla on kaava (VI):



tai näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat tai in vivo hydrolysoituvat esterit, jossa kaavassa R^{17} on OH tai OSO_3H tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai C_1 - C_4 -alkyyli-esteri, ja R^{18} on mahdollisesti substituoitu C_1 - C_6 -alkyyli-ryhmä.

Vielä eräs edullinen yhdisteryhmä on kaavan (VII) mukainen:



tai näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat tai lohkaistavat esterit, jossa kaavassa R^{17} tarkoittaa samaa kuin kaavan (VI) yhteydessä ja R^{19} on vetyatomi, farmaseuttisesti hyväksyttävä suolan muodostava ioni tai C_1 - C_4 -alkyyli tai amino- C_1 - C_4 -alkyyli-ryhmä.

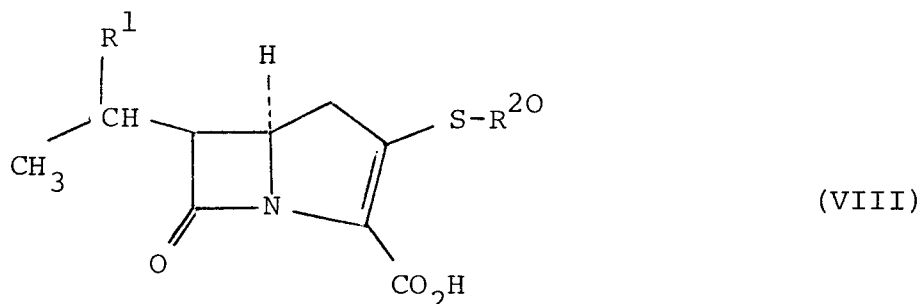
Sopivia ja edullisia in vivo hydrolysoituvia estereitä C-2-karboksyylin esteröimiseksi yhdisteissä (III)-(VII) on kaavan (I) yhteydessä mainitut esteriryhmät. Kaavojen (III)-(VII) mukaisten yhdisteiden sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat alkali- ja maa-alkalimetallit, ja näistä ovat natrium- ja kaliumsuolat edullisia. Nämä farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan muodostaa C-2-karboksyyliin, ja/tai C-8-sulfaattiosaan jos tällainen ryhmä on läsnä. Täten kaavojen (III)-(VII) mukaiset yhdisteet, joissa C-6-substituentti sisältää OSO_3H -ryhmän tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, voivat olla di-suolan muodossa kuten di-natrium- tai di-kaliumsuola, tai voivat olla in vivo hydrolysoituvan esterin mono-suolan muodossa, tai voivat olla hapon mono-suolan muodossa tai di-hapon muodossa.

Kun C-3-asemassa oleva tio-sivuketju sisältää aminoryhmän ovat kaavojen (III)-(VII) mukaiset yhdisteet edullisesti zwitterionisia.

Kaavojen (III)-(VII) mukaiset yhdisteet voivat olla β -laktaamin suhteen cis- tai trans-muodossa, siis niillä on (5R, 6R)- tai (5R, 6S)-konfiguraatio. Vaihtoehtoisesti voivat kaavojen (III)-(VII) mukaiset yhdisteet olla cis/trans-seoksena.

Kaavojen (III)-(VII) mukaiset yhdisteet voivat C-8 hiiliatomin suhteen omata R- tai S-stereokemian (paitsi kun C-6-substituentti on etyyli) tai voivat esiintyä näiden seoksena. Ne kaavojen (III)-(VII) mukaiset yhdisteet, joissa C-6-substituentti sisältää OSO_3H -ryhmän tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai C_1 - C_4 -alkyyliesterin ovat 8S-konfiguraatiossa koska nämä välituotteet ovat helposti saatavilla.

Keksinnön vielä erään suoritusmuodon mukaan saadaan menetelmä kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen ja tämän farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja in vivo hydrolysoituvien estereiden valmistamiseksi:



jossa kaavassa R^1 tarkoittaa samaa kuin kaavan (I) yhteydessä paitsi että mahdollisen sulfaattisuolan on oltava farmaseuttisesti hyväksyttävä, ja R^{20} on C_1 - C_6 -alkyyli, C_3 - C_6 -alkenylyli, jossa kaksoissidos ei sijaitse rikkiatomin vieressä olevan hiiliatomin kohdalla, C_3 - C_6 -alkynylyli, jossa kolmoissidos ei sijaitse rikkiatomin vieressä olevan hiiliatomin kohdalla, aralkyyli, C_1 - C_6 -alkanoyyli, aralkanoyyli, aryylioksiaalkanoyyli tai aryyli-karbonyyli, jolloin R^{20} -ryhmä voi olla substituoitu; sillä edellytyksellä, että kun R^1 on OSO_3H tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai C_1 - C_4 -alkyyliesteri C-5 ja C-6 vetyatomit ovat cis-konfiguraatiossa; joka menetelmä käsittää kaavan (I) mukaisen yhdisteen lohkaistavan esterin reagoittamisen kaavan (IX) mukaisen yhdisteen kanssa:



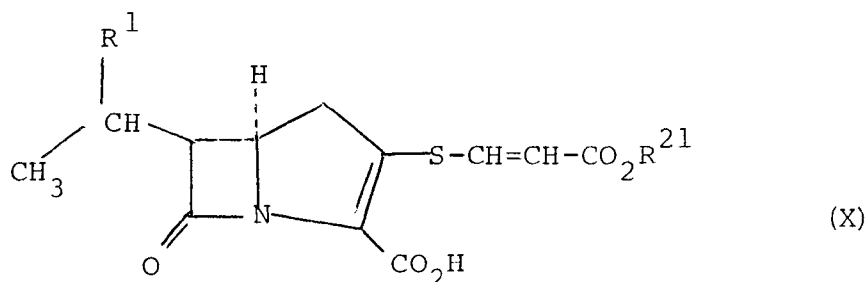
jossa X on lohkaistava ryhmä happoa vastaanottavan aineen läsnäollessa, ja sen jälkeen:

- (i) muutetaan lohkaistava esteriryhmä, joka ei ole in vivo hydrolysoituva vapaaksi hapoksi, farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai in vivo hydrolysoituvaksi esteriryhmäksi;
- (ii) vaihtoehtoisesti muutetaan lohkaistava esteriryhmä, joka on in vivo hydrolysoituva vapaaksi hapoksi, farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai joksikin muuksi in vivo hydrolysoituvaksi esteriryhmäksi.

Sopivia happoa vastaanottavia aineita ovat karbonaatit ja bikarbonaatit kuten vedetön kaliumkarbonaatti. Reaktio suoritetaan yleensä kuivassa polaarissa liuottimessa kuten dimetyyliformamidissa (DMF). Reaktio suoritetaan sopivasti kohtuullisessa lämpötilassa kuten esimerkiksi välillä -30°C - $+60^{\circ}\text{C}$, sopivammin välillä -10°C - $+40^{\circ}\text{C}$ ja edullisesti ympäristön lämpötilassa.

X on sopivasti kloori-, bromi- tai jodiatomi tai sulfonaattiesteriryhmä kuten tosylaatti tai mesylaatti, näistä ovat jodi ja kloori edullisia. Vaihtoehtoisesti kun R^{20} on metyyli- tai etyyli-ryhmä, voi lohkaistava X-ryhmä olla dimetyylieetteri tai vastaavasti dietylieetteri. Toisin sanoen X on johdettu trimetyylioksoniumsuolasta tai trietyylioksoniumsuolasta. Tällaisia suoloja käytetään sopivasti niiden tetrafluoriboraatteina. Tällaiset alkylaatiot, joihin liittyvät trimetyylioksonium- tai trietyylioksoniumsuolat suoritetaan edullisesti halogenoidussa hiilivetyliuottimessa kuten esimerkiksi dikloorimetaanissa tai kloroformissa, alennetussa lämpötilassa esimerkiksi välillä -80°C - 0°C , sopivammin välillä -70°C - -30°C .

Keksinnön piiriin kuuluu vielä menetelmä kaavan (X) mukaisen yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja in vivo hydrolysoituvien estereiden valmistamiseksi:



jossa kaavassa R^1 tarkoittaa samaa kuin kaavan (I) yhteydessä ja R^{21} on vetyatomi, farmaseuttisesti hyväksyttävä suolan muodostava ioni tai sellainen ryhmä, että CO_2R^{21} on esteri; joka menetelmä käsittää kaavan (I) mukaisen yhdisteen lohkaistavan esterin reagoittamisen kaavan (XI) mukaisen yhdisteen kanssa:



happoa vastaanottavan aineen läsnäollessa; ja sitten:

- (i) muutetaan lohkaistava esteriryhmä, joka ei ole in vivo hydrolysoituva vapaaksi hapoksi, farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai in vivo hydrolysoituvaksi esteriryhmäksi;
- (ii) vaihtoehtoisesti muutetaan lohkaistava esteriryhmä, joka on in vivo hydrolysoituva vapaaksi hapoksi, farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai joksikin muuksi in vivo hydrolysoituvaksi esteriryhmäksi.

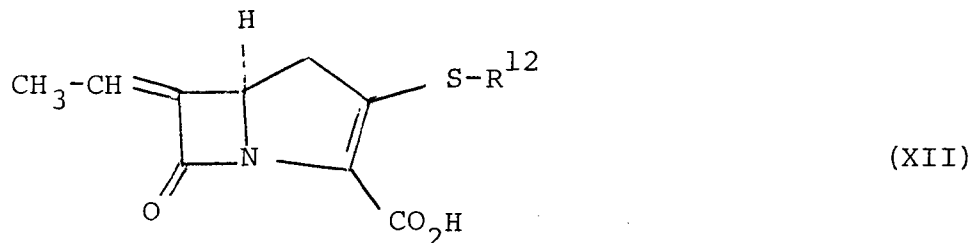
Sopivia happoa vastaanottavia aineita ovat karbonaatit ja bikarbonaatit kuten vedetön kaliumkarbonaatti. Reaktio suoritetaan yleensä kuivassa polaarisisä liuottimeissa kuten dimetyyliformamidissa. Reaktio suoritetaan sopivasti kohtuullisissa lämpötilassa kuten esimerkiksi välillä $-30^{\circ}C$ - $+60^{\circ}C$, sopivammin välillä $-10^{\circ}C$ - $+40^{\circ}C$ ja edullisesti ympäristön lämpötilassa.

Ryhmää R^1 voidaan muuttaa 2-asemassa olevan sivuketjun modifioinnin mukaan. Tällaisia modifioimismenetelmiä voivat olla menetelmät, joita käytetään C-6 asemassa olevien luonnollisten tuotteiden kuten karpapeneemityyppisten substituenttien modifioimiseen. Tässä yhteydessä voidaan viitata EP-patenttihakemuksiin 0004132, 0005348, 0005349 ja 0007152.

Edellä esitetyissä menetelmissä kaavojen (III)-(X) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi voivat aminoryhmät olla tavanomaisesti suojattuja, esimerkiksi p-nitrobentsyylioksikarbonyyliaminyhminä. Vastaavalla tavalla voivat läsnäolevat hydroksiryhmät olla suojattuja tavanomaisella tavalla, esimerkiksi p-nitrobentsyylioksikarbonyylioksiryhmänä.

Menetelmiä suojaryhmien poistamiseksi, esteriryhmien lohkaistamiseksi ja vapaan hapon muuttamiseksi farmaseuttisesti hyväksyt-

2
täväksi suolaksi tai esteriksi on esitetty edellä mainituissa EP-patenttihakemuksissa. Lisäksi keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään välituotteena kaavan (XII) mukaisia 6-etylideeni-yhdisteitä:



sekä näiden suoloja ja lohkaistavia estereitä. Kaavan (XII) mukaiset yhdisteet voidaan helposti muuttaa 6-etyyliyhdisteiksi tunnettuja menetelmiä kuten pelkistystä käyttäen.

Erityisen edullisessa suoritusmuodossa keksinnön mukaiset menetelmät suoritetaan hydrogenolysoituville estereille, esimerkiksi käyttäen p-nitrobentsyyliesteriä, joka on lohkaistavissa käyttäen suurin piirtein vedyn atmosfääristä painetta ympäristön lämpötilassa ja siirtymämetallikatalyyttiä kuten esimerkiksi palladiumia, edullisesti 5 tai 10 % palladiumia hiilellä. Kaavojen (I) ja (III) mukaisia yhdisteitä ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja in vivo hydrolysoituvia estereitä voidaan käyttää sellaisten bakteeri-infektioiden hoitoon kuten Staphylococcus aureus, Escherichia coli ja Klebsiella aerogenes bakteerien aiheuttamat infektiot. Täten saadaan esillä olevan keksinnön avulla aikaan farmaseuttinen valmiste, joka käsittää kaavan (I) tai (III) mukaista yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai in vivo hydrolysoituvan esterin muodossa ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen.

Keksinnön mukaiset valmisteet voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin, joita käytetään antibioottisten valmisteiden valmistamiseksi ja nämä valmisteet voidaan valmistaa annettaviksi suun kautta, iholle tai parenteraalisesti.

Keksinnön mukaiset valmisteet ovat sopivasti yksikköannosmuodossa annettaviksi suun kautta.

Vaihtoehtoisesti keksinnön mukaiset valmisteet ovat yksikköannosmuodossa annettaviksi ruiskeella.

Tämän keksinnön mukaan yksikköannos sisältää normaalisti 50-500 mg keksinnön mukaista yhdistettä, esimerkiksi noin 62,5, 100, 125, 150, 200, 250 tai 300 mg. Tällaisia valmisteita voidaan antaa 1-6 kertaa päivässä tai sopivammin 2, 3 tai 4 kertaa päivässä siten, että päivittäinen kokonaisannos 70 kg painavalle aikuiselle on noin 200-2000 mg, esimerkiksi noin 400, 600, 750, 1000 tai 1500 mg.

Keksinnön mukaisia valmisteita voidaan käyttää hoidettaessa infektioita hengityselimissä, virtsaelimissä, tai ihmisen pehmeissä kudoksissa, tai karjan mastitista.

Keksinnön mukaisissa valmisteissa käytettävät kantajat voivat olla laimennusaineita, sitovia aineita, liukenemista edistäviä aineita, voiteluaineita, väriaineita, makuaineita tai säilytysaineita tavanomaisella tavalla. Täten sopivia kantajia ovat laktoosi, tärkkelys, kalsiumfosfaatti, sorbitoli, polyvinyyli-pyrrolidoni, akasia, gelatiini, tragakantkumi, perunatärkkelys tai polyvinyyli-poly-pyrrolidoni, magnesiumstearaatti tai natrium-lauryylisulfaatti.

Suun kautta annettavat keksinnön mukaiset valmisteet ovat sopivimmin yksikköannosmuodossa kuten tabletteina tai kapseleina.

Esillä olevan keksinnön mukaan saadaan myös synergistisiä farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät tässä esitettyä valmistetta ja myös penisilliiniä tai kefalosporiinia.

Sopivia penisilliinejä, joita voidaan sisällyttää keksinnön mukaisiin valmisteisiin ovat bentsyyli-penisilliini, fenoksimetyyli-penisilliini, ampisilliini tai sen esivalmiste, amoksisilliini tai sen esivalmiste, karbenisilliini tai sen esivalmiste, tikarsilliini tai sen esivalmiste, sunkilliini, sulbenisilliini, atslosilliini tai metslosilliini.

Erityisen sopivia penisilliinejä keksinnön mukaisiin suun kautta annettaviin valmisteisiin sisällytettäväksi ovat ampisilliini ja sen suun kautta annettavat esivalmisteet, amoksisilliini ja sen suun kautta annettavat esivalmisteet ja karbenisilliinin suun kautta annettavat esivalmisteet.

Täten erityisen sopivia penisilliinejä ovat ampisilliinin anhydraatti, ampisilliinin trihydraatti, natriumampisilliini, talampisilliinin hydrokloridi, pivampisilliinin hydrokloridi ja bakampisilliinin hydrokloridi; amoksisilliinin trihydraatti, natriumamoksisilliini; ja karbenisilliinin fenyyli- ja 5-indanyyli α -estereiden natriumsuolat.

Amoksisilliinin trihydraatti on edullinen penisilliini käytettäväksi keksinnön mukaisissa suun kautta annettavissa valmisteissa. Ampisilliini trihydraatti on myös edullinen penisilliini suun kautta annettavaksi tarkoitetuissa keksinnön mukaisissa valmisteissa.

Erityisen sopiva penisilliini sisällytettäväksi ruiskeen avulla annettaviin keksinnön mukaisiin valmisteisiin ovat ampisilliini, amoksisilliinin, karbenisilliinin ja tikarsilliinin ruiskeena annettavat suolat kuten natriumsuolat.

Natriumamoksisilliini on edullinen penisilliini käytettäväksi ruiskeena annettavien keksinnön mukaisten valmisteiden kanssa. Natriumampisilliini on myös edullinen penisilliini käytettäväksi ruiskeena annettavien keksinnön mukaisten valmisteiden kanssa.

Erityisen sopivia kefalosporiineja käytettäväksi keksinnön mukaisissa valmisteissa ovat kefaloridiini, kefaleksiini, kefradiini, kefatsoliini ja kefalotiini.

Erityisen sopiva kefalosporiini suun kautta annettaviin keksinnön mukaisiin valmisteisiin lisättäväksi on kefaleksiini.

Erityisen sopivia kefalosporiineja ruiskeena annettavien keksinnön mukaisten valmisteiden yhteydessä ovat kefaloridiini, kefatsoliini ja kefradiini, yleensä farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen muodossa.

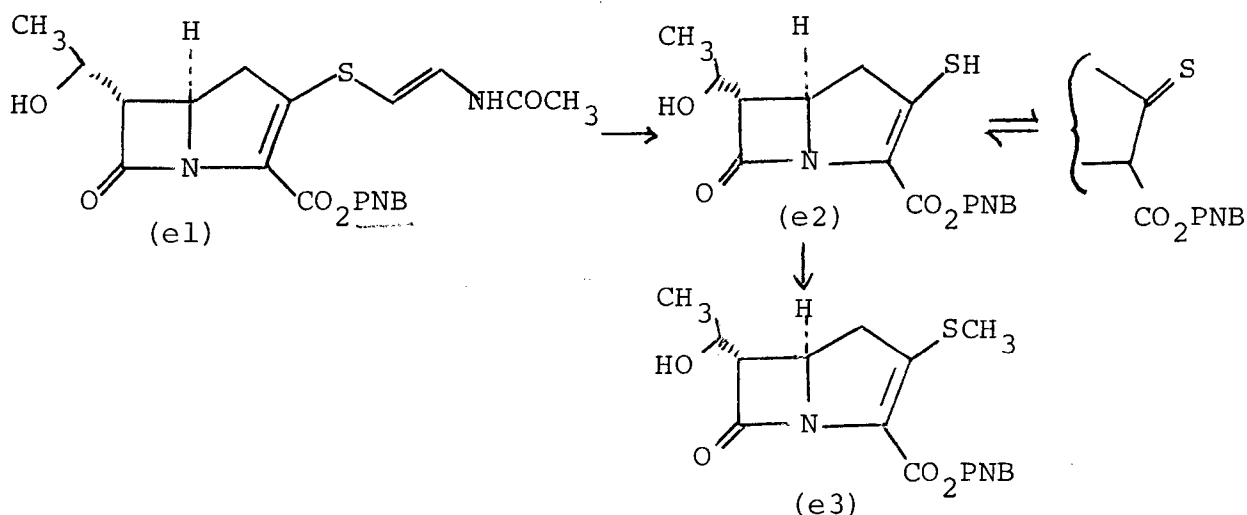
Painosuhte keksinnön mukaisen valmisteen ja penisilliinin tai kefalosporiinin välillä on yleensä 10:1-1:10, yleisemmin 5:1-1:5 ja tavallisesti 3:1-1:3.

Penisilliiniä tai kefalosporiinia käytetään yleensä niiden tavallisesti annettavissa muodoissa.

Sopivia menetelmiä yhdistelmävalmisteen valmistamiseksi on esitetty edellä mainituissa EP-patenttihakemuksissa.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä lähemmin.

Esimerkki 1 - p-Nitrobentsyyli-(5R,6S)-3-metyylitio-6-/(S)-1-hydroksietyyli-7-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatti



Vaihe A

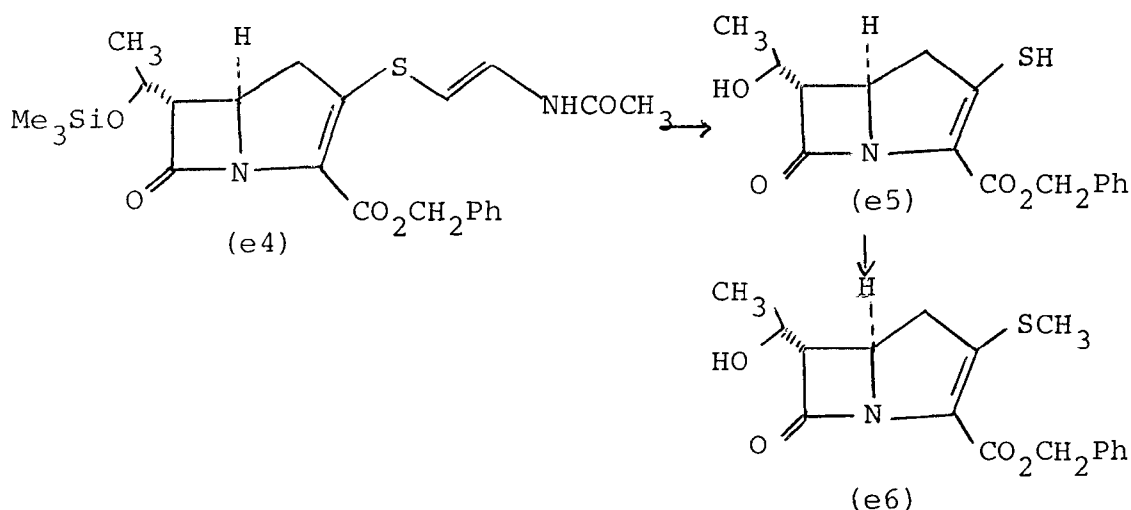
Liuosta, jossa oli esterä (e1) (160 mg) asetonissa (3 ml) ja vettä (10 pisaraa) jäähdytettiin -20°C:seen. Lisättiin sekoittuen liuosta, jossa oli N-bromiasetamidia (55 mg) asetonissa (0,5 ml), ja sekoittamista jatkettiin 20 minuutin ajan lämpötilassa -20°C. Lisättiin kloroformia (30 ml) ja liuosta pestiin vedellä (30 ml). Magnesiumsulfaattilla kuivattu orgaaninen faasi väkevöitiin tyhjössä, ja saatiin vaahto (119 mg), joka sisälsi tiolia (e2); $\nu_{\text{maks}} (\text{CHCl}_3)$ 1775, 1705 cm^{-1} .

Vaihe B

Vaiheesta A saatu tuote liuotettiin dimetyyliformamidiin (DMF) (1 ml) ja liuokseen lisättiin vedetöntä kaliumkarbonaattia (25 mg) ja metyylijodidia (0,2 ml). Kun seosta oli sekoitettu voimakkaasti 20 minuutin ajan lisättiin etyyliasetaattia (30 ml), ja orgaaninen faasi pestiin vedellä (2 x 30 ml) ja suolaliuoksella (30 ml). Liuos kuivattiin MgSO_4 :llä ja liuotin haihdutettiin

tyhjössä, ja saatiin jäännös, joka kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 2 %:sta etanolia CHCl_3 :ssa eluointiin. Saatiin yllä esitetty metyyylitiojohdannainen (e3) valkoisena kiinteänä aineena (29 mg); ν_{maks} (KBr) 3450 (br) 1765 ja 1695 cm^{-1} ; λ_{maks} (EtOH) 320 (11900) ja 266 nm (11300); δ (DMF- d_7) 1,29 (3H, d, J 6,5 Hz, CH_3CH), 2,45 (3H, s, CH_3S), 3,22 ja 3,45 (kukin 1H, dd, J 9 ja 18 Hz, 4- CH_2), 3,50 (1H, dd, J 3 ja 4 Hz, 6-CH), noin 4,1 (1H, m, CH_3CH), 4,25 (1H, dt, J 3 ja 9 Hz, 5-CH), 5,17 (1H, d, J 4,5 Hz, OH), 5,32 ja 5,57 (kukin 1H, d, J 14 Hz, CH_2CO_2), 7,82 ja 8,27 (kukin 2H, d, J 9 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$). ($\underline{M}^+$, 378,0884. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$:lle saadaan $\underline{M}$, 378,0882).

Esimerkki 2 - Bentsyyli(5R,6S)-3-metyylitio-6- $\overline{[S]}$ -1-hydroksietyyli $\overline{[7-7-oxo-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti}$



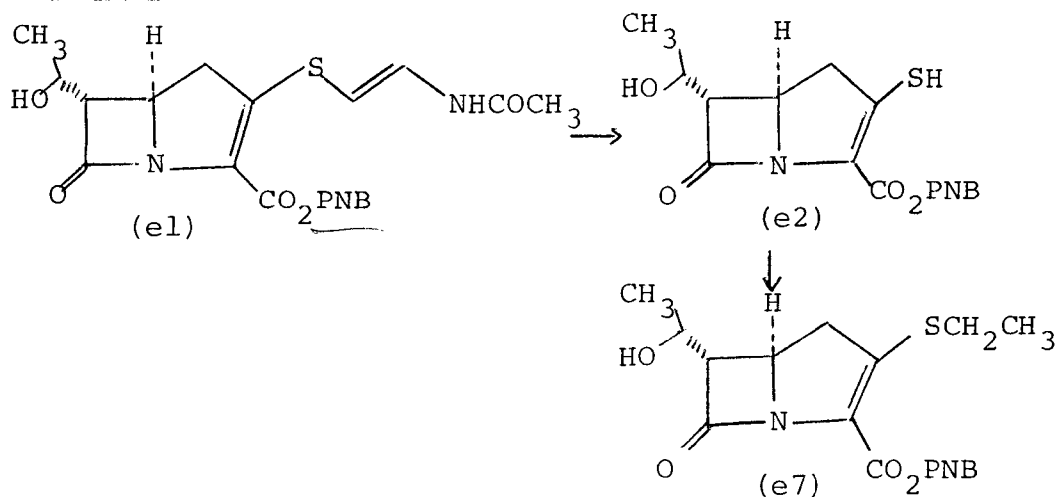
Vaihe A

Liuosta, jossa oli trimetyylisilyylieetteriä (e4) (123 mg) asetonissa (3 ml) ja vettä (3 tippaa) käsiteltiin N-bromiasetamidilla (39 mg) -20°C :ssa sekoittaen. Kun oli kulunut 20 minuuttia lisättiin etyyliasetaattia (30 ml) ja liuosta pestiin vedellä (30 ml) ja suolaliuoksella (30 ml), ennen kuivausta MgSO_4 :llä ja väkevöintiä tyhjössä. Jäännökseen lisättiin kloroformia ja tämän jälkeen eetteriä ja muodostunut sakka poistettiin suodattamalla. Emäliuokset väkevöitiin tyhjössä ja saatiin vaahto (86 mg), joka sisälsi tiolia (e5); ν_{maks} (CHCl_3) 1775 ja 1700 cm^{-1} .

Vaihe B

Vaiheesta A saatu tuote liuotettiin DMF:ään (1 ml), ja lisättiin liuokseen vedetöntä kaliumkarbonaattia (20 mg) ja tämän jälkeen metyylijodidia (0,5 ml). Kun seosta oli sekoitettu 1,5 tuntia, lisättiin etyyliasetaattia (30 ml) ja orgaaninen liuos pestiin vedellä (2 x 30 ml) ja suolaliuoksella (30 ml). Magnesiumsulfaattilla kuivattu liuos väkevöitiin tyhjöissä ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 20 % petrolieetteriä (60-80°C) etyyliasetaatissa eluointiin. Saatiin yllä esitetty metyyllitiojohdannainen (e6) kumimaisena aineena (3 mg); ν_{maks} (CHCl_3) 3400 (br), 1780 ja 1700 cm^{-1} ; λ_{maks} (EtOH) 319 nm; $\delta(\text{CHCl}_3)$ 1,36 (3H, d, J 6,5 Hz, CH_3CH), 2,37 (3H, s, SCH_3), noin 3,2 (3H, m, 6-CH ja 4- CH_2), noin 4,15 (2H, m, 5-CH ja $\text{CH}\cdot\text{CH}_3$), 5,30 (2H, AA'X, CH_2Ph) ja 7,35 (5H, m, CH_2Ph). (M^+ , 333,1034. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$:lle saadaan M , 333,1033).

Esimerkki 3 - p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-3-etyylitio-6-/(S)-1-hydroksietyyli/-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatti

Menetelmä 1Vaihe A

Liuosta, joka sisälsi esterä (e1) (500 mg) asetonissa (10 ml) ja vettä (1 ml) käsiteltiin N-bromiasetamidilla (154 mg) sekoittaen -20°C:ssa 20 minuutin ajan. Tämän jälkeen toimittiin kuten esimerkissä 1 on esitetty, ja saatiin vaiheessa A vaahto (519 mg), joka sisälsi tiolia (e2).

Vaihe B

Vaiheessa A saatua tuotetta käsiteltiin etyylijodidilla (0,75 ml) ja vedettömällä kaliumkarbonaatilla (250 mg) DMF:ssä (5 ml)

kuten esimerkissä 1 vaiheessa B on esitetty. Tämän jälkeen toimittiin kuten esimerkissä 1 on esitetty ja saatiin tuote, joka kromatografoitiin silikageelillä käyttäen gradienttieluointiin etyyliasettaatti/petrolieetteriseoksia (80-100 % etyyliasettaattia). Saatiin yllä esitetty etyyliitiojohdannainen (e7) valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena (120 mg); sp. 180-183^o; ν_{maks} (KBr) 3490, 1760 ja 1700 cm^{-1} ; λ_{maks} (EtOH) 320 (12600) ja 266 nm (11300). δ (DMF-d₇) 1,26 (3H, t, J 7,5 Hz, CH₃CH₂), 1,27 (3H, d, J 6,5, CH₃CH), 2,94 (1H, q, J 7,5 Hz, SCH₂CH₃), 3,33 (1H, d, J 9 Hz, 4-CH₂), 3,49 (1H, dd, J 3 ja 4 Hz, 6-CH), 4,09 (1H, m, CH₃CH), 4,24 (1H, dt, J 3 ja 9 Hz, 5-CH), 5,13 (1H, d, J 5 Hz, OH), 5,29 ja 5,54 (kukin 1H, d, J 14 Hz, CH₂CO₂), 7,82 ja 8,26 (kukin 2H, d, J 8,5 Hz, C₆H₄-NO₂). (M^+ , 392,1045, C₁₈H₂₀N₂O₆S:lle saadaan M , 392,1040).

