



C  
(45) **Toteennäytetty**  
Patentti- ja rekisterihallitus  
Patentti- ja rekisterihallitus 10 10 88

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

## SUOMI-FINLAND

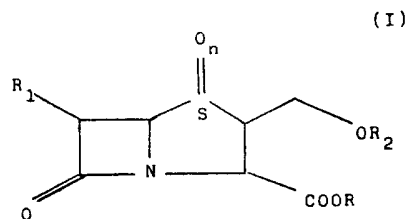
(FI)

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

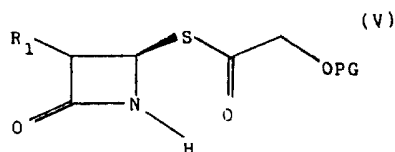
(21) Patentihakemus – Patentansökning 824192  
(22) Hakemispäivä – Ansökningsdag 07.12.82  
(23) Alkuperäisyys – Giltighetsdag 07.12.82  
(41) Tullut julkiseksi – Blivit offentlig 12.06.83  
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. –  
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.06.88  
(86) Kv. hakemus – Int. ansökan  
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet 11.12.81  
Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 8137513  
Toteennäytetty-Styrkt

- (71) Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Via Carlo Imbonati, 24, Milano,  
Italia-Italien(GB)
- (72) Marco Alpegiani, Milano, Carlo Battistini, Novate Milanese (Milano),  
Angelo Bedeschi, Milano, Giovanni Franceschi, Milano,  
Maurizio Foglio, Milano, Franco Zarini, Settimo Milanese (Milano),  
Italia-Italien(IT)
- (74) Oy Heinänen Ab
- (54) Menetelmä optisesti aktiivisten peneemien valmistamiseksi -  
Förfarande för framställning av optiskt aktiva penemer
- (57) TIIVISTELMÄ

Keksintö koskee menetelmää kaavan (I) mukaisten optisesti aktiivisten peneemien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi

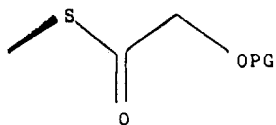


jossa kaavassa n on nolla tai 1, R on karboksiryhmän suojarahmä tai vety, R<sub>1</sub> on vety, substituoitu tai substituioimaton alkyyli, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-sykloalkyyli tai alempi alkoksiryhmä ja R<sub>2</sub> on vety, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alkyyli, karbamoyyli, joka voi olla substituioimaton tai N-substituoitu alemmalla alkyylillä, tai asyyliryhmä. Keksinnön mukaan valmistus tapahtuu siten, että kaavan (V) mukainen yhdiste

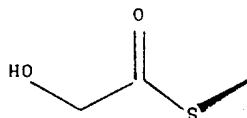


jossa  $R_1$  on edellä määritelty ja PG on suojaryhmä, kondensoidaan yleisen kaavan  $\text{CHOCOOR}$  mukaisen yhdisteen kanssa, saatu yhdiste kloorataan ja saatetaan sen jälkeen reagoimaan trifenylylfosfiinin kanssa, minkä jälkeen näin saatu yhdiste muunnetaan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi reaktioilla

- (a) renkaanmuodostus typpi-atmosfäärissä inertissä liuotuksessa,  
 (b) suojaryhmän poisto substituentista



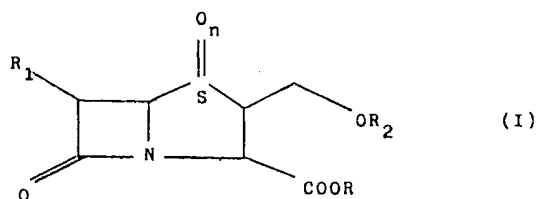
- (c) ryhmän  $R_2$  liittäminen substituenttiin



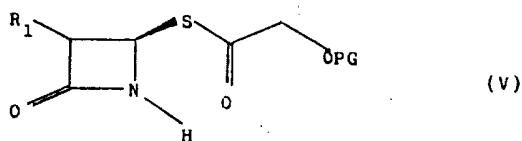
Reaktioiden a, b ja c järjestys voi vaihdella ja ryhmän  $R_2$  ollessa vety jää reaktio c pois. Saadussa yhdisteessä (I) on n nolla ja se voidaan haluttaessa hapettaa perhapolla yhdisteeksi, jossa n on 1. Saadut peneemit ovat arvokkaita antibakteerisia aineita.

(57) SAMMANDRAG

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av optiskt aktiva penemer enligt formeln (I) och av deras farmaceutiskt acceptabla salter



där n är noll eller 1, R är en skyddsgrupp för karboxylgruppen eller väte,  $R_1$  är väte, en substituerad eller icke substituerad alkyl,  $C_4$ - $C_7$ -cykloalkyl eller en lägre alkoxygrupp och  $R_2$  är väte, en  $C_1$ - $C_5$ -alkyl, karbamoyl som kan vara osubstituerad eller N-substituerad med en lägre alkyl, eller en acylgrupp. Enligt uppfinningen utförs framställningen så, att en förening enligt formeln (V)



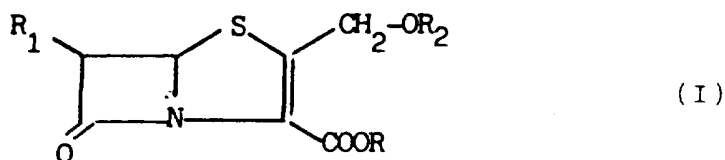
där  $R_1$  är såsom angivits ovan och PG är en skyddsgrupp, kondenseras med en förening enligt den allmänna formeln  $\text{CHOCOOR}$ , den erhållna föreningen kloreras och därefter bringas att reagera med trifenylylfosfin, varefter den därigenom erhållna föreningen omvandlas till en förening enligt formeln (I) genom reaktionerna

- (a) ringbildning i kväveatmosfär i en inert lösning,  
 (b) avlägsnande av skyddsgruppen från substituenten  
 (c) förening av gruppen  $R_2$  med substituenten

Ordningsföljden av reaktionerna a, b och c kan variera och då gruppen  $R_2$  är väte faller reaktionen c bort. I den erhållna föreningen (I) är n noll och den kan oxideras med persyra till en förening där n är 1 om så önskas. De erhållna penemerna är värdefulla antibakteriska ämnen.

MENETELMÄ OPTISESTI AKTIIVISTEN PENEEMIEN VALMISTAMISEKSI -  
FÖRFARANDE FÖR FRAMSTÄLLNING AV OPTISKT AKTIVA PENEMER

Tämä keksintö koskee menetelmää yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi

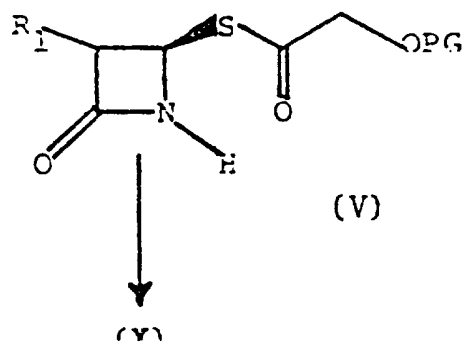
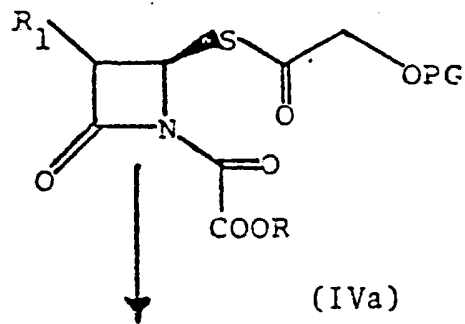
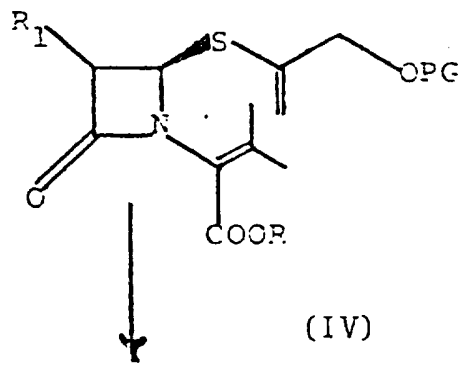
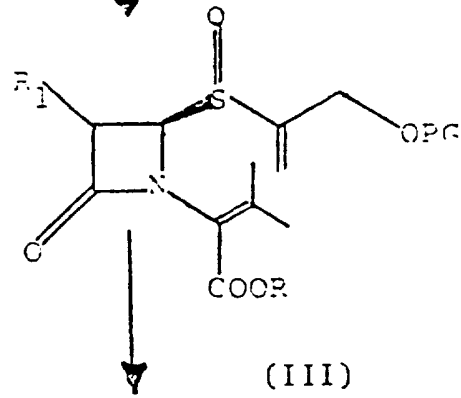
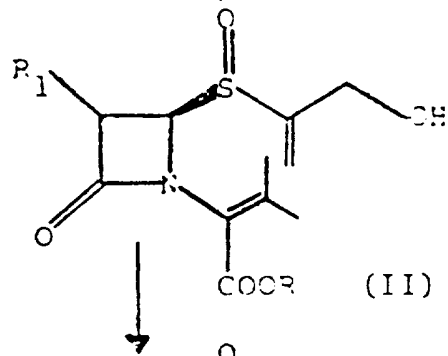


jossa kaavassa R on vetyatomi tai p-nitrobentsyyli-ryhmä, R<sub>2</sub> on vetyatomi, alkanoyyli-ryhmä, jossa on 2-6 hiiliatomia, tai suojattu tai suojaamaton karbamoyyli-ryhmä, ja R<sub>1</sub> on 1-hydroksietyyli-ryhmä, jonka alkoholinen osa on vapaa tai suojattu C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-trialkyylisilyyli- tai p-nitrobentsyylikarbonyyli-ryhmällä, sekä mainittujen yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

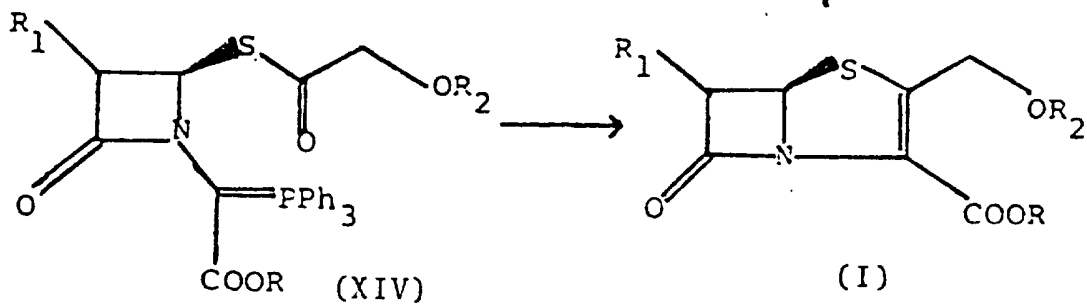
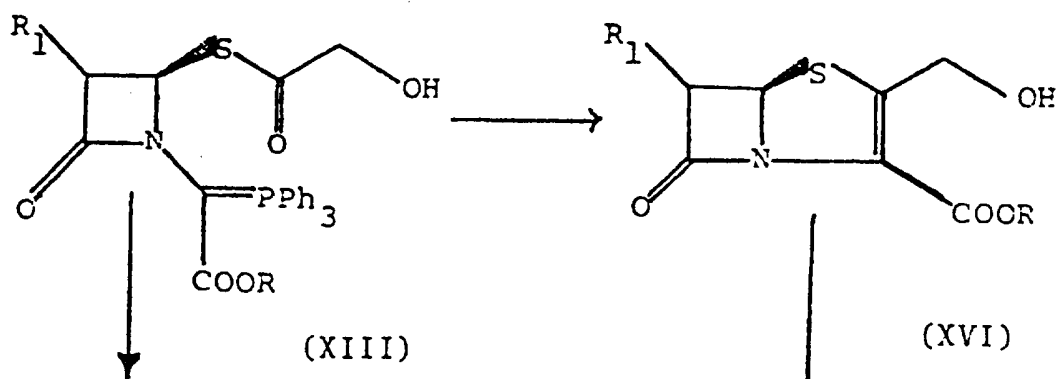
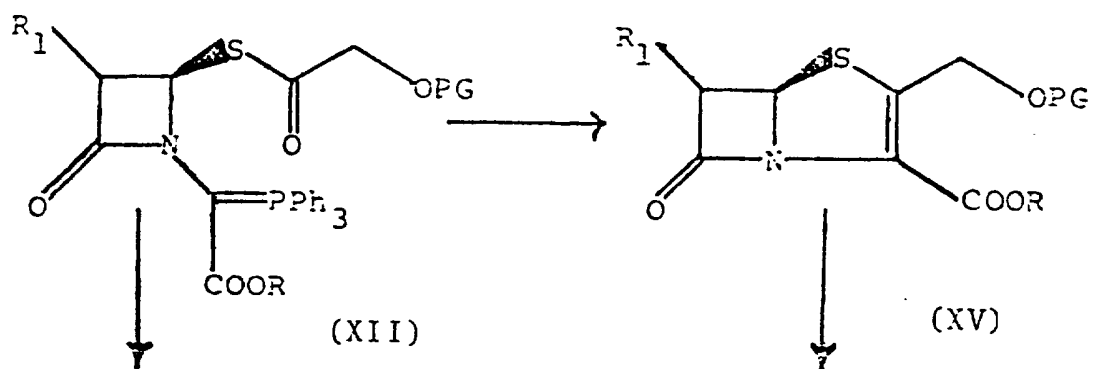
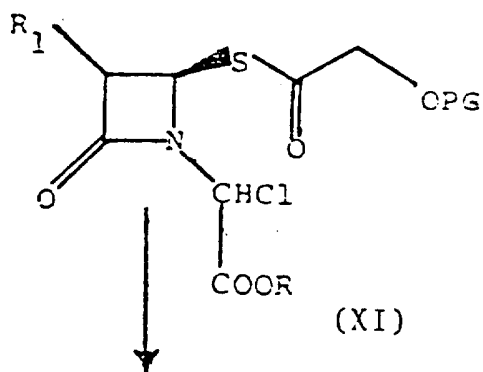
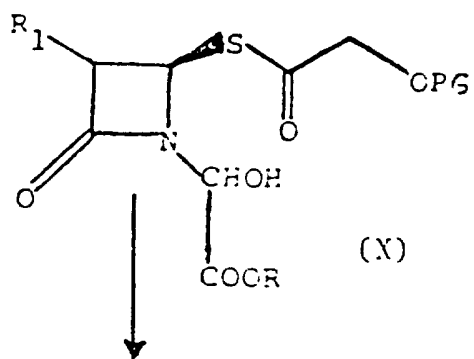
6-Substituentti voi olla joko α- tai β-orientoitunut, mutta α-orientoituminen asetetaan etusijalle. Kun R<sub>1</sub> on alempi hydroksialkyyli, voi hydroksifunktiota kantava hiiliatomi olla sekä R että S, mutta mieluummin kuitenkin R. Asemassa 5 oleva hiiliatomi esiintyy vain R-konfiguraatiossa. Kun R<sub>2</sub> on alkanoyyli, voi se ennen kaikkea olla joko substituoidun asetyyli-ryhmä tai substituoitu asetyyli-ryhmä, jonka substituentti on C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkanoyyli-ryhmä, erityisesti asetyyli.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan seuraavan reaktio-kaavion mukaisesti, jossa Ac tarkoittaa asetyyli-ryhmää, Ph fenyyli-ryhmää ja PG suojaryhmää, joka on tri-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyli-silyyli- tai C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyylidifenyyli-silyyli-ryhmä.

