

(19)



(10) **LT 3289 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3289**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 501/16,
A61K 31/545**

(21) Paraiškos numeris: **IP1916**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 04 15**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 11 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 06 26**

(31,32,33) Prioritetas: **048688, 1993 04 16, US
213562, 1994 03 21, US**

(72) Išradėjas:
**Peter Angehrn, CH
Chung-Chen Wei, US**

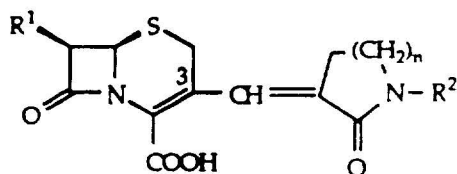
(73) Patent savininkas:
F. Hoffmann-La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, CH-4002 Basle, CH

(74) Patentinis patikėtinis:
Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Cefalosporino dariniai, pasižymintys antibakteriniu aktyvumu

(57) Referatas:

1. Cefalosporino dariniai, turintys bendrą formulę



kurioje

R¹ yra acilo grupė - karboksilinės rūgšties darinys;

R^2 yra vandenilis, hidroksilas, žemesnysis alkilas- Q_m , cikloalkilas, žemesnysis alkoksilas, žemesnysis alkenilas, cikloalkenilas, žemesnysis alkinilas, arilalkilas- Q_m , arilas- Q_m , ariloksilas, arilalkoksilas arba heterociklinis žiedas, žemesnysis alkilas, cikloalkilas, žemesnysis alkoksilas, žemesnysis alkenilas, cikloalkenilas, žemesnysis alkinilas, arilalkilas, arilas, ariloksilas, aralkoksilas ir heterociklinis žiedas, kuris yra nepakeistas arba su pakaitais - viena ar daugiau grupėmis, parinktomis iš karboksilo, amino, nitro, ciano, žemesniojo alkilo, žemesniojo alkoksilo, hidroksilo, halogeno, $-CONR^4R^5$, $-N(R^5)COQR^9$, R^5CO- , R^5OCO- arba R^5COO- ; kur R^4 yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba cikloalkilas; R^5 yra vandenilis, žemesnysis alkilas; R^9 yra žemesnysis alkilas, žemesnysis alkenilas arba karboksilinės rūgšties apsauginė grupė.

Q yra $-CO-$ arba $-SO_2-$;

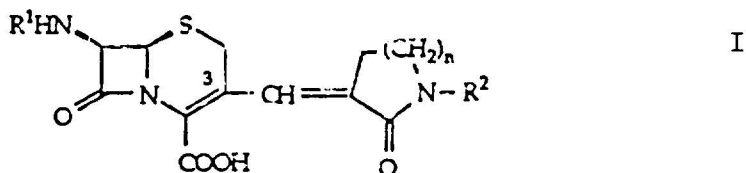
m yra 0 arba 1;

n yra 0, 1 arba 2;

taip pat jų lengvai hidrolizuojami esteriai, farmacijai priimtinos šių junginių druskos ir junginių, turinčių I formulę, bei jų esterių ir druskų hidratai.

Produktai pasižymi antibakteriniu aktyvumu.

Šis išradimas skirtas cefalosporino dariniams, turintiems bendrą formulę



kurioje

5

R^1 yra acilo grupė - karboksilinės rūgšties darinys;

R^2 yra vandenilis, hidroksilas, žemesnysis alkilas-
 Q_m , cikloalkilas, žemesnysis alkoksilas, žemesny-
 sis alkenilas, cikloalkenilas, žemesnysis alki-
 10 nilas, arilalkilas- Q_m , arilas- Q_m , ariloksilas,
 arilalkoksilas arba heterociklinis žiedas,
 žemesnysis alkilas, cikloalkilas, žemesnysis
 alkoksilas, žemesnysis alkenilas, cikloalkenilas,
 15 žemesnysis alkinilas, arilalkilas, arilas,
 ariloksilas, arilalkoksilas ir heterociklinis
 žiedas, kuris yra nepakeistas arba su pakaitais -
 viena arba daugiau grupėmis, parinktomis iš
 karboksilo, amino, nitro, ciano, žemesniojo
 20 alkilo, žemesniojo alkoksilo, hidroksilo, halo-
 geno, $-CONR^4R^5$, $-N(R^5)COOR^9$, R^5CO- , R^5OCO- arba
 R^5COO- ; kur R^4 yra vandenilis, žemesnysis alkilas
 arba cikloalkilas; R^5 yra vandenilis arba
 žemesnysis alkilas; R^9 yra žemesnysis alkilas,
 25 žemesnysis alkenilas arba karboksilinės rūgšties
 apsauginė grupė.

Q yra $-CO-$ arba $-SO_2-$;

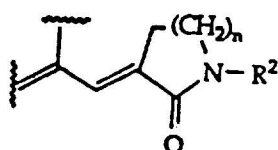
30 m yra 0 arba 1;

n yra 0, 1 arba 2;

taip pat jų lengvai hidrolizuojami esteriai, farmacijai priimtinos šių junginių druskos ir junginių, turinčių I formulę, bei jų esterių ir druskų hidratų.

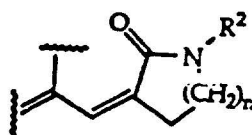
5

Aukščiau nurodytoje I formulėje 3 pozicijoje pakaitas gali būti junginys



Ia

E-formoje



Ib

10

arba Z-formoje:

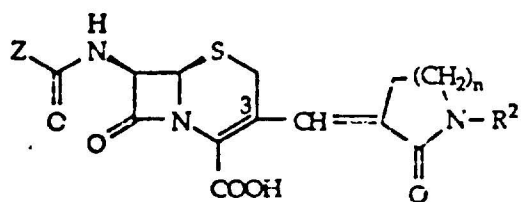
Esant šiai I formulės junginių išraiškai, n yra 0. Esant kitai I formulės junginių išraiškai, R² yra žemesnysis alkilas-Q, kur Q yra -CO- arba -SO₂-. Esant dar kitai I formulės junginių išraiškai, R² yra propargilas (2-propinilas), cianometilas, cianoetilas arba ciklo-propilmetilas. Tolimesnėse I formulės junginių išraiškose R² yra 6-metoksi-piridin-3-ilas, 5-metil-izoksazol-3-ilas, 2-okso-oksazolidin-3-ilas arba 1,1-diokso-tetrahidrotien-3-ilas.

15

20

Šio išradimo junginių pogrupė susideda iš junginių, kurių formulė

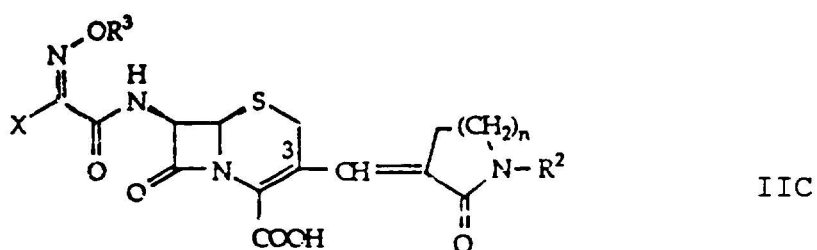
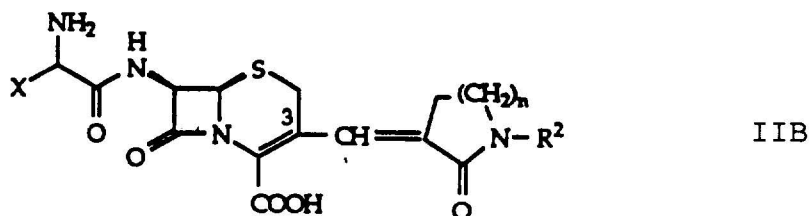
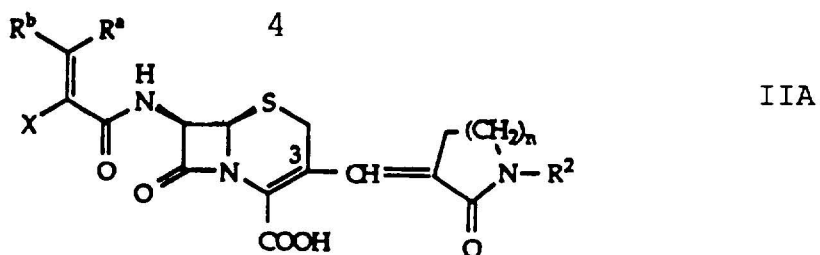
25



kurioje

- Z yra $-C(X)=CR^aR^b$ [IIA], $-CH(X)NH_2$ [IIB], arba $-C(X)=NOR^3$ [IIC], kur R^a yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba $CH_2CO_2R^4$, o žemesnysis alkilas yra nepakeistas arba su pakaitais - viena arba daugiau grupėmis, parinktomis iš karboksilo, amino, nitro, ciano, žemesniojo alkilo, žemesniojo alkoksilo, hidroksilo, halogeno, $-CONR^4R^5$, $-N(R^5)COOR^9$, R^5CO- , R^5OCO- , arba R^5COO- ; R^b yra vandenilis arba žemesnysis alkilas;
- X yra arilas, cikloheksilas, 1,4-cikloheksadienilas, arba heterociklinis žiedas, kurie gali būti nepakeisti arba su pakaitais - viena arba daugiau grupėmis, parinktomis iš karboksilo, amino, nitro, ciano, žemesniojo alkilo, žemesniojo alkoksilo, hidroksilo, halogeno, $-CONR^4R^5$, $-N(R^5)COOR^9$, R^5CO- , R^5OCO- , arba R^5COO- ; R^3 yra vandenilis, žemesnysis alkilas, cikloalkilas, aralkilas, R^5CO- arba $-C(R^7R^8)CO_2R^9$; kur R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis arba žemesnysis alkilas arba R^7 ir R^8 , kartu paėmus, sudaro cikloalkilo grupę; R^9 yra vandenilis arba R^9 ; ir R^2 , R^4 , R^5 , R^9 ir n reikšmės tokios, kaip nurodyta aukščiau, taip pat jų lengvai hidrolizuojami esteriai, farmacijai priimtinos šių junginių druskos ir junginių, turinčių I formulę, bei jų esterių ir druskų hidratų.

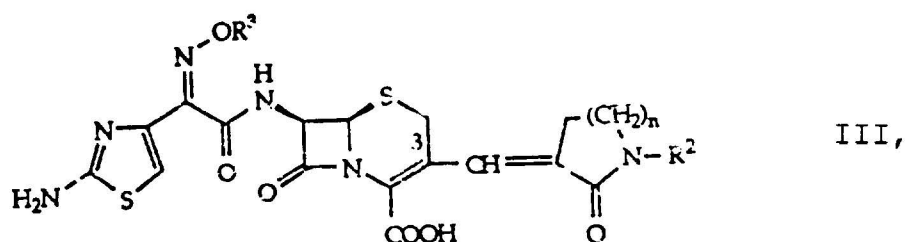
IIA, IIB ir IIC formulių, kaip nurodyta aukščiau, struktūra yra:



5 kuriose X, R^a, R^b, R², R³ ir n reikšmės, kaip nurodyta aukščiau.

IIC formulėje tinkamesnis R³ yra vandenilis.

10 Šio išradimo junginių pogrupė susideda iš junginių, kurių bendra formulė



15 kurioje R², R³ ir n reikšmės tokios, kaip nurodyta aukščiau, taip pat jų lengvai hidrolizuojami esteriai, bei šių junginių farmacijai priimtinos druskos ir junginių, turinčių I formulę, bei jų esterių ir druskų hidratai.

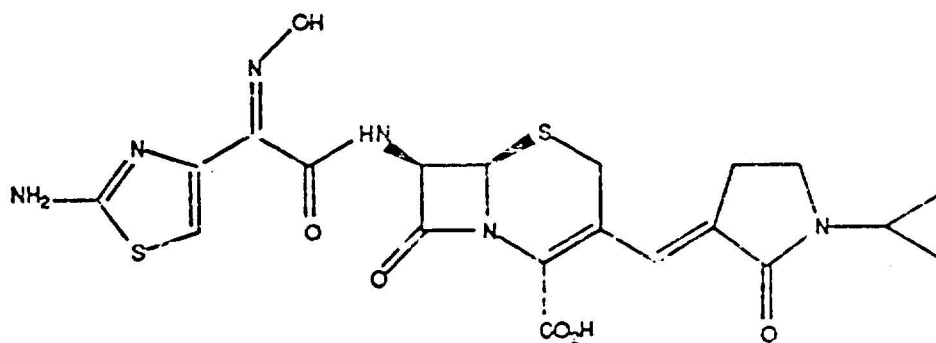
III formulėje tinkamesnis R^3 yra vandenilis, žemesnysis alkilas, cikloalkilas arba $C(R^7R^8)CO_2R^9$, ypač tinkamas vandenilis.

5 I ir III formulės tinkami junginiai tokie, kur R^2 yra vandenilis, cikloalkilas, žemesnysis alkilas, kuris yra nepakeistas arba pakeistas halogenu, žemesniuojų alkoksilu arba fenilu, kuris yra nepakeistas arba pakeistas vienu arba daugiau žemesniuojų alkoksilu arba
10 halogenu.

Kiti tinkami I ir III formulės junginiai yra tokie, kur R^2 yra bet kuris iš radikalų: fenilas, 4-metoksi-fenilas, 2,2,2-trifluor-etilas, 2-fluoretilas, ciklo-
15 propilas, 3-piridinilas, alilas, cianometilas, ciklo-propilmetilas, 2-propinilas ir ~~2-pirazinilas~~.

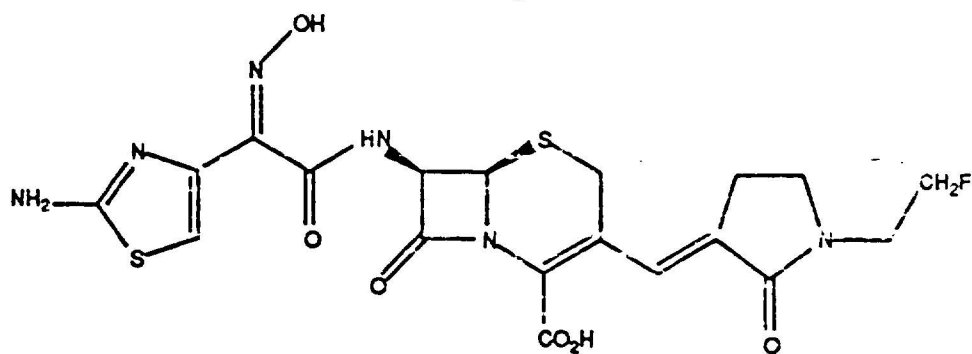
Taip pat I ir III formulės junginiai tinkami, kai n yra
20 1.

III formulės tinkami junginiai yra:

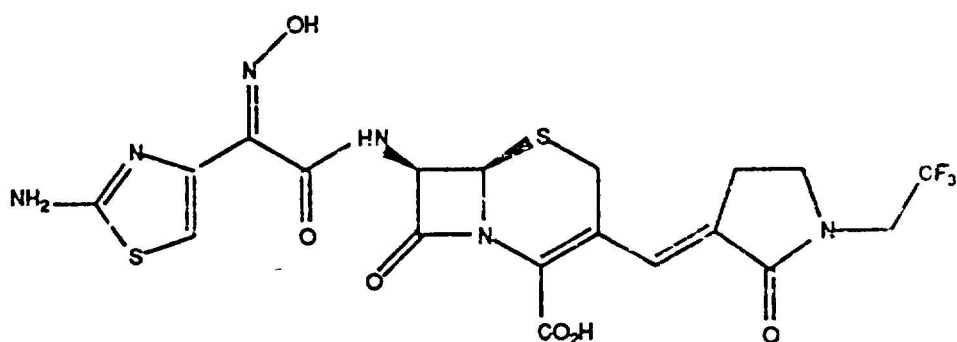


25 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino)acetil] amino] -3-[[1-ciklopropil-2-
okso-3-pirolidiniliden] -metil] -8-okso-5-tia-1-
azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-karboksilinė rūgštis;

6



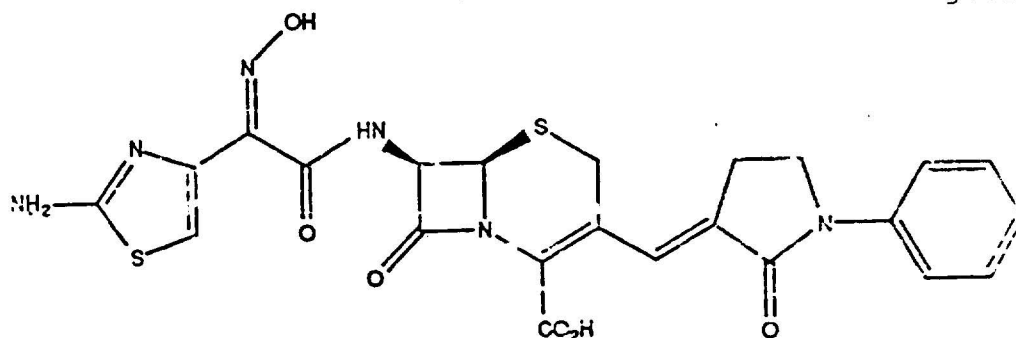
- 5 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino) acetil] amino] -3-[[1-(2-fluoretil)-2-
okso-3-pirolidiniliden] -metil] -8-okso-5-tia-1-
azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-karboksilinė rūgštis;



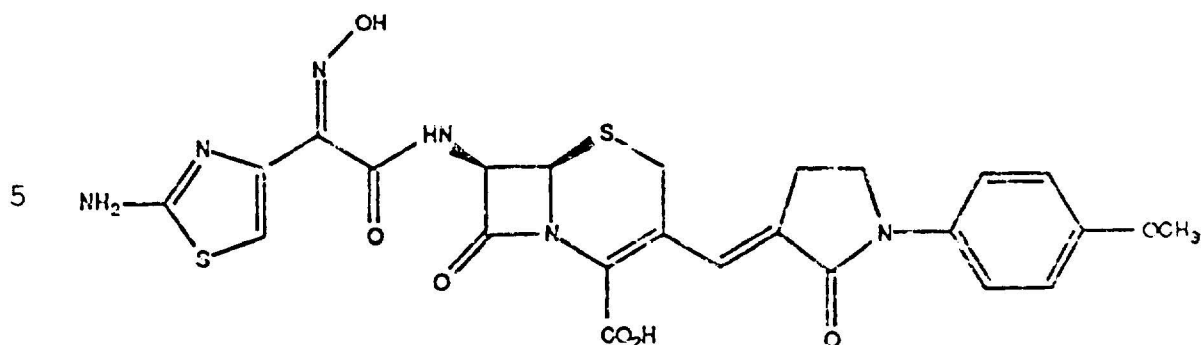
10

- [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino) acetil] amino] -3-[[1-(2,2,2-
trifluoretil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-
tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-karboksilinė rūgštis;

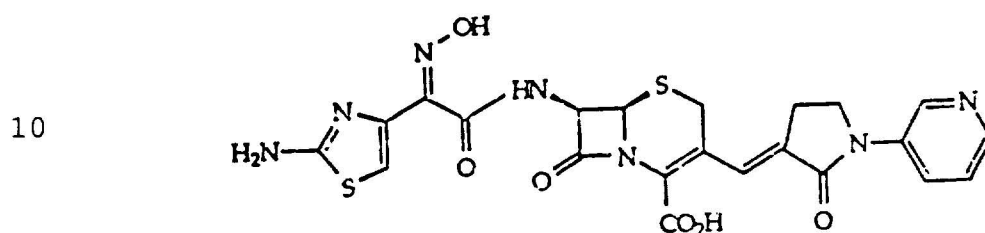
15



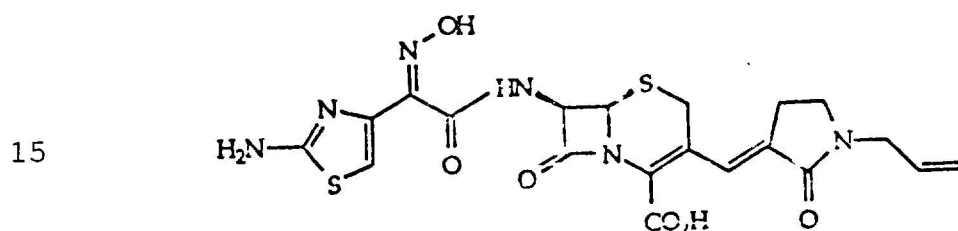
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino) acetil] amino] -3-[[1-fenil-2-okso-3-
pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo-
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino) acetil] amino] -3-[[1-(4-metoksifenil)-2-
okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-
azabicyklo-[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;

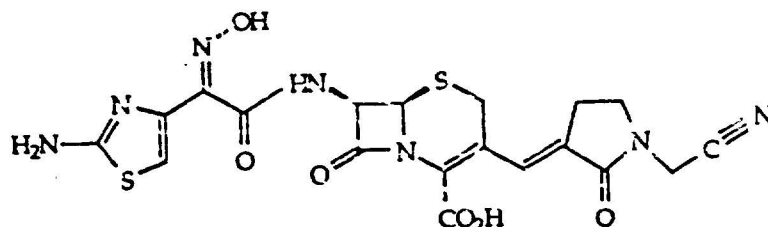


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazol-4-il)
(hidroksiimino) acetil] amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-(3-
piridinil)-3-pirolidiniliden] metil] -5-tia-1-azabicyklo-
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;



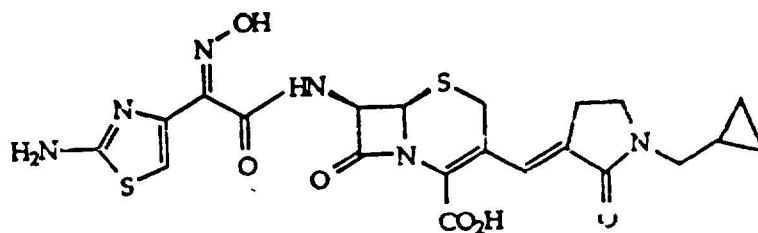
[6R-[3(E) , 6 α , 7 β (Z)]] -3-[[1-alil-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -7-[[(2-amino-4-tiazol-4-il) (hidroksiimino) acetil] amino] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo-[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;

5



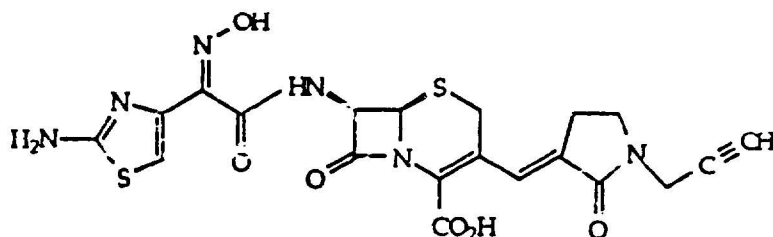
[6R-[3(E) , 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidroksiimino) acetil] amino] -3-[[1-cianometil-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;

10



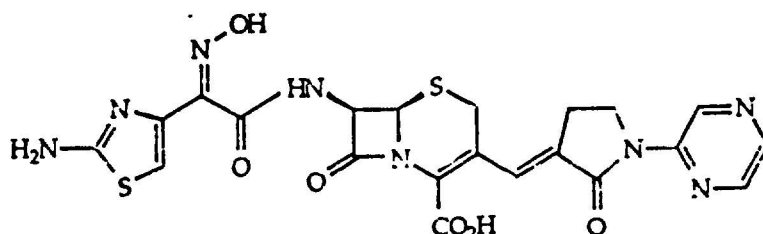
[6R-[3(E) , 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidroksiimino) acetil] amino] -3-[[1-ciklopropilmetil-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;

15



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino) acetil] amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-(2-
propinil)-3-pirolidiniliden] metil] -5-tia-1-azabicyklo-
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;

5



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino) acetil] amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-(2-
pirazinil)-3-pirolidiniliden] metil] -5-tia-1-azabicyklo-
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;

10

taip pat jų lengvai hidrolizuojami esteriai, farmacijai
priimtinos minėtų junginių druskos ir šių junginių bei
jų esterių ir druskų hidratai.

15

Išradimas taip pat skirtas farmacinėms kompozicijoms ir
aukščiau minėtų junginių panaudojimo būdams.

20

Aprašyme naudojami terminai "alkilas" ir "žemesnysis
alkilas" reiškia tiek tiesios, tiek šakotos grandinės
prisotintų angliavandenilių grupes, turinčias nuo 1 iki
8, tinkamiausiu nuo 1 iki 4, anglies atomų, pavyzdžiui,
metilo, etilo, n-propilo, izopropilo, tert-butilo ir
pan.

25

Aprašyme naudojamas terminas "žemesnysis alkoksilas"
reiškia tiesios arba šakotos grandinės angliavandenilių
oksi grupę, kur "alkilo" dalis yra žemesnioji alkilo
grupė, kaip nurodyta aukščiau. Jų pavyzdžiai yra -
metoksilas, etoksilas, n-propoksilas ir pan.

30

Aprašyme naudojamas terminas "halogenas" arba "halo" reiškia visas keturias formas, kurios yra chloras arba chlor-; bromas arba brom-; jodas arba jod-; fluoras arba fluor-, jeigu kitaip nenurodyta.

5

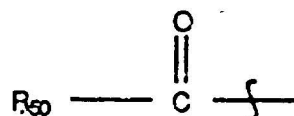
Terminas "acilo grupė, gauta iš karboksilinės rūgšties", naudojamas kartu su R^1 , aprašyme reiškia visus organinius radikalus, gautus iš organinės karboksilinės rūgšties, pašalinus hidroksilo grupę.

10 Nors R^1 grupė gali būti bet kuri viena iš daugelio acilo radikalų, tam tikros acilo grupės yra labiau tinkamos, kaip nurodyta žemiau.

15 Tipiškos acilo grupės yra tos grupės, kurios gali būti naudojamos acilinti β -laktamo antibiotikus, jų tarpe 6-aminopenicilino rūgštį ir darinius, ir 7-amino-cefalosporino rūgštį ir darinius; (žr., pvz., Cephalosporins and Penicillins, edited by Flynn, Academic Press, 1972; Belgijos patentas Nr. 866038, publikuotas 1978 m. spalio mėn. 17 d.; Belgijos patentas Nr. 867994, publikuotas 1978 m. gruodžio mėn. 11 d. ir JAV patentas Nr. 3971778, išleistas 1976 m. liepos mėn. 27 d.). Aprašyme panaudotos šių nuorodų dalys, kuriose aprašomos įvairios acilo grupės. Kitas
25 acilo grupių sąrašas pateikiamas tolimesniam termino "acilas" pailiustravimui, neturint tikslo apriboti tą terminą tiksliai toliau nurodytoms grupėms:

(a) Alifatinės acilo grupės, kurių formulė

30

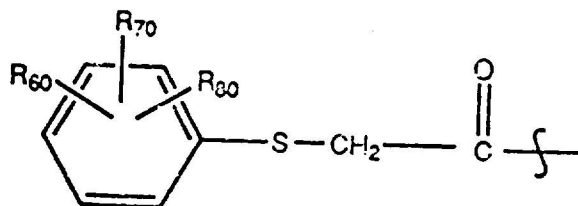
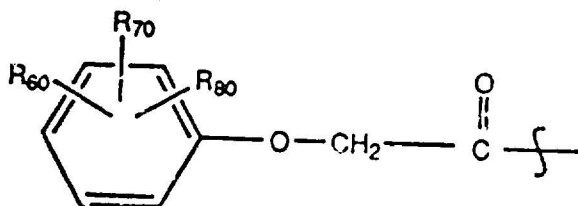
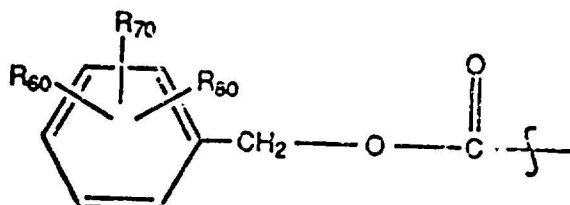
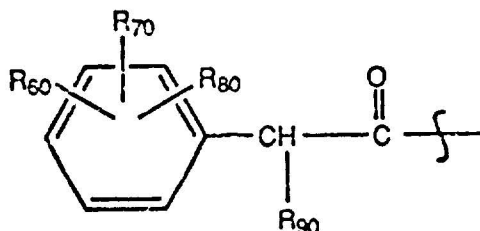
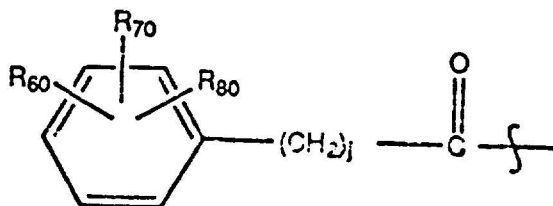


kurioje R_{50} yra vandenilis, alkilas, cikloalkilas; alkoksilas; alkenilas; cikloalkenilas;

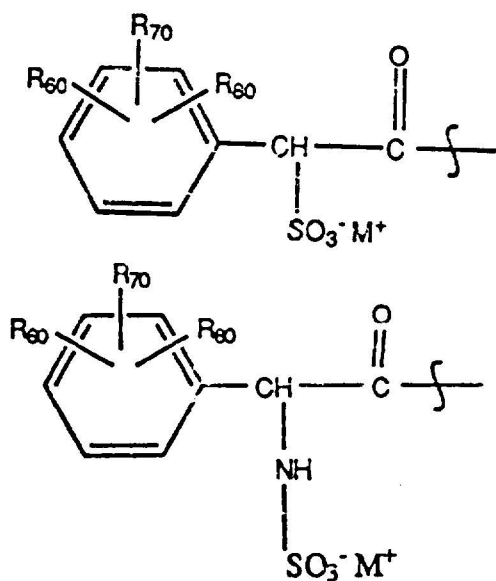
cikloheksadienilas; arba alkilas, arba alkenilas, pakeistas viena arba daugiau halogeno, ciano, nitro, amino, merkpto, alkiltio, arba cianometiltio grupėmis.

5

(b) Aromatinės acilo grupės, kurių formulė

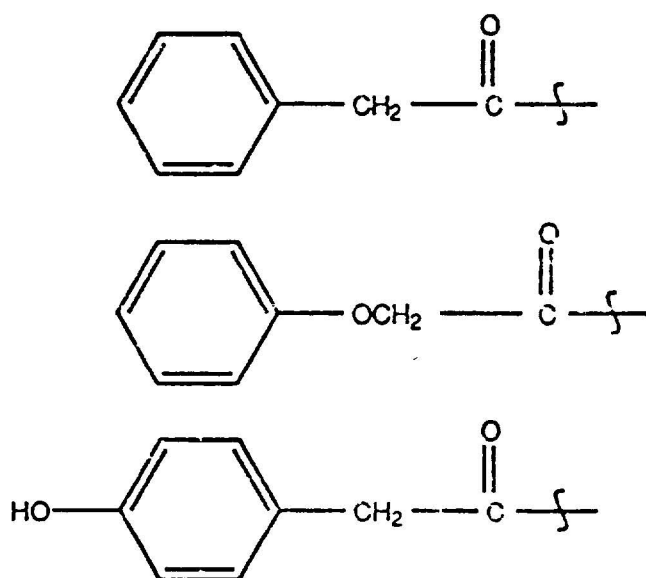


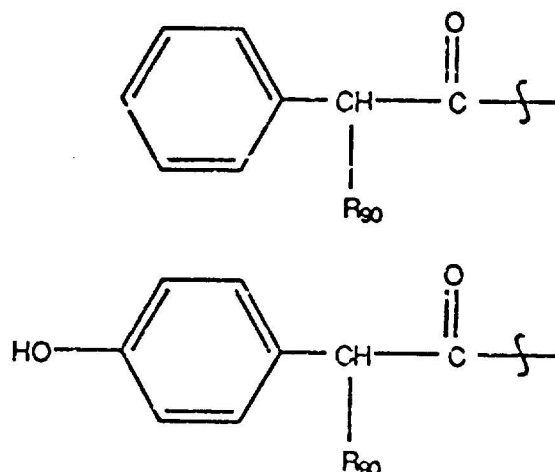
12



kurioje j yra 0, 1, 2 arba 3; R_{60} , R_{70} ir R_{80} nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis, halogenas, hidroksilas, nitro, amino, ciano, karboksilas, karbamoilas, trifluormetilas, alkilas su 1-4 anglies atomais, alkoksilas su 1-4 anglies atomais arba aminometilas; ir R_{90} yra aminos, acilaminas, hidroksilas, karboksilinė druska, apsaugota karboksi tokia, kaip benziloksikarbonilas, formiloksi arba azidas.

Tinkamos aromatinės acilo grupės, turinčios formules:

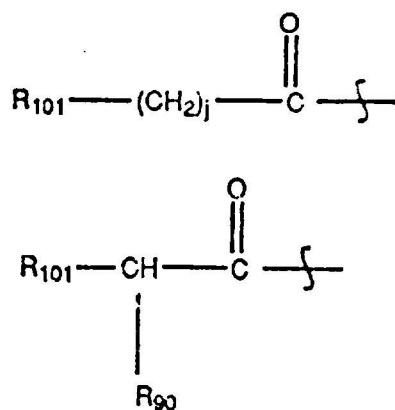




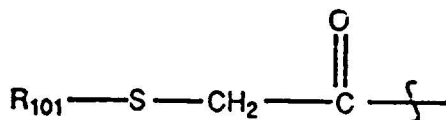
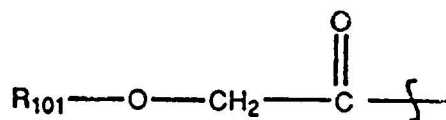
5 Tinkamesnis R_{90} yra amino grupė, hidroksilo grupė arba karboksilinė druska arba sulfo druska.

10 Kiti acilo grupės pavyzdžiai, tinkami šio išradimo tikslams, yra hidroksisulfoniloksifenilacetilas, sulfamoil-fenilacetilas, (fenoksikarbonil)fenilacetilas, (p-toliloksikarbonil)-fenilacetilas, formiloksifenilacetilas, karboksifenilacetilas, formilaminofenilacetilas, benziloksikarbonilfenilacetilas, 2-(N,N-dimetilsulfamoil)-2-fenilacetilas, 2-amino-2-fenilacetilas ir kt.

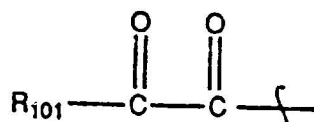
15 (c) Heteroaromatinės acilo grupės, kurių formulės



14



arba

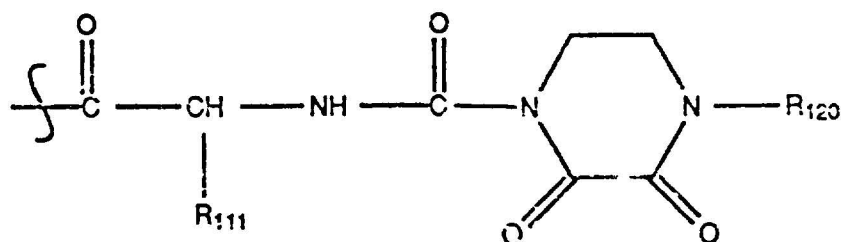


5 kuriose j yra 0, 1, 2 arba 3; R_{90} reikšmė, kaip nurodyta aukščiau; ir R_{101} yra heterociklinis žiedas arba heterociklinis žiedas, susijungęs kartu su benzolo žiedu.

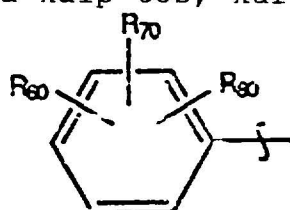
10 Tinkamos heteroaromatinės acilo grupės yra tos grupės, kurių formulės nurodytos aukščiau ir kur R_{101} yra 2-amino-4-tiazolilas, 2-amino-5-halogen-4-tiazolilas, 4-aminopiridin-2-ilas, 2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-ilas, 5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-ilas, 2-tienilas, 2-furanilas, 4-piridinilas, 2,6-dichlor-4-piridinilas, arba 2-amino-4-benzotiazolilas.

15

(d) [[(4-pakeistas-2,3-diokso-1-piperazinil)karbonil] - amino] -acetilo-grupės, kurių formulė

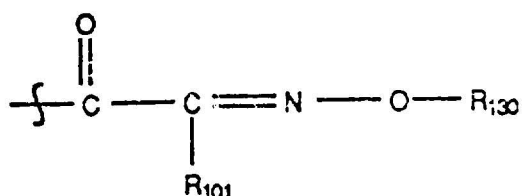


20 kurioje R_{111} yra alkilas, hidroksialkilas arba aromatinė heterociklinė arba karbociklinė grupė, tokia kaip tos, kurių formulė



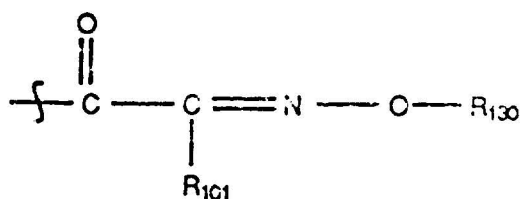
kurioje R_{60} , R_{70} ir R_{80} reikšmės, kaip nurodyta aukščiau ir heteroaromatiniai tokie, kaip buvo apibrėžta R_{101} ; ir R_{120} yra alkilas, pakeistas alkilas (kur alkilo grupė yra pakeista viena ar daugiau halogeno, ciano, nitro, amino ar merkpto- grupėmis), pvz., 4-žemesnysis alkilas (geriausiai etilas arba metilas)-2,3-diokso-1-piperazinkarbonil-D-fenilglicilas.

(e) Oksiimino-arilacetilo grupės, kurių formulė



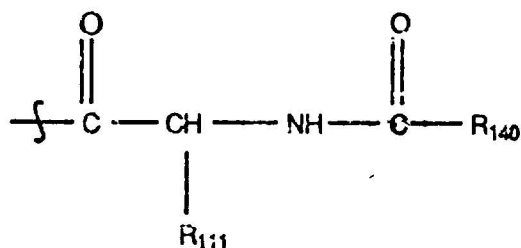
kurioje R_{101} yra kaip nurodyta aukščiau ir R_{130} yra vandenilis, žemesnysis alkilas, žemesnysis alkanoilas arba C_3 - C_7 cikloalkilas arba pakeistas žemesnysis alkilas, kur alkilo grupė yra pakeista vienu ar daugiau halogenų, ciano, nitro, amino, merkpto, žemesniuojų alkiltio, aromatine grupe (kaip nurodyta R_{111}), karboksilu (taip pat jų druskomis), karbamoilu, žemesniuojų alkoksikarbonilu, fenilmetoksikarbonilu, difenilmetoksikarbonilu, hidroksialkoksifosfinilu, dihidroksifosfinilu, hidroksi(fenil-metoksi)-fosfinilu, di-žemesniaisiais alkoksifosfinilo pakaitais, karboksilo žemesniuojų alkilu arba karboksil- C_3 - C_7 -cikloalkilu.

Grupės



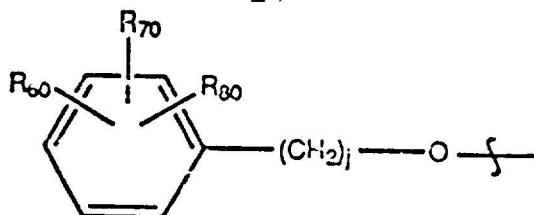
pavyzdžiai yra [2-(chloracetil)amino]-4-tiazolil] (metoksiimino)-acetilas, (2-amino-4-tiazolil) (1-metil-etoksiimino)acetilas, (2-amino-4-tiazolil)-(metoksiimino)acetilas, (2-furil) (metoksiimino)-acetilas, (4-hidroksifenil)-(metoksiimino)acetilas, (metoksiimino)-(fenil)acetilas, (hidroksiimino)-(fenil)acetilas, (hidroksiimino) (2-tienil)acetilas, [[(dichloracetil)oksi] imino] - (2-tienil)acetilas, [5-chlor-2-(chlor-acetil)amino]-4-tiazolil] (metoksiimino)acetilas, (2-amino-5-chlor-4-tiazolil) (metoksiimino)acetilas, [[[1-(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-1-metiletoksi] imino] - (2-amino-4-tiazolil)acetilas, [[[1-(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-1-metil] etoksi] imino] [[2-(trifenilmetil)-amino]-4-tiazolil] acetilas, [[2-(chloracetil)amino]-4-tiazolil] [[[(4-nitrofenil)metoksi] karbonil] metoksi] imino] acetilas, (2-amino-4-tiazolil)-[(karboksimetoksi) imino] acetilas, (2-amino-4-tiazolil)[1-karboksi-(1-metiletoksi) imino] acetilas, ir (2-amino-4-tiazolil)[(amino-karbonil)metoksi] imino] acetilas. Ypač tinkamos grupės yra (2-amino-4-tiazolil)-(hidroksiimino)acetilas, (2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-il) (hidroksiimino)acetilas, ir (5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il) (hidroksiimino)acetilas.

(f) (Acilamino)acetil grupės, kurių formulė



kurioje R_{111} reikšmė tokia, kaip nurodyta aukščiau, ir R_{140} yra

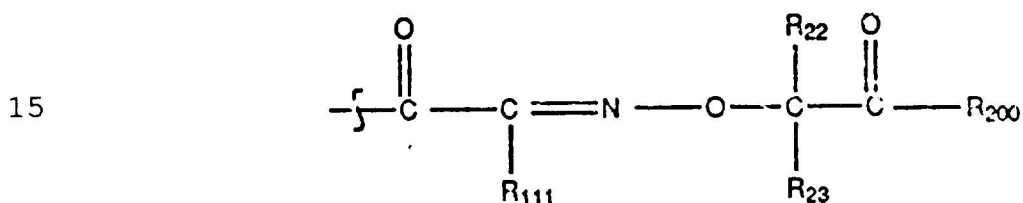
17



(kurioje R_{60} , R_{70} ir R_{80} reikšmės tokios, kaip nurodyta aukščiau), vandenilis, žemesnysis alkilas, pakeistas žemesnysis alkilas, aminos, alkil-
 5 aminos, dialkilaminas, (cianoalkil)aminas, hidrazinas, alkilhidrazinas, arilhidrazinas ir acilohidrazinas.

Tinkamos (acilamino)acetilo grupės, kurių formulė
 10 pateikta aukščiau, yra tos grupės, kur R_{140} yra aminos arba acilaminas. Taip pat tinkamos yra tokios grupės, kur R_{111} yra fenilas arba 2-tienilas.

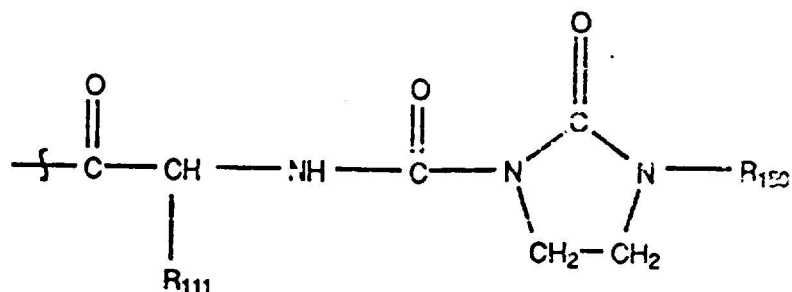
(g) Pakeistos oksiiminacetilo grupės, kurių formulė



kurioje R_{111} reikšmė tokia, kaip nurodyta aukščiau ir
 R_{22} bei R_{23} nepriklausomai parinkti iš grupės,
 susidedančios iš vandenilio ir žemesniojo
 alkilo, arba R_{22} ir R_{23} , kartu paėmus su
 20 anglies atomu, su kuriuo jie susiję, sudaro C_3 - C_7 karboksilinių žiedą, pvz., ciklopropilą, ciklobutilą arba ciklopentilą ir R_{200} yra R_{140} arba hidroksilas.

Aukščiau nurodytos formulės pakeistos oksiimin-acetilo
 grupės tinkamos yra tos, kur R_{200} yra hidroksilas arba
 amino. Taip pat tinkamos tos grupės, kur R_{111} yra 2-
 amino-4-tiazolilas.

(h) [[[3-Pakeistos-2-okso-1-imidazolindinil] karbonil] - amino] acetilo grupės, kurių formulė



kurioje R_{111} yra kaip nurodyta aukščiau, ir R_{150} yra vandenilis, alkilsulfonilas, arilmetilen-aminas (t.y., $-N=CHR_{111}$, kur R_{111} , kaip nurodyta aukščiau),



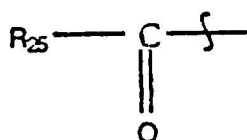
CR_{160} (kurioje R_{160} yra vandenilis, alkilas arba halogenu pakeistas alkilas), aromatinė grupė (kaip nustatyta R_{111} aukščiau), alkilas arba pakeistas alkilas (kur alkilo grupė yra pakeista viena ar daugiau halogeno, ciano, nitro, amino arba merkpto grupėmis).