Menetelmä 2

Vaihe A

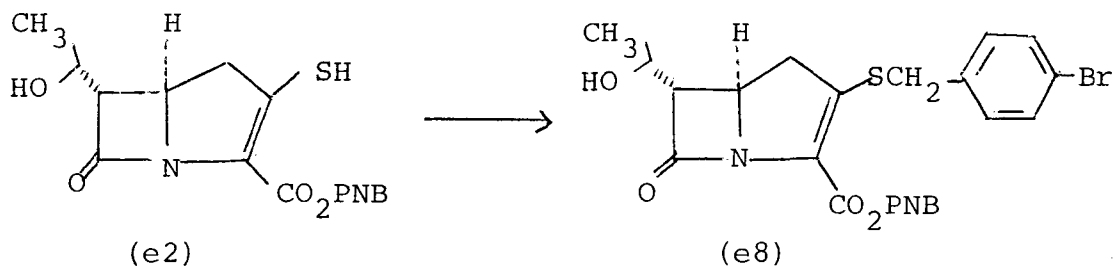
Esteri (e1) muutettiin tiolijohdannaiseksi (e2) esimerkissä 1 vaiheessa A esitetyllä menetelmällä.

Vaihe B

Vaiheessa A saadun tuotteen liuosta dikloorimetaanin (10 ml) kanssa sekoitettiin voimakkaasti vedettömän kaliumkarbonaatin (120 mg) ja trietyylioksoniumtetrafluoriboraatin (84 mg) kanssa -10^oC:ssa 20 minuutin ajan. Seoksen annettiin 10 minuutin ajan lämmetä huoneenlämpötilaan, ja laimennettiin lisäämällä vielä metyleenikloridia (20 ml). Liuosta pestiin vedellä ja laimealla suolaliuoksella, kuivattiin MgSO₄:llä ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelikelonissa käyttäen 20 % petrolieetteriä etyyliasetaatissa eluointiin.

Saatiin etyyliitiojohdannainen (e7), joka oli identtinen menetelmällä 1 saadun tuotteen kanssa, valkoisena kiinteänä aineena (19 mg).

Esimerkki 4 - p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-3-p-bromibentsyyliitio-6-
/-(S)-1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-
2-karboksylaatti



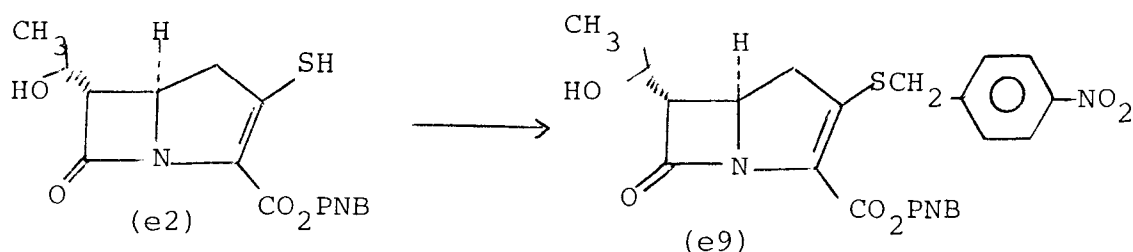
Vaihe A

Esteri (e1) (200 mg) muutettiin tiolijohdannaiseksi (e2) esimerkiksi 1 vaiheessa A esitetyllä menetelmällä.

Vaihe B

Vaiheessa A saatu tuote liuotettiin DMF:ään (2 ml) ja liuokseen lisättiin vedetöntä kaliumkarbonaattia (123 mg) ja p-bromibentsyylibromidia (223 mg). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa puolen tunnin ajan ja laimennettiin sitten etyyliasetaatilla (50 ml). Orgaaninen liuos pestiin vedellä (2 x 30 ml) ja suolaliuoksella (30 ml), kuivattiin MgSO_4 :llä ja väkevöitiin tyhjiössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelikolonissa käyttäen ensin 30 % petrolieetteriä etyyliasetaatissa eluointiin, ja sitten vähitellen lisäten eluantin polaarisuutta siirtymällä 100 %:seen etyyliasetaattiin, ja saatiin yllä esitetty p-bromibentsyyli-litiojohdannainen (e8) kiinteänä aineena, joka puhdistettiin edelleen trituroimalla etyyliasetaatii-eetterillä (1:2) ja suodattamalla. ~~Lopullinen tuote~~ saatiin kiteisenä kiinteänä aineena (35 mg); ν_{maks} (KBr) 1770 ja 1695 cm^{-1} ; λ_{maks} (EtOH) 321 (14300) ja 266 nm (12350); δ (DMF- d_7) 1,27 (3H, d, J 6,5 Hz, CH_3CH), noin 3,3-3,6 (3H, m, 4- CH_2 ja 6-CH), noin 4,1 (2H, m, 5-CH ja CH_3CH), 4,28 (2H, s, SCH_2), 5,19 (1H, d, J 5 Hz, OH), 5,30 ja 5,57 (kukin 1H, d, J 14 Hz, CH_2CO_2), 7,40 ja 7,58 (kukin 2H, d, J 8,5, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Br}$), 7,81 ja 8,27 (kukin 2H, d, J 9 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$).

Esimerkki 5 - p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-3-p-nitrobentsyyli-6-
/7(S)-1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-
2-karboksylaatti



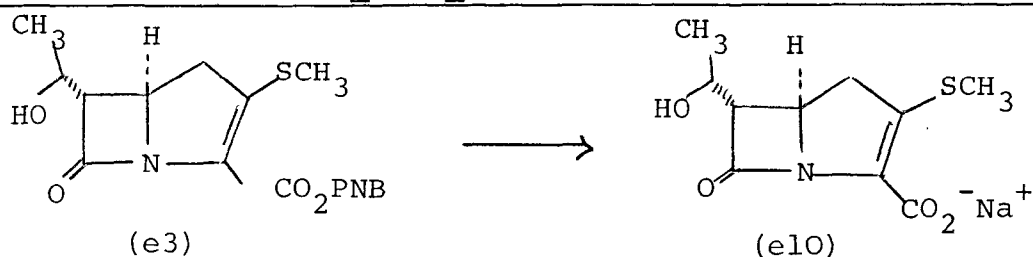
Vaihe A

Tioli (e2) valmistettiin esteristä (e1) (50 mg) esimerkissä 1 vaiheessa A esitetyllä menetelmällä.

Vaihe B

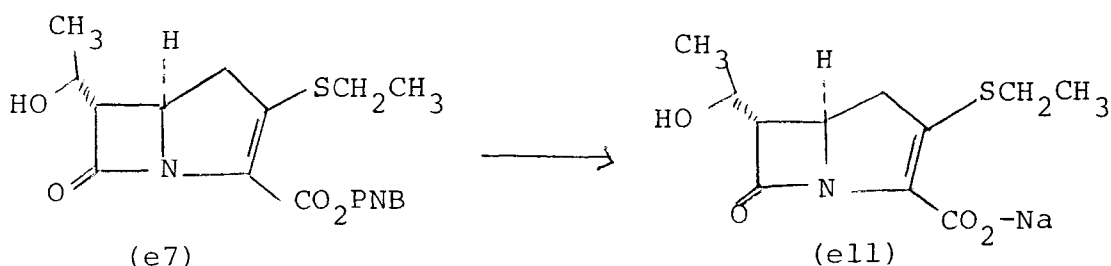
Vaiheessa A saatua tuotetta käsiteltiin p-nitrobentsyylibromidilla (24 mg) ja kaliumkarbonaatilla (30 mg) esimerkissä 4 vaiheessa B esitetyllä tavalla. Tämän jälkeinen käsittely ja kromatografointi suoritettiin myös kuten esimerkissä 4 on esitetty ja saatiin yllä esitetty p-nitrobentsyylitiojohdannainen (e9) (3 mg); ν_{maks} (liukenee osittain CHCl_3 :aan) 1780 ja 1710 (br) cm^{-1} .

Esimerkki 6 - Natrium-(5R,6S)-3-metyylitio-6-/(S)-1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti



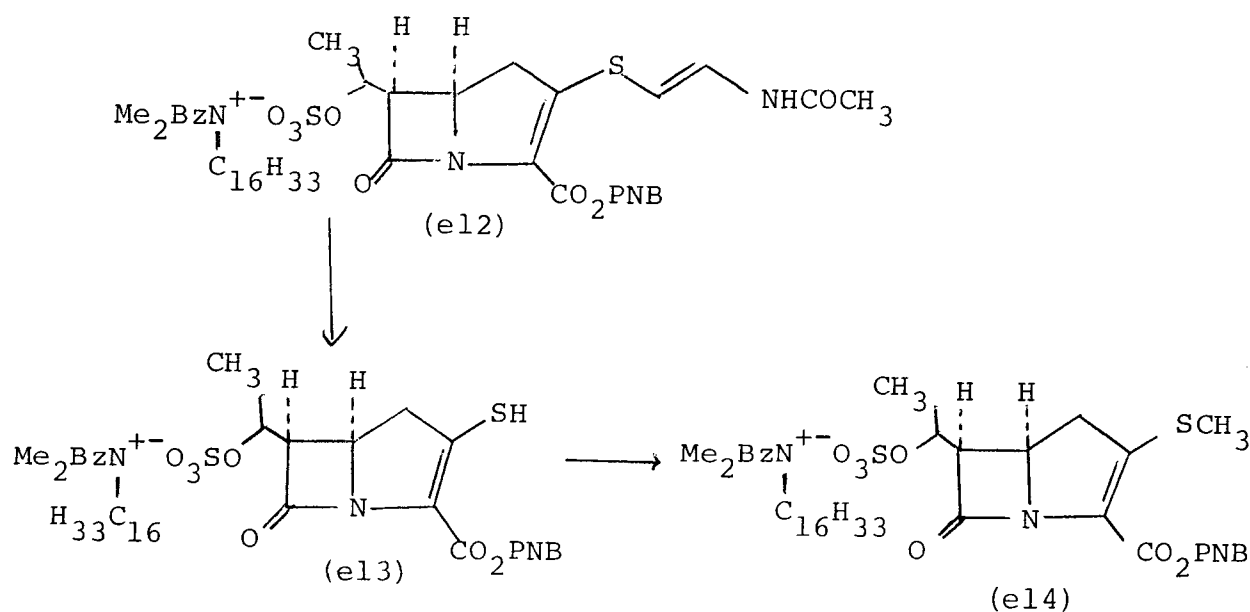
5 % palladiumia hiilikatalyytillä (60 mg) ravisteltiin vetykaasun kanssa 30 %:ssa dioksaanin vesiliuoksessa (10 ml) ympäristön paineessa ja lämpötilassa 0,5 tunnin ajan. Reaktioastiaan lisättiin liuosta, joka sisälsi esterää (e3) 30 % dioksaanin vesiliuoksessa (2 ml) ja hydrogenointia jatkettiin vielä 3,25 tuntia. Lisättiin natriumbikarbonaattia (10 mg) ja seosta suodatettiin Celiten läpi ja suodatinta pestiin hyvin vedellä (20 ml). Suodos väkevöitiin tyhjössä kunnes sen tilavuus oli noin 5 ml. Saatu liuos pantiin kolonniin (15 x 2,5 cm), jossa oli Biogel P2:ta ja eluoiitiin vedellä. Fraktiot, jotka sisälsivät yllä esitettyä natriumsuolaa (e10) identifioitiin kromofoorin aallonpituudella γ_{maks} (H_2O) 302 nm UV-spektrissä antaman absorption avulla. Nämä fraktiot kerättiin ja yhdistettiin, jolloin saatiin suolan (e10) vesiliuos (noin 11 mg UV:llä arvioituna). Suola voitiin myös eristää hygroskooppisena kiintoaineena poistamalla liuotin tyhjössä (lisäämällä haihtumista edistävinä aineina etanolia ja toluenia).

Esimerkki 7 - Natrium-(5R,6S)-3-etyylitio-6-/(S)-1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti



Suoritettiin etyyllitiojohdannaisen (e7) (120 mg) ^{hydrolyysi}hydrogenolyysi kuten esimerkissä 6 on esitetty, (150 mg 5 % Pd-C, 26 mg NaHCO₃). Biogel P2 kromatografoinnin (kolonni 25 x 2,5 cm) jälkeen saatiin yllä esitetty suola (e11) vesiliuoksena; λ_{maks} 302 nm. Osa tästä liuoksesta väkevöitiin tyhjössä, ja loput vedestä poistettiin muodostamalla atseotrooppinen seos ensin etanolia ja sitten toluenia käyttäen ja haihduttamalla, jolloin saatiin suola (e11) hygroskooppisena kiintoaineena; ν_{maks} (KBr) 1750 ja 1590 cm⁻¹; δ (D₂O) 1,21 (3H, t, $\underline{J}$ 7,5 Hz, CH₃CH₂), 1,26 (3H, d, $\underline{J}$ 6,5 Hz, CH₃CH), 2,78 (2H, q, $\underline{J}$ 7,5 Hz, SCH₂CH₃), 3,14 (2H, m, 4-CH₂), 3,39 (1H, dd, $\underline{J}$ 3 ja 5,5 Hz, 6-CH), 4,02 (1H, m, 5-CH) ja 4,15 (1H, m, CH₃CH), (standardi HOD kohdassa δ 4,60).

Esimerkki 8 - p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-3-metyyllitio-6- $\overline{/}$ (S)-1-hydroksisulfonyylioksietyyli $\overline{/}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{/}$ 3.2.0 $\overline{/}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatin bentsyylidimetyyli-n-heksadekyyliammoniumsuola



Vaihe A

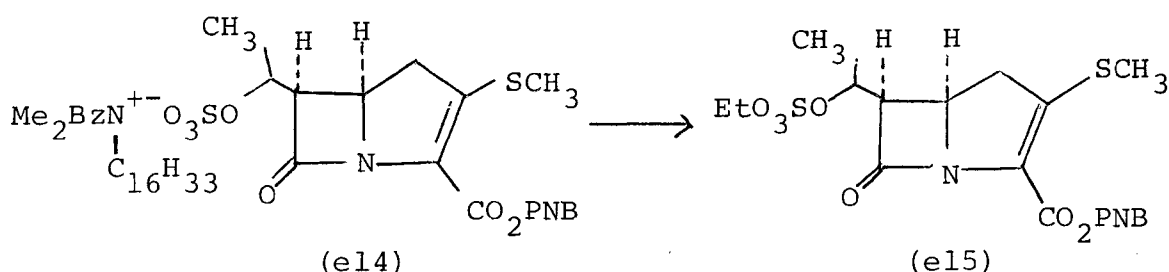
Liuosta, joka sisälsi kvaternääristä ammoniumsuolaa (e12) (409 mg) asetonin 7 %:ssa vesiliuoksessa (7,5 ml) jäähdytettiin -20°C:seen, ja lisättiin sekoittaen liuosta, joka sisälsi N-bromiasetamidia (70 mg) asetonissa (1 ml). Kun seosta oli pidetty -20°C:ssa 20 minuutin ajan lisättiin kloroformia (50 ml) ja liuosta pestiin laimealla suolaliuoksella. Tässä vaiheessa oli välttämätöntä suodattaa seos Celiten läpi muodostuneen emulsio-rikko-miseksi. Orgaaninen kerros kuivattiin MgSO₄:llä ja liuotin

poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin vaahtoa (380 mg), joka sisälsi tiolia (el3); ν_{maks} (CHCl_3) 1775 ja 1700 cm^{-1} .

Vaihe B

Liuosta, joka sisälsi vaiheesta A saatua tuotetta DMF:ssä (3 ml) sekoitettiin vedettömän kaliumkarbonaatin (75 mg) ja metyylijodidin (0,3 ml) kanssa huoneen lämpötilassa 20 minuutin ajan. Lisättiin kloroformia (50 ml) ja orgaaninen liuos pestiin suolaliuoksella (2 x 50 ml), vedellä (2 x 50 ml) ja taas suolaliuoksella (50 ml). Liuos kuivattiin MgSO_4 :llä ja haihdutettiin tyhjössä ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen gradientteluointiin kloroformia - 30 % etanolia kloroformissa. Tuotetta sisältävät fraktiot (t.l.c., ohutkerroskromatografointi) yhdistettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin yllä esitetty metyyliitiojohdannainen (el4) vaahtona (118 mg); ν_{maks} (CHCl_3) 1775 ja 1700 cm^{-1} ; λ_{maks} (EtOH) 318 ja 268 nm.

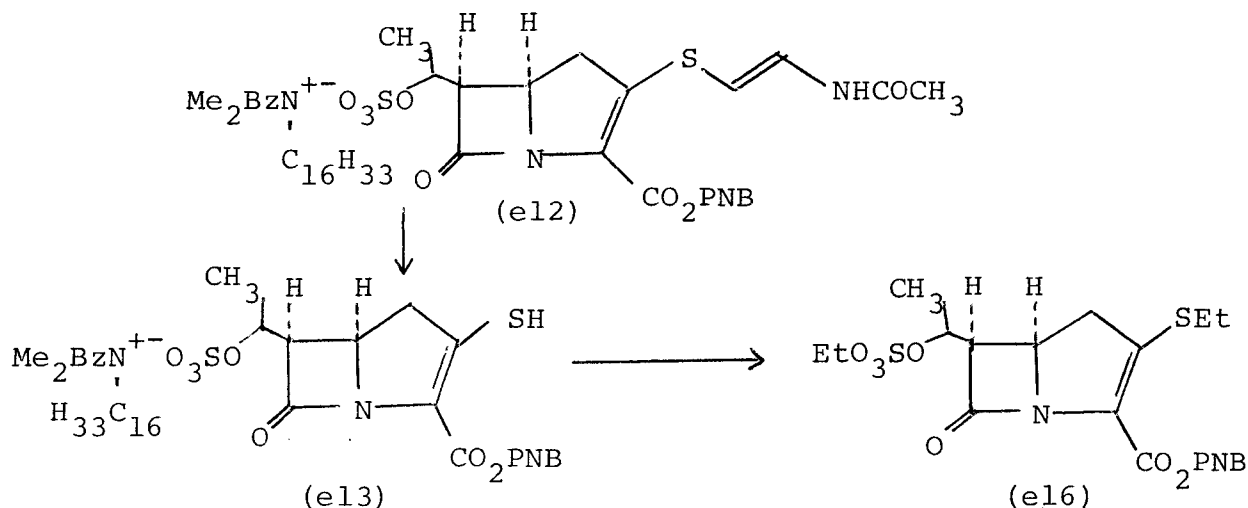
Esimerkki 9 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3-metyyliitio-6-/(S)-1-etoksisulfonyylioksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti



Liuosta, joka sisälsi kvaternääristä ammoniumsuolaa (el4) (115 mg) dikloorimetaanissa (10 ml) sekoitettiin trietyylioksonium-tetrafluoriboraatin (30 mg) kanssa huoneen lämpötilassa 15 minuutin ajan. Tämän jälkeen lisättiin kloroformia (20 ml) ja liuosta pestiin vedellä (20 ml), kuivattiin MgSO_4 :llä ja väkevöitiin tyhjössä. Tuote kromatografoitiin nopeasti silikageelillä (230-400 mesh ASTM) käyttäen 20 % petrolieetteriä etyyliasetatissa eluointiin. Saatiin yllä esitetty diesteri (el5) kumimaisena aineena (29 mg); ν_{maks} (CHCl_3) 1780 ja 1700 cm^{-1} ; λ_{maks} (EtOH) 317 ja 267 nm; $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,42 (3H, t, $\underline{J}$ 7 Hz, CH_3CH_2), 1,66 (3H, d, $\underline{J}$ 6 Hz, CH_3CH), 2,41 (3H, s, SCH_3), 3,10 (1H, dd, $\underline{J}$ 18 ja 10 Hz, $4\text{-CH}_a\text{H}_b$), 3,36 (1H, dd, $\underline{J}$ 18 ja 9 Hz, $4\text{-CH}_a\text{H}_b$).

3,84 (1H, dd, J 6 ja 10 Hz, 6-CH), 4,35 (2H q, J 7 Hz, OCH_2CH_3), 4,37 (1H, m 5-CH), 5,03 (1H, m, CH_3CH), 5,20 ja 5,48 (kukin 1H, d, J 13,5, CH_2CO_2), 7,60 ja 8,19 (kukin 2H, d, J 8,5 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$).

Esimerkki 10 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3-etyylitio-6- β -(S)-1-etoksisulfonyylioksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti



Vaihe A

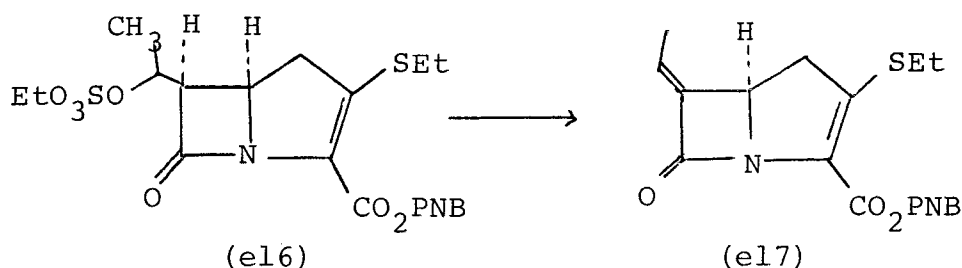
Kvaternäärinen ammoniumsuola (el2) (660 mg) muutettiin tiolijohdannaiseksi (el3) esimerkissä 8 vaiheessa A esitetyllä menetelmällä.

Vaihe B

Vaiheessa A saatu tuote liuotettiin kuivaan dikloorimetaaniin (15 ml) ja liuokseen lisättiin vedetöntä kaliumkarbonaattia (205 mg) ja Meerweinin reagenssia (282 mg). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 minuutin ajan ja laimennettiin tämän jälkeen kloroformilla (30 ml). Orgaaninen liuos pestiin hyvin laimealla suolaliuoksella, kuivatettiin MgSO_4 :llä ja väkevöitiin tyhjiössä. Jäännöksen nopea kromatografointi silikageelillä (230-400 ASTM) käyttäen 20 % petrolieetteriä/etyyliasettaattia eluointiin antoi yllä esitetyn diesterin (el16) vaahtona (189 mg); ν_{maks} (CHCl_3) 1780 ja 1705 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 1,33 (3H, t, J 7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 1,42 (3H, t, J 7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,66 (3H, d, J 6 Hz, CH_3CH), 2,90 (2H, q, J 7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), noin 3,25 (2H, m, 4- CH_2), 3,84 (1H, dd, J 6 ja 10 Hz, 6-CH), noin 4,30 (1H, m, 5-CH), 4,35 (2H, q, J 7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), noin 5,05 (1H, m, CHCH_3), 5,21

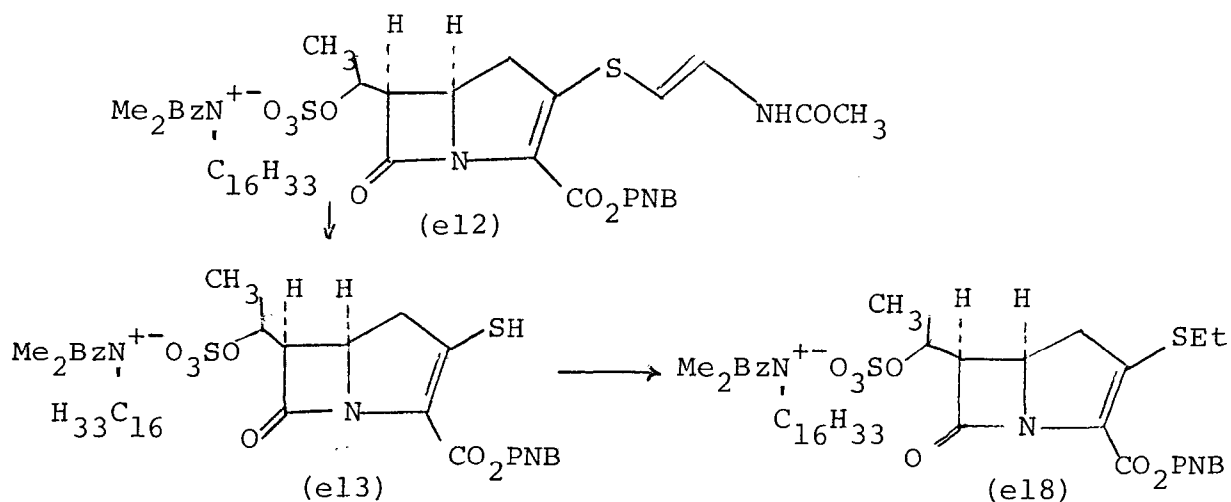
ja 5,48 (kukin 1H, d, $\underline{J}$ 14 Hz, CH_2CO_2), 7,61 ja 8,20 (kukin 2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$). (NMR-spektristä voitiin nähdä, että tuotteessa oli vielä hieman epäpuhtauksia).

Esimerkki 11 - p-Nitrobentsyyli(5R)-3-etyylitio-6- $\underline{E}$ -etylideeni-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti



Diesteriä (el6) (60 mg) sekoitettiin vedettömän kaliumkarbonaatin (41 mg) kanssa, jossa kaliumkarbonaatissa oli DMF:ää (0,5 ml) huoneen lämpötilassa 30 minuutin ajan. Lisättiin etyyliasettaattia (30 ml) ja liuosta pestiin vedellä (2 x 30 ml) ja suolaliuoksella (20 ml) ennen kuivausta MgSO_4 :llä, jonka jälkeen liuosta haihdutettiin tyhjiössä. Tuotetta kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 30 % petrolieetteriä etyyliasetaatissa eluointiin. Yllä esitetty etylideenijohdannainen (el7) eristettiin kumimaisena aineena; ν_{maks} (CHCl_3) 1770 ja 1705 cm^{-1} ; $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,32 (3H, t, $\underline{J}$ 7 Hz, CH_3CH_2), 1,83 (3H, d, $\underline{J}$ 7 Hz, CH_3CH), 2,84 (2H, q, $\underline{J}$ 7 Hz, SCH_2CH_3), 3,04 ja 3,27 (kukin 1H, dd, $\underline{J}$ 18 ja 9 Hz, 4- CH_2), 4,77 (1H, brt, $\underline{J}$ 9 Hz, 5-CH), 5,23 ja 5,53 (kukin 1H, d, $\underline{J}$ 13,5 Hz, CH_2CO_2), 6,43 (1H, qd, $\underline{J}$ 7 ja 1,5 Hz, CH_3CH), 7,17 ja 8,19 (kukin 2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$).

Esimerkki 12 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3-etyylitio-6- $\underline{S}$ -1-hydroksisulfonyylioksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatin bentsyylidimetyyli-n-heksadekyyliammoniumsuola



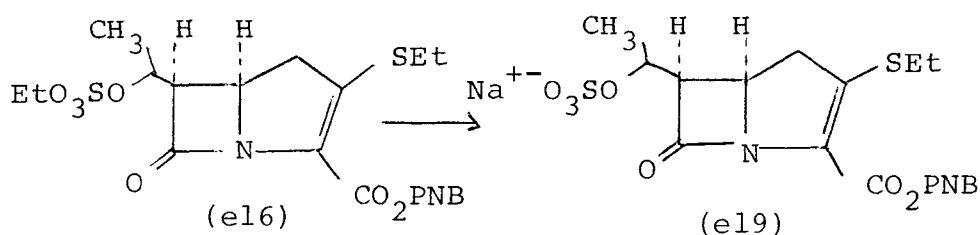
Vaihe A

Kvaternäärinen ammoniumsuola (el2) (660 mg) muutettiin tioliksi (el3) esimerkissä 8 vaiheessa A esitetyllä menetelmällä.

Vaihe B

DMF:ään liuotettua tiolijohdannaista (el3) käsiteltiin esimerkissä 8 vaiheessa B esitetyllä menetelmällä etyylijodidilla ja kaliumkarbonaatilla. Yllä mainittu etyyliitiojohdannainen (el3) saatiin vaahtomaisena aineena (240 mg); ν_{maks} (CHCl_3) 1780 ja 1700 cm^{-1} ; λ_{maks} (EtOH) 317 ja 267 nm.

Esimerkki 13 - p-Nitrobentsyyli (5R,6R)-3-etyylitio-6- β -(S)-1-hydroksisulfonyylioksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

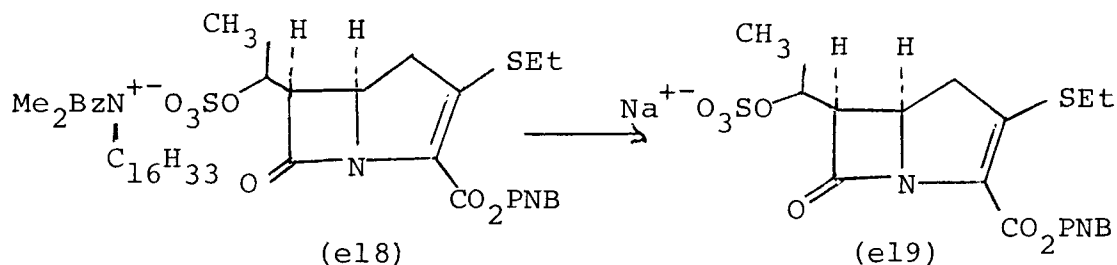


Menetelmä 1

Liuosta, joka sisälsi diesteriä (el6) (150 mg) DMF:ssä (2 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4,5 tunnin ajan natriumjodidin (172 mg) läsnäollessa. Liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen gradienttielutointiin kloroformia - 25 % etanolia kloroformissa. Fraktiot, jotka sisälsivät haluttua tuotetta (t.l.c. ja UV) kerättiin ja yh-

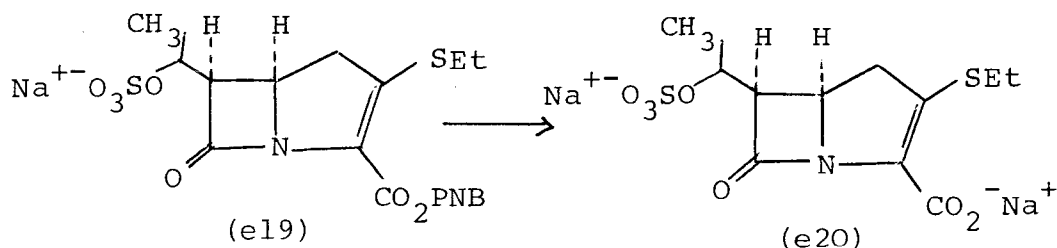
distettiin ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin yllä mainittu yhdiste (el9) kiinteänä aineena (23 mg); λ_{maks} (EtOH) 318 ja 267 nm, (H₂O) 317 ja 275 nm; ν_{maks} (KBr) 1765 ja 1695 cm⁻¹.

Menetelmä 2



Kolonnia, (10 x 2,5 cm) joka sisälsi Amberlyst A26 hartsia pestiin vuoronperään 100 ml:n annoksilla metanolia, vettä, etanolia, ja 30 % CHCl₃ etanolissa. Liuosta, joka sisälsi kvaternääristä ammoniumsuolaa (el8) (190 mg) etanolissa (5 ml), jossa oli 30 % CHCl₃:a pantiin kolonniin. Kolonnia eluoititiin tämän jälkeen vuoronperään 100 ml:n annoksilla 30 % CHCl₃:a etanolissa, etanolia ja vettä. Lopuksi eluoititiin seoksella, jossa oli 5 % NaCl vedessä ja metanolissa ja saatiin mononatriumsuolan (el9) liuos. Tämä liuos voidaan puhdistaa edelleen kromatografoimalla silikageelillä kuten menetelmässä 1 on esitetty.