76347



76347



76347

Keksintö tarjoaa kolme tietä yhdisteestä (XII) yhdisteeseen (I). Kaikissa teissä on yhteinen reaktiovaihe, jossa yhdiste (X) muunnetaan yhdisteeksi (XII).

Valmistettaessa yhdiste (X) suojataan yhdisteen (II) (valmistettu brittiläisen patentin no. 2 043 639 mukaan) vapaa hydroksiryhmä suojaryhmällä, saadun yhdisteen (III) sulfoksidi-funktio pelkistetään fosforitribromidilla, saadun yhdisteen (IV) molemmat hiili-hiilikaksoissidokset otsonolysoidaan liuottimessa lämpötila-alueella -80 - -50 °C, saadun yhdisteen (IVa) N-substituentti metanolysoidaan ja saatu yhdiste (V) kondensoidaan yleisen kaavan  $\text{CHOCOOR}$  mukaisella glyoksyylihappoesterillä, jossa R on edellä määriteltä.

Pelkistys voidaan suorittaa käyttämällä fosforitribromidia lämpötila-alueella -40 - -20 °C liuottimessa, kuten vedetömässä dimetyyliformamidissa. Otsonolyysi voidaan suorittaa lämpötila-alueella -80 - -50 °C liuottimessa, kuten dietyylieetterissä, metanolissa tai erityisesti dikloorimetaanissa. Metanolyyysi on edullista suorittaa silikageelin läsnäollessa tai käyttämällä katalyyttinen määrä vahvaa emästä, kuten natriummetoksidia. Yhdisteen (V) kondensointi glyoksyylihappoesterin kanssa on tarkoituksenmukaista suorittaa korotetussa lämpötilassa, kuten 70 - 100 °C:ssa, orgaanisessa liuottimessa, kuten bentseenissä tai tolueenissa.

Yhdisteen (X) muuntaminen yhdisteeksi (XII) sisältää yhdisteen (X) kloorauksen ja näin saadun yhdisteen (XI) reaktion trifenyylifosfiinin kanssa. Klooraus on edullista suorittaa tionyylikloridilla lämpötila-alueella -20 - 0°C inertissä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa. Reaktio trifenyylifosfiinin kanssa voidaan suorittaa 30 - 60 °C:ssa, mielellään 40 °C, orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, emäksen, kuten pyridiinin tai lutidiinin, läsnäollessa. Toisaalta se voidaan suorittaa silikageelin läsnäollessa ympäristön lämpötilassa pienemmässä tuntimäärässä.

Kaikki kolme tietä yhdisteestä (XII) yhdisteeseen (I) sisältävät kolme toimenpidettä: renkaanmuodostuksen, suojaryhmän PG poistamisen ja halutun ryhmän  $R_2$  liittämisen. Liittäminen luonnollisesti tapahtuu vasta suojaryhmän poistamisen jälkeen ja kolme tietä eroavat toisistaan vain siinä suhteessa, että suoritetaanko renkaanmuodostus ensimmäisenä, toisena vai kolmantena näistä kolmesta vaiheesta. Renkaanmuodostus suoritetaan kuumentamalla typpi-atmosfäärissä lämpötila-alueella 80-150 C° inertissä liuottimessa, kuten bentseenissä, toluenissa tai ksyleenissä. Suojaryhmän PG poistamisolosuhteet riippuvat suojaryhmän PG luonteesta. Ryhmä  $R_2$ , joka on edellä määriteltä, voidaan liittää reaktiolla anhydridin tai asyylikloridin kanssa, jonka yleinen kaava on  $(R_2CO)_2O$  tai  $R_2COCl$ , jossa  $R_2$  on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, sykloalkyyli tai aryyli; tai reaktiolla isosyanaatin, triklooriasetyyli-isosyanaatin tai kloorisulfonyyli-isosyanaatin kanssa (joka johtaa yhdisteisiin (I), joissa  $R_2$  on karbamoyyliryhmä tai substituoitu karbamoyyliryhmä); tai 1-5 hiiliatomia sisältävän diatsoalkaanin kanssa.

Kun haluttu yhdiste (I) on sellainen, jossa  $R_2$  on vety, suoritetaan renkaanmuodostus ensimmäisenä tai toisena vaiheena niissä kolmessa tiessä, joissa lähdetään yhdisteestä (XII) ja ryhmän  $R_2$  liittämisen vaihe jätetään pois. Tämä siksi, että yhdiste (XVI) on yhdiste (I) ( $R_2 = H, n = 0$ ).

Tämän keksinnön kaksi tunnusmerkkiä vaativat vielä lisähuomautuksen. Asemassa 5 oleva hiiliatomi, jonka R-konfiguraatio "on ainut oleellinen stereokemiallinen vaatimus antibioottiselle aktiivisuudelle" (H.R. Pfaendler, J. Costeli and R.B. Woodward, J. Am.Chem.Soc. 101, 1979, 6306), säilyttää konfiguraationsa yhdisteestä (II) yhdisteeseen (I) asti. Hiili-rikkisidos ei tuhoudu missään vaiheessa. Edellen tapahtuu ryhmän  $R_2$  liittäminen hyvin myöhäisessä synteesivaiheessa, jolloin on mahdollista saada aikaan monenlaisia yhdisteitä (I).

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on laaja antibakteerinen vaikutus ja  $\beta$ -laktamaasia inhiboiva vaikutus; ne on kuvattu ja vaadittu brittiläisessä patentissa no. 2 043 639.

Keksintöä lähellä olevaa tunnettua tekniikkaa on edelleen kuvattu EP-hakemusjulkaisussa 13067, jossa on esitetty menetelmä raseemisen peneemiseoksen valmistamiseksi, jossa peneemien 6-asema on vailla substituenttia. Keksintö poikkeaa tästä siinä, että kysymys on optisesti aktiivisten, 6-substituoitujen peneemien valmistuksesta. Keksinnön mukaisen menetelmän lähtöaineena onkin optisesti aktiivinen kaavan II mukainen yhdiste, eikä kiraalikeskuksilla missään vaiheessa ole osuutta synteessissä. Tästä syystä keksinnön mukaisella menetelmällä päästään ilman pitkiä, vaikeita ja kalliita erotusvaiheita lopullisiin peneemijohdannaisiin, joilla väistämättömästi on 5 R-konfiguraatio, joka on näillä laktaamijohdannaisilla ainoa konfiguraatio, joka on antibioottisesti vaikuttava.



Keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä, joissa lyhennys PNB tarkoittaa p-nitrobentsyyliä, TBDPS tert.-butyylidifenyyilisilyyliä ja TBDMS tert.-butyylidimetyylisilyyliä.

Esimerkki 1: 4-asetoksi-3R-(1R-p-nitrobentsyyliokskarbo-nyylioksietyyli)-atsetidin-2-oni (IX:  $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}(\text{OCOOPNB})$ )

Liuos, jossa oli 9,1 g (0,02 mol) metyyli-6 $\alpha$ -(1R-p-nitrobentsyyliokskarboonyylioksietyyli)-penisillanaatti-1-oksidiä (VI:  $R = \text{CH}_3$ ,  $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}(\text{OCOOPNB})$ ) 100 ml:ssa toluenia, käsiteltiin 4 ml:lla (0,07 mol) etikkahappoa aj 13,4 ml:lla trimetyylifosfiittia. Saatua seosta palautusjäähdytettiin 3 tuntia, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, pestiin kolme kertaa ensin 50 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja sen jälkeen 50 ml:lla vettä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin vakuumissa. Saatu öljymäinen jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (sykloheksaani/etyyliasetatti), jolloin saatiin 7,9 g (saanto 85 %) 4-asetoksi-3R-(1R-p-nitrobentsyyliokskarboonyylioksietyyli)-1-(1-metoksikarbonyyli-2-metyyli-2-propenyli)-atsetidin-2-onia (VII:  $R = \text{CH}_3$ ,  $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}(=\text{COOPNB})$ ) vaaleankeltaisena öljynä. Kun tämän yhdisteen isoprenyyli-ryhmä isomeroitiin käsittelemällä trietyyliamiinilla dikloorimetaanissa 5 °C:ssa, saatiin 4-asetoksi-3R-(1R-p-nitrobentsyyliokskarboonyylioksietyyli)-1-(1-metoksikarbonyyli-2-metyyli-1-propenyli)-atsetidin-2-oni (VIII:  $R = \text{CH}_3$ ,  $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}(\text{OCOOPNB})$ , 92 % saannolla). Otsikon yhdiste valmistettiin cis- ja trans-asetatin seoksena seuraavilla synteesisimenetelmillä käyttämällä

tätä materiaalia lähtöaineena:

#### Menetelmä A

Liukseen, jossa oli 2,46 g (5,29 mmol) edelläkuvatulla tavalla valmistettua yhdistettä (VIII) 200 ml:ssa asetonia, lisättiin liuos, jossa oli 4,51 g (21,08 mmol) natriummetaperjodaattia 140 ml:ssa vettä. Lisättiin 80 ml 0,1M pH 7 fosfaattipuskuria ja lämpötila pidettiin samalla alueella 10 - 15°C. Lisättiin 65 mg (0,41 mmol) kaliumpermanganaattia. Saatua seosta sekoitettiin 5 h huoneenlämpötilassa. Sakka suodatettiin pois. Suodos väkevöitiin noin 200 ml:ksi. Vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin keittosuolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin vakuumissa. Jäännös kromografoitiin silikageelillä käyttämällä eluenttina sykloheksaani-etyyliasetaatiseoksia ja saatiin 1,48 g (79 %) etsikon yhdistettä vaahtona.

#### Menetelmä B

Sekoitettuun liukseen, jossa oli 7,9 g (17 mmol) 1-(1-metoksikarbonyyli-2-metyyli-1-propenyli)3(R)-[1-(R)-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli]-4(R,S)-asetoksi-atsetidin-2-onia 180 ml:ssa asetonia, lisättiin 25 ml vettä, 5 ml pH 7,0 0,1M fosfaattipuskuria ja 5,37 g (34 mmol) kaliumpermanganaattia pienissä erissä ja lämpötila pidettiin koko ajan alueella 15 - 20 °C. Seosta sekoitettiin typpi-atmosfäärissä huoneenlämpötilassa 40 minuuttia. Orgaaninen liuotin haihdutettiin pois vakuumissa.

Vesifaasi peitettiin etyyliasetaatilla. Saatua seosta sekoitettiin ja se käsiteltiin kylmällä natriumtiosulfaatin vesiliuoksella ylimääräisen kaliumpermanganaatin poistamiseksi.

Orgaaninen kerros pestiin keittosuolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin alipaineessa.

76347

Saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti ja saatiin 4,96 g (83 %) otsikon yhdistettä.

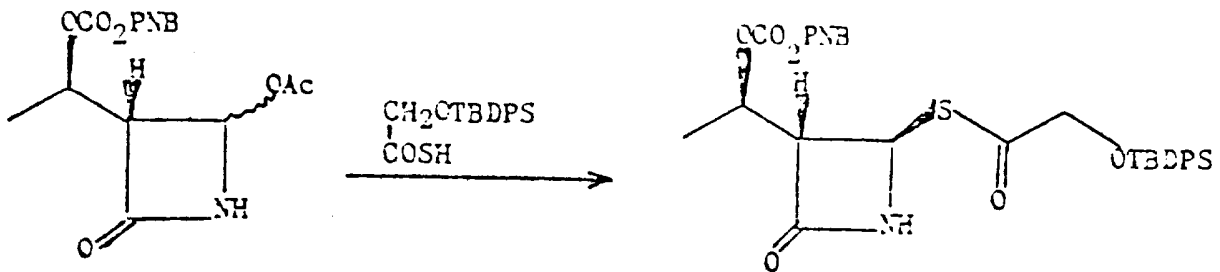
#### Menetelmä C

4-asetoksi-3(R)- $\bar{1}$ (R)-p-nitrobentsyylioksikarbonyylioksietyyli $\bar{7}$ -1-(1-metoksykarbonyyli-2-metyyli-1-propenyli)-atsetidin-2-oni muunnettiin otsikon yhdisteeksi (kokonaissaanto 75 %) otsonolyysillä ja sen jälkeen seuraavalla metanolyysillä.