Tinkamos [[[3-pakeistas-2-okso-1-imidazolindil] -karbonil] amino] acetilo grupės, kurių formulė nurodyta aukščiau, yra tos, kuriose R_{111} yra fenilas arba 2-tienilas. Taip pat tinkamos tos grupės, kuriose R_{150} yra vandenilis, metilsulfonilas, fenilmetilenaminas arba 2-furil-metilenaminas.

Terminas "arilas" reiškia radikala, gautą iš aromatinio angliavandenilio atėmus vieną vandenilio atomą, ir gali būti pakeistas arba nepakeistas. Aromatiniai angliavandeniliai gali būti mono- arba daugiabranduoliniai. Monobranduolio tipo arilo pavyzdžiai gali būti fenilas, tolilas, ksililas, meztilas, kumenilas ir pan.

Daugiabranduolio tipo arilo pavyzdžiai yra naftilas, antrilas, fenantrilas ir pan. Arilo grupė gali turėti vieną ar daugiau pakaitų, parinktų iš, pvz., halogeno, hidroksilo, ciano, karboksi, nitro, amino, žemesniojo alkilo, žemesniojo alkoksilo, tokio kaip 2,4-difluorfenilas, 4-karboksifenilas, 4-nitrofenilas, 4-aminofenilas, 4-metoksifenilas.

Aprašyme naudojamas terminas "žemesnysis alkanoilas" arba "alkanoilas" yra skirtas tai daliai formulės



kurioje R_{25} yra H arba C_1-C_6 žemesnioji alkaninės rūgšties liekana, t.y. acetilas, formilas, propionilas, butirilas ir pan.

Terminas "pakeistas fenilas" reiškia fenilą vieną arba 2 kartus pakeistą halogenu, žemesniuoju alkilu, amino, nitro arba trifluormetilu.

Terminas "pakeistas alkilas" reiškia "žemesnysis alkilas" arba "alkilo" dalis pakeista, pvz., halogenu, amino, ciano, karboksilu ir t.t.; taip kaip karboksimetile, 2-fluoracetile, 2,2,2-trifluoretile.

Terminas "arilalkilas" reiškia alkilo grupę, kurioje yra arilo grupė. Tai yra angliavandenilio grupė, kurioje yra tiek aromatinės, tiek alifatinės struktūros, tai yra, angliavandenilio grupė, kurioje žemesniojo alkilo vandenilio atomas yra pakeistas monocikline arilo grupe, pvz., fenilo, tolilo ir t.t.

Šiame išradime naudojamos farmacijai priimtinos druskos yra druskos, kurios gautos iš metalų, amonio druska,

ketvirtinės amonio druskos, gautos iš organinių bazių, ir amino rūgščių druskos. Tinkami metalo druskų pavyzdžiai yra tokie, kurie gauti iš šarminių metalų, pvz., ličio (Li^+), natrio (Na^+) ir kalio (K^+), ir iš šarminių žemės metalų, pvz., kalcio (Ca^{++}) ir magnio (Mg^{++}), nors kitų metalų, tokių kaip geležies (Fe^{++} arba Fe^{+++}), aliuminio (Al^{+++}) ir cinko (Zn^{++}) katijoninės formos taip pat yra šio išradimo objektas. Ketvirtinės amonio druskos, gautos iš organinių bazių, yra pavyzdžiui, tetrametilamonis ($\text{N}^+(\text{CH}_3)_4$), tetraetilamonis ($\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_3)_4$), benziltrimetilamonis ($\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)(\text{CH}_3)_3$), feniltrietilamonis ($\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$) ir pan., ir t.t. Druskos, gautos iš aminų, yra N-etil-piperidino, prokaino, dibenzilamino, N,N'-dibenzil-etilendiamino, alkilaminų arba dialkilaminų druskos, taip pat kaip ir amino rūgščių druskos, tokios kaip, pvz., arginino ar lizino druskos.

Aprašyme naudojamas "heterociklinis žiedas" reiškia neprisotintą arba prisotintą, nepakeistą arba pakeistą 5-, 6-, arba 7-nari heterociklinį žiedą, kuriame yra vienas ar daugiau heteroatomų, parinktų iš grupės, susidedančios iš deguonies, azoto, arba sieros. Heterociklinių žiedų pavyzdžiai, bet neapribojant jais, yra šie: piridilas, pirazinilas, piperidilas, piperidinas, N-oksido-piridilas, pirimidilas, piperazinilas, pirolidinilas, piridazinilas, N-oksidpiridazinilas, pirazolilas, triazinilas, imidazolilas, tiazolilas, 1,2,3-tiadiazolilas, 1,2,4-tiadiazolilas, 1,3,4-tiadiazolilas, 1,2,5-tiadiazolilas, 1,2,3-oksadiazolilas, 1,2,4-oksadiazolilas, 1,3,4-oksadiazolilas, 1,2,5-oksadiazolilas, 1,2,3-triazolilas, 1,2,4-triazolilas, 1H-tetrazolilas, 2H-tetrazolilas; tienilas, furilas, heksametileniminilas, oksepanilas, 1H-azepinilas, tiofenilas, tetrahidrotiofenilas, 3H-1,2,3-oksatiazolilas, 1,2,3-oksadiazolilas, 1,2,5-oksaditiolilas, izoksazolilas, izotiazolilas, 4H-1,2,4-oksadiazinilas,

1,2,5-oksatiazinilas, 1,2,3,5-oksatiadiazinilas, 1,3,4-tiadiazepinilas, 1,2,5,6-oksatriazepinilas, 1,6,3,4-dioksaditiopanilas, oksazolidinilas, tetrahidrotienilas, ir t.t., ir kiti. Heterociklinio žiedo pakaitai yra, pvz., žemesnieji alkilai, tokie kaip metilas, etilas, propilas ir t.t., žemesnieji alkoksilai, tokie kaip metoksilas, etoksilas ir t.t., halogenai, tokie kaip fluoras, chloras, bromas ir t.t., halogenu pakeisti alkilai, tokie kaip trifluormetilas, trichloretilas, ir kt., amino, merkapto, hidroksilo, karbamoilo arba karboksilo grupės. Kitas pakaitas yra okso, toks kaip 2-okso-oksazolidin-3-ilas, 1,1-diokso-tetrahidrotien-3-ilas. Kiti pakeistų heterociklų pavyzdžiai yra 6-metoksi-piridin-3-ilas, 5-metil-izoksazol-3-ilas, 1-metil-4-piridinas.

Terminas "cikloalkilas" reiškia 3-7 narių prisotintą karbociklą, t.y. ciklopropilą, ciklobutilą, cikloheksilą ir t.t.

Aprašyme naudojamas "alkenilas" arba "žemesnysis alkenilas" reiškia nepakeistą arba pakeistą angliavandenilio grandinės radikalą, turintį 2-8 anglies atomus, tinkamiausiai 2-4 anglies atomus, ir turintį vieną ar daugiau olefino dvigubą jungtį, t.y. alilą, vinilą ir t.t.

Terminas "karbociklinis žiedas (arba žiedo dalis)" reiškia nepakeistą arba pakeistą, prisotintą, neprisotintą arba aromatinį angliavandenilio žiedo radikalą. Karbocikliniai žiedai yra monocikliniai arba kondensuoti, tiltelio arba spiropoliciklinio žiedo sistemos pavidalu. Monocikliniai žiedai turi 3-9 atomus, tinkamiausiai 3-6 atomus. Policikliniai žiedai turi 7-17 atomų, tinkamiausiai 7-13 atomų.

Aprašyme naudojamas "cikloalkenilas" reiškia karbo-ciklinį žiedo radikalą, turintį vieną ar daugiau olefino dvigubų jungčių.

- 5 Aprašyme naudojamas "arilalkiloksilas" yra deguonies radikalas, turintis arilalkilo pakaitą.

Aprašyme naudojamas "žemesnysis alkinilas" yra nepa-keistas arba pakeistas angliavandenilio grandinės
10 radikalas, turintis 2-8 anglies atomus, tinkamiau, 2-4 anglies atomus, ir turintis vieną arba daugiau nepprisotintų trigubų jungčių.

Aprašyme naudojamas "ariloksilas" yra deguonies
15 radikalas, turintis arilo pakaitą (t.y., -O-arilas).

Aprašyme naudojamas "aciloksilas" yra deguonies radikalas, turintis acilo pakaitą (t.y. -O-acilas); pavyzdžiui, -O-C(=O)-alkilas.

20

Terminas "amino apsauginės grupės" reiškia apsauginės grupės, paprastai naudojamos pakeisti amino grupių rūgštų protoną. Tokių grupių pavyzdžiai aprašyti Green, T., Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 7, (John Wiley and Sons, Inc. 1981), pp. 218-287, kurie įtraukti jas paminint. Šie pavyzdžiai yra (žr. indeksą literatūros nuorodoje) karbamatai metilo, ciklopropilmetilo, 1-metil-1-ciklopropilmetilo, diizopropilmetilo, 9-fluorenilmetilo, 9-(2-sulfo)fluor-
25 enilmetilo, 2-furanilmetilo, 2,2,2-trichloretilo, 2-halogenetilo, 2-jodetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-metiltioetilo, 2-metilsulfonietilo, 2-(p-toluol-sulfonil)etilo, 2-fosfonioetilo, 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetil-karboksamido)-propilo, 1,1-difenil-3-(N,N-dimetilamino)propilo, 1-metil-1-(1-adamantil)etilo, 1-
30 metil-1-fenil-etilo, 1-metil-1-(3,5-dimetoksifenil)etilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, 1-metil-1-(p-

fenilazofenil)etilo, 1,1-dimetil-2-halogenetilo, 1,1-dimetil-2-halogenetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-trichloretilo, 1,1-dimetil-2-cianetilo, izobutilo, t-butilo, tamilo, ciklobutilo, 1-metilciklobutilo, ciklopentilo, cikloheksilo, 1-metilcikloheksilo, 1-adamantilo, izobornilo, vinilo, alilo, cinamilo, fenilo, 2,4,6-trit-butilfenilo, m-nitrofenilo, S-fenilo, 8-kvinolilo, N-hidroksipiperidinilo, 4-(1,4-dimetil-piperidinilo, 4,5-difenil-3-oksazolin-2-ono, benzilo, 2,4,6-trimetilbenzilo, p-metoksibenzilo, 3,5-dimetoksibenzilo, p-decikloksibenzilo, p-nitro-benzilo, o-nitrobenzilo, 3,4-dimetoksi-6-nitrobenzilo, p-brombenzilo, chlorbenzilo, 2,4-dichlorbenzilo, p-cianobenzilo, o-(N,N-dimetil-karboksamido)benzilo, m-chlor-p-aciloksibenzilo, p-(dihidroksiboril)-benzilo, p-(fenilazo)benzilo, p-(p'-metoksifenilazo)benzilo, 5-benzisoksazolilmetilo, 9-antrilmetilo, difenilmetilo, ~~1,1~~ fenil(o-nitrofenil)metilo, di(2-piridil)metilo, ~~1,1~~ metil-1-(4-piridil)-etilo, izonikotinilo, S-benzilo, N'-piperidinil-karbonilo, N'-p-toluolsulfonilaminokarbonilo, N'-fenilaminotiokarbonilo; amidai N-formilo, N-acetilo, N-chloracetilo, N-dichloracetilo, N-trichloracetilo, N-trifluoracetilo, N-o-nitro-fenilacetilo, N-o-nitrofenoksiacetilo, N-acetoacetilo, N-acetilpiridino, N-(N'-ditiobenziloksikarbonilamino)acetilo, N-3-fenilpropionilo, N-3-(p-hidroksifenil)propionilo, N-3-(o-nitrofenil)propionilo, N-2-metil-2-(o-nitrofenoksi)propionilo, N-2-metil-2-(o-fenilazofenoksi)-propionilo, N-4-chlorobutirilo, N-izobutirilo, N-o-nitrocinamoilo, N-pikolinoilo, N-(N'-acetilmetionilo), N-(N'-benzoilfenilalkanilo), N-benzoilo, N-p-fenilbenzoilo, N-p-metoksibenzoilo, N-o-nitrobenzoilo, N-o-(benzoiloksi-metil)benzoilo, N-p-P-benzoilo; Cikliniai amidai N-ftaloilo, N-2,3-difenilmaleoilo, N-ditiasukcinoilo; N-alilas, N-aliloksikarbonilas, N-fenacilas, N-3-acetoksipropilas, N-(4-nitro-1-ciklo-heksil-2-okso-3-pirolin-3-ilas), ketvirtinės amonio druskos, N-

metoksimetilas, N-2-chloretoksimetilas, N-benziloksi-
 metilas, N-pivaloiloksimetilas, N-[1-alkoksikarbo-
 nilamino)-2,2,2-trifluor]etilas, N-[1-trifluormetil-1-
 (p-chlorfenoksimetoksi)-2,2,2-trifluor]etilas, N-2-
 5 tetrahidro-piranilas, N-2,4-dinitrofenilas, N-benzilas,
 N-3,4-dimetoksibenzilas, N-o-nitrobenzilas, N-di(p-
 metoksifenil)metilas, N-trifenilmetilas, N-(p-metoksi-
 fenil)difenilmetilas, N-difenil-4-piridilmetilas, M-2-
 pikolilo N'-oksidas, N-5-dibenzosuberilas, N-(N',N'-
 10 dimetilamino-metilenas), N,N'-izopropilidenas, N-
 benzilidenas, N-p-metoksi-benzilidenas, N-p-nitrobenzi-
 lidenas, N-salicilidenas, N-5-chlorsalicilidenas, N-
 difenilmetilenas, N-(5-chlor-2-hidroksifenil)-fenil-
 metilenas, N-(acilvinilas), N-(5,5-dimetil)-3-okso-1-
 15 cikloheksinilas), N-boranas, N-[fenil(pentakarbonil-
 chromo arba -volframo)] karbonilas, N-vario arba N-cinko
 chelatas, N-nitro, N-nitrozo, N-oksido, N-difenil-
 fosfinilas, N-dimetiltiofosfinilas, N-difeniltiofos-
 finilas, N-dietilo fosforilas, N-dibenzilo fosforilas,
 20 N-difenilo fosforilas, N-trimetilsililas, N-benzol-
 sulfenilas, N-o-nitrobenzol-sulfenilas, N-2,4-dinitro-
 benzolsulfenilas, N-2-nitro-4-metoksibenzolsulfenilas,
 N-trifenilmetilsulfenilas, N-benzolsulfonilas, N-p-
 metoksibenzol-sulfonilas, N-2,4,6-trifenilmetilbenzol-
 25 sulfonilas, N-toluolsulfonilas, N-benzilsulfonilas, N-
 p-metilbenzilsulfonilas, N-trifluormetilsulfonilas, N-
 N-fenacilsulfonilas. Tinkamesnis yra BOC[t-butoksikar-
 bonilas; kitas pavadinimas: (1,1-dimetiletoksi)-kar-
 bonilas], benziloksikarbonilas ir aliloksikarbonilas.

30

Terminas "karboksilinės rūgšties apsauginė grupė"
 reiškia apsauginę grupę, kurios paprastai naudojamos
 pakeisti karboksilinės rūgšties rūgštų protoną. Tokių
 grupių pavyzdžiai aprašyti Green, T., Protective Groups
 35 in Organic Synthesis, Chapter 5 (John Wiley and Sons,
 Inc. 1981), pp. 152-192, kurie įtraukti jas paminint.
 Šie pavyzdžiai yra (žr. indeksą literatūros nuorodoje):

- metoksimetilas, metiltiometas, tetrahidropiranilas, tetrahidrofuranilas, metoksietoksimetilas, benziloksimetilas, fenacilas, p-bromofenacilas, α -metilfenacilas, p-metoksifenacilas, diacilmetilas, N-ftalimidometilas,
- 5 etilas, 2,2,2-trichloretilas, 2-halogenetilas, ω -chloralkilas, 2-(trimetilsilil)etilas, 2-metiltioetilas, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilas, 2-(p-toluolsulfonil)etilas, 1-metil-1-feniletilas, t-butilas, ciklopentilas, cikloheksilas, alilas, cinamilas, fenilas, p-metiltiofenilas, benzilas, trifenilmetilas, difenilmetilas,
- 10 bis(o-nitrofenil)metilas, 9-antrilmetilas, 2-(9,10-diokso)antrilmetilas, 5-dibenzosuberilas, 2,4,6-trimetilbenzilas, p-brombenzilas, o-nitrobenzilas, p-nitrobenzilas, p-metoksibenzilas, piperonilas, 4-pikolilas, trimetilsililas, trietilsililas, t-butildimetilsililas, i-propil-dimetilsililas, fenildimetilsililas, S-t-butilas, S-fenilas, S-2-piridilas, N-hidroksipiperidinilas, N-hidroksisukcinimidoilas, N-hidroksiftalimidoilas, N-hidroksibenzolotriazolilas, O-
- 20 acilo oksimai, 2,4-dinitrofenilsulfenilas, 2-alkil-1,3-oksazolinai, 4-alkil-5-okso-1,3-oksazolidinai, 5-alkil-4-okso-1,3-dioksolanai, trietilstanilas, tri-n-butyl-stanilas; N,N-dimetilamino amidai arba hidrazidai, pirolidinilas, piperidinilas, o-nitrofenilas, 7-nitro-indolilas, 8-nitrotetra-hidrokvinoilas, p-benzolosulfonamidas, hidrazidai, N-fenilhidrazidas, N,N'-diizopropilhidrazidas. Tinkamesni yra benzhidrilas, t-butilas, p-nitrobenzilas, p-metoksibenzilas ir alilas.
- 30 I formulės lengvai hidrolizuojami esteriai turi būti suprantami kaip I formulės junginių karboksi grupė (grupės), kuri (kurios) (pvz., 2-karboksi grupė) yra lengvai hidrolizuojamų esterių grupės pavidalu. Tokių esterių pavyzdžiai yra žemesnieji alkanoiloksi-alkilo esteriai (t.y., acetoksimetilo, pivaloiloksimetilo, 1-acetoksietilo ir 1-pivaloiloksi-etilo esteriai),
- 35 žemesnieji alkoksikarboniloksialkilo esteriai (t.y.,

metoksikarbonil-oksimetilo, 1-etoksi-karboniloksietilo ir 1-izopropoksikarboniloksietilo esteriai), laktonilo esteriai (t.y., ftalidilo ir tioftalidilo esteriai) žemesnieji alkoksimetilo esteriai (t.y., metoksimetilo esteris) ir žemesnysis alkanoil-aminometilo esteriai (t.y. acetamidometilo esteris).

Kiti esteriai (pvz., benzilo ir cianometilo esteriai) taip pat gali būti naudojami. Kitų tokių esterių pavyzdžiai yra: (2,2-dimetil-1-oksopropoksi) metilo esteris; 2-[(2-metilpropoksi)karbonil]-2-pentenilo esteris; 1-[(1-metiletoksi)-karbonil]oksietilo esteris; 1-(acetiloksi)etilo esteris; 5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metilo esteris; 1-[(cikloheksiloksi)karbonil]oksietilo esteris; ir 3,3-dimetil-2-oksobutilo esteris. Specialistams aišku, kad šio išradimo junginių lengvai hidrolizuojami esteriai gali būti formuojami prie junginio laisvos karboksi grupės, pvz., prie karboksi grupės 1 pozicijoje ir prie karboksi grupės - COOR⁹.

I formulės junginių druskų pavyzdžiai yra aukščiau išvardintos kaip "farmacijai priimtinos druskos".

I formulės junginiai, taip pat jų druskos ir lengvai hidrolizuojami esteriai gali būti hidratuojami. Hidratacija gali vykti gaminimo proceso metu arba vykti palaipsniui dėl pradinio bevandenio produkto higroskopinių savybių.

Šio išradimo junginiai naudingi kaip antibiotikai, pasižymintys potencialiu ir plačiu antibakteriniu aktyvumu. Jie taip pat pasižymi geromis absorbcinėmis savybėmis, taikant per burną.

Pagal šį išradimą gauti produktai gali būti panaudojami kaip medikamentai, pvz., farmacinių preparatų pavidalu,

panaudojant juos enteraliniu būdu (per burną). Pagal šią išradimą gauti produktai gali būti panaudojami, pavyzdžiui, peroraliai (per burną), kai produktas yra tablečių, tablečių su apvalkalu, dražė, kietų ir
5 minkštų želatininių kapsulių, tirpalų, emulsijų ar suspensijų pavidalu arba per tiesiąją žarną, kai produktas yra žvakučių pavidalu.

10 Farmacinės kompozicijos, kuriose yra šie junginiai, gali būti ruošiamos įprastiniais, žinomais specialistams būdais, dozuojuant ingredientus kartu su tinkamais, netoksiškais, inertiškais, terapiškai tinkamais kietais ar skystais nešikliais ir, jeigu reikia, įprastiniais farmaciniais adjuvantais.

15 Manoma, kad junginiai turi būti įvedami į kompozicijas tokiu būdu, kad jas naudoti būtų galima oraliniu arba parenteraliniu būdu. Šio išradimo kompozicijose kaip ingredientai gali būti naudojami įvairūs adjuvantai,
20 kurie paprastai naudojami gaminant farmacinius preparatus. Tokiu būdu, formuojant esamas kompozicijas į oraliniu būdu tinkamas naudoti formas, galima naudoti, kaip įprastus ingredientus, užpildus, tokius kaip aliuminio hidroksido-kalcio karbonato bendras
25 nuosėdas, dikalcio fosfatą ar laktozę, dezintegruojančius agentus, tokius kaip kukurūzų krakmolas; tepimo agentus, tokius kaip talkas, kalcio stearatas ir pan. Tačiau turėtų būti pilnai suprantama, kad čia nurodyti, paprastai, naudojamų ingredientų pavyzdžiai, bet
30 išradimas neapsiriboja jų panaudojimu. Kiti gerai žinomi adjuvantai, gali būti panaudojami taip pat.

Tinkami nešikliai yra ne tik neorganinės, bet taip pat ir organinės medžiagos. Taigi, tabletėms, tabletėms su
35 apvalkalu, dražė ir kietoms želatininėms kapsulėms gali būti panaudojami, pavyzdžiui, laktozė, kukurūzų krakmolas arba jų dariniai, talkas, stearino rūgštis

arba jos druskos. Tinkami nešikliai minkštoms želatininėms kapsulėms yra, pavyzdžiui, augaliniai aliejai, vašakai, riebalai ir pusiau kieti arba skysti polioliai (priklausomai nuo aktyvios substancijos prigimtės, nereikalingi nešikliai, kai naudojamos minkštos želatininės kapsulės). Preparatams, kurie naudojami tirpalo arba sirupų pavidalu, tinkami nešikliai yra, pvz., vanduo polioliai, sacharozė, invertinis cukrus ir gliukozė.

10

Kai naudojamos žvakutės, tinkami nešikliai yra, pavyzdžiui, naturalūs arba sukietinti aliejai, vašakai, riebalai ir pusiau skysti arba skysti polioliai.

15

Farmaciniiais adjuvantais gali būti įprasti konservantai, tirpikliai, stabilizatoriai, drėkinantys agentai, emulgatoriai, saldinančios, dažančios, aromatizuojančios medžiagos, druskos, reguliuojančios osmotinį slėgimą, buferiai, apvalkalus sudarantys agentai ir antioksidantai.

20

I formulės junginiai ir jų druskos, arba hidratai yra ypač tinkami naudoti parenteraliniu būdu ir todėl šiam tikslui preparatas ruošiamas liofilinimo būdu arba gaunant sausus miltelius, kurie tirpinami įprastais agentais, tokiais kaip vanduo arba izotoninis bendros druskos tirpalas.

25

Priklausomai nuo farmakologiškai aktyvaus junginio prigimtės, farmaciniame preparate gali būti junginys, kuris apsaugo ir gydo nuo infekcinių susirgimų žinduolius, žmones ir ne žmones, kurio įprastinė dienos dozė apie 10-4000 mg, geriau naudojama 50-3000 mg. Specialistams žinoma, kad dienos dozė priklauso nuo amžiaus, žinduolių būklės ir ligos, nuo kurios norima apsaugoti arba išgydyti, pobūdžio. Dienos dozė gali būti vienkartinė arba padalinta į keletą dozių. Manoma,

30

35

kad vidutinė vienkartinė dozė yra apie 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg ir 2000 mg.

Buvo išnagrinėti šio išradimo charakteringi junginiai.

5

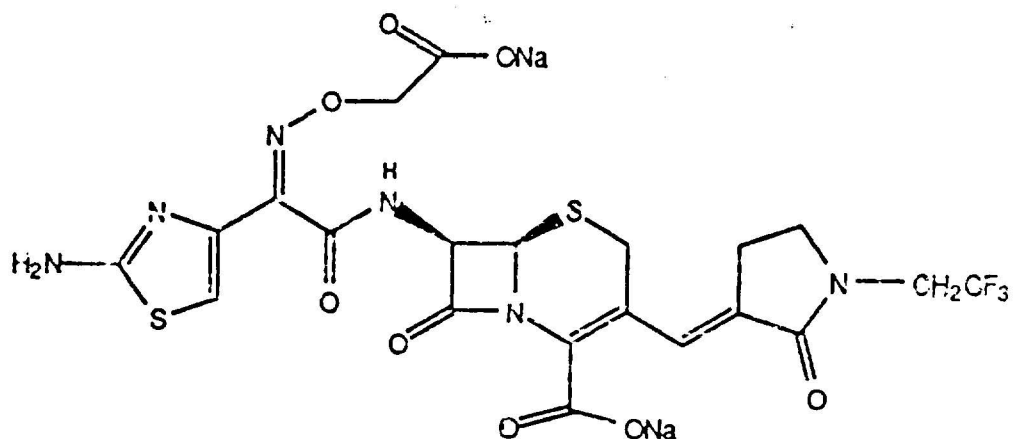
In vitro aktyvumas buvo nustatomas pagal slopinimo minimalią koncentraciją mikroorganizmų spektre, panaudojant agarą skiedimo metodu Mueller Hinton agare.

10

Buvo ištirti šie junginiai.

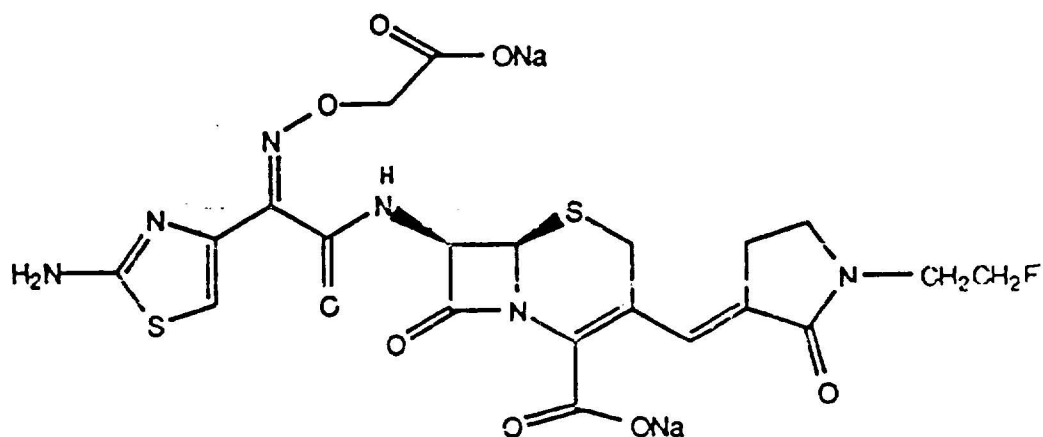
A: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[(karboksi-metoksi)imino] -acetil] amino] -3-[[1-(2,2,2-trifluoretil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties dinatrio druska;

15

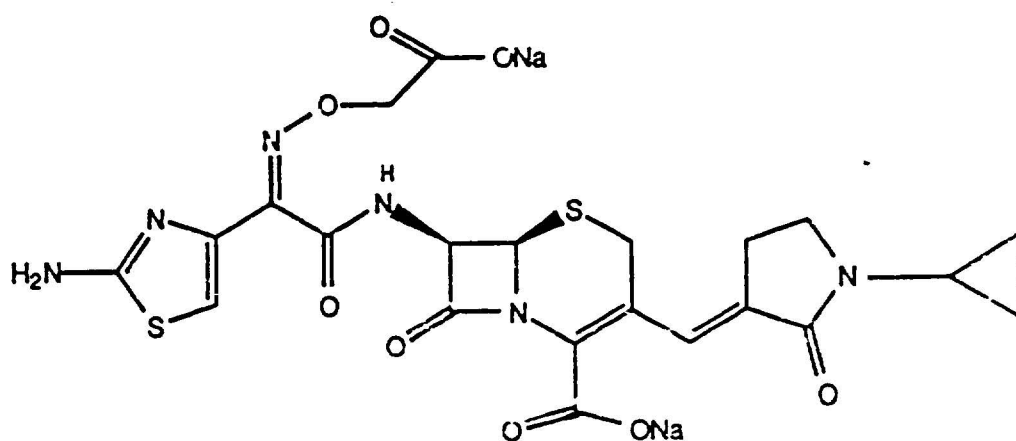


20

B: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[(karboksi-metoksi)imino] -acetil] amino] -3-[[1-(2-fluoretil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties dinatrio druska;

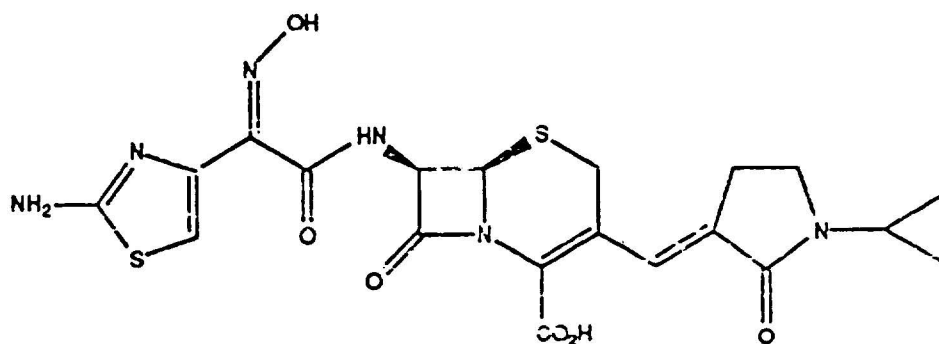


5 C: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[(karboksi-metoksi) imino] -acetil] amino] -3-[[1-ciklopropil-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties dinatrio druska;



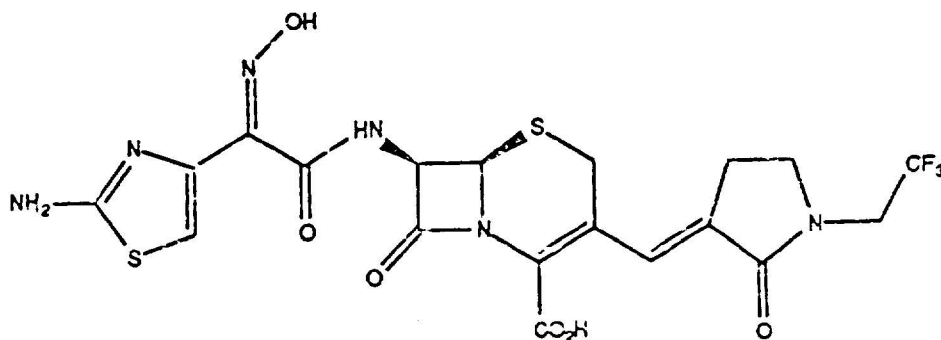
10 D: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidroksiimino) acetil] amino] -3-[[1-ciklopropil-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo-[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;

31

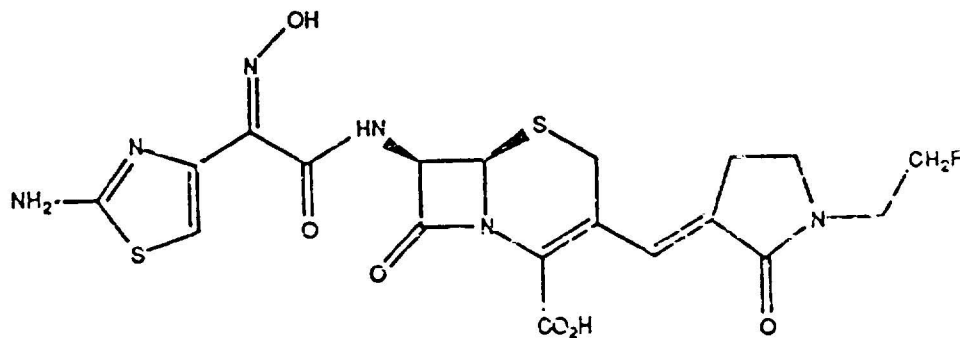


5 E: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino)acetil] amino] -3-[[1-(2,2,2-
trifluoetil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-
tia-1-azabicyklo-[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė
rūgštis;

10

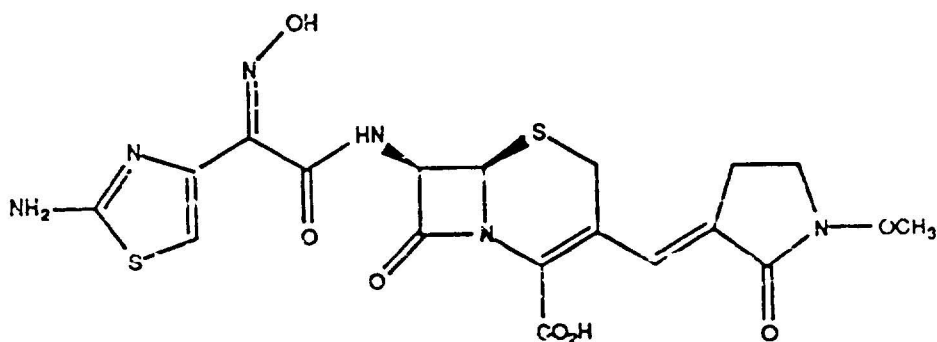


15 F: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino)acetil] amino] -3-[[1-(2-fluoretil)-2-
okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-
azabicyklo-[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;



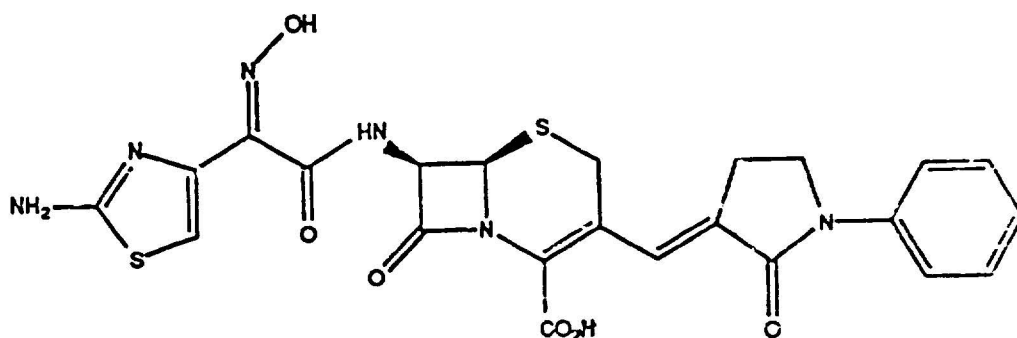
G: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino) acetil] amino] -3-[[1-metoksi-2-okso-3-
pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo-
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;

5



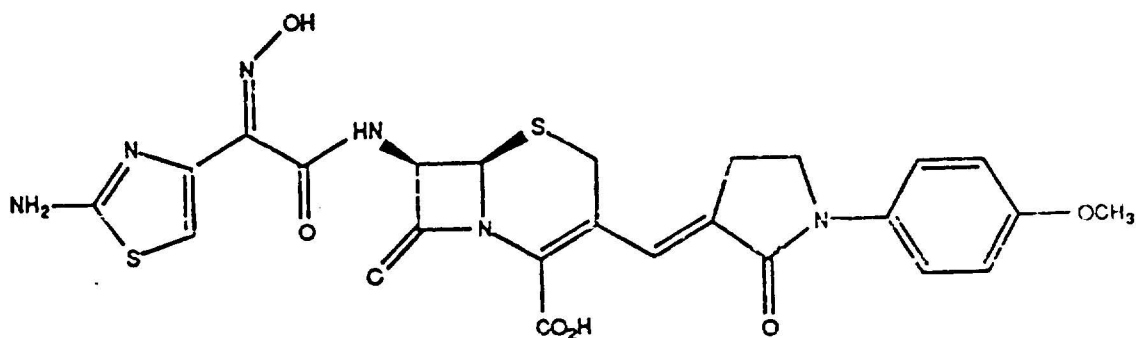
H: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino) acetil] amino] -3-[[1-fenil-2-okso-3-
pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo-
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;

10

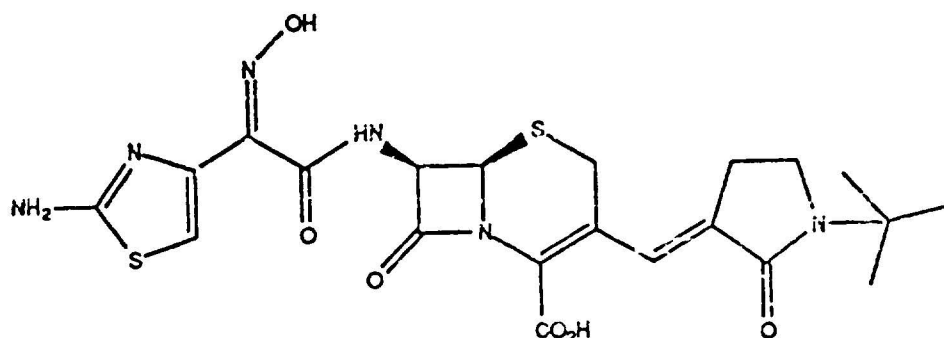


I: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino) acetil] amino] -3-[[1-(4-metoksifenil)-2-
okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-
azabicyklo-[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;

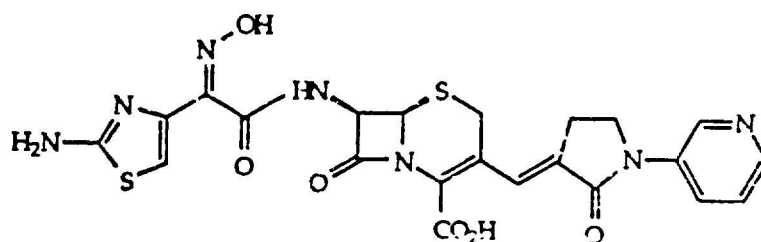
15



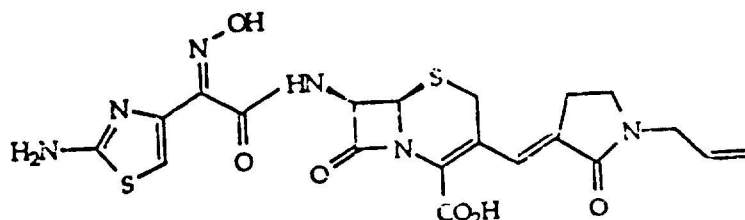
J: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino) acetil] -amino] -3-[[1-(1,1-
dimetiletil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-
tia-1-azabicyklo-[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė
5 rūgštis;



K: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino) acetil] amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-(3-
piridinil)-3-pirolidiniliden] metil] -5-tia-1-azabicyklo-
10 [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;

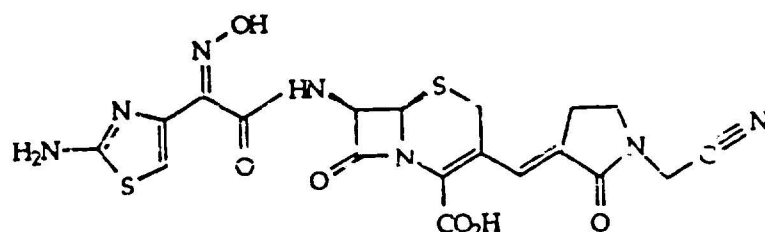


L: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -3-[[1-ailil-2-okso-3-pirolidi-
niliden] metil] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidroksi-
imino) acetil] amino] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo-
15 [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;

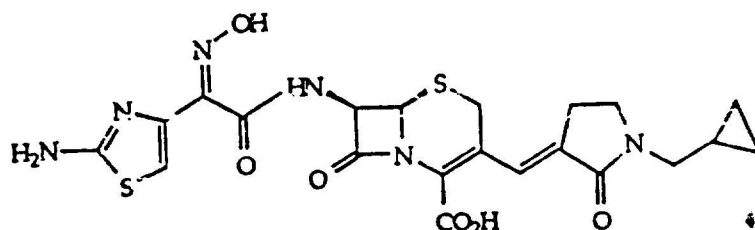


M: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino) acetil] amino] -3-[[1-cianometil-2-okso-3-

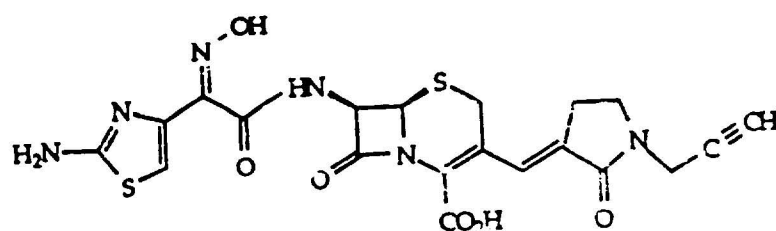
pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo-
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;



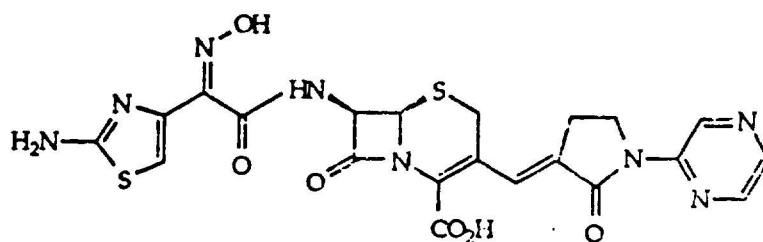
5 N: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino)acetil] amino] -3-[[1-ciklopropilmetil-2-
okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-
azabicyklo-[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;



10 O: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino)acetil] amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-(2-
propinil)-3-pirolidiniliden] metil] -5-tia-1-azabicyklo-
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;



15 P: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino)acetil] amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-(2-
pirazinil)-3-pirolidiniliden] metil] -5-tia-1-azabicyklo-
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis;



Rezultatai pateikiami žemiau:

Minimalios slopinimo koncentracijos reikšmės (mg/l)

	A	B	C
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.0625	0.0313	0.0313
<i>E. coli</i> TEM-1	0.0625	0.0313	0.0313
<i>Staph. aureus</i> Smith	8	8	8
<i>Staph. aureus</i> ATCC 29213	16	16	16
<i>Prot. vulgaris</i> ATCC 6380	≤0.0156	≤0.0156	≤0.0156
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	8	4	4
<i>Ps. aeruginosa</i> 5712	8	4	4
<i>Str. pneumoniae</i> 6301	0.0625	0.0313	0.0625
<i>Str. pyogenes</i> 4	0.125	0.125	0.125

Antibakterinis spektras (MSK, µg/ml)

	D	E	F	G	H	I	J	Cefdi nir ⁴	Ceftri axone ⁵
<i>S. aureus</i> 6538	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.5	4
<i>S. aureus</i> 734 MRSA	16	8	8	16	8	8	16	>32	>32
<i>S. pyogenes</i> B15	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>S. pneumoniae</i> Q19	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	0.25	≤0.06
<i>S. agalactiae</i> QK44	0.25	0.25	0.12	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	≤0.06
<i>S. viridans</i> group 016	1	1	0.5	0.5	1	0.5	1	2	0.25
<i>E. faecalis</i> 6	1	1	1	1	0.25	0.25	2	8	>32
<i>L. monocytogenes</i> BK23		4	2	2		2		16	>16
<i>H. influenzae</i> 1	0.25	0.25	0.12	0.12	0.5	0.25	0.25	0.5	<0.06
<i>M. catarrhalis</i> RA21	8	16	8	16	>16	>16	16	1	1
<i>N. meningitidis</i> 69480	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.01
<i>E. coli</i> 25922	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	0.25	0.12	0.5	0.25	≤0.06
<i>K. pneumoniae</i> 418	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	0.12	0.12	1	0.12	≤0.06

Antibakterinis spektras (MSK, µg/ml)

(tęsinys)

	D	E	F	G	H	I	J	Cefdi nir ⁴	Ceftri axone ⁵
<i>E. cloacae</i> 908SSI	0.12	0.25	0.12	0.25	0.5	0.5	2	32	0.25
<i>E. cloacae</i> 908R	8	16	16	32	16	32	8	>32	>32
<i>C. freundii</i> 902	≤0.06	0.12	0.12	≤0.06	0.5	0.25	0.5	16	0.25
<i>C. freundii</i> 43	2	4	4	4	4	8	4	>32	32
<i>P. mirabilis</i> 2117	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	0.12	0.12	≤0.06
<i>P. vulgaris</i> 1028	1	1	2	2	2	2	0.5	1	0.12
<i>M. morganii</i> 6H-137	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	8	≤0.06
<i>S. marcescens</i> 69438	0.5	1	0.5	1	1	1	1	16	0.25
<i>P. aeruginosa</i> 27853	8	16	32	32	32	>32	>32	>32	16
<i>X. maltophilia</i> 1AC739	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
<i>Acinetobacter</i> sp. 51-156	16	16	16	8	32	32	>32	>32	32
<i>B. fragilis</i> ATCC25285		8						32	16
<i>P. asaccharolyticus</i> 29743		≤0.12						≤0.12	0.25
<i>C. difficile</i> ZH1		8						32	>32

⁴Cefdinir: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)(hidroksiimino) acetil] amino] -3-etenil-8-okso-5-tia-1-azabicyklo-[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis.