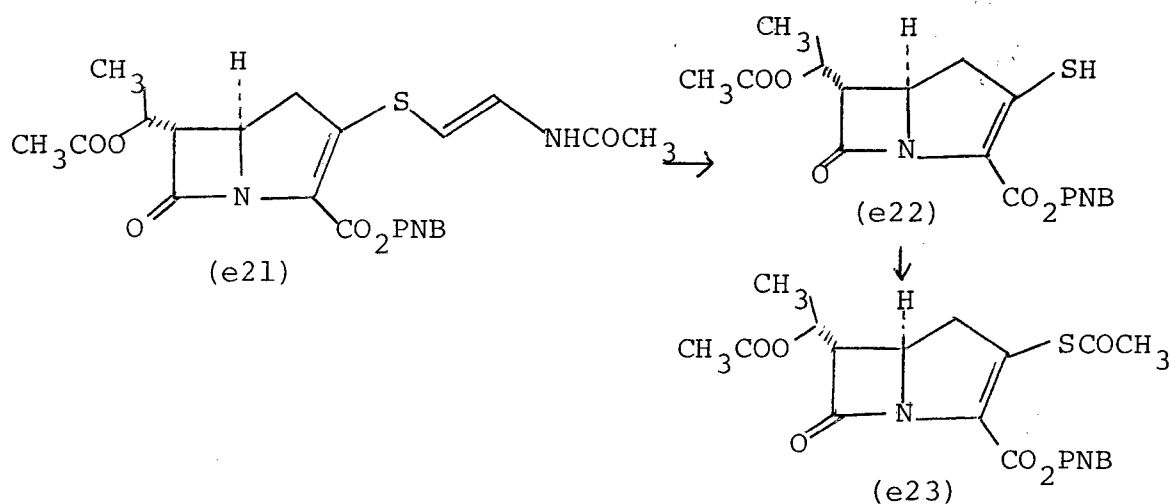
Esimerkki 14 - Dinatrium(5R,6R)-3-etyylitio-6-/(S)-1-sulfo-naattioksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatti



5 % palladiumia hiilikatalyytissä (15 mg) ravisteltiin vetykaasun kanssa 30 %:ssa dioksaanin vesiliuoksessa (4 ml) 30 minuutin ajan. Reaktioastiaan lisättiin liuosta, joka sisälsi esterä (el9) (7 mg) 30 %:ssa dioksaanin vesiliuoksessa (1 ml) ja hydrogenointia jatkettiin 3 tunnin ajan. Seokseen lisättiin NaHCO₃:a (2 mg), ja suodatettiin Celiten läpi, ja pestiin suodatinvedellä (10 ml), ja liuos väkevöitiin tyhjöissä tilavuuteen

noin 10 ml. Vesiliuos pestiin etyyliasetaatilla (3 x 15 ml) ja väkevöitiin tyhjössä tilavuuteen noin 3 ml. Liuos siirrettiin kolonniin (2,5 x 10 cm), jossa oli Biogel P2:ta, ja eluoi-
ttiin vedellä. Fraktiot, jotka sisälsivät yllämainittua dinat-
riumsuolaa (e20) tunnistettiin UV-spektrissä esiintyvistä absorp-
tiosta λ_{maks} 298 nm.

mistä lähtöaine
Esimerkki 15 - p-Nitrobentsyyli (5R,6S)-3-asetyyli-6-/(S)-
1-asetoksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-
karboksylaatti



Vaihe A

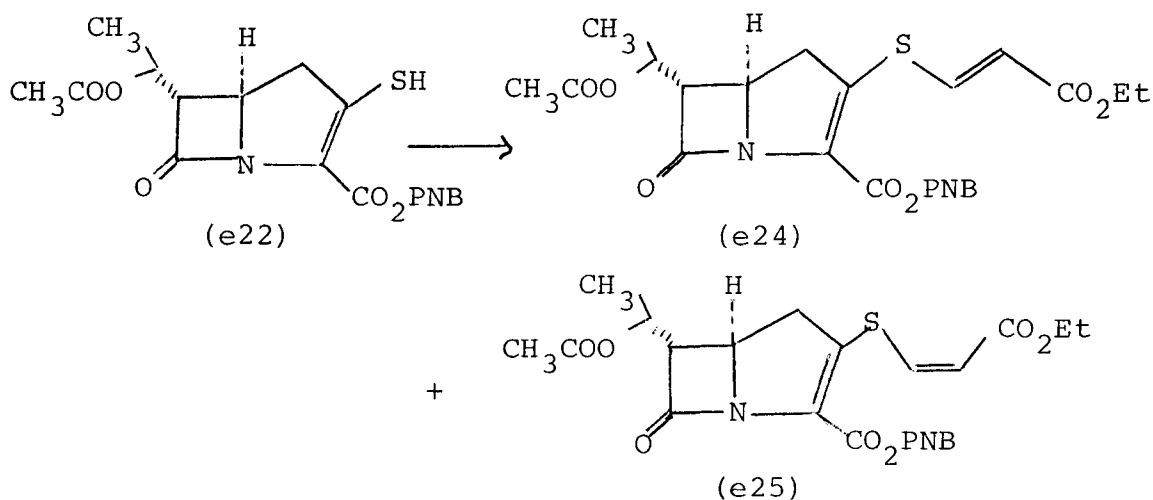
Asetoksijohdannainen (e21) (90 mg) liuotettiin asetoniin (2 ml), joka sisälsi vettä (3 tippaa). Liuos jäähdytettiin -20° :seen ja lisättiin liuosta, joka sisälsi N-bromiasetamidia asetonissa (0,5 ml) samalla sekoittaen. 25 minuutin kuluttua ja lämpötilan ollessa -20° liuosta laimennettiin kloroformilla (25 ml) ja pestiin vedellä (25 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin tiolia (e22) sisältävä kumimainen aine, ν_{maks} (CHCl_3) 1780, 1730 ja 1700 cm^{-1} .

Vaihe B

Yllä saatu tuote liuotettiin pyridiiniin (1 ml) ja sekoitettuun liuokseen lisättiin asetyylikloridia (3 tippaa). 10 minuutin kuluttua seos haihdutettiin kuivaksi ja tuote jaettiin kloroformiin (25 ml) ja veteen (25 ml). Orgaaninen kerros pestiin fosfaattipuskurilla, pH 3 (20 ml), laimealla bikarbonaatin vesiliuoksella (20 ml) ja vedellä (20 ml), ja sitten kuivattiin (MgSO_4)

ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 50 %:sta petrolieetteri/etyyliasettaattia eluointiin. Ensimmäisenä eluoituva komponentti oli yllä mainittu johdannainen (e23) (5 mg); ν_{maks} (CHCl_3) 1790, 1740 ja noin 1700 sh cm^{-1} ; ν_{maks} (EtOH) noin 300 sh ja 267 nm. δ (CDCl_3) mm. 1,43 (3H, d, $\underline{J}$ 6,5 Hz, CH_3CH), 2,11 (3H, s, CH_3CO), 2,40 (3H, s, COCH_3) ja noin 5,15 (1H, m, CH_3CH).

Esimerkki 16 - p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-3-(2-etoksikarbonyyli-etenyyli-6- $\underline{[S]}$ -1-asetoksietyyli)-7-okso-1-atsabisyklo- $\underline{[3.2.0]}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatti



Vaihe A

Liuosta, joka sisälsi asetoksijohdannaista (e21) (330 mg) asetonissa (7 ml) ja vedessä (0,75 ml) jäähdytettiin lämpötilaan -20° . Lisättiin liuosta, joka sisälsi N-bromiasetamidia (93 mg) asetonissa (1 ml) sekoittaen, ja sekoitusta jatkettiin lämpötilassa -20° , 20 minuutin ajan. Lisättiin kloroformia (50 ml) ja orgaaninen liuos pestiin vedellä (50 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin vaahto, joka sisälsi tioli/tionia (e22).

Vaihe B

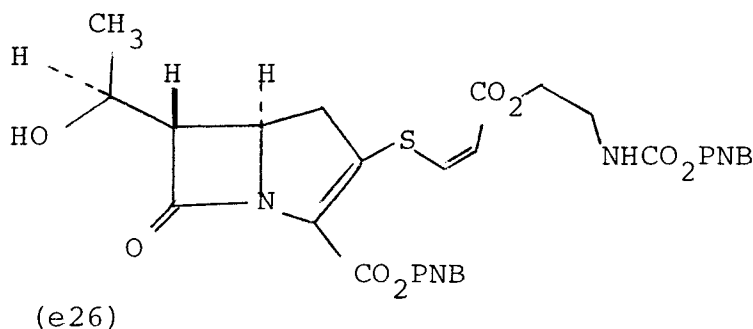
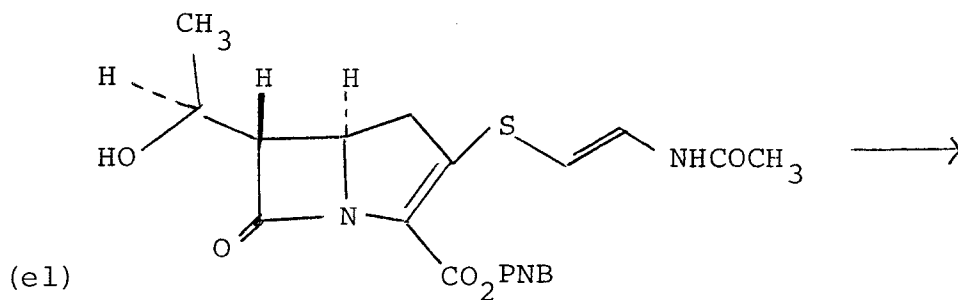
Vaiheessa A saatu tuote liuotettiin DMF:ään (3 ml) ja liuokseen lisättiin etyylipropiolaattia (66 mg), jonka jälkeen lisättiin vedetöntä kaliumkarbonaattia (93 mg) samalla sekoittaen. Kun sekoitusta oli jatkettu 15 minuuttia ympäristön lämpötilassa, lisättiin etyyliasettaattia (40 ml) ja liuos pestiin vedellä (3 x 30 ml) ja suolaliuoksella (30 ml). Haihduttamalla MgSO_4 :llä kuivattu liuos saatiin jäännös, joka kromatografoitiin silika-

geelillä käyttäen 20 %:sta petrolieetteriä etyyliasetaatissa eluoitiin.

Ensimmäisenä eluoituva komponentti (8 mg) oli yllä mainitun yhdisteen (e24) (E)-isomeeri; ν_{maks} (CHCl_3) 1790, 1735 ja 1710 cm^{-1} ; λ_{maks} (EtOH) 333 ja 267 nm.

Seuraavana eluoituva tuote (51 mg) oli yllä esitetyn yhdisteen (e25) (Z)-isomeeri; ν_{maks} (CHCl_3) 1790, 1740 ja 1710 cm^{-1} ; λ_{maks} (EtOH) 335 ja 267 nm; δ (CDCl_3) 1,30 (3H, t, $\underline{J}$ Hz, CHCH_2), 1,42 (3H, d, $\underline{J}$ 6,5 Hz, CH_3CH), 2,08 (3H, s, CH_3CO), 3,18 ja 3,44 (kukin 1H, d, $\underline{J}$ 9 ja 18 Hz, 4- CH_2), 3,49 (1H, dd, $\underline{J}$ 3 ja 4 Hz, 6-CH), 4,12 (1H, dt, $\underline{J}$ 3 ja 9 Hz, 5-CH) peittää 4,22 (2H, q, $\underline{J}$ 7 Hz, CH_3CH_2), 5,24 (1H, m, CH_3CH), 5,27 ja 5,52 (kukin 1H, d, $\underline{J}$ 14 Hz, CH_2CO_2), 5,97 ja 7,22 (kukin 1H, d, $\underline{J}$ 10 Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 7,68 ja 8,21 (kukin 2H, d, $\underline{J}$ 9 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$).

Esimerkki 17 - p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-3- $\underline{2}$ -(2-p-nitrobentsyyli-oksikarbonyyliaminoetoksykarbonyyli)etenyyli-6- $\underline{7}$ (S)-1-hydroksietyyli $\underline{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\underline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatti



Vaihe A

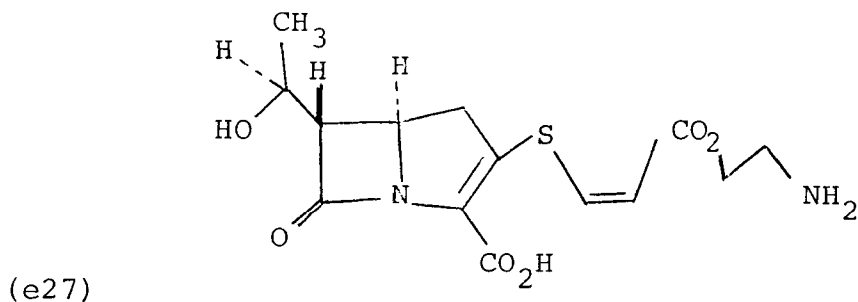
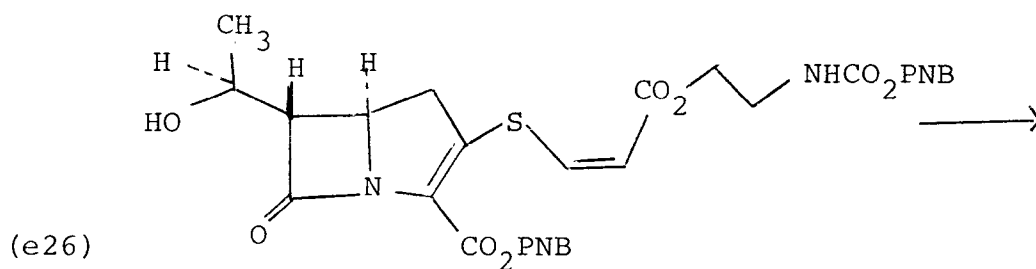
Liuosta, joka sisälsi esterä (e1) (250 mg) dioksaanissa (5 ml), joka sisälsi vettä (0,75 ml) sekoitettiin N-bromiasetamidin (75 ml) kanssa 5 minuutin ajan ympäristön lämpötilassa. Lisättiin

kloroformia (30 ml) ja liuosta pestiin 0,05M fosfaattipuskurilla (pH 7) (20 ml) ja suolaliuoksella (20 ml). Liuos kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin tioli/tionia (e2) sisältävä vaahtomainen tuote.

Vaihe B

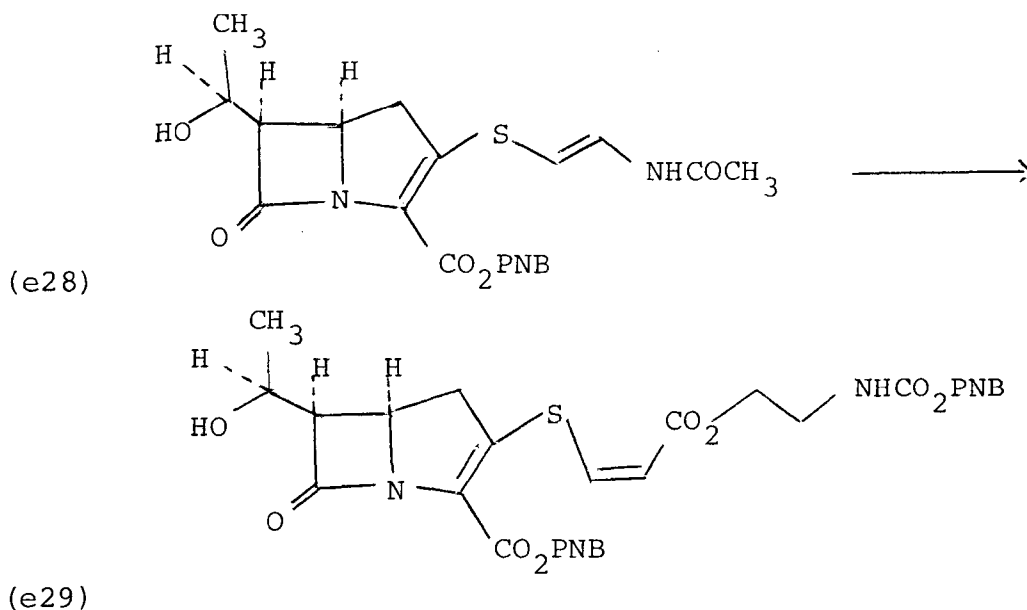
Vaiheesta A saatu tuote liuotettiin DMF:ään (3 ml) ja liuokseen lisättiin sekoittaen vedetöntä kaliumkarbonaattia (75 ml) ja tämän jälkeen 2-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliaminoetyyli)-propiolaattia (200 mg). Kun oli sekoitettu 15 minuuttia reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (30 ml) ja orgaaninen liuos pestiin vedellä (3 x 30 ml) ja suolaliuoksella (30 ml). Haihduttamalla kuivattu (MgSO_4) orgaaninen kerros saatiin tuotetta, joka kromatografoitiin silikageelikolonnilla käyttäen etyyliasetaattia ja sen jälkeen 10 %:sta etanoli-etyyliasetaattia eluoitiin. Saatu tuote (81 mg) sisälsi pääosaltaan p-nitrobentsyyli(5R,6S)-3- $\overline{2}$ -(2-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliaminoetoksikarbonyyli)etenyyli $\overline{7}$ -6- $\overline{7}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksylaattia seoksena, jossa oli Z-isomeeriä (e26) ja vastaavaa E-isomeeriä (noin 85:15); λ_{maks} (EtOH) 337 ja 265 nm. ν_{maks} (CHCl_3) 1780 ja 1720 cm^{-1} ; δ (DMF- d_7) 1,29 (3H, d, $\underline{J}$ 6,5 Hz, CH_3CH), 3,30-3,70 (5H, m, 4- CH_2 , CH_2N ja 6-CH), 4,0-4,5 (4H, m, OCH_2 , 5-CH ja CH_3CH), noin 5,2 (1H, OH), 5,23 (2H, s, CH_2Ar), 5,37 ja 5,60 (kukin 1H, d, $\underline{J}$ 14 Hz, CH_2Ar), 6,06 (1H, d, $\underline{J}$ SCH = Z-isomeerille) noin 7,40-8,05 (6H, m, 4 x aromaattiset protonit ja = CHCO_2) ja 8,25 (4H, d, $\underline{J}$ 9 Hz, aromaattiset protonit). E-isomeerille mm. δ 6,23 (1H, d, $\underline{J}$ 16 Hz, SCH =).

Esimerkki 18 - (5R,6S)-3- $\overline{2}$ -(2-aminoetoksikarbonyyli)etenyyli-
tio $\overline{7}$ -6- $\overline{7}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3.2.0}$ hept-2-
eeni-2-karboksyylihappo



Seosta, joka sisälsi esterä (26) (80 mg), dioksaania (10 ml), etanolia (0,8 ml), vettä (3 ml), 0,05M pH 7 fosfaattipuskuria (4 ml) ja 10 % palladiumia puuhiilellä (110 mg) ravisteltiin yhdessä atmosfäärissä vetykaasua 2 tunnin ajan. Seos suodatettiin Celiten läpi, pestiin vedellä (15 ml) ja liuos väkevöitiin tämän jälkeen tilavuuteen noin 20 ml). Vesiliuos pestiin etyyli-asetaatti-eetterillä (1:1; 2 x 50 ml) ja väkevöitiin tilavuuteen noin 5 ml ennen siirtämistä kolonniin, jossa oli XAD-2:ta (2,5 x 10 cm). Eluointi vedellä antoi fraktiot, jotka sisälsivät (5R,6S)-3- $\underline{\underline{2}}$ -(Z)-(2-aminoetoksikarbonyyli)etenyyli $\underline{\underline{7}}$ -6- $\underline{\underline{1}}$ -(S)-1- $\underline{\underline{3.2.0}}$ hydroksietyyli $\underline{\underline{7}}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\underline{\underline{3.2.0}}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa (e27); λ_{maks} (H₂O) 325 nm. (sisältää noin 15 % vastaavaa E-isomeeriä).

Esimerkki 19 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3- $\underline{\underline{2}}$ -(Z)-(2-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliaminoetoksikarbonyyli)etenyyli $\underline{\underline{7}}$ -6- $\underline{\underline{1}}$ -(S)-1- $\underline{\underline{3.2.0}}$ hydroksietyyli $\underline{\underline{7}}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\underline{\underline{3.2.0}}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatti



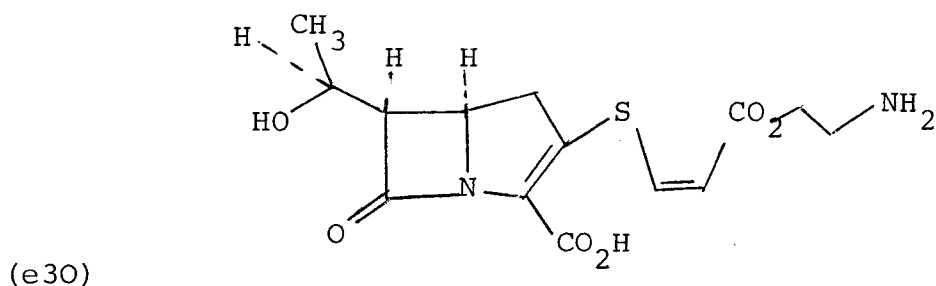
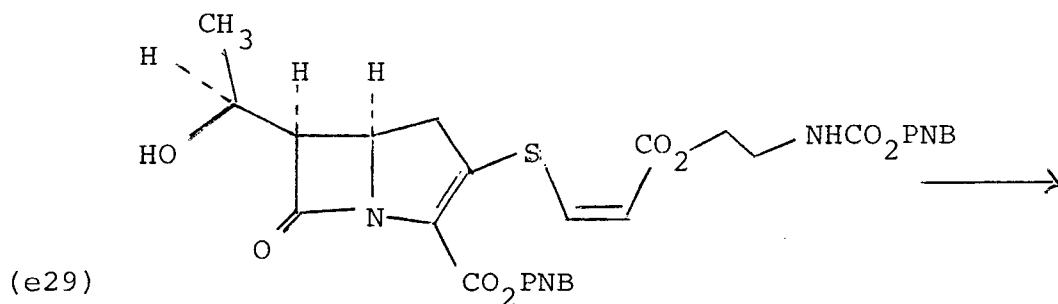
Vaihe A

Esteriä (e28) (300 mg) käsiteltiin N-bromiasetamidilla (92 mg) kuten esimerkissä 17 on esitetty.

Vaihe B

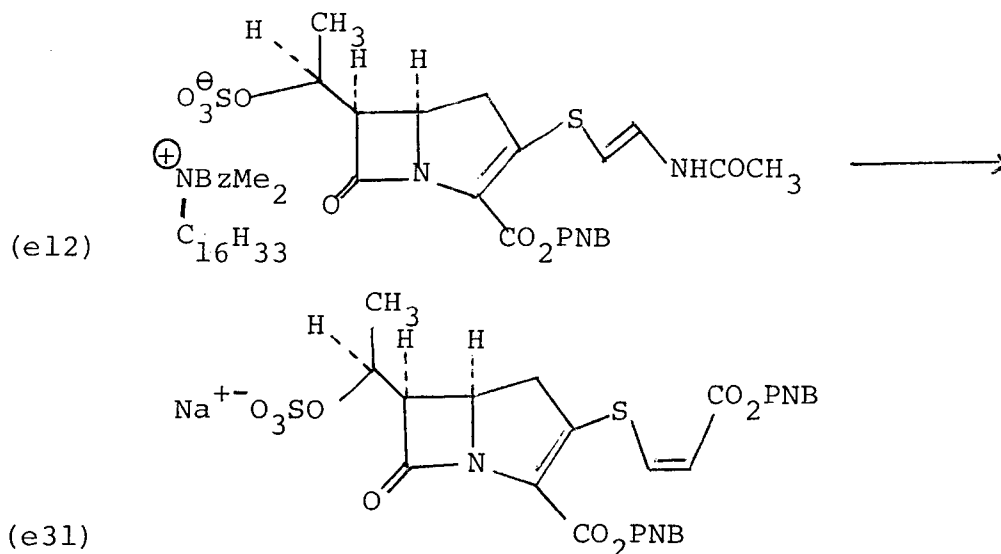
Vaiheessa A saatu tuote käsiteltiin 2-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliaminoetyylipropiolaatilla (300 mg) kuten esimerkissä 17 on esitetty. Saatiin p-nitrobentyyli(5R,6R)-3- $\bar{2}$ -(2-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliaminoetoksikarbonyyli)etenyyli $\bar{7}$ -6- $\bar{7}$ (S)-1-hydroksietyyli $\bar{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\bar{3}$.2.0 $\bar{7}$ hept-2-eeni-2-karboksylaattia (e29) vaahtomaisena aineena (166 mg), joka sitten kiteytettiin asetoni-eetteristä ja saatiin kiinteä aine (120 mg). Z- ja E-isomeerien suhde oli noin 95:5; λ_{maks} (EtOH) 334 ja 264 nm., ν_{maks} (KBr) 1785 ja 1710 cm^{-1} , δ (DMF- d_7) 1,32 (3H, d, $\bar{J}$ 6,5 Hz, CH_3CH), noin 3,3-3,8 (5H, m, 4- CH_2 , NHC_2 ja 6-CH), noin 4,05-4,55 (4H, m, OCH_2 , 5-CH ja CH_3CH), 5,15 (1H, br, OH), 5,24 (2H, s, CH_2Ar), 5,37 ja 5,59 (kukin 1H, d, $\bar{J}$ 14 Hz, ArCH_2) 6,10 (1H, d, $\bar{J}$ 10 Hz, $\text{SCH}=\text{Z}$ -isomeerille) ja noin 7,4-7,95 ja 8,2-8,35 (10H, m, 8 x aromaattiset protonit, $=\text{CHCO}_2$ ja NH).

Esimerkki 20 - (5R,6R)-3- $\bar{2}$ -(Z)-(2-aminoetoksikarbonyyli)etenyyli $\bar{7}$ -6- $\bar{7}$ (S)-1-hydroksietyyli $\bar{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\bar{3}$.2.0 $\bar{7}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappo



Esteri (e29) (150 mg) liuotettiin seokseen, joka sisälsi dioksaania (10 ml) ja 0,05M pH 7 fosfaattipuskuria (4,5 ml), ja liuosta ravisteltiin 5 %:lla palladiumia puuhiilellä (200 mg) yhdessä atmosfäärissä vetykaasua 2 tunnin ajan. Seos suodatettiin Celiten läpi, pestiin vedellä (20 ml), jonka jälkeen liuos väkevöitiin tyhjässä tilavuuteen noin 20 ml. Liuos pestiin etyyliasetaatilla (4 x 25 ml), ja tämän jälkeen pakkaskuivattiin ja saatiin (5R,6R)-3- $\overline{2}$ -(Z)-(2-aminoetoksikarbonyyli)etenyyli $\overline{7}$ -6- $\overline{1}$ -(S)-1-hydroksietyyli $\overline{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappo (e30) kiinteänä aineena; λ_{maks} (H₂O) 325 nm., ν_{maks} (KBr) 1750, 1690 ja 1565-1610 (br) cm⁻¹. (Tuote sisälsi noin 5 % vastaavaa E-isomeeriä).

Esimerkki 21 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3- $\overline{2}$ -(Z)-2-p-nitrobentsyylioksikarbonyylietenyyli $\overline{7}$ -6- $\overline{1}$ -(S)-1-hydroksisulfonyylioksietyyli $\overline{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatin natriumsuola



Vaihe A

Monokvaternäärinen ammoniumjohdannainen (e12) (1,448 g) liuotettiin dioksaaniin (20 ml), joka sisälsi vettä (1,5 ml) ja N-bromiasetamidia (220 mg) sekoittaen. Liuosta laimennettiin 4,5 minuutin kuluttua CHCl_3 :llä (40 ml) ja pestiin tämän jälkeen vedellä (50 ml) ja suolaliuoksella (30 ml). Haihduttamalla kuivattu (MgSO_4) orgaaninen kerros saatiin vaahtomainen aine, joka sisälsi tiolia (e13).

Vaihe B

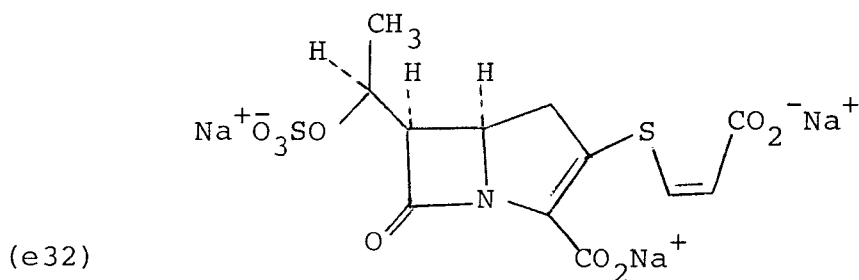
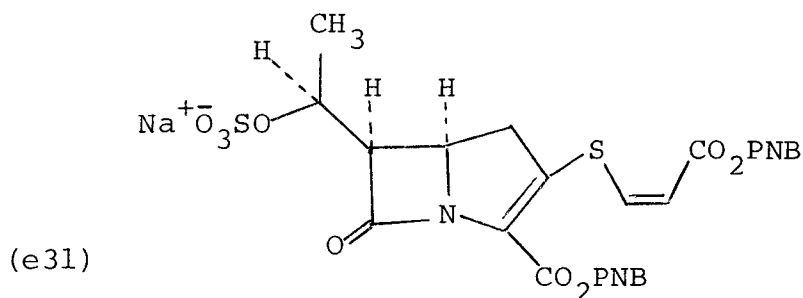
Liuosta, joka sisälsi vaiheessa A saatua tuotetta DMF:ssä (10 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa p-nitrobentsyyliipropiolaatin (500 mg) ja kaliumkarbonaatin (220 mg) kanssa. 20 minuutin kuluttua lisättiin etyyliasetaattia (70 ml) ja orgaaninen liuos pestiin vedellä (3 x 50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml). Liuos kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin raakatuote, joka kromatografoitiin silikageelillä käyttäen kloroformia ja sen jälkeen 5 %, 10 %, 15 % ja 20 % etanolia kloroformissa eluoitiin. Fraktiot, jotka sisälsivät päätuotetta yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin vaahtomainen tuote (0,54 g). $\bar{\nu}_{\text{maks}}$ (CHCl_3) 1785 ja 1710 cm^{-1} .