IR (puhdas): 1770-1740  $\text{cm}^{-1}$

PMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,5 ja 1,53 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1,98 ja 2,1 (2H, s), 5,3 (1H, m), 5,88 ja 5,95 (1H, d,  $J=1,5$  ja  $4,0$  Hz), 6,8 (1H, keveä a), 7,57 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8,25 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Esimerkki 2: 4(R)-tert.-butyylidifenyylisilyylioksiaseetyylitio-3(S)- $\bar{1}$ (R)-p-nitrobentsyylioksikarbonyylioksietyyli $\bar{7}$ -atsetidin-2-oni



TBDPS tarkoittaa tert.-butyylidifenyylisilyyliä

4,2 g tiosappoa liuotettiin liuokseen, jossa oli 0,56 g natriumhydroksidia 60 ml:ssa vettä 5 °C:ssa ja 10 minuutin kuluttua lisättiin 4,24 g 4-asetoksi-3(S)- $\bar{1}$ (R)-p-nitrobentsyylioksikarbonyylioksietyyli $\bar{7}$ -atsetidin-2-onia metyleenikloridissa.

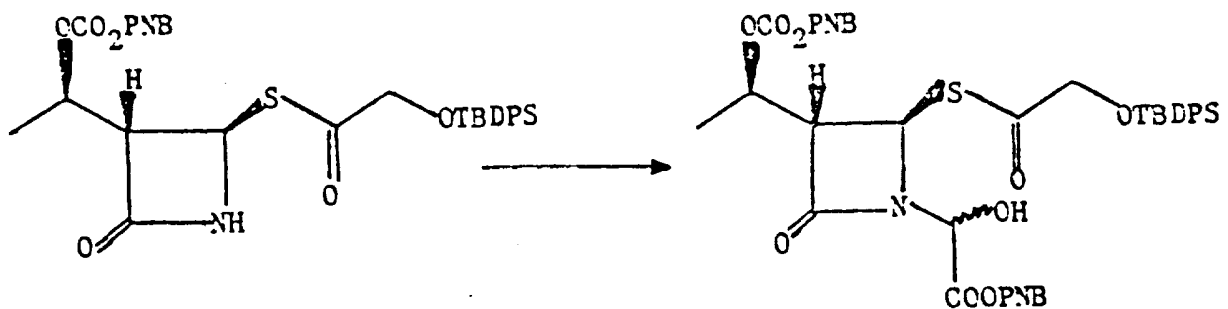
Reaktioseosta sekoitettiin voimakkaasti 1 h, lisättiin 70 ml laimennettua sitruunahappoliuosta ja orgaaninen faasi erotettiin.

Vesifaasi uutettiin vielä kolme kertaa 50 ml:lla etyyliasettaattia. Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), haihdutettiin kuiviin ja kromatografoitiin silikageelillä käyttäen eluenttina sykloheksaanietyyliasettaattiseosta ja saatiin 4,42 g otsikon yhdistettä vaahtona.

IR (puhdas):  $\nu_{\text{max}}$  1770-1740  $\text{cm}^{-1}$

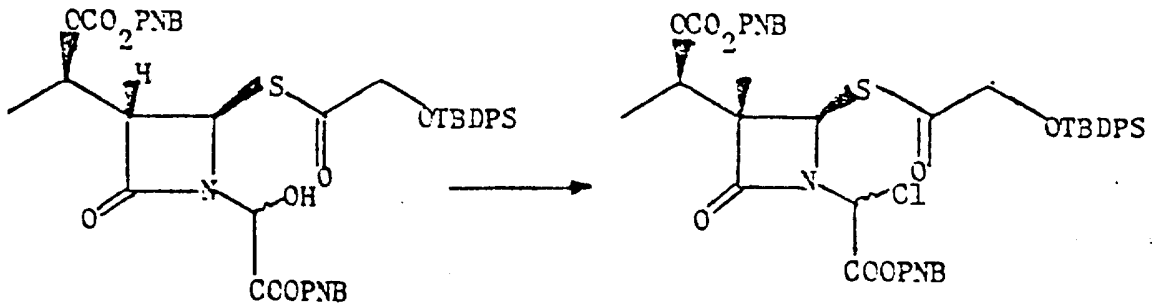
PMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,13 (9H, s), 1,48 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 3,48 (1, dd,  $J=2, 6,5\text{ Hz}$ ), 4,25 (2H, s), 5,2 (1H, m), 5,25 (2H, 2), 5,31 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6,4 (1H, leveä s), 7,5-7,7 (12H, m), 8,22 (2H, d,  $j=8\text{Hz}$ ).

Esimerkki 3: 4(R)-tert.-butyylidifenyyliisilyylioksi-asetyyliitio-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksikarbonyylioksietyyli]-1-(1-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-1-hydroksimetyyli)-atsetidin-2-oni



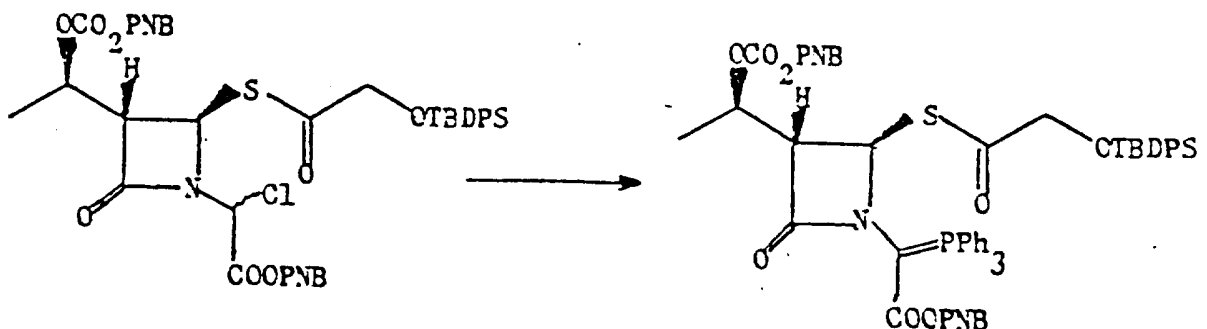
Liuosta, jossa oli 3,11 g (5 mmol) 4(R)-tert.-butyylidifenyyliisilyylioksiasetyyliitio-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksikarbonyylioksietyyli]-atsetidin-2-onia ja 3,20 g (12,5 mmol) p-nitrobentsyyliiglyoksy-laattia 100 ml:ssa bentseeniä, palautusjäähdytettiin niin, että vesi poistui aseotropittislauksella (5 ml) lähes kuiviin. Kun oli palautusjäähdytetty 2 h, reaktioseos kromatografoitiin silikageelillä (etyyliasettaattisykloheksaaniseos) ja saatiin karbinoliamidien epi-meeriseos.

Esimerkki 4: 4(R)-tert.-butyylidifenyyliisilyylioksiasettyylitio-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli]-1-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli-1-kloorimetyyli)-atsetidin-2-oni



Sekoitettu liuos, jossa oli 3,5 g (4,2 mmol) 4(R)-tert.-butyylidifenyyliisilyylioksiasettyylitio-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli]-1-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli-1-hydroksimetyyli)-atsetidin-2-onia kuivassa tetrahydrofuraanissa 0 - -5 °C:ssa, käsiteltiin 0,48 ml:lla (6 mmol) pyridiiniä ja 0,43 ml:lla (6 mmol) tionyylikloridia. Puolen tunnin kuluttua reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin klooriesteri keltaisena kumina.

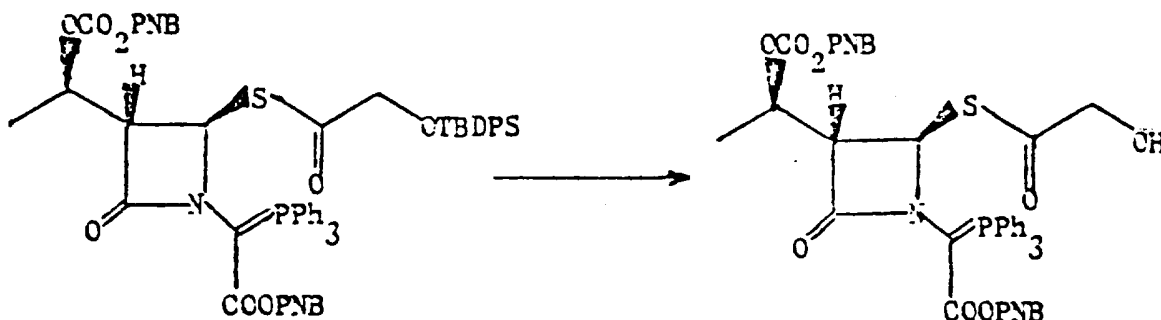
Esimerkki 5: 4-(R)-tert.-butyylidifenyyliisilyylioksiasettyylitio-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli]-1-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli-1-trifenyyli-fosforanylidenimetyyli)-atsetidin-2-oni



Edellisen esimerkin mukainen liuos, jossa oli 4(R)-

tert.-butyylidifenyyliisilyylioksiasetyyli-3(S)- $\bar{1}$ (R)-p-nitrobentsyylioksiokarbonyylioksietyyli-1-(1-p-nitrobentsyylioksiokarbonyyli-1-kloorimetyyli)-atsetidin-2-onia tetrahydrofuraanissa, käsiteltiin 2,2 g:lla (8,5 mmol)  $\text{Ph}_3\text{P}$  ja 20 g:lla silikageeliä. Seos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja saatu jauhe jätettiin 2 tunniksi huoneenlämpötilaan. Sitten jauhe laitettiin pylvään yläosaan ja fosforaani eluoitiin sykloheksaani-etyyliasetaatiseoksilla ja saatiin 3,2 g otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena vaahtona.

Esimerkki 6: 4(R)-hydroksiasetyylitio-3(S)- $\bar{1}$ (R)-p-nitrobentsyylioksiokarbonyylioksietyyli-1-(1-p-nitrobentsyylioksiokarbonyyli-1-trifenyylifosforanylidenimetyyli)-atsetidin-2-oni



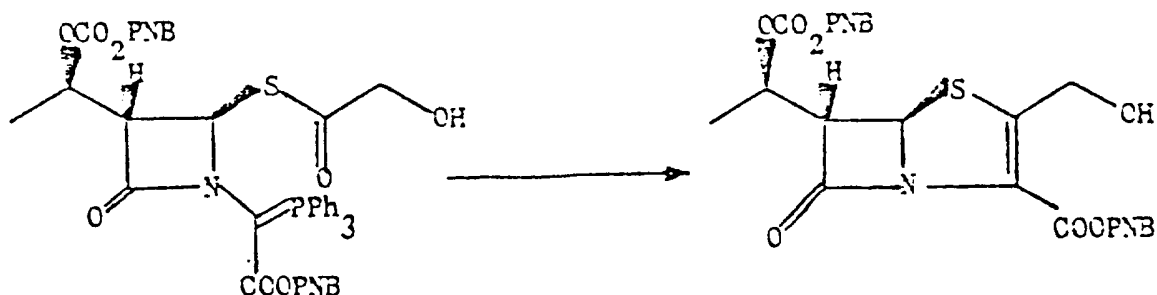
4 ml trifluorietikkahappoa lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1,07 g (1 mmol) 4(R)-tert.-butyyli-difenyyliisilyylioksiasetyyli-3-(S)- $\bar{1}$ (R)-p-nitrobentsyylioksiokarbonyyli-1-trifenyylifosforanylidenimetyyli)-atsetidin-2-onia 50 ml:ssa etyyliasetaatia. 15 minuutin kuluttua liuotin poistettiin, lisättiin 50 ml tolueenia ja liuotin haihdutettiin pois uudestaan, jolloin saatiin 1,3 g fosfoniumsuolaa, joka liuotettiin 50 ml:aan tetrahydrofuraania ja käsiteltiin 4 ekvivalentilla tetrabutyyliammoniumfuoridilla (TBAF).

1 tunnin kuluttua seos haihdutettiin kuiviin ja liuotettiin 50 ml:aan etyyliasetaatia ja pes-

tiin ensin kolme kertaa 25 ml:lla kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta ja sitten 25 ml:lla vettä.

Orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Kun öljymäinen jäännös kromatografoitiin silikageelillä (sykloheksaani/etyyliasetatti), saatiin 0,75 g otsikon yhdistettä vaahtona.

Esimerkki 7: p-nitrobentsyyli-5(R)-2-hydroksimetyyli-6(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksikarbonyylioksietyyli]-2-penem-3-karboksylaatti



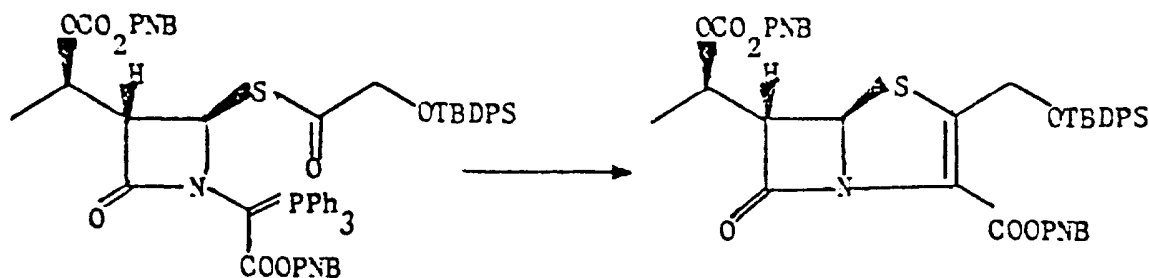
Liuosta, jossa oli 0,6 g 4(R)-hydroksiasetyyylitio-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksikarbonyylioksietyyli]-1-(1-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-1-trifenyylifosforanylidenimetyyli)-atsetidin-2-onia 200 ml:ssa tolueenia, palautusjäähdytettiin 2 tuntia katalyyttisen määrän kanssa hydrokinonia. Sitten liuotin haihdutettiin pois vakuuissa ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä käyttämällä eluenttina tolueenietyyliasetattiseoksia ja saatiin 0,42 g otsikon yhdistettä.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (ÄtOH 95%) 260 nm ( $\epsilon$ 19100), 319 nm ( $\epsilon$ 8400)

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3500-3200, 1790, 1745, 1710, 1605, 1580 cm<sup>-1</sup>

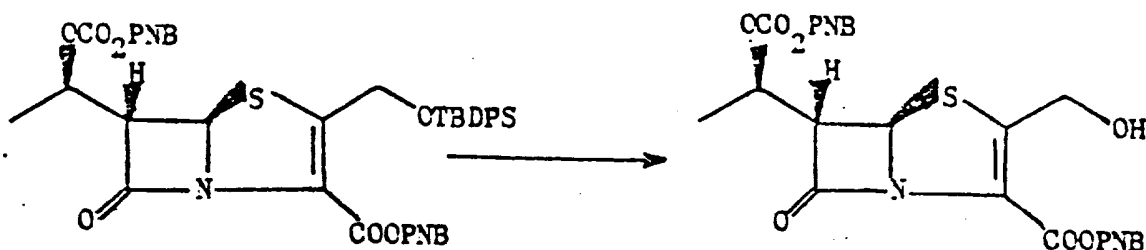
PMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,51 (3H, d, J= Hz), 3,99 (H, dd, J=2, 7, 5Hz), 4,69 (2H, leveä s), 5,15 (1H, m), 5,23 ja 5,46 (2H, ABq:n keskukset, J=14Hz), 5,26 (2H, s), 5,64 (1H, d, J=2Hz), 7,51 (2H, d, J=8Hz), 7,61 (2H, d, J=8Hz), 8,20 (4H, d, J=8 Hz).