⁵Ceftriaxone: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)(metoksiimino) acetil] amino] -8-okso-3-[[(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-diokso-1,2,4-triazin-3-il)tio] metil] -5-tia-1-azabicyklo-[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis.

Antibakterinis spektras (MSK, µg/ml)

(tęsinys)

	K	L	M	N	O	P	Cefdi nir ⁴	Ceftri axone ³
<i>S. aureus</i> 6538	1	1	1	0.5	1	0.5	0.5	4
<i>S. aureus</i> 734 MRSA	8	16	4	8	4	8	>32	>32
<i>S. pyogenes</i> B15	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>S. pneumoniae</i> Q19	0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	0.25	≤0.06
<i>S. agalactiae</i> QK44	0.5	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	≤0.06
<i>S. viridans</i> group 016	1	1	1	1	0.5	1	2	0.25
<i>E. faecalis</i> 6	1	2	1	1	2	0.5	8	>32
<i>L. monocytogenes</i> BK23	8	4	4	4	2	4	16	>16
<i>H. influenzae</i> 1	0.25	0.5	0.5	0.25	0.25	0.5	0.5	<0.06
<i>M. catarrhalis</i> RA21	>16	8	8	8	4	8	1	1
<i>N. meningitidis</i> 69480	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	0.25	0.5	≤0.06	≤0.01
<i>E. coli</i> 25922	≤0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	≤0.06
<i>K. pneumoniae</i> 418	≤0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.25	0.12	≤0.06

	K	L	M	N	O	P	Cefdi nir ⁴	Ceftri axone ³
<i>E. cloacae</i> 908SSi	≤0.12	0.25	1	1	1	0.25	32	0.25
<i>E. cloacae</i> 908R	4	16	16	8	16	8	>32	>32
<i>C. freundii</i> 902	≤0.12	≤0.06	0.25	0.12	0.12	0.12	16	0.25
<i>C. freundii</i> 43	2	4	8	4	4	2	>32	32
<i>P. mirabilis</i> 2117	≤0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	0.12	≤0.06
<i>P. vulgaris</i> 1028	4	2	8	0.25	8	4	1	0.12
<i>M. morganii</i> 6H-137	≤0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	8	≤0.06
<i>S. marcescens</i> 69438	0.5	1	4	0.5	1	4	16	0.25
<i>P. aeruginosa</i> 27853	16	16	8	16	8	8	>32	16
<i>X. maltophilia</i> 1AC739	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
<i>Actinetobacter</i> sp. 51-156	32	16	8	16	16	32	>32	32
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285	4						32	16
<i>P. asaccharolyticus</i> 29743	≤0.25						≤0.12	0.25
<i>C. difficile</i> ZH 1	16						32	>32

⁴Cefdinir: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)(hidroksiimino)] acetil] amino] -3-etenil-8-okso-5-tia-1-azabiciklo-[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis.

⁵Ceftriaxone: [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-([[(2-amino-4-tiazolil)(metoksiimino) acetil] amino] -8-okso-3-[[1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-diokso-1,2,4-triazin-3-il)tio] metil] -5-tia-1-azabiciklo-[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis.

Aktyvumas *in vitro* prieš atrinktas rūšis ($\mu\text{g/ml}$)

	Terpè		D	E	F	G	H	I	J	Cefdi nir	Ceftri a xone
S. aureus MSSA	MHB ⁵	MIC ₅₀	1	1	0.5	1		0.5	1	1	4
		MIC ₉₀	1	1	1	1		0.5	2	2	16
		Ribos	0.5-1	0.5-1	0.5-1	1-2		0.5-1	0.5-2	0.5-4	2-16
S. aureus MRSA	MHA ⁶ +NaCl	MIC ₅₀	16	8	8	16	16	16	32	>32	>32
		MIC ₉₀	16	8	8	16	16	32	32	>32	>32
		Ribos	16-32	8-16	8-16	8-16	16-32	16-32	16-32	32->32	>32
S. pneumo- niae PEN-R	IsoB ⁷	MIC ₅₀	0.25	0.25		0.25		≤0.12	0.25	2	0.5
		MIC ₉₀	0.5	0.5		0.5		≤0.12	0.5	4	1
		Ribos	≤0.12-0.5	≤0.12-0.5		≤0.1-0.5		≤0.12-0.25	≤0.1-8	≤0.1-2	
S. viridans group	IsoB+	MIC ₅₀	0.5	0.5	0.5	0.5		0.25	0.5	4	4
		20%	≤0.12-0.5	0.25-0.5	≤0.12-0.5	≤0.12-0.5		≤0.12-0.5	≤0.1-1	≤0.1-8	1-8
		serum									
S. viridans group	IsoB	MIC ₅₀	2	2		2		0.5	2	8	
		MIC ₉₀	2	2		2		2	4	16	
		Ribos	≤0.12-8	≤0.12-4		≤0.12-8		≤0.12-4	≤0.12-8	≤0.12-128	

	Terpè	D	E	F	G	H	I	J	Cefdi nir	Ceftri- a xone
E. faecalis	IsoB	MIC ₅₀	1	0.5			0.5	2	8	
		MIC ₉₀	2	2			1	2	32	
		Ribos	0.25-2	0.25-2			0.25-1	0.5-4	1-64	
E. faecium	MHA	MIC ₅₀	1	1		1	≤0.5	2	8	>32
		MIC ₉₀	2	2		1	1	4	16	>32
		Ribos	1-2	1-2	0.5-2	≤0.5-16	≤0.5-1	1-8	4-32	32->32
M. catarr- halis	MHA	MIC ₅₀	4	4			2	4	16	>32
		Ribos	1-32	1-16	1-16		≤0.1-16	2-32	8->32	>32
	IsoB	MIC ₅₀	4	4			8	8	0.25	
		MIC ₉₀	16	16			16	16	0.5	
		Ribos	1-32	1-16			1-64	2-32	0.25-0.5	

⁵MHB:;Mueller Hinton terpè

⁶MHA:;Mueller Hinton agaras

⁷IsoB:;Isosensitest terpè

Aktyvumas *in vivo*

Kraujo užkrėtimas buvo indukuotas šveicariškos veislės albinosinėms pelėms (Jbm MoRo [visiškai sveikoms];
 5 svoris 16-20 g, Biomedical Research Laboratories, Fullinsdorf, Switzerland). Pelės per pilvaplėvę buvo užkrėstos per naktį užauginta ir praskiesta tiriamojo organizmo kultūra. Bakterinės užkrečiančios dozės buvo
 10 4-10 kartų didesnės už organizmų skaičių, reikalingų norint užmušti 50% neveiktų gyvūnų per 48 val.

Tiriami junginiai buvo įvedami p.o. arba s.c. 1 ir 3 valandas po užkrėtimo. Gydant infekciją, sukeltą *Pseudomonas aeruginosa* BA, papildoma dozė įvedama, praėjus
 15 5 val. po užkrėtimo. Kiekvienos dozės patikrinimui buvo sudaromos grupės po 5 peles, tiek kontrolinėje, tiek gydomojoje grupėse. Efektyvumo dozė 50% (ED₅₀ miligramai/kilogramui) buvo paskaičiuota, analizuojant
 20 Finney nurodytu būdu (Finney, D.J. 1978, Statistical method in biological assay, 3rd ed. Charles Griffin & Co., Ltd., London), pagal išgyvenimo lygį 4-ą dieną po infekcijos.

Efektyvumas prieš sistemingą infekciją pelėse (ED₅₀, mg/kg)

Organizmas	A	B	C	Cefixime ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> 15	>0,8 po ²	0.5 po	0.78 po	2.0 po
<i>Escherichia coli</i> 25922	<0.1 po	<0.1 po	<0.1 po	0.5 po
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> BA	12 sc ³	3.5 sc	12 sc	-

25

¹Cefixime: [6R-[6α, 7β(Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (karboksimetoksi)-imino] acetil] amino] -3-etenil-8-okso-5-tia-1-azabicyklo-[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis.

30 ²oraliniu būdu

³poodiniu būdu

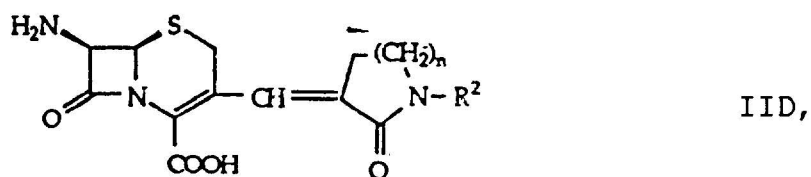
Efektyvumas prieš sistemingą infekciją pelėse (ED₅₀, mg/kg)

	D	E	F	G	H	I	J	Cefdinir	Ceftriaxone
S. aureus Smith	<1 sc	<1 sc	<1 sc	<1 sc	<0.5 sc	<1 sc		<1 sc	<2 sc
E. coli 25922	3 po ≤0.1 sc	3 po 0.07 sc		ca. 3 po <0.1 sc		4.5 po <0.3 sc	>2 po	1.8 po <1 sc	0.9 po ≤0.01 sc

Pagal išradimą I formulės junginiai, taip pat farmacijai priimtinos druskos, hidratai arba lengvai hidrolizuojami esteriai gali būti pagaminami

5

(a) veikiant junginį, kurio formulė

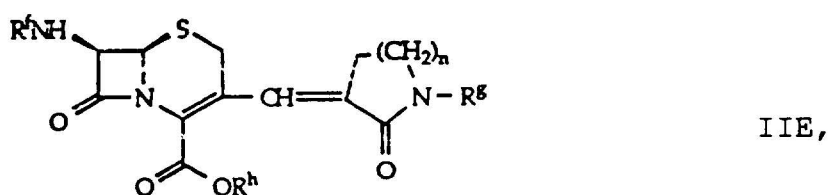


kurioje R^2 ir n yra reikšmės, kaip nurodyta aukščiau,

10 arba esterį, arba jų druską acilininiais agentais, arba

(b) gaminami I formulės junginiai, kurioje R^1 ir/arba R^2 gali turėti laisvą amino, hidroksilo arba karboksilinę grupę(es), atskeliant amino, hidroksilo ir/arba karboksilo apsaugines grupę(es) arba redukuojant nitro grupę iki amino junginyje, kurio formulė

15



kurioje R^h yra vandenilis arba karboksi apsauginė grupė, R^f yra toks kaip R^1 ir R^g yra toks, kaip R^2 , su sąlyga, jei ne mažiau viena šių sąlygų bus išpildytos:

20

(i) R^h yra karboksilinės rūgšties apsauginė grupė,

25

(ii) R^f yra pažymėta R^1 liekana, turinti nitro, apsaugotą amino, apsaugotą hidroksilo ir/arba apsaugotą karboksilinę grupę(es),

5 (iii) R^g yra pažymėta R^2 liekana, turinti nitro, apsaugotą amino, apsaugotą hidroksilo ir/arba apsaugotą karboksilinę grupę(es),

arba jo druskoje, arba

10

(c) gaminant I formulės junginių lengvai hidrolizuojamus esterius, I formulės karboksilinė rūgštis paverčiama atitinkamu esteriu, arba

15 (d) I formulės junginių druskos arba hidratai, arba minėtų druskų hidratai gaminami, verčiant I formulės junginį į druską arba hidratą, arba į minėtų druskų hidratą.

20 IID junginių reakcija su acilinimo agentais pagal (a) punktą gali vykti žinomu būdu. Karboksilo grupė IID junginyje gali būti apsaugota; pavyzdžiui, esterinimo metu, susidarant lengvai suskylantiems esteriams, tokiems kaip sililo esteris (pvz., trimetilsililo esteris) arba benzhidrilo esteris. Karboksilo grupė
25 taip pat gali būti apsaugota viena iš anksčiau minėtų lengvai hidrolizuojamų esterių forma. Taip pat karboksilo grupė gali būti apsaugota susidarant druskai su neorganine arba tretine organine baze, tokia kaip trietilaminas. Amino grupės, esančios aciloksilo
30 agente, gali būti apsaugotos. Įmanomos apsauginės grupės yra, pvz., apsauginės grupės, kurios lengvai skyla rūgštinės hidrolizės (pvz., tret. butoksikarbonilo arba tritilo grupės) metu arba bazinės
35 hidrolizės metu (pvz., trifluoracetilo grupė). Tinkamos apsauginės grupės yra chloracetas, bromacetas ir jodacetilo grupės, ypač chloracetilo grupė. Šios

vėliausiai paminėtos apauginės grupės gali būti atskeliamos, veikiant tiošlapalu. 7-amino grupė IID junginyje gali būti apsaugota, pvz., sililo apaugine grupe, tokia kaip trimetilsililo grupe.

5

Acilinių agentų, naudojamų pagal (a) punktą, pavyzdžiai yra halogenai (t.y., chloridai, bromidai ir fluoridai), azidai, anhidridai, ypač anhidridai maišyti su stipriomis rūgštimis, reaguoti galinčiais esteriais (pvz., N-hidroksisukcinimido esteriai) ir amidais (pvz., imidazolidai).

10

Reaguojant IID formulės junginio 7-aminui su karboksiline rūgštimi arba jos reaktyviu funkciniu dariniu, pvz., laisva karboksiline rūgštis gali reaguoti su aukščiau minėtu IID formulės junginio esteriu, panaudojant karbodiimidą, toki kaip dicikloheksilkarbodiimidą, inertiniame tirpiklyje, tokiam kaip etilo acetatas, acetonitrilas, dioksanas, chloroformas, metileno chloridas, benzolas arba dimetilformamidas ir po to esterio grupė gali būti atskeliama. Oksazolio druskos (pvz., N-etil-5-fenil-izoksazolio-3'-sulfonatas) gali būti panaudotos vietoje karbodiimidų minėtoje reakcijoje.

15

20

25

Pagal kitą variantą IID formulės rūgšties druska (pvz., trialkilamonio druska, tokia kaip trietilamonio druska) veikiama karboksilinės rūgšties reaktyviu funkciniu dariniu, kaip buvo minėta aukščiau, inertiniame tirpiklyje (pvz., viename iš aukščiau minėtų tirpiklių).

30

Pagal kitą variantą karboksilinės rūgšties halogenidas, geriausiai chloridas, veikiamas IID formulės aminu. Reakcija geriau vyksta dalyvaujant rūgštį surišančiam agentui, pvz., šarmui, ypač natrio hidroksidui, arba dalyvaujant šarminių metalų karbonatui, tokiam kaip

35

kalio karbonatas arba dalyvaujant žemesniajam alkil-aminui, tokiam kaip trietilaminui. Kaip tirpiklis, šiuo atveju, naudojamas vanduo, kuris gali būti sumaišytas su inertiniu organiniu tirpikliu, tokiu kaip
5 tetrahidrofuranu arba dioksanu. Reakcija taip pat gali vykti aprotoniniame organiniame tirpiklyje, tokiaime kaip dimetilformamidas, dimetilacetamidas, dimetil-sulfoksidas, arba heksametil-fosforo rūgšties triamidas. Kada naudojamas IID formulės sililintas junginys,
10 reakcija vyksta bevandenėje terpėje.

Geresnės acilinimo sąlygos, kai amino grupės, esančios acilinimo agente, nereikia apsaugoti, tada kai naudojama karboksilinės rūgšties 2-benzotiazolilo tioesteris arba 1-hidroksibenzotriazolio esteris. Pavyzdžiui, 2-
15 benzotiazolilo tioesteris su IID junginiu gali reaguoti inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiaime kaip chloruotas angliavandenilis, pvz., metilo chloride, acetone, etilo acetate arba tokių tirpiklių mišinyje su vandeniu. 1-hidroksibenzotriazolio esteris gali būti
20 panaudojamas, reaguojant karboksilinei rūgščiai su 1-hidroksibenzotriazoliu ir karbodiimidu, ypač N,N'-dicikloheksilkarbodiimidu arba N,N'-diizopropilkarbodiimidu inertiniame organiniame tirpiklyje, labiau
25 tinkamas tirpiklis - metilo chloridas, dimetilformamidas, tetrahidrofuranas, acetonitrilas arba etilo acetatas.

IID formulės junginio 7-amino reakcija su karboksiline rūgštimi arba jos reaktyviu dariniu gali vykti -40°C - $+60^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, pvz., kambario temperatūroje.

Pagal šiame išradime nurodytą (b) punkto eigą grupių, apsaugančių amino, hidroksilo arba karboksilines grupes, esančias IIE formulės junginyje, pašalinimas
35 gali vykti šiuo būdu:

Apsauginių amino grupių pašalinimas

Amino-grupę apsaugančios grupės galimos tokios, kurios naudojamos peptidų chemijoje, tokios kaip alkoksi-
5 karbonilo grupė, pvz., t-butoksikarbonilas ir pan., pakeista alkoksilu karbonilo grupė, pvz., trichlor-etoksikarbonilas ir pan., nebūtinai pakeista aralkil-oksikarbonilo grupė, pvz., p-nitrobenziloksikarbonilas arba benziloksikarbonilas, arilaalkilo grupė, tokia kaip
10 tritilas arba benzhidrilas arba halogen-alkanoilo grupė, tokia kaip chloracetilas, bromacetilas, jodacetilas arba trifluoracetilas.

Tinkamos apsauginės grupės yra t-butoksikarbonilas
15 (t-BOC) ir tritilas.

Aminą apsaugančios grupės gali būti atskeliamos rūgštine hidrolize (pvz., t-butoksikarbonilo arba tritilo grupė), pvz., vandenine skruzdžių rūgštimi,
20 arba šarmine hidrolize (pvz., trifluoracetilo grupė). Chloracetilo, bromacetilo ir jodacetilo grupės yra atskeliamos, veikiant tiošlapalu. Aminą-apsaugančios grupės, kurios gali būti atskeltos rūgštine hidrolize, geriausiai pašalinamos žemesnės alkankarboksilo rūgšties, kuri gali būti halogeninta, pagalba.
25 Paprastai naudojama skruzdžių rūgštis arba trifluoracto rūgštis. Reakcija gali vykti rūgštyje arba kartu dalyvaujant tirpikliui, tokiame kaip halogenintas žemesnysis alkanas, pvz., metileno chloridas.
30 Paprastai, rūgštinė hidrolizė atliekama kambario temperatūroje, nors ji gali būti atliekama truputį aukštesnėje arba truputį žemesnėje temperatūroje (pvz., temperatūros -30°C – $+40^{\circ}\text{C}$ ribose). Apsauginės grupės, kurios atskeliamos šarminėse sąlygose, paprastai,
35 hidrolizuojamos praskiestu vandenyje šarmu, esant 0°C – 30°C temperatūrai. Chloracetilo, bromacetilo ir jodacetilo apsauginės grupės gali būti atskeliamos,

panaudojant tiošlapalą rūgščioje, neutralioje arba šarminėje terpėje 0°C-30°C temperatūroje.

Hidroksilo apsauginių grupių pašalinimas

5

Galimos hidroksi-grupę apsaugančios grupės plačiai žinomos literatūroje, pvz.,

10

- hidroksiimino grupių apsaugai (R^3 =vandeniliui III formulės junginiams), paprastai, naudojamos tritilo, žemesniojo alkanoilo, geriau acetilo, tetrahidropiraniolo apsauginės grupės.

15

- hidroksi-grupės R^2 apsaugai, paprastai, naudojamos benzilo arba p-nitrobenzilo apsauginės grupės.

20

Šios apsauginės grupės gali būti pašalinamos, pvz., tokiu būdu:

25

-tritilo rūgščiame tirpiklyje, tokiame kaip 90% skruzdžių rūgštis 0-50°C temperatūroje arba trietilsilane, ištirpintame trifluoracto rūgštyje, -20°C-+25°C temperatūroje; organimame druskos rūgšties tirpale -50°C-25°C temperatūroje.

30

-acetilo silpna neorganinė baze, tokia kaip natrio bikarbonatas etanolyje/vandenyje 0-50°C temperatūroje;

35

-tetrahidropiraniolo silpnomis organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip p-toluolsulfoninė rūgštis alkoholyje, pvz., etanolyje, esant nuo 0°C iki mišinio virimo taško temperatūros;

-benzilo, p-nitrobenzilo vandeniliu arba vandenilio donoru, tokiu kaip cikloheksenas arba cikloheksandienas ir katalizatoriumi, tokiu kaip Pd/C tirpiklyje, tokiame kaip alkoholiai, dichlormetanas, etilo acetatas, acto rūgštis, DMF ir pan., jų mišinyje 0-50°C temperatūroje.

Apsauginių grupių prie karboksilo funkcinės grupės pašalinimas

Esterio grupei apsaugoti gali būti panaudojama esterio forma, kuri švelniomis sąlygomis gali virsti laisva karboksilo grupe, tokiu esterio apsauginės grupės pavyzdžiu gali būti t-butilas, p-nitrobenzilas, p-metoksibenzilas, benzhidrilas, alilas ir pan.

Apsauginės grupės gali būti pašalinamos šiuo būdu:

benzhidrilo trifluoracto rūgštimi su anizolu, fenolu, krezolu arba trietilsilanu nuo -40°C iki kambario temperatūros; vandeniliu su Pd/C alkoholyje, tokiame kaip etanolis, arba tetrahidrofurane; BF₃ - eteratu acto rūgštyje apie 0-50°C temperatūroje;

t-butilo skruzdžių rūgštimi arba trifluoracto rūgštimi su arba be anizolo, fenolo, krezolo arba trietilsilano ir tirpikliu, tokiu kaip dichlormetanas nuo -10°C iki kambario temperatūros;

p-nitrobenzilo natrio sulfidu acetone/vandenyje nuo 0°C iki kambario temperatūros; arba vandeniliu su Pd/C alkoholyje, tokiame kaip etanolis, arba tetrahidrofurane;

p-metoksibenzilo skruzdžių rūgštimi apie 0-50°C temperatūroje; arba trifluoracto rūgštimi ir anizolu, fenolu arba trietilsilanu nuo -40°C iki kambario temperatūros;

5

alilo paladžiu(O) katalizuojama transalkilinimo reakcija, panaudojant 2-etilkaprono rūgšties natrio arba kalio druska, žr., pavyzdžiui. J. Org. Chem. 1982, 47, 587.

10

Šio išradimo (b) punkto eiga taip pat apima nitro grupės, esančios R^f arba R^g, redukavimas į amino grupę. Redukavimas gali vykti žinomu būdu, pvz., pridodant natrio ditionatą tinkamame tirpiklyje, pvz., tetrahidrofurane arba vandenyje, 0°C-100°C temperatūroje. Redukavimas gali vykti ir kitais būdais, veikiant natrio bisulfidu alkoholių su acetonu arba toluolu mišinyje, nuo kambario temperatūros iki mišinio virimo temperatūros: veikiant geležies drožlėmis ledinėje acto rūgštyje nuo 0°C iki mišinio virimo temperatūros; veikiant natrio borohidridu alkoholiuose nuo -40°C iki kambario temperatūros; veikiant katalizatoriais, tokiais kaip Pd/C ir cikloheksenu, arba cikloheksadienu, arba vandeniliu vandenyje, alkoholiuose, dichlormetane, THF, dioksane, acto rūgštyje, DMF apie 0-50°C temperatūroje.

Gaminant I formulės karboksilinių rūgščių lengvai hidrolizuojamus esterius pagal šio išradimo (c) punkto eiga, I formulės karboksilinė rūgštis reaguoja su atitinkamu halogenidu, geriausiai jodidu, turinčiu norimą esterio grupę. Reakcija gali būti pagreitinama bazių pagalba, tokių kaip šarminių metalų hidroksidas, šarminių metalų karbonatas arba organinis aminas, toks kaip trietilaminas. Esterinimas geriausiai vyksta inertiniame organiniame tirpiklyje, tokiaime kaip dimetilacetamidas, heksametilfosforo rūgšties triami-

30

35

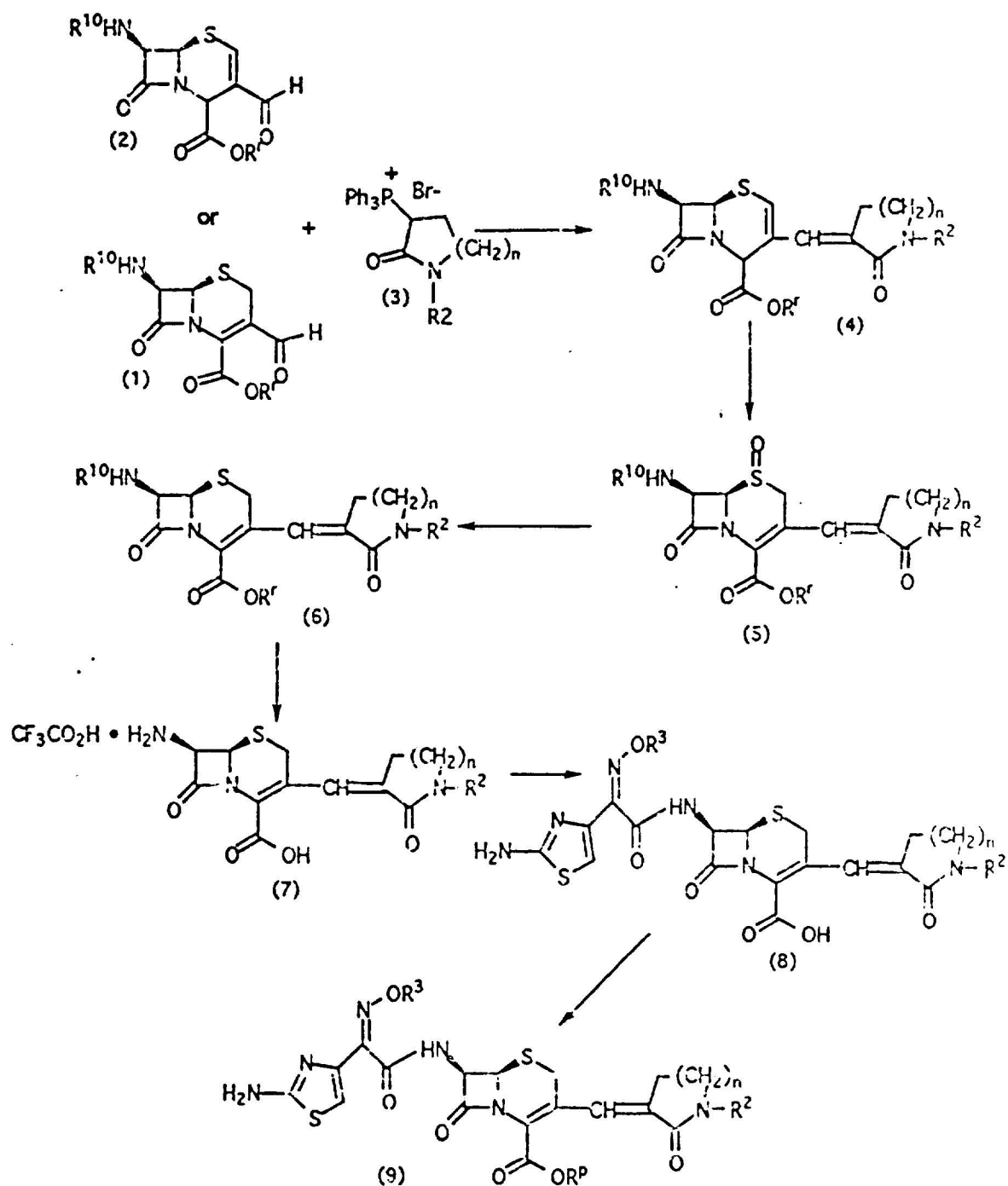
das, dimetilsulfoksidas arba, ypač, dimetilformamidas. Reakcija geriausiai vyksta 0-40°C temperatūros ribose.

5 I formulės junginių druskų ir hidratų pagal šio išradimo (d) punkto eigą gaminimas vyksta žinomu būdu, pvz., reaguojant I formulės karboksilinei rūgščiai arba jos druskai su ekvivalentiniu reikiamos bazės kiekiu atitinkamame tirpiklyje, tokiaime kaip vanduo arba organinis tirpiklis (pvz., etanolis, metanolis, 10 acetonas ir pan.). Atitinkamai, druskos susidaro, pridėdant organines arba neorganines druskas. Temperatūra, kurioje vyksta druskų susidarymas, nėra kritinė. Paprastai, druskų susidarymas vyksta kambario temperatūroje, bet gali vykti temperatūroje šiek tiek 15 aukštesnėje arba mažesnėje negu kambario temperatūra, pvz., 0°C-+50°C temperatūroje.

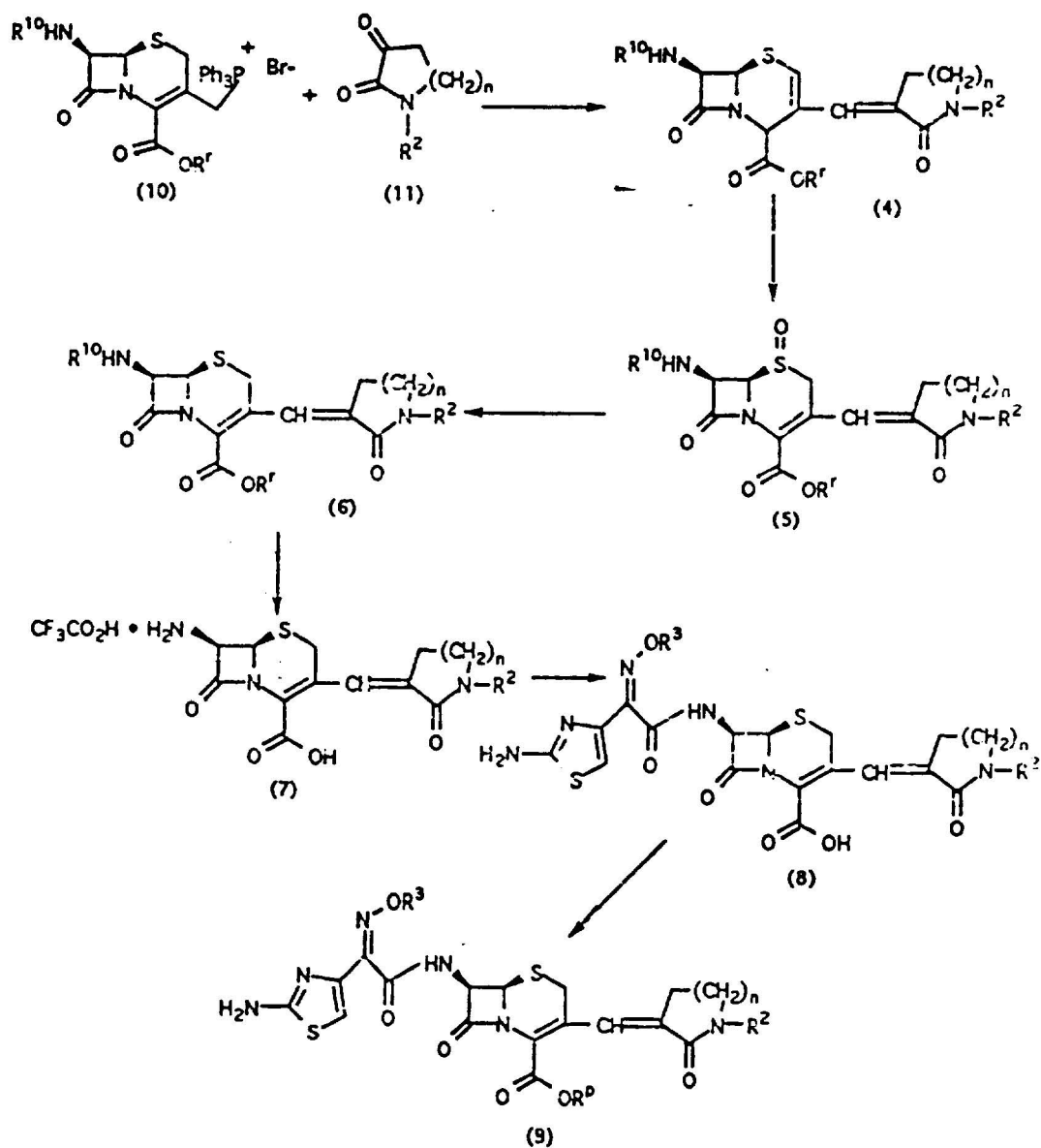
Gaminimo proceso eigoje hidratų susidarymas vyksta automatiškai arba pradinio produkto higroskopinių 20 savybių dėka. Siekiant kontroliuoti hidratų gamybą, I formulės pilnai arba dalinai bevandenė karboksilinė rūgštis arba jos druska paveikiama drėgna atmosfera (pvz., +10°C-+40°C temperatūroje).

25 Gautų pagal šį išradimą produktų reakcijos 1 ir 2 schemas pateikiamos žemiau.

1 Schema



2 Schema



1 Schema

1 arba 2+3→4

- 5 Žinomų 2-cephem aldehido (1) arba 3-cephem aldehido (2), kur R^f yra karboksilo apsauginė grupė, kaip nurodyta aukščiau R^h , ir R^{10} yra amino apsauginė grupė, reakcijos su Wittig reagentu, kurio pavyzdys yra 3 struktūra, metu gaunamas 4 produktas. Reakcija
- 10 vyksta, panaudojant bazę, kuri gali būti tiek neorganinė (natrio arba kalio hidroksidas, natrio ar kalio karbonatas ir pan.), tiek organinė (tretiniai aminai), ličio organinis junginys, toks kaip butilo litis arba fenilo litis arba epoksidas, toks kaip 1,2-butilenoksidas. Tinkami tirpikliai tuo atveju, kai
- 15 naudojamos neorganinės bazės, yra vanduo arba tirpikliai, kurie maišosi su vandeniu (acetonas, tetrahidrofuranas arba alkoholiai ir t.t.); tuo atveju, kai naudojamos organinės bazės, tinkamas inertinis
- 20 tirpiklis yra metileno chloridas, chloroformas, benzolas, tetrahidrofuranas; tuo atveju, kai naudojamas ličio organinis junginys, - benzolas arba tetrahidrofuranas; tuo atveju, kai naudojamas epoksidas, kaip tirpiklis naudojamas pats epoksidas (pvz., 1,2-
- 25 butilenoksidas). Tinkama reakcijai temperatūra yra nuo -20°C - 80°C . Tinkamos sąlygos parodytos pavyzdžiuose.

Normalioje Wittig reakcijoje pagal 1 schemą, E izomeras yra dominuojantis produktas. Pastoviai susidaro mažiau

30 negu 10% Z-izomero, kiekis priklauso nuo reagentų ir sąlygų.

4→5

- 35 4 Junginys paverčiamas 5 - sulfoksidu, panaudojant oksidatorių, kuris gali būti vandenilio peroksidas arba perrūgštis, geriausia m-chlorperbenzoinė rūgštis.

Temperatūros ribos nuo -20°C iki kambario temperatūros ir bet koks tinkamas tirpiklis, labiau tinkamas naudoti yra chlorintas angliavandenilis arba benzolas.

5 5→6

10 Sulfoksido-5 deoksigenacija vyksta, panaudojant fosforo tribromidą, ištirpintą dimetilformamide arba dimetilformamido ir N-metilacetamido mišinyje. Reakcijos temperatūra -40°C - 0°C ribose.

6→7

15 Apsauginės grupės R^{r} ir R^{10} yra pašalinamos, ir reakcijos sąlygos priklauso nuo apsauginių grupių prigimties. Kai R^{10} yra t-butoksikarbonilas ir R^{r} yra benzhidrilas, naudojama trifluoracto rūgštis, temperatūra nuo -20°C iki kambario temperatūros (apie 22°C).

20

7→8

25 7 Junginio acilinimas gali vykti, panaudojant organinę rūgštį, kuri aktyvuojama žinomais reagentais, tinkamesni tionilo chloridas, oksalilo chloridas, dicikloheksilkarbodiimidai, bis-[benztiazolil -(2)] disulfidas, N-hidroksi benzotriazolas arba 2-halo-N-metilpiridino druska. Reakcija vyksta su arba be bazės (neorganinės arba organinės bazės), priklausomai nuo
30 aktyvacijos metodo ir panaudojant platų tirpiklių spektrą, pradedant vandeniu ir su vandeniu besimaišančiu tirpikliu, baigiant inertiniais tirpikliais, tokiais kaip chloroformas, dimetilformamidas (DMF) arba dimetilsulfoksidas (DMSO). R^3 grupės apsaugai, jeigu
35 reikia, toliau gali būti pašalinta tokiomis reakcijos sąlygomis, kurios yra tinkamos pašalinant apsauginę grupę.

8→9

5 8 Junginio 2-karboksilinė funkcija pervedama į
provaistinių esterių formą, o pastarieji yra lengvai
hidrolizuojami *in vivo*. R^p gali būti bet kurie žinomi
literatūroje esteriai, kurie gaunami esterinant R^p
atitinkamu alkoholiu arba veikiant R^p atitinkamu
10 halogenu ir baze, tinkami esteriai pateikti
pavyzdžiuose. R³ grupės apsauga, jeigu reikalinga,
vėliau gali būti pašalinama reakcijos sąlygomis, kurios
tinkamos apsauginės grupės pašalinimui.

2 Schema

15

10+11→4

4 Junginys taip pat gali būti gaunamas iš 10 Wittig
druskos ir 11 ketolaktamo tokiomis sąlygomis, kurios
20 yra panašios vykdant reakciją 1 arba 2+3→4.

Po to vykdomos reakcijos nuo 4 iki 9 yra tokios pačios,
kaip aprašyta 1 schemeje.

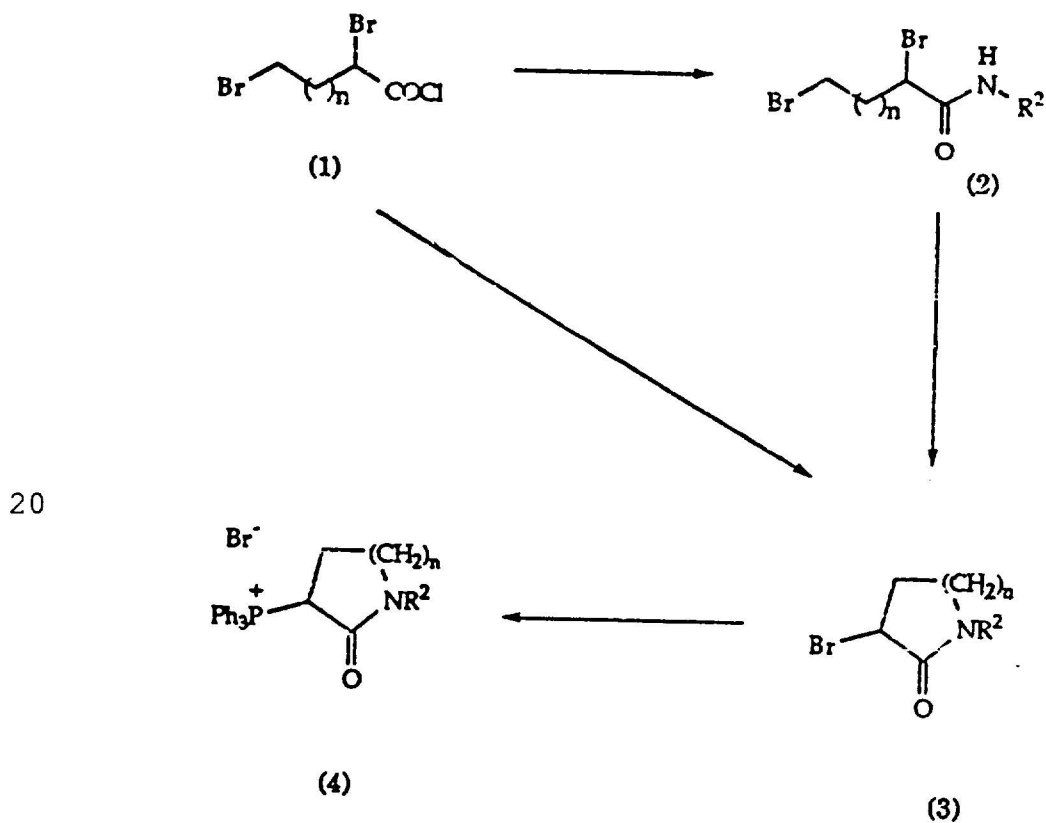
25 Grižtamai Wittig reakcijai pagal 2 schemą (kuri labiau
taikoma 4-narių žiedų atveju), Z/E izomerų santykis,
paprastai, būna tarp 4:1 ir 1:1.

30 Z ir E izomerų atskyrimas vienas nuo kito yra vykdomas
panaudojant žinomus metodus, tokius kaip chromato-
grafija silikagelyje tinkamame tirpiklyje arba
tirpiklių mišinyje, tokiame kaip etilo acetatas, n-
heksanas, metileno chloridas arba jų mišiniai.

35 Karboksilo apsauginė grupė R^f 1 ir 2 schemose, jeigu
reikia, gali būti išlaikomas iki produkto (8), o tada
atskeliama. Sulfoksido deoksigenacija (stadija 5→6)

- gali būti atidedama, iki produktų 8 arba 9 schemose 1 ir 2, t.y., turėtų būti paskutinis etapas. Wittig reakcija pagal 1 ir 2 schemas taip pat gali būti atidėta, t.y., 3-formilo cefalosporinas (1) arba (2) yra acilinimas analogiškai kaip 6→7→8, ir tada atliekama Wittig reakcija analogiškai 1 ir 2 schemai. Tokiose reakcijose karboksilo apsauginė grupė R^f turėtų išlikti, o tada - po Wittig reakcijos - atskeliama.
- 10 (3) ir (11) Heterociklinius reagentus 1 ir 2 schemose geriau paruošti pagal 3, 4 ir 5 schemas. Turėtų būti pažymėta, kad heterociklinius 5- ir 6-žiedus ($n=1$ arba 2) yra pageidautina gauti pagal 3 arba 4 schema ir toliau testuoti pagal 1 schema. Iš kitos pusės, 15 heterociklinius 4-žiedus ($n=0$) geriau gauti pagal 5 schema, o toliau testuoti pagal 2 schema.

3 Schema



$n = 1$ arba 2

R^f = kaip nustatyta aukščiau

5 Ph = fenilas

3 schemos eiga yra tokia:

1→2

10

Žinomi dibromo rūgšties chloranhidridai (1 , $n=1, 2$) gali būti paverčiami amidais (2), naudojant atitinkamus aminus arba aminohidrohalogenidus ir neorganines bazines, tokias kaip natrio ar kalio hidroksidas, natrio ar kalio karbonatas, ir pan., organines bazines, tokias kaip natrio metoksidas, arba tretinius aminus, tokius kaip trietilaminas, diizopropil-etilaminas ir pan. Reakcija vyksta dvifaziniuose tirpiklių mišiniuose, tokiuose kaip vanduo/dichlormetanas arba vanduo/chloroformas ir pan., panaudojant neorganines bazines. Tuo atveju, kai naudojamos organinės bazės arba tretiniai aminai, tinkamas inertinis tirpiklis, toks kaip metileno chloridas, chloroformas, benzolas, tetrahidrofuranas ir pan. Reakcijos temperatūros ribos nuo $-10^{\circ}C$ iki $100^{\circ}C$.

25

2→3

N-pakeisto dibromamido (2) ciklizacija vykdoma įprastu fazės perėjimo katalizės sąlygomis, panaudojant katalizatorius kaip Dowex 2×10 , tetraalkilamonio druskas, tetraalkilarilamonio druskas, kraun eterius ir pan., su bazėmis, tokiomis kaip vandeninis natrio ar kalio hidroksidas, natrio ar kalio karbonatas ir pan.

35

Kitame variante stiprios bazės, tokios kaip natrio hidridas, ličio diizopropilamidas, kalio t-butoksidas gali būti naudojamos tirpikliuose, tokiuose kaip

tetrahidrofuranas, dichlormetanas arba dimetoksietanas arba dietileteris, esant reakcijos temperatūrai nuo -78°C iki $+80^{\circ}\text{C}$.