Vaihte C

Liuokseen, joka sisälsi vaiheessa B saatua tuotetta asetonissa (5 ml) lisättiin liuosta, joka sisälsi natriumjodidia (80 mg) asetonissa (1 ml). Reaktioastian raaputtaminen lasisauvalla antoi valkoisen kiinteän aineen saostuman. Lisättiin asetonia

ja kiintoaine suodatettiin talteen ja pestiin asetonilla ja eetterillä. Kiinteä aine (193 mg) oli p-nitrobentsyyli(5R,6R)-3- $\overline{\text{Z}}$ -2-p-nitrobentsyylioksikarbonyylietenyyli $\overline{\text{O}}$ -6- $\overline{\text{S}}$ -1-hydroksisulfonyylioksietyyli $\overline{\text{I}}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{\text{3.2.0}}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatin natriumsuolan (e31). $\lambda_{\text{maks}}(\text{H}_2\text{O})$ 335 (20410) ja 272 (20150), $\nu_{\text{maks}}(\text{KBr})$ 1775 ja 1710 cm^{-1} , $\delta(\text{DMF-d}_7)$ 1,48 (3H, d, $\underline{\text{J}}$ 6,5 Hz, CH_3CH), noin 3,2-3,6 (1H, m, 4- CH_a), 3,7-4,1 (2H, m, 6-CH ja 4- CH_b), 4,25-4,80 (2H, m, 5-CH ja CH_3CH), 5,41 (2H, s, CH_2Ar), 5,38 ja 6,60 (kukin 1H, d, $\underline{\text{J}}$ 14 Hz, CH_2Ar), 6,24 (1H, d, $\underline{\text{J}}$ 10 Hz, SCH=), noin 7,70-7,95 (m) ja 8,29 (d, $\underline{\text{J}}$ 9 Hz) $\overline{\text{Yhteensä}}$ 9H, 2 x $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$ ja $=\text{CHCO}_2$).

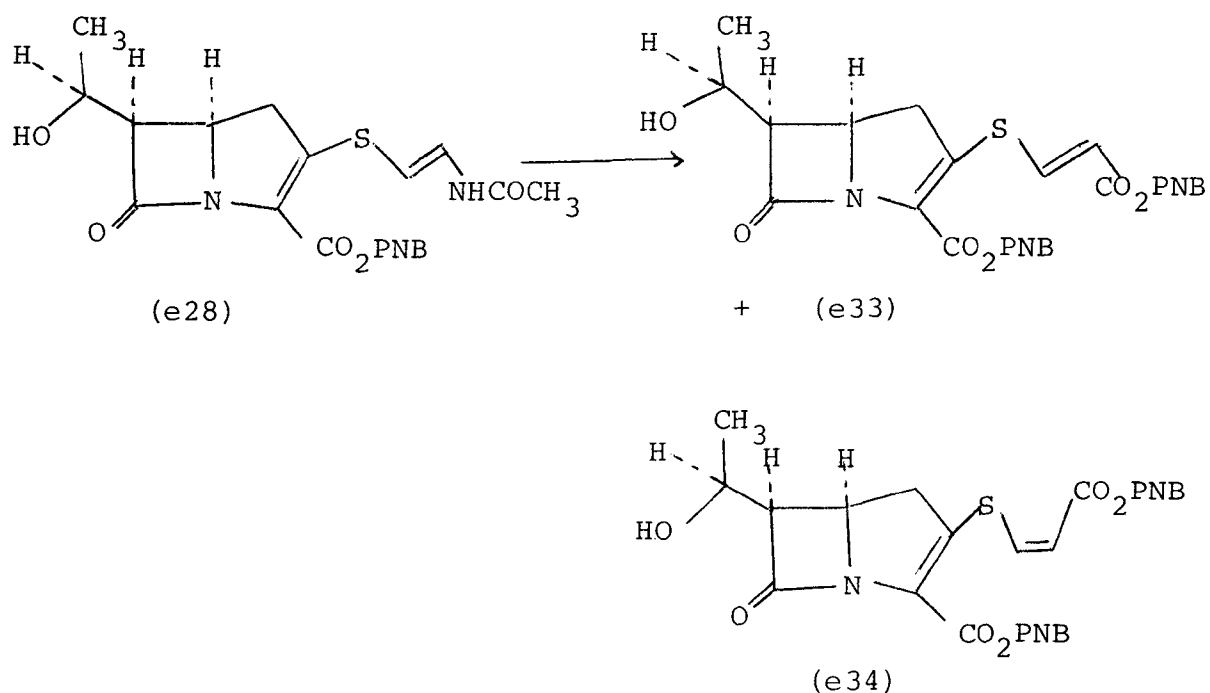
Esimerkki 22 - (5R,6R)-3- $\overline{\text{Z}}$ -2-karboksietenyyli $\overline{\text{O}}$ -6- $\overline{\text{S}}$ -1-hydroksisulfonyylioksietyyli $\overline{\text{I}}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{\text{3.2.0}}$ hept-2-eeni-2-karboksylihapon trinatriumsuola



Liuosta, joka sisälsi esterä (e31) (150 mg) 25 %:ssa dioksaanin vesiliuoksessa (20 ml) hydrogenoitiin 5 %:n palladiumin puuhiilellä (200 mg) läsnäollessa 3,5 tunnin ajan, jolloin katalyyttiä oli esihydrogenoitu 0,5 tuntia. Seokseen lisättiin natriumbikarbonaattia (38 mg) ja tämä suodatettiin sitten pois Hiflo'lla ja pestiin vedellä (20 ml). Suodos väkevöitiin tilavuuteen noin 20 ml ja pestiin etyyliasetaatilla (3 x 20 ml). Vesiliuos väkevöitiin vielä tilavuuteen noin 5 ml ja kromatografoitiin Biogel P2 sisältävällä kolonnilla (2,5 x 25 cm). Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin (5R,6R)-3- $\overline{\text{Z}}$ -2-karboksietenyyli $\overline{\text{O}}$ -6-

[(S)-1-hydroksisulfonyylioksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo-
[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihapon trinitriumsuola (e32)
 valkoisena kiinteänä aineena (60 mg); λ_{maks} (H_2O 325 nm.,
 ν_{maks} (KBr) 1755, 1630 sh ja 1580 cm^{-1} .

Esimerkki 23 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3-[(2-p-nitrobentsyyli-
oksikarbonyylietenyyli)-6-[(S)-1-hydroksetyyli]-7-okso-1-
atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti: (E)- ja (Z)-
isomeerit



Vaihe A

Liuosta, joka sisälsi esteriä (e28) (300 mg) dioksaanissa (6 ml) ja vedessä (0,9 ml) sekoitettiin N-bromiasetamidin (90 mg) kanssa huoneen lämpötilassa 4,5 minuuttia. Lisättiin kloroformia (30 ml) ja orgaaninen liuos pestiin 0,05M pH 7 fosfaattipuskurilla (20 ml) ja tämän jälkeen laimealla suolaliuoksella (20 ml). Haihduttamalla kuivattu (MgSO_4) orgaaninen kerros saatiin vaahdomainen aine.

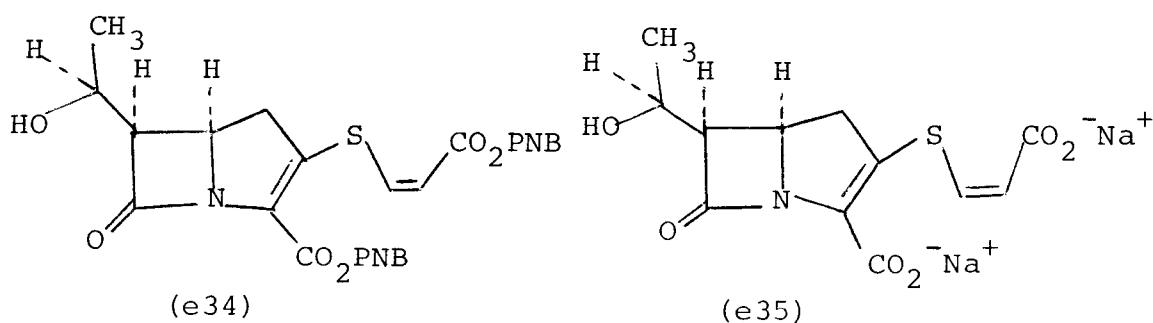
Vaihe B

Vaiheessa A saatu tuote liuotettiin DMF:ään (3 ml) ja lisättiin kaliumkarbonaattia (45 mg) ja p-nitrobentsyylipropiolaattia (275 mg). Seosta sekoitettiin 25 minuutin ajan ja laimennettiin etyyliasetaatilla (30 ml). Orgaaninen liuos pestiin vedellä (3 x 30 ml) ja suolaliuoksella (20 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja

haihdutettiin tyhjöissä. Jäännös kromatografoitiin silika-geelillä käyttäen gradienttieluointiin 50 % etyyliasetaatti/petrolia - 100 % etyyliasetaattia. Saatiin kaksi päätuotetta. Ensimmäinen (28 mg) oli p-nitrobentsyyli(5R,6R)-3- $\overline{\text{Z}}$ (E)-2-p-nitrobentsyylioksikarbonyylietenyyli $\overline{\text{ti}}$ o-6- $\overline{\text{Z}}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{\text{ti}}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{\text{3.2.O}}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatti (e33); λ_{maks} (EtOH) 335 ja 265 nm., ν_{maks} (CHCl₃) 1785 ja 1715 cm⁻¹, δ (Me₂CO) 1,35 (3H, d, $\underline{\text{J}}$ 6 Hz, CH₃CH), noin 3,25-3,90 (3H, m, 4-CH₂ ja 6-CH), noin 4,45 (3H, m, 5-CH, CH₃CH ja OH), 5,35 (2H, s, CH₂Ar), 5,30 ja 5,55 (kukin 1H, d, $\underline{\text{J}}$ 14 Hz, ArCH₂), 6,30 (1H, d, $\underline{\text{J}}$ 15 Hz, SCH=), 7,62-8,30 (9H, m, 2 x C₆H₄-NO₂ ja =CHCO₂).

Toinen tuote (100 mg) oli vastaava Z-isomeeri (e34) λ_{maks} (EtOH) 335 (21998) ja 263 (21785), ν_{maks} (KBr) 1780 ja 1710 cm⁻¹, δ (DMF-d₇) 1,31 (3H, d, $\underline{\text{J}}$ 6,5 Hz, CH₃CH), noin 3,40-3,85 (3H, m, 4-CH₂ ja 6-CH), 4,05-4,55 (2H, m, 5-CH ja CHCH₃), 5,11 (1H, d, $\underline{\text{J}}$ 4,5 Hz, OH), 5,42 (2H, s, CH₂Ar), 5,39 ja 5,61 (kukin 1H, d, $\underline{\text{J}}$ 13 Hz, CHAr), 6,26 (1H, d, $\underline{\text{J}}$ 10 Hz, SCH=), 7,07-8,05 (5H, m, =CH.CO₂ ja 4 x aromaattiset protonit) ja 8,28 (4H, d, $\underline{\text{J}}$ 9 Hz, aromaattiset protonit) $\overline{\text{M}}$, 525,0838 vastaa M⁺ - CH₃C=OH $\overline{\text{Z}}$.

Esimerkki 24 - (5R,6R)-3- $\overline{\text{Z}}$ (Z)-2-karboksietenyylitio $\overline{\text{ti}}$ -6- $\overline{\text{Z}}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{\text{ti}}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{\text{3.2.O}}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihapon dinatriumsuola



hydrolyysi

Esteriä (e34) (95 mg) hydrogenolysoitiin kuten esimerkissä 22 on esitetty. Suoritettiin kromatografointi Biogel P2 kolonnilla (10 x 2,5 cm) ja haihdutettiin liuotin, ja saatiin (5R,6R)-3- $\overline{\text{Z}}$ (Z)-2-karboksietenyylitio $\overline{\text{ti}}$ -6- $\overline{\text{Z}}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{\text{ti}}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{\text{3.2.O}}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihapon dinatriumsuola valkoisena kiinteänä aineena (28 mg); λ_{maks} (H₂O) 325 nm., ν_{maks} (KBr) 1750 ja 1590 cm⁻¹.

Taulukko 1

A. Esimerkkien 6 ja 7 yhdisteiden antibakteerinen aktiivisuus agarilla.

<u>Organismi</u>	<u>M.I.C.-arvo</u> <u>(μg/ml)</u>	
	<u>Esim. 6</u>	<u>Esim. 7</u>
Citrobacter freundii E8	12,5	2,5
Enterobacter cloacae N1	28	5,0
Escherichia coli O111	12,5	5,0
Escherichia coli JT39	12,5	2,5
Klebsiella aerogenes A	12,5	2,5
Proteus mirabilis C977	50	12,5
Proteus morganii 1580	25	2,5
Proteus rettgeri WML6	25	5,0
Proteus vulgaris WO91	25	5,0
Pseudomonas aeruginosa A	>100	>50
Salmonella typhimurium CT10	12,5	2,5
Serratia marcescens US20	12,5	5,0
Shigella sonnei MB 11967	12,5	5,0
Bacillus subtilis A	25	5,0
Staphylococcus aureus Oxford	3,1	1,2
Staphylococcus aureus Russell	6,2	1,2
Staphylococcus aureus 1517	100	NG
Streptococcus faecalis I	>100	>50
Streptococcus pneumoniae CN33	-	NG
Streptococcus pyogenes CN10	25	1,2

2 B. Esimerkin 14 yhdisteen ja MM 13902:n antibakteerinen aktiivisuus agarilla.

<u>Organismi</u>	<u>Esim. 14</u>	<u>MM 13902</u>
Escherichia coli JT1	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$
NCTC 15418	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$
E8	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$
5	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$
Ba78R+	0,2	0,8
JT4R+	0,4	1,6
JT20R+	0,8	1,6
E96R+	$\leq 0,1$	0,2
JT425C+	$\leq 0,1$	0,8
JT414C+	0,2	0,4
Klebsiella aerogenes T219	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$
R112	$\leq 0,1$	0,2
I281	$\leq 0,1$	0,2
Va2R+	0,8	6,2
Proteus mirabilis T318	0,4	$\leq 0,1$
889	0,8	0,2
Proteus morganii I	0,4	0,2
T361	0,4	0,2
Proteus rettgeri I	0,4	0,2
R110	0,2	0,2
Proteus vulgaris X	0,4	0,4
NCTC 4395	0,2	0,1

B. jatkuu

Organismi	Esim. 14	MM 13902
Enterobacter cloacae T749	6,2	12,5
NCTC 10005	6,2	12,5
Enterobacter aerogenes T660	0,2	0,4
NCTC 10006	0,4	0,4
Citrobacter freundii W18	1,6	6,2
T221	1,6	6,2
Serratia marcescens SM27	0,4	1,6
Wol46	1,6	3,1
Pseudomonas aeruginosa W975	100	50
NCTC 10662	50	25
Dalgleish	50	50
Staphylococcus aureus Smith	0,4	1,6
ATCC 25923	0,4	1,6
Me9+	1,6	3,1
T67+	0,8	0,8
T150+	0,4	1,6
Streptococcus faecalis C90	12,5	6,2
T1101	12,5	6,2
Bacteroides fragilis 2118	0,2	0,2
B3	0,4	0,4
WS12	0,2	0,2
BC16	1,6	1,6
VP1 8249	0,4	0,2
WS41	0,2	0,4
WS1	6,2	6,2
BC4	0,8	1,6

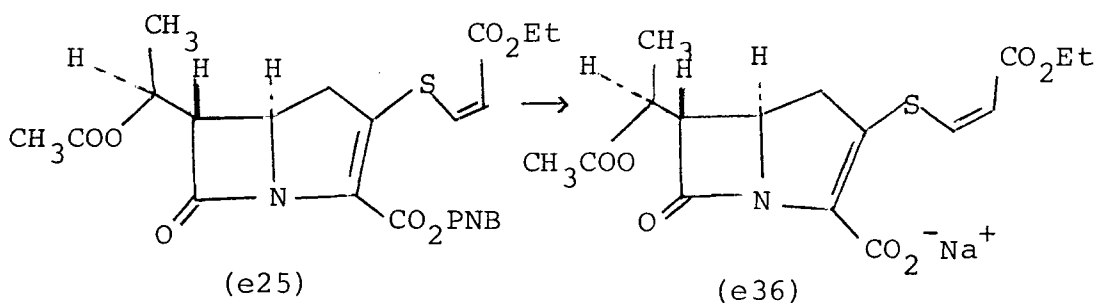
Taulukko 2

Keksinnön mukaisten yhdisteiden teho

<u>Organismi</u>	MIC-arvo (ug/ml) agarilla			
	Esimerkki			
	18	20	22	24
Citrobacter freundii E8	3,1	0,2	25	1,2
Enterobacter cloacae N1	3,1	0,2	0,5	0,5
Escherichia coli O111	3,1	≤ 0,1	1,2	0,2
Escherichia coli JT 39	3,1	0,2	1,2	5,0
Klebsiella aerogenes A	3,1	≤ 0,1	1,2	0,2
Proteus mirabilis C977	12,5	0,4	1,2	0,5
Proteus morganii 1580	3,1	-	0,5	0,5
Proteus rettgeri WM16	6,2	0,2	1,2	0,5
Proteus vulgaris WO91	6,2	0,4	1,2	0,5
Pseudomonas aeruginosa A	25	25	>50	>50
Salmonella typhimurium CT10	3,1	≤ 0,1	1,2	0,5
Serratia marcescens US20	1,2	≤ 0,1	5,0	2,5
Shigella sonnei MB 11967	3,1	0,2	1,2	0,5
Bacillus subtilis A	-	≤ 0,1	0,5	≤ 0,1
Staphylococcus aureus Oxford	≤ 0,1	≤ 0,1	2,5	0,5
Staphylococcus aureus Russell	0,4	-	2,5	0,5
Staphylococcus aureus 1517	6,2	0,2	25	5,0
Streptococcus faecalis I	12,5	≤ 0,1	12,5	2,5
Streptococcus pneumoniae CN33	-	≤ 0,1	-	≤ 0,1
Streptococcus pyogenes CN10	≤ 0,1	≤ 0,1	-	≤ 0,1
E.coli ESS	1,0	≤ 0,1	1,2	≤ 0,1

Esimerkki 25 - Natrium(5R,6S)-6- $\overline{Z}$ (S)-1-asetoksietyyli $\overline{7}$ -3- $\overline{Z}$ -2-etoksikarbonyyli-etenyyli $\overline{tio}$ $\overline{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatti

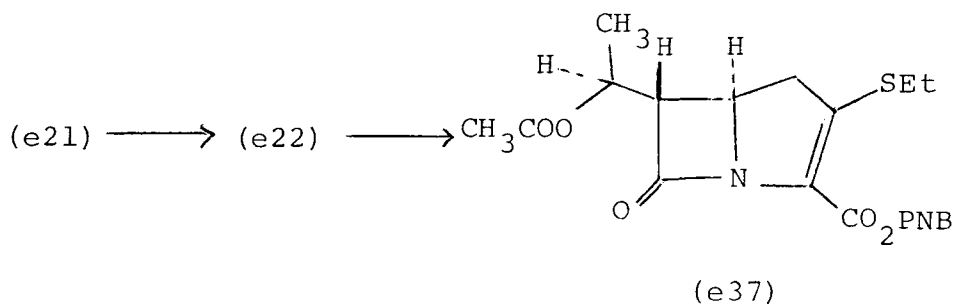
Lähtöaine



5 % palladiumia hiilikatalyytillä (75 mg) esihydrogenoitiin 0,5 tuntia seoksessa, joka sisälsi dioksaania (6 ml) ja vettä (3 ml). Reaktioastiaan lisättiin liuosta, jossa oli esterä (e25) (50 mg) dioksaanissa (1 ml) ja hydrogenointia jatkettiin 4 tunnin ajan. Tämän jälkeen lisättiin natriumbikarbonaattia (9 mg) ja seos suodatettiin Celiten läpi ja pestiin suodatin vedellä. Liuos väkevöitiin tilavuuteen noin 10 ml ja pestiin tämän jälkeen etyyliasetaatilla (3 x 30 ml) ja väkevöitiin taas tyhjässä tilavuuteen noin 5 ml. Vesiliuos kromatografoitiin kolonnilla, joka sisälsi Biogel P2:ta (10 x 2,5 cm) ja fraktiot, jotka sisälsivät haluttua suolaa (e36) tunnistettiin UV-absorption avulla. Fraktiot yhdistettiin ja liuotin haihdutettiin tyhjässä, haihduttamalla vesi atseotrooppisesti pois etanolin kanssa, ja sitten etanoli tolueenin kanssa, jolloin saatiin yllä esitetty yhdiste (e36) harmaanvalkoisena kiinteänä aineena (15 mg); λ_{maks} (H₂O 323 nm; ν_{maks} (KBr) 1770, 1735, 1695 ja 1575 cm⁻¹.

Esimerkki 26 - p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-6- $\overline{Z}$ (S)-1-asetoksietyyli $\overline{7}$ -3-etyyllitio-7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatti

Lähtöaine



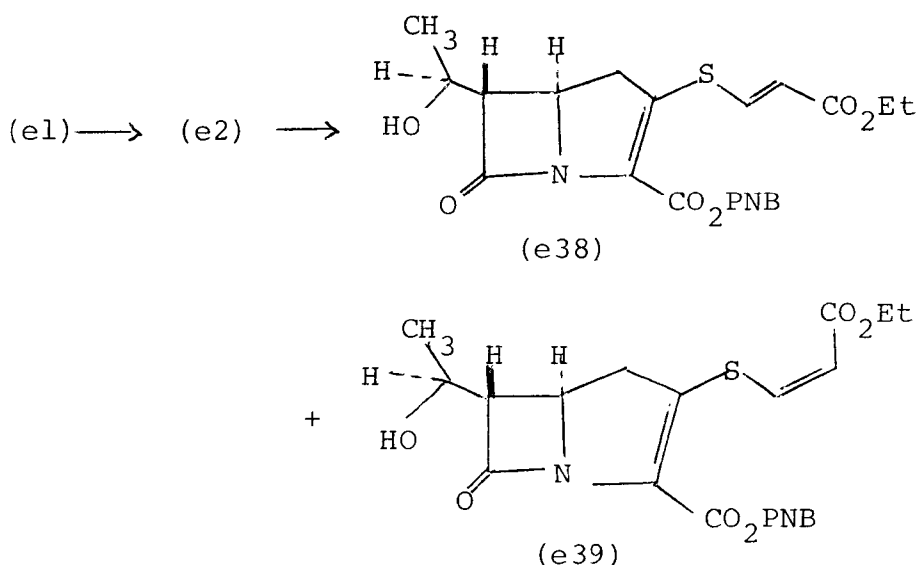
Vaihe A

Liuosta, joka sisälsi johdannaista (e21) (50 mg) dioksaanissa (1 ml) ja vedessä (0,2 ml) sekoitettiin N-bromiasetamidin (14 mg) kanssa 15 minuutin ajan huoneen lämpötilassa. Lisättiin CHCl_3 :a (20 ml) ja orgaaninen liuos pestiin vedellä, kuivatettiin (MgSO_4) ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin tioli (e22).

Vaihe B

Vaiheessa A saatu tuote liuotettiin DMF:ään (0,5 ml) ja liuosta käsiteltiin etyylijodidilla (0,2 ml) ja kaliumkarbonaatilla (15 mg) kuten esimerkissä 1 vaiheessa B on esitetty. Käsittelemällä liuosta tämän jälkeen kuten esimerkissä 1 on esitetty ja kromatografoimalla silikageelillä käyttäen 30 % petrolia etyyliasetaatissa eluoiitiin saatiin yllämainittu johdannainen (e37) öljynä (17 mg); ν_{maks} (CHCl_3) 1785, 1735 ja 1700 cm^{-1} ; λ_{maks} (EtOH) 320 ja 267 nm.; δ (CDCl_3) 1,32 (3H, t, $\underline{J}$ 7,5 Hz, (CH_3CH_2)), 1,41 (3H, d, $\underline{J}$ 6,5 Hz, CH_3CH), 2,08 (3H, s, CH_3CO), 2,84 (2H, q, $\underline{J}$ 7,5 Hz, CH_2S), 3,15 (2H, ABX:n keskus, 4- CH_2), 3,42 (1H, m, 6-CH), 4,09 (1H, m, 5-CH), noin 5,25 (1H, m, CH_3CH), 5,23 ja 5,52 (kukin 1H, d, $\underline{J}$ 14 Hz, CH_2Ar), 7,66 ja 8,22 (kukin 2H, d, $\underline{J}$ 9 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$). $\underline{M}^+$, 434,1136. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$:lle saadaan 434,11457.

Esimerkki 27 - p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-3-(2-etoksykarbonyyliete-nyylitio)-6- $\underline{J}$ (S)-1-hydroksietyyli-7-7-okso-1-atsabisyklo- $\underline{3.2.0}$ -hept-2-eeni-2-karboksylaatti



Vaihe A

Esteri (e1) (250 mg) muutettiin tioliksi (e2) esimerkissä 17 vaiheessa A esitetyllä menetelmällä.

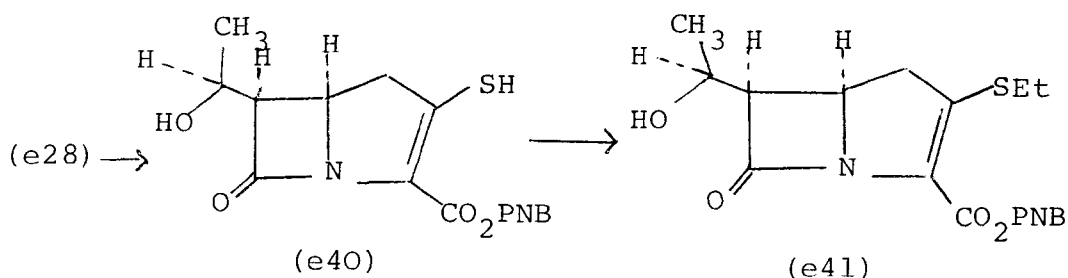
Vaihe B

Tiolia (e2) käsiteltiin etyyliipropiolaatilla (110 mg) ja vedet-
tömällä kaliumkarbonaatilla (75 mg) esimerkissä 16 vaiheessa B
esitetyllä menetelmällä. Tätä seuraava käsittely ja kromato-
grafointi kuten mainitussa esimerkissä on esitetty antoi kaksi
tuotetta.

Ensimmäinen tuote (20 mg) koostui pääasiassa yllä mainitun yh-
disteen E-isomeeristä (e38); ν_{maks} (CHCl_3) 1780 ja 1700 cm^{-1} ;
 λ_{maks} (EtOH) 335 ja 267 nm.; $\underline{M}^+$, 462,1132; $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$:lle
saadaan 462,10977.

Toinen polaarisempi komponentti (48 mg) oli yllä mainitun yh-
disteen Z-isomeeri (e39), ja tämä saatiin kiteisenä kiinteänä
aineena; ν_{maks} (KBr) 1775 ja 1700 cm^{-1} ; λ_{maks} (EtOH) 336
(21600) ja 2,64 (13100) nm; δ (DMF-d_7) 1,26 (3H, t, $\underline{J}$ 7 Hz,
 CH_3CH_2) peittää 1,29 (3H, d, $\underline{J}$ 7 Hz, CH_3CH), noin 3,25-3,80
(3H, m, 4- CH_2 ja 6-CH), 4,18 (2H, q, $\underline{J}$ 7 Hz, OCH_2CH_3), noin
4,05-4,50 (2H, m, 5-CH ja CHCH_3), 5,24 (1H, d, $\underline{J}$ 4,5 Hz, OH),
5,38 ja 5,62 (kukin 1H, d, $\underline{J}$ 14 Hz, CH_2Ar), 6,07 ja 7,84 (kukin
1H, d, $\underline{J}$ 10 Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 7,87 ja 8,28 (kukin 2H, d, $\underline{J}$ 9 Hz,
 $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$); ($\underline{M}^+$, 462,1089, $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$:lle saadaan 462,1093).

Esimerkki 28 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3-etyylitio-6- $\underline{Z}$ (S)-1-
hydroksietyyli $\underline{Z}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\underline{Z}$.2.0 $\underline{Z}$ hept-2-eeni-2-
karboksyylaatti

Vaihe A

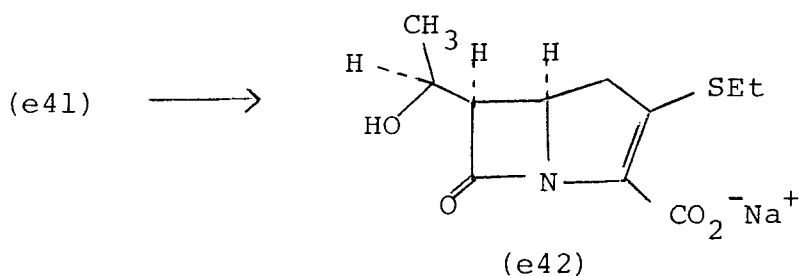
Esteriä (e28) (500 mg) käsiteltiin N-bromiasetamidilla (154
mg) seoksessa, joka sisälsi dioksaania (10 ml) ja vettä (1,5 ml)

esimerkissä 17 vaiheessa A esitetyllä menetelmällä. Saatu tuote sisälsi tiolin (e40).

Vaihe B

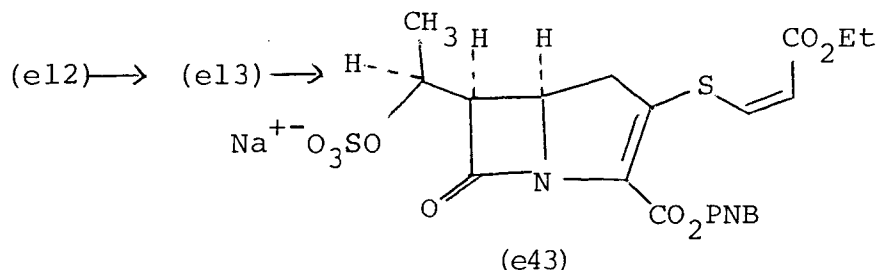
Liuosta, joka sisälsi tiolia (e40) DMF:ssä (7 ml) sekoitettiin etyylijodidin (0,5 ml) ja vedettömän kaliumkarbonaatin (154 mg) kanssa 25 minuutin ajan huoneen lämpötilassa. Lisättiin etyyliasetaatia (50 ml) ja liuosta pestiin vedellä (50 ml) ja suolaliuoksella (3 x 30 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin raaka tuote, joka kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 20 % petrolia etyyliasetaatissa eluointiin. Päätuotteena saatiin yllä esitetty yhdiste (e41), joka eristettiin vaahtona (185 mg) ja voitiin kietyttää etyyliasetaatii/petrolieetteristä, sulamispiste $149-151^\circ$; λ_{maks} (EtOH) 319 (12400) ja 265 nm (10800); ν_{maks} (CHCl_3) 1780 ja 1700 cm^{-1} ; $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,32 (3H, t, $\underline{\text{J}}$ Hz, CH_3CH_2), 1,39 (3H, d, $\underline{\text{J}}$ 6 Hz, CH_3CH), noin 2,0 (1H, br, OH), 2,88 (2H, q, $\underline{\text{J}}$ 7 Hz, CH_2S), 3,08 (1H, dd, $\underline{\text{J}}$ 18 ja 9,5 Hz, 4- CH_a), 3,53 (1H, dd, $\underline{\text{J}}$ 18 ja 9 Hz, 4- CH_b), 3,56 (1H, dd, $\underline{\text{J}}$ 5,5 ja 8,5 Hz, 6-CH), 4,0-4,35 (2H, m, 5-CH ja CH_3CH), 5,20 ja 5,49 (kukin 1H, d, $\underline{\text{J}}$ 14 Hz, CH_2Ar), 7,63 ja 8,19 (kukin 2H, d, $\underline{\text{J}}$ 8,5 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$).