Esimerkki 8: p-nitrobentsyyli-(5R)-2-tert.-butyyli-  
fenyylisilyylioksimetyyli-6(S)-[1-(R)-p-nitrobentsyylioksi-  
karbonyylioksietyyli]-2-penem-3-karboksylaatti



Liuosta, jossa oli 0,3 g 4(R)-tert.-butyylidife-  
nyylisilyylioksimetyyli-3(S)-[1-(R)-p-nitrobentsyyli-  
oksikarbonyylioksietyyli]-1-(1-p-nitrobentsyyliokskarbo-  
nyyli-1-trifenyylifosforanylidenimetyyli)-atsetidin-2-  
onia kuivassa toluenissa, palautusjäähdytettiin 3 tuntia.  
Liuotin poistettiin ja seos kromatografoitiin silikagee-  
lillä käyttämällä eluenttina sykloheksaani-etyyliasetaat-  
tiseoksia ja saatiin 0,12 g otsikon yhdistettä.

Esimerkki 9: p-nitrobentsyyli-(5R)-2-hydroksimetyyli-  
6(S)-[1-(R)-p-nitrobentsyyliokskarbonyylioksietyyli]-2-  
penem-3-karboksylaatti



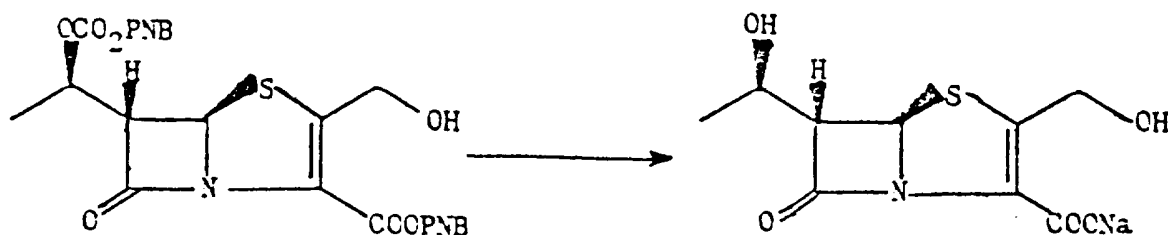
Liuos, jossa oli 0,1 g p-nitrobentsyyli-(5R)-2-  
tert.-butyylidifenyylisilyylioksimetyyli-6(S)-[1-(R)-



p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli-2-penem-3-karboksylaattia tetrahydrofuraanissa, käsiteltiin 3 ekvivalentilla TBAF  $-15^{\circ}\text{C}$ :ssa sekoittaen. Sitten reaktioseos kaadettiin 50 ml:aan etyyliasettaattia ja pestiin kolme kertaa 30 ml:lla vettä. Kuivattu orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin ja kromatografoitiin silikaagelilla käyttämällä eluenttina etyyliasettaatti-sykloheksaaniseoksia ja saatiin 20 mg otsikon yhdistettä.

Tämä aine osoittautui identtiseksi esimerkissä 7 saadun kanssa.

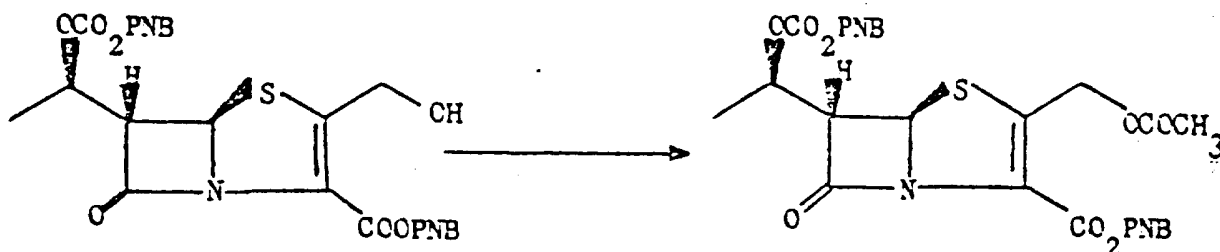
Esimerkki 10: natrium-(5R)-2-hydroksimetyyli-6(S)- $\beta$ -(R)-hydroksietyyli-2-penem-3-karboksylaatti



Liuokseen, jossa oli 54 mg p-nitrobentsyyli-(5R)-2-hydroksimetyyli-6(S)- $\beta$ -(R)-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli-2-penem-3-karboksylaattia etyyliasettaatin ja veden seoksessa, jossa oli 6 mg natriumvetykarbonaattia, lisättiin 40 mg 5% Pd/C. Seosta hydrattiin 1 h ulkoilman paineessa. Lisättiin vielä 20 mg 5% Pd/C ja jätettiin seisomaan 0,5 tunniksi. Seos suodatettiin ja vesifaasi erotettiin ja pestiin etyyliasettaatilla. Kun vesifaasi oli haihdutettu kuiviin, puhdistettiin jäännös palautusfaasipylväässä (Umkehrphasensäule) käyttämällä vettä eluenttina. Näin saatiin 12 mg otsikon yhdistettä amorfisena kiinteänä aineena.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH 95 %) 263 nm, 304 nm.

Esimerkki 11: p-nitrobentsyyli-(5R)-2-asetoksimetyyli-6(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli]-2-penem-3-karboksylaatti



Liuos, jossa oli 350 mg (0,58 mmol) p-nitrobentsyyli-(5R)-2-hydroksimetyyli-6(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli]-2-penem-3-karboksylaattia 5 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia, käsiteltiin perättäisesti 140 mg:lla pyridiiniä ja 80 mg:lla asetanhydriidiä ja sen jälkeen sekoitettiin 6 h huoneenlämpötilassa. Seos pestiin ensin kolme kertaa 5 ml:lla natriumvetykarbonaattiliuosta ja sitten vedellä. Kuivattu orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin ja öljymäinen jäännös kromatografoitiin käyttämällä eluenttina sykloheksaanietyyliasetatiseoksia ja saatiin 200 mg otsikon yhdistettä.

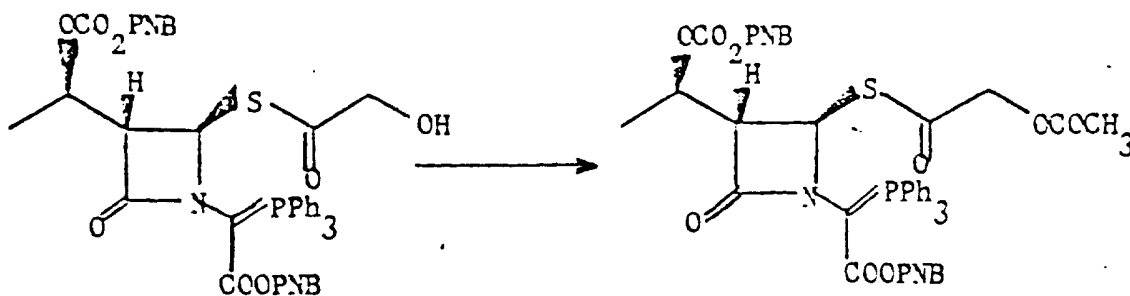
UV:  $\lambda_{\max}$  (ÄtOH 95%) 265, 321 nm

IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max}$  1795, 1759, 1715, 1610, 1585 cm<sup>-1</sup>

PMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,50 (3H, d, J=7Hz), 2,11 (3H, s), 4,01 (1H, dd, J=1,8, 7,5 Hz), 5,11 ja 5,50 (2H ABq:n keskukset, J=14Hz), 5,15 (1H, m), 5,24 ja 5,38 (2H ABQ:n keskukset, J=12 Hz), 5,28 (2H, s), 5,70 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,55 (2H, d, J=8Hz), 7,64 (2H, d, J=8Hz), 8,22 (4H, d, J=8Hz).

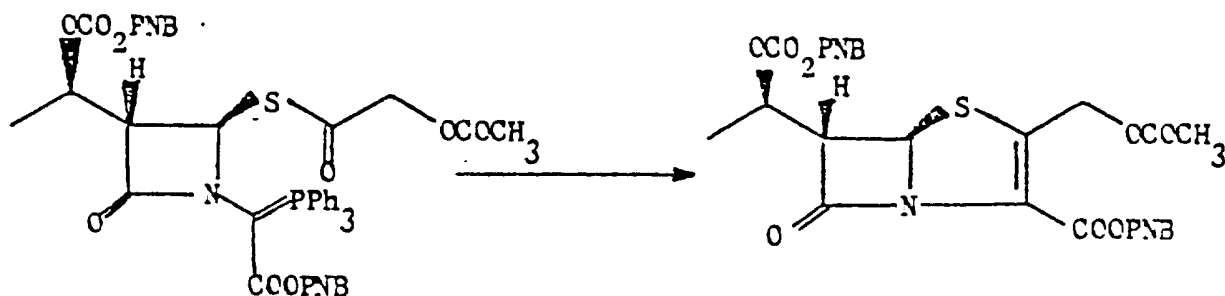
Esimerkki 12: 4(R)-asetoksiasetyylitio-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli]-1-[1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli-1-trifenyylifosforanylidenimetyyli]-atsetidin-2-oni

76347



Sekoitettu liuos, jossa oli 418 mg (0,5 mol) 4(R)-hydroksiasetyylitio-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksi-karbonyylioksietyyli]-1-(1-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-1-trifenyylifsoforanylidenimetyyli)-atsetidin-2-onia 5 ml:ssa metyleenikloridia, käsiteltiin perättäisesti 162 mg:lla pyridiiniä ja 90 mg:lla asetanhydridiä ja sen jälkeen sekoitettiin 6 tuntia huoneenlämpötilassa. Sitten seos pestiin ensin kolme kertaa 5 ml:lla natriumvetykarbonaattiliuosta ja sitten vedellä. Sitten kuivattu orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin vakuumissa ja saatiin kumi, joka puhdistettiin pylväskromatografiesti, ja saatiin 300 mg otsikon yhdistettä.

Esimerkki 13: p-nitrobentsyyli-(5R)-2-asetoksimetyyli-6(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksikarbonyylioksietyyli]-2-penem-3-karboksylaatti

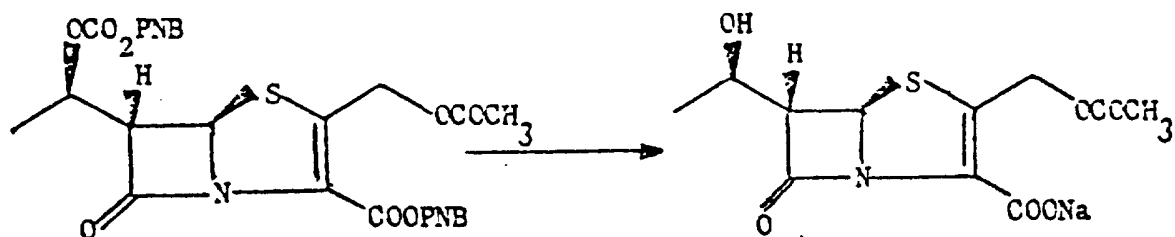


300 mg 4(R)-asetoksi-asetyylitio-3(S)-[1(R)-p-

nitrobentsyylioksikarbonyylioksietyyli-1- $\bar{1}$ -p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-1-trifenyylifosforanylidenimetyyli- $\bar{7}$ -atsetidin-2-onia liuotettiin tolueeniin ja saatua liuosta palautusjäähdytettiin 3 tuntia. Liuotin poistettiin ja seos kromatografoitiin silikageelillä käyttämällä eluenttina etyyliasetatti-sykloheksaaniseosta ja saatiin 140 mg otsikon peneemiä.

Tämä tuote osoittautui identtiseksi esimerkissä 11 saadun kanssa.

Esimerkki 14: natrium-(5R)-2-asetoksimetyyli-6(S)- $\bar{1}$ (R)-hydroksietyyli- $\bar{7}$ -2-penem-3-karboksylaatti



Liuokseen, jossa oli 200 mg natrium-(5R)-2-asetoksimetyyli-6(S)- $\bar{1}$ (R)-hydroksietyyli- $\bar{7}$ -2-penem-3-karboksylaattia etyyliasetatin ja veden seoksessa, jossa oli 26 mg natriumvetykarbonaattia, lisättiin 200 mg 5% Pd/C ja saatua seosta hydrattiin 1 h ulkoilman paineessa. Sitten lisättiin vielä 100 mg 5% Pd/C, kunnes H<sub>2</sub> oli absorboitunut täysin. Saatua seosta suodatettiin ja vesifaasi erotettiin ja pestiin etyyliasetatilla. Orgaaninen faasi heitettiin pois ja vesifaasi haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin palautusfaasipylväessä (Umkehrphasensäule) käyttämällä vettä eluenttina. Kun vesiliuos haihdutettiin, saatiin otsikon yhdiste amorfisena kiinteänä aineena (60 mg).