5 1→3

Tiesioginis rūgščių chloranhidridų pervedimas į bromolaktamus yra įmanomas, kai pirmasis etapas (1→2) vyksta bifaziniuose tirpiklių mišiniuose, tokiuose kaip vanduo/dichlormetanas arba vanduo/chloroformas ir pan., dalyvaujant natrio ar kalio hidroksidui kaip bazė. Katalizatorius, toks kaip Dowex 2x10, tetralkilamonio druskos, kraun eteriai ir pan., pridedami tada, kai susidaro amidas (2), pagal TLC arba HPLC analizę.

10

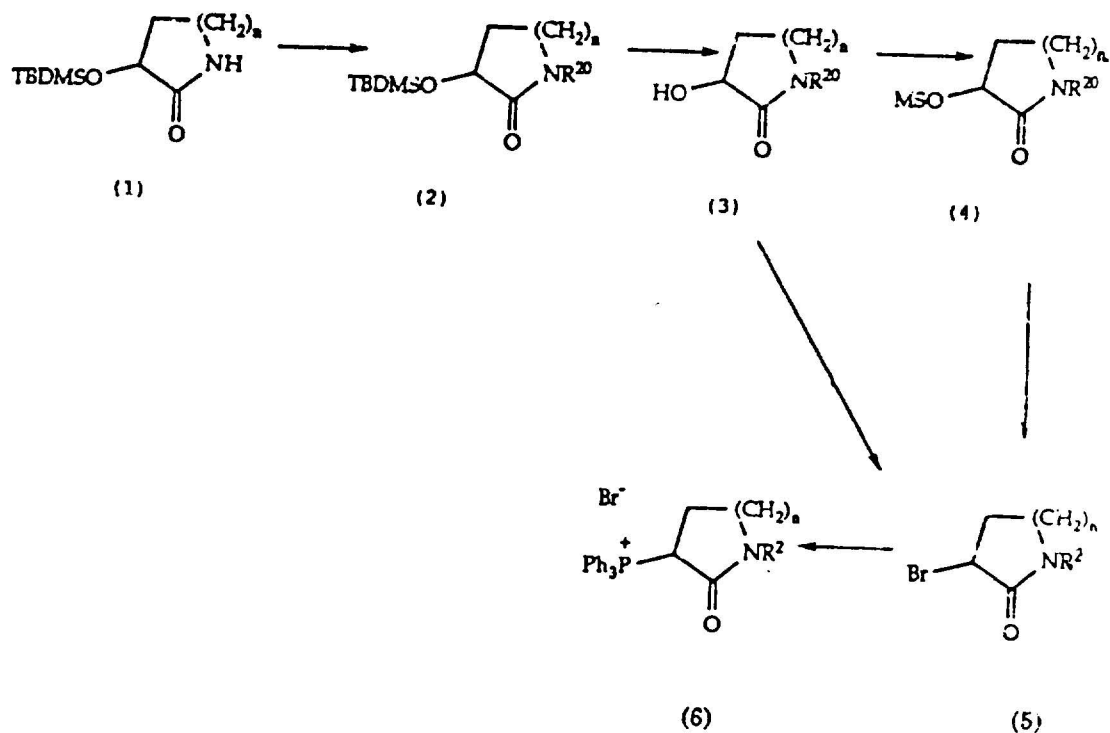
15 Temperatūros ribos tarp 0 ir 50°C .

3→4

Trifenilfosfonio druskos (4) gali būti gaunamos bromolaktamus veikiant trifenilfosfinu tirpikliuose, tokiuose kaip tetrahidrofuranas, toluenas, benzenas, etilacetatas, dichlormetanas, dichloretanas, chloroformas ir pan., $0-150^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.

20

4 Schema



5 $n = 1$ arba 2 ;

$R^{20} =$ žemesnysis alkilas- Q_m , arilalkilas- Q_m , arilas- Q_m ;

$Q = -CO-$ arba $-SO_2-$;

10

$m = 0$ arba 1 ;

TBDMS = t-butildimetilsililas;

15

Ms = metilsulfonilas

4 Schemos eiga yra tokia:

1→2

20

Žinomas 3-tret-butildimetilsililoksi-pirolidin-2-onas
(J. Org. Chem. 55, 3684 (1990)) (1) yra acilinamas,

sulfonuojamas arba alkilinamas atitinkamais rūgščių halogenanhidridais, sulfonilo halogenidais arba alkilo halogenidais, panaudojant neorganines bazines, tokias kaip natrio ar kalio hidroksidas, natrio ar kalio karbonatas ir pan., arba bazines, tokias kaip natrio ar kalio hidridas, organinių ličio junginių, tokių kaip butillitį, fenillitį, ličio diizopropilamidą arba tretinius aminus, tokius kaip trietilaminas, diizopropiletilaminas. Reakcija vykdoma tirpiklyje, tokiaime kaip vanduo, arba su vandeniu besimaišančiame tirpiklyje, tokiaime kaip acetonas, tetrahidrofuranas arba alkoholis, toks kaip metanolis arba etanolis, kai naudojamos neorganinės bazės. Tuo atveju, kai naudojami hidridai, organinės ličio bazės arba tretiniai aminai, tai inertiniai tirpikliai tinkami tokie, kaip metileno chloridas, chloroformas, benzolas, tetrahidrofuranas ir pan. Reakcijos temperatūros ribos nuo -78°C iki $+150^{\circ}\text{C}$.

2→3

Apsauginė grupė produkto (2) gali būti pašalinama standartiniais būdais, žinomais literatūroje, tokiais kaip veikiant boro trifluorido eteratu halogenintame angliavandenilio tirpiklyje, tokiaime kaip chloroformas arba metileno chloridas; veikiant tetrabutilo amonio fluoridu organiniame tirpiklyje, tokiaime kaip tetrahidrofuranas; veikiant kalio fluoridu 18-kraun-eteryje organiniame tirpiklyje, tokiaime kaip metileno chloridas arba tetrahidrofuranas; veikiant Dowex W-X8 metanolyje, temperatūra visais atvejais yra arti kambario temperatūros.

3→4

Produkto (3) hidroksilo grupė gali būti paverčiama metilsulfonilatu, naudojant metilsulfonilchloridą tirpiklyje, tokiaime kaip chloroformas, dichlormetanas,

dichloretanas, tetrahidrofuranas, dioksanas ir bazę, tokią kaip natrio hidridas, trietilaminas, diizopropiletilaminas. Reakcijos temperatūros ribos nuo -80°C iki $+150^{\circ}\text{C}$.

5

4→5

Metilsulfonilatas (4) gali būti paverčiamas bromidu, panaudojant tetrabutilamonio bromidą arba tetraalkil-
10 arba tetraalkilarilamonio bromidą tirpiklyje, tokiam kaip DMF, DMSO, tetrahidrofuranas, dioksanas, metileno chloridas, chloroformas, benzenas ir pan. Reakcijos temperatūros ribos nuo -10°C iki $+150^{\circ}\text{C}$.

15

3→5

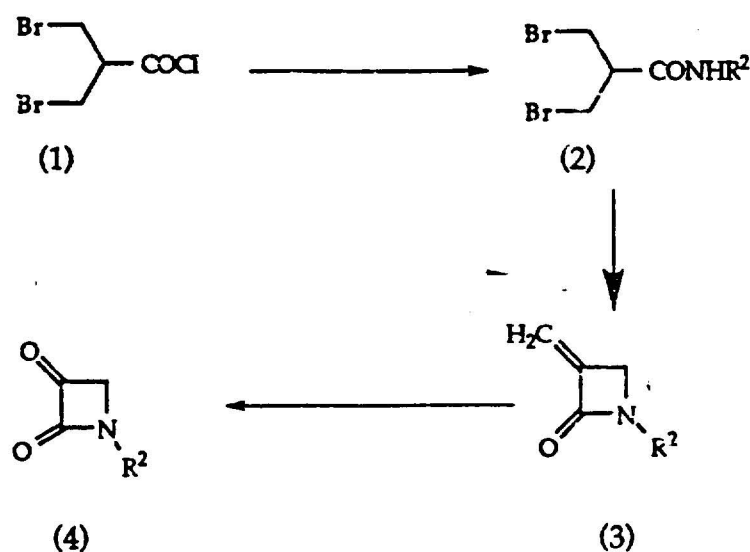
Pagal kitą variantą, alkoholis (3) gali būti tiesiai paverčiamas bromidu, panaudojant dibromtrifenilfosforaną tirpiklyje, tokiam kaip DMF, DMSO, tetrahidro-
20 furanas, dioksanas, metileno chloridas, chloroformas, benzenas ir pan. Reakcijos temperatūros ribos nuo -10°C iki $+150^{\circ}\text{C}$.

5→6

25

Trifenilfosfonio druska (6) gali būti gaunama veikiant trifenilfosfino druska bromo laktamą (5) tirpiklyje, tokiam kaip tetrahidrofuranas, toluenas, benzenas, etilo acetatas, dichlormetanas, dichloretanas,
30 chloroformas ir pan., esant temperatūrai $0^{\circ}\text{C} - 120^{\circ}\text{C}$.

5 Schema



R^2 = kaip nurodyta aukščiau

5

5 Schemos eiga yra tokia:

1→2

10 Amidai (2) gali būti gaunami žinomais literatūroje būdais iš (1) dibromrūgšties chloranhidrido (1) (J. Org. Chem. 20, 780 (1995)).

2→3

15

Metilenazetidinonai (3) gaunami analogiškai žinomais metodais (J. Chem. Soc. Commun., 903 (1978)) veikiant (2) baze, tokia kaip natrio arba kalio hidroksidas, natrio arba kalio karbonatas ir pan., įprastinėmis fazės perėjimo sąlygomis, panaudojant tetraalkil- arba tetraalkilarilamonio druskas arba Dowex 2x10, kaip fazės perėjimo katalizatorių. Gali būti naudojami

20

tirpikliai, tokie kaip tetrachlormetanas, dichlorometanas, dichloretanas ir t.t., reakcijos temperatūra nuo -10°C iki 50°C ribose.

5 3→4

10 Ketonas (4) gali būti gaunamas vykdant ozonolizę tirpikliuose, tokiuose kaip dichlormetanas, etilo acetatas, metanolas arba jų mišinys, pridėjus arba ne pridėjus piridina, kalcio karbonatą ir t.t. Reakcija vyksta -78°C - 0°C temperatūroje.

15 Pasirinktinai (4) gali būti gaunamas, panaudojant oksiduojančius agentus, tokius kaip perjodo rūgštis, kalio arba natrio(meta) perjodatas, natrio arba kalio permanganatas ir t.t., su osmio tetraoksidu arba rutenio tetraoksidu tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas, dioksanas, alkoholiai, acetonas, pridedant vandenį. Reakcijos temperatūra 15°C - 50°C
20 ribose.

25 Pradinių medžiagų gamyba ir pirminės medžiagos, gaunant šio išradimo galutinius produktus, iliustruojama toliau skyriuje, pavadintame "Junginiai 1-18". Toliau yra "Pavyzdžiai 1-29", iliustruojantys šio išradimo galutinių produktų gamybą.

30 Kituose pavyzdžiuose, galutiniams produktams naudojamos dvi skirtingos nomenklatūros, kurios abi yra oficialios, t.y.

- Chemical Abstracts Service, P.O. Box 3012,
Columbus, Ohio 43210

35 - Beilstein-Institut für Literatur der organischen Chemie, Varrentrappstrasse 40-42, Carl-Bosch-Haus, D-60000 Frankfurt (Main) 90

Galutinis 21 pavyzdžio produktas iliustruojamas žemiau pagal abi nomenklatūras:

- 5 "Chemical Abstracts": [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[2-amino-4-tiazolil)-hidroksiimino)acetil] amino] -3-[(1-ciklopropil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis
- 10 "Beilstein": [6R, 7R) -7-[(Z)-2-(amino-tiazol-4-il)-2-hidroksiimino-acetilamino] -3-[(E)-1-ciklopropil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-
- 15 karboksilinė rūgštis

1 Junginys

- rac-2,4-dibromo-N-(2,2,2-trifluoretil)-butanamidas
- 20 181 g (1.3 M) 2,2,2-trifluoretilamino hidrochlorido ištirpinama 165 ml vandens ir pridedama 840 ml dichlormetano. Mišinys atšaldomas iki 0°C, stipriai maišant. Per 14 min pridedamas tirpalas 312 g (1.18 M)
- 25 2,4-dibrombutano rūgšties chlorido (J. Med. Chem., 1987, 30, 1995), ištirpinto 165 ml dichlormetane. Po to 109 g (2.71 M) NaOH, ištirpinto 165 ml vandens, tirpalo pridedama tokiu greičiu, kad temperatūra pasiliktų tarp 7 ir 10°C, ir maišoma 4 valandas tokioje temperatūroje.
- 30 Pabaigoje fazės atskiriamos. Vandeninė fazė ekstrahuojama du kartus 200 ml dichlormetano. Sujungtos organinės fazės praplaunamos kartą 300 ml 0,5 M HCl, kartą - 300 ml natrio bikarbonato 5% tirpalu ir kartą 300 ml sūriu tirpalu ir džiovinamos virš magnio sulfato. Išgarinus tirpiklį, gaunamas bespalvis kietas
- 35 produktas.

Išėiga: 268 g (69,5%)

IR (KBr): 1670, 1556 cm^{-1}

5 MS (EI): 328 (M^+)

Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

10 N-alil-2,4-dibromo-butiramidas

IR (plėvelė): 1660 cm^{-1}

MS (EI): 204 (M-Br)

15

(R,S)-2,4-dibromo-N-prop-2-inil-butiramidas

BMR (DMSO-d_6): $\delta = 2.39$ (2H, kv); 3.18 (1H, t); 3.57 (2H, m); 3.91 (2H, m); 4.52 (1H, t); 8.91 (1H, pl.t).

20

(R,S)-2,4-dibromo-N-cianometil-butiramidas

IR (KBr): 2245, 1665, 1537 cm^{-1}

25 MS (EI): 285 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(R,S)-2,4-dibromo-N-piridin-4-ilbutiramidas

30 (R,S)-2,5-dibromo-pentanoilo chloridas [Chem. Pharm. Bull 30, 1225 (1982)]

(R,S)-2,5-dibromo-pentano rūgšties 2,2,2-trifluoretilamidas

35 IR (KBr): 1663 cm^{-1}

MS (EI): 341 (M^+)

(R,S)-2,5-dibromo-pentano rūgšties ciklopropilamidas

IR (KBr): 1652 cm^{-1}

5

MS (EI): $218(\text{M}-\text{Br})^+$

(R,S)-2,4-dibromo-N-pirazin-2-il-butiramidas

10 IR (KBr): 1698 cm^{-1}

MS (EI): 321 (M)

(R,S)-2,4-dibromo-N-ciklopropilmetil-butiramidas

15

IR (KBr): 1651 cm^{-1}

MS (EI): $298(\text{M}+\text{H})^{\oplus}$

20 (R,S)-2,4-dibromo-N-(ciano-etil)-butiramidas

IR (KBr): $2240, 1661, 1546\text{ cm}^{-1}$

MS (EI): $299(\text{M}+\text{H})^{\oplus}$

25

2 Junginys

(a) rac-3-bromo-1-(2,2,2-trifluoretil)-2-pirolidonas

30 268 g (0.82 molio) rac-2,4-dibromo-N-(2,2,2-trifluor-etil)-butanamido ištirpinama 2 l dichlormetano ir pridedama 950 ml 50% natrio hidroksido tirpalo ir 26,8 g Dowex 2x10. Mišinys kamabrio temperatūroje 1.5 valandos energingai maišomas. Po to mišinys pilamas
35 į 2 l ledinio vandens, ir fazės atskiriamos. Vandeninė fazė du kartus ekstrahuojama 1 l dichlormetano, ir sujungtos organinės fazės praplaunamos karta 1 l

vandens, kartą 1 l 10% natrio chlorido tirpalu ir išdžiovinamos virš magnio sulfato. Išgarinus tirpiklį 50°C temperatūroje, gaunamas bespalvis aliejus, kuris naudojamas nevalytas tolimesniame etape.

5

Išeiga: 190.7 g (95%)

IR (plėvelė): 1717, 1267 cm⁻¹

10

MS (EI): 245 (M⁺)

Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

15

rac-3-bromo-1-ciklopropil-2-pirolidinonas

Mikroanalizė:

paskaičiuota C 41.20, H 4.94, N 9.86, Br 39.16

20

rasta C 40.85, H 5.05, N 7.01, Br 39.77

(R,S)-1-alil-3-bromo-pirolidin-2-onas

IR (plėvelė): 1649 cm⁻¹

25

MS (EI): 203 (M⁺)

(R,S)-3-bromo-1-(5-metil-izoksazol-3-il)-pirolidin-2-onas

30

IR (KBr): 1715, 1614, 1513, 1456, 1306, 1262 cm⁻¹

MS (EI): 244 (M-1), 165 (M-Br)

35

(R,S)-3-bromo-1-piridin-2-il-pirolidin-2-onas

IR (KBr): 1703, 1588, 1469, 1434, 1399 cm⁻¹

MS (EI): 240 (M-1), 161 (M-Br)

(R,S)-3-bromo-1-piridin-3-il-pirolidin-2-onas

5

IR (KBr): 1699, 1578, 1483, 1430, 1399, 1304 cm^{-1}

MS (EI): 240 (M-1)

10 (R,S)-1-(3-bromo-2-okso-pirolidin-1-il)-oksazolidin-2-onas

IR (KBr): 1760, 1713, 1218 cm^{-1}

15 MS (EI): 249 (M), 169 (M-Br)

(R,S)-3-bromo-1-(5-trifluormetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-pirolidin-2-onas

20 IR (KBr): 1722, 1499, 1476, 1335, 1155, 1038 cm^{-1}

MS (EI): 315 (M-H), 236 (M-Br)

(R,S)-3-bromo-1-tiazol-2-il-pirolidin-2-onas

25

IR (KBr): 1705, 1505, 1462, 1384, 1326, 1263 cm^{-1}

MS (EI): 246 (M-H)

30 (R,S)-3-bromo-1-prop-2-inil-pirolidin-2-onas

BMR (DMSO-d_6) δ = 2.20 (1H, m); 2.56 (1H, m); 3.32 (1H, t); 3.46 (2H, m); 4.08 (2H, m); 4.70 (1H, m).

35 (R,S)- ir (S,R)-3-bromo-1-[(R,S)-1,1-diokso-tetrahidrotiofen-3-il]-pirolidin-2-ono mišinys

IR (KBr): 3435, 2949, 1687, 1432, 1297, 1126 cm^{-1}

MS (EI): 202 (M-Br)

5 (R,S)-3-bromo-1-(6-metoksi-piridin-3-il)-pirolidin-2-onas

IR (KBr): 3431, 2968, 1695, 1501, 1419, 1288 cm^{-1}

10 MS (EI): 270 (M-H)

(R,S)-3-bromo-1-piridin-4-il-pirolidin-2-onas

(R,S)-3-bromo-1-(2,2,2-trifluoretil)-piperidin-2-onas

15

IR (plévelé): 1760 cm^{-1}

MS (EI): 259 (M^+)

20 (R,S)-3-bromo-1-ciklopropil-piperidin-2-onas

IR (plévelé): 1658 cm^{-1}

MS (EI): 217 (M^+)

25

(R,S)-3-bromo-1-pirazin-2-il-pirolidin-2-onas

IR (KBr): 1707 cm^{-1}

30 MS (EI): 241 (M)

(R,S)-3-bromo-1-ciklopropilmetil-pirolidin-2-onas

IR (plévelé): 1700 cm^{-1}

35

MS (EI): 189 ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4$)

(b) (R,S)-3-bromo-2-okso-pirolidin-1-ilacetonitrilas

(R,S)-2,4-dibromo-N-cianometil-butiramidas (11,26 g, 39,7 mmolio) mažomis porcijomis pridedamas į natrio hidrido (1,14 g, 47,5 mmolio), ištirpinto THF (50 ml) suspensiją 0°C temperatūroje argono atmosferoje. Reakcijos mišinys 2 valandas 0°C temperatūroje ir 1 valandą kambario temperatūroje maišomas, tada pilamas į prisotintą (250 ml) amonio chlorido tirpalą. Gautas mišinys ekstrahuojamas (2x150 ml) dichlormetanu. Sujungti organiniai sluoksniai praplaunami (150 ml) sūrymu, išdžiovinami virš magnio sulfato ir išgarinami. Liekana valoma chromatografijos būdu silikagelyje, kaip eliuentą panaudojant etilo acetatą/n-heksaną 2:1.

Išeiga: 6.52 g (81%)

IR (KBr): 2245, 1709 cm⁻¹

MS (EI): 202 (M⁺)

Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

(R,S)-3-(3-bromo-2-okso-pirolidin-1-il)-propionitrilas

IR (plėvelė): 2249, 170 cm⁻¹

MS (EI): 216 (M⁺)

3 Junginys

rac-[2-okso-1-(2,2,2-trifluoretil)-pirolidin-3-il]-trifenilfosfonio bromidas

189 g (0,77 molio) rac-3-bromo-1-(2,2,2-trifluoretil)-2-pirolidono ištirpinama 1 l toluolo, ir

pridedama 222 g (0,85 molio) trifenilfosfino. Mišinys virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu per naktį argono atmosferoje, produktas pradeda iškristi į nuosėdas. Tada mišinys atšaldomas iki 5°C ir šviesiai rusvi kristalai nufiltruojami. Tada 2 kartus išmaišomi 1 l THF, nufiltruojami ir išdžiovinami vakuume 50°C temperatūroje.

Išeiga: 308 g (79%) bespalvių kristalų

¹H-BMR(CDCl₃): δ [m.d.] 2.17(m, 1H); 3.2-3.5(m, 3H); 3.93(dd, 1H); 4.24(m, 1H); 6.91(m, 1H); 7.60-8.03(arom., m, 15H).

IR (KBr): 1690 cm⁻¹

MS (ISP): 428.3(M⁺)

Mikroanalizė: C₂₄H₂₂BrF₃NOP

20

	C	H	N
paskaičiuota	56.71	4.36	2.76
rasta	56.64	4.37	2.60

Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

25 (R,S)-(1-(3-ciklopropil-2-okso-pirolidin-3-il) trifenilfosfonio bromidas

Mikroanalizė:

30 paskaičiuota C 64.39, H 5.40, N 3.00, P 6.64, Br 17.13
rasta C 64.12, H 5.48, N 2.69, P 6.56, Br 17.36

(R,S)-[1-(5-metil-izoksazol-3-il)-2-okso-pirolidin-3-il]-trifenilfosfonio bromidas

- MS (ISP): 427.5 (M^+)
- IR (KBr): 1709, 1608, 1504, 1436, 1276, 1110 cm^{-1}
- 5 (R,S)-(2-okso-1-piridin-2-il-pirolidin-3-il)-trifenilfosfonio bromidas
- MS (ISP): 423.4 (M^+)
- 10 IR (KBr): 1697, 1587, 1469, 1436, 1394, 1305 cm^{-1}
- (R,S)-(2-okso-1-piridin-3-il-pirolidin-3-il)-trifenilfosfonio bromidas
- 15 MS (ISP): 423.4 (M^+)
- IR (KBr): 1693, 1486, 1437, 1391, 1307, 1109 cm^{-1}
- 20 (R,S)-[2-okso-1-(2-okso-oksazolidin-3-il)-pirolidin-3-il]-trifenilfosfonio bromidas
- MS (ISP): 431.4 (M-Br)
- 25 IR (KBr): 1774, 1711, 1439, 1111 cm^{-1}
- (R,S)-[2-okso-1-(5-trifluormetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-pirolidin-3-il]-trifenilfosfonio bromidas
- 30 MS (ISP): 498.4 (M-Br)
- IR (KBr): 3435, 1707, 1473, 1438, 1332 cm^{-1}
- (R,S)-(2-okso-1-tiazol-2-il-pirolidin-3-il)-trifenilfosfonio bromidas
- 35 MS (ISP): 429.5 (M-Br)

IR (KBr): 2781, 1694, 1504, 1460, 1437, 1324 cm^{-1}

5 (R,S)-1-(alil-2-okso-pirolidin-3-il)-trifenilfosfonio
bromidas

MS (ISP): 466.3 (M+H)⁺

10 IR (KBr): 1685 cm^{-1}

(R,S)-(2-okso-1-prop-2-inil-pirolidin-3-il)-
trifenilfosfonio bromidas

15 MS (ISP): 384.3 (M⁺)

IR (KBr): 1690 cm^{-1}

20 (R,S)-(1-cianometil-2-okso-pirolidin-3-il)-
trifenilfosfonio bromidas

MS (ISP): 385.4 (M⁺)

IR (KBr): 2240, 1695 cm^{-1}

25 [(R,S)- ir [(S,R)-1-[(R,S)-1,1-diokso-tetrahydro-
tiofen-3-il]-2-okso-pirolidin-3-il]-trifenilfosfonio
bromido mišinys

30 MS (ISP): 464.4 (M-Br)

IR (KBr): 3431, 1684, 1437, 1300, 1114 cm^{-1}

35 (R,S)-[1-(6-metoksi-piridin-3-il)-2-okso-pirolidin-3-
il]-trifenilfosfonio bromidas

MS (ISP): 453.4 (M-Br)

IR (KBr): 1688, 1602, 1493, 1437 cm^{-1}

(R,S)-(2-okso-1-piridin-4-il-pirolidin-3-il)-
trifenilfosfonio bromidas

5

(R,S)-[2-okso-1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-il]-
trifenilfosfonio bromidas

MS (ISP): 442.4 (M^+)

10

IR (KBr): 1747 cm^{-1}

(R,S)-(1-ciklopropil-2-okso-piperidin-3-il)-
trifenilfosfonio bromidas

15

MS (ISP): 400.2 (M^+)

IR (KBr): 1638 cm^{-1}

20

(R,S)-(2-okso-1-pirazin-2-il-pirolidin-3-il)-
trifenilfosfonio bromidas

MS (ISP): 424.5 (M^+)

25

IR (KBr): 1697 cm^{-1}

(R)- ir (S)-(1-ciklopropilmetil-2-okso-pirolidin-3-il)-
trifenilfosfonio bromido mišinys

30

MS (ISP): 400.4 ($\text{M}^{\oplus}$)

IR (KBr): 1679 cm^{-1}

35

(R,S)-[1-(2-ciano-etil)-okso-pirolidin-3-il]-
trifenilfosfonio bromidas

MS (ISP): 399.4 (M^+)

IR (KBr): 2244, 1688, 1639 cm^{-1}

5 (R,S)-(2-okso-1-fenil-piperidin-3-il)-trifenilfosfonio
bromidas

MS (ISP): 436.4 (M^+)

10 IR (KBr): 1645, 1437 cm^{-1}

4 Junginys

15 (R,S)-3-(tret.-butil-dimetil-silaniloksi)-1-(4-metil-
fenilsulfonil)-pirolidin-2-onas

16 g (0.070 molio) (R,S)-3-(tret.-butil-dimetil-silil-
oksi)-pirolidin-2-ono (J. Org. Chem. 55, 3684 [1990])
ištirpinama 150 ml THF ir atšaldoma iki -78°C .
Porcijomis pridedamas (3 g, 0.077 molio) natrio
20 hidridas, ir suspensija maišoma 30 min. Ištirpintas THF
(14.7 g, 0.077 molio) toluen-4-sulfochlorido tirpalas
pridedamas lašais per 30 min, ir mišinys reaguoja
1 valandą -78°C ir per naktį 0°C temperatūroje. Tada
atsargiai pridedami keli ml vandens, ir tirpalas
25 išgarinamas. Susidaręs geltonas aliejus užpilamas
300 ml etilo acetato ir du kartus praplaunamas 150 ml
vandens, kartą 150 ml sūrymo ir išdžiovinamas virš
magnio sulfato. Sukoncentravus organinę fazę, liekana
išmaišoma 100 ml n-heksano ir 40 ml dietilo eterio
30 mišinyje, atšaldoma iki 0°C ir kieta medžiaga surenkama
filtruojant ir išdžiovinama.

Išeiga: 17,6 g (68%) bespalvių kristalų

35 MS (ISP): 354 ($\text{M}-\text{CH}_3$)

IR (KBr): 1742 cm^{-1}

Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

- 5 (R,S)-[3-tret-butyl-dimetil-silaniloksi)-2-okso-pirolidin-1-il]acto rūgšties tret.-butilo esteris

BMR(DMSO- d_6): δ 0-0(6H, s); 0.78(9H, s); 1.32(9H, s); 1.67(1H, m); 2.25(1H, m); 3.20(2H, m); 3.79(2H, dd);
10 4.22(1H, t).

5 Junginys

- 15 (R,S)-3-hidroksi-1-(4-metil-fenilsulfonil)-pirolidin-2-onas

15.86 g (0.043 molio) (R,S)-3-(tret-butyl-dimetil-silaniloksi)-1-(4-metilfenilsulfonil)-pirolidin-2-ono ištirpinama 250 ml chloroformo ir per naktį veikiamas
20 16 ml boro trifluorido eteratu. Tirpiklis išgarinamas ir prisotintu natrio bikarbonato tirpalu atreguliuojamos liekanos pH iki 7, du kartus ekstrahuojama 300 ml dichlormetano. Sujungtos organinės fazės tris kartus praplaunamos 300 ml vandens, išdžiovinamos virš
25 magnio sulfato ir koncentruojamos. Gauta kieta medžiaga maišoma 2 valandas dietilo eteryje, atšaldoma ir surenkama filtruojant.

Išeiga: 7.27 g (66,4%)
30

IR (KBr): 1731 cm^{-1}

MS (EI): $256(\text{M}+\text{H})^+$

- 35 Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

(R,S)-(3-hidroksi-2-okso-pirolidin-1-il)-acto rūgšties
tret.-butilo esteris

IR (KBr): 1740, 1688 cm^{-1}

MS (EI): 142 ($\text{M}-\text{OC}_4\text{H}_9$)

159 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8$)

10 6 Junginys

Metansulfoninės rūgšties (R,S)-1-(4-metil-fenil-sulfonil)-2-okso-pirolidin-3-ilo esteris

15 7,2 g (28.2 mmolio) (R,S)-3-hidroksi-1-(4-metil-fenil-sulfonil)-pirolidin-2-ono ir 4.7 ml (33.8 mmolio) trietilamino ištirpinama 100 ml dichlormetano ir atšaldoma iki 0°C . Pamažu pridedama 2.6 ml (33.8 mmolio) metano sulfochlorido, ir mišinys maišomas 30 min $0-5^\circ\text{C}$
20 ir 1 valandą kambario temperatūroje. Tada mišinys kartą praplaunamas, imant po 100 ml vandens, praskiestas HCl, 5% natrio bikarbonato tirpalo ir vandens. Organinė fazė išdžiovinama virš magnio sulfato ir koncentruojama. Liekana išmaišoma dietilo eteryje, kieta medžiaga
25 surenkama filtruojant ir išdžiovinama.

Išeiga: 8.14 g (87%)

IR (KBr): 1751 cm^{-1}

MS (EI): 269 ($\text{M}-\text{SO}_2$)

Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

35 (R,S)-(3-metilsulfoniloksi-2-okso-pirolidin-1-il)-acto rūgšties tret-butilo esteris

IR (KBr): 1739, 1702 cm^{-1}

MS (EI): 220 (M-tBuO)

5

Metansulfoninės rūgšties (R,S)-1-(4-metoksibenzoil)-2-okso-pirolidin-3-ilo esteris

10

BMR(DMSO- d_6) δ [m.d.] 2.38(m, 1H); 2.64(m, 1H); 3.28(s, 3H); 3.69(m, 1H); 3.84(s ir m, 4H); 5.50(dd, 1H); 7.0(d, 2H); 7.62(d, 2H).

7 Junginys

15

(R,S)-3-bromo-1-(4-metil-fenilsulfonil)-pirolidin-2-onas

20

8.1 g (24.3 mmolio) metansulfoninės rūgšties (R,S)-1-(4-metil-metilsulfonil)-2-okso-pirolidin-3-ilo esterio ir 8.4 g (29.2 mmolio) tetrabutilamonio bromido 3 valandas reaguoja 60 ml DMF 80°C temperatūroje. Tada tirpiklis išgarinamas, ir liekana ištirpinama 300 ml etilo acetato. Liekana 3 kartus praplaunama vandeniu, kiekvieną kartą po 150 ml, kartą - 150 ml prisotintu

25

natrio bikarbonato tirpalu ir kartą - sūrymu. Organinė fazė išdžiovinama virš magnio sulfato ir koncentruojama, liekana valoma chromatografijos būdu silikagelyje (eliuentas: n-heksanas:etilo acetatas 4:1).

30

Išeiga: 5.57 g (72%)

IR (KBr): 1738 cm^{-1}

MS (EI): 253 (M-SO₂)

35

Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

(R,S)-3-bromo-1-(4-metoksi-benzoil)-pirolidin-2-onas

5 BMR(DMSO- d_6) δ [m.d.] 2.29(m, 1H); 2.74(m, 1H); 3.83(s, 3H); 3.87(m, 2H); 4.90(dd, 1H); 7.0(d, 2H); 7.62(d, 2H).

(R,S)-(3-bromo-2-okso-pirolidin-1-il)-acto rūgšties
tret.-butilo esteris

10

BMR(DMSO- d_6): δ 1.42(9H, s); 2.20(1H, m); 2.61(1H, m); 3.38(2H, m); 3.95(2H, dd); 4.69(1H, m).

8 Junginys

15

(R,S)-[1-(4-metil-fenilsulfonil)-2-okso-pirolidin-3-il]-trifenilfosfonio bromidas

20 5.5 g (17.28 mmolio) (R,S)-3-bromo-1-(4-metil-fenilsulfonil)-pirolidin-2-ono ištirpinama 80 ml THF, ir pridedama 5.4 g (20.74 mmolio) trifenilfosfino. Mišinys 72 valandas virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu. Kieta medžiaga surenkama filtruojant ir išdžiovinama.

25 Išeiga: 6.4 g (64%)

IR (KBr): 1724 cm^{-1}

MS (ISN): 500.3(M+H)⁺

30

Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

35 [1-(4-metoksi-benzoil)-2-okso-pirolidin-3-il]-trifenil-fosfonio bromidas

IR (KBr): 1725, 1684 cm^{-1}

MS (ISP): 480 (M⁺)

(R,S)-(1-tret.-butoksikarbonilmetil-2-okso-pirolidin-3-il)-trifenil-fosfonio bromidas

BMR(DMSO-d₆)δ [m.d.] 1.39(s, 9H); 2.38(m, 1H); 2.62(m, 1H); 3.31(m, 1H); 3.55(m, 1H); 3.89(s, 2H); 5.72(m, 1H); 7.7-7.9(m, 15H).

9 Junginys

3-bromo-2-bromometil-N-fenil-propionamidas

2.45 g (10 mmolio) 3-bromo-2-bromo-metilpropioninės rūgšties [J. Org. Chem. 20, 780 (1955)] 3.5 valandas virinama su grižtamuoju šaldytuvu 2 ml tionilo chlorido. Po to tionilo chlorido perteklius pašalinamas vakuumu, ir liekana du kartus išgarinama su 3 ml tolueno. Po to liekana ištirpinama 5 ml benzolo ir pridėdama lašais į 2 ml (22 mmolio) anilino, ištirpinto 25 ml benzeno, tirpalą 10-20°C temperatūroje. Po 4 valandų į suspensiją pridėdama 50 ml etilo acetato, ir mišinys ekstrahuojamas 0.2N HCl, vandeniu, (5%) natrio bikarbonato tirpalu ir sūrymu, kiekvieno imant po 25 ml. Organinė fazė išdžiovinama virš magnio sulfato ir išgarinama vakuumu. Kieta liekana perkristalinama iš chloroformo.

Išeiga: 1.93 g (60%)

lyd. temp.: 143-144°C

Mikroanalizė: C₁₀H₁₁Br₂NO

paskaičiuota C 37.42, H 3.45, N 4.36, Br 49.78
rasta C 37.57, H 3.56, N 4.19, Br 49.96

Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

- 5 3-bromo-2-brometil-N-(2,2,2-trifluor-etil)-
propionamidas

IR (KBr): 1666, 1571 cm^{-1}

- 10 MS (EI): 325 (M)

10 Junginys

Metilen-1-fenil-azetidindiolas

15

- 16.05 g (50 mmolio) 3-bromo-2-bromometil-N-fenil-propionamido ištirpinama 250 ml dichlormetano ir pridedama į 30 g natrio hidroksido, ištirpinto 30 ml vandens, tirpalą. Pridedama 1.6 g benziltriethylamonio chlorido, ir mišinys energingai maišomas 7 valandas. Tada suspensija užpilama ant 200 ml etilacetato, ir organinės fazės atskiriamos, 2 kartus praplaunama su 150 ml vandens ir išdžiovinama virš magnio sulfato. Išgarinus tirpiklį, gaunama 8.3 g aliejaus, kuris valomas chromatografijos būdu silikagelyje (eliuentas - dichlormetanas).
- 20
- 25

Išeiga: 8.0 g (100%)

- 30 lyd. temp.: 57-58°C

Mikroanalizė: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$

- paskaičiuota C 75.45, H 5.70, N 8.80
35 rasta C 75.06, H 5.76, N 8.71

Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

3-metilen-1-(2,2,2-trifluor-etil)-azetidin-2-onas

5

IR (KBr): 1740 cm^{-1}

MS (EI): 165 (M)

10 11 Junginys

1-fenil-azetidin-2,3-dionas

800 mg (5 mmoliai) metilen-1-fenil-azetidin-2-ono iš-
15 tirpinama 50 ml etilo acetato ir atšaldoma iki -70°C .
Per tirpalą 15 min leidžiamas ozonas, 1 valandą -
deguonis. Tada pridedama 0.5 ml dimetilsulfido, ir
tirpalas 1.5 valandos maišomas -70°C temperatūroje.
Temperatūra pakeliama iki 0°C ir pridedama 25 ml
20 vandens. Po 5 min organinė fazė atskiriama, ekstra-
huojama 50 ml natrio tiosulfato tirpalu ir 50 ml
geležies sulfato tirpalu ir tada džiovinama virš magnio
sulfato. Tirpiklis išgarinamas ir liekana valoma
chromatografijos būdu silikagelyje (eliuentas -
25 benzenas).

Išeiga: 114 mg (14,5%)

lyd. temp.: $115-117^{\circ}\text{C}$

30

IR (KBr): $1822, 1757\text{ cm}^{-1}$

Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

35

1-(2,2,2-trifluor-etil)-azetidin-2,3-dionas

IR (KBr): 1838, 1774 cm^{-1}

Mikroanalizė: $\text{C}_5\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}_2$

- 5 paskaičiuota C 35.94, H 2.41, N 8.38
rasta C 36.18, H 2.66, N 8.17

12 Junginys

- 10 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] -3-[(1-metoksi-2-okso-3-pirolidiniliden) metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esteris
- 15 1.0 g (2.0 mmolio) difenilmetil [6R-(6 α , 7 β)] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] -3-formil-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilato, 1.08 g (2.43 mmolio) rac(1-metoksi-2-okso-3-pirolidinil)-trifenilfosfonio bro-
- 20 mido, 80 ml 1,2 dichloretano ir 1.20 ml (8.67 mmolio) trietilamino sumaišomi ir patalpinami į iš anksto pašildytą iki 60°C aliejaus vonią ir šildomi 1 valandą. Laki medžiaga pašalinama, sumažinus slėgį, liekana ištirpinama 50 ml dichlormetano ir praplaunama vandeniu (2x10 ml). Dichlormetano tirpalas išdžiovinamas (Na_2SO_4)
- 25 ir koncentruojamas. Liekana valoma chromatografijos būdu su silikagelio kolonėle lengvų frakcijų atskyrimui (7:3 etilo acetatas/n-heksanas) ir gaunamas 0.50 g (40% išeigos) reikiamo junginio:
- 30 BMR(200 MHz, CDCl_3) δ 1.45(s, 9H); 2.72(m, 1H); 3.35(m, 2H); 3.82(s, 3H); 5.21(d, 1H); 5.26(s, 1H); 5.28(m, 1H); 5.40(m, 1H); 6.54(s, 1H); 6.84(s, 1H); 6.90(t, 1H); 7.23-7.30(m, 10H).
- 35 Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]
amino] -8-okso-3-[(2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -5-
tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilīnēs
rūgšties difenilmetilo esteris

5

BMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.45(s, 9H); 2.82(m, 2H); 3.24(m,
2H); 5.20(d, 2H); 5.30(s, 1H); 5.40(m, 1H); 5.82(s,
1H); 6.58(s, 1H); 6.87(s, 1H); 7.28(m, 10H).

10 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]
amino] -3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-
okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilīnēs
rūgšties difenilmetilo esteris

15 BMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.47(s, 9H); 2.75(m, 2H); 2.95(s,
3H); 3.20(m, 2H); 5.22(d, 1H); 5.30(s, 1H);
5.30-5.40(m, 2H); 6.55(s, 1H); 6.86(s, 2H); 7.30(m,
10H).

20 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]
amino] -8-okso-3-[(2-okso-1-(fenilmetoksi)-3-
pirolidiniliden)metil] -5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-
en-2-karboksilīnēs rūgšties difenilmetilo esteris

25 BMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.48(s, 9H); 2.62(m, 2H); 2.99(m,
2H); 5.04(s, 2H); 5.24(d, 2H); 5.40(m, 1H); 6.53(s,
1H); 6.85(s, 1H); 6.90(t, 1H); 7.33(m, 15H).

30 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]
amino] -8-okso-3-[(2-okso-1-fenil-3-pirolidiniliden)
metil] -5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-
karboksilīnēs rūgšties difenilmetilo esteris

35 BMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.45(s, 9H); 2.82(m, 2H); 3.62(m,
2H); 5.27(d, 1H); 5.33(s, 1H); 5.30-5.40(m, 2H);
6.60(s, 1H); 6.87(s, 1H); 7.0(t, 1H); 7.25(m, 13H);
7.72(d, 2H).

5 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil]
amino] -3-[[1-[4-[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] fenil] -2-
okso-3-pirolidiniliden) metil] -8-okso-5-tia-1-azabi-
ciklo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilīnēs rūgšties difenil-
metilo esteris

10 BMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.48(s, 9H); 1.60(s, 9H); 2.82(m,
2H); 3.60(m, 2H); 5.27(d, 1H); 5.30(s, 1H); 5.41(m,
2H); 6.60(s, 1H); 6.87(s, 1H); 7.0(t, 1H); 7.26(m,
10H); 7.78(d, 2H); 8.02 (d, 2H).

15 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -3-[[1-(2,4-difluorfenil)-2-okso-3-
pirolidiniliden) metil] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil]
amino] -8-okso-5-tia-1-azabīciklo[4.2.0] okt-3-en-2-
karboksilīnēs rūgšties difenilmetilo esteris

20 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil]
amino] -3-[[1-[(4-nitrofenil)-2-okso-3-pirolidiniliden]
metil] -8-okso-5-tia-1-azabīciklo[4.2.0] okt-3-en-2-
karboksilīnēs rūgšties difenilmetilo esteris

25 BMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.46(s, 9H); 2.89(m, 2H); 3.65(m,
2H); 5.28(d, 1H); 5.32(s, 1H); 5.35-5.42(m, 2H);
6.68(s, 1H); 6.88(s, 1H); 7.05(t, 1H); 7.23(m, 10H);
7.92(d, 2H); 8.28(d, 2H).

30 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil]
amino] -3-[[1-[4-metoksifenil)-2-okso-3-pirolidiniliden]
metil] -8-okso-5-tia-1-azabīciklo[4.2.0] okt-3-en-2-
karboksilīnēs rūgšties difenilmetilo esteris

35 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil]
amino] -3-[[1-[(4-nitrofenil) metoksi] -2-okso-3-pirolidi-
niliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabīciklo[4.2.0] okt-3-
en-2-karboksilīnēs rūgšties difenilmetilo esteris

BMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.47(s, 9H); 2.70(m, 2H); 3.22(m, 2H); 5.13(s, 2H); 5.22(d, 1H); 5.27(s, 1H); 5.30-5.42(m, 2H); 6.58(s, 1H); 6.87(s, 1H); 6.93(t, 1H); 7.30(m, 10H); 7.63(d, 2H); 8.24(d, 2H).

5

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] -3-[[1-fenil-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esteris

10

BMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.45(s, 9H); 1.63, 1.82(m, 2H); 2.38, 2.58(m, 2H); 3.52, 3.68(m, 2H); 5.18(s, 1H); 5.30(d, 1H); 5.32-5.44(m, 2H); 6.35(s, 1H); 6.85(s, 1H); 7.35(m, 16H).

15

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] -3-[[1-[1-[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] -1-metiletil] -2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esteris

20

BMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.43(s, 9H); 1.45(s, 9H); 1.47(s, 3H); 1.57(s, 3H); 2.80(m, 2H); 3.35(m, 2H); 5.19(d, 1H); 5.29(d, 2H); 5.40(m, 1H); 6.56(s, 1H); 6.85(s, 2H); 7.30(m, 10H).