Esimerkki 29 - Natrium(5R,6R)-3-etyylitio-6- $\underline{\text{Z}}$ (S)-1-hydroksietyyli- $\underline{\text{Z}}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\underline{\text{Z}}$ 3.2.0 $\underline{\text{Z}}$ hept-2-eeni-2-karboksyylaatti



Esteri (e41) (95 mg) hydrogenolysoitiin, jolloin saatiin kromatografoinnin (Biogel P2) jälkeen natriumsuola (e42) valkoisena kiinteänä aineena, käyttäen esimerkissä 6 esitettyä menetelmää; λ_{maks} (H_2O) 300 nm; ν_{maks} (KBr) 1754 ja 1590 nm.

Esimerkki 30 - p-Nitrobentsyyli (5R,6R)-3-/(Z)-etoksikarbonyyli-
etenyyli-6-/(S)-1-hydroksisulfonyylioksietyyli-7-okso-1-
atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatin natriumsuola



Vaihe A

Monokvaternäärinen ammoniumsuola (e12) (1,59 g) muutettiin tioliiksi (e13) esimerkissä 21 vaiheessa A esitetyn menetelmän mukaan.

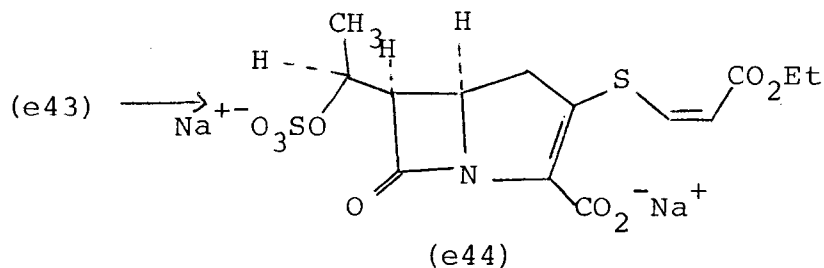
Vaihe B

Tiolia (e13) käsiteltiin etyyli-*propiolaatilla* (350 mg) ja kaliumkarbonaatilla (247 mg) esimerkissä 21 vaiheessa B esitetyllä menetelmällä. Tuotteen kromatografointi kuten yllä mainitussa menetelmässä on esitetty antoi vaahdon (790 mg); ν_{maks} (CHCl_3) 1780 ja 1705 cm^{-1} .

Vaihe C

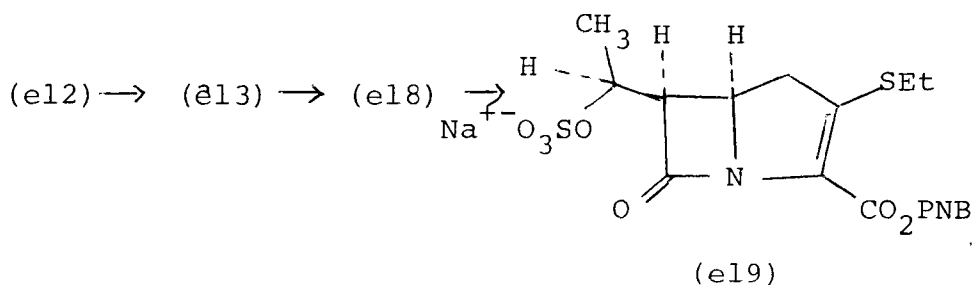
Vaiheessa B saatu tuote liuotettiin asetoniin (2,5 ml) ja lisättiin liuos, joka sisälsi natriumjodidia (131 mg) asetonissa (1 ml). Saatu valkoinen sakka suodatettiin ja pestiin asetonilla ja eetterillä ja saatiin yllä mainittu yhdiste (e43) (400 mg); λ_{maks} (H_2O) 333 (20300) ja 270 (12800 nm) ν_{maks} (KBr) 1775 ja 1700 cm^{-1} ; δ (DMF-d_7) 1,25 (3H, t, $\underline{\underline{J}}$ Hz, CH_3CH_2), 1,57 (3H, d, $\underline{\underline{J}}$ 6,5 Hz, CH_3CH), noin 3,10-4,0 (2H, m, 4- CH_2), 3,79 (1H, dd, $\underline{\underline{J}}$ 5,5 ja 11,5 Hz, 6-CH), 4,18 (2H, q, $\underline{\underline{J}}$ 7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), noin 4,2-4,7 (2H, m, 5-CH ja CHCH_3), 5,38 ja 5,59 (kukin 1H, d, $\underline{\underline{J}}$ 14 Hz, CH_2CO), 6,11 (1H, d, $\underline{\underline{J}}$ 10 Hz, CH=CHS), 7,73 (1H, d, $\underline{\underline{J}}$ 10 Hz, CH=CH.CO_2), 7,86 ja 8,29 (kukin 2H, d, $\underline{\underline{J}}$ 9 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$). Tuote sisälsi noin 10 % vastaavaa E-isomeeria kuten nähdään piikistä δ 6,26 (1H, d, $\underline{\underline{J}}$ 15 Hz, SCH=CH).

Esimerkki 31 - (5R,6R)-3-/(Z)-2-etoksikarbonyylietenyyli-7-6-/(S)-1-hydroksisulfonyylioksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo-3.2.0-hept-2-eeni-2-karboksyylihapon dinatriumsuola



Esteriä (e43) (348 mg) hydrogenolysoitiin kuten esimerkissä 22 on esitetty. Tämän jälkeen kromatografoitiin Biogel P2:lla (20 x 3,5 cm) ja tuotetta sisältävä vesiliuos pakkaskuivattiin, jolloin saatiin yllä mainittu dinatriumsuola (e44) (130 mg); ν_{maks} (KBr) 1750, 1685, 1600 ja 1570 cm^{-1} ; λ_{maks} (H_2O) 324 nm; δ (D_2O) 1,29 (3H, t, $\underline{J}$ 7 Hz, CH_3CH_2), 1,52 (3H, d, $\underline{J}$ 6 Hz, CH_3CH), 3,22 (1H, dd, $\underline{J}$ 10 ja 17 Hz, 4- CH_a), 3,53 (1H, dd, $\underline{J}$ 9 ja 17 Hz, 4- CH_b), 3,89 (1H, dd, $\underline{J}$ 5,5 ja 9 Hz, 6-CH), 4,20 (2H, q, $\underline{J}$ 7 Hz, OCH_2CH_3), noin 4,40 (1H, m, 5-CH), noin 4,8 (1H, m, CH_3CH), 5,99 (1H, d, $\underline{J}$ 10 Hz, $\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{S}$), ja 7,59 (1H, d, $\underline{J}$ 10 Hz, $\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{CO}_2$).

Esimerkki 32 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3-etyyllitio-6-/(S)-1-hydroksisulfonyylioksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo-3.2.0-hept-2-eeni-2-karboksylaatin natriumsuola



Vaihe A

Johdannainen (e12) (3,5 g) muutettiin tioliksi (e13) esimerkissä 21 vaiheessa A esitetyn menetelmän mukaan.

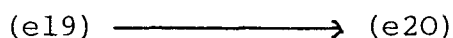
Vaihe B

Tiolia (e13) käsiteltiin etyylijodidilla esimerkissä 8 vaiheessa B esitetyllä menetelmällä, jolloin saatiin etyyllitiojohdannainen (e18) (1,48 g).

Vaihe C

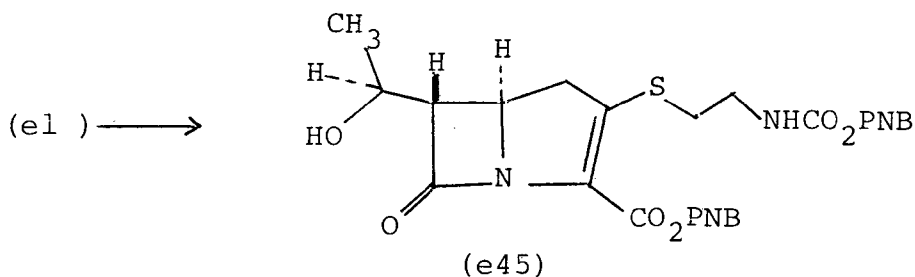
Liuosta, joka sisälsi kvaternääristä ammoniumyhdistettä (e18) asetonissa (15 ml) sekoitettiin liuoksen kanssa, joka sisälsi natriumjodidia (268 mg) asetonissa (5 ml). Liuoksesta kiteytyi valkoinen kiinteä aine ja tämä suodatettiin talteen ja pestiin asetonilla ja eetterillä. Tuotteena saatiin yllä mainittu yhdiste (e19) (500 mg); λ_{maks} (H_2O) 317 (12470) ja 273 nm (10750); ν_{maks} (KBr) 1770 ja 1695 cm^{-1} ; δ (DMF- d_7) 1,27 (3H, t, $\underline{J}$ 7,5 Hz, CH_3CH_2), 1,46 (3H, d, $\underline{J}$ 6 Hz, CH_3CH), 2,94 (2H, q, $\underline{J}$ 7,5 Hz, CH_2CH_3), 3,17 (1H, dd, $\underline{J}$ 19 ja 9,5 Hz, 4- CH_a), 3,71 (1H, dd, $\underline{J}$ 5,5 ja 11 Hz, 6-CH), 3,95 (1H, dd, $\underline{J}$ 19 ja 8,5 Hz, 4- CH_b), noin 4,3 (1H, m, 5-CH), noin 4,55 (1H, m, CH_3CH), 5,31 ja 5,55 (kukin 1H, d, $\underline{J}$ 13,5, CH_2Ar) ja 7,80 ja 8,27 (kukin 2H, d, $\underline{J}$ 8,5 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$).

Esimerkki 33 - (5R,6R)-3-etyylitio-6- $\underline{J}$ (S)-1-hydroksisulfonyyli-
li-oksietyyli $\underline{J}$ -7-okso-1-atsabisyklo/ $\underline{3.2.0}$ hep-2-eeni-2-karbok-
syylihapon dinatriumsuola



Esteriä (e19) (1,12 g) hydrogenolysoitiin 5 %:a Pd-C:llä (1,5 g) 30 %:a dioksaanin vesiliuoksessa (100 ml) käyttäen esimerkissä 14 esitettyä menetelmää. Liuosta käsiteltiin (190 mg NaHCO_3) kuten yllä mainitussa esimerkissä on esitetty ja kromatografoitiin kolonnilla, joka sisälsi Diaion HP20:tä (3,5 x 15 cm), ja eluoitiin vedellä, jonka jälkeen tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja pakkaskuivattiin. Saatiin kiinteä aine (460 mg), joka koostui yllä mainitusta dinatriumsuolasta (e20); λ_{maks} (H_2O) 300 nm (7900); ν_{maks} (KBr) 1750 ja 1595 cm^{-1} ; $\angle \alpha_D$ (c.l., H_2O) +32°; δ (D_2O) 1,20 (3H, t, $\underline{J}$ 7 Hz, CH_3CH_2), 1,45 (3H, d, $\underline{J}$ 6,5 Hz, CH_3CH), 2,80 (2H, q, $\underline{J}$ 7 Hz, CH_2CH_3), 3,04 (1H, dd, $\underline{J}$ 10 ja 18 Hz, 4- CH_a), 3,35 (1H, dd, $\underline{J}$ 9 ja 18 Hz, 4- CH_b), 3,78 (1H, dd, $\underline{J}$ 9 ja 5 Hz, 6-CH), noin 4,2 (1H, m, 5-CH), ja noin 4,75 (1H, m, CH_3CH).

Esimerkki 34 - p-Nitrobentsyyli (5R,6S)-3-(2-p-nitrobentsyyliok-
sikarbonyyliaminoetyylitio)-6- $\underline{J}$ (S)-1-hydroksietyyli $\underline{J}$ -7-okso-1-
atsabisyklo/ $\underline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatti



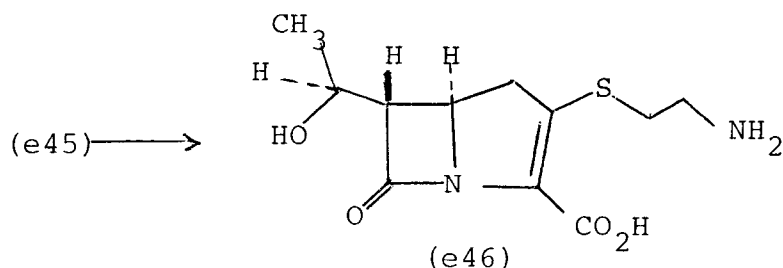
Vaihe A

Esteri (e1) (200 mg) muutettiin tioliksi (e2) esimerkissä 17 vaiheessa A esitetyn menetelmän mukaan.

Vaihe B

Tiolia (e2) käsiteltiin 2-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyliamino-etyylibromidilla (135 mg) ja kaliumkarbonaatilla (62 mg) DMF:ssä (3 ml) esimerkissä 1 vaiheessa B esitetyllä menetelmällä. Liuos-
ta edelleen käsiteltäessä ja kromatografoitaessa silikageelillä käyttäen etyyliasetaattia eluointiin saatiin yllä mainittu johdanna-
nainen (e45) (31 mg); λ_{maks} (EtOH) 319 ja 267 nm; ν_{maks} (KBr) 1775 ja 1700 cm^{-1} ; δ (DMF- d_7) 1,28 (3H, d, J 6 Hz, CH_3CH), noin 3,0-3,6 (7H, m, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, 4- CH_2 ja 6-CH), noin 4,15 (2H, m, 5-CH ja CH_3CH), 5,15 (1H, d, OH), 5,24 (2H, s, CH_2Ar), 5,32 ja 5,57 (kukin 1H, d, J 14 Hz, CH_2Ar), noin 7,6-7,9 (5H, aromaattiset protonit ja NH), ja 8,24 (4H, d, J 9 Hz, aromaattiset protonit).

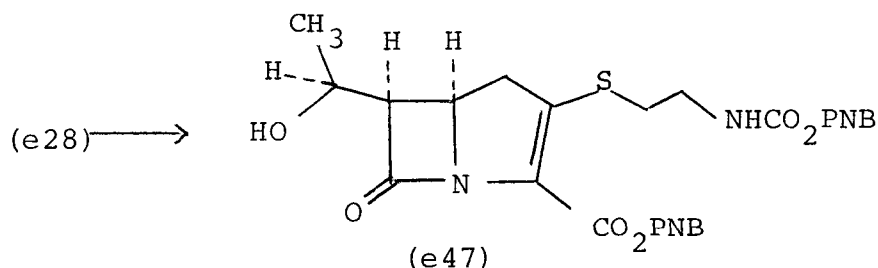
Esimerkki 35 - (5R,6S)-3-(2-aminoetyylitio)-6- β -(S)-1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylihappo



Seosta, joka sisälsi esterää (e45) (30 mg), 10 %:a palladiumia hiilellä (50 mg), dioksaania (4 ml), etanolia (0,3 ml), vettä (1 ml) ja 0,05 M pH 7 fosfaattipuskuria (1,3 ml) sekoitettiin vetyatmosfäärissä 2 tunnin ajan. Seos suodatettiin Celiten läpi, pestiin vedellä (15 ml) ja väkevöitiin tyhjiössä tilavuuteen noin

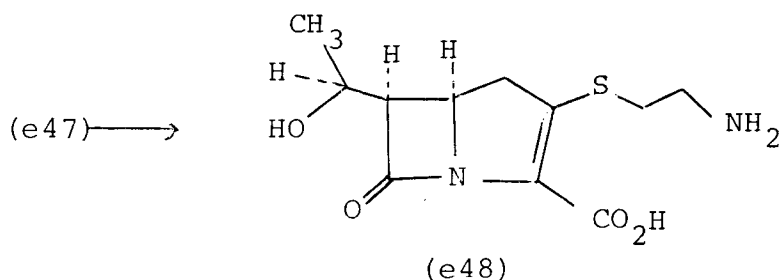
10 ml). Vesiliuos pestiin etyyliasetaatilla, ja väkevöitiin tyhjössä ja kromatografoitiin kolonnilla, joka sisälsi XAD-2:ta (8 x 1,2 cm), ja eluointi vedellä. Fraktiot, jotka sisälsivät yllä mainittua zwitterionia (e46) tunnistettiin niiden UV-absorptiolla aallonpituudella 297 nm.

Esimerkki 36 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3-(2-p-nitrobentsyyliok-sikarbonyyliaminoetyylitio)-6-/(S)-1-hydroksietyyli/7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatti



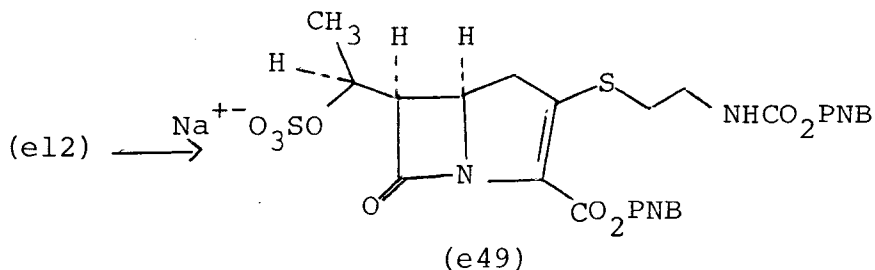
Esteri (e28) (500 mg) muutettiin yllä mainituksi johdannaiseksi (e47) käyttäen esimerkissä 34 esitettyä menetelmää, joka tuote voitiin kiteyttää etyyliasetaatti/eetteristä; ν_{maks} (KBr) 1775 ja 1740-1700 (br) cm^{-1} ; λ_{maks} (EtOH) 315 (11830) ja 264 (18740) nm.; δ (DMF- d_7) 1,31 (3H, d, J 6,5 Hz, CH_3CH), noin 3,5-3,75 (7H, m, 4- CH_2 , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ja 6-CH), 3,95-4,45 (2H, m, 5-CH ja CHCH_3), 5,08 (1H, d, J 5 Hz, OH), 5,27 (2H, s, ArCH_2), 5,35 ja 5,58 (kukin 1H, d, J 14 Hz, CH_2Ar), noin 7,6-7,9 (5H, m, aromaattiset protonit ja NH) ja 8,28 (4H, d, J 9 Hz, aromaattiset protonit).

Esimerkki 37 - (5R,6R)-3-(2-aminoetyylitio)-6-/(S)-1-hydroksietyyli/7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatti



Diesteri (e47) (135 mg) muutettiin yllä mainituksi yhdisteeksi (e48) (11 mg) käyttäen esimerkissä 35 esitettyä menetelmää; λ_{maks} (H_2O) 296 nm.

Esimerkki 38 - p-Nitrobentsyyli (5R,6R)-3-(2-p-nitrobentsyyli-oksikarbonyyliaminoetyylitio)-6-/(S)-1-hydroksisulfonyylioksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatin natriumsuola



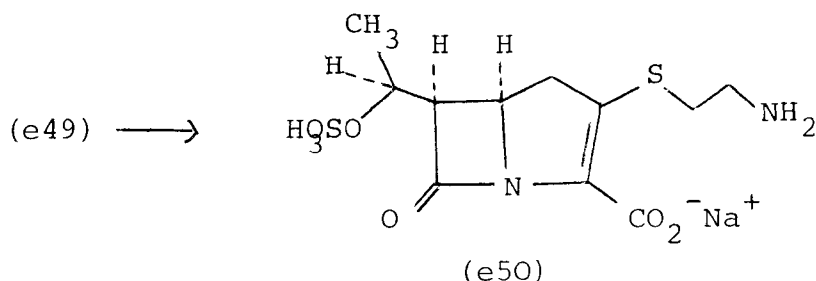
Vaiheet A ja B

Käyttäen esimerkin 32 mukaisia menetelmiä esteri (e12) (1,25 g) muutettiin tioliksi (e13), joka sitten alkyloitiin 2-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliaminoetyylibromidilla (300 mg).

Vaihe C

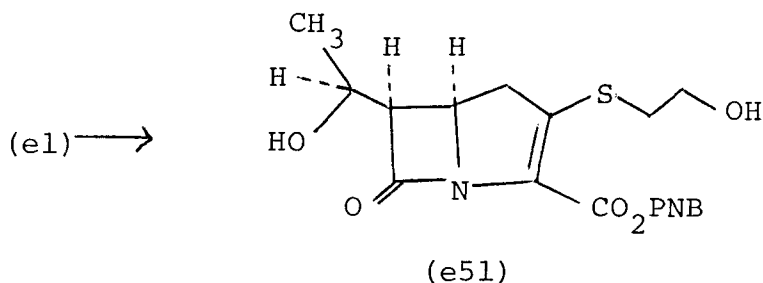
Saatu tuotetta käsiteltiin natriumjodidilla (50 mg) asetonissa (10 ml) ja saatu kolloidiliuos kromatografoitiin silikageelillä käyttäen gradientteliuointiin CHCl_3 :a - 35 %:a etanolia kloroformissa. Tuotetta (e49) sisältävät fraktiot yhdistettiin ja väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin yllä mainittu yhdiste kiinteänä aineena (64 mg); λ_{maks} (H_2O) 310 nm ja 274 nm; ν_{maks} (KBr) 1775 ja 1700 cm^{-1} .

Esimerkki 39 - (5R,6R)-3-(2-aminoetyylitio)-6-/(S)-1-hydroxisulfonyylioksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatin mononatriumsuola



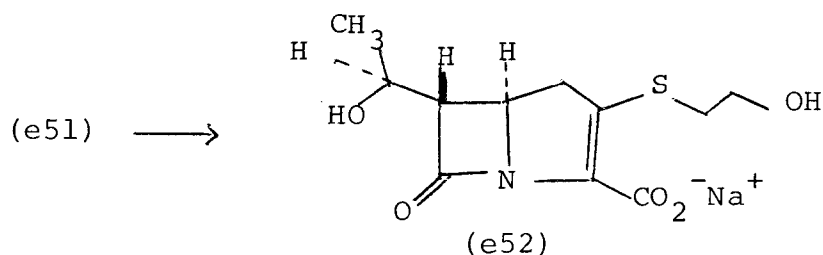
Johdannainen (e49) (60 mg) hydrogenolysoitiin esimerkissä 35 esitetyn menetelmän mukaan, jolloin saatiin yllä mainittua yhdistettä (e50) sisältävää vesiliuos; λ_{maks} (H_2O) 296 nm.

Esimerkki 40 - p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-3-(2-hydroksietyyli-
tio)-6- $\underline{\underline{S}}$ -1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo- $\underline{\underline{3.2.0}}$ hept-2-
eeni-2-karboksylaatti



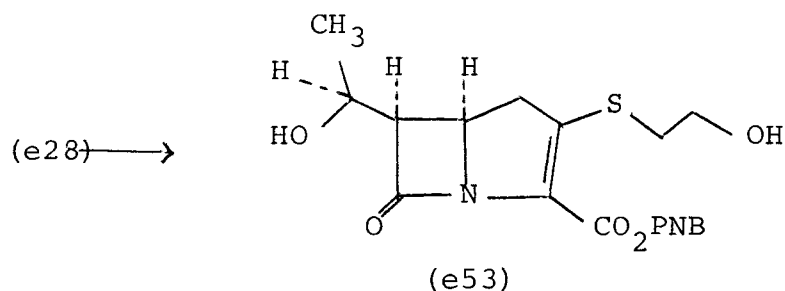
Esteri (e1) (300 mg) muutettiin johdannaiseksi (e51) esimerkissä 28 esitettyjen menetelmien mukaan käyttäen vaiheen B alkylointi-
aineena 2-jodietanolia. Yllä mainittu yhdiste (e51) saatiin val-
koisena kiinteänä aineena (67 mg); λ_{maks} (EtOH) 320 ja 268 nm;
 ν_{maks} (KBr) 1765 ja 1700 cm^{-1} ; δ (DMF- d_7) 1,29 (3H, d, $\underline{\underline{J}}$ 6,5 Hz, CH_3CH), 3,06 (2H, t, $\underline{\underline{J}}$ 7 Hz, SCH_2), noin 3,35 (2H, m, ABX:n kes-
kus, 4- CH_2), noin 3,50 (1H, m, 6-CH), noin 3,70 (2H, m, OCH_2),
3,95-4,40 (2H, m, 5-CH ja CH_3CH), noin 5,10 (2H, br, 2 x OH),
5,31 ja 5,58 (kukin 1H, d, $\underline{\underline{J}}$ 13,5 Hz, CH_2Ar) ja 7,83 ja 8,27 (ku-
kin 2H, d, $\underline{\underline{J}}$ 9 Hz, ArCH_2). $\underline{\underline{M}}^+$, 408,1000. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$:llä
saadaan 408,09897.

Esimerkki 41 - Natrium(5R,6S)-3-(2-hydroksietyyli-
tio)-6- $\underline{\underline{S}}$ -1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo- $\underline{\underline{3.2.0}}$ hept-2-
eeni-2-
karboksylaatti



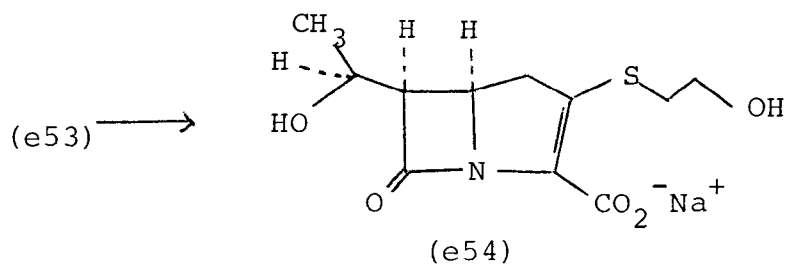
Esteri (e51) (60 mg) hydrogenolysoitiin esimerkissä 6 esitetyn
menetelmän mukaan, jolloin saatiin yllä mainittu suola (e52)
(18 mg); λ_{maks} (H_2O) 302 nm.

Esimerkki 42 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3-(2-hydroksietyyylitio)-6- $\overline{\text{L}}$ (S)-1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo $\overline{\text{L}}$ 3.2.0 $\overline{\text{L}}$ hept-2-eeni-2-karboksyylaatti



Esteri (e28) (500 mg) muutettiin johdannaiseksi (e53) esimerkin 28 mukaan, tiolin (e40) kautta, käyttäen alkylointiaineena vaiheessa B 2-jodietanolia. Tuote (e53) saatiin vaahtomaisena aineena (138 mg), joka voitiin kiteyttää etyyliasetaatti/eetteristä; λ_{maks} (EtOH) 317 (11500) ja 266 (10300 nm; ν_{maks} (KBr) 1780, 1765 ja 1690 cm^{-1} ; δ (DMF- d_7) 1,29 (3H, d, $\underline{\text{J}}$ 6 Hz, CH_3CH), 3,07 (2H, t, $\underline{\text{J}}$ 6 Hz, CH_2S), 3,2-3,85 (5H, m, 4- CH_2 , 6-CH ja OCH_2), noin 3,95-4,45 (2H, m, 5-CH ja CHCH_3), 5,05 (2H, br, 2 x OH), 5,28 ja 5,54 (kukin 1H, d, $\underline{\text{J}}$ 13 Hz, CH_2Ar) ja 7,80 ja 8,26 (kukin 2H, d, $\underline{\text{J}}$ 8,5 Hz, ArCH_2). $\underline{\text{L}}$ M^+ , 408,1001, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$:lle saadaan 408,09917.

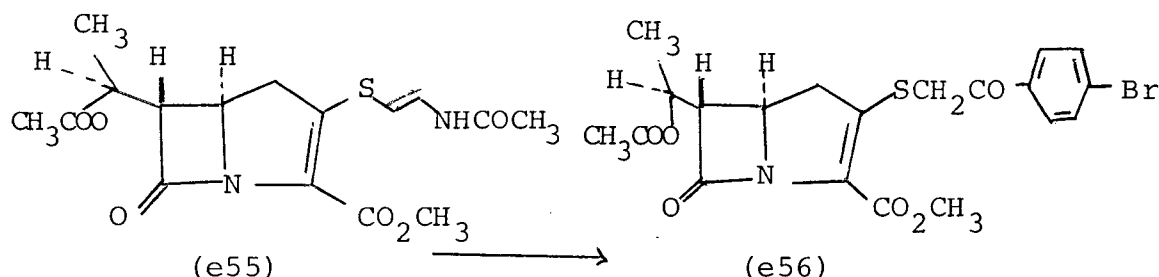
Esimerkki 43 - Natrium(5R,6R)-3-(2-hydroksietyyylitio)-6- $\overline{\text{L}}$ (S)-1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo $\overline{\text{L}}$ 3.2.0 $\overline{\text{L}}$ hept-2-eeni-2-karboksyylaatti



Hydrogenolysoimalla esteriä (e53) (70 mg) esimerkissä 6 esitetyn menetelmän mukaan saatiin yllä mainittu natriumsuola (e54) (17 mg); λ_{maks} (H_2O) 298 nm; ν_{maks} (KBr) 1750 ja 1590 cm^{-1} .

Lähtöaine?

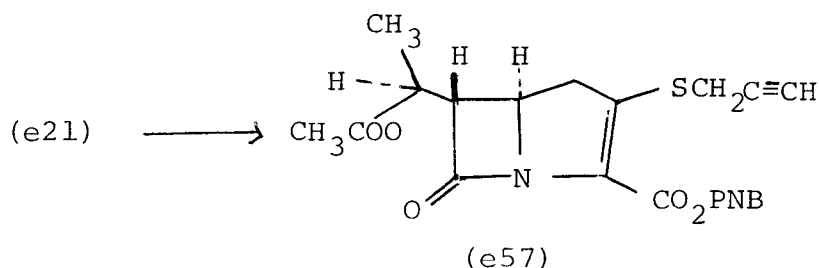
Esimerkki 44 - Metyyli(5R,6S)-3-p-bromifenasyylitio-6-/(S)-1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatti



Johdannaista (e55) (150 mg) käsiteltiin a) N-bromiasetamidilla ja b) p-bromifenasyylibromidilla esimerkissä 28 esitetyn menetelmän mukaan, jolloin saatiin yllä mainittu yhdiste (e57) (42 mg); λ_{maks} (EtOH) 315 ja 260 nm.; ν_{maks} (CHCl₃) 1785, 1735 ja 1700 cm⁻¹; δ (CDCl₃) 1,37 (3H, d, $\underline{J}$ 6,5 Hz, CH₃CH), 2,05 (3H, s, CH₃CO), 3,02 (1H, d, $\underline{J}$ 9 ja 17 Hz, 4-CH_a), 3,34 (1H, dd, $\underline{J}$ 9,5 ja 17 Hz, 4-CH_b), 3,37 (1H, m, 6-CH), 3,77 (3H, s, OCH₃), 4,08 (2H, s, CH₂S), noin 4,05 (1H, m, 5-CH), 5,22 (1H, m, CH₃CH), 7,59 ja 7,79 (kukin 2H, d, $\underline{J}$ 8 Hz, C₆H₄-Br). $\underline{M}^+$, 481,0203. C₂₀H₂₀NO₆SBr:lle saadaan 481,0197.