UV:  $\lambda_{\max}$  (EtOH 95%): 263 (  $\epsilon$  4630), 305 (  $\epsilon$  5500)

NMR:  $\delta$  ppm ( $D_2O$ ): 1,31 (3H, d,  $J=6,5$  Hz), 2,19 (3H, s), 3,92 (1H, dd,  $J=1,5, 7,0$  Hz), 4,21 (1H, m), 5,10 ja 5,44 (2H, Abq:b keskukset,  $J=14$  Hz), 5,67 (1H, d,  $J=1,5$  Hz).

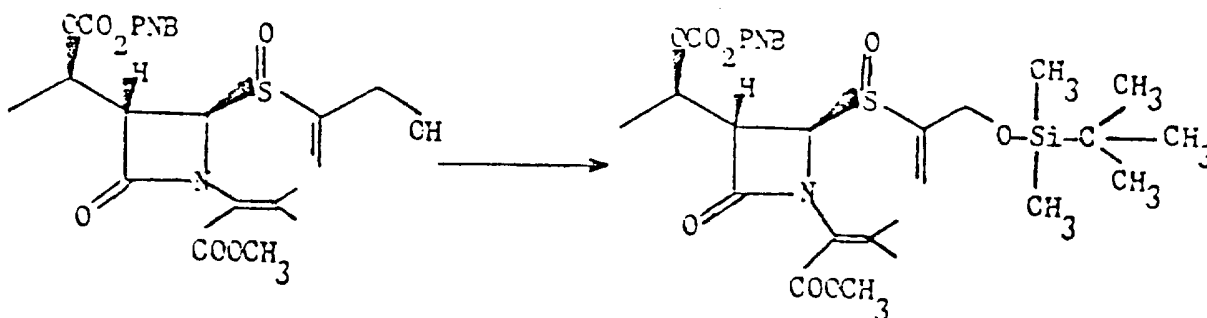
$[\alpha]_D = +116,9$  ( $c=0,1$ , EtOH 95%)

Analyysi: laskettu  $C_{11}H_{12}NO_6 \cdot Na \cdot H_2O$ : C 40,27, H 4,31, N 4,28%

löydetty:

C 40,41, H 4,26, N 4,29%

Esimerkki 15: 4(R)-(1-tert.-butyylidimetyylisilyylioksi-metyylivinyylitio)-3(S)- $\bar{1}$ (R)-p-nitrobentsyylioksidikarbo-nyylioksietyyli $\bar{1}$ -1-(1-metoksikarbonyyli-2-metyyli-1-propenyli)-atsetidin-2-oni-S-oksidi



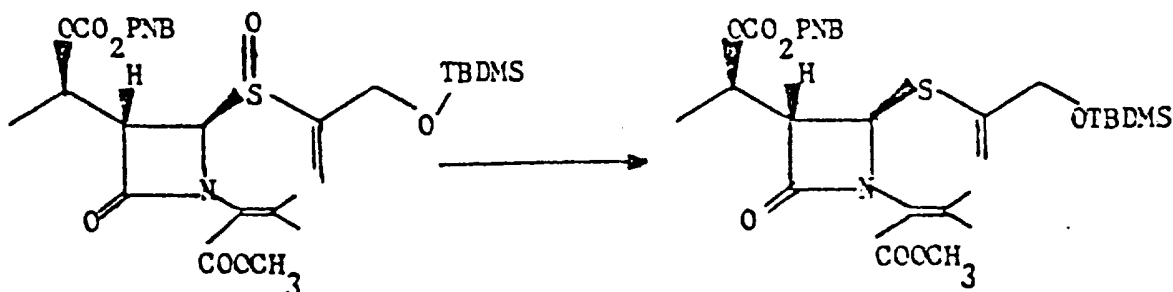
1,9 g 4(R)-(1-hydroksimetyylivinyylitio)-3(S)- $\bar{1}$ (R)-p-nitrobentsyylioksidikarbo-nyylioksietyyli $\bar{1}$ -1-(1-metoksikarbonyyli-2-metyyli-1-propenyli)-atsetidin-2-oni-S-oksidiä liuotettiin 20 ml:aan dikloorimetaania. 0,7 ml trietyyliamiinia, 640 mg tert.-butyylidimetyyli-dilylikloridia ja 20 mg dimetyyliaminopyridiiniä lisät-tiin typpi-atmosfäärissä. Liuosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa, pestiin vedellä ja ammoniumkloridi-liuoksella ja liuotin haihdutettiin pois. Jäännös kroma-tografoitiin silikageelillä käyttämällä eluenttina sykloheksaani-etyyliasetatista (1:1), jolloin saa-tiin 0,83 g otsikon yhdistettä.

PMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0,07 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,88 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,41 (d, J=6,5Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 2,14 (s, 3H, =CH<sub>3</sub>), 2,30 (s, 3H, ≠CH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3,7-3,9 (m, 1H, H-6), 4,48 (leveä s, 2H, CH<sub>2</sub>OSi), 5,25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5,1-5,2 (m, 2H, H-5, CH<sub>3</sub>CH), 5,85 (leveä s, 1H, ≠<sup>1</sup>H), 5,98 (leveä s, 1H, ≠<sup>H</sup>), 7,4-8,4 (m, 4H, PhNO<sub>2</sub>),

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): ν (cm<sup>-1</sup>): 1730 C=O tyydyttymätön esteri, 1755 C=O OCOO, 1780 C=O β-laktaami.

Massaspektri (FC): m/e 624.

Esimerkki 16: 4(R)-(1-tert.-butyylidimetyyllisilyylioksi-metyylivinyylitio)-3(S)-/1(R)-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli-7-1-(1-metoksikarbonyyli-2-metyyli-1-propenyli)-atsetidin-2-oni



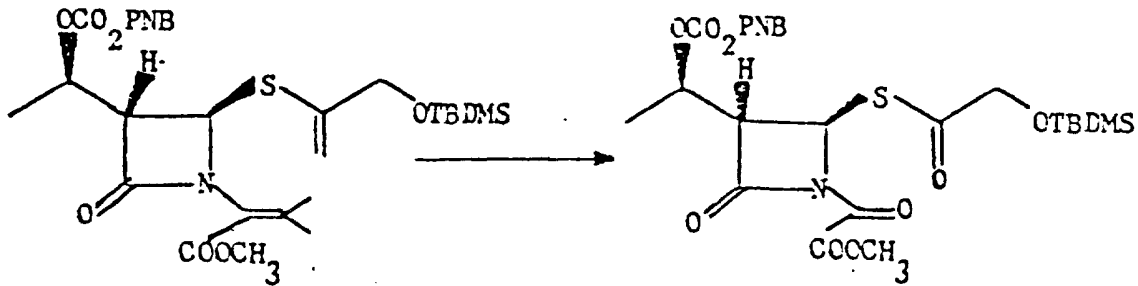
TBDMS tarkoittaa tert.-butyylidimetyyllisilyyliä

Liuos, jossa oli 0,8 g 4(R)-(1-tert.-butyylidimetyyllisilyylioksimetyylivinyylitio)-3(S)-/1(R)-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli-7-1-(1-metoksikarbonyyli-2-metyyli-1-propenyli)-atsetidin-2-oni-S-oksidia 30 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, jäähdytettiin -20 °C:een ja siihen lisättiin 0,25 ml fosforitribromidia. 15 minuutin kuluttua seos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin kahdesti kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja sitten vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Kun liuotin haihdutettiin pois, saatiin 0,7 g otsikon yhdistettä.

PMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,05 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,90 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,48 (d, J=6,5Hz, CH<sub>3</sub>CH), 2,01 (s, 3H, =CH<sub>3</sub>), 2,24 (s, 3H, ≠CH<sub>3</sub>), 3,35 (dd, J=2,5, 7,=Hz, 1H, H-6), 3,73 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4,08 (t, J=2,0Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OSi), 5,26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5,2-5,35 (m, 3H CH<sub>3</sub>CH, H-5, ≠<sup>H</sup>), 5,56 (d, J=2,0, 1H, ≠<sup>H</sup>), 7,4-8,4 (m, 4H, PhNO<sub>2</sub>).

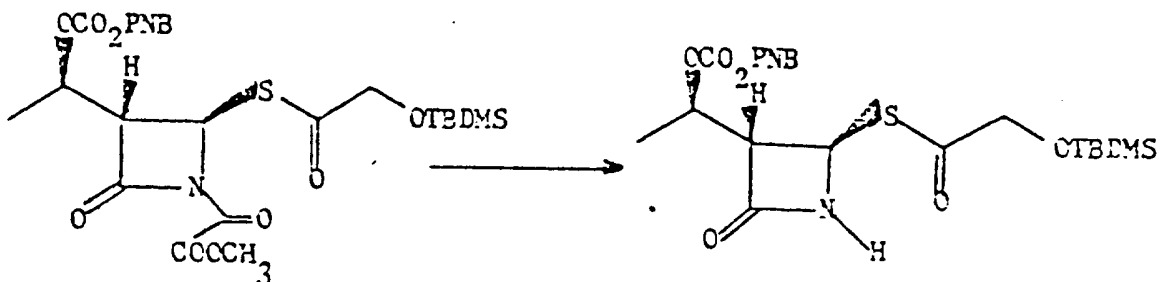
76347

Esimerkki 17: 4(R)-tert.-butyylidimetyyllisilyylioksi-  
 aetyylitio-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksidikarbo-  
 nylioksietyyli]-1-metoksioksaloyyli-atsetidin-2-oni



0,7 g 4(R)-(1-tert.-butyylidimetyyllisilyylioksimetyyllivinyylitio)-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksidikarbo-  
 nylioksietyyli]-1-(1-metoksioksaloyyli-2-metyyli-1-  
 propenyli)-atsetidin-2-onia liuotettiin seokseen, jossa  
 oli 30 ml dikloorimetaania ja 10 ml metanolia. Liuos  
 jäädytettiin  $-78^{\circ}\text{C}$ :een, liuoksen läpi puhallettiin  
 otsonia hapessa siihen asti, kunnes ilmeni sininen väri.  
 Kun oli ravisteltu  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ :n vesiliuoksen kanssa ja kui-  
 vattu natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutettu, saatiin  
 0,6 g otsikon yhdistettä.

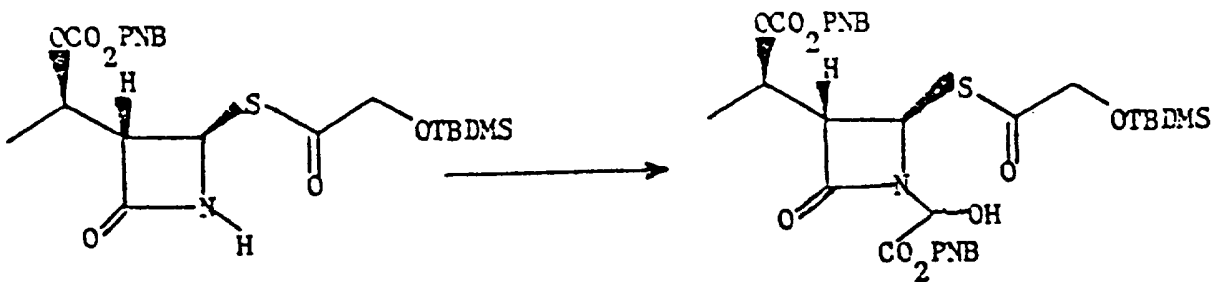
Esimerkki 18: 4(R)-tert.-butyylidimetyyllisilyylioksiase-  
 tyylitio-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksidikarbo-  
 nylioksietyyli]-atsetidin-2-oni



0,6 g 4(R)-tert.-butyylidimetyyllisilyylioksiasetyyli-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksietyyli]-7-1-metoksioksaloyyli-atsetidin-2-onia liuotettiin 30 ml:aan metanolia ja lisättiin muutama gramma silikaageeliä. Kun seosta oli sekoitettu 1 h, se suodatettiin ja liuotin haihdutettiin pois suodoksesta. Kun jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttämällä eluenttina sykloheksaani-etyyliasetaatista (3:2), saatiin 0,28 g otsikon yhdistettä.

PMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,15 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,95 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,45 (d, J=6,5Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 3,42 (dd, J=3,0 6,0Hz, 1H, H-6), 4,25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OSi), 5,26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5,1-5,3 (m, 2H, CHCH<sub>3</sub>, H-5), 6,70 (leveä s, 1H, NH, 7,4-8-4 (m, 4H, Ph, NO<sub>2</sub>).

Esimerkki 19: 4(R)-tert.-butyylidimetyyllisilyylioksiasetyyli-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksietyyli]-7-1-(1-p-nitrobentsyylioksietyyli-1-hydroksimetyyli)-atsetidin-2-oni



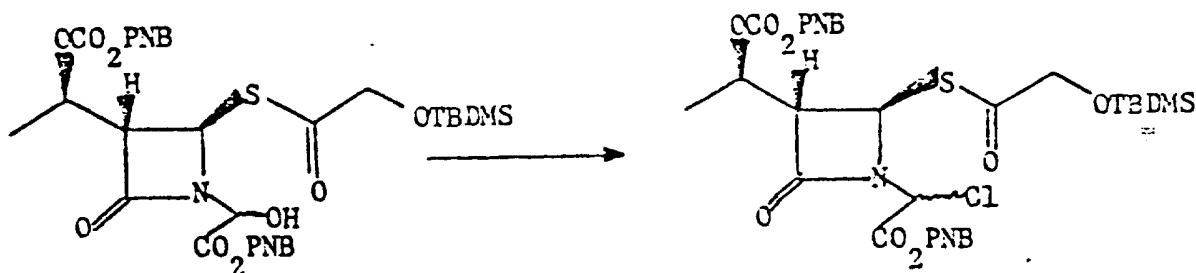
Seosta, jossa oli 0,34 g 4(R)-tert.-butyylidimetyyllisilyylioksiasetyyli-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksietyyli]-7-atsetidin-2-onia ja 0,34 g p-nitrobentsyyli-1-glyoksyalaattia 10 ml:ssa bentseeniä, pidettiin



2 tuntia palautusjäähdytyslämpötilassa. Kun liuotin oli haihdutettu, jäännös puhdistettu silikageelipylväskromatografisesti käyttämällä eluenttina sykloheksaanietyyliasetatiseosta (3:2), saatiin 0,27 g otsikon yhdistettä.

PMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 0,13 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,47 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 3,52 (m, 1H, H-6), 4,27 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 4,0-4,6 (m, 2H,  $\text{CHOH}$ ,  $\text{CHOH}$ ), 5,25 (s, 4H, kaksi  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5,1-5,6 (m, 2H,  $\text{CHCH}_3$ , H-5), 7,3-8,3 (m, 8H, kaksi  $\text{Ph-NO}_2$ ).

Esimerkki 20: 4(R)-tert.-butyylidimetyylisilyylioksi-asetyyliitio-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksi-karbonyylioksietyyli]-1-(1-p-nitrobentsyylioksi-karbonyyli-1-kloorimetyyli)-atsetidin-2-oni

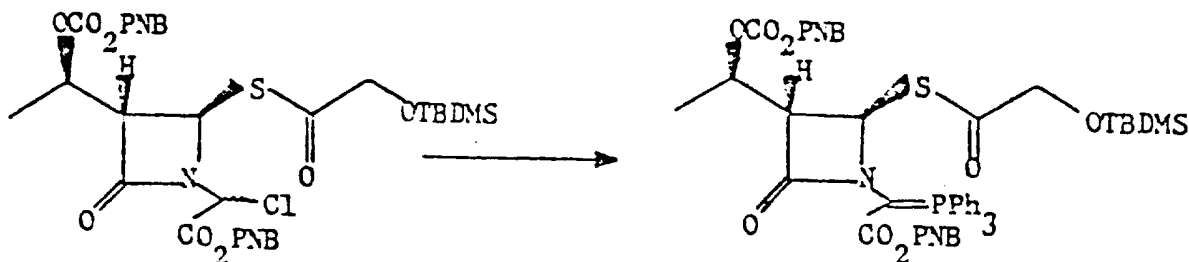


Liuos, jossa oli 0,27 g 4(R)-tert.-butyylidimetyylisilyylioksiasetyyliitio-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksi-karbonyylioksietyyli]-1-(1-p-nitrobentsyylioksi-karbonyyli-1-hydroksimetyyli)-atsetidin-2-onia 3 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, jäähdytettiin  $0^\circ\text{C}$ :een. Lisättiin 0,045 ml pyridiiniä ja 0,03 ml tionyylikloridia. 10 minuutin kuluttua seos suodatettiin.

Kun liuotin haihdutettiin pois, saatiin 0,3 g otsikon yhdistettä, joka käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

76347

Esimerkki 21: 4(R)-tert.-butyylidimetyyllisilyylioksiasetyyli-  
tio-3(S)- $\gamma$ -(R)-p-nitrobentsyylioksikarbonyylioksi-  
etyyli $\gamma$ -1-(1-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-1-trife-  
nyylifosforanylidenimetyyli)-atsetidin-2-oni



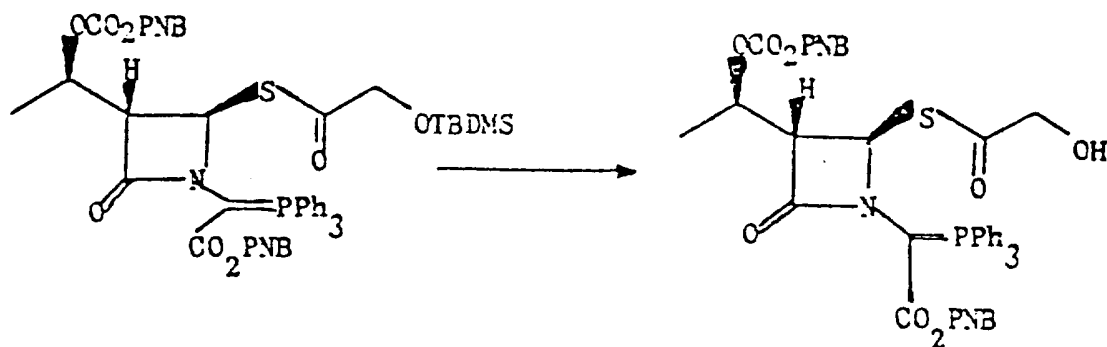
0,3 g 4(R)-tert.-butyylidimetyyllisilyylioksiasetyyli-  
tio-3(S)- $\gamma$ -(R)-p-nitrobentsyylioksikarbonyylioksietyyli $\gamma$ -  
1-(1-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-1-kloorimetyyli)-  
atsetidin-2-onia ja 0,45 g trifenyylifosfiinia liuo-  
tettiin 5 ml:aan dikloorimetaania ja liuokseen lisättiin  
2 - 3 g silikageeliä. Kun liuotin oli haihdutettu,  
lisätty silikageeli kuivattiin, jätettiin yön ajaksi  
huoneenlämpötilaan ja pestiin sykloheksaanilla ylimää-  
räisen trifenyylifosfiinin poistamiseksi. Piimaahan  
adsorboitunut tuote kromatografoitiin silikageelillä  
käyttämällä eluenttina sykloheksaani-etyyliasetatiseosta  
(3:2). Näin saatiin 0,26 g otsikon yhdistettä.

PMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,08, 0,15 (kaksi s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,89  
0,93 (kaksi s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,35 (d,  $J=6,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ),  
4,1-4,2 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 4,6-5,0 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 5,20 (leveä s,  
4H, kaksi  $\text{CH}_2\text{-Ph-NO}_2$ ), 7,56 (leveä s, 15H,  $\text{P}(\text{Ph})_3$ ), 7,6-8,4  
(m, 8H, leveä  $\text{Ph-NO}_2$ ).

Esimerkki 22: 4(R)-hydroksiasetyylitio-3(S)- $\gamma$ -(R)-p-  
nitrobentsyylioksikarbonyylioksietyyli $\gamma$ -1-(1-p-nitro-  
bentsyylioksikarbonyyli-1-trifenyylifosforanylideni-

76347

metyyli)-atsetidin-2-oni

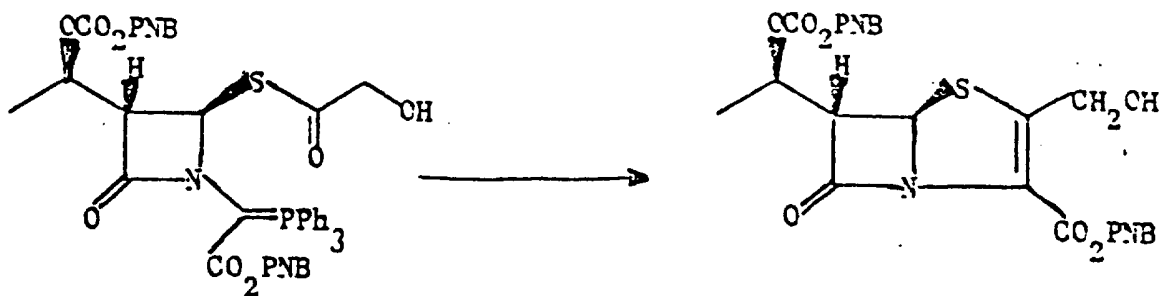


Liuos, jossa oli 0,26 4(R)-tert.-butyylidimetyyli-silyylioksiasetyyli-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksi-karobnyylioksietyyli]-1-(1-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-1-trifenyyli fosforanylidenimetyyli)-atsetidin-2-onia ja 0,07 ml etikkahappoa 2 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, käsiteltiin liuksella, jossa oli 0,18 g tetrabutyyliammoniumfluoridia 2 ml:ssa tetrahydrofuraania. Kun seosta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 1 h, se laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä, kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuksella ja jälleen vedellä.

Kun seos oli kuivattu ja liuotin haihdutettu, jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti sili-kageelillä käyttäen eluenttina sykloheksaani-etyyliasetaatista (1:3) ja saatiin 0,13 g otsikon yhdistettä.

PMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,37 (d, J=6,5Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 4,2 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4,9 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH), 5,25 (m, 5H, kaksi CH<sub>2</sub>Ph, H-5), 7,55 (s, 15H, P(Ph)<sub>3</sub>), 7,6-8,4 (m, 8H, kaksi PhNO<sub>2</sub>).

Esimerkki 23: p-nitrobentsyyli-(5R)-2-hydroksimetyyli-6(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksikarbonyylioksietyyli]-2-penem-3-karboksylaatti



Liuosta, jossa oli 0,13 g 4(R)-hydroksiasetyylitio-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksykarbonyylioksietyyli]-1-(1-p-nitrobentsyylioksykarbonyyli-1-trifenyylifosforanylidenimetyyli)-atsetidin-2-onia 10 ml:ssa ksyleeniä, palautusjäähdytettiin 1 h typpi-atmosfäärissä. Kun liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin preparatiivisella ohutkerroskromatografialla (silikageeli), saatiin 50 mg otsikon yhdistettä.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 66^{\circ} \quad (c=1,3 \text{ CHCl}_3)$$

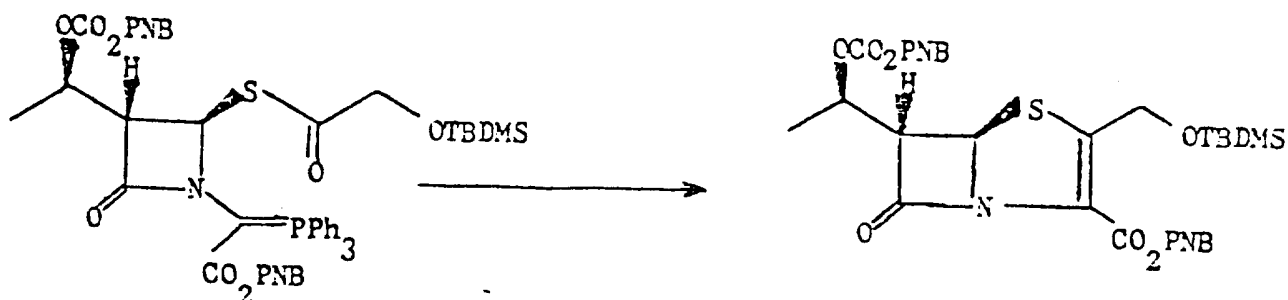
PMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1,51 (d, J=6,5, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 3,55 (leveä s, 1H, OH), 3,97 (dd, J=2,0, 8,0 Hz, 1H, H-6), 4,68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5,19 (dq, J=6,5, 8,0 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 5,25-5,45 (m, 4H, kaksi CH<sub>2</sub>Ph), 5,65 (d, J=2 Hz, 1H, H-5), 7,4-8,5 (m, 8H, kaksi PhNO<sub>2</sub>).

Massaspektri (F.D.) m/e 559

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 269 nm ( $\epsilon$  17000), 323 ( $\epsilon$  6800)

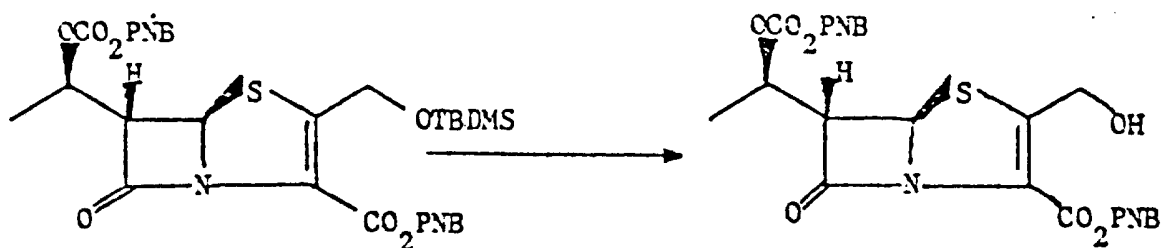
IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1795, 1755, 1710.

**Esimerkki 24:** p-nitrobentsyyli-(5R)-2-tert.-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-6(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksykarbonyylioksietyyli]-2-penam-3-karboksylaatti



Liuosta, jossa oli 0,15 g 4(R)-tert.-butyylidime-  
tyylisilyylioksiasetyyli-3(S)- $\bar{1}$ (R)-p-nitrobentsyyli-  
oksiokarbonyylioksietyyli $\bar{7}$ -1-(1-p-nitrobentsyylioksi-  
karbonyyli-1-trifenyylifosforanylidenimetyyli)-atsetidin-  
2-onia 15 ml:ssa ksyleeniä, sekoitettiin 1 tunti typpi-  
atmosfäärissä palautusjäähdytyslämpötilassa. Kun liuotin  
haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin preparatiivisella  
ohutkerroskromatografialla silikageelillä, saatiin  
70 mg otsikon yhdistettä.