25

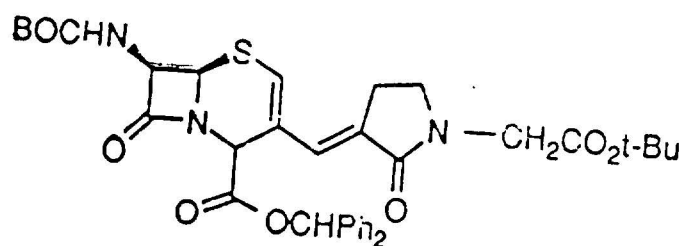
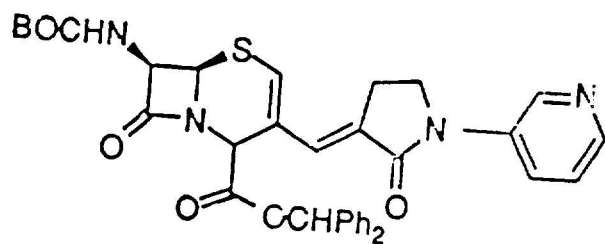
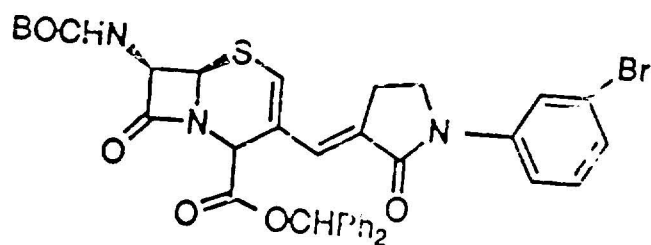
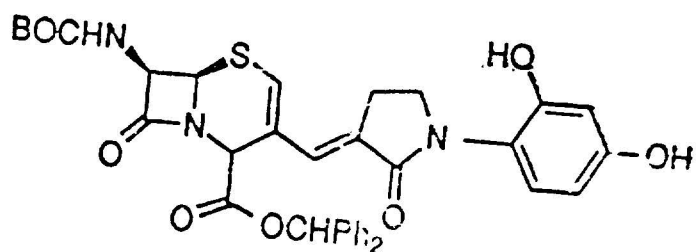
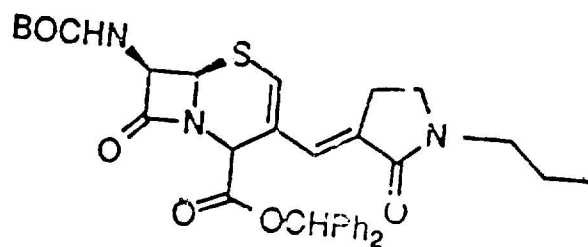
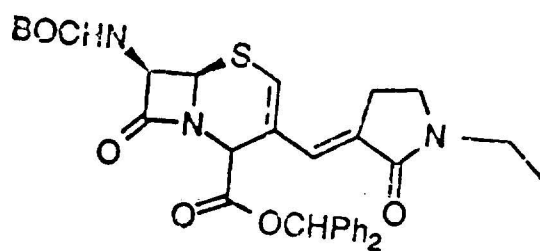
(E) (6 α , 7 β)-2-benzilhidriloksikarbonil-4-[3-(7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-3-ilmetilen)-2-okso-pirolidin-1-il] -1-metilpiridinio jodidas (iš desmetilo darinio su metilo jodidu, DMF kambario temperatūroje).

30

IR (KBr): 1784, 1716, 1518 cm⁻¹

35

MS (ISP): 653.5 (M⁺)



Aukščiau nurodyti tarpiniai produktai taip pat gali būti gaunami 2 pavyzdyje aprašytu būdu.

13 Junginys

5

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -3-[[1-(1,1-dimetiletil)-2-okso-3-pirolidiniden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicinglo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esteris

10

1,73 g (3.58 mmolio) rac-(1-[1,1-dimetiletil] -2-okso-3-pirolidinil)-trifenilfosfonio bromido ir (7 ml) bevandenio tetrahidrofurano sumaišoma ir atšaldoma ledo vonioje. Pridedamas lašais 1.6 M n-butilličio, ištirpinto 2.09 ml (3.34 mmolio) n-heksane, ir maišoma 1 1/2 valandų tokioje temperatūroje. 1.16 g (2.39 mmolio) difenilmetil [6R-(6 α , 7 β)] -7-[[1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -3-formil-8-okso-5-tia-1-azabicinglo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilato, ištirpinto 5.5 ml tetrahidrofurano, sulašinama į mišinį ledo vonioje, po to maišoma 1 1/2 valandų. Po to reakcijos mišinys supilamas į (60 ml) sūrymą ir (200 ml) etilo acetatą ir atskiriamas. Organinė dalis praplaunama šviežiu (60 ml) sūrymu ir džiovinama (Na₂SO₄). Pašalinus džiovinimo agentą ir tirpiklį, gauta liekana valoma silikagelio chromatografijos būdu su kolonėle lengvų frakcijų atskyrimui, kaip eliuentą panaudojant 2:1 n-heksaną/etilo acetatą. Produkto frakcijos sujungiamos, tirpiklis pašalinamas, ir liekana sutrinama su 3:1 n-heksanu/etilo acetatu. Gaunama 0.99 g (70.8%) minėtos medžiagos.

15

20

25

30

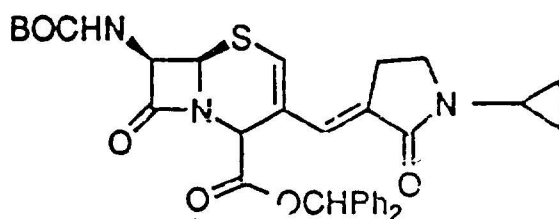
BMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.42(s, 9H); 1.44(s, 9H); 2.70(m, 2H); 3.30(m, 2H); 5.18(d, 1H); 5.30(d, 1H); 5.35(m, 1H); 6.50(s, 1H); 6.80(m, 2H); ir 7.20-7.40(m, 11H).

35

Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

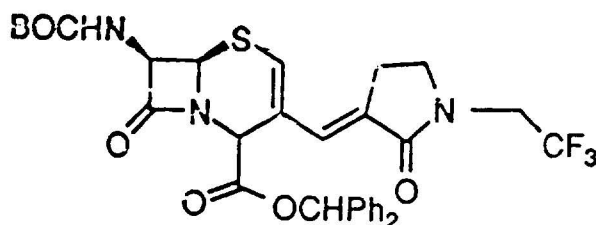
5 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -3-[(1-ciklopropil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -7-[[1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esteris

10 BMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.78(m, 4H); 1.44(s, 9H); 2.70(m, 3H); 3.10(m, 2H); 5.20(d, 1H); 5.30(s, 1H); 5.41(m, 1H); 6.50(s, 1H); 6.83(m, 2H); ir 7.25-7.35(m, 11H).



15 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-(2,2,2-trifluoretil)-3-pirolidiniliden] metil] -5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esteris

20 BMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.45(s, 9H); 2.80(m, 2H); 3.35(m, 2H); 3.95(m, 2H); 5.18(d, 1H); 5.29(s, 1H); 5.40(m, 1H); 6.50(s, 1H); 6.85(s, 2H); 6.95(m, 1H); ir 7.30(m, 11H).



[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] -3-[[1-(2-fluoretil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esteris

5

BMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.45(s, 9H); 2.75(m, 2H); 3.40(t, 2H); 3.61, 3.75(m, 2H); 4.48, 4.70(t, 2H); 5.20(d, 1H); 5.31(d, 1H); 5.40(m, 1H); 6.56(s, 1H); 6.88(m, 2H); ir 7.21-7.33(m, 11H).

10

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] -3-[[1-[1-[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] -1-metiletil] -2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esteris

15

BMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.43(s, 9H); 1.45(s, 9H); 1.47(s, 3H); 1.57(s, 3H); 2.80(m, 2H); 3.35(m, 2H); 5.19(d, 1H); 5.29(d, 2H); 5.40(m, 1H); 6.56(s, 1H); 6.85(s, 2H); 7.30(m, 10H).

20

(E)-(2R, 6R, 7R)- ir -(2S, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-[1-(4-metoksi-fenil)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterio mišinys 1:1.

25

IR (KBr): 1780, 1741, 1685, 1521 cm⁻¹

MS (ISP): 668.5 (M+H)⁺

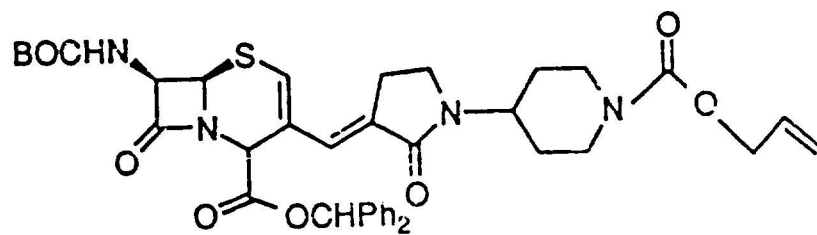
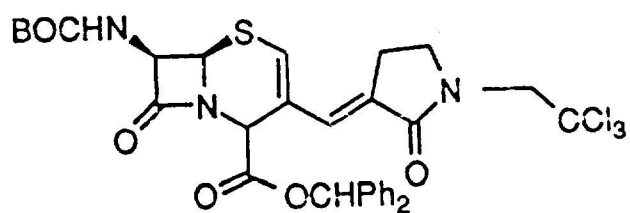
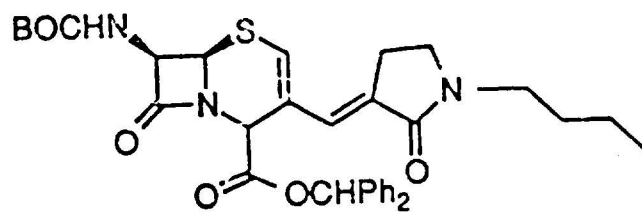
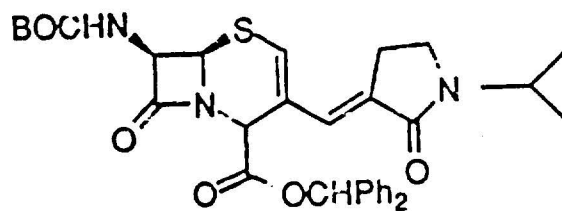
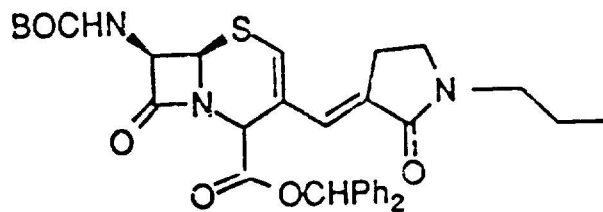
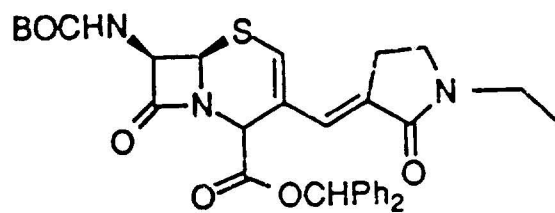
30

(E)-(2R, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-[1-(6-metoksi-piridin-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esteris.

35

IR (KBr): 1783, 1742, 1688, 1496 cm⁻¹

MS (ISP): 669.4 (M+H)⁺



Nurodyti 2 pavyzdžio tarpiniai junginiai taip pat gali būti gaunami 1 pavyzdyje aprašytu būdu.

14 Junginys

5

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-(2,2,2-trifluoretil)-3-pirolidiniliden] metil] -5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esteris

10

1,0 g (2 mmoliai) difenilmetil-[6R-3(6 α , 7 β)] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -3-formil-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilato ir 1.23 g (2.4 mmolio) rac[2-okso-1-(2,2,2-trifluoretil)-3-pirolidinil]trifenilfosfonio bromido suspenduojama 8 ml 1,2-epoksibutano(1,2-butilenoksidas) ir virinama su grižtamuoju šaldytuvu 4 valandas. Tamsiai rudos spalvos tirpalas išgarinamas, ir liekana supilama į 10 ml vandens. Mišinys ekstrahuojamas 15 ml etilo acetatu, ir organinė fazė praplaunama 15 ml sūrymu ir išdžiovinama virš magnio sulfato. Tirpiklis išgarinamas, ir tamsiai ruda liekana valoma chromatografijos būdu silikagelyje (25 g Merck, 40-63 mm, 230-400 sietas, n-heksanas:etilo acetatas=95:5, 9:1, 2:1, 1:1).

15

20

25

Išeiga: 1.2 g gelsvos putos (93%)

Pagal chromatografiją HPLC^{a)} produktas yra Δ^3 ir Δ^2 izomerų mišinys:

30

87% okt-3-enas ir 9% okt-2-eno darinys.

¹H-BMR(DMSO-d₆): δ [m.d.] 1.40(s, 9H); 2.80(pl. m, 2H); 3.40(t, 2H); 4.20(m, 2H); 5.11(d, 1H); 5.29(dd, 1H); 5.57(s, 1H); 6.83(s, 1H); 7.33(m, 11H); 8.07(d, 1H).

35

a)HPLC sąlygos:

Lichrosfer RP-18, 250 mm, 5 mm, 1240 ml acetonitrilas,
4 g tetradecilamonio bromidas, 570 ml vandens, 190 ml
buferis, pH 7, su H_3PO_4 parūgštintas iki pH 6.7.

5

Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami
šie papildomi junginiai:

10 [6R-[3-(E), 6 α , 7 β]] -3-[(1-ciklopropil-2-okso-3-pirolidi-
niliden)metil] -7-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]
amino] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-
karboksilinės rūgšties difenilmetilo esteris

Mikroanalizė:

15

paskaičiuota C 65.08, H 6.09, N 6.49, S 4.96
rasta C 65.03, H 6.12, N 6.43, S 5.04

20 (E)-(2R, 6R, 7R)- ir -(2S, 6R, 7R)-7-tret-butoksikar-
bonilamino-3-(1-tret-butoksikarbonilmetil-2-okso-piro-
lidin-3-ilidenmetil)-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]
okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių
mišinys.

25 MS (ISP): 676.5 (M+H)⁺

IR (KBr): 1783, 1742, 1688 cm^{-1}

30 (E)-(2R, 6R, 7R)- ir -(2S, 6R, 7R)-7-tret-butoksi-
karbonilamino-3-[1-(4-metoksi-benzoil)-2-okso-piro-
lidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]
okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių
mišinys.

35 MS (ISP): 696.5 (M+H)⁺

IR (KBr): 1782, 1721, 1666 cm^{-1}

(E)-(2R, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-[1-(5-metil-izoksazol-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-3-en-2-karboksilīnės rūgšties benzhidrilo esteris.

MS (EI): 686 (M-Boc-NH-HC=C=O)

IR (KBr): 1784, 1741, 1706, 1609, 1505, 1456 cm^{-1}

(E)-(2R, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-(2-okso-1-piridin-2-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-3-en-2-karboksilīnės rūgšties benzhidrilo esteris.

MS (EI): 482 (M-Boc-NH-C=C=O)

IR (KBr): 1785, 1738, 1693, 1587, 1460, 1387 cm^{-1}

(E)-(2R, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-(2-okso-1-piridin-3-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-3-en-2-karboksilīnės rūgšties benzhidrilo esteris.

MS (EI): 538 (M-CO₂-CH₂=C(CH₃)₂)

IR (KBr): 1772, 1735, 1693, 1482 cm^{-1}

(E)-(2R, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-[2-okso-oksazolidin-3-il]-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-3-en-2-karboksilīnės rūgšties benzhidrilo esteris.

MS (EI): 490 (M-Boc-NH-HC=C=O)

35

IR (KBr): 1782, 1741, 1708, 1392, 1251 cm^{-1}

(E)-(2R, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-[2-okso-1-(trifluormetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicinglo[4.2.0]okt-3-en-2-karboksilingės rūgšties benzhidrilo esteris.

5

MS (EI): 557 (M-Boc-NH-CH=C=O)

IR (KBr): 1789, 1733, 1700, 1471, 1330 cm^{-1}

10 (E)-(2R, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-(2-okso-1-tiazol-2-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicinglo[4.2.0]okt-3-en-2-karboksilingės rūgšties benzhidrilo esteris.

15 MS (ISP): 645.4 (M+H)⁺

IR (KBr): 1782, 1748, 1695, 1504, 1465 cm^{-1}

20 (E)-(2R, 6R, 7R)- ir -(2S, 6R, 7R)-3-(1-alil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-5-tia-1-azabicinglo[4.2.0]okt-3-en-2-karboksilingės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys.

MS (ISP): 602.4 (M+H)⁺

25

IR (KBr): 1781, 1717, 1682 cm^{-1}

30 (E)-(2R, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-[1-(1,1-diokso-tetrahidrotiofen-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicinglo[4.2.0]okt-3-en-2-karboksilingės rūgšties benzhidrilo esteris (1:1 epimerų mišinys).

MS (ISP): 680.5 (M+H)⁺

35

IR (KBr): 2935, 1782, 1719, 1684, 1319, 1272, 1161 cm^{-1}

(E)-(2R, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-(2-okso-piridin-4-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicinglo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilingės rūgšties benzhidrilo esteris.

5

(Z)-(2R, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-(1-ciklopropil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil)-8-okso-5-tia-1-azabicinglo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilingės rūgšties benzhidrilo esteris.

10

MS (ISP): 605.4 (M+H)[⊕]

IR (KBr): 1780, 1715, 1671 cm⁻¹

15

(E)-(2R, 6R, 7R)- ir -(2S, 6R, 7R)-7-tret-butoksi-karbonilamino-8-okso-3-[2-okso-1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicinglo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilingės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys 1:1.

20

MS (ISP): 658.4 (M+H)[⊕]

IR (KBr): 1782, 1743, 1718, 1655 cm⁻¹

25

(E)-(2R, 6R, 7R)- ir -(2S, 6R, 7R)-7-tret-butoksi-karbonilamino-8-okso-3-(1-fenil-2-okso-piperidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicinglo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilingės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys 1:1.

30

MS (ISP): 652.4 (M+H)[⊕]

IR (KBr): 1781, 1740, 1718, 1653 cm⁻¹

35

(E)-(2R, 6R, 7R)- ir -(2S, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-(1-ciklopropil-2-okso-piperidin-3-ilidenmetil)-8-okso-5-tia-1-azabicinglo[4.2.0] okt-3-

en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys
1:1.

MS (ISP): 615 (M⁺)

5

IR (KBr): 1787, 1721, 1656, 1611 cm⁻¹

(E)-(2R, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-
(2-okso-pirazin-2-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-
10 azabiciklo[4.2.0]okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties
benzhidrilo esteris.

MS (ISP): 640.4 (M+H)[⊕]

15

IR (KBr): 1782, 1743, 1702, 1522 cm⁻¹

(E)-(2R, 6R, 7R)- ir -(2S, 6R, 7R)-3-(1-alil-2-okso-
pirolidin-3-ilidenmetil)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-
okso-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0]okt-3-en-2-karboksilinės
20 rūgšties benzhidrilo esterių mišinys.

MS (ISP): 602.4 (M+H)[⊕]

25

IR (KBr): 1781, 1717, 1682, 1642 cm⁻¹

(E)-(2R, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-
(2-okso-piridin-4-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-
azabiciklo[4.2.0]okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties
benzhidrilo esteris.

30

MS (ISP): 639.5 (M+H)[⊕]

IR (KBr): 1779, 1738, 1700, 1502 cm⁻¹

35

(E)-(2R, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-
[2-okso-1-(trifluormetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-piro-

lidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esteris.

MS (ISP): 557 [M-(BOC-NH-C≡O)]

5

IR (KBr): 1789, 1733, 1700, 1471 cm⁻¹

(E)-(2R, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-[1-(6-metoksi-piridin-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esteris.

10

MS (ISP): 669.4 (M+H)[⊕]

IR (KBr): 1783, 1742, 1718, 1688, 1496 cm⁻¹

15

(E)-(2R, 6R, 7R)- ir -(2S, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-(2-okso-1-prop-2-inil-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys.

20

MS (ISP): 617.5 (M+NH₄)[⊕]

IR (KBr): 2116, 1780, 1744, 1716, 1685 cm⁻¹

25

(E)-(2R, 6R, 7R)- ir -(2S, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-(1-ciklopropilmetil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil)-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys.

30

MS (ISP): 616.4 (M+H)[⊕]

IR (KBr): 1781, 1741, 1713, 1678 cm⁻¹

35

(E)-(6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-[1-(1-cianometil)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-

azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties
benzhidrilo esteris.

MS (ISP): 601.5 (M+H)⁺

5

IR (KBr): 1781, 1743, 1695 cm⁻¹

(E)-(2R, 6R, 7R)- ir -(2S, 6R, 7R)-7-tret-butoksi-kar-
bonilamino-3-[(1-ciano-etil)-2-okso-pirolidin-3-
ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-
en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių
mišinys.

10

MS (ISP): 615.5 (M+H)⁺

15

IR (KBr): 2242, 1781, 1716, 1685 cm⁻¹

(E)-(2R, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-[1-(4-
metil-fenilsulfonil)-2-okso-pirolidin-3-ilidenme-
til]-5,8-diokso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-
karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys.

20

MS (ISP): 716.4 (M+H)⁺

25 IR (KBr): 1782, 1719 cm⁻¹

15 Junginys

Wittig-reakcijos produktai: (Z)-(6R,7R)-7-tret-butoksi-
karbonilamino-8-okso-3-(2-okso-1-fenil-azetidin-3-
ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-
karboksilinės rūgšties benzhidrilo esteris, (E)-
(6R,7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-(2-okso-1-
fenil-azetidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esteris
ir Δ^3 izomeras (Z)-(6R,7R)-7-tret-butoksikarbonil-
amino-8-okso-3-(2-okso-1-fenil-azetidin-3-ilidenme-

30

35

til)-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterio.

5 114 mg (0.708 mmolių) 1-fenil-azetidin-2,3-diono ištirpinama 15 ml 1,2-epoksibutano(1,2-butilenoksido) ir pridėjama 695 mg (0.80 mmolio) (6R,7R)-[7-tret-butoksikarbonil-amino-2-difenilmetoksikarbonil-8-okso-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-3-ilmetil]-trifenilfosfonio jodido, mišinys maišomas 60°C temperatūroje 10 1 valandą. Tada tamsiai rudas tirpalas išgarinamas, ir produkto mišinys atskiriamas chromatografijos būdu silikagelyje (eliuentas n-heksanas:etilo acetatas = 4:1, 3:1, 2:1).

15 Iš pirmo eliuato gaunama 140 g (32%) geltonų (Z)-(6R,7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-(2-okso-1-fenil-azetidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterio kristalų.

20

IR (KBr): 1788, 1727 cm⁻¹

MS (ISP): 624.4 (M+H)⁺

25 Antras eliuatas (163 mg geltono amorfinio junginio mišinys) dar kartą valomas chromatografijos būdu silikagelyje (eliuentas CH₂Cl₂:etilo acetatas 96:4).

30 Išeiga: 82 mg (18,5%) geltonų putų (E)-(6R,7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-(2-okso-1-fenil-azetidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterio eliuuojama pirmiausia.

35 IR (KBr): 1790, 1727 cm⁻¹

MS (ISP): 624.5 (M+H)⁺

Toliau eliuuojama 28 mg (6%) bespalvių putų (Δ^3 izomero (Z)-(6R,7R)-7-tret-butoksikarbonil-amino-8-okso-3-(2-okso-1-fenil-azetidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicinglo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterio).

IR (KBr): 1782, 1740 cm^{-1}

10 MS (ISP): 624.5 (M+H)⁺

Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

15 (E)-(6R,7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-[2-okso-1-(2,2,2-trifluoretil)-azetidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicinglo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esteris.

20 IR (KBr): 1787, 1763, 1721 cm^{-1}

MS (ISP): 630.4 (M+H)⁺

25 (Z)-(6R,7R)-7-tret-butoksikarbonil-amino-8-okso-3-[2-okso-1-(2,2,2-trifluoretil)-azetidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicinglo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esteris.

IR (KBr): 1789, 1722, 1502 cm^{-1}

30

MS (ISP): 630.5 (M+H)⁺

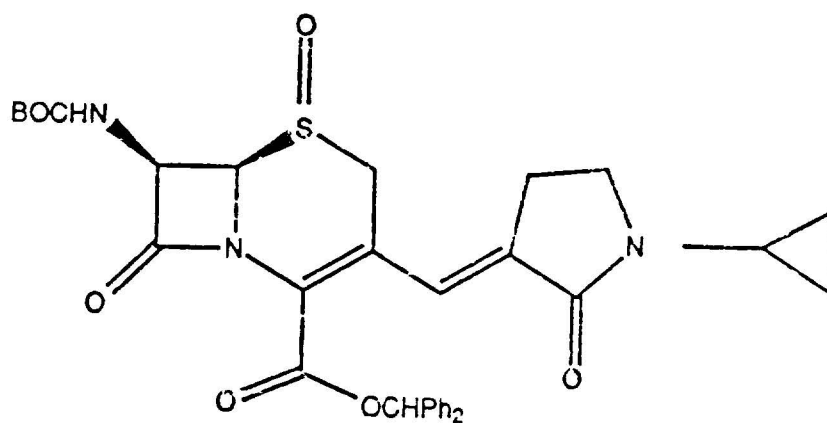
16 Junginys

35 [6R-[3(E),6 α ,7 β]]-3-[(1-ciklopropil-2-okso-3-pirolidiniliden)-metil]-7-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]ami-

no] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio 5-oksidas.

8,94 g (14.85 mmolio) [6R-[3(E),6 α ,7 β]]-3-[(1-ciklopropil-2-okso-3-pirolidiniliden)-metil]-7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio, ištirpinto (2.0 l) dichlormetane, atšaldoma iki 4°C ledo vonioje. Lašinama 5.13 g (25.2 mmolio) 80-90% m-chloroperoksibenzoinė rūgštis, ištirpinta (450 ml) dichlormetane. Po 1 valandos 4°C temperatūroje, reakcijos mišinys gerai praplaunamas šaltais 10% natrio tiosulfato vandeniniu tirpalu, 5% vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir vandeniu. Išdžiovinus virš bevandenio natrio sulfato, pašalinamas agentas ir tirpiklis, o liekana valoma chromatografijos būdu su kolonėle lakioms medžiagoms atskirti silikagelyje (3:1 etilo acetatas/n-heksanas), gaunama 8.16 g (89%) minėto junginio.

BMR(200 MHz, CDCl₃) δ 0.75(m, 4H), 1.46(s, 9H), 2.30, 2.55, 2.80(m, 3H), 3.10(m, 2H), 3.90-4.10(m, 2H), 4.50(m, 1H), 5.80(m, 2H), 7.00(m, 1H), 6.50(s, 1H), ir 7.20-7.55(m, 11H).



Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie junginiai:

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil]
amino] -8-okso-3-[(2-okso-3-pirolidiniliden) metil] -5-
tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės
rūgšties difenilmetilo esterio 5-oksidas.

5

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil]
amino] -3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidiniliden) metil] -8-
okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės
rūgšties difenilmetilo esterio 5-oksidas.

10

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil]
amino] -3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidiniliden) metil] -8-
okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės
rūgšties difenilmetilo esterio 5-oksidas.

15

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil]
amino] -8-okso-[2-okso-3-[[1-(fenilmetoksi) -3-
pirolidiniliden] -metil] -5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-
en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio 5-
oksidas.

20

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil]
amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-fenil-2-okso-3-
pirolidiniliden] metil] -5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-
en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio 5-
oksidas.

25

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -3-[[1-(2,4-(difluorfenil)-2-okso-3-
pirolidiniliden] -metil] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbo-
nil] amino] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-
karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio 5-oksidas.

30

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil]
amino] -3-[[(1-(4-nitrofenil)-2-okso-3-pirolidiniliden]
metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-
karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio 5-oksidas.

35

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] -3-[[1-(4-metoksifenil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio 5-oksidas.

5

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] -3-[[1-(4-nitrofenil)metoksi] -2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-ene-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio 5-oksidas.

10

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] -3-[[1-(1,1-dimetiletil)2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio 5-oksidas.

15

BMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.43(3, 9H), 1.45(s, 9H), 2.35, 2.65(m, 2H), 3.30(m, 2H), 3.18-4.00(m, 2H), 4.50(m, 1H), 5.45-5.80(m, 2H), 7.00(m, 1H) ir 7.20-7.45(m, 11H).

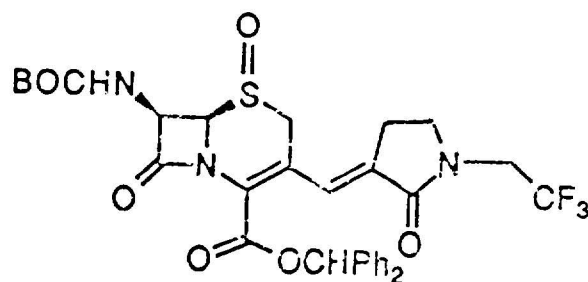
20

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-(2,2,2-trifluoretil)-3-pirolidiniliden] metil] -5-tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio 5-oksidas.

25

BMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.46(s, 9H), 2.45, 2.75(m, 2H), 3.30(m, 2H), 3.9-4.54(m, 5H), 5.38-5.80(m, 2H), 7.00(m, 1H) ir 7.25-7.45(m, 11H).

30



[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] -3-[[1-(2-fluoretilyl)-2-okso-3-pirolidiniliden] -metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio 5-oksidas.

5

BMR(200 MHz, CDCl₃) δ 1.46(s, 9H), 2.40, 2.70(m, 2H), 3.20-3.8(m, 6H), 4.10-4.45(m, 2H), 4.70(m, 1H), 5.40, 5.80(m, 2H), 7.00(m, 1H) ir 7.25-7.40(m, 11H).

10 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] -3-[[1-[4-[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] fenil] -2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio 5-oksidas.

15

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] -3-[[1-[1-[1,1-dimetiletoksi) karbonil] -1-metiletil] -2-okso-3-pirolidiniliden] metil-8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio 5-oksidas.

20

[6R-[3(Z), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] -3-[[1-fenil-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio 5-oksidas.

25

(E) - (5R, 6R, 7R) - ir - (5S, 6R, 7R) -7-tret-butoksi-karbonil-amino-5,8-diokso-3-(2-okso-1-pirazin-2-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys.

30

IR (KBr): 1799, 1721, cm⁻¹

35

MS (ISP): 656.6 (M+N)⁺

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-butoksi-karbonil-amino-5,8-diokso-3-(2-okso-piridin-4-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicinglo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys.

IR (KBr): 1797, 1718, 1501 cm^{-1}

MS (ISP): 655.4 (M+N)[⊕]

10

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-butoksi-karbonil-amino-5,8-diokso-3-(2-okso-3-prop-2-inil-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicinglo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys 1:1.

15

IR (KBr): 2118, 1796, 1721 cm^{-1}

MS (ISP): 616.5 (M+H)[⊕]

20

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonil-amino-3-(1-ciklopropilmetil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil)-5,8-diokso-5-tia-1-azabicinglo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys.

25

IR (KBr): 1796, 1722, 1684 cm^{-1}

MS (ISP): 632.5 (M+H)[⊕]

30

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-butoksi-karbonil-amino-3-(1-cianometil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil)-5,8-diokso-5-tia-1-azabicinglo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys.

35

IR (KBr): 2240, 1796, 1719 cm^{-1}

MS (ISP): 634.5 (M+NH₄)[⊕]

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-
5 butoksikarbonil-amino-3-[1-(2-ciano-etil)-2-okso-
pirolidin-3-ilidenmetil]-5,8-diokso-5-tia-1-azabicyklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo
esterių mišinys.

10 IR (KBr): 2244, 1795, 1721, 1688 cm⁻¹

MS (ISP): 631.5 (M+H)[⊕]

(E) - (5R, 6R, 7R) - ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-
15 butoksikarbonil-amino-3-[1-(4-metil-fenilsulfonil)-2-
okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-5,8-diokso-5-tia-1-
azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties
benzhidrilo esterių mišinys.

20 IR (KBr): 1799, 1723 cm⁻¹

MS (ISP): 747.5 [(M-H)[⊖] + NH₃]

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-
25 butoksikarbonil-amino-3-[1-(4-metoksi-fenil)-2-okso-
pirolidin-3-ilidenmetil]-5,8-diokso-5-tia-1-azabicyklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo
esterių mišinys 1:1.

30 IR (KBr): 1796, 1722, 1687, 1512 cm⁻¹

MS (ISP): 684.3 (M+H)[⊕]

(E) - (5R, 6R, 7R) -ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-
35 butoksikarbonil-amino-3-(1-tret-butoksikarbonilmetil-2-
okso-pirolidin-3-ilidenmetil)-5,8-diokso-5-tia-1-

azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties
benzhidrido esterių mišinys.

IR (KBr): 1798, 1725 cm^{-1}

MS (ISP): 692.5 (M+H)⁺

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-
butoksikarbonil-amino-3-[1-(5-metil-izoksazol-3-il)-2-
okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-5,8-diokso-5-tia-1-
azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties
benzhidrido esterių mišinys.

IR (KBr): 1796, 1718, 1609, 1506, 1456 cm^{-1}

MS (ISP): 676.4 (M+NH₄)⁺; 659.4 (M+H)⁺

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-
butoksikarbonil-amino-5,8-diokso-3-(2-okso-1-piridin-2-
il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrido esterių
mišinys.

IR (KBr): 1795, 1724, 1698, 1587, 1500, 1460 cm^{-1}

MS (ISP): 655.4 (M+H)⁺

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-
butoksikarbonil-amino-5,8-diokso-3-(2-okso-1-
piridin-3-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-
azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties
benzhidrido esterių mišinys.

IR (KBr): 1797, 1721, 1485, 1368, 1306 cm^{-1}

MS (ISP): 655.4 (M+H)⁺

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonil-amino-5,8-diokso-3-[2-okso-1-(2-okso-oksazolin-3-il)-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys.

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonil-amino-5,8-diokso-3-(-2-okso-1-tiazol-2-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys.

IR (KBr): 2978, 1799, 1722, 1504, 1463 cm^{-1}

MS (ISP): 661.4 (M+H)⁺

(E) - (5R, 6R, 7R) -ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonil-amino-5,8-diokso-3-[2-okso-1-(5-trifluormetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys.

IR (KBr): 1800, 1718, 1475, 1331, 1159 cm^{-1}

MS (ISP): 730.4 (M+H)⁺

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonil-amino-3-[1-(4-metoksi-benzoil)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-5,8-diokso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys.

IR (KBr): 1799, 1724, 1668 cm^{-1}

MS (ISP): 712.4 (M+H)⁺

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-3-(1-alil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil)-7-tret-butoksikarbonil-amino-5,8-diokso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys.

5

IR (KBr): 1796, 1722, 1688 cm^{-1}

MS (ISP): 618.4 (M+H)⁺

10 (E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-butoksi-karbonil-amino-3-[1,1-diokso-tetrahydro-tiofen-3il]-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-5,8-diokso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių mišinys. (konfig. tiofeno-pusėje
15 R:S=1:1).

IR (KBr): 1796, 1721, 1498, 1301 cm^{-1}

MS (ISP): 696.4 (M+H)⁺

20

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-butoksi-karbonil-amino-3-[1-(6-metoksi-piridin-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-5,8-diokso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo
25 esterių mišinys (epimerų mišinys).

IR (KBr): 1797, 1722, 1495, 1285, 1233, 1161 cm^{-1}

MS (ISP): 685.4 (M+H)⁺

30

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-butoksi-karbonil-amino-5,8-diokso-3-(2-okso-piridin-4-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių
35 mišinys.

(Z) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-butoksi-
karbonilamino-3-(1-ciklopropil-2-okso-pirolidin-3-
ilidenmetil)-5,8-diokso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių
5 mišinys 1:1.

IR (KBr): 1795, 1722, 1682 cm^{-1}

MS (ISP): 618.4 (M+H)[⊕]

10

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-butoksi-
karbonil-amino-5,8-diokso-3-[2-okso-1-(2,2,2-trifluor-
etil)-piperidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo
15 esterių mišinys.

IR (KBr): 1796, 1723, 1662, 1628 cm^{-1}

MS (ISP): 674.4 (M+H)[⊕]

20

(E) - (5R, 6R, 7R)- ir -(5S, 6R, 7R)-7-tret-butoksi-
karbonil-amino-5,8-diokso-3-(1-fenil-2-okso-piperi-
din-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-
en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių
25 mišinys.

IR (KBr): 1797, 1723, 1720, 1657, 1048 cm^{-1}

MS (ISP): 668.4 (M+H)[⊕]

30

E) - (5R, 6R, 7R) - ir -(5S, 6R, 7R) -7-tret-butoksi-
karbonilamino-3-(1-ciklopropil-2-okso-piperidin-3-
ilidenmetil)-5,8-diokso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties benzhidrilo esterių
35 mišinys 1:1.

IR (KBr): 1796, 1722, 1654, 1610 cm^{-1}

MS (ISP): 649.5 (M+H)⁺

17 Junginys

5

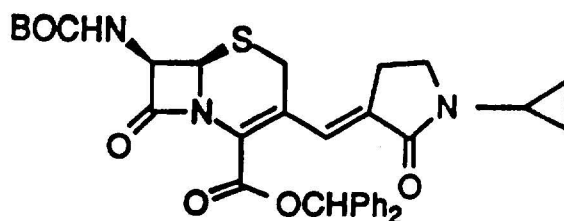
[6R-[3 (E), 6 α , 7 β]] -3-[(1-ciklopropil-2-okso-3-pirolidiniliden)-metil] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esteris

10

8,16 g (13.2 mmolio) [6R-[3 (E), 6 α , 7 β]] -3-[(1-ciklopropil-2-okso-3-pirolidiniliden)-metil] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-3-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio 5-oksido, (92 ml) dichlormetano, (27 ml) N-metilacetamido ir (30 ml) N,N-dimetilo formamido atšaldoma -20°C vonioje ir 10.08 ml (0.106 molio) fosforo tribromido, ištirpinto (31 ml) dichlormetane, lašinama į maišomą tirpalą. Tirpalas maišomas 1 valandą tokioje temperatūroje, o tada pilamas į maišomą (400 ml) ledinio vandens ir (260 ml) dichlormetano tirpalą. Vandens sluoksnis atskiriamas ir dar kartą ekstrahuojamas (100 ml) dichlormetanu. Sujungtos organinės frakcijos praplaunamos 5 % vandeniniu natrio bikarbonatu ir vandeniui. Metileno chlorido frakcija išdžiovinama (Na₂SO₄) ir koncentruojama. Liekana valoma chromatografijos būdu silikagelyje lakių medžiagų atskyrimo kolonėle (3:1 etilo acetatas/n-heksanas), ir gaunama 6.36 g (80 %) minėto junginio.

30

BMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.77(m, 4H), 1.48(s, 9H), 2.23, 2.52(m, 2H), 2.75(m, 1H), 2.97, 3.12(m, 2H), 3.52(s, 2H), 4.98(d, 1H), 5.24(d, 1H), 5.63(kv, 1H), 7.0(s, 1H) ir 7.12-7.48(m, 11H).



Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie junginiai:

5 [6R-[(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -8-okso-3-[2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esteris.

10 IR (KBr): 3350 (pl.), 1782, 1718, 1525, 702 cm⁻¹.

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -3-[(1-metoksi-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esteris.

15 IR (KBr): 3350 (pl.), 2970, 1777, 1718, 1500, 702 cm⁻¹.

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiloksi)karbonil] amino] -3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidiniliden] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esteris.

25 BMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 2.30, 2.55 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.98 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.65 (kv, 1H), 7.0 (s, 1H) ir 7.22-7.45 (m, 11H).

30 [6R-[3-(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-(fenilmetoksi)-3-pirolidiniliden] metil] -5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esteris.

IR (KBr): 3300 (pl.), 1785, 1715, 1525, 698 cm⁻¹.

5 [6R-[3(E), 6 α , 7 β] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -8-okso-3-[(2-okso-1-fenil-3-pirolidiniliden) metil] -5-tia-1-azabicingklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilnės rūgšties difenilmetilo esteris.

IR (KBr): 3350 (pl.), 1789, 1720, 1500, 697 cm⁻¹.

10 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -3-[[1-(2,4-difluormetil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] 7-[[(1,1-dimetiletoksi) karbonil] amino] -8-okso-5-tia-1-azabicingklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilnės rūgšties difenilmetilo esteris.

15

IR (KBr): 3300, (pl.), 1788, 1720, 1705, 698 cm⁻¹.

20 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -3-[[1-(4-nitrofenil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicingklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilnės rūgšties difenilmetilo esteris.

IR (KBr): 3350, (pl.), 1783, 1720, 1672, 698 cm⁻¹.

25 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -3-[[1-(4-metoksifenil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicingklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilnės rūgšties difenilmetilo esteris.

30

IR (KBr): 3350, (pl.), 1785, 1722, 1685, 700 cm⁻¹.

35 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -3-[[1-(4-nitrofenil)metoksi] -2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicingklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilnės rūgšties difenilmetilo esteris.

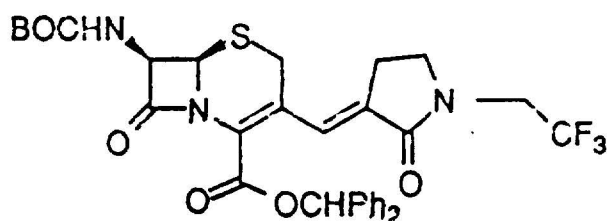
IR (KBr): 3300, (pl.), 1785, 1720, 1525, 700 cm^{-1} .

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -3-[[1-(1,1-dimetiletil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties difenilmetilo esteris.

BMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.51(s,9H), 1.55(s,9H), 2.35, 2.55(m,2H), 3.28(m,2H), 3.55(s,2H), 4.98(d,1H), 5.24(d,1H), 5.62(kv,1H), 7.0(s,1H) ir 7.17-7.50(m,11H).

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-(2,2,2-trifluoretil)-3-pirolidiniliden] metil] -5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties difenilmetilo esteris.

BMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.48(s,9H), 2.40, 2.65(m,2H), 3.20, 3.40(m,2H), 3.55(s,2H), 3.92(m,2H), 5.00(d,1H), 5.23(d,1H), 5.48(kv,1H), 7.02(s,1H) ir 7.31(m,11H).



[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7- (1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -3-[[1-(2-fluoretil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties difenilmetilo esteris.

BMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.48(s,9H), 2.38, 2.65(m,2H), 3.23, 3.40(m,2H), 3.54(s,2H), 3.55, 3.70(m,2H), 4.45, 4.68(m,2H), 5.00(d,1H), 5.25(d,1H), 5.65(kv,1H), 7.0(s,1H) ir 7.32(m,11H).

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -3-[[1-[4-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] fenil] -2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties difenilmetilo esteris.

BMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.46(s,9H), 1.59(s,9H), 2.35, 2.65(m,2H), 3.40, 3.65(m,2H), 3.55(s,2H), 5.00(d,1H), 5.28(d,1H), 5.68(kv,1H), 7.05(s,1H), 7.10-7.45(m,11H), 7.78(d,2H) ir 7.98(d,2H).

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -3-[[1-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] 1-metiletil] -2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties difenilmetilo esteris.

IR (KBr): 3300, (pl.), 1787, 1727, 1688, 700 cm⁻¹.

[6R-[3(Z), 6 α , 7 β]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -3-[[1-fenil-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties difenilmetilo esteris.

IR (KBr): 3515 (pl.), 1785, 1720, 1672, 695 cm⁻¹.

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-(2-okso-1-pirazin-2-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties benzhidrilo esteris.

IR (KBr): 1788, 1719, 1495 cm⁻¹

MS (ISP): 640.5 (M+H)⁺

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-(2-okso-1-prop-2-inil-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-

azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties
benzhidrilo esteris.

IR (KBr): 2115, 1794, 1720, 1688 cm^{-1}

5

MS (ISP): 600.4 (M+H)[⊕]

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-(1-ciklo-
propilmetil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil)-8-okso-5-
10 tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs
rūgšties benzhidrilo esteris.

IR (KBr): 1785, 1721, 1684 cm^{-1}

15 MS (ISP): 633.6 (M+NH₄)[⊕]

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-(1-ciano-
metil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil)-8-okso-5-tia-1-
azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties
20 benzhidrilo esteris.

IR (KBr): 1785, 1718, 1655 cm^{-1}

25

MS (ISP): 618.4 (M+NH₄)[⊕]

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-[1-(2-
ciano-etil)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil)-8-okso-5-
tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs
rūgšties benzhidrilo esteris.

30

IR (KBr): 2241, 1786, 1729, 1688 cm^{-1}

MS (ISP): 615.5 (M+H)[⊕]

35

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-[1-(6-
metoksi-piridin-3-il)-2-okso-pirolidin-3-

ilidenmetil)-8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties benzhidrilo esteris.