Osa tuotteesta kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/petrolista, sulamispiste 160-162°.

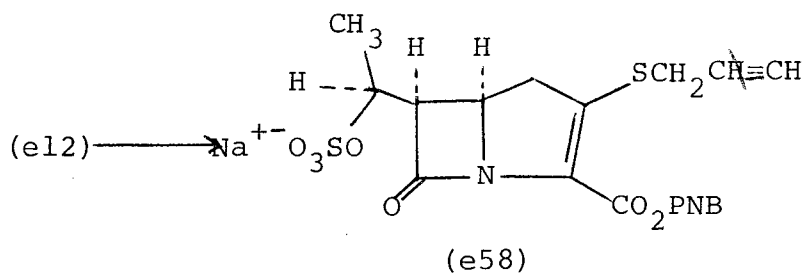
Esimerkki 45 - p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-6-/(S)-1-asetoksietyyli-7-3-propargyyli-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-karboksylaatti



Esteri (e21) (500 mg) muutettiin johdannaiseksi (e57) esimerkissä 28 esitetyn menetelmän mukaan käyttämällä vaiheessa B propargyylibromidia. Yllä mainittu yhdiste (e57) saatiin öljynä (235 mg); ν_{maks} (CHCl₃) 1780, 1730 ja 1700 sh; δ (CDCl₃) 1,41 (3H, d, $\underline{J}$ 6,5 Hz, CH₃CH), 2,08 (3H, s, CH₃CO), 2,33 (1H, t, $\underline{J}$ 2 Hz, $\equiv$ CH), 3,05-3,65 (5H, m, CH₂C $\equiv$, 6-CH ja 4-CH₂), 4,12 (1H, dt, $\underline{J}$ noin

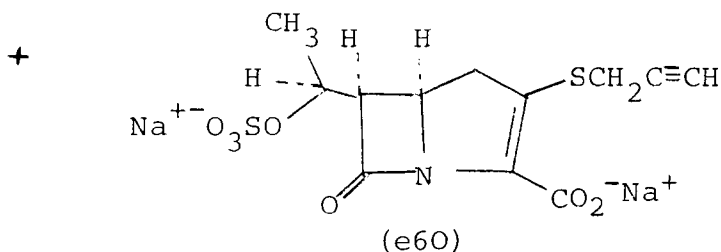
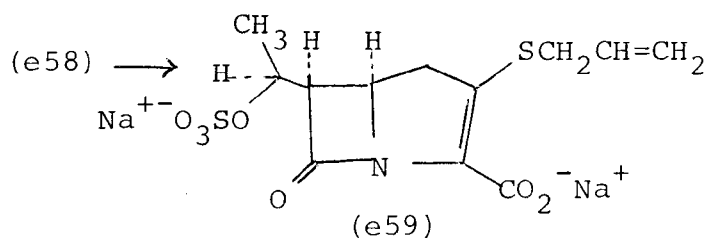
3 ja 9 Hz, 5-CH), noin 5,25 (1H, m, CH₃CH), 5,22 ja 5,50 (kukin 1H, d, J 14 Hz, CH₂Ar), 7,63 ja 8,21 (kukin 2H, d, J 9 Hz, CH₂Ar) $\angle^-M^+$, 444,0989. C₂₁H₂₀N₂O₇S:lle saadaan 444,0979.

Esimerkki 46 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3-propargyyli-6- $\angle$ (S)-1-hydroksisulfonyylioksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]-hept-2-eeni-2-karboksylaatin natriumsuola



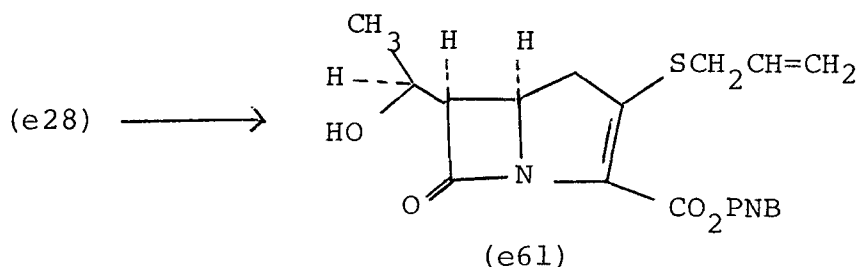
Monokvaternäärinen ammoniumsuola (e12) (2,8 g) muutettiin yllä mainituksi mononatriumsuolaksi (e58) esimerkin 32 mukaisella menetelmällä, ja yhdiste saatiin valkoisena kiintoaineena (515 mg); λ_{maks} (H₂O) 310 (12991) ja 270 (11257) nm.; ν_{maks} (KBr) 1770 ja 1700 cm⁻¹. δ (DMF-d₇) 1,37 (3H, d, J 6 Hz, CH₃CH), noin 2,95-3,40 (2H, m, 4-CH_a ja =CH), noin 3,60-3,95 (4H, m, 4-CH_b, 6-CH ja CH₂C=), 4,15-4,60 (2H, m, 5-CH ja CHCH₃), 5,27 ja 5,46 (kukin 1H, d, J 13 Hz, CH₂Ar), 7,69 ja 8,23 (kukin 2H, d, J 9 Hz, ArCH₂); $\angle^-a\angle_D$ (c.l, H₂O) -16°; $\angle^-$ saatiin: C 44,7; H 3,6; N 5,2 %. C₁₉H₁₇N₂O₉S₂N:lla saadaan C 45,2; H 3,4; N 5,5 %.

Esimerkki 47 - (5R,6R)-3-allyyli-6- $\angle$ (S)-1-hydroksisulfonyylioksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]-hept-2-eeni-2-karboksylihapon dinatriumsuola ja (5R,6R)-3-propargyyli-6- $\angle$ (S)-1-hydroksisulfonyylioksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]-hept-2-eeni-2-karboksylihapon dinatriumsuola



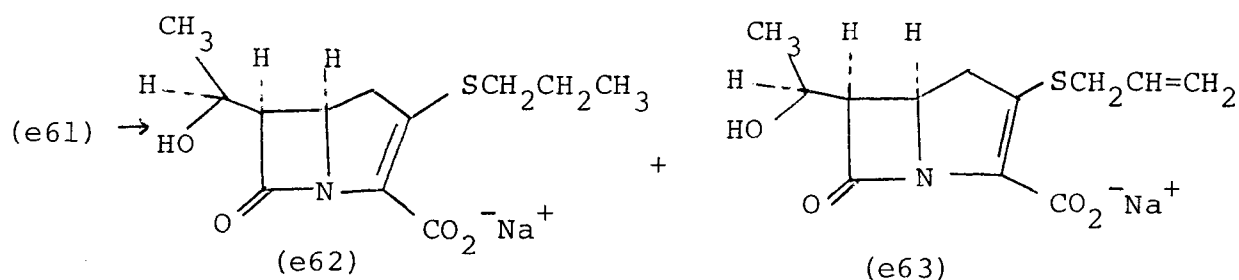
Esteri (e58) (400 mg) hydrogenoitiin kuten esimerkissä 6 on esitetty 5 % palladium-hiilen läsnäollessa (500 mg). Saatua tuotetta puhdistettiin kromatografoimalla Biogel P2:lla, ja tuote koostui seoksesta, joka sisälsi yllä mainittuja yhdisteitä (e59) ja (e60) (130 mg) (noin 4:1, korkeapainenestekromatografialla todettu); λ_{maks} (H_2O) 302 nm; ν_{maks} (KBr) 1755 ja 1595 cm^{-1} .

Esimerkki 48 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3-allyylitio-6-/(S)-1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti



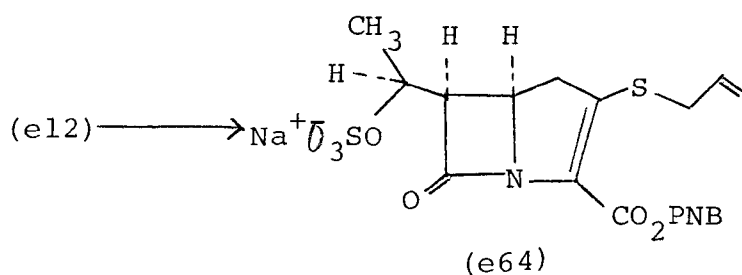
Esteri (e28) (300 mg) muutettiin yllä mainituksi johdannaiseksi (e61) (115 mg), joka saatiin kiteisenä kiinteänä aineena, esimerkissä 28 esitetyn menetelmän mukaan käyttäen vaiheessa B alkylointiaineena allyylibromidia. Tuotteen sulamispiste oli 137-139 $^{\circ}$; $[\alpha]_D^{25}$ ($\text{C} 0.5$, CHCl_3) +24 $^{\circ}$, λ_{maks} (EtOH) 317 (12772) ja 266 (11069) nm.; ν_{maks} (CH_2Cl_2) 3590, 1780 ja 1705 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 1,39 (3H, d, J 6 Hz, CH_3CH), 1,85 (1H, d, J 5,5 Hz, OH), 3,10 (1H, dd, J 9,5 ja 19 Hz, 4- CH_a), noin 3,38-3,60 (4H, m, CH_2S , 4 CH_b ja 6-CH) 4,0-4,45 (2H, m, 5-CH ja CHCH_3), 5,10-5,60 (4H, m, ArCH_2 ja $=\text{CH}_2$), 5,60-6,10 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,63 ja 8,19 (kukin 2H, d, J 9 Hz $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$). $\text{[Saatiin: C } 56,30; \text{ H } 4,99; \text{ N } 6,75 \%; \text{ M}^+, 404,1050. \text{ C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{:lla saadaan C } 56,42; \text{ H } 4,98; \text{ N } 6,93 \%; \text{ M}^+ 404,1042\text{].}$

Esimerkki 49 - Natrium(5R,6R)-3-propyylitio-6-/(S)-1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti, ja natrium(5R,6R)-3-allyylitio-6-/(S)-1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti



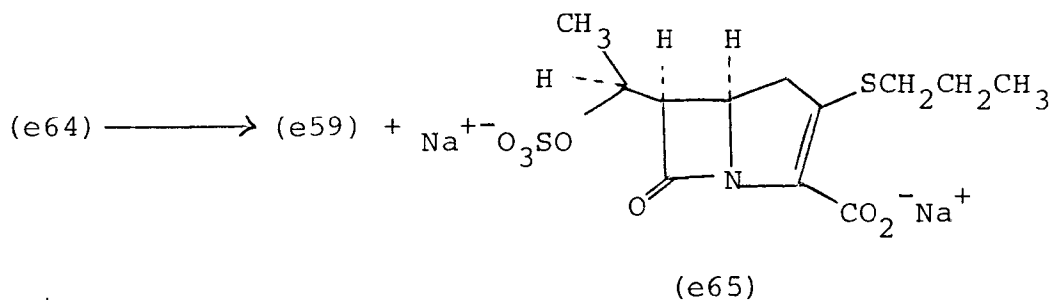
Hydrogenolysoimalla esteriä (e61) (80 mg) kuten esimerkissä 6 on esitetty saatiin seos, joka sisälsi yllä mainittuja johdannaisia (e62) ja (e63) (noin 2:1, korkeapainenesetekromatografia) $\lambda_{\text{maks}} (\text{H}_2\text{O})$ 300 nm.

Esimerkki 50 - p-Nitrobensyyli (5R,6R)-3-allyylitio-6- β -(S)-1-hydroksisulfonyylioksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatin natriumsuola



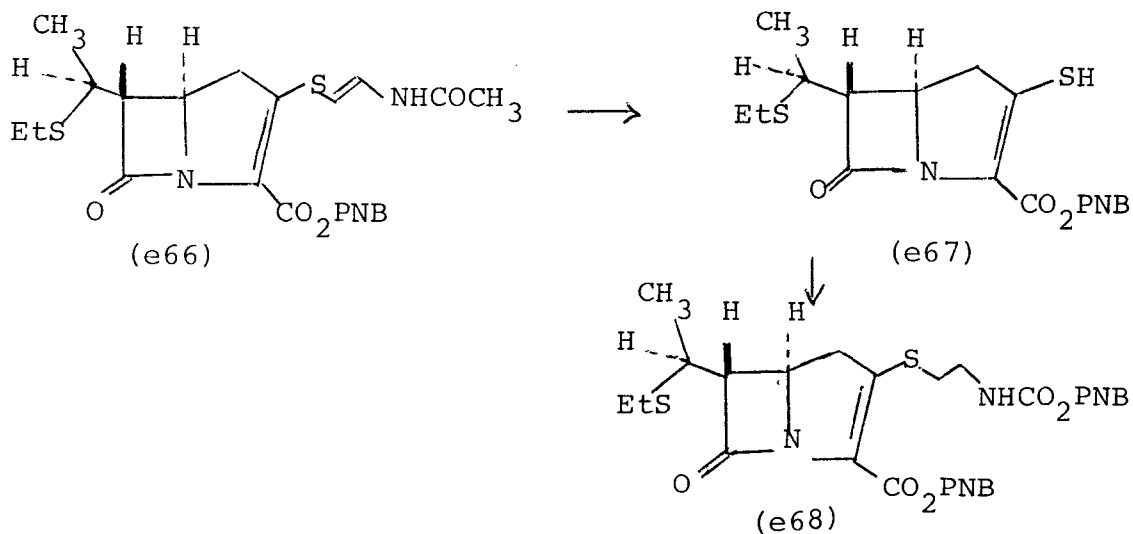
Yhdiste (e12) (2,8 g) muutettiin yhdisteeksi (e64) esimerkissä 32 esitetyn menetelmän mukaan, käyttäen vaiheessa B alkylointiaineena allyylibromidia. Yllä mainittu yhdiste (e64) saatiin valkoisena kiinteänä aineena (408 mg); $\lambda_{\text{maks}} (\text{EtOH})$ 317 (11083) ja 266 (9758) nm. $\nu_{\text{maks}} (\text{KBr})$ 1775, 1695 ja 1260-1220 cm^{-1} ; $\delta_{\text{DMF-d}_7}$ 1,47 (3H, d, J 6,5 Hz, CH_3CH), 3,22 (1H, dd, J 18 ja 10 Hz, 4- CH_a), 3,63 (2H, d, J 5,5 Hz, SCH_2), noin 3,5-4,1 (2H, m, 6-CH ja 4- CH_b), noin 4,2-4,8 (2H, m, 5-CH ja CHCH_3), 5,10-5,62 (4H, m, CH_2Ar ja $=\text{CH}_2$), 5,75-6,20 (1H, m, HC=), 7,80 ja 8,27 (kukin 2H, d, J 19 Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$).

Esimerkki 51 - (5R,6R)-3-propyyliitio-6- β -(S)-1-hydroksisulfonyylioksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylihapon dinatriumsuola ja (5R,6R)-3-allyylitio-6- β -(S)-1-hydroksisulfonyylioksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylihapon dinatriumsuola



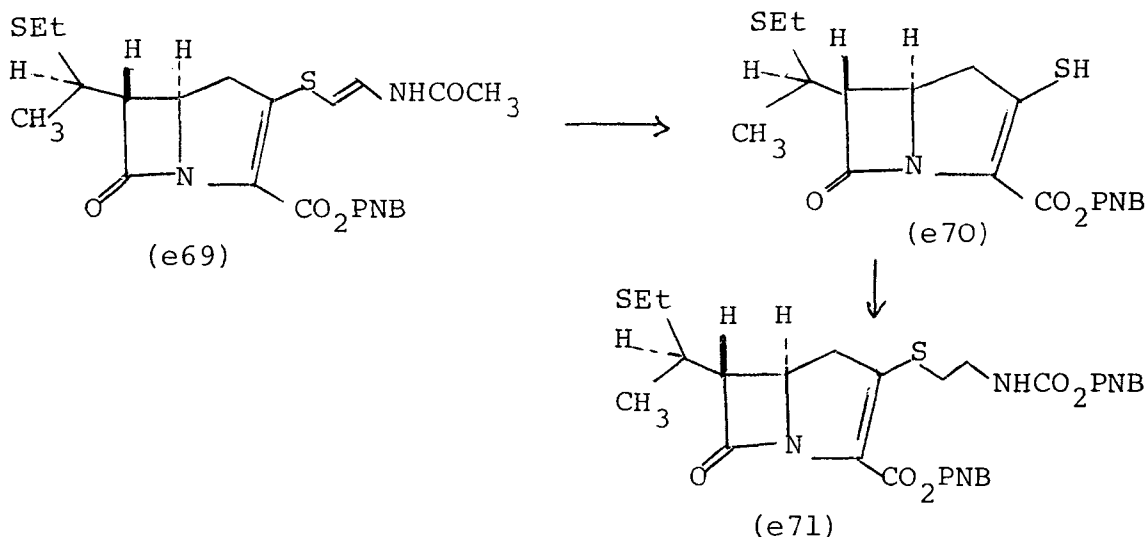
hydrolysoimalla
 Hydrogenolysoimalla esteriä (e64) (300 mg) esimerkissä 6 esitetytyn menetelmän mukaan saatiin seos, joka sisälsi yllä mainittuja yhdisteitä (e65) ja (e59) (noin 3:1). Tuotteen vesiliuosta pakkaskuivattiin ja saatiin kiinteä aine (92 mg); $\lambda_{\text{maks}} (\text{H}_2\text{O})$ 302 nm.

Esimerkki 52 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3-(2-p-nitrobentsyyli-oksikarbonyyliaminoetyylitio)-6-[(S)-1-etyylitioetyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti



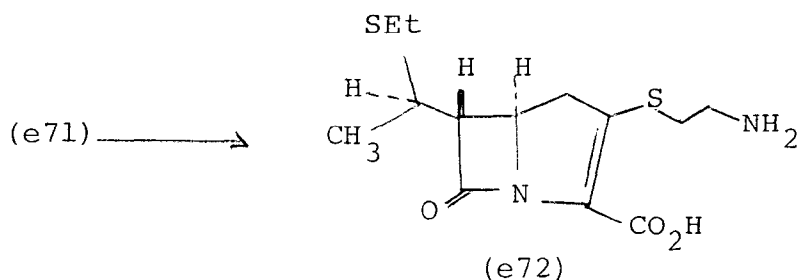
Etyylitiojohdannaista (e66) (270 mg) käsiteltiin N-bromiasetamidilla (77 mg) kuten esimerkissä 17 vaiheessa A on esitetty, jolloin saatiin tioli (e67). Alkyloimalla tiolia (e67) 2-p-nitrobentsyylioksikarbonyyliaminoetyylibromidilla (338 mg) esimerkissä 34 vaiheessa B esitetyn menetelmän mukaan, saatiin yllä mainittu johdannainen (e68) (27 mg); $\lambda_{\text{maks}} (\text{EtOH})$ 319 nm.; $\nu_{\text{maks}} (\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3450, 1780 ja 1705 sh cm^{-1} ; $\delta (\text{CDCl}_3)$ 1,27 (3H, t, $\underline{J}$ 7 Hz, CH_3CH_2), 1,39 (3H, d, $\underline{J}$ 6,5 Hz, CH_3CH), 2,61 (2H, q, $\underline{J}$ 7 Hz, CH_2S), 2,90-3,60 (8H, m, 4- CH_2 , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, 6-CH ja CHCH_3), 4,16 (1H, m, 5-CH), 5,20 (2H, s, CH_2Ar), noin 5,25 (1H, br, NH), 5,23 ja 5,52 (kukin 1H, d, $\underline{J}$ 14 Hz, ArCH_2), 7,48 ja 7,64 (kukin 2H, d, $\underline{J}$ 14 Hz, aromaattiset protonit) ja 8,20 (4H, d, $\underline{J}$ 14 Hz, aromaattiset protonit).

Esimerkki 53 - p-Nitrobentsyyli (5R,6R)-3-(2-p-nitrobentsyylioksi-
karbonyyliaminoetyylitio)-6-/(R)-1-etyylitioetyyli/-7-okso-1-
atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatti



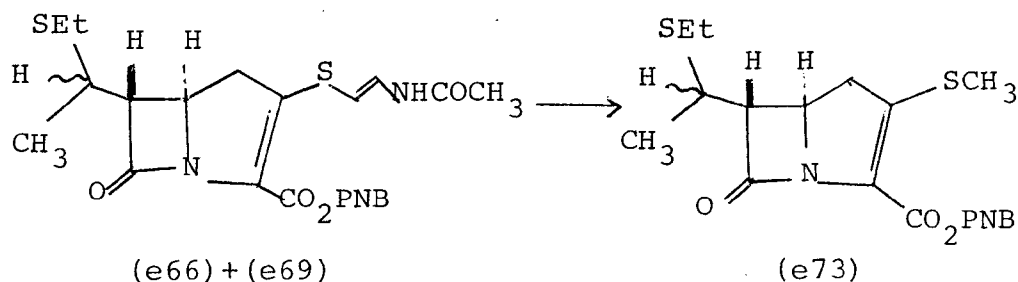
Yhdiste (e69) (600 mg) muutettiin tiolin (e70) kautta johdannaiseksi (e71) esimerkissä 52 esitettyjen menetelmien mukaan. Yllä mainittu yhdiste (e71) saatiin kiteisenä kiintoaineena (131 mg); $\text{sp. } 205\text{--}206^\circ$; λ_{maks} (EtOH 319 (13125) ja 266 (21235); ν_{maks} (KBr) 1775 ja 1725–1700 br cm^{-1} ; δ (DMF- d_7) 1,22 (3H, t, J 7 Hz, CH_3CH_2), 1,41 (3H, d, J 6,5 Hz, CH_3CH), 2,64 (2H, q, J 7 Hz, CH_2S), noin 3,0–3,6 (8H, m, 4- CH_2 , 6-CH, CH_3CH ja $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,17 (1H, m, 5-CH), 5,25 (2H, s, CH_2Ar), 5,33 ja 5,58 (kukin 1H, d, CH_2Ar), noin 7,65 (1H, br, NH), 7,67 ja 7,82 (kukin 2H, d, J 9 Hz, aromaattiset protonit) ja 8,27 (4H, d, J 9 Hz, aromaattiset protonit). J Saatiin: C 53,4; H 4,8; N 8,8 %. $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}_2$: lle saadaan C 53,3; H 4,8; N 8,9%.

Esimerkki 54 - (5R,6R)-3-(2-aminoetyylitio)-6-/(R)-1-etyylitio-
etyyli/-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksyylihappo



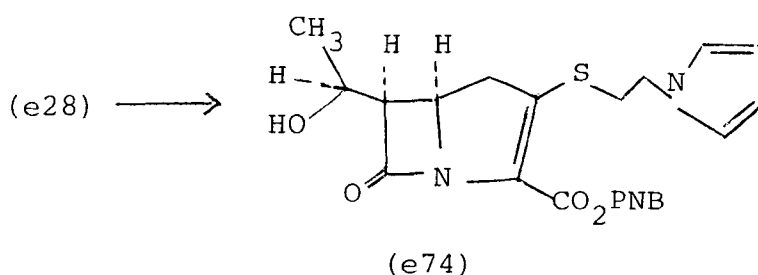
Seosta, joka sisälsi tioetteriä (e71) (100 mg), 5 % palladiumia hiilellä (150 mg), 0,05M pH 7 fosfaattipuskuria (5 ml) ja dioksaania (12 ml) sekoitettiin yhdessä atmosfäärissä vetykaasua 2 tunnin ajan. Lisättiin vielä 5 % palladiumia hiilellä (100 mg) ja hydrogenointia jatkettiin vielä 2,25 tuntia. Seos suodatettiin Celiten läpi, ja suodatin pestiin hyvin vedellä (30 ml), ja suodos haihdutettiin tyhjössä tilavuuteen noin 20 ml. Vesiliuos pestiin etyyliasetaatilla (3 x 30 ml) ja väkevöitiin vielä tyhjössä tilavuuteen noin 15 ml. Tämä liuos sisälsi yllä mainittua zwitterionista johdannaista (e72); $\lambda_{\text{maks}} (\text{H}_2\text{O})$ 298 nm.

Esimerkki 55 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3-metyyllitio-6-(1-etyyli-tioetyyli)-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]-hept-2-eeni-2-karboksylaatti



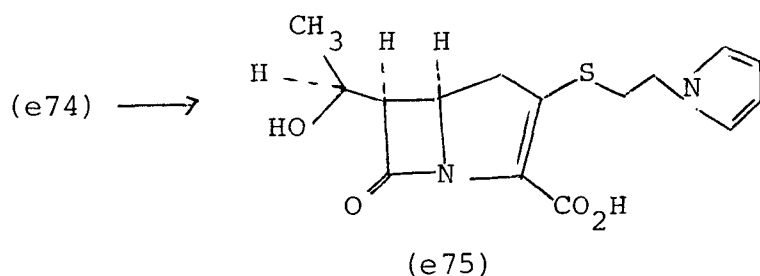
Seosta, joka sisälsi estereitä (e66) ja (e69) (200 mg) muutettiin johdannaiseksi (e73) esimerkissä 17 esitetyn menetelmän mukaan, käyttäen vaiheessa B alkylointiaineena jodimetaania. Yllä mainittu yhdiste (e73) saatiin kumimaisena aineena (50 mg); $\nu_{\text{maks}} (\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1780 ja 1705 cm^{-1} ; $\delta (\text{CDCl}_3)$ noin 1,15-1,50 (3H, m, CH_3CH_2), 2,38 (3H, s, CH_3S), 2,59 (2H, q, J 7 Hz, SCH_2CH_3), noin 2,85-3,60 (4H, m, 4- CH_2 , 6-CH ja CH_3CH), 4,15 (1H, m, 5-CH), 5,22 ja 5,52 (kukin 1H, d, J 14 Hz, CH_2Ar), 7,66 ja 8,22 (kukin 2H, d, J 9 Hz, ArCH_2) $[\text{M}]^+$, 422.

Esimerkki 56 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3- $\overline{2}$ -(pyrrol-1-yyli)-etyyllitio-6- $\overline{7}$ -(S)-1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]-hept-2-eeni-2-karboksylaatti



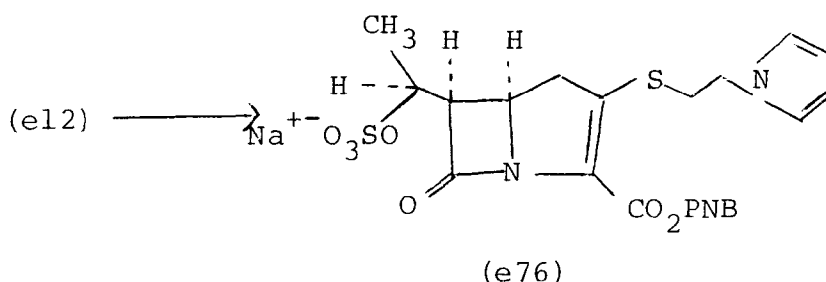
Esteri (e28) (500 mg) muutettiin esimerkissä 28 esitetyn reaktiosarjan mukaan ensin tioliksi (e40), joka sitten alkyloitiin 1-(2-bromietyyli)pyrrolin kanssa, ja saatiin yllä mainittu yhdiste (e74). Tuotetta puhdistettiin silikageelikolonnilla käyttäen 50 % - 20 % petroli-etyyliasetaattia eluointiin, ja yhdiste (e74) saatiin vaahtomaisena aineena (78 mg); λ_{maks_1} (EtOH) 317 ja 267 nm.; ν_{maks} (CH_2Cl_2) 3580, 1780 ja 1705 cm^{-1} ; $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,36 (3H, d, $\underline{J}$ 6,5 Hz, CH_3CH), 1,91 (1H, br, OH), 2,53 (1H, dd, $\underline{J}$ 10 ja 18 Hz, 4- CH_a), 2,99 (1H, dd, $\underline{J}$ 9 ja 18 Hz, 5- CH_b), 3,12 (2H, t, $\underline{J}$ 6,5 Hz, CH_2S), 3,48 (1H, dd, $\underline{J}$ 5,5 ja 9 Hz, 6-CH), 4,10 (4H, m, CHCH_3 , 5-CH ja CH_2N), 5,19 ja 5,48 (kukin 1H, d, $\underline{J}$ 14 Hz, CH_2Ar), 6,13 (2H, m, pyrroli β -CH), 6,67 (2H, pyrroli α -CH), 7,63 ja 8,20 (kukin 2H, d, $\underline{J}$ 9 Hz, ArCH_2).

Esimerkki 57 - (5R,6R)-6- $\underline{J}$ (S)-1-Hydroksietyyli $\underline{J}$ -3- $\underline{J}$ 2-(1-pyrrolyyli)etyylitio $\underline{J}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\underline{J}$ 3.2.0 $\underline{J}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappo



Esteri (e74) (70 mg) muutettiin esimerkin 20 menetelmän mukaan zwitterioniksi (e75) (13 mg). Tuotetta puhdistettiin lyhyellä Biogel P2 kolonnilla (5 x 2 cm) ja pakkaskuivaamalla saatu liuos. Yllä mainittu yhdiste saatiin kiinteänä aineena; λ_{maks} (H_2O) 300 nm.

Esimerkki 58 - p-Nitrobentsyyli (5R,6R)-3-(2-pyrrol-1-yylietyyli)-6- $\underline{J}$ (S)-1-hydroksisulfonyylioksietyyli $\underline{J}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\underline{J}$ 3.2.0 $\underline{J}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatti



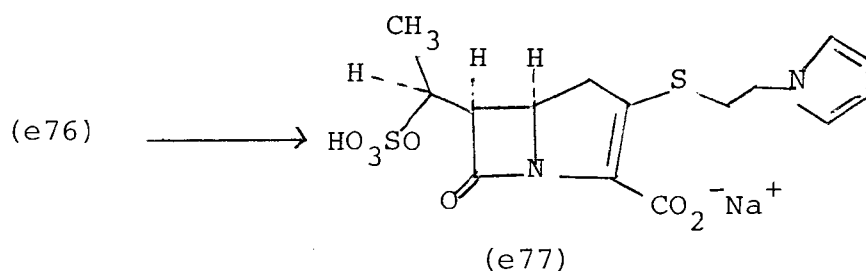
Vaiheet A ja B

Kvaternäärinen ammoniumsuola (e12) (2,8 g) muutettiin esimerkiksi 32 esitetyn menetelmän mukaan tioliksi (e13), joka sitten alkyloitiin 1-(2-bromietyyli)pyrrolilla.