Esimerkki 25: p-nitrobentsyyli-(5R)-2-hydroksimetyyli-  
6(S)- $\bar{1}$ (R)-p-nitrobentsyylioksiokarbonyylioksietyyli $\bar{7}$ -  
2-penem-3-karboksylaatti

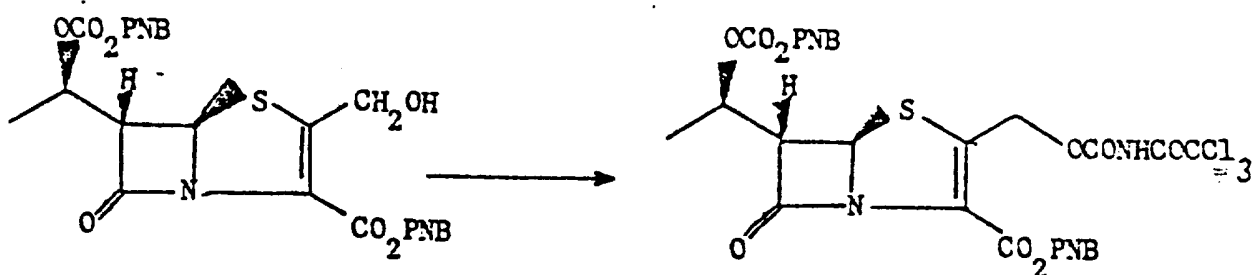


70 mg p-nitrobentsyyli-(5R)-2-tert.-butyylidime-  
tyylisilyylioksimetyyli-6(S)- $\bar{1}$ (R)-p-nitrobentsyyli-  
oksiokarbonyylioksietyyli $\bar{7}$ -2-penem-3-karboksylaattia liuo-  
tettiin vedettömään tetrahydrofuraaniin. Lisättiin 0,025  
ml etikkahappoa ja liuos, jossa oli 68 mg tetrabutyyliam-

76347

moniumfluoridia 0,5 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitettiin 1 h huoneenlämpötilassa, laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin vedellä, kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja jälleen vedellä. Kun liuotin oli haihdutettu, puhdistettiin jäännös preparatiivisella ohutkerroskromatografialla silikageelin avulla käyttämällä eluenttina sykloheksaani-etyyliasetaatiseosta (3:7). Näin saatiin 30 mg otsikon yhdistettä. Aine oli identtinen esimerkissä 23 saadun kanssa (IR- ja NMR-spektrit).

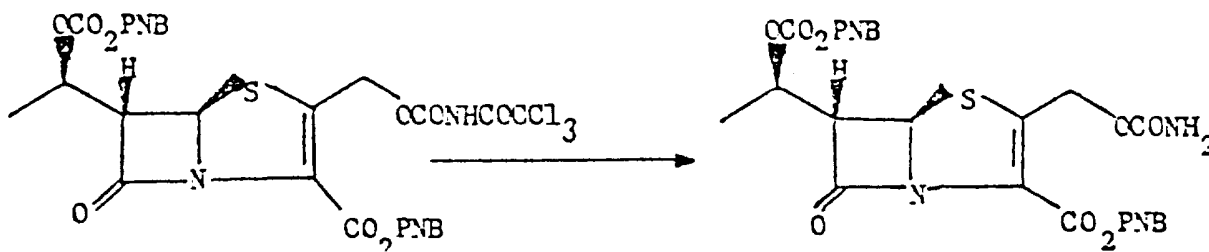
Esimerkki 26: p-nitrobentsyyli-(5R)-2-(N-triklooriasetyylikarbamoyylioksi-metyyli)-6(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksi-karbonyylioksietyyli]-2-penam-3-karboksylaatti



Liuokseen, jossa oli 50 mg p-nitrobentsyyli-(5R)-2-hydroksimetyyli-6(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksi-karbonyylioksietyyli]-2-penam-3-karboksylaattia 1 ml:ssa puhdistettua asetonia 0 °C:ssa, lisättiin tipoittein liuos, jossa oli 0,06 ml triklooriasetyyli-isosyanaattia 1 ml:ssa puhdistettua asetonia. Kun 20 minuutin kuluttua liuotin haihdutettiin, saatiin 100 mg otsikon yhdistettä.

OMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,50 (d, J=6,0Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 4,00 (dd, J=2,0, 8,0Hz, 1H, H-6), 5,1-5,9 (m, 8H, H-5, CHO), kaksi CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>OCO), 7,5-8,4 (m, 8H, kaksi PhNO<sub>2</sub>), 8,90 (leveä s, 1H, NH),

Esimerkki 27: p-nitrobentsyyli-(5R)-2-karbamoyylioksi-  
metyyli-6(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksi-  
etyyli]-2-penem-3-karboksylaatti

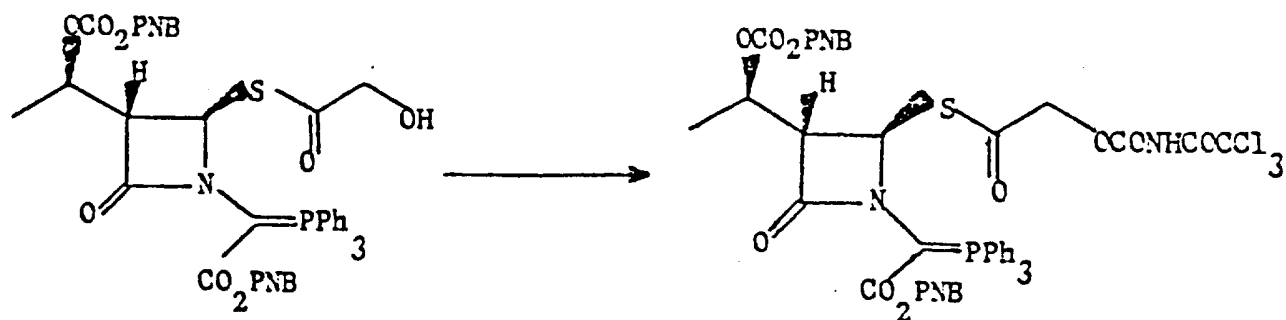


100 mg epäpuhdasta p-nitrobentsyyli-(5R)-2-(N-  
triklooriasetyylikarbamoyylioksimetyyli)-6(S)-[1(R)-  
p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli]-2-penem-  
3-karboksylaattia liuotettiin 4 ml:aan metanolia. Li-  
sättiin silikageeliä (40-63  $\mu\text{m}$ ) ja seosta sekoitettiin  
3 tuntia huoneenlämpötilassa ja suodatettiin. Pestiin  
asetonilla. Kun liuotin oli haihdutettu suodoksesta,  
jäännös puhdistettiin preparatiivisella ohutkerroskro-  
matografialla silikageelin avulla käyttäen eluenttina  
sykloheksaani-etyyliasetaatiseosta (3:7) ja saatiin  
33 mg otsikon yhdistettä.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50^{\circ} \quad (c=2,4, \text{asetoni})$$

PMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,48 (d,  $J=6,5\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 3,95 (dd,  
 $J=2,0, 8,0\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H-6}$ ), 4,85 (leveä s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5,1-5,5  
(m, 7H,  $\text{CHCH}_3$ , kaksi  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 5,64 (d,  $J=2,0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{H-5}$ ),  
7,4-8,5 (m, 8H, kaksi  $\text{PhNO}_2$ )  
IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1795, 1750, 1710.

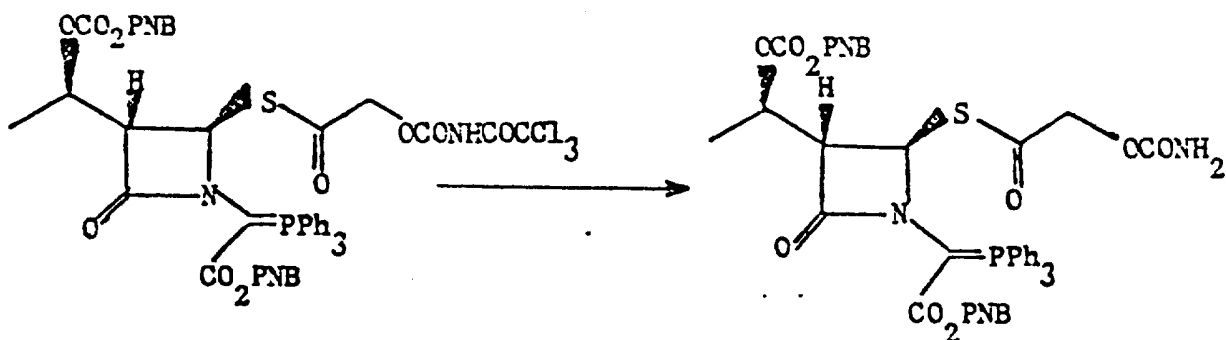
Esimerkki 28: 4(R)-(N-triklooriasetyylikarbamoyylioksi-  
asetyyliitio)-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksi-  
etyyli]-1-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyyli-1-trifenyyli-  
fosforanylideenimetyyli)-atsetidin-2-oni



120 mg 4(R)-hydroksiasetyylitio-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksi-karbonyylioksietyyli]-1-(1-p-nitrobentsyylioksi-karbonyyli-1-trifenyylifosforanylideenimetyyli)-atsetidin-2-onia liuotettiin 2 ml:aan puhdistettua asetonia ja jäädytettiin 0 °C:een. Tipoittain lisättiin liuos, jossa oli 0,1 ml triklooriasetyyli-isosyanaattia 2 ml:ssa puhdistettua asetonia, ja saatua seosta sekoitettiin 1/2 tuntia.

Kun liuotin haihdutettiin pois, saatiin 180 g epäpuhdasta otsikon yhdistettä.

Esimerkki 29: 4(R)-karbamoyylioksi-asetyylitio-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksi-karbonyylioksietyyli]-1-(1-p-nitrobentsyylioksi-karbonyyli-1-trifenyylifosforanylideenimetyyli)-atsetidin-2-oni

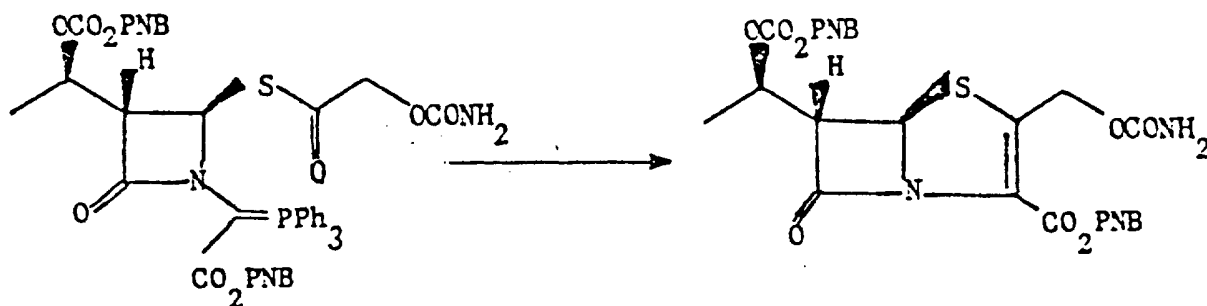


Seosta, jossa oli 180 mg epäpuhdasta 4(R)-(N-triklooriasetylikarbamoyylioksi-asetyylitio)-3(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksi-karbonyylioksietyyli]-1-(1-p-nitrobentsyylioksi-karbonyyli-1-trifenyylifosforanylideenimetyyli)-atsetidin-2-onia 8 ml:ssa metanolia ja si-



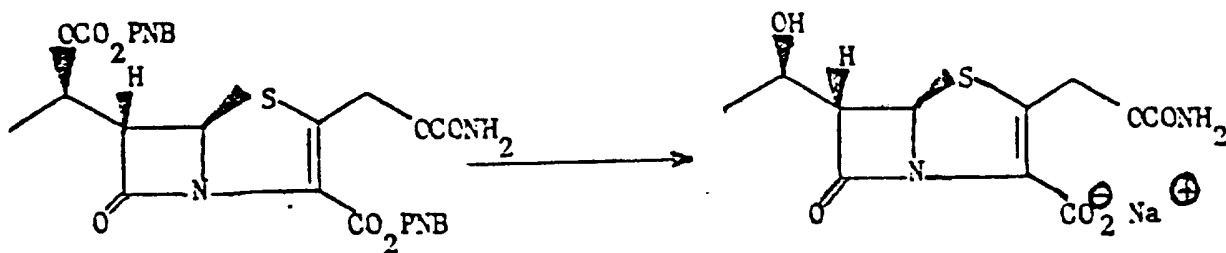
likageeliä (40 - 63  $\mu\text{m}$ ), sekoitettiin 4 tuntia huoneenlämpötilassa. Seos suodatettiin, pestiin asetonilla ja suodos haihdutettiin kuiviin. Kun jäännös puhdistettiin preparatiivisella ohutkerroskromatografialla käyttämällä sykloheksaani-etyyliasetaatista (1:4) elu-enttina, saatiin 70 mg otsikon yhdistettä.

Esimerkki 30: p-nitrobentsyyli-(5R)-2-karbamoyylioksimetyyli-6(S)- $\bar{1}$ (R)-p-nitrobentsyylioksikarbonyylioksimetyyli-7-2-penam-3-karboksylaatti



Liuosta, jossa oli 70 mg 4(R)-karbamoyylioksiasettylitio-3(S)- $\bar{1}$ (R)-p-nitrobentsyylioksikarbonyylioksimetyyli-7-1-(1-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-1-trifenyyli-fosforanylidenimetyyli)-atsetidin-2-onia 8 ml:ssa ksyleeniä, sekoitettiin 1 tunti typpi-atmosfäärissä palautusjäähdytyslämpötilassa. Kun liuotin haihdutettiin pois ja jäännös puhdistettiin preparatiivisella ohutkerroskromatografialla silikageelin avulla, saatiin 30 mg otsikon yhdistettä, joka oli identtinen esimerkissä 27 saadun tuotteen kanssa (IR- ja NMR-spektri).