IR (KBr): 1787, 1721, 1495 cm^{-1}

5

MS (ISP): 686.4 $(\text{M}+\text{NH}_4)^{\oplus}$; 669.4 $(\text{M}+\text{H})^{\oplus}$

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-(1-tret-butoksi-karbonilmetil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil)-8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties benzhidrilo esteris.

10

IR (KBr): 1781, 1724 cm^{-1}

15

MS (ISP): 676.5 $(\text{M}+\text{H})^{\oplus}$

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-(2-okso-1-piridin-2-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties benzhidrilo esteris.

20

IR (KBr): 1787, 1719, 1587, 1469, 1386 cm^{-1}

MS (ISP): 639.4 $(\text{M}+\text{H})^{\oplus}$

25

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-(2-okso-1-piridin-3-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties benzhidrilo esteris.

30

IR (KBr): 1787, 1720, 1485, 1367, 1307 cm^{-1}

MS (ISP): 639.4 $(\text{M}+\text{H})^{\oplus}$

35

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-[2-okso-1-(2-okso-oksazolidin-3-il)-pirolidin-3-

ilidenmetil] -5-tia-1-azabīcīklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties benzhidrilo esteris.

IR (KBr): 1784, 1715, 1488, 1369, 1225 cm^{-1}

5

MS (ISP): 664.4 ($\text{M}+\text{NH}_4$)[⊕]; 647.4 ($\text{M}+\text{H}$)[⊕]

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-[-1(5-metil-izoksazol-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabīcīklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties benzhidrilo esteris.

10

IR (KBr); 1788, 1718, 1609, 1507, 1456 cm^{-1}

15 MS (ISP): 660.4 ($\text{M}+\text{NH}_4$)[⊕]; 643.4 ($\text{M}+\text{H}$)[⊕]

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-(2-okso-1-tiazol-2-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabīcīklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties benzhidrilo esteris.

20

IR (KBr): 1788, 1721, 1505, 1464, 1369 cm^{-1}

MS (ISP): 645.4 ($\text{M}+\text{H}$)[⊕]

25

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-[-2-okso-1-(5-trifluormetil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-pirolidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabīcīklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties benzhidrilo esteris.

30

IR (KBr): 1790, 1720, 1475, 1330 cm^{-1}

MS (ISP): 731.4 ($\text{M}+\text{NH}_4$)[⊕]; 714.4 ($\text{M}+\text{H}$)[⊕]

35 (E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-[1-(4-metoksi-benzoil)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-

okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties benzhidrilo esteris.

IR (KBr): 1788, 1723 cm^{-1}

5

MS (ISP): 696.4 (M+H)⁺; 713.4 (M+NH₄)⁺

(E) - (6R, 7R)-3-(1-alil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties benzhidrilo esteris.

10

IR (KBr): 1785, 1720, 1686 cm^{-1}

15 MS (ISP): 602.5 (M+H)⁺

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-[1-(1,1-diokso-tetrahidrotiofen-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties benzhidrilo esteris.

20

IR (KBr): 1786, 1720, 1368, 1305, 1162 cm^{-1}

MS (ISP): 680.5 (M+H)⁺

25

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-[1-(4-metil-fenilsulfonil)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties benzhidrilo esteris.

30

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-8-okso-3-(2-okso-piridin-4-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties benzhidrilo esteris.

35

(Z) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-(1-ciklopropil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil)-8-okso-5-tia-1-

azabīcīklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties
benzhidrīlo esteris.

IR (KB): 1787, 1721, 1686 cm^{-1}

5

MS (ISP): 602.4 (M+H)[⊕]

[6R-[3(E), (6 α , 7 β)]] -7-[[(1,1-dimetiletoksi)
karbonil] amino] -8-okso-3-[(2-okso-1-fenil-3-
10 piperidiniliden] metil] -5-tia-1-azabīcīklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties difenilmetīlo
esteris.

IR (KBr): 1786, 1722, 1658 cm^{-1}

15

MS (ISP): 652.5 (M+H)[⊕]

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino--8-okso-3-
[1-(2,2,2-trifluoretil)-2-okso-piperidin-3-ilidenmetil]
20 -5-tia-1-azabīcīklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs
rūgšties benzhidrīlo esteris.

IR (KBr): 1791, 1715, 1689, 1658 cm^{-1}

25 MS (ISP): 658.4 (M+H)[⊕]

(E) - (6R, 7R)-7-tret-butoksikarbonilamino-3-(1-ciklo-
propil-2-okso-piperidin-3-ilidenmetil)-8-okso-5-tia-1-
azabīcīklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties
30 benzhidrīlo esteris.

IR (KBr): 1786, 1721, 1656 cm^{-1}

MS (ISP): 633.5 (M+NH₄)[⊕]; 616.5 (M+H)[⊕]

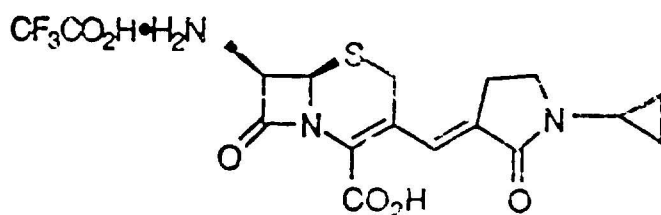
18 Junginys

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-amino-3-[(1-ciklopropil-2-okso-1-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracto rūgšties druska

6.36 g (10.6 molio) [6R-[3(E), 6 α 7 β]] -3-[(1-ciklopropil-2-okso-1-pirolidiniliden)metil] -7-[[1,1-dimetiletoksi)karbonil] amino] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esterio, ištirpinto (254 ml) dichlormetane ir (25.4 ml) anizolo atšaldoma ledo/vandens vonioje ir lašinama (254 ml) trifluoracto rūgšties. Tirpalas 2 valandas maišomas kambario temperatūroje, ir tada laki medžiaga pašalinama . rotoriniu garintuvu sumažintame slėgyje. Liekana veikiama (280 ml) etilo esteriu lašinant 4°C, maišoma 30 min ir filtruojama azoto atmosferoje, kol gaunama minėto junginio 4.42 g (93 %).

BMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 0.70 (s, 4H), 2.80 (m, 1H), 3.00, 3.40 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 5.10 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 7.22 (s, 1H).

25



Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie junginiai:

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-amino-8-okso-3-[(2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracto rūgšties druska

BMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 3.00, 3.10 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 5.16 (d, 1H), 5.123 (d, 1H), ir 7.26 (s, 1H).

- 5 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-amino-3-[(1-metoksi-2-okso-1-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trifluoracto
rūgšties druska
- 10 BMR (200 MHz, DMSO- d_6 /D₂O) δ 2.82, 2.92 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 4.88 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), ir 7.20 (s, 1H).

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-amino-3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo
15 [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trifluoracto
rūgšties druska

BMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 2.86 (s, 3H), 2.95, 3.08 (m, 2H),
20 3.39 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 5.18 (d, 1H), 5.22 (d, 1H) ir 7.25 (s, 1H).

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-amino-8-okso-3-[[-1-fenil-metoksi)-3-pirolidiniliden)-metil] -5-tia-1-azabicyklo
25 [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trifluoracto
rūgšties druska

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-amino-8-okso-3-[[2-okso-1-(fenil-3-pirolidiniliden) -metil] -5-tia-1-azabicyklo
30 [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trifluoracto
rūgšties druska

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-amino-3-[[1-(2,4-difluorfenil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-
35 azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties
trifluoracto rūgšties druska

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-amino-3-[[1-(4-nitrofenil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trifluoracto rūgšties druska

5

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-amino-3-[[1-(4-metoksi-fenil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trifluoracto rūgšties druska

10

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-amino-3-[[1-[(4-nitrofenil) metoksi] -2-okso-3-pirolidiniliden] -metil] -8-okso-5-tia-1-azabiklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trifluoracto rūgšties druska

15

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-amino-3-[[1-(1,1-dimetil-etil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trifluoracto rūgšties druska

20

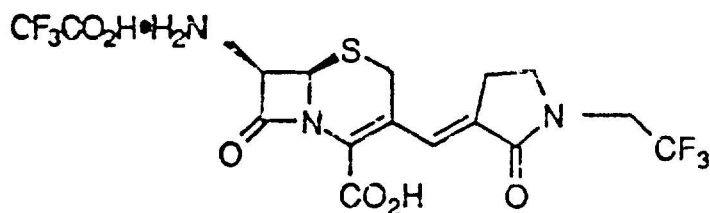
BMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37(s, 9H), 2.85-2.96(m, 4H), 3.93(s, 2H), 5.08(d, 1H), 5.18(d, 1H), ir 7.22(s, 1H).

25

[6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-amino-8-okso-3-[[2-okso-1-(2,2,2-trifluoretil)-3-pirolidiniliden] -5-tia-1-azabiklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trifluoracto rūgšties druska

30

BMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 3.05(m, 2H), 3.77(s, 2H), 3.6-3.8(m, 2H), 4.08(m, 2H), 5.22(d, 1H), 5.32(d, 1H), ir 7.75(s, 1H).



- [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-amino-3-[[1-(2-fluoretil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabīciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trifluoracto rūgšties druska
- 5
- BMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 3.0-3.25(m, 4H), 3.67(m, 2H), 3.92(s, 2H), 4.43(t, 1H), 4.68(t, 1H), 5.10(d, 1H), 5.18(d, 1H), ir 7.26(s, 1H).
- 10 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-amino-3-[[1-(4-karboksi-fenil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabīciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trifluoracto rūgšties druska
- 15 [6R-[3(Z), 6 α , 7 β]] -7-amino-3-[[1-fenil-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabīciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trifluoracto rūgšties druska
- 20 [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-amino-3-[[1-[1-karboksi-1-metil-etil] -2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabīciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trifluoracto rūgšties druska
- 25 (E) - (6R, 7R) -7-amino-3-[1-(6-metoksi-piridin-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabīciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnē rūgštis
- IR (KBr): 1782, 1685, 1618, 1570, 1496, 1407 cm⁻¹
- 30 MS (ISP): 403.4 (M+H)⁺
- (E) - (6R, 7R) -7-amino-8-okso-3-(2-okso-1-pirazin-2-il-pirolidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabīciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnē rūgštis
- 35 IR (KBr): 1787, 1697, 1619 cm⁻¹

MS (ISP): 374.4 (M+H)⁺

5 (E) - (6R, 7R) -7-amino-8-okso-3-[2-okso-1-(2,2,2-trifluoretil)-azetidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas (1:0.1)

10 IR (KBr): 1749 cm⁻¹

MS (ISP): 364.3 (M+H)⁺

Mikroanalizė: C₁₃H₁₂F₃N₃O₄S

15 paskaičiuota C 42.27 H 3.25 N 11.19 S 8.54
rasta C 42.32 H 3.40 N 10.91 S 8.48

(Z) - (6R, 7R) -7-amino-8-okso-3-[2-okso-1-(2,2,2-trifluor-etil)-azetidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas (1:0.13)

20 IR (KBr): 1801, 1739 cm⁻¹

MS (ISP): 364.3 (M+H)⁺

25 (E) - (6R, 7R) -7-amino-3-[1-(4-metil-fenilsulfonyl)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas (1:0.2)

30 IR (KBr): 1790, 1721, 1624 cm⁻¹

MS (ISP): 465.3 (M-H+NH₃)⁺

35 (E) - (6R, 7R) -7-amino-8-okso-3-[2-okso-1-prop-2-inil-pirolidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabicyklo [4.2.0]

132

okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trifluoracetatas
(1:0.2)

IR (KBr): 2115, 1779, 1682, 1626 cm^{-1}

5

MS (ISP): 334.3 (M+H)⁺

(E) - (6R, 7R)-7-amino-3-(1-ciklopropilmetil-2-okso-
pirolidin-3-ilidenmetil)-8-okso-5-tia-1-azabīciklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trifluor-
acetatas (1:0.7)

10

IR (KBr): 1785, 1679, 1628 cm^{-1}

15

MS (ISP): 350.3 (M+H)⁺

(E) - (6R, 7R)-7-amino-3-(1-cianometil-2-okso-pirolidi-
din-3-ilidenmetil)-8-okso-5-tia-1-azabīciklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trifluoracetatas
(1:0.21)

20

IR (KBr): 1781, 1688, 1628 cm^{-1}

MS (ISP): 332.2 (M+H)⁺

25

(E) - (6R, 7R)-7-amino-3-[1-(2-ciano-etil)-2-okso-
pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabīciklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties
trifluoracetatas (1:1)

30

IR (KBr): 2245, 1784, 1720, 1675 cm^{-1}

MS (ISP): 349.4 (M+H)⁺

35

(E) - (6R, 7R)-4-[3-(7-amino-2-karboksi-8-okso-5-
tia-1-azabīciklo [4.2.0] okt-2-en-3-ilmetilen)-2-okso-

pirolidin-1-il] -1-metil-piridinio jodido
trifluoracetatas (1:1.15)

IR (KBr): 1779, 1704, 1670, 1519 cm^{-1}

5

MS (ISP): 387.3 (M)[⊕]

(Z) - (6R, 7R)-7-2-amino-8-okso-3-[2-okso-1-fenil-
azetidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0]
10 okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas
(1:0.09)

IR (KBr): 1788, 1716 cm^{-1}

15

MS (ISP): 356.2 (M-H)[⊕]

(E) - (6R, 7R)-7-amino-8-okso-3-(2-okso-1-fenil-
azetidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0]
20 okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas
(1:0.14)

IR (KBr): 1782, 1734 cm^{-1}

MS (ISP): 358.3 (M+H)[⊕]

25

(E) - (6R, 7R)-7-amino-3-(1-karboksimetil-2-okso-
pirolidin-3-ilidenmetil)-8-okso-5-tia-1-azabicyklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluor-
acetatas (1:0.25)

30

IR (KBr): 1781, 1680 cm^{-1}

MS (ISP): 352.2 (M-H)[⊕]

35

(E) - (6R, 7R)-7-amino-3-[5-metil-izoksazol-3-il)-2-
okso-pirolidin-3-ilidenmetil)-8-okso-5-tia-1-azabicyklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 3434, 1793, 1705, 1607, 1507 cm^{-1}

MS (ISN): 392.3 $(\text{M}+\text{NH}_3-\text{H})^{\oplus}$

5

(E) - (6R, 7R)-7-amino-8-okso-3-(2-okso-1-piridin-2-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnē rūgšties trifluoracetāts (1:1)

10

IR (KBr): 3437, 1789, 1690, 1388, 1204 cm^{-1}

MS (ISN): 388.3 $(\text{M}+\text{NH}_3-\text{H})^{\oplus}$

15

(E) - (6R, 7R)-7-amino-8-okso-3-(2-okso-1-piridin-3-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnē rūgšties trifluoracetāts (1:2)

20

IR (KBr): 3422, 1783, 1679, 1557, 1393, 1201 cm^{-1}

MS (ISN): 388.3 $(\text{M}+\text{NH}_3-\text{H})^{\oplus}$

25

(E) - (6R, 7R)-7-amino-8-okso-3-[2-okso-1-(2-okso-oksazolidin-3-il)-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnē rūgštis

IR (KBr): 3435, 1701, 1627, 1395 cm^{-1}

30

MS (ISN): 396.3 $(\text{M}+\text{NH}_3-\text{H})^{\oplus}$

(E) - (6R, 7R)-7-amino-8-okso-3-(2-okso-1-tiazol-1-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnē rūgštis

35

IR (KBr): 1783, 1691, 1575, 1506, 1464, 1385 cm^{-1}

MS (ISP): 379.3 (M+H)[⊕]

(E) - (6R, 7R)-3-(1-alil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil)-7-amino-8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties trifluoracetatas (1:0.65)

IR (KBr): 1784, 1679, 1627 cm⁻¹

MS (ISP): 336.3 (M+H)[⊕]

10

(E) - (6R, 7R)-7-amino-3-[1-(1,1-diokso-tetrahydrotiofen-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgštis (1:1 epimerų mišinys)

15

IR (KBr): 1782, 1678, 1296, 1200, 1124 cm⁻¹

(E) - (6R, 7R)-7-amino-3-[1-(4-metoksi-benzoil)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties trifluoracetatas (1:0.2)

20

IR (KBr): 1785, 1726, 1665 cm⁻¹

25 MS (ISN): 430.4 (M+H)[⊕]

(E) - (6R, 7R)-7-amino-8-okso-3-(2-okso-piridin-4-il-pirolidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties trifluoracetatas (1:1.63)

30

(Z) - (6R, 7R)-7-amino-3-(1-ciklopropil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil)-8-okso-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties trifluoracetatas (1:0.83)

35

IR (KBr): 1778, 1700 cm⁻¹

MS (ISP): 336.3 (M+H)⁺

5 (E) - (6R, 7R)-7-amino-8-okso-3-[1-(2,2,2-trifluor-
etil)-2-okso-piperidin-3-ilidenmetil)-5-tia-1-
azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties
trifluoracetatas (1:0.32)

10 IR (KBr): 1782, 1658, 1617 cm⁻¹

MS (ISN): 407.3 (M+NH₃-H)⁺

15 (E) - (6R, 7R)-7-amino-3-(1-ciklopropil-2-okso-piperi-
din-3-ilidenmetil)-8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1784, 1677, 1598 cm⁻¹

20 MS (ISN): 365.4 [(M-H)⁺+NH₃]; 348.4 (M-H)⁺

(E) - (6R, 7R)-7-amino-8-okso-3-(2-okso-1-fenil-piperi-
din-3-ilidenmetil)-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-
en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas (1:1)

25 IR (KBr): 1784, 1676 cm⁻¹

MS (ISN): 384.3 (M-H)⁺

19 Junginys

30

Difenilmetil [6R-3α, 7β]-7-tret-butoksikarbonilami-
no-3-formil-8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-
en-2-karboksilatas

35 Į 500 ml trigurklę kolbą įdedamas (60 ml) metileno
chloridas ir (3.24 ml) dimetilo sulfoksidas. Mišinys
atšaldomas -50°C vonioje, ir lašinamas (5.34 ml)

trifluoracto anhidridas. Mišinys 30 min maišomas -50°C vonioje, ir tada per 15 min sulašinamas lakus (1.50 g, 0.03 molio) (6R-trans)-7-[[(1,1-dimetiletoksi)-karbonil] amino] -3-(hidroksimetil)8-okso-5-tia-1-azabicinglo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties difenilmetilo esteris, ištirpintas (150 ml) metileno chloride. Reakcijos mišinys maišomas 30 min -50°C ir lašinamas (16.9) trietilaminas. Reakcijos mišinys patamsėja, bet lieka skaidrus.

Reakcijos mišinys maišomas vonioje dvi valandas ir temperatūrai leidžiama pakilti. Galinė temperatūra apie -20°C . Reakcijos mišinys maišant pilamas į (360 ml) 0.5N druskos rūgštį ir (1.0 l) etilo acetatą. Organinis sluoksnis atskiriamas, praplaunamas sūriu tirpalu ir išdžiovinamas virš bevandenio natrio sulfato. Pašalinus džiovinimo agentą ir tirpiklį, liekana valoma chromatografijos būdu su kolonėle lakiom frakcijom atskirti (n-heksano/etilo acetatas 2/1). Produkto frakcijos sujungiamos ir tirpiklio koncentracija sureguliuojama iki 3/1 n-heksanu/etilo acetatu. Tirpalas per naktį šaldomas ir gaunama 6.93 g medžiagos kietu pavidalu. Filtratas išgarinamas iki sauso ir sutrinamas su 3/1 n-heksanu/etilo acetatu (gaunama 1.66 g). Bendra išeiga 8.59 g (57.4 %).

BMR analizė patvirtina, kad tai reikiamas junginys.

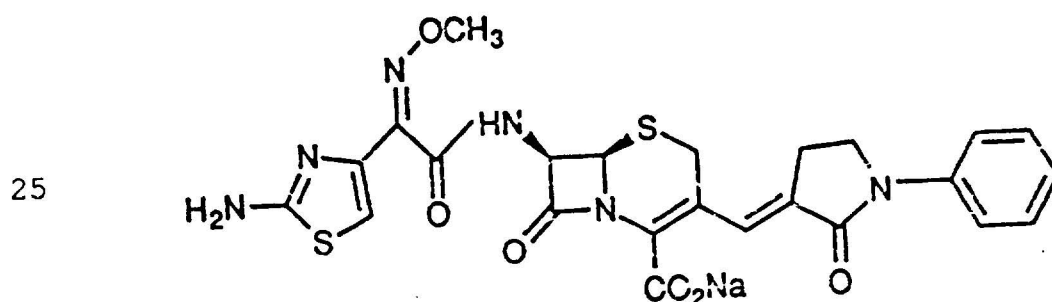
1 Pavyzdys

a) [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino] -8-okso-3-[(2-okso-1-fenil-3-pirolidiniliden)metil] -5-tia-1-azabicinglo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mononatrio druska

Kambario temperatūroje supilama 0.15 g (0.29 mmolio) [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -3-[(2-okso-1-fenil)] -3-pirolidini-
 niliden) metil] 7-amino-8-okso-5-tia-1-azabicyklo
 [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracto
 5 druskos, (8.4 ml) tetrahidrofurano, (5.6 ml) vandens ir
 77 mg (0.92 mmolio) natrio bikarbonato ir maišoma, kol
 susidaro tirpalas. Pridedama 0.15 g (0.43 mmolio) 2-(2-
 aminotiazol-4-il)-(Z)-2-metoksiimino-acto rūgšties 2-
 benzotiazolil tioesterio. Reakcijos mišinys pasidaro
 10 tirpus per 15 min. Po 4 valandų maišymo kambario
 temperatūroje, sumažinant slėgį, pašalinamas tetrahid-
 rofuranas, pridedama (14 ml) vandens ir 0.16 g
 (1.9 mmolio) natrio bikarbonato, ir reakcijos mišinys
 ekstrahuojamas (2x10 ml) etilo acetatu. Vandeninė dalis
 15 valoma su C₁₈ atvirkštinės fazės silikagelio kolonėle,
 eliuuojant vandeniu/acetonitrilu. Sujungus produkto
 frakcijas, gaunama 0.17 (98 %) reikiamo junginio.

BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.02, 3.20(m,2H), 3.75(d,1H),
 20 3.83(m,6H), 5.05(d,1H), 5.63(d,1H), 6.75(s,1H),
 7.13(t,1H), 7.24(s,2H), 7.40(t,2H), 7.54(s,1H),
 7.78(d,2H), ir 9.61(d,1H).

IR (KBr): 1765, 1670, 1615, 691 cm⁻¹

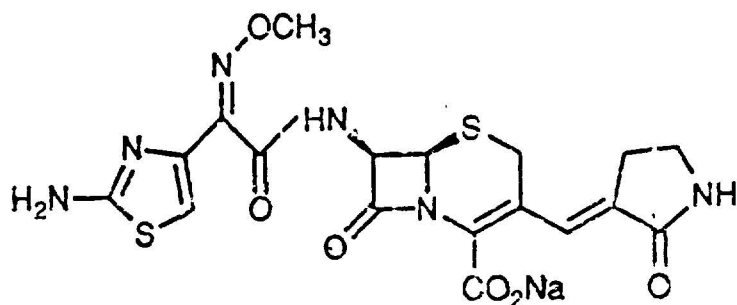


Pagal eigą, išdėstyta akstesniame pavyzdyje, gaunami
 šie junginiai:

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
 30 (metoksiimino)acetil] amino] -8-okso-3-[(2-okso-3-

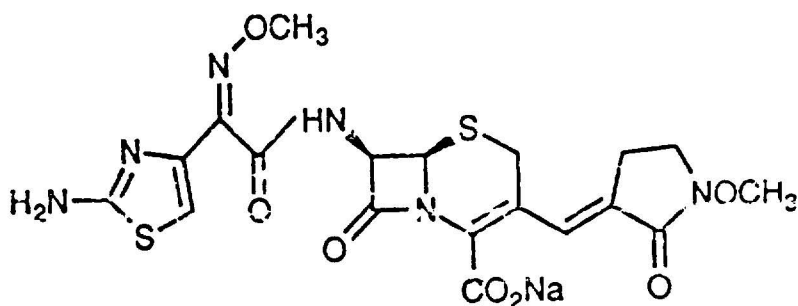
pirolidiniliden)metil] -5-tia-1-azabīcīklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties mononātrio druska

5 BMR (200MHz, D₂O) δ 3.05(m, 2H), 3.48(t, 2H), 3.84(kv, 2H),
4.0(s, 3H), 5.28(d, 1H), 5.87(d, 1H), 7.02(s, 2H).



10 [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(metoksiimino)acetil] amino] -3-[(1-metoksi-2-okso-3-
pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabīcīklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties mononātrio
druska

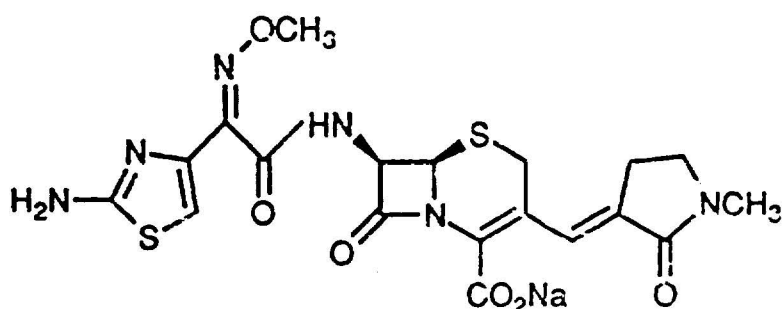
15 BMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.95, 3.15(m, 2H), 3.58(m, 2H),
3.72(s, 3H), 3.88(s, 2H), 4.09(s, 3H), 5.08(d, 1H),
5.83(kv, 1H), 6.67(s, 1H), 7.12(s, 2H), 7.25(s, 1H).



20 [6R-[3(E), 6α 7β(Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)(me-
toksiimino)acetil] amino] -3-[(1-metil-2-okso-3-pirol-
idiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabīcīklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties mononātrio druska

BMR (400MHz, D₂O) δ 2.95 (m, 3H), 2.92, 3.02 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.80, 3.82 (kv, 2H), 4.01 (s, 3H), 5.71 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.04 (s, 1H).

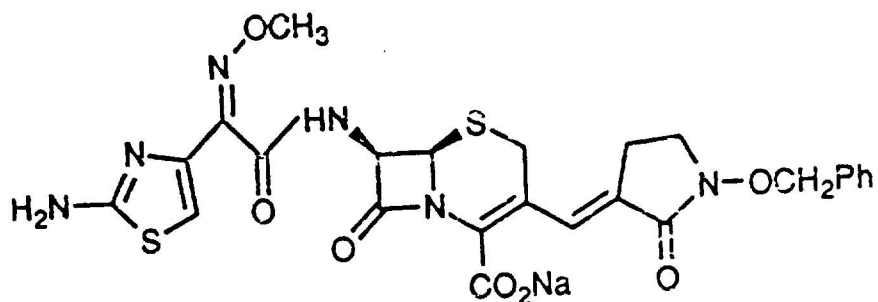
5 IR (KBr): 1765, 1668, 1615 cm⁻¹.



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-(benzil-oksi)-3-pirolidiniliden] metil] -5-tia-1-
10 azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilnės rūgšties mononatrio druska

BMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.5 (m, 2H), 2.83, 3.03 (m, 2H), 3.69 (kv, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.02 (d, 1H),
15 5.62 (kv, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.22 (s, 3H), 7.40 (m, 5H).

IR (KBr): 1765, 1677, 1615, 700 cm⁻¹.

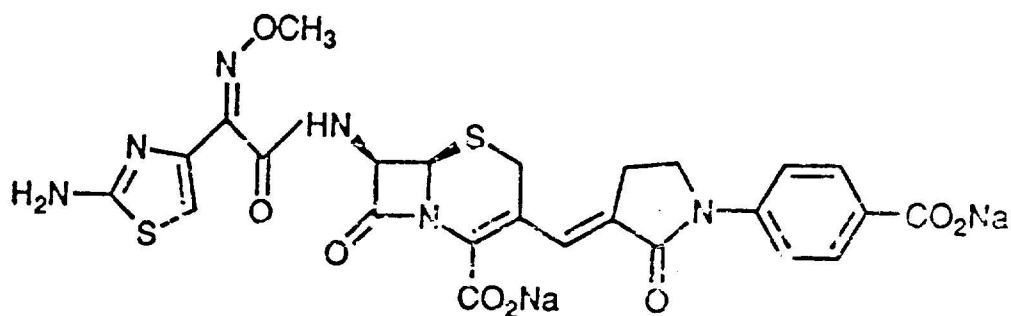


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino] -3-[[1-(4-karboksifenil)2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabi-
20

ciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties
dinatrio druska

5 BMR (200MHz, D₂O) δ 3.16(m, 2H), 3.90(kv, 2H), 4.02(s, 3H),
4.04(m, 2H), 5.31(d, 1H), 5.88(d, 1H), 7.05(s, 1H), 7.23
(s, 1H), 7.67(d, 2H), 7.93(d, 2H).

IR (KBr): 1765, 1670, 1602 cm⁻¹.

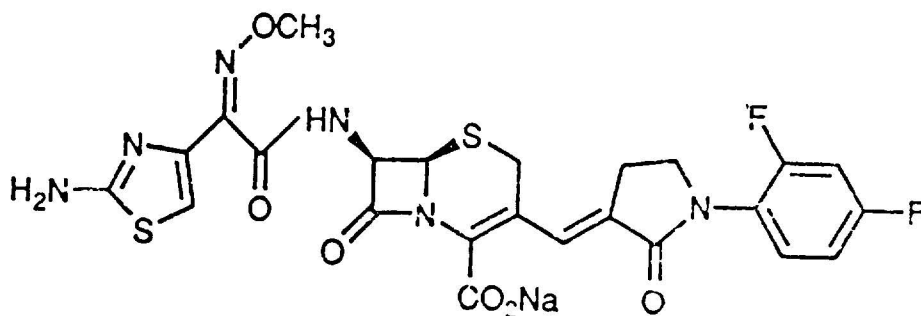


10 [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (me-
toksiimino)acetil] amino] -3-[[1-(2,4-difluorfenil)-2-
okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabi-
ciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties
mononatrio druska

15

BMR (400MHz, D₂O) δ 3.20(m, 2H), 3.89(m, 4H), 4.01(s, 3H),
5.30(d, 1H), 5.87(d, 1H), 7.04(s, 1H), 7.12(m, 2H),
7.19(s, 2H), 7.45(m, 1H).

20 IR (KBr): 1770, 1678, 1612, 700 cm⁻¹.

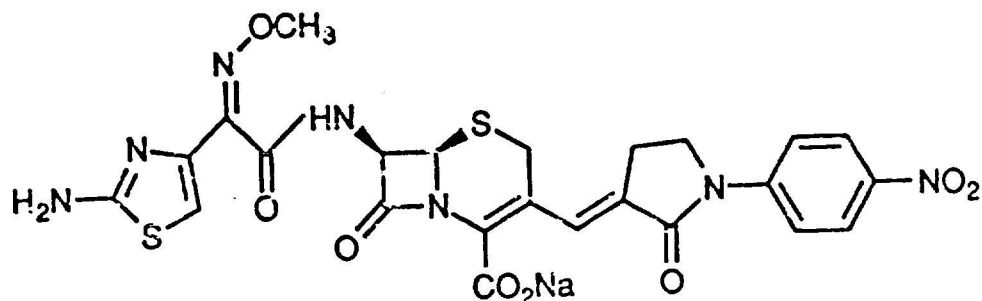


[6R-[(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino] -3-[[1-(4-nitrofenil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties mononātrio druska

BMR (400MHz, D₂O) δ 3.12 (m, 2H), 3.83 (kv, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 5.28 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.87 (d, 2H) ir 8.29 (d, 2H).

10

IR (KBr): 1765, 1679, 1618, 1388 cm⁻¹.

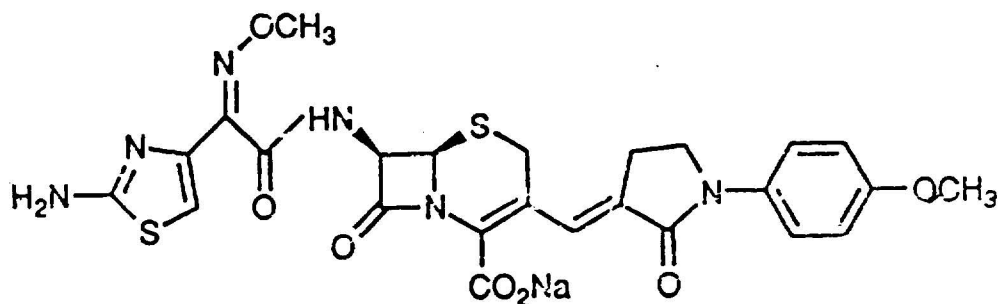


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino] -3-[[1-(4-metoksifenil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties mononātrio druska

BMR (400MHz, D₂O) δ 3.10 (m, 2H), 3.87 (s, 5H), 3.91 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 5.28 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.49 (d, 2H).

20

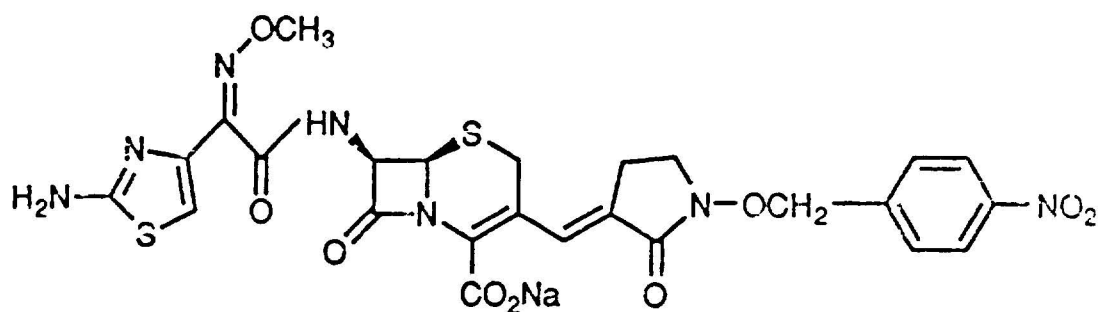
IR (KBr): 3420, 1762, 1670, 1615 cm⁻¹.



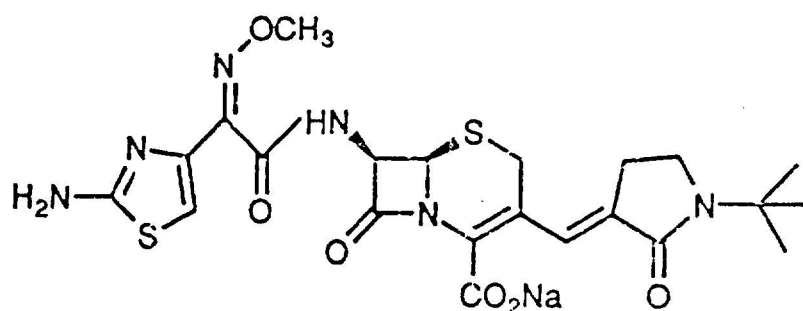
5 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino] -3-[[1-(4-nitrofenil) metoksi] -2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties mononatrio druska

10 BMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.85(m, 2H), 3.05(m, 2H), 3.30-3.49 (m, 2H), 3.70(kv, 2H), 3.85(s, 3H), 5.02(d, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.63(kv, 1H), 6.75(s, 1H), 7.23(s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.76(d, 2H), 8.26(d, 2H), ir 9.60(d, 1H);

IR (KBr): 1765, 1670, 1615, 691 cm⁻¹.

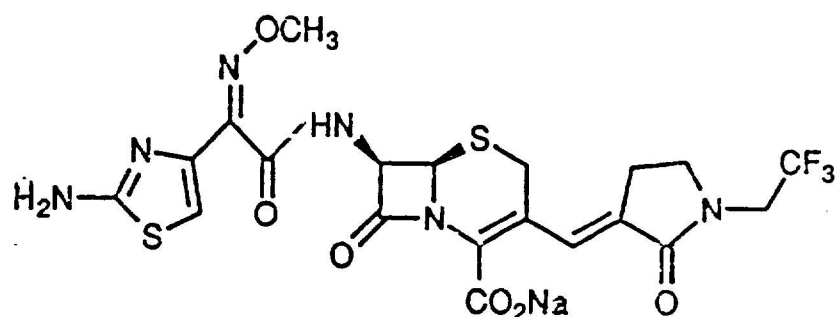


15 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino] -3-[[1-(1,1-dimetil-etil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties mononatrio druska



20 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino] -3-[[1-(2,2,2-trifluor-etil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-

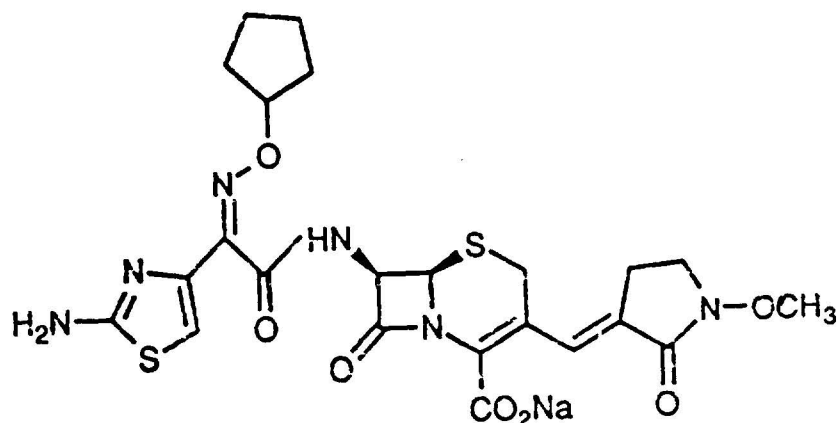
azabīcīklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties
mononātrio druska



5 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(ciklopentoksiimino)acetil[amino] -3-[[1-metoksi-2-
okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabi-
cīklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties
mononātrio druska

10 BMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.68 (m, 8H), 2.88, 3.08 (m, 2H),
3.48-3.50 (m, 2H), 3.67 (m, 5H), 4.65 (s, 1H), 5.03 (d, 1H),
5.64 (kv, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.39 (s, 1H),
9.49 (d, 1H);

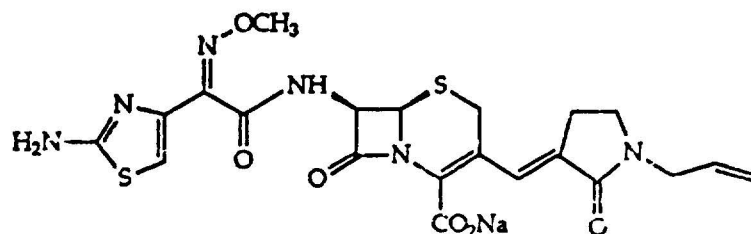
15 IR (KBr): 1768, 1678, 1622, 1612 cm⁻¹.



20 (6R, 7R)-3-[(E)-1-alil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]
-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoksiimino-acetil-
amino] -8-okso-5-tia-1-azabīcīklo [4.2.0] okt-2-en-2-
karboksilīnēs rūgšties nātrio druska (1:1)

IR (KBr): 1764, 1672, 1619 cm⁻¹

MS (ISP): 529.4 (M+H)⁺



5 b) Pagal 1a Pavyzdžio eigos variantą gaunamas šis junginys:

10 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-metoksiimino-acetilamino] -3-[(E)-1-karboksimetil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

15 300 mg (0.785 mmolio (E) - (6R, 7R)-7-amino-(1-karboksimetil-2-okso-pirolidin-3-iliden)-8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas suspenduojamas 20 ml DMF ir pridedama 302 mg (0.864 mmolio) 2-(2-aminotiazol-4-il)-(Z)-2-metoksiimino acto rūgšties 2-benzotiazolilo tioesterio. Mišinys 24 valandas kambario temperatūroje reaguoja, po to, sukonzentruojama vakuume iki 3 ml.

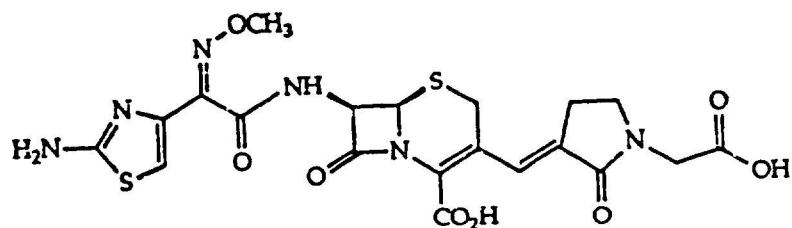
20 Pamažu pridedama 30 ml etilo acetato, kuriuo produktas atskiriamas. Po 30 min maišymo nufiltruojama kieta medžiaga ir išdžiovinama.