Vaihe C

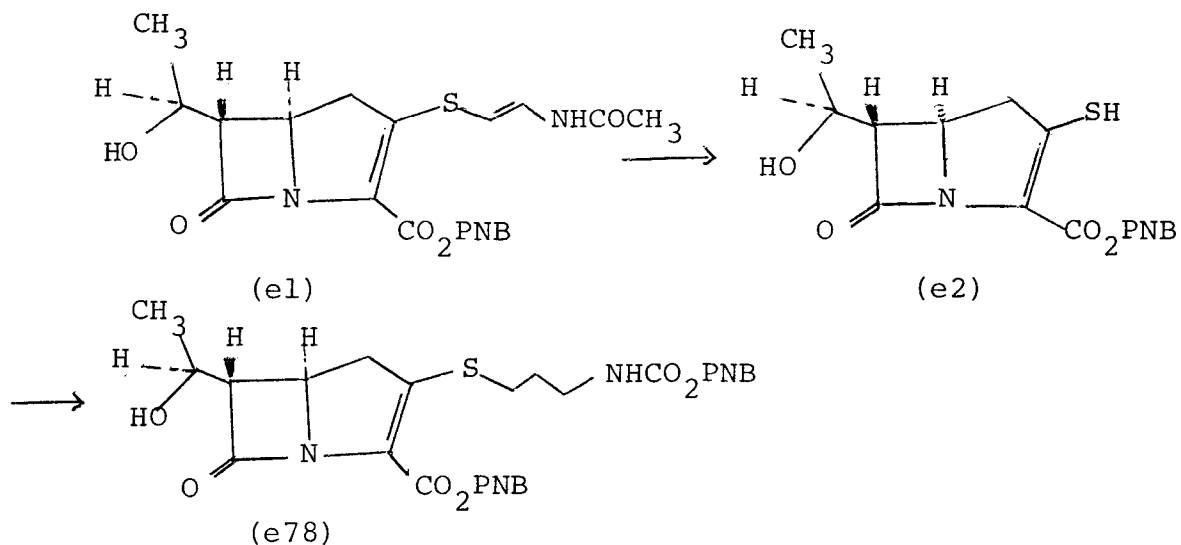
Liuokseen, joka sisälsi vaiheessa B saatua tuotetta asetonissa (10 ml) lisättiin liuosta, joka sisälsi natriumjodidia (124 mg) asetonissa (5 ml). Saatua liuosta jäähdytettiin ja muodostunut kiintoaine (kvaternäärinen ammoniumjodidi) poistettiin suodattamalla. Suodos väkevöitiin tyhjössä ja kromatografoitiin sili-kageelillä käyttäen gradienttieluointiin CHCl_3 -30 % etanoli- CHCl_3 :a. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin yllä mainittu yhdiste (e76) (196 mg); $\lambda_{\text{maks}} (\text{H}_2\text{O})$ 316 ja 273 nm; $\nu_{\text{maks}} (\text{KBr})$ 1765 ja 1700 cm^{-1} ; $\delta (\text{DMF-d}_7)$ 1,48 (3H, d, $\underline{J}$ 6,5 Hz, CH_3CH), noin 3,2 (1H, m, 4- CH_a), 3,28 (2H, m, SCH_2), noin 3,7 (2H, m, 6-CH ja 4- CH_b), 4,22 (2H, m, CH_2N), noin 4,55 (2H, m, 5-CH ja CHCH_3), 5,31 ja 5,55 (kukin 1H, d, $\underline{J}$ 14 Hz, CH_2Ar) 6,00 (2H, m, pyrroli β -CH), 6,91 (2H, m, pyrroli α -CH), 7,80 ja 8,27 (kukin 2H, d, $\underline{J}$ 9 Hz, ArCH_2).

Esimerkki 59 - (5R,6R)-3-(2-Pyrrol-1-yylietyylitio)-6- $\underline{S}$ -1-hydroksisulfonyylioksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo $\underline{3.2.0}$ -hept-2-eeni-2-karboksyylihapon mononatriumsuola



Esteri (e76) (150 mg) ^{hydrolysoitiin}hydrogenolysoitiin esimerkissä 20 esitetyn menetelmän mukaan. Kromatografoimalla Biogel P2 kolonnilla (10 x 2,5 cm) saatiin yllä mainittu yhdiste (e77) (46 mg). Liuos pakkaskuivattiin ja saatiin kiinteä aine; $\lambda_{\text{maks}} (\text{H}_2\text{O})$ 300 nm.; $\nu_{\text{maks}} (\text{KBr})$ 1750 ja 1600 br cm^{-1} .

Esimerkki 60 - p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-3- β -(p-nitrobentsyyli-
oksikarbonyyliamino)propyyli-7-(S)-1-hydroksietyyli-7-
okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti

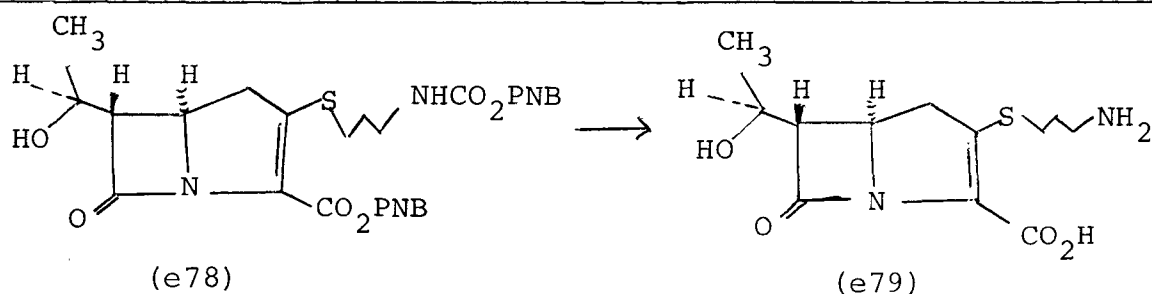


Esteriä (e1, 500 mg, 1,119 mM) liuotettiin 1,4-dioksaaniin (10 ml), joka sisälsi vettä (30 tippaa). Tämän jälkeen lisättiin liuosta, joka sisälsi N-bromiasetamidia (155 mg, 1,119 mM) 1,4-dioksaanissa ja liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4,5 minuuttia. Lisättiin kloroformia (50 ml) ja orgaaninen faasi pestiin pH 7,0, 0,05 M fosfaattipuskurilla, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin avulla. Suodatus ja liuottimen poisto alennetussa paineessa antoi raakatiolituotteen (e2) kumimaisena aineena, ν_{maks} (CHCl₃) 1780, 1730 ja 1700 cm⁻¹.

Yllä saatu epäpuhtas tioli liuotettiin kuivaan dimetyyliformamiidiin (10 ml) ja liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 25 minuuttia vedettömän kaliumkarbonaatin (155 mg, 1,119 mM) ja 3-(N-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli)amino-1-bromipropaanin (355 mg, 1,119 mM) kanssa. Lisättiin etyyliasetaattia ja orgaaninen liuos pestiin vedellä, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Suodatuksen jälkeen liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja saatiin vaaleankeltainen öljy, joka kromatografoitiin silikageelillä (50 cm). Eluoimalla 5 % etanoli/kloroformilla saatiin yllä mainittu yhdiste (e78) (155 mg) valkoisena kiinteänä aineena. Kiintoaine sekoitettiin dietyylieetteriin ja otettiin talteen suodattamalla (145 mg), sp. 164-168°C, ν_{maks} (KBr) 3420, 1765, 1700, 1608 cm⁻¹; λ_{maks} (EtOH) 320 nm (ϵ m 13400) ja 266 nm (ϵ m 20050); δ_{H} (d⁷-DMF)

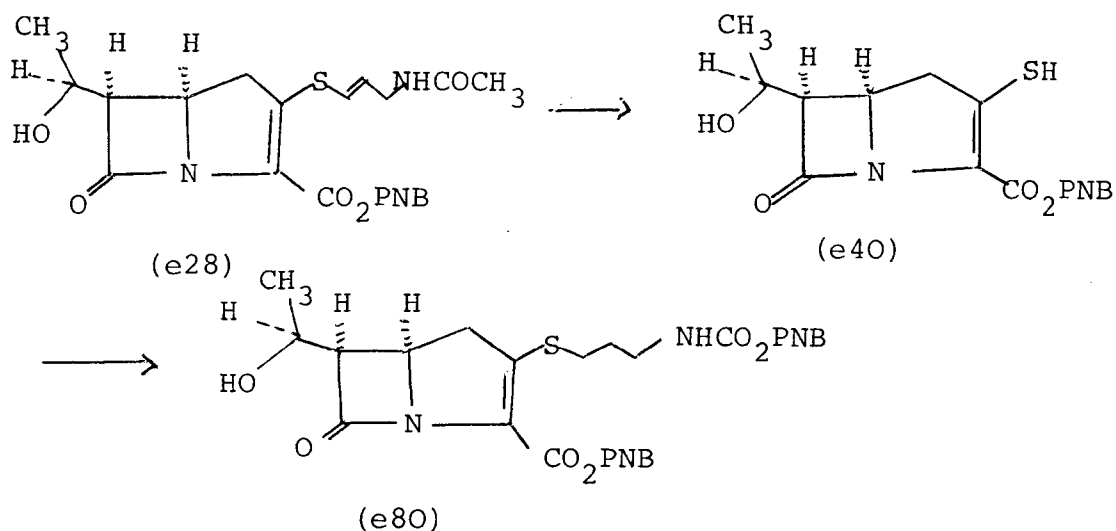
1,28 (3H, d, J 6,6 Hz, CH_3CH), 1,86 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,99 (2H, t, SCH_2), 3,24 (t, CH_2NH), 3,33 (d, 4- CH_2), 3,49 (1H, t, J_{6-8} 4,3 Hz, 6- CH), 4,05 (1H, m, CH_3CH), 4,24 (1H, dt, J_{4-5} 9,0 Hz, J_{5-6} 2,9 Hz, 5- CH), 5,12 (1H, d, $J_{\text{OH}-8}$ 4,6 Hz, OH), 5,23-5,65 (4H, s+AB, 2 x CH_2Ar), 7,39 (1H, laaja resonanssi, NH), 7,68 (2H, d, Ar protonit), 7,82 (2H, d, Ar protonit), 8,25 (4H, d, Ar protonit); m/e 286, 153, 136, no M^+ : (Saatiin: C 53,71; H 4,60; N 9,07. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$:lle saadaan: C 53,99; H 4,70; N 9,33 %).

Esimerkki 61 - (5R,6S)-3-(3-Aminopropyylitio)-6- $\overline{\text{L}}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{\text{L}}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{\text{L}}$ 3.2.0 $\overline{\text{L}}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappo



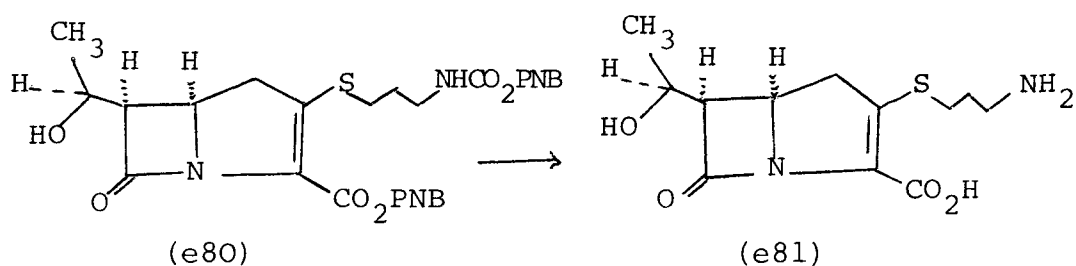
Liuosta, joka sisälsi esterä (e78) (130 mg) 1,4-dioksaanissa (15 ml), vettä (4,5 ml), etanolia (1,35 ml) ja 0,05 M pH 7,0 fosfaattipuskuria (6 ml) hydrogenoitiin 10 % palladiumin hiilellä (200 mg) läsnäollessa 2 tunnin ajan. Suspensio suodatettiin Celiten läpi, ja pestiin vedellä (20 ml). Suodos väkevöitiin tilavuuteen noin 20 ml ja pestiin etyyliasetaatilla (3 x 25 ml). Vesiliuos väkevöitiin vielä tilavuuteen noin 10 ml ja kromatografoitiin XAD-2 kolonnilla ja eluoitiin vedellä. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja saatiin yllä mainittu yhdiste (e 79) (14,5 mg) vesiliuoksessa, λ_{maks} (H_2O) 299 nm.

Esimerkki 62 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3- $\overline{\text{L}}$ 3-(p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino)propyyli $\overline{\text{L}}$ -6- $\overline{\text{L}}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{\text{L}}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{\text{L}}$ 3.2.0 $\overline{\text{L}}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatti



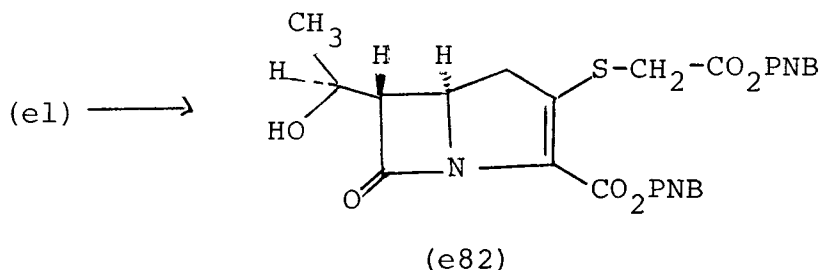
Esimerkissä 60 esitetyn menetelmän mukaan valmistettiin yllä mainittu yhdiste (e80) valkoisena kiinteänä aineena esteristä (e28) 20 %:n saannolla, $\text{sp. } 104-106^{\circ}\text{C}$ (etyyliasetatti/dietyyli-eetteri), $\lambda_{\text{maks}}(\text{EtOH})$ 317 nm (Em 12360) 266 nm (Em 18890); $\nu_{\text{maks}}(\text{KBr})$ 3410, 1770, 1700, 1608 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{d}_7\text{-DMF})$ 1,31 (3H, d, CH_3CH), 1,9 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,03 (2H, t, SCH_2), 3,22 (t, CH_2NH), 3,35 (d, 4- CH_2), 3,6 (m, 1H, 6- CH), 3,9-4,5 (2H, m, 8- CH + 5- CH), 5,06 (1H, d, $\text{J } 6\text{Hz}$, OH), 5,23 (2H, s, CH_2Ar), 5,44 (2H, AB, CH_2Ar), 7,4 (1H, laaja resonanssi, NH), 7,6-8,4 (8H, 2xAb, 2xAr); m/e 555, 514, 286, 136, ei M^+ .

Esimerkki 63 - (5R,6R)-3-(3-Aminopropyylitio)-6- -(S) -1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo



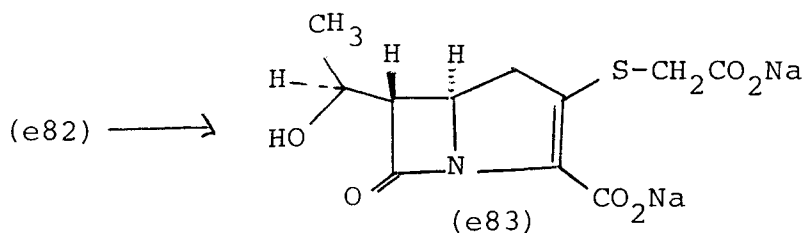
Esteriä (e80) hydrogenolysoitiin kuten esimerkissä 61 on esitetty ja saatiin (5R,6R)-3-(3-aminopropyylitio)-6- -(S) -1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo (e81) 26 %:n saannolla vesiliuoksena (perustuu Em 8500). Näyte tästä tuotteesta pakkaskuivattiin, jolloin saatiin vaaleankeltainen kuohkea, kiinteä aine, $\lambda_{\text{maks}}(\text{H}_2\text{O})$ 292 nm, $\nu_{\text{maks}}(\text{KBr})$ 3420, 1750, 1600 (leveä) cm^{-1} .

Esimerkki 64 - p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-3-(p-nitrobentsyylioksi-
karbonyylimetyyllitio)-6-/(S)-1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabi-
syklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatti



Esterin (e1) (500 mg) annettiin reagoida N-bromiasetamidin, ja tämän jälkeen p-nitrobentsyylibromiasetaatin kanssa esimerkissä 60 esitetyn menetelmän mukaan ja saatiin diesteri (e82) (150 mg) vaalean-keltaisena kiinteänä aineena. λ_{maks} (EtOH) 309 nm, 265 nm (Em 15355); ν_{maks} (KBr) 3500, 1765, 1737, 1700, 1608, 1550, 1520 1348 cm^{-1} ; δ_{H} (d_7 -DMF) 8,26 (d) + 7,79 (t, 8H, aromaattiset protonit), 5,40 (s + q, 4H, CH_2Ar protonit); 5,20 (1H, d, OH), 4,0-4,5 (s + m, 4H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{PNB}$ + 5-CH + 8-CH), 1,27 (3H, d, CH_3CH); m/e 513, 286, 168, 136, 78 ei M^+ .

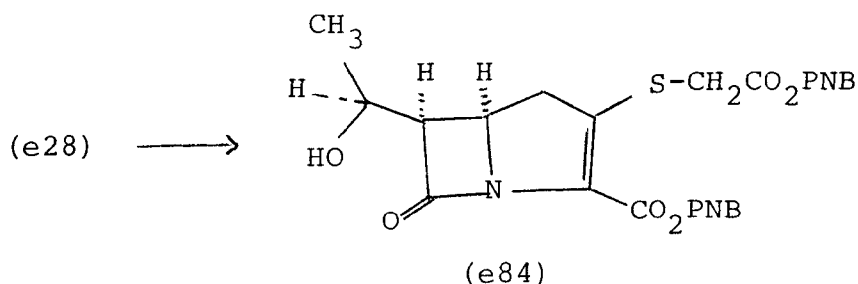
Esimerkki 65 - Dinatrium(5R,6S)-3-(karboksietyyllitio)-6-/(S)-1-
hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksy-
laatti



5 % palladiumia hiilikatalyytillä (75 mg) ravisteltiin vedyn kanssa 30 %:sessa 1,4-dioksaanin vesiliuoksessa (10 ml) ympäristön paineessa ja lämpötilassa 0,5 tunnin ajan. Liuosta, joka sisälsi diesteriä (e82) (50 mg) 1,4-dioksaanissa (10 ml) lisättiin ja hydrogenointia jatkettiin vielä 3,5 tuntia. Lisättiin natriumbikarbonaattia (15 mg) ja seos suodatettiin Celiten läpi ja pestiin hyvin vedellä (30 ml). Suodos väkevöitiin alennetussa paineessa tilavuuteen noin 20 ml ja pestiin etyyliasetaatilla (3 x 25 ml). Vesiliuos väkevöitiin vielä tilavuuteen noin 10 ml ja kromatografoitiin Biogel P2 kolonnilla, ja eluointi vedellä. Yllä mainittua yhdistettä (e83) sisältävät fraktiot tunnistettiin

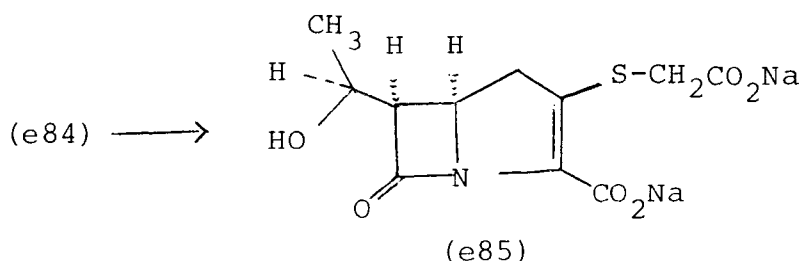
kromofoorin aallonpituudella λ_{maks} (H_2O) 300 nm UV-spektrissä antamalla absorptiolla. Nämä fraktiot kerättiin ja pakkaskuivattiin, jolloin saatiin vaaleankeltainen kiinteä aine (9 mg).

Esimerkki 66 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3-(p-nitrobentsyylioksi-karbonyylimetyyllitio)-6-/(S)-1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatti



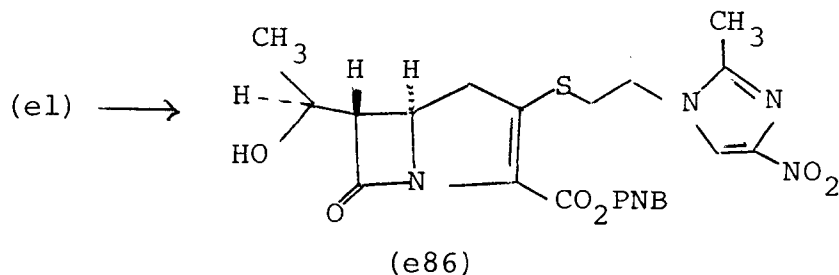
Valmistettiin diesteriä (e84) (179 mg) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena antamalla esteristä (e28) (500 mg) valmistetun tiolin (e40) reagoida p-nitrobentsyylibromiasetaatin kanssa esimerkissä 60 esitetyn menetelmän mukaan; λ_{maks} (EtOH) 311 nm (Em 11120), 256 nm (Em 21197); ν_{maks} (KBr) 3490, 1760 (leveä), 1700, 1608, 1555, 1520, 1348 cm^{-1} ; δ_{H} (d_7 -DMF) 8,26 (d) ja 7,78 (t, 8H, aromaattiset protonit), 5,40 (4H, g + s, CH_2Ar protonit), 5,03 (1H, d, OH), 3,8-4,5 (s + m, 4H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{PNB}$ + 5-CH + 8-CH), 3,2-3,8 (m, 4-CH₂ + 6-CH), 1,28 (3H, d, CH_3CH); m/e 513, 471, 286, 227, 168, 136, ei M^+ .

Esimerkki 67 - Dinatrium(5R,6R)-3-(karboksietyyllitio)-6-/(S)-1-hydroksietyyli-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatti



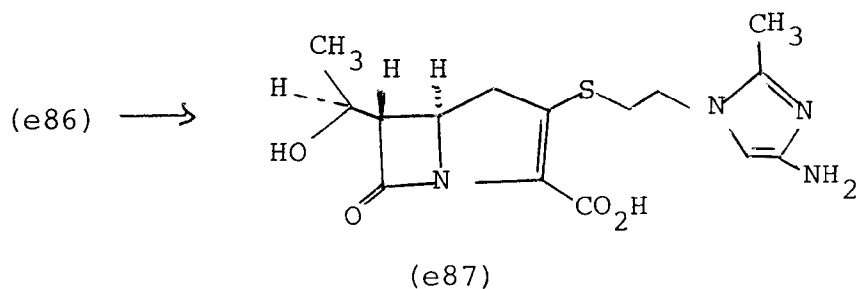
Diesteriä (e84) (75 mg) hydrogenolysoitiin esimerkissä 65 esitetyn menetelmän mukaan. Tuote kromatografoitiin Biogel P2 kolonnilla, ja eluoitiin vedellä, jolloin saatiin yllä mainittu yhdiste (e85) (15 mg) vesiliuoksena, λ_{maks} (H_2O) 300 nm. Osa tästä tuotteesta pakkaskuivattiin ja saatiin keltainen kiinteä aine.

Esimerkki 68 - p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-3- $\overline{2}$ -(2-metyyli-4-nitro-imidatsol-1-yyli)etyyllitio $\overline{7}$ -6- $\overline{7}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatti



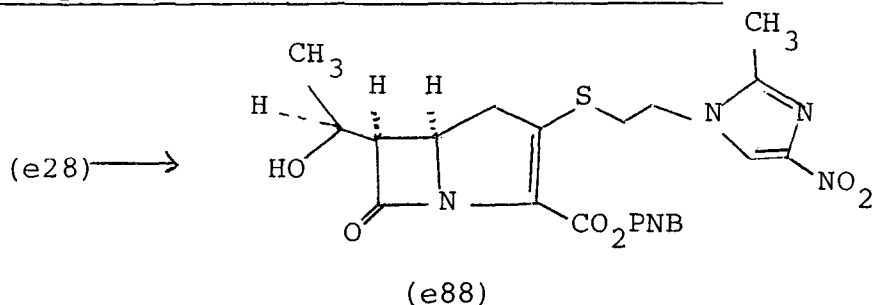
Yllä mainittu yhdiste (e86) (97 mg) valmistettiin vaaleankeltaisena kiinteänä aineena antamalla esteristä (e1) (500 mg) saadun tiolin (e2) reagoida 1-(β -bromietyyli)-2-metyyli-4-nitroimidatsolin kanssa esimerkissä 60 esitetyn menetelmän mukaan; λ_{maks} (EtOH) 308 nm (Em 15449), 270 nm (Em 13539), ν_{maks} (KBr) 3420, 1770, 1700, 1605, 1540, 1520, 1345, 1333, 750, 738 cm^{-1} , δ_{H} (d_7 -DMF) 8,39 (1H, s, imidatsoli-CH), 8,25 (2H, d, aromaattiset protonit), 7,81 (2H, d, aromaattiset protonit), 5,44 (2H, q, CH₂Ar), 5,14 (1H, d, OH), 4,43 (2H, t, CH₂N), (dt, 5-CH), 2,43 (3H, s, imidatsoli-CH₃), 1,27 (3H, d, CH₃CH), m/e 330,0846 C₁₆H₁₄N₂O₆:lle saadaan 330,0853), 286, 187, 128, 44, ei M⁺.

Esimerkki 69 - (5R,6S)-3- $\overline{2}$ -(2-Metyyli-4-amino-imidatsol-1-yyli)-etyyllitio $\overline{7}$ -6- $\overline{7}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappo



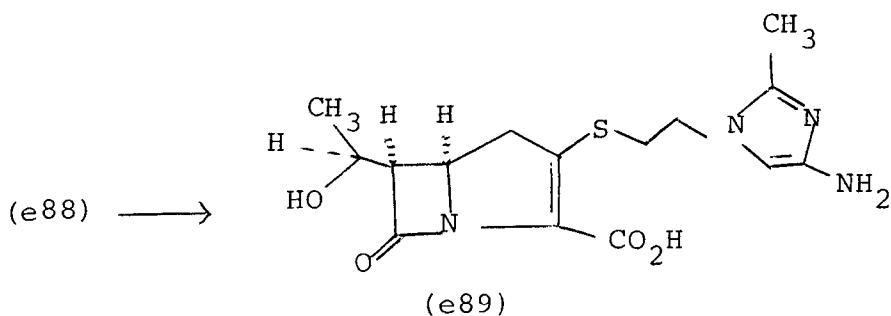
hydroaamalla
Hydrogenolysoimalla esteriä (e86) (70 mg) esimerkissä 61 esitetyn menetelmän mukaan saatiin vesiliuos, joka sisälsi (5R,6S)-3- $\overline{2}$ -(2-metyyli-4-amino-imidatsol-1-yyli)etyyllitio $\overline{7}$ -6- $\overline{7}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappoa (e87). Osa tästä tuotteesta pakkaskuivattiin ja saatiin valkoinen kuohkea, kiinteä aine, λ_{maks} (H₂O) 298 nm, ν_{maks} (KBr) 3400, 1750, 1665, 1590, 1400 cm^{-1} .

Esimerkki 70 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3- $\overline{2}$ -(2-metyyli-4-nitro-imidatsol-1-yyli)etyylitio $\overline{7}$ -6- $\overline{7}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksyylaatti



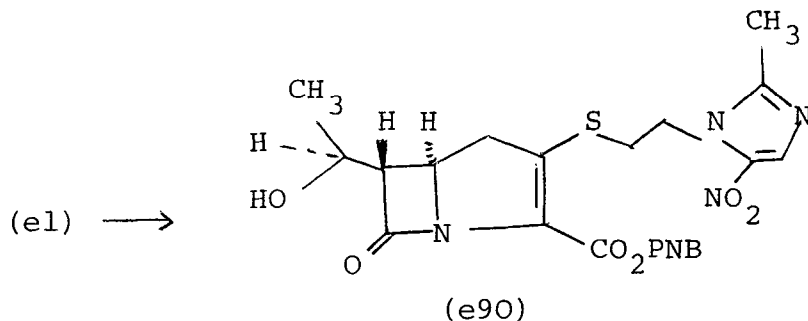
Yllä mainittu yhdiste (e88) (85 mg) saatiin valkoisena kiintoaineena antamalla esteristä (e28) (500 mg) saadun tiolin (e40) reagoida 1-(β -bromietyyli)-2-metyyli-4-nitroimidatsolin kanssa esimerkissä 60 esitetyn menetelmän mukaan, λ_{maks} (EtOH) 308 nm (Em 11961), 275 nm, ν_{maks} (CHBr₃) 3400, 1775, 1698, 1605, 1563, 1540, 1515, 1320, 743 cm⁻¹; δ_{H} (d₇-DMF) 8,39 (1H, S, imidatsoli CH), 8,27 (2H, d, aromaattiset protonit), 7,81 (2H, S, aromaattiset protonit), 5,45 (2H, q, CH₂Ar protonit), 4,45 (2H, t, CH₂N), 2,44 (3H, S, imidatsoli CH₃), 1,30 (3H, d, CH₃CH).

Esimerkki 71 - (5R,6R)-3- $\overline{2}$ -(2-Metyyli-4-amino-imidatsol-1-yyli)-etyylitio $\overline{7}$ -6- $\overline{7}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappo



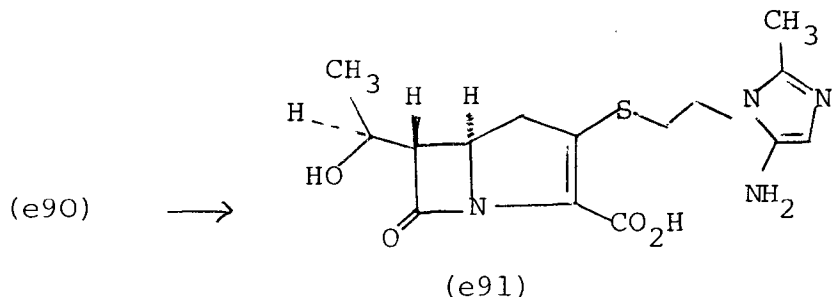
Hydrogenolysoimalla esteriä (e88) (60 mg) esimerkissä 61 esitetyn menetelmän mukaan saatiin vesiliuos, joka sisälsi yllä mainittua yhdistettä (e89), λ_{maks} (H₂O) 297 nm, ν_{maks} (KBr) 3400, 1750, 1665, 1595, 1400 cm⁻¹.

Esimerkki 72 - p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-3- $\overline{2}$ -(2-metyyli-5-nitroimidatsol-1-yyli)etyyllitio $\overline{7}$ -6- $\overline{7}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatti



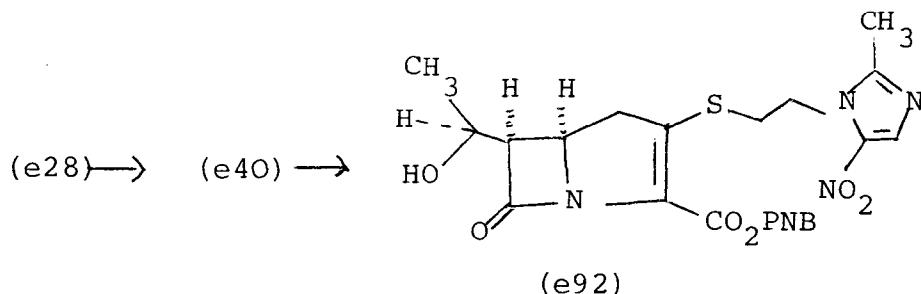
p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-3- $\overline{2}$ -(2-metyyli-5-nitroimidatsol-1-yyli)-etyyllitio $\overline{7}$ -6- $\overline{7}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatti (e90) (40 mg) saatiin valkoisena kiinteänä aineena antamalla esteristä (e1) (250 mg) valmistetun tiolin (e2) reagoida 1-(β -bromietyyli)-2-metyyli-5-nitroimidatsolin kanssa esimerkissä 60 esitetyn menetelmän mukaan; λ_{maks} (EtOH) 312 nm (Em 17925), 268 nm (Em 12885), ν_{maks} KBr) 3420, 1775, 1700, 1608, 1520, 1332, 1350, 1365, 742 cm^{-1} , δ_{H} (d_7 -DMF) 8,25 (2H, d, aromaattiset protonit), 8,01 (1H, s, imidatsoli CH), 7,80 (2H, d, aromaattiset protonit), 5,44 (2H, q, CH_2Ar), 5,19 (1H, d, OH), 4,68 (2H, t, CH_2N), 4,2 (2H, dt + m, 5-CH + 8-CH), 2,52 (3H, s, imidatsoli CH_3), 1,28 (3H, d, CH_3CH).