Esimerkki 31: natrium-(5R)-2-karbamoyylioksimetyyli-6(S)- $\bar{1}$ (R)-hydroksietyyli-7-2-penam-3-karboksylaatti



30 mg p-nitrobentsyyli-(5R)-2-karbamoyylioksime-  
 tyyli-6(S)-[1(R)-p-nitrobentsyylioksikarbonyylioksietyyli]-  
 2-penem-3-karboksylaattia liuotettiin 3 ml:aan etyyliase-  
 taattia. Lisättiin 2 ml vettä, 4,2 mg natriumvetykar-  
 bonaattia ja 45 mg 5% Pd/C ja seosta hydrattiin huoneen-  
 lämpötilassa 2 h. Suodatettiin piimaan läpi ja vesifaa-  
 si pestiin pienellä määrällä kylmää etyyliasettaattia,  
 suodatettiin "Waters Sep-Pak C<sub>18</sub>"-hylsyjen läpi ja kylmä-  
 kuivattiin. Jäännös puhdistettiin palautusfaasikromato-  
 grafisesti "Waters Sep-Pak C<sub>18</sub>"-hylsyillä käyttämällä vet-  
 tä eluenttina. Saatiin 8 mg otsikon yhdistettä.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (H<sub>2</sub>O): 259 nm ( $\epsilon$  3500), 308 (5400)

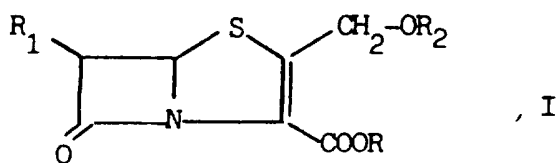
PMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm): 1,31 (d, J=6,5Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 3,91 (dd, J=1,5,  
 6,0Hz, 1H, H-6), 4,25 (m, 1H, CHOH), 5,02, 5,36 (kaksi d, 2H,  
 CH<sub>2</sub>OCO), 5,66 (d, J=1,5Hz, 1H, H-5).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +143^{\circ}$  (c=,97, H<sub>2</sub>O).

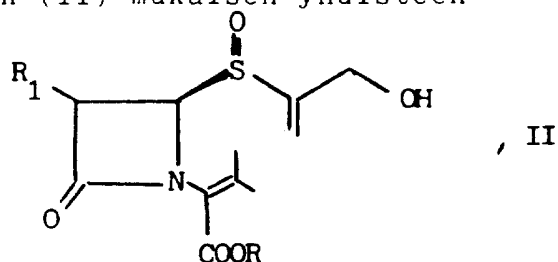
76347

## PATENTTIVAATIMUS

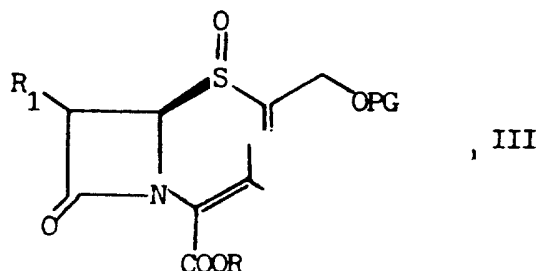
Menetelmä yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden



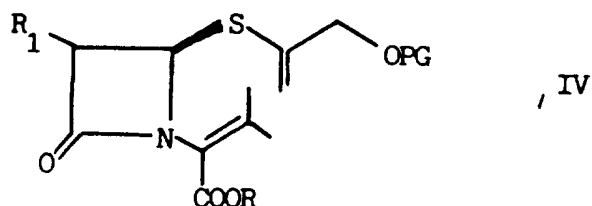
jossa kaavassa R on vetyatomi tai p-nitrobentsyyli-ryhmä, R<sub>2</sub> on vetyatomi, alkanoyyliryhmä, jossa on 2-6 hiiliatomia, tai suojattu tai suojaamaton karbamoyyliryhmä, ja R<sub>1</sub> on 1-hydroksietyyliryhmä, jonka alkoholinen osa on vapaa tai suojattu C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-trialkyylisilyyli- tai p-nitrobentsyyli-karbonyyliryhmällä, sekä mainittujen yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukaisen yhdisteen



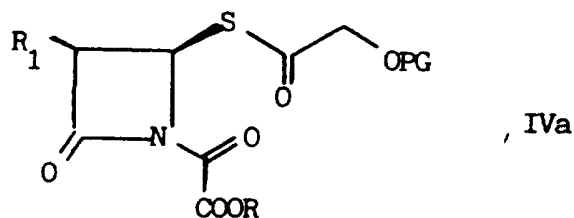
jossa R<sub>1</sub> ja R ovat edellä määriteltäviä, vapaa hydroksiryhmä suojataan ryhmällä PG, joka on tri-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyylisilyyli- tai C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyylidifenyylisilyyliryhmä, että saadun kaavan (III) mukaisen yhdisteen



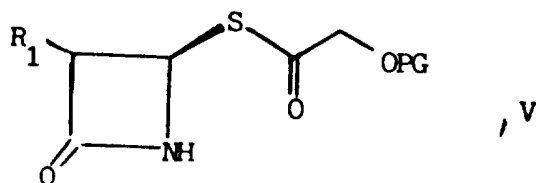
jossa R, R<sub>1</sub> ja PG ovat edellä määriteltäviä, sulfoksidiosa pelkistetään fosforitribromidilla, että saatu kaavan (IV) mukainen yhdiste



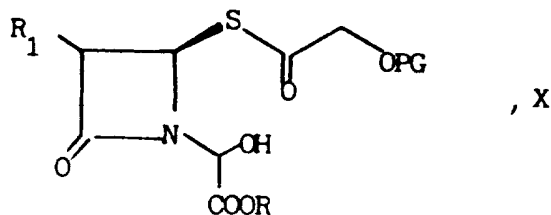
jossa R, R<sub>1</sub> ja PG ovat edellä määriteltäviä, otsonolysoidaan liuottimessa lämpötila-alueella -80 - -50 C, että saadun kaavan (IVa) mukaisen yhdisteen



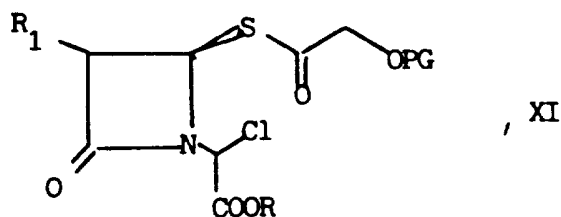
jossa R, R<sub>1</sub> ja PG ovat edellä määriteltäviä, N-substituentti metanolysoidaan, että saatu kaavan (V) mukainen yhdiste



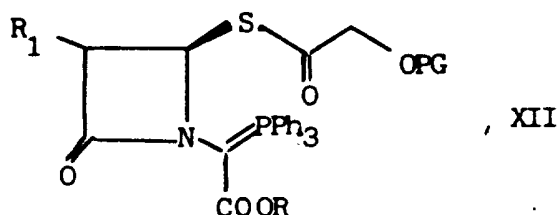
jossa R<sub>1</sub> ja PG ovat edellä määriteltäviä, kondensoidaan kaavan CHOCOOR mukaisen glyoksyliesterin kanssa, jossa R on edellä määriteltäviä, että saatu kaavan (X) mukainen yhdiste



jossa R, R<sub>1</sub> ja PG ovat edellä määriteltäviä, kloorataan, että saatu kaavan (XI) mukainen yhdiste



jossa R<sub>1</sub>, R ja PG ovat edellä määriteltäviä, saatetaan reagoimaan trifenyylifosfiinin kanssa, ja että saatu kaavan (XII) mukainen yhdiste



jossa R,  $R_1$  ja PG ovat edellä määritellyjä, muunnetaan kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi

(a) suorittamalla renkaanmuodostus kuumentamalla typpi-atmosfäärissä inertissä liuottimessa lämpötila-alueella 80-150 C,

(b) poistamalla ryhmä PG,

(c) liittämällä paikalleen ryhmä  $R_2$ ,

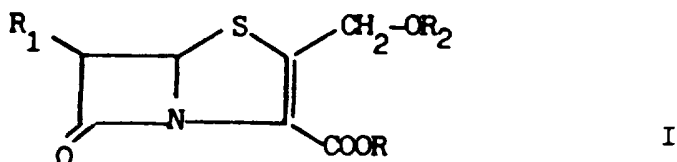
(d) poistamalla mahdolliset läsnäolevat suojaryhmät,

(e) muuttamalla vapaa emäs suolaksi,

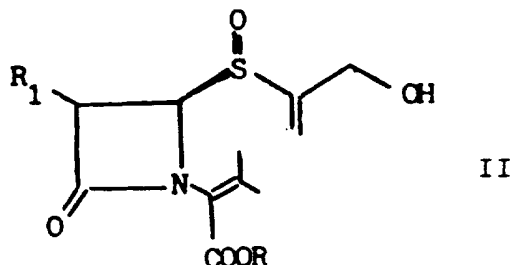
vaiheiden (a-e) tapahtuessa mainitussa järjestyksessä tai siten, että vaihe (a) seuraa joko vaihetta (b) tai vaihetta (c), vaiheen (c) tullessa kysymykseen vain siinä tapauksessa, että halutussa yhdisteessä  $R_2$  on muu kuin vetyatomi, ja vaiheen (e) tullessa kysymykseen vain siinä tapauksessa, että haluttu yhdiste on yhdisteen, jossa R on vetyatomi, suola.

## PATENTKRAV

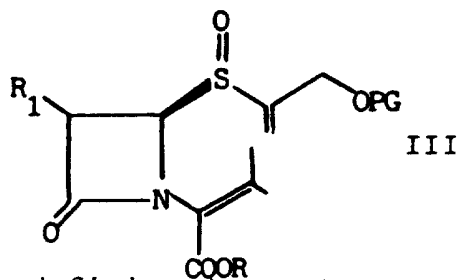
Förfarande för framställning av föreningar enligt den allmänna formeln (I),



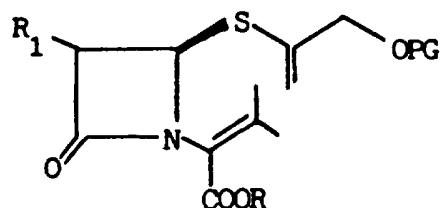
i vilken formel R är en väteatom eller en p-nitrobenzylgrupp, R<sub>2</sub> är en väteatom, en alkanoylgrupp med 2-6 kolatomer, eller en skyddad eller en oskyddad karbamoylgrupp, och R<sub>1</sub> är en 1-hydroxyetylgrupp, vars alkoholdeifen är fri eller skyddad med en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-trialkylsilyl- eller en p-nitrobenzylkarbonylgrupp, samt för framställning av farmaceutiskt godtagbara salter av nämnda föreningar, k ä n n e t e c k - n a t därav, att den fria hydroxigruppen hos en förening enligt formeln (II)



där R<sub>1</sub> och R är ovan definierade, skyddas med en grupp PG, som är en tri-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylsilyl- eller en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyldifenylsilylgrupp, att den erhållna, av formel (III) beskrivna föreningens sulfoxid delen

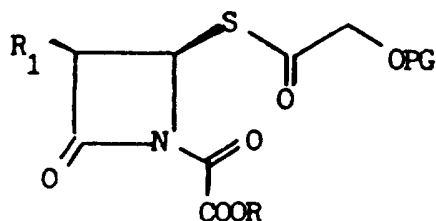


där R, R<sub>1</sub> och PG är ovan definierade, reduceras med fosfortribromid, att den erhållna, av formel (IV) beskrivna föreningen



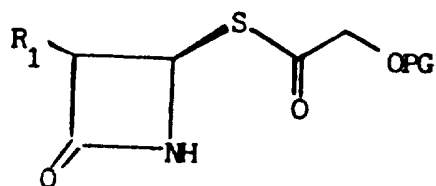
IV

där R, R<sub>1</sub> och PG är ovan definierade, ozonolyseras i ett lösningsämne i temperaturområdet -80 - -50°C, att den erhållna, av formel (IVa) beskrivna föreningen



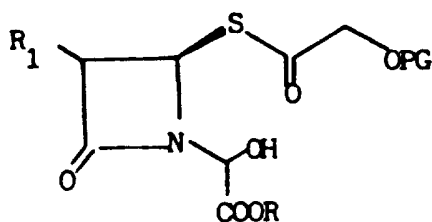
IVa

där R, R<sub>1</sub> och PG är ovan definierade, N-substituenten metanolyseras, att den erhållna, av formel (V) beskrivna föreningen



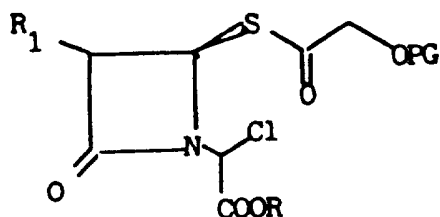
V

där R<sub>1</sub> och PG är ovan definierade, kondenseras med en glyksylester enligt formeln CHOCOOR, där R är ovan definierad, att den erhållna, av formel (X) beskrivna föreningen



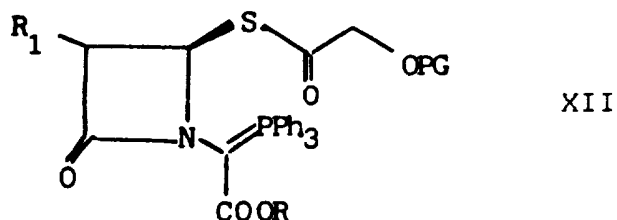
X

där R, R<sub>1</sub> och PG är ovan definierade, kloreras, att den erhållna, av formel (XI) beskrivna föreningen



XI

där R, R<sub>1</sub> och PG är ovan definierade, bringas att reagera med trifenylofosfin, och att den erhållna, av formel (XII) beskrivna föreningen



där R, R<sub>1</sub> och PG är ovan definierade, omändras till en förening enligt formel (I)

- (a) genom att utföra en ringbildning genom upphettning i kväveatmosfär i ett inert lösningsmedel i temperaturområdet 80-150°C,
- (b) genom att avlägsna gruppen PG,
- (c) genom att till sin plats tillföra gruppen R<sub>2</sub>,
- (d) genom att avlägsna eventuella närvarande skyddsgrupper,
- (e) genom att omändra fri bas till salt

i nämnda ordningsföljd (a-e) eller så att skedet (a) antingen följer skedet (b) eller skedet (c), medan skedet (c) kommer i fråga endast i det fall att R<sub>2</sub> i den önskade föreningen är något annat än en väteatom, och skedet (e) kommer i fråga endast i det fall att den önskade föreningen är föreningens salt där R avser en väteatom.

#### Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: EP 3960 (C 07 D 499/00), 13067 (C 07 D 499/00).