25 Išeiga: 369 mg

IR (KBr): 1780, 1727, 1662 cm⁻¹

MS (ISN); 537.4 (M+H)⁺

146

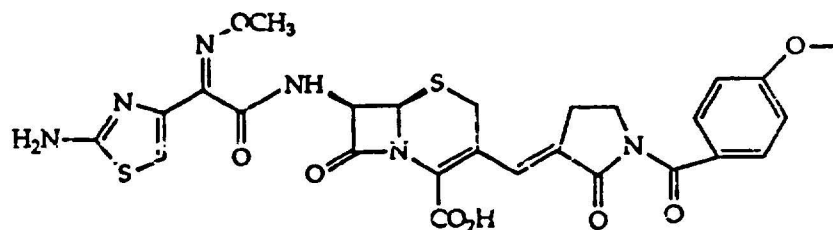


Tuo pačiu būdu gaunami šie junginiai:

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-metoksiimi-
no-acetilamino] -3-[(E)-1-(4-metoksi-benzoil)-2-okso-
pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1783, 1727, 1671 cm^{-1}

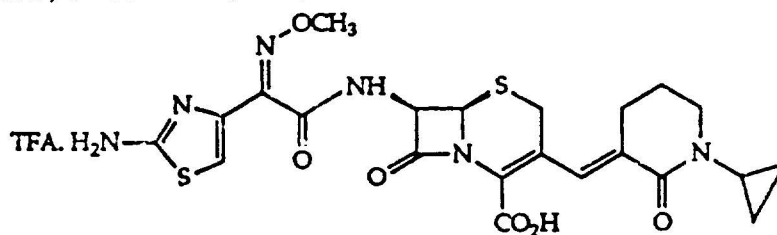
MS (ISP): 613.4 $(\text{M}+\text{H})^+$



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-metoksiimi-
no-acetilamino] -3-[(E)-1-ciklopropil-2-okso-piperi-
din-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas
(1:0.5)

IR (KBr): 1777, 1677, 1615 cm^{-1}

MS (ISP): 533.4 $(\text{M}+\text{H})^+$

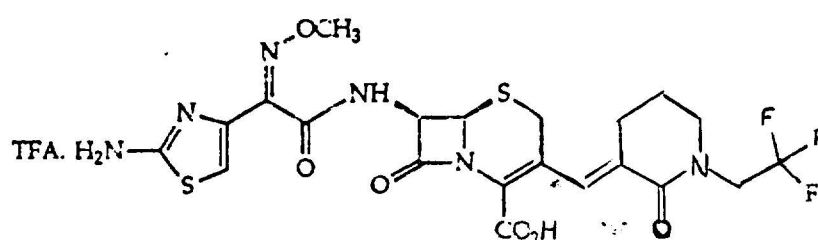


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoksiimi-
no-acetilamino] -8-okso-3-[(E)-1-(2,2,2-trifluor-
etil)-2-okso-piperidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabi-
ciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties
5 trifluoracetatas (1:1)

IR (KBr): 1783, 1667, 1635 cm^{-1}

MS (ISP): 575.1 $(\text{M}+\text{H})^+$

10



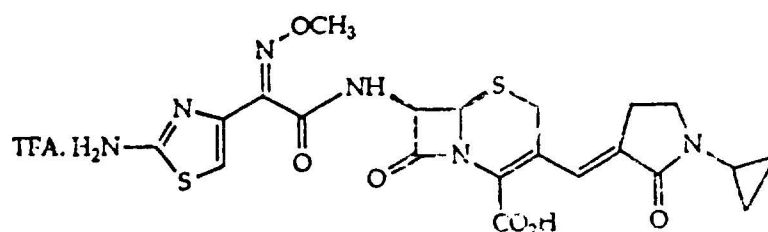
15

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoksiimi-
no-acetilamino] -3-[(E)-1-ciklopropil-2-okso-pirolī-
din-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties trifluoracetatas
(1:0.26)

IR (KBr): 1779, 1679, 1629, 1531 cm^{-1}

MS (ISP): 519.3 $(\text{M}+\text{H})^+$

20

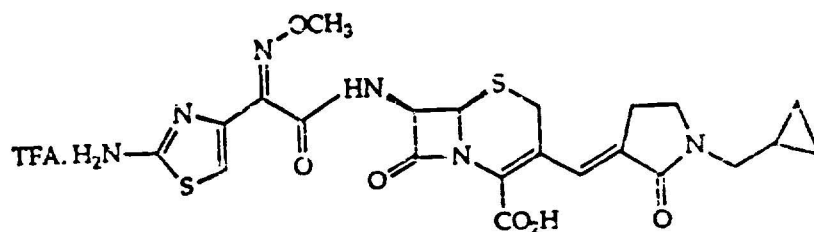


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoksiimi-
no-acetilamino] -3-[(E)-1-ciklopropilmetil-2-okso-

pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluor-
acetatas (1:0.25)

5 IR (KBr): 1781, 1675, 1630 cm^{-1}

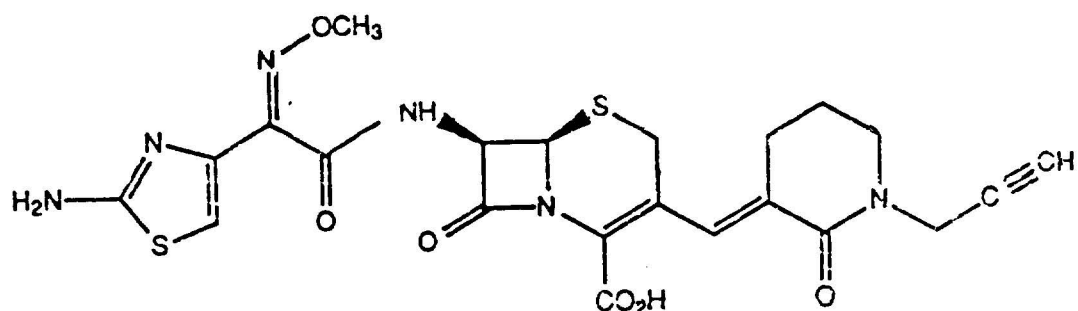
MS (ISP): 533.3 (M+H)⁺



10 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-methoxyimino-
no-acetilamino] -8-okso-3-[(E)-2-okso-1-prop-2-en-1-yl-
pirolidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabicyklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

15 IR (KBr): 2118, 1779, 1678, 1629 cm^{-1}

MS (ISP): 517.4 (M+H)⁺



2 Pavyzdys

20 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -3-[[1-(4-aminofenil)-2-
okso-3-pirolidiniliden] metil] -7-[[2-amino-4-
tiazolil)(metoksiimino)acetyl] amino] -8-okso-5-tia-1-

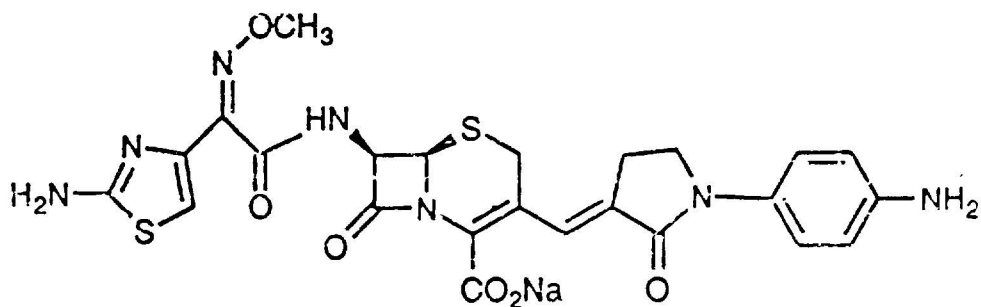
azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mononatrio druska

Į 105 mg (0.17 mmolio) [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -3-[[1-(4-nitrofenil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -7-[[2-amino-4-tiazolil](metoksiimino)acetil] amino] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mononatrio druskos, ištirpintos (10 ml) tetrahidrofurane, pridedama (15 ml) vandens ir 95 mg (0.11 mmolio) natrio bikarbonato, ir gaunamas tirpalas. Į tirpalą porcijomis pridedama 125 mg (1.7 mmolio) natrio ditionato kietu pavidalu. Tirpiklis po 15 min pašalinamas, o liekana valoma grįžtamos fazės C₁₈ silikagelio kolonėle, eliuuojant vandeniu/acetonitrilu ir gaunama 70.5 mg (70 %) minėto junginio.

BMR (400MHz, D₂O) δ 3.12(m, 2H), 3.93(m, 4H), 4.03(s, 3H), 5.30(d, 1H), 5.87(d, 1H), 7.05(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.25(d, 2H), 7.50(d, 2H);

20

IR (KBr): 3430, 1762, 1662, 1618 cm⁻¹.

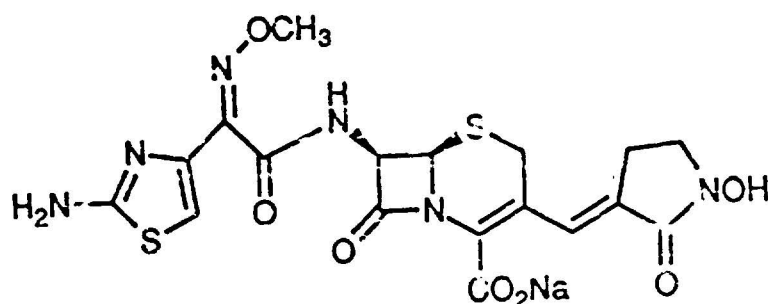


3 Pavyzdys

25 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[2-amino-4-tiazolil](metoksiimino)acetil] amino] -3-[[1-(4-amino-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mononatrio druska

65 mg (0.1 mmolio) [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)(metoksiimino)acetil] amino] -3-[[1-(4-nitrofenil) metoksi] -2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mononatrio druskos (4 ml) vandenyje dvi valandas prie 1 atmosferos hidrinama, panaudojant (0.5 ml) metanolį, 97 mg 10% Pd/C ir vandenilį. Pašalinus katalizatorių, liekana valoma grįžtamosios fazės C₁₈ silikagelio kolonėle, panaudojant vandenį/metanolį, gaunama 25 mg (49 %) minėto junginio.

BMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.85, 3.05(m, 2H), 3.45(m, 2H), 3.72(kv, 2H), 3.85(s, 3H), 5.0(d, 1H), 5.61(kv, 1H), 6.75(s, 1H), 7.23(s, 2H), 7.35(s, 1H), 9.60(d, 1H), 9.70(pl.s, 1H).

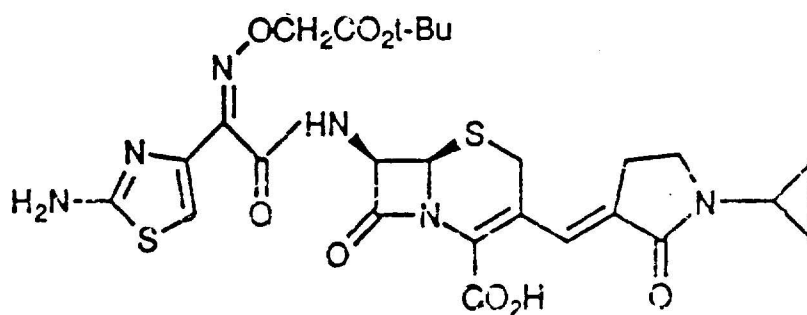


4 Pavyzdys

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[[2-(1,1-dimetiletoksi)-2-oksoetoksi] amino] acetil] amino] -3-[[(1-ciklopropil-2-okso-3-pirolidiniliden) metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

Kambario temperatūroje sumaišoma 4.42 g (9.84 mmolio) [6R-[3(E), 6 α , 7 β]] -7-amino-3-[[(1-ciklopropil-2-okso-1-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mono (trifluoracetato) druskos, (170 ml) tetrahidrofurano ir (170 ml) vandens. Druska pasidaro dalinai tirpi.

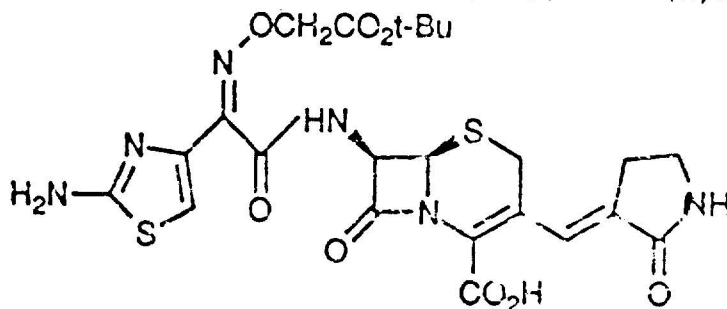
Pridedama 2.39 g (28.4 mmolio) natrio bikarbonato ir 6.71 g (14.9 mmolio) 2-(2-aminotiazol-4-il)-(Z)-2-butoksi-karbonil)metoksiimino]-acto rūgšties-2-benzotiazolio tioesterio. Reakcijos mišinys pasidaro tirpus per 10 minučių. Po 7 valandų maišymo kambario temperatūroje, sumažinus slėgį, pašalinamas tetrahidrofuranas, pridama (50 ml) vandens ir ekstrahuojama (2x100 ml) etilo acetatu. Vandeninga dalis atšaldoma ledo vandens vonioje ir parūgštinama 2N HCl iki pH 3. Susidariusi balta kieta medžiaga nufiltruojama ir praplaunama šaltu vandeniu, džiovinama 15 valandų prie aukšto vakuumo, susidaro 5.49 g (87 %) minėto junginio.



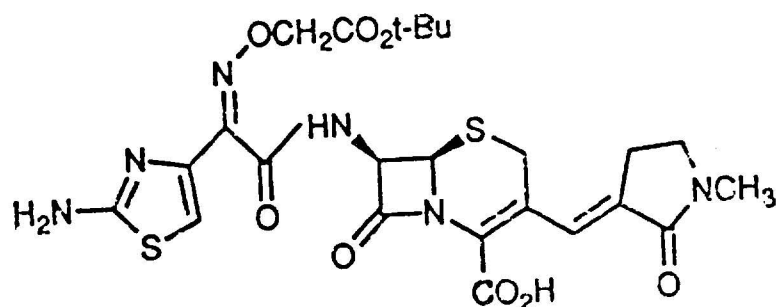
Pagal eigą, išdėstytą ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7- (2-amino-4-tiazolil)[[2-(1,1-dimetiletoksi)-2-oksoetoksi] imino] acetil] amino]-8-okso-3-[(2-okso-3-pirolidiniliden)metil] 5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

BMR (200MHz, D₂O) natrio druskos δ 1.48(s, 9H), 3.00(m, 2H), 3.44(t, 2H), 3.86(kv, 2H), 4.68(s, 2H), 5.24(d, 1H), 5.85(d, 1H), 6.99(s, 1H), 7.07(s, 1H).



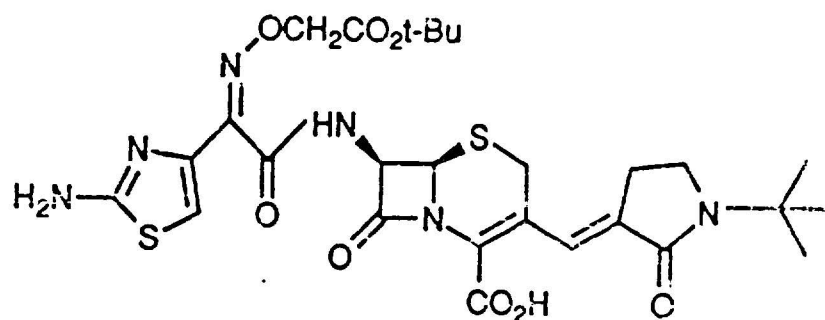
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[[2-(1,1-dimetiletoksi)-2-oksoetoksi] imino] acetil] amino] -3-[[(1-metil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[[2-(1,1-dimetiletoksi)-2-oksoetoksi] imino] acetil] amino] -3-[[1-(1,1-dimetiletetil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 3403 (pl.), 1762, 1669, 1617 cm^{-1} .

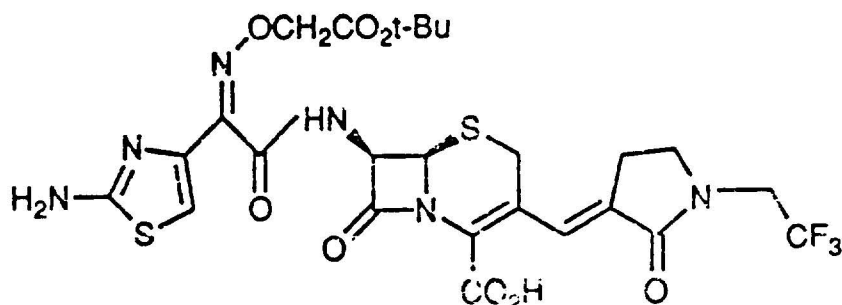
15 MS (LR(+))FAB) 657 (M+H)



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[[2-(1,1-dimetiletoksi)-2-oksoetoksi] imino] acetil] amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-(2,2,2-trifluoretil)-3-pirolidiniliden)metil] 5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1780, 1685 cm^{-1}

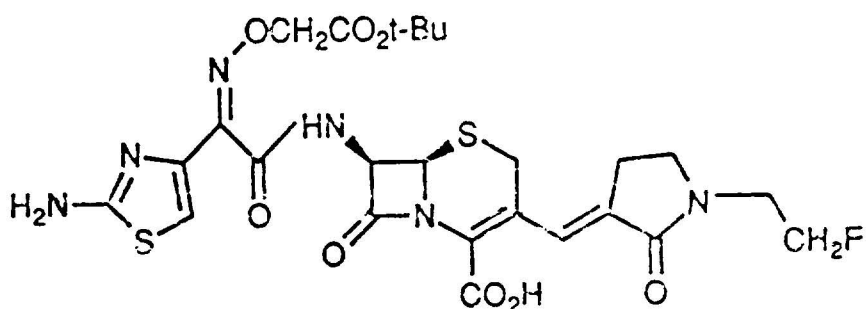
MS (LR(+))FAB) 661 (M+H).



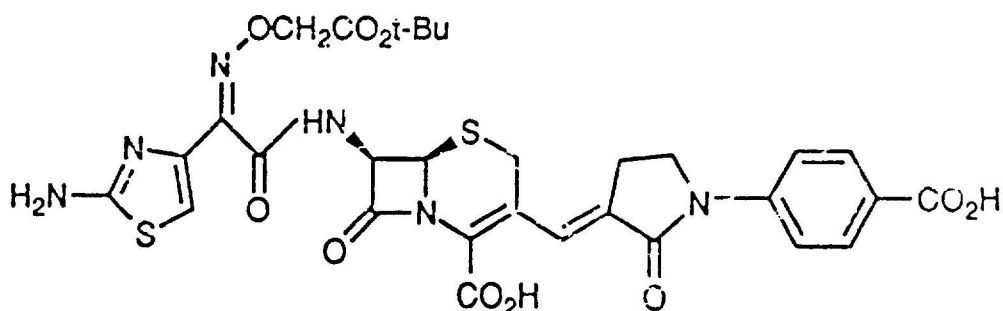
- 5 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-thiazolyl)[[2-(1,1-dimethylethoxy)-2-oxoethylidene] imino] acetil] amino] -3-[[1-(2-fluorethyl)-2-oxo-3-pyrrolidinylidene] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

10

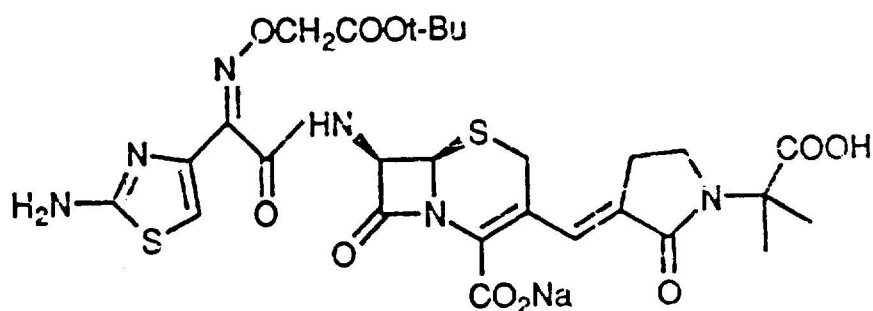
IR (KBr): 1779, 1733, 1679 cm^{-1}



- 15 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-thiazolyl)[[2-(1,1-dimethylethoxy)-2-oxoethylidene] imino] acetil] amino] -3-[[1-(4-karboxifenil)-2-oxo-3-pyrrolidinylidene] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis



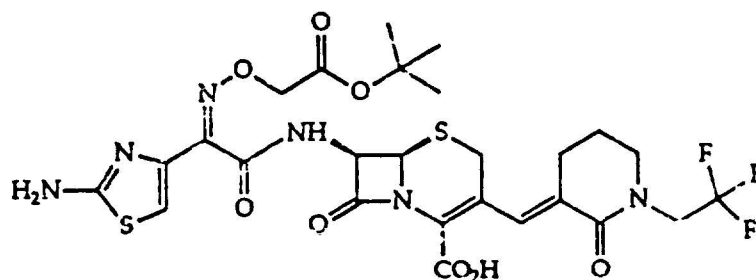
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) [[
2-(1,1-dimetiletoksi)-2-oksoetoksi] imino] acetil]
amino] -3-[[1-(1-karboksi-1-metiletil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0]
5 okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis



(6R, 7R)-7[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-2-tret-butoksi-karbonil-metoksiimino-acetilamino] 3-[(E)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-2-okso-piperidin-3-ilidenmetil]
10 -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1784, 1728, 1660 cm^{-1}

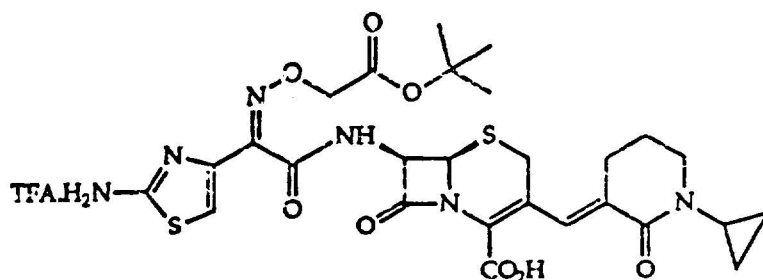
15 MS (ISN): 673.2 (M-H)⁻



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tret-butoksikarbonil-metoksiimino-acetilamino] -3-[(E)-1-ciklo-propil-2-okso-piperidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas (1:0.4)
20

IR (KBr): 1782, 1730, 1683 cm^{-1}

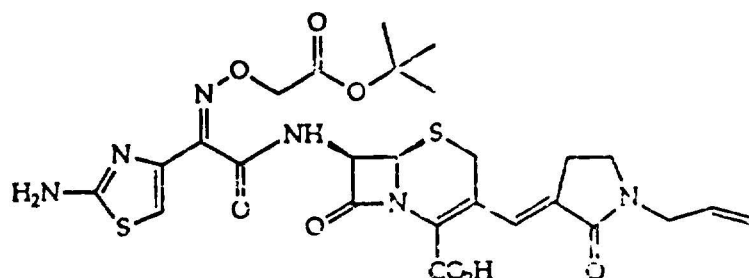
MS (ISN): 633.5 (M+H)⁺



5 (6R, 7R)-3-[(E)-1-allyl-2-oxo-pirolidin-3-ylidenemethyl]-7-[(Z)-2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-tert-butoxycarbonyl-methoxyimino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

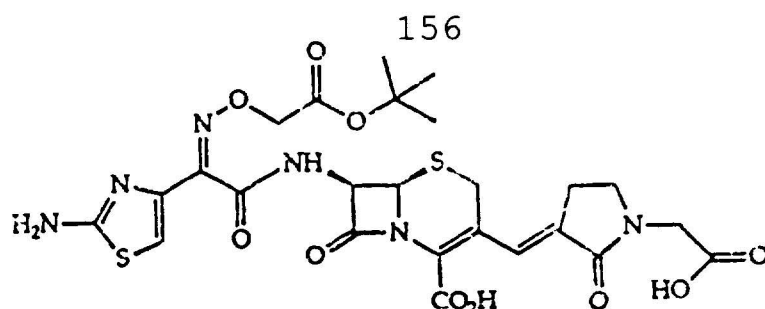
IR (KBr): 1782, 1727, 1679 cm⁻¹

10 MS (ISN): 619.4 (M+H)⁺



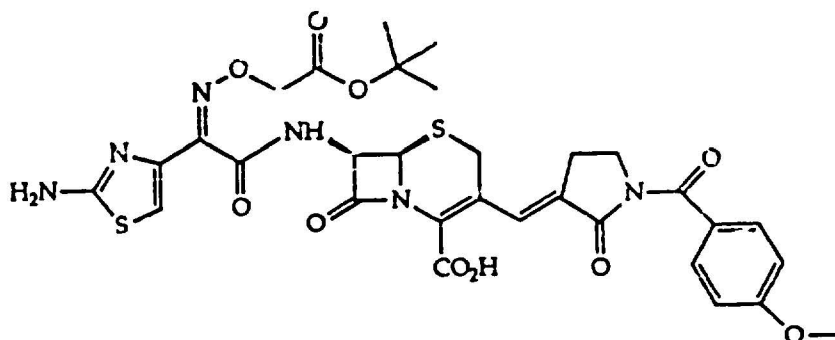
15 (6R, 6R)-7-[(Z)-2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-tert-butoxycarbonyl-methoxyimino-acetyl-amino]-3-[(E)-1-carboxy-methyl-2-oxo-pirolidin-3-ylidenemethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

20 BMR (DMSO-d₆)δ (m.d) 1.43(s, 9H), 2.9-9.3(pl.m, 2H), 3.3-3.5(pl.m, 2H), 3.91(pl.s, 1H), 4.05(s, 2H), 4.55(s, 2H), 5.21(d, 1H), 5.86(dd, 1H), 6.78(s, 1H), 7.25(pl.s, 3H), 9.64(d, 1H).



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tret-butok-sikarbonil-metoksiimino-acetilamino] -3-[(E)-1-(4-metoksi-benzoil)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

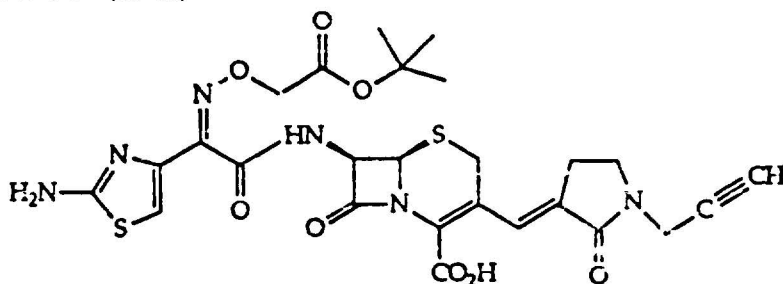
BMR (DMSO- d_6); δ [m.d.] 1.43(s, 9H), 2.9-3.3(pl.m, 2H), 3.82(s, 5H), 4.55(s, 2H), 5.21(d, 1H), 5.88(dd, 1H), 6.76(s, 1H), 6.95(d, 2H), 7.26(s, 2H), 7.4(s, 1H), 7.64(d, 2H), 9.64(d, 1H).



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tret-butok-sikarbonil-metoksiimino-acetilamino] -8-okso-3-[(E)-2-okso-1-prop-2-inil-pirolidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 2120, 1781, 1729, 1683, 1628 cm^{-1}

MS (617.4 (M+H)⁺)

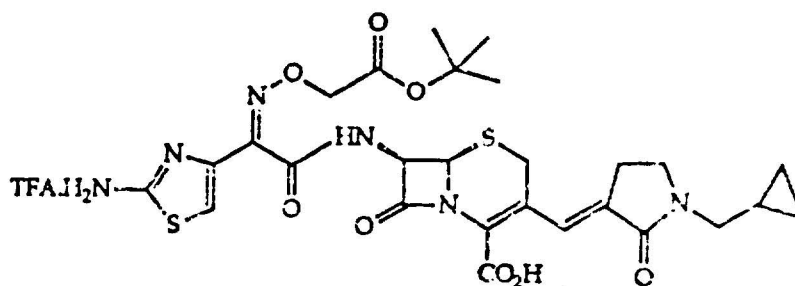


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tret-butok-sikarbonil-metoksiimino-acetilamino] 3-[(E)-1-ciklopropilmetil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas (1:0.2)

IR (KBr): 1784, 1727, 1680 cm^{-1}

MS (ISP): 633.3 (M+H)⁺

10



5 Pavyzdys

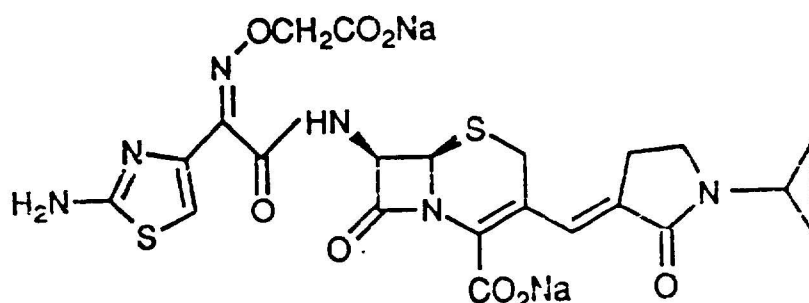
a) [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)(karboksimetoksi)imino] acetil] amino] -3-[(1-ciklopropil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties dinatrio druska

5.49 g (8.57) mmolio) [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[[2-(1,1-dimetiletoksi)-2-okso-etoksi] imino] acetil] amino] -3-[(1-ciklopropil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties, ištirpintos (220 ml) dichlormetane su (22 ml) anizolo atšaldoma ledo/vandens vonioje ir lašinama (220 ml) trifluoracto rūgštis. Tokioje temperatūroje tirpalas maišomas 1,5 valandos ir kambario temperatūroje - 3,5 valandas. Lakios medžiagos pašalinamos rotoriniu garintuvu su vandens siurbliu. Liekana veikiama etilo eteriu, lašinant jį (300 ml) 4°C temperatūroje, maišoma

30 minučių, filtruojama azoto atmosferoje, ir gaunama 5.90 g kietos medžiagos. Kieta medžiaga ištirpinama vandenyje, pridėjus 2.16 g (25.7 mmolio) natrio bikarbonato, valoma C₁₈ grįžtamosios fazės kolonėle ir susidaro 3.93 g (75 %) reikiamo junginio.

BMR (400MHz), D₂O) δ 0.80 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.82 (kv, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.28 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.07 (s, 1H);

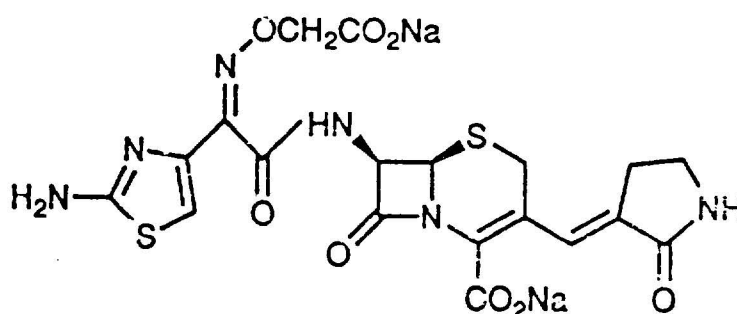
IR (KBr): 1763, 1662, 1603 cm⁻¹.



Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]] -7-(2-amino-4-tiazolil)[(karboksimetoksi)imino] acetil] amino] -8-okso-3-[(2-okso-3-pirolidiniliden)metil] 5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties dinatrio druska

BMR (200MHz, D₂O) δ 3.02 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.24 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 7.00 (s, 2H).

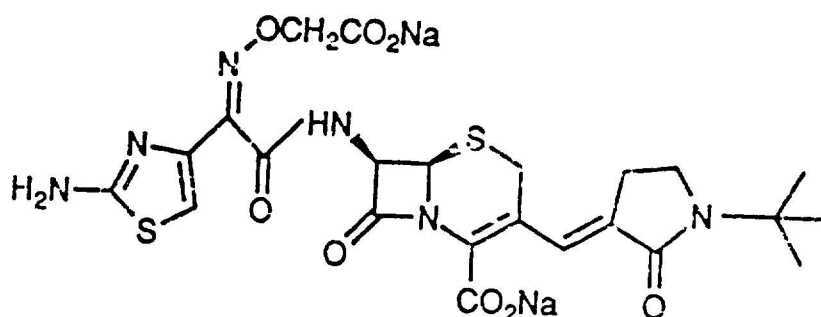


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
[(karboksimetoksi)imino] acetil] amino] -3-[[1-(1,1-
dimetil-etil)2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-
tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs
5 rūgšties dinātrio druska

BMR (400MHz), D₂O) δ 1.42 (s, 9H), 2.92 (m, 1H), 3.66 (t, 2H),
3.81 (kv, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.26 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 6.98
(1H), 7.07 (s, 1H);

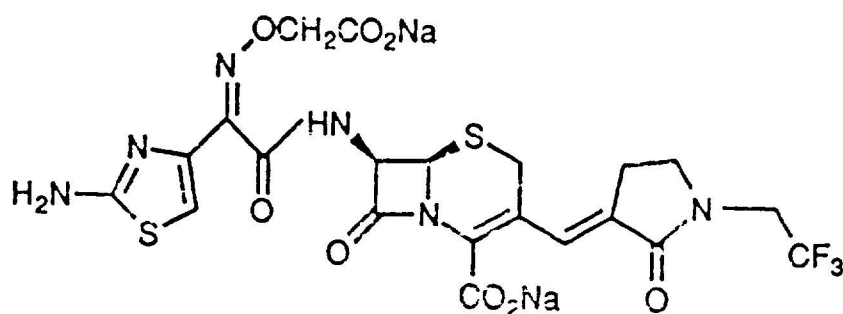
10

IR (KBr): 1761, 1662, 1606 cm⁻¹.



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[
15 (karboksimetoksi)imino] acetil] amino] -8-okso-3-[[2-
okso-1-(2,2,2-trifluoretil)-1-pirolidiniliden)metil]
-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs
rūgšties dinātrio druska

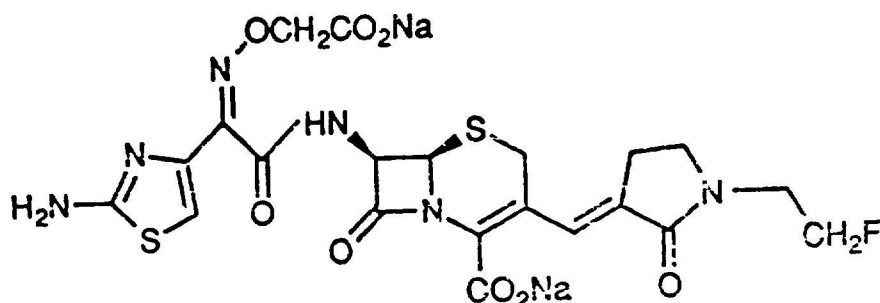
BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.93, 3.14 (m, 2H), 3.43 (m, 2H),
20 3.68 (kv, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 5.02 (d, 1H),
5.62 (kv, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.43 (s, 2H);
IR (KBr): 1763, 1671, 1606 cm⁻¹.



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[
(karboksimetoksi)imino] acetil] amino] -3-[[1-(2-
fluoretil)-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-
tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs
rūgšties dinātrio druska

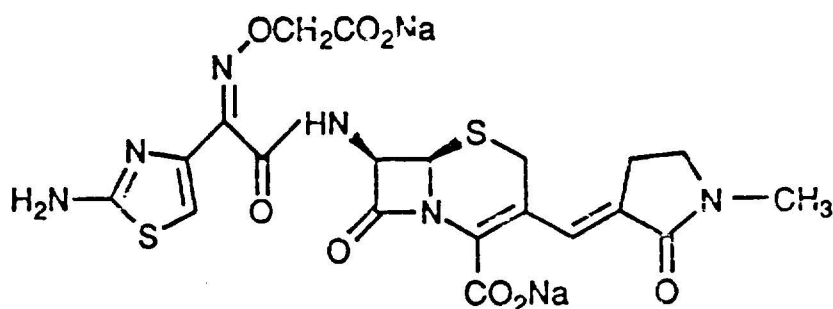
BMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.88, 3.08 (m, 2H), 3.37 (m, 2H),
3.63 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 4.50 (t, 1H), 4.62 (t, 1H), 5.00
(d, 1H), 5.62 (kv, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.35 (s, 2H);

IR (KBr): 1762, 1669, 1607 cm⁻¹.



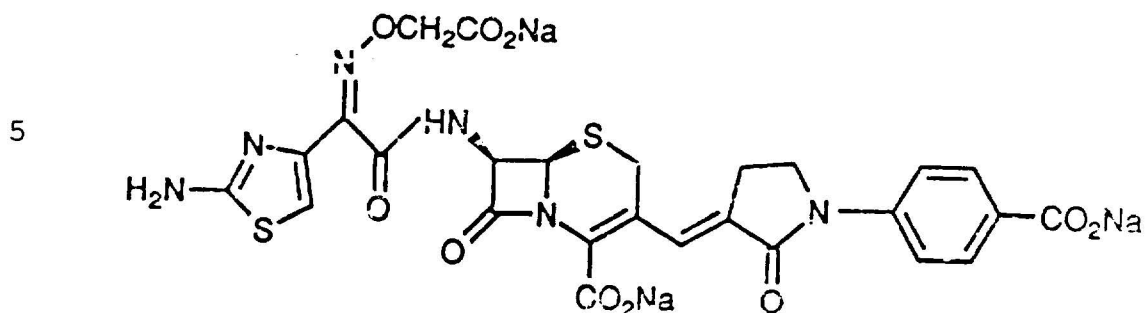
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[
(karboksimetoksi)imino] acetil] amino] -3-[[(1-metil-2-
okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabi-ciklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties dinātrio druska

BMR (200MHz, D₂O) δ 2.92 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 4.55 (s, 2H),
4.75 (kv, 2H), 5.24 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.04 (s, 1H).



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[
(karboksimetoksi)imino] acetil] amino] -3-[[1-(4-
karboksifenil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-
okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksi-
līnēs rūgšties trīnātrio druska

BMR (400MHz, D₂O) δ 3.10 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.25 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.90 (d, 2H).

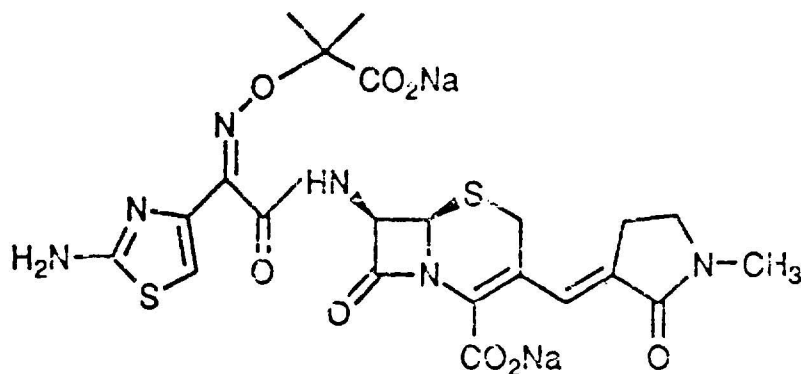


[6R-[(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[(karboksi-1-metiletoksi)imino] acetil] amino] -3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties dinatrio druska

10

BMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 1.34 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.50, 2.82 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.65 (kv, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.62 (kv, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 12.0 (d, 1H).

15

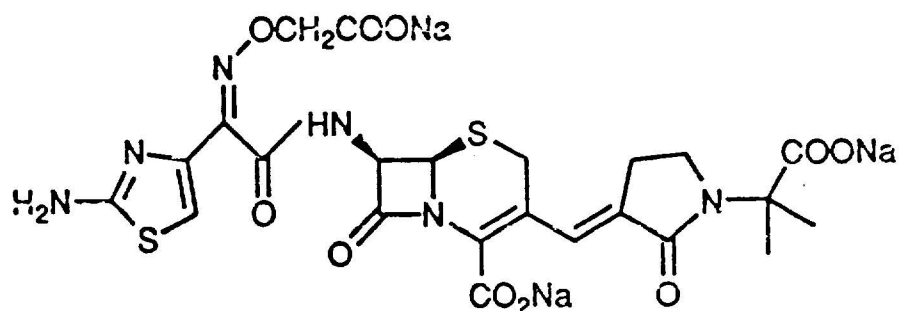


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[(karbokimetoksi)imino] acetil] amino] -3-[[1-karboksi-1-metiletil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties trinatrio druska

20

BMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.75, 2.95 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.66 (kv, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.99 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.19 (s, 1H); IR (KB): 3414, 1764, 1658, 1597 cm⁻¹.

5



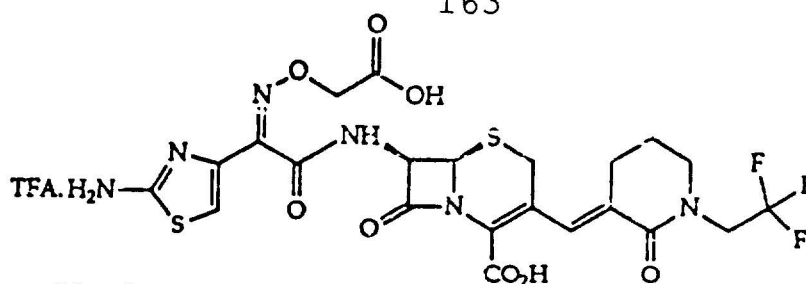
b) (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-karboksi-
metoksiimino-acetilamino] -3-[(E)-1-(2,2,2-trifluor-
etil)-2-okso-piperidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-
azabīcīklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties
10 trifluoracetāts (1:2)

I 5 ml trifluoracto rūgšties 0°C temperatūroje mažomis porcijomis per 20 min pridedama 540 mg (0.8 mmolio) (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tret-butok-sikarbonil-metoksiimino-acetilamino] 3-[(E)-1-(2,2,2-tirfluor-etil)-2-okso-piperidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties. Susidaręs oranžinis tirpalas 4 valandas 0°C temperatūroje maišomas, ir tada pilamas į 25 ml dietileterio. Kietos medžiagos nufiltruojamos, praplaunamos eteriu ir n-heksanu ir išdžiovinamos. Išeiga: 445 mg

IR (KBr): 1780, 1725, 1664, 1638 cm^{-1}

MS (ISP) : 617.3 (M-H)⁻

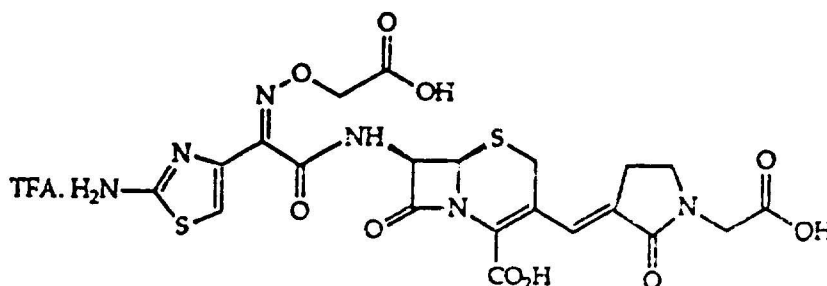
163



Tuo pačiu būdu gaunami šie junginiai:

5 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(amino-tiazol-4-il)-2-karboksime-
toksi-imino-acetil-amino] -3-[(E)-1-karboksimetil-2-
okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabi-
ciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties
trifluoracetāts (1:0.6)

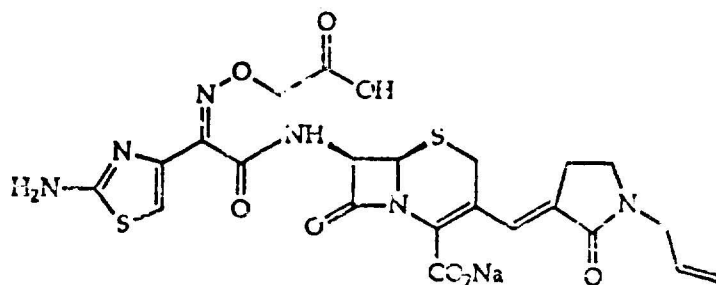
10 IR (KBr): 1776, 1730, 1677, 1634 cm^{-1}



(6R, 7R)-3-[(E)-1-alil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]
-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)2-karboksimetoksiimino-
acetil-amino] -8-okso-5-tia-1-azabīcīklo [4.2.0] okt-2-
en-2-karboksilīnēs rūgšties nātrio druska (1:2)

IR (KBr): 1763, 1669, 1612 cm^{-1}

MS (ISP): 563.3 (M-2Na+3H)⁺



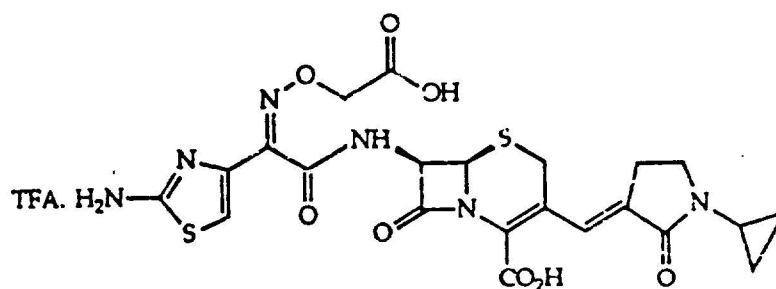
20

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-karboksi-
metoksiimino-acetilamino] -3-[(E)-1-ciklopropil)-2-
okso-piperidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabicik-
lo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluor-
acetatas (1:1)

IR (KBr): 1779, 1678, 1635 cm^{-1}

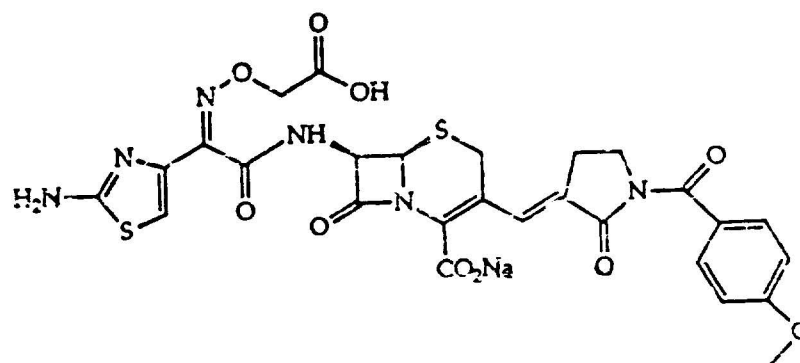
MS (ISP): 577.4 (M+H)⁺

10



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-karboksi-
metoksiimino-acetilamino] -3-[(E)-1-(4-metoksi-ben-
zoil)-2- okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-
azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties Na
druska (1:2)

15



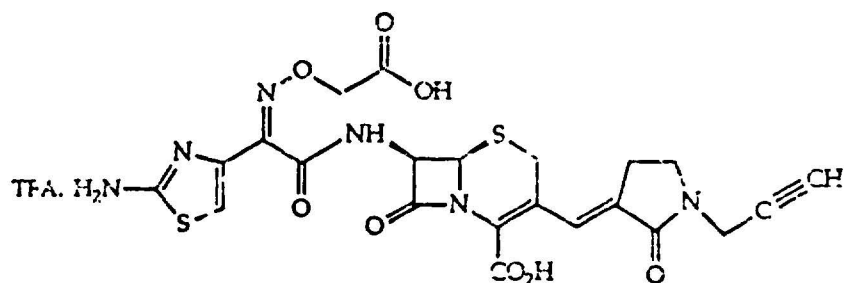
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-karboksi-me-
toksiimino-acetilamino] -8-okso-3-[(E)-2-okso-1-prop-
2-inil-pirolidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabiciklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluor-
acetatas (1:1)

20

165

IR (KBr): 2121, 1779, 1677, 1635 cm^{-1}

MS (ISP): 561.4 (M+H)⁺

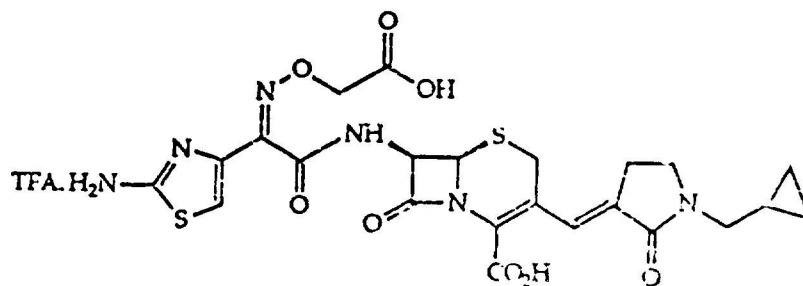


5 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-karboksi-
metoksiimino-acetilamino] -3-[(E)-1-ciklopropilmetil-
2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabi-
ciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties
trifluoracetatas (1:0.75)

10

IR (KBr): 1778, 1676, 1633 cm^{-1}

MS (ISP): 577.4 (M+H)⁺



15 6 Pavyzdys

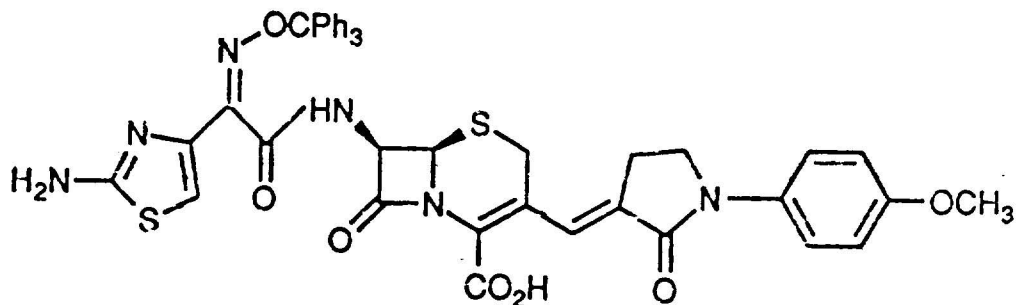
[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[
(trifenilmetoksi)imino] acetil] amino] -3-[[1-(4-
metoksifenil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-
20 okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė
rūgštis

Įdedama 0.3 g (0.59 mmolio) [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-amino-3-[[(1-metoksifenil)] -2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mono(trifluoracetato) druskos, (9.5 ml) dimetilformamido ir 0.43 g (0.7 mmolio) 2-(2-aminotiazol-4-il)-(Z)-2-tritiloksiimino-acto rūgšties 1-benzotriazolo esterio ir maišoma 16 valandų kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys supilamas į (45 ml) sūrų tirpalą ir (90 ml) etilo acetatą. Etilo acetato sluoksnis praplaunamas sūriu tirpalu, išdžiovinamas virš bevandenio natrio sulfato, filtruojamas, ir tirpiklis pašalinamas. Liekana veikiama etilo eteriu, kieta medžiaga nufiltruojama, vėl veikiama etilo eteriu, ir susidaro 0.24 g (51 %) reikiamo junginio.