Esimerkki 73 - (5R,6S)-3- $\overline{2}$ -(2-Metyyli-5-amino-imidatsol-1-yyli)-etyyllitio $\overline{7}$ -6- $\overline{7}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappo



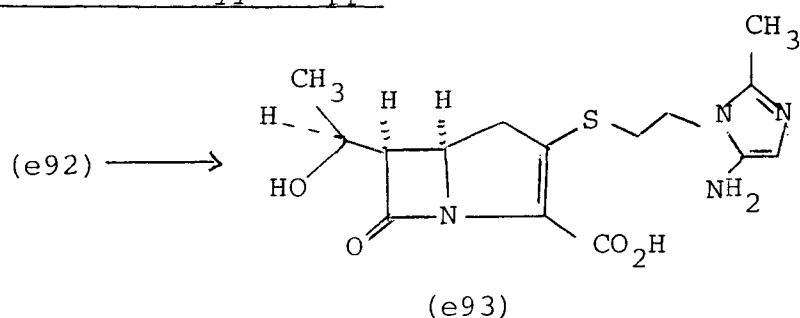
Yllä mainittu yhdiste (e91) saatiin vesiliuoksena hydrogenolysoidulla esterillä (e90) (30 mg). Reaktio suoritettiin kuten esimerkissä 61 mutta sillä erolla, että hydrogenolysointiaikaa pidennettiin 3 tunniksi. Osa tuotteesta pakkaskuivattiin, ja saatiin valkoinen, kuohkea kiinteä aine, λ_{maks} (H_2O) 297 nm, ν_{maks} (KBr) 3400, 1750, 1600, 1390 cm^{-1} .

Esimerkki 74 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3- $\overline{2}$ -(2-metyyli-5-nitroimidatsol-1-yyli)etyylitio $\overline{7}$ -6- $\overline{7}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksylaatti



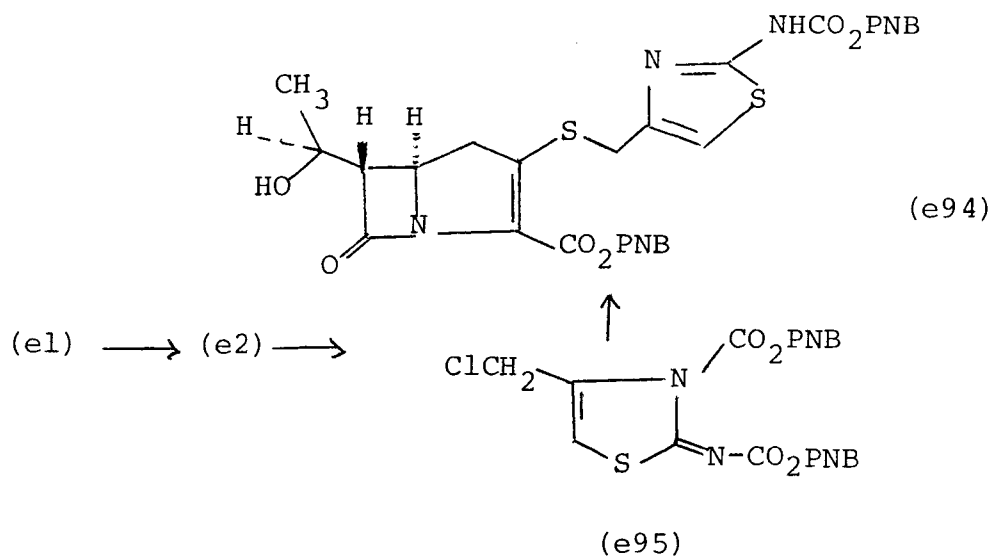
Yllä mainittu yhdiste (e92) (77 mg) valmistettiin antamalla esteristä (e28) (227 mg) saadun tiolin (e40) reagoida 1-(β -bromietyyli)-2-metyyli-5-nitroimidatsolin kanssa esimerkissä 60 esitetyn menetelmän mukaan; λ_{maks} (EtOH) 310 nm (Em 17677), 266 nm (Em 12969), ν_{maks} (KBr) 3400, 1770, 1700, 1608, 1520, 740 cm^{-1} , δ_{H} (CDCl_3) 8,18 (2H, d, aromaattiset protonit), 7,93 (1H, s, imidatsoli CH), 7,63 (2H, d, aromaattiset protonit), 5,34 (2H, q, CH_2Ar), 4,51 (2H, t, CH_2N), 4,0-4,4 (m, 2H, 5-CH + 8-CH), 2,9-3,8 (5H, m, SCH_2 + 6-CH + 4- CH_2), 2,62 (1H, laaja resonanssi, OH), 2,49 (3H, s, imidatsoli CH_3), 1,38 (3H, d, CH_3CH).

Esimerkki 75 - (5R,6R)-3- $\overline{2}$ -(2-metyyli-5-aminoimidatsol-1-yyli)-etyylitio $\overline{7}$ -6- $\overline{7}$ (S)-1-hydroksietyyli $\overline{7}$ -7-okso-1-atsabisyklo $\overline{3.2.0}$ hept-2-eeni-2-karboksyylihappo



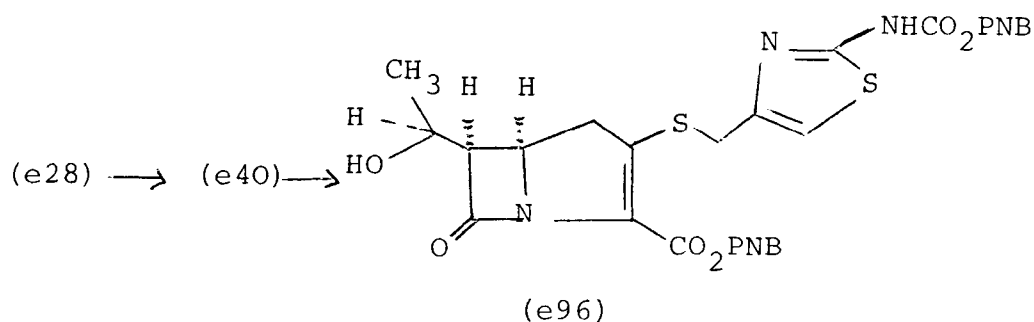
Valmistettiin yllä mainittu yhdiste (e93) hydrogenolysoimalla esterää (e92) (30 mg) esimerkissä 61 esitetyn menetelmän mukaan sillä erolla, että hydrogenointiaika pidennettiin 4 tunniksi. Pakkaskuivaamalla saatiin valkoinen kiinteä aine, λ_{maks} (H_2O) 293 nm, ν_{maks} (KBr) 3400, 1750, 1600, 1390 cm^{-1} .

Esimerkki 76 - p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-3-/(2-p-nitrobentsyyli-oksikarbonyyliaminotiatsol-4-yyli)metyyllitio/7-6-/(S)-1-hydroksietyyli/7-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatti



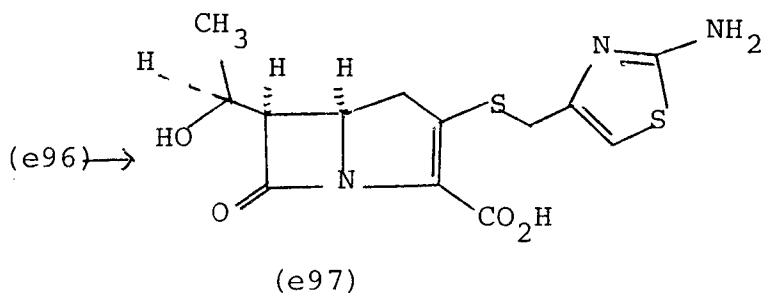
Annettiin esteristä (e1) (250 mg) valmistetun tiolin (e2) reagoida välituotteen (e95) kanssa esimerkissä 60 esitetyn menetelmän mukaan. Tämän jälkeen kromatografoitiin silikageelikolonilla ja saatiin p-nitrobentsyyli(5R,6S)-3-/(2-p-nitrobentsyyli-oksikarbonyyliaminotiatsol-4-yyli)metyyllitio/7-6-/(S)-1-hydroksietyyli/7-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatti (e94) (70 mg) valkoisena kiintoaineena, λ_{maks} (EtOH) 319 nm (Em 12286), 263 nm (Em 25630), ν_{maks} (KBr) 3440, 1770, 1730, 1700, 1610, 1550, 1520, 1350, 1335 cm^{-1} , δ_{H} (d_7 -DMF) 7,7-8,4 (8H, m, aromaattiset protonit), 7,13 (1H, s, tiatsoli CH), 5,1,5,7 (s + q + leveä d, 2 x CH_2Ar + OH, 5,H), 4,0-4,4 (4H, s + m, SCH_2 + 5-CH + 8-CH), 3,2-3,9 (m, 4- CH_2 + 6-CH), 1,28 (3H, d, CH_3CH).

Esimerkki 77 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3-/(2-p-nitrobentsyyli-oksikarbonyyliaminotiatsol-5-yyli)metyyllitio/7-6-/(S)-1-hydroksietyyli/7-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatti



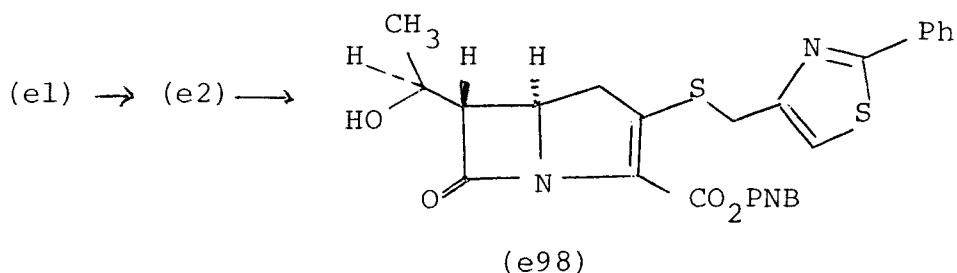
Yllä mainittu yhdiste (e96) (95 mg) saatiin valkoisena kiinto-
aineena antamalla esterin (e28) (250 mg) reagoida N-bromiaset-
amidin ja välituotteen (e95) kanssa esimerkissä 60 esitetyn
menetelmän mukaan; λ_{maks} (EtOH) 316 nm (Em 13729), 264 nm
(Em 27411), ν_{maks} (KBr) 3400 (leveä), 3390, 3080, 3110, 1770,
1730, 1695, 1608, 1550, 1345, 1330 cm^{-1} , δ_{H} (d_7 -DMF) 7,7-8,4 (8H,
m, aromaattiset protonit), 7,15 (1H, s, tiatsoli-CH), 5,2-5,6
(4H, s + q, CH_2Ar protonit), 4,0-4,4 (s + m, 4H, SCH_2 + 5-CH +
8-CH), 1,32 (3H, d, CH_3CH).

Esimerkki 78 - (5R,6R)-3-/(2-Aminotiatsol-4-yyli)metyylitio/-
6-/(S)-1-hydroksietyyli/-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-
eeni-2-karboksyylihappo



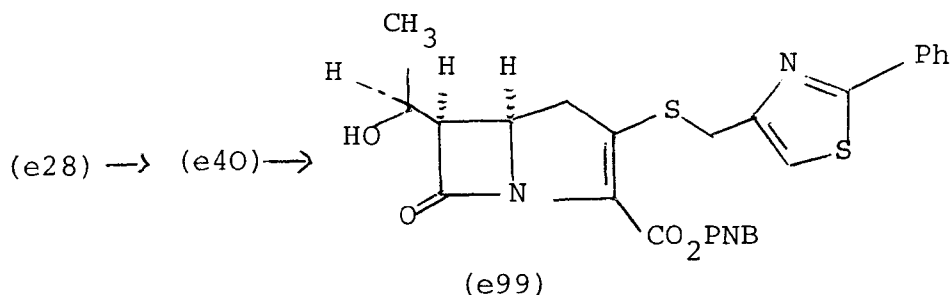
Esteriä (e96) (60 mg) hydrogenolysoitiin kuten esimerkissä 61
on esitetty, jolloin saatiin (5R,6R)-3-/(2-aminotiatsol-4-yyli)-
metyylitio/-6-/(S)-1-hydroksietyyli/-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/-
hept-2-eeni-2-karboksyylihappo (e97) (22 mg perustuu Em 8500:lle
aalonpituudella λ_{maks} 297 nm UV-spektrissä) vesiliuoksena.
Liuos pakkaskuivattiin ja saatiin valkoinen kuohkea, kiinteä aine,
 λ_{maks} (H_2O) 261 nm, 297 nm, ν_{maks} (KBr) 3400, 1750, 1590 cm^{-1} .

Esimerkki 79 - p-Nitrobentsyyli (5R,6S)-3-/(2-fenyyilitiatsol-4-
yyli)metyylitio/-6-/(S)-1-hydroksietyyli/-7-okso-1-atsabisyklo-
/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksyylaatti



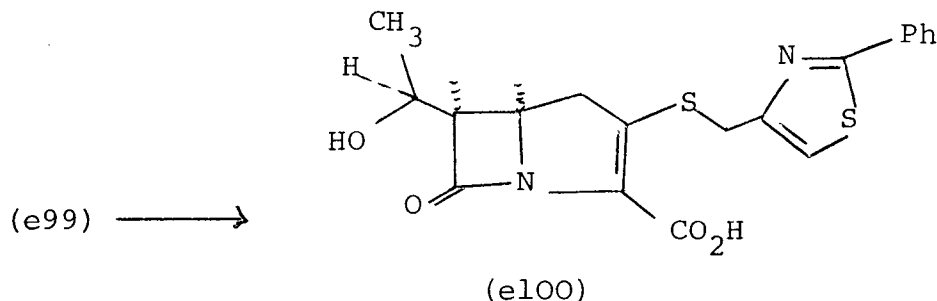
p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-3-/(2-fenyyliatiatsol-4-yyli)metyyllitio/-6-/(S)-1-hydroksietyyli/-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatti (e98) (148 mg) saatiin vaaleankeltaisena kiintoaineena antamalla esteristä (e1) (500 mg) valmistetun tiolin (e2) reagoida 2-fenyyli-4-jodimetyylliatiatsolin kanssa esimerkissä 60 esitetyn menetelmän mukaan, λ_{maks} (EtOH) 290 nm (Em 23059); ν_{maks} (KBr) 3500, 1768, 1698, 1608, 1546, 1519, 1348, 1332 cm^{-1} ; δ_{H} (δ_7 -DMF) 7,4-8,4 (1OH, m, p-nitrobentsyyliprotonit + fenyyli-protonit + tiatsoli-CH), 5,44 (2H, q, CH_2Ar), 5,19 (1H, d, OH, häviää D_2O :lla), 4,42 (2H, s, SCH_2), 4,0-4,4 (2H, m, 5-CH + 8-CH), 3,5 (3H, m, 4- CH_2 + 6-CH), 1,29 (3H, d, CH_3CH); m/e 537 (suhteellinen intensiteetti) (1%), 491 (10), 451 (10), 286 (30), 207 (55), 175 (100), 136 (20).

Esimerkki 80 - p-Nitrobentsyyli(5R,6R)-3-/(2-fenyyliatiatsol-4-yyli)metyyllitio/-6-/(S)-1-hydroksietyyli/-7-okso-1-atsabisyklo/3.2.0/hept-2-eeni-2-karboksylaatti



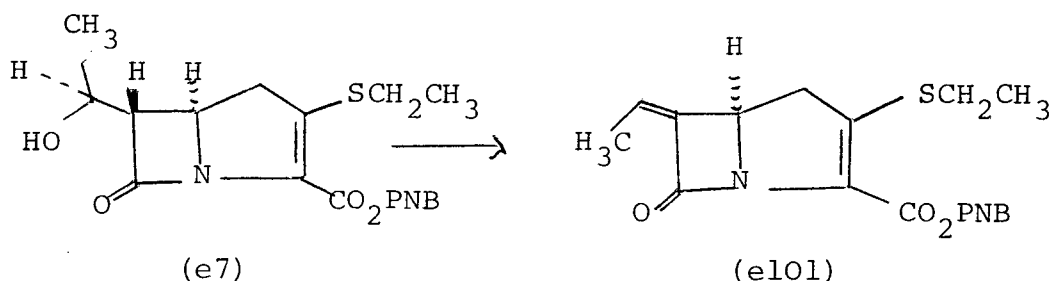
Yllä mainittu yhdiste (e99) (198 mg) saatiin valkoisena kiintoaineena antamalla esteristä (e28) (500 mg) valmistetun tiolin (e40) reagoida 2-fenyyli-4-jodimetyylliatiatsolin kanssa esimerkissä 60 esitetyn menetelmän mukaan, λ_{maks} (EtOH) 300 nm (Em 21622); ν_{maks} (KBr) 3430, 3110, 1776, 1695, 1608, 1550, 1520, 1348, 1328 cm^{-1} ; δ_{H} (δ_7 -DMF) 7,4-8,3 (1OH, m, p-nitrobentsyyliprotonit + fenyyliprotonit + tiatsoli-CH), 5,43 (2H, q, CH_2Ar), 5,10 (1H, d, OH, häviää D_2O :lla), 4,47 (2H, s, SCH_2), 3,9-4,4 (2H, m, 5-CH + 8-CH), 3,5-3,9 (3H, m, 4- CH_2 + 6-CH), 1,33 (3H, d, CH_3CH), m/e (suhteellinen intensiteetti) 451 (4%), 418 (2), 286 (50), 207 (100), 174 (95), 104 (55), 71 (72).

Esimerkki 81 - (5R,6R)-3-[(2-Fenyyliitiatsol-4-yyli)metyyli]tio-6-[(S)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksyylihappo



Hydraattiin
Esteriä (e99) (90 mg) hydrogenolysoitiin kuten esimerkissä 61 on esitetty, jolloin saatiin yllä mainittu yhdiste (e100) (19 mg perustuu Em 17000:lle aallonpituudella λ_{maks} 297 nm UV-spektrissä) vesiliuoksena. Liuos pakkaskuivattiin ja saatiin valkoinen, kuohkea kiintoaine, λ_{maks} (H₂O) 297 nm, ν_{maks} (KBr) 3400, 1740, 1600 cm⁻¹.

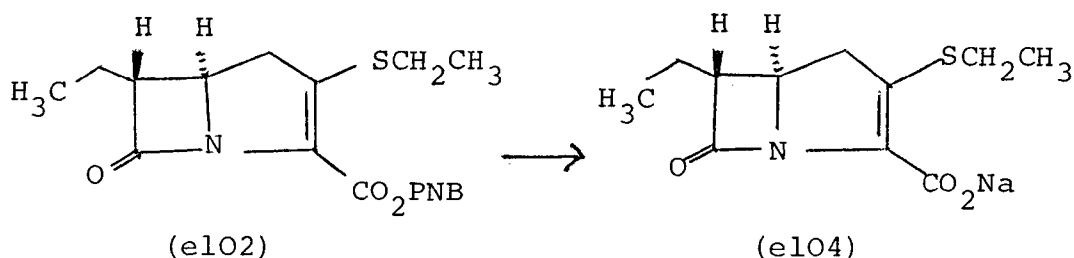
Esimerkki 82 - p-Nitrobentsyyli(5R)-3-(etyylitio)-6-Z-etylideeni-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti



p-Nitrobentsyyli(5R,6S)-3-etyylitio-6-[(S)-1-hydroksietyyli]-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (e7) (237 mg; 0,60 mM) liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (40 ml) ja jäädytettiin 0°C:een. Lisättiin trifenyylifosfiinia (634 mg; 2,42 mM) samalla sekoittaen, jonka jälkeen lisättiin liuosta, joka sisälsi dietyyliatsodikarboksylaattia (421 mg; 2,42 mM) kuivassa tetrahydrofuraanissa (20 ml). Liuoksen annettiin tämän jälkeen saavuttaa huoneen lämpötila ja sekoitusta jatkettiin vielä 20 minuuttia. Liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja jäänös fraktioitiin etyyliasetaattiin ja veteen. Orgaaninen kerros pestiin samalla tilavuudella vettä, kyllästettyä natriumkloridiliuosta ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuos suodatettiin ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa, jolloin

δ_H ($CDCl_3$) 1,06 (3H, t, $\underline{CH_3CH_2CH}$), 1,32 (3H, t, $\underline{CH_3CH_2S}$), 1,85 (2H, m, $\underline{CH_3CH_2CH}$), 2,85 (2H, q, $\underline{SCH_2}$), 2,7-3,3 (3H, m, 4- $\underline{CH_2}$ +6- $\underline{CH}$), 3,97 (1H, dt, 5- $\underline{CH}$), 5,37 (2H, g, $\underline{CH_2Ar}$), 7,65 (2H, d, aromaattiset protonit), 8,21 (2H, d, aromaattiset protonit), m/e (suhteellinen intensiteetti) 376,1098 (32 %; $C_{18}H_{20}N_2O_5S$:lle saadaan 376,1091), 347(2), 306(100), 273(20), 255(10), 170(20), 135(35), 126(40).

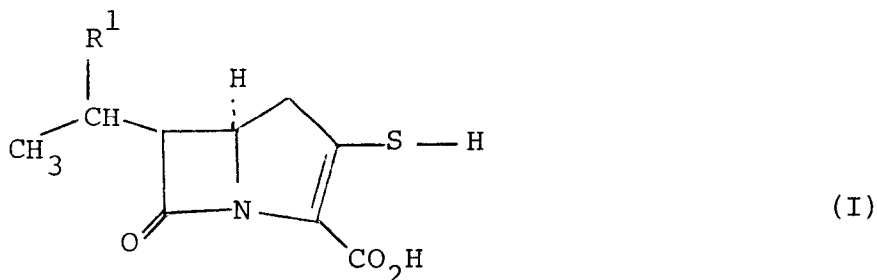
Esimerkki 84 - Natrium(5R,6R)-3-etyylitio-6-etyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaatti



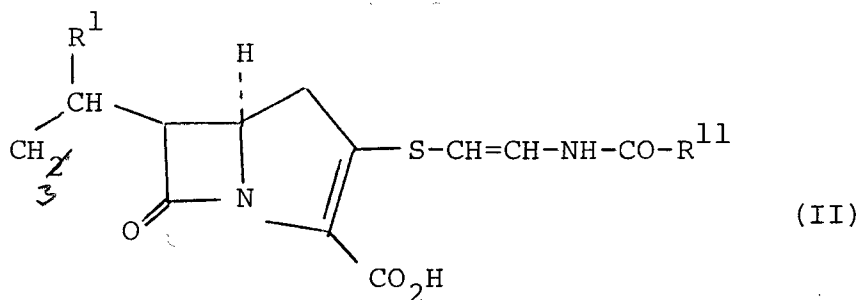
5 % palladiumia hiilikatalyytillä (15 mg) ravisteltiin vedyn kanssa 30 %:ssa 1,4-dioksaanin vesiliuoksessa (5 ml) ympäristön paineessa ja lämpötilassa 20 minuutin ajan. Lisättiin liuosta, joka sisälsi esterä (el02) (10 mg) 1,4-dioksaanissa (5 ml) ja ^{hydrolyysiä}hydrogenointia jatkettiin vielä noin 3,5 tunnin ajan. Lisättiin natriumbikarbonaattia (3 mg) ja suspensio suodatettiin Celiten läpi, ja pestiin hyvin vedellä (25 ml). Suodos väkevöitiin alennetussa paineessa tilavuuteen noin 15 ml ja pestiin etyyliasetaatilla (3 x 25 ml). Vesiliuos väkevöitiin vielä tilavuuteen noin 10 ml ja kromatografoitiin Biogel P2 kolonnilla ja eluoiitiin vedellä. Fraktiot, jotka sisälsivät (5R,6R)-3-etyylitio-6-etyyli-7-okso-1-atsabisyklo[3.2.0]hept-2-eeni-2-karboksylaattia (el04) tunnistettiin kromofoorin aallonpituudella λ_{maks} (H_2O) 300 nm antamalla absorptiolla UV-spektrissä ja nämä fraktiot yhdistettiin (1,6 mg perustuu Em 8000:lle).

Patenttivaatimukset *nimi*

1. Menetelmä yhdisteen, jolla on kaava (I) ja sen suolojen ja estereiden valmistamiseksi: *Tetracycline*



jossa kaavassa R^1 on vetyatomi tai hydroksyyliryhmä, OSO_3H ryhmä tai sen suola tai C_1-C_4 alkyyliesteri, OR^2- , SR^3- , $OCOR^2-$, OCO_2R^3- tai $CONHR^3$ -ryhmä, R^2 on C_1-C_6 alkyyliryhmä tai mahdollisesti substituoitu bentsyyli-ryhmä ja R^3 on C_1-C_6 alkyyliryhmä tai mahdollisesti substituoitu bentsyyli-ryhmä tai mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä: sillä edellytyksellä, että kun R^1 on OSO_3H ryhmä tai sen suola tai C_1-C_4 alkyyliesteri C-6 ja C-5 vetyatomit ovat cis-konfiguraatiossa, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukaisen yhdisteen lohkaistavan esterin:



jossa kaavassa R^{11} on metyyli- tai etyyli-ryhmä; annetaan reagoida

Täsm. hypohalogeenihiappolähteen kanssa, ja mahdollisesti tämän jäl-

keen

Täsm. i) muutetaan lohkaistava esteri vapaaksi hapoksi tai suolaksi,
 ii) muutetaan lohkaistava esteri toiseksi lohkaistavaksi esteriksi,

sillä ehdolla, että kun R^{11} on etyyli-ryhmä R^1 on OSO_3H ryhmä tai sen suola tai C_1-C_4 alkyyliesteri.

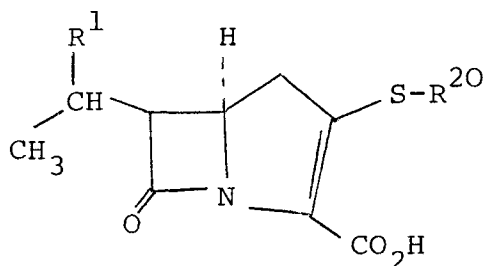
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hypohalogeenihiappo on hypobromihappo.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hypobromihapon lähteenä käytetään N-bromiasetamidia.

PM 206
ylirek-
Keskus
4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan kaavan
(I) mukaista yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan
tai esterin muodossa.

(mukaisen yhdisteen (nimi))

5. Menetelmä kaavan (VIII) ja sen farmaseuttisesti hyväksyt-
tävien suolojen ja in vivo hydrolysoitavien esterien valmistami-
seksi:



(VIII)

jossa kaavassa R^1 tarkoittaa samaa kuin yllä paitsi, että sulfaat-
tisuolojen tulee olla farmaseuttisesti hyväksyttäviä, ja R^{20} on
 C_1-C_6 alkyyliryhmä, C_3-C_6 alkenyyli-ryhmä, jossa kaksoissidos ei
sijaitse rikkiatomin viereisen hiiliatomin kohdalla, C_3-C_6 alkynyy-
li-ryhmä, jossa kolmoissidos ei sijaitse rikkiatomin viereisen
hiiliatomin kohdalla, aralkyyli-ryhmä, C_1-C_6 alkanoyyli-ryhmä,
aralkanoyyli-, aryylioksi-alkanoyyli- tai aryylikarboxyyliryhmä,
jolloin ryhmä R^{20} on mahdollisesti substituoitu; sillä edellytyk-
sellä, että kun R^1 on OSO_3H tai sen farmaseuttisesti hyväksyttyä
suolaa tai C_1-C_4 alkyyliesteri C-5 ja C-6 vetyatomit ovat cis-
konfiguraatiossa, t u n n e t t u siitä, että yllä esitetyn kaa-
van (I) mukaisen yhdisteen lohkaistavan esterin annetaan reagoida
2 (vaatimuksessa 1 esitetyllä tavalla) kaavan (IX) mukaisen yhdisteen
kanssa:



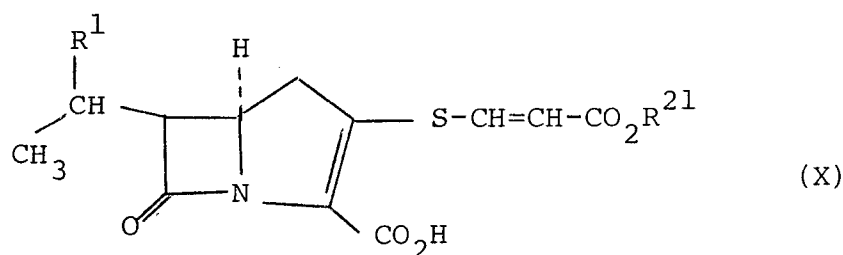
jossa X on lohkaistava ryhmä, happoa vastaanottavan aineen läsnä-
ollessa; ja tämän jälkeen:

- PM 206
epävirallinen
- i) muutetaan lohkaistava esteriryhmä, joka ei ole in vivo hydrolysoitavissa vapaaksi hapoksi, farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai in vivo hydrolysoitavaksi esteriryhmäksi;
 - ii) mahdollisesti muutetaan lohkaistava esteriryhmä, joka on in vivo hydrolysoitavissa vapaaksi hapoksi, farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai toiseksi in vivo hydrolysoitavaksi esteriryhmäksi.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X on kloori- tai jodiatomi.

7. Patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että happoa vastaanottava aine on karbonaatti tai bikarbonaatti.

8. Menetelmä kaavan (X) mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen tai in vivo hydrolysoitavien esterien valmistamiseksi:



jossa kaavassa R^1 tarkoittaa samaa kuin yllä ja R^{21} on vetyatomi, farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodostava ioni tai sellainen ryhmä, että ryhmä CO_2R^{21} on esteriryhmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukaisen yhdisteen lohkaistavan esterin annetaan reagoida (kuten patenttivaatimuksessa 1 on esitetty) kaavan (XI) mukaisen yhdisteen kanssa:



happoa vastaanottavan aineen läsnäollessa; ja tämän jälkeen:

- i) muutetaan lohkaistava esteriryhmä, joka ei ole in vivo hydrolysoitavissa vapaaksi hapoksi, farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai in vivo hydrolysoitavaksi esteriryhmäksi;
- ii) mahdollisesti muutetaan lohkaistava esteriryhmä, joka on in vivo hydrolysoitavissa vapaaksi hapoksi, farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai toiseksi in vivo hydrolysoitavaksi esteriryhmäksi.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland 2736 482 2815157 2819 479

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Op

Allekirjoitus