15

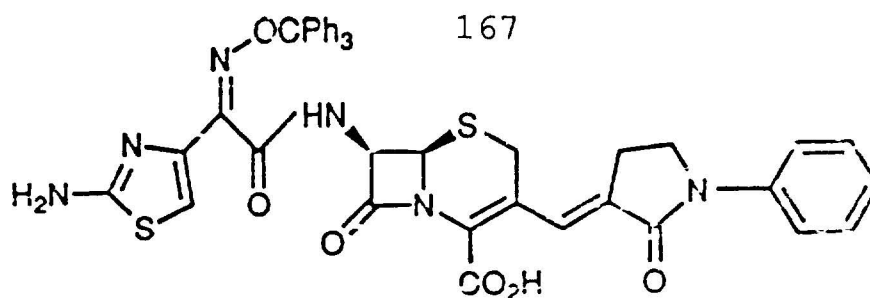
BMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.99(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.83(m, 2H), 5.10(d, 1H), 5.80(pl.s, 2H), 5.96(kv, 1H), 6.65(s, 1H), 6.90(d, 2H), 7.32(m, 15H), 7.58(s, 1H), 7.61(d, 2H).

20

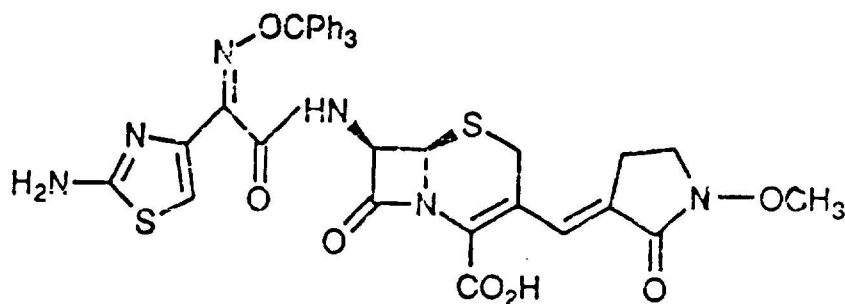


Pagal ankščiau išdėstyta pavyzdžio eigą gaunami šie papildomi junginiai:

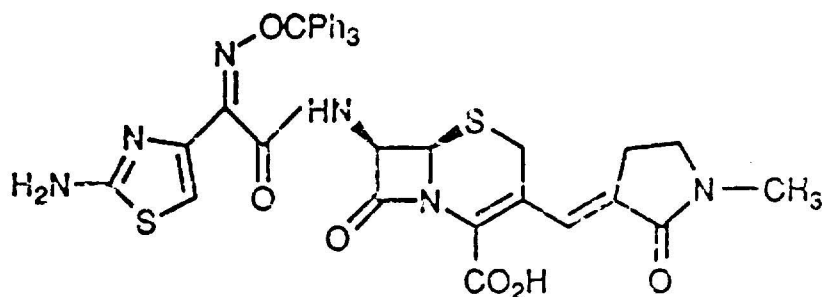
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-tiazolil)[(trifenilmetoksi)imino] acetil] amino] -8-okso-3-[(2-okso-1-fenil-3-pirolidiniliden)metil] -5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis



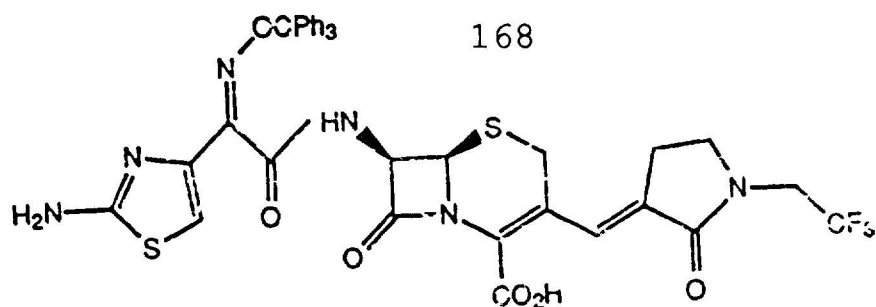
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[
(trifenilmetoksi)imino] acetil] amino] -3-[(1-
metoksi-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-
1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis



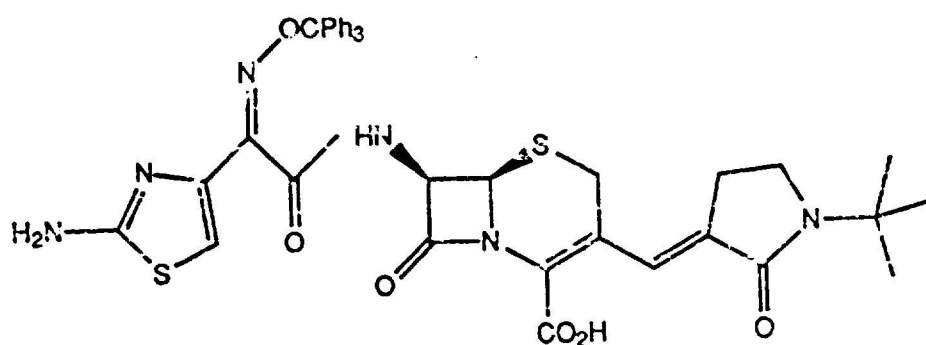
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[
(trifenilmetoksi)imino] acetil] amino] -3-[(1-metil-2-
okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabi-
ciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[
(trifenilmetoksi)imino] acetil] amino] -3-[[(1-(2,2,2-
trifluoretil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-
okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė
rūgštis



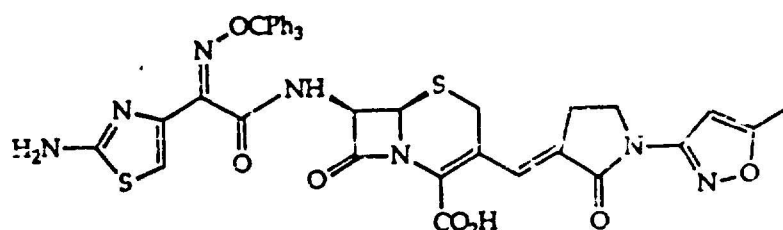
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)[(trifenilmetoksi)imino] acetil] amino] -3-[[(1-(1,1-dimetiletil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabaciclo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksiliné rügštis



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tritiloksi-imino-acetilamino] -3-[(E)-1-(5-metil-izoksazol-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabaciclo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksiliné rügštis

IR (KBr): 3430, 1786, 1699, 1609, 1505 cm^{-1}

15 MS (ISN): 803.4 $(\text{M-H}+\text{NH}_3)^+$; 786.4 $(\text{M-H})^+$

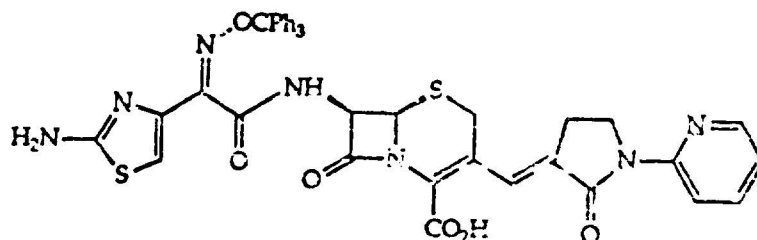


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tritiloksi-imino-acetilamino] -8-okso-3-[(E)-2-okso-1-piridin-2-

il-pirolidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabiciklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilīnē rūgštis

IR (KBr): 3492, 1781, 1687, 1620, 1587, 1468, 1385, cm^{-1}

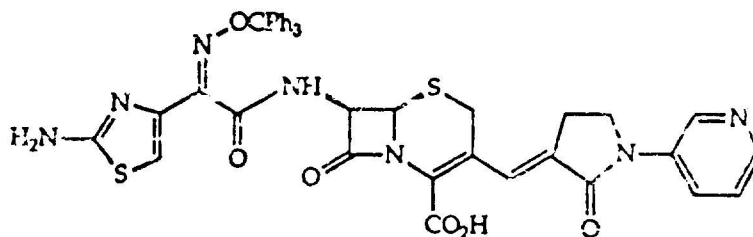
MS (ISN): 782.4 (M-H)⁻; 799.4 (M-H+NH₃)⁻.



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tritiloksi-
imino-acetilamino] -8-okso-3-[(E)-2-okso-1-piridin-3-
il-pirolidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabicyklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1781, 1686, 1619, 1577, 1532, 1485 cm^{-1}

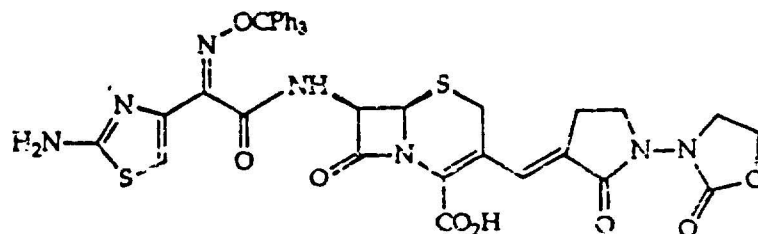
MS (ISN): 782.4 (M-H)⁻; 799.4 (M-H+NH₃)⁻.



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tritiloksi-
imino-acetilamino] -8-okso-3-[(E)-2-okso-1-(2-okso-
oksazolidin-3-il)-pirolidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-
azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnē rūgštis

IR (KBr): 3429, 1778, 1701, 1625 cm^{-1}

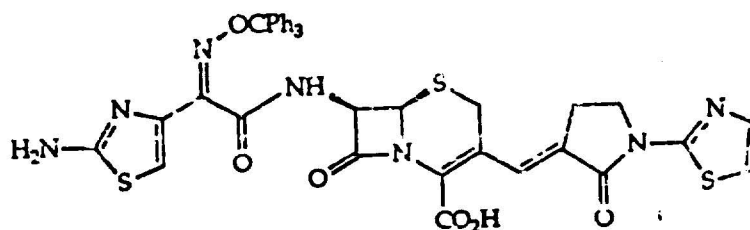
MS (ISN): 790.4 (-H)⁻.



5 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-(trityloxyimino)acetyl]amino-8-oxo-3-[(E)-2-oxo-1,3,4-thiazol-2-yl]pyrrolidine-3-carboxylic acid

10 IR (KBr): 1782, 1689, 1620, 1505, 1465, 1382 cm⁻¹

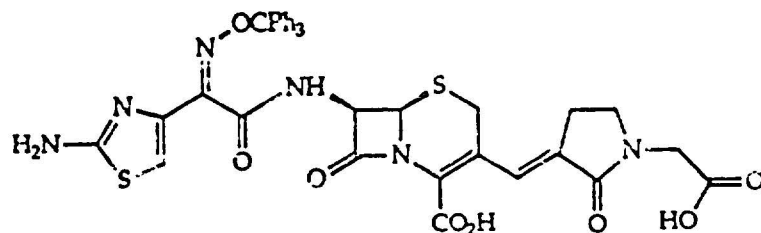
MS (ISP): 790.4 (M+H)⁺.



15 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-(trityloxyimino)acetyl]amino-8-oxo-3-[(E)-1-carboxymethyl-2-oxo-pyrrolidine-3-yl]pyrrolidine-3-carboxylic acid

IR (KBr): 1784, 1727, 1661 cm⁻¹

20 MS (EI): 765.2 (M+H)⁺ 787.2 (M+NO⁺)

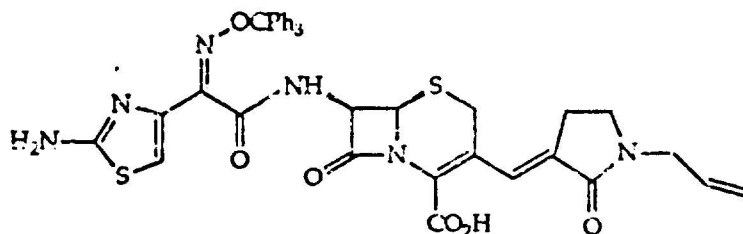


5 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-(trityloxyimino)acetamido]-3-[(E)-1-allyl-2-oxo-1,3-pyrrolidine-3-ylidene]methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic acid

IR (KBr): 1784, 1686, 1626 cm^{-1}

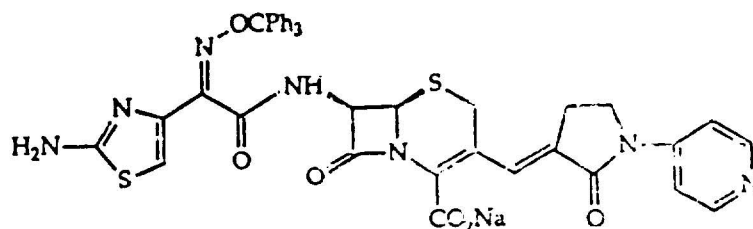
MS (ISP): 747.5 (M+H)⁺

10



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-(trityloxyimino)acetamido]-3-[(E)-2-oxo-1,3-pyridine-4-yl]-1,3-pyrrolidine-3-ylidene]methyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic acid sodium salt (1:1)

15



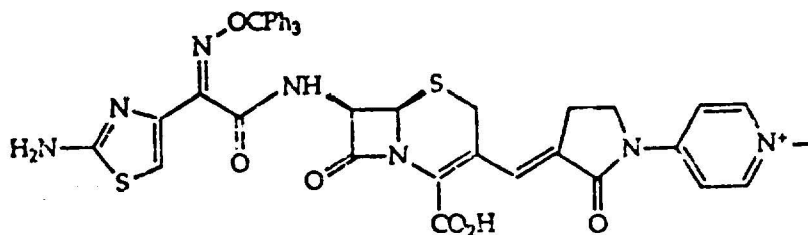
(6R, 7R)-4-[(E)-3-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-(trityloxyimino)acetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-ylidene]methyl-1,3-pyridine-4-yl]-1,3-pyrrolidine-3-ylidene]methyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic acid sodium salt

1-azabicyclo [4.2.0] okt-2-en-3-ilidenmetil] -2-okso-pirolidin-1-il] -1-metil-piridinio jodidas

IR (KBr): 1780, 1710, 1639, 1518 cm^{-1}

5

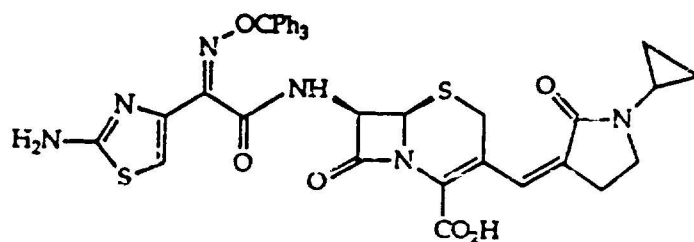
MS (ISP): 798.5 (M)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-thiazol-4-il)-2-tritiloksi-imino-acetilamino] -3-[(Z)-1-ciklopropil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1783, 1680 cm^{-1}

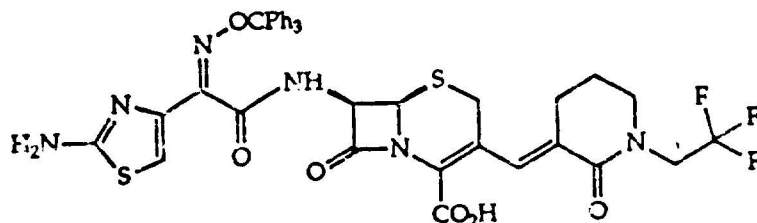
15 MS (ISP): 747.4 (M+H)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-thiazol-4-il)-2-tritiloksi-imino-acetilamino] -8-okso-3-[(E)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-piperidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1785, 1758, 1695, 1620 cm^{-1}

MS (ISP): 803.5 (M+H)⁺

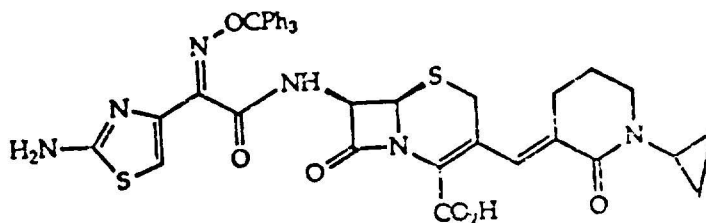


5 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-(trifluoromethoxy)imino-acetilamino] -3-[(E)-1-ciklopropil-2-okso-piperidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1786, 1686, 1612 cm⁻¹

10

MS (ISN): 776.4 (M-H+NH₃)⁻; 759.4 (M-H)⁻

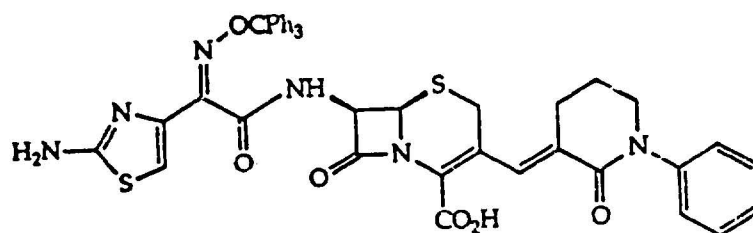


15 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-(trifluoromethoxy)imino-acetilamino] -3-[(E)-1-fenil-piperidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1786, 1686, 1658 cm⁻¹

20 MS (ISP): 797.5 (M+H)⁺

174

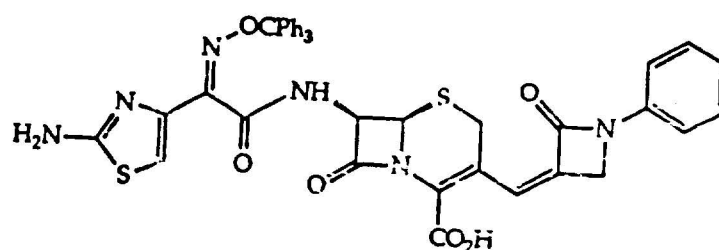


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-(trityloxyimino)acetilamino]-8-oxo-3-[(Z)-2-oxo-1-phenylazetidin-3-ylidene]methyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic acid

IR (KBr): 1766, 1707, 1675, 1532 cm^{-1}

MS (ISP): 769.5 (M+H)⁺

10

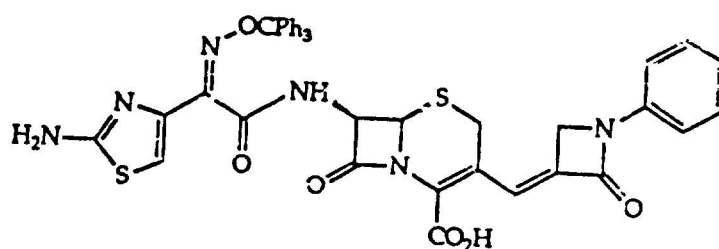


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-(trityloxyimino)acetilamino]-8-oxo-3-[(E)-2-oxo-1-phenylazetidin-3-ylidene]methyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic acid

15

IR (KBr): 1788, 1742, 1686 cm^{-1}

MS (ISP): 769.5 (M+H)⁺

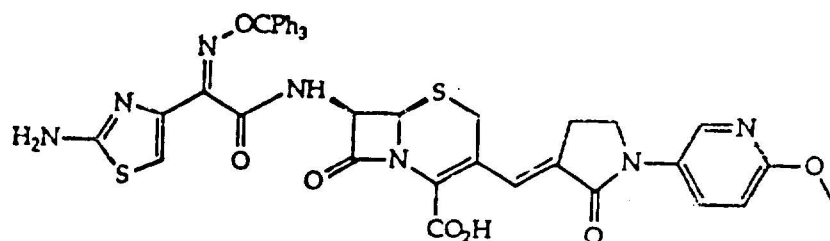


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tritiloksi-
imino-acetilamino] -3-[(E)-1-(6-metoksi-piridin-3-
il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-
azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgštis
5 trietilamino druska (1:1)

IR (KBr): 1782, 1684, 1619, 1530, 1494 cm^{-1}

MS (ISP): 814.4 (M+H)⁺

10



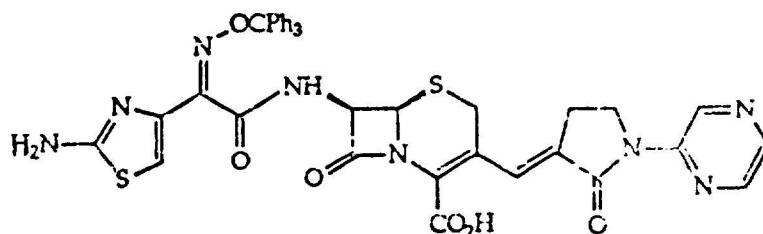
.N(C₂H₅)₃

15

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tritiloksi-
imino-acetilamino] -8-okso-3-[(E)-2-okso-1-pirazin-2-
il-pirolidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabiciklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilīnės rūgštis

IR (KBr): 1785, 1694, 1624, 1526 cm^{-1}

MS (ISP): 785.4 (M+H)⁺



20

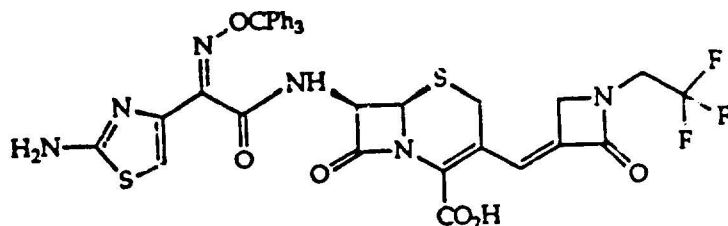
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tritiloksi-
imino-acetilamino] -8-okso-3-[(E)-2-okso-1-(2,2,2-

trifluoretil)-azetidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabi-
ciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1784, 1757, 1682, 1530 cm^{-1}

5

MS (ISP): $(M+H)^+$



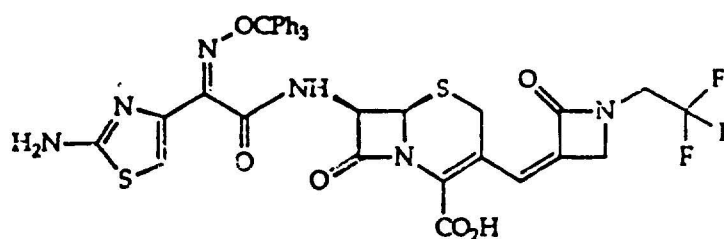
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-azetidin-3-ylideneamino] -8-okso-3-[(Z)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-azetidin-3-ylideneamino] -5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

10

IR (KBr): 1768, 1733 cm^{-1}

15

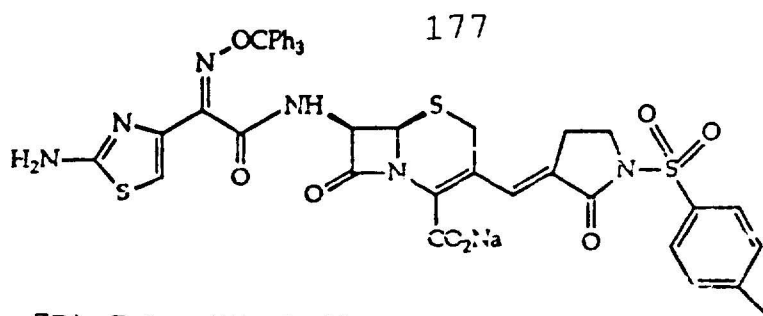
MS (ISP): 775.3 $(M+H)^+$



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-azetidin-3-ylideneamino] -3-[(E)-1-(4-methylphenylsulfonyl)-2-oxo-1,3-dihydro-2H-pyridin-3-ylideneamino] -8-okso-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties Na druska (1:1)

20

IR (KBr): 1767, 1684, 1621 cm^{-1}

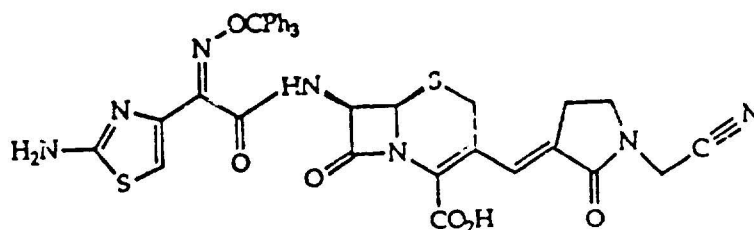


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tritiloksi-
imino-acetilamino] -2-[(E)-1-cianometil-2-okso-pirol-
lidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0]
5 okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1783, 1685, 1628 cm^{-1}

MS (ISP): 746.5 (M+H)⁺

10

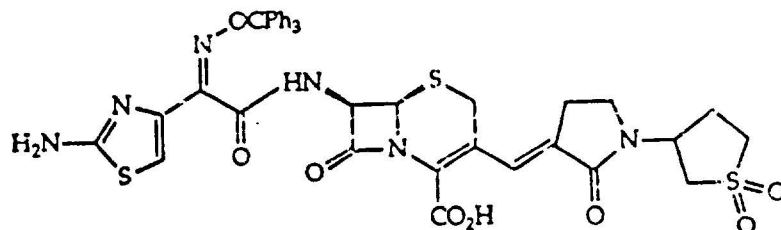


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tritiloksi-
imino-acetilamino] -3-[(E)-1-(1,1-diokso-tetrahydro-
tiofen-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-
tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė
15 rūgštis

IR (KBr): 1781, 1680, 1626, 1531, 1490 cm^{-1}

MS (ISP): 825.4 (M+H)⁺

20

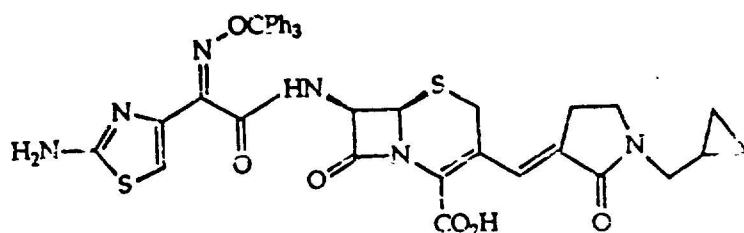


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tritiloksi-
imino-acetilamino] -3-[(E)-1-ciklopropilmetil-2-okso-
pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

5

IR (KBr): 1786, 1681, 1624 cm^{-1}

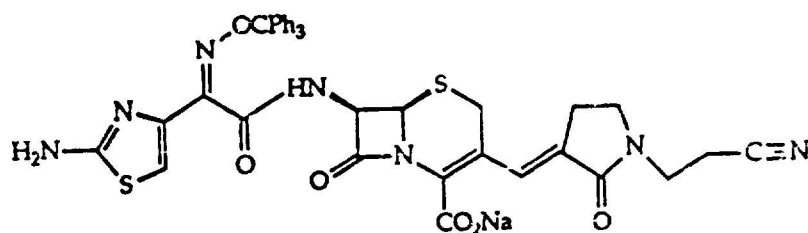
MS (ISP): 761.5 (M+H)⁺



10 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tritiloksi-
imino-acetilamino] -3-[(E)-(2-ciano-etil)-2-okso-pirol-
lidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0]
okt-2-en-2- karboksilinės rūgšties Na druska (1:1)

15 IR (KBr): 2243, 1766, 1675, 1618 cm^{-1}

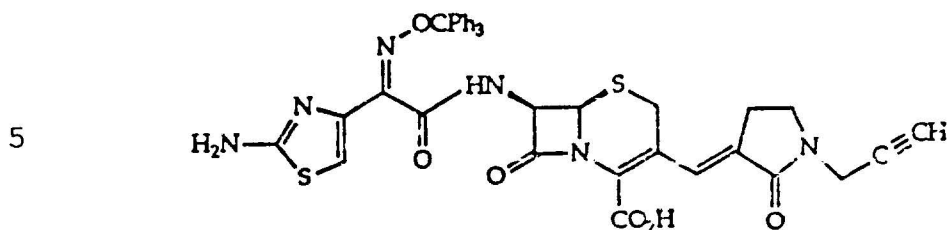
MS (ISP): 760.5 (M+H)⁺



20 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tritiloksi-
imino-acetilamino] -8-okso-3-[(E)-2-okso-1-prop-2-
inil-pirolidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabiciklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 2118, 1783, 1681, 1626 cm^{-1}

MS (ISP): 745.5 (M+H)⁺

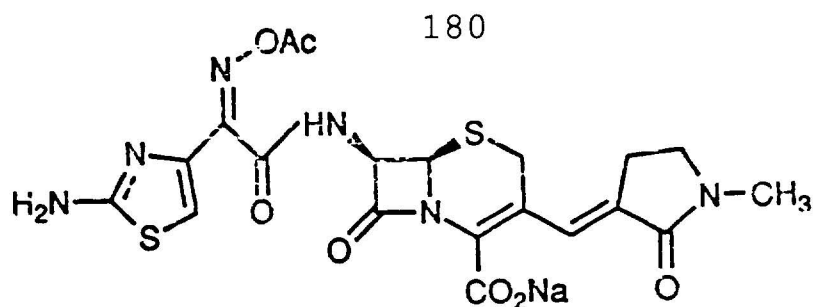


7 Pavyzdys

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(acetiloksi)imino] (2-amino-4-tiazolil)acetil] amino]-3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidinil-iden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mononatrio druska

110 mg (0.26 mM) ([6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-amino-3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracto rūgšties druskos, (4 ml) dimetilformamido ir (0.15 ml) vandens atšaldoma ledo vonioje ir pridedama 0.06 ml trietilamino. Į gelsvos spalvos tirpalą pridedama 105 mg (0.29 mM) kieto benzotriazolo-1-il-(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-triti-loksiiminoacetato. Tirpalas 5 valandas maišomas ledo vonios temperatūroje. Lašinamas (80 mg) natrio-2-etilheksanoatas, ištirpintas (8 ml) etilo acetate. Gautos nuosėdos toliau sutrinamos su (12 ml) etilo acetatu, filtruojamos, praplaunamos (2x8 ml) etilo acetatu, kuriame yra 5 % dimetilformamido azoto atmosferoje ir gaunama 143 mg kietos medžiagos.

IR (KBr): 3400, 1762, 1665, 1615, 1400 cm^{-1} .

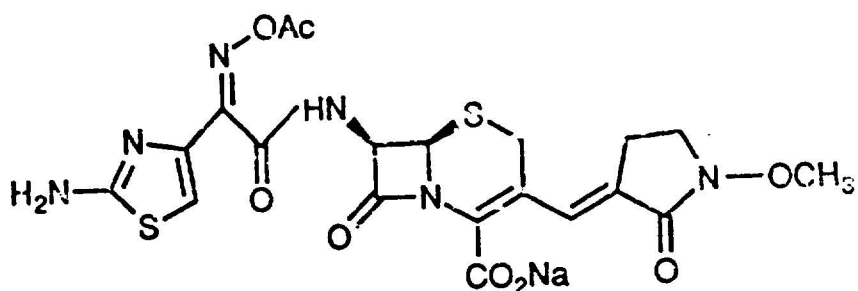


Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje gaunami šie papildomi junginiai:

- 5 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(acetiloksi)imino] (2-amino-4-tiazolil)-acetil] amino]-3-[(1-metoksi-2-okso-3-pirolidinil-iden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mononatrio druska

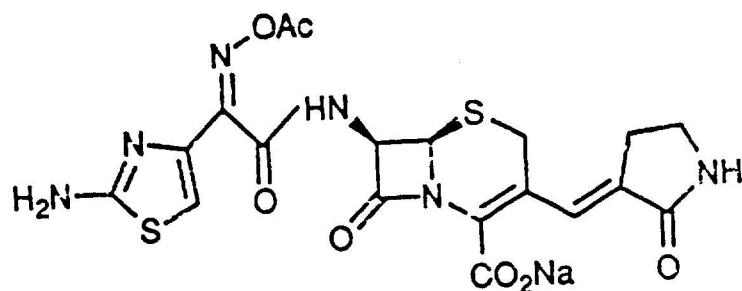
10

IR (KBr): 3400, 1762, 1670, 1615, 1390 cm^{-1} .



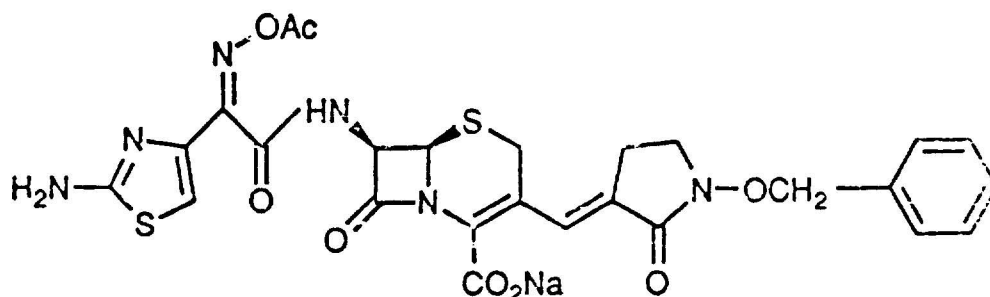
- 15 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(acetiloksi)imino] (2-amino-4-tiazolil)-acetil] amino] -8-okso-3-[(2-okso-3-pirolidinil-iden)metil] -5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mononatrio druska

IR (KBr): 3350, 1762, 1672, 1615, 1390 cm^{-1} .



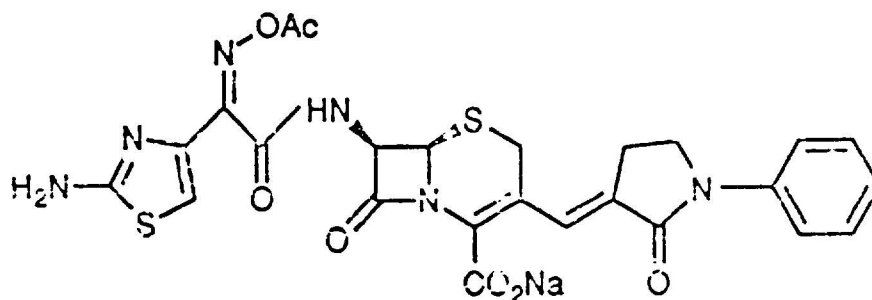
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(acetiloksi)imino] (2-amino-4-tiazolil) -acetil] amino] -8-okso-3-[(2-okso-1-fenilmetoksi-3-pirolidiniliden)metil] -5-tia-1-azabicyklo
5 [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties mononātrio druska

IR (KBr): 3400, 1762, 1675, 1615, 700 cm⁻¹.



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(acetiloksi)imino] (2-amino-4-tiazolil) -acetil] amino] -8-okso-3-[(2-okso-1-fenil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -5-tia-1-azabicyklo
10 [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties mononātrio druska

15 IR (KBr): 3450, 1762, 1670, 1615, 690 cm⁻¹.



b) (6R,7R) -7-[(Z) -2-(2-amino-tiazol-4-il) -2-acetoksi-imino-acetilamino] -8-okso-3-[(E) -2, 2, 2-trifluor-etil) -pirolidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabicyklo
20 [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnē rūgštis

786 mg (2 mmoliai) (E)-(6R, 7R)-7-amino-8-okso-3-[1-(2, 2, 2-trifluoretil)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetato (1:1) suspenduojama 30 ml DMF
 5 ir maišoma 1 valandą, tada pridedama 906 mg (2.4 mmolio) 2-(2-aminotiazol-4-il)-(Z)-2-acetoksiiminoacto rūgšties-2-benzotiazolilo tioesterio. Mišinys 18 valandų kambario temperatūroje reaguoja, po to koncentruojamas vakuume. Į aliejaus pavidalu liekaną
 10 pridedama 300 ml etilo acetato, organinis tirpalas 3 kartus vandeniu praplaunamas ir išdžiovinamas virš magnio sulfato. Sukoncentravus iki 20 ml tūrio, iškrenta nuosėdos, kurios nufiltruojamos, praplaunamos etilo acetatu ir išdžiovinamos. Valoma dar kartą,
 15 perkristalinant iš acetono/etilo acetato.

Išeiga: 570 mg (48 %)

IR (KBr): 1779, 1687, 1533 cm^{-1}

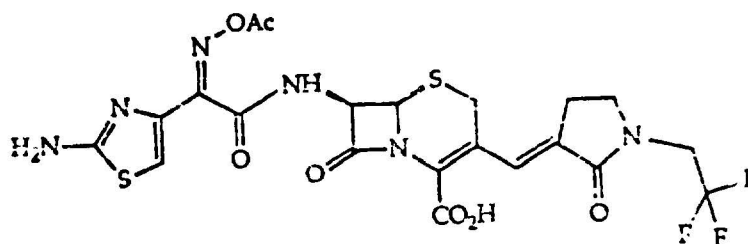
20

MS (EI): 589.0 (M+H)⁺

Mikroanalizė: paskaičiuota: C 42.86 H 3.25 N 14.28 S 10.89

C₂₁H₁₉F₃N₆O₇S₂ rasta: C 42.52 H 3.69 N 13.85 S 10.68

25



Tuo pačiu būdu gaunamas kitas papildomas junginys:

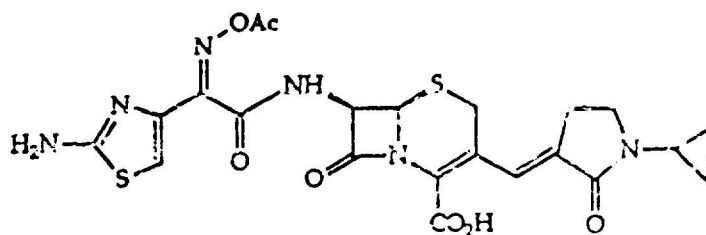
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(amino-1,2,4-thiazol-4-il)-2-acetoksiiminoacetilamino]-3-[(E)-1-ciklopropil-2-okso-pirolidin-3-

ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1777, 1679 cm^{-1}

5

MS (ISP): 547.4 (M+H)⁺



c) (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2,2,2-trimethylpropioniloximinyl]-3-[(E)-1-cyclopropyl-2-oxo-3-pyrrolidinylidene]oct-2-en-2-carboxylic acid

200 mg (0.47 mmol) [6R-[3(E), 6 α , 7 β]]-7-amino-3-[(1-cyclopropyl-2-oxo-3-pyrrolidinylidene)metil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties monotrifluoracetato suspenduojama 7 ml DMF ir maišoma 1 valandą, tada pridedama 217 mg (0.52 mmol) 2-(2-aminotiazol-4-il)-(Z)-2-pivaloiloksiiminacto rūgšties-2-benzotiazolilo tioesterio.

20

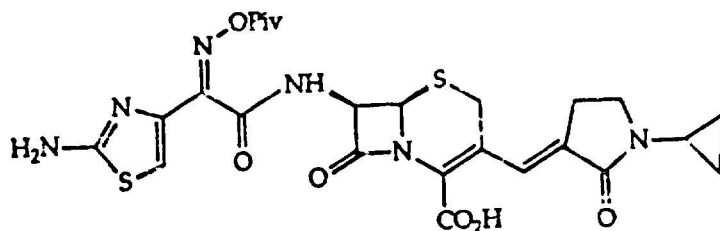
Mišinys reaguoja 22 valandas kambario temperatūroje, po to koncentruojamas vakuumu. Į aliejaus pavidalo liekaną pridedama 100 ml etilo acetato, organinis tirpalas praplaunamas etilo acetatu ir išdžiovinamas.

25

Išeiga: 165 mg (60 %)

IR (KBr): 1783, 1682 cm^{-1}

30 MS (ISP): 589.4 (M+H)⁺

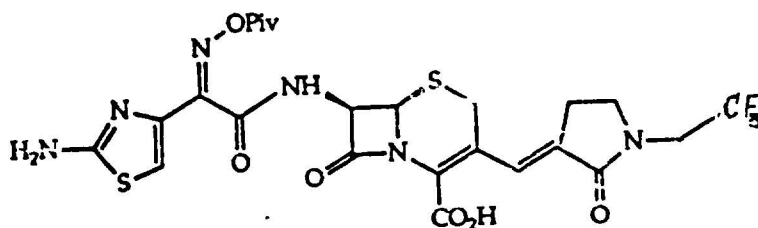


Tuo pačiu būdu gaunamas kitas papildomas junginys:

(6R, 7R)-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(2, 2-dimetil-
 5 propioniloksiimino-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-1-
 (2, 2, 2-trifluor-etil)-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-
 tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė
 rūgštis

10 IR (KBr): 1782, 1689 cm^{-1}

MS (ISP): 631.3 (M+H)⁺



8 Pavyzdys

15

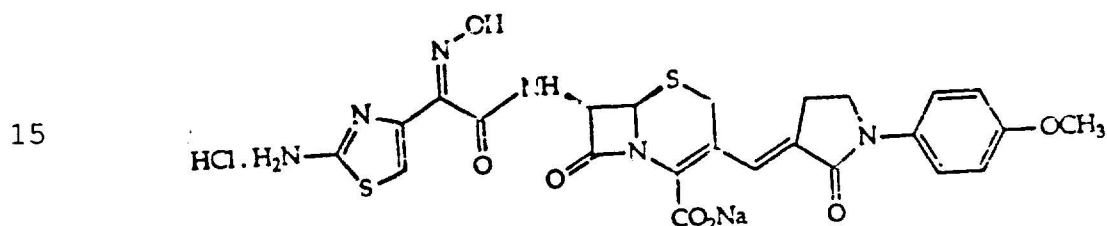
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-amino-4-tiazolil] (hidr-
 oksiimino)acetyl amino]-3-[[1-(4-metoksifenil)-2-
 okso-3-pirolidiniliden] metil]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo
 [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mononatrio
 20 monohidrochlorido druska

0.24 g (0.3 mmolio) [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-
 amino-4-tiazolil] (trifenil-metoksiimino)acetyl amino]-
 3-[[1-(4-metoksifenil)-2-okso-3-pirolidiniliden] me-
 25 til]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-
 karboksilinės rūgšties ir 90 % skruzdžių rūgšties

sudedama kambario temperatūroje ir 2 valandas maišoma. Pridedama (8 ml) etilo acetato ir nufiltruojama 0.13 g kietos geltonos medžiagos. Kieta medžiaga pridama į (20 ml) vandens su 57 mg natrio bikarbonato, tirpalas
 5 filtruojamas per celitą ir valomas C-18 silikagelio kolonėle (vanduo/acetonitrilas). Reikiamos frakcijos surenkamos ir gaunamas produktas - 74 mg (41 %).

BMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.03, 3.21 (m, 2H), 3.75 (m, 3H),
 10 3.86 (m, 4H), 5.15 (d, 1H), 5.28 (kv, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 9.50 (d, 1H), 11.31 (s, 1H);

IR (KBr): 1768, 1668, 1620 cm^{-1} .



9 Pavyzdys

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(amino-tiazol-4-il)-2-hidroksiimino-acetilamino]-8-okso-3-[(Z)-2-okso-1-azetidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis
 20

384 mg (0.5 mmolio) (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tritiloksiimino-acetilamino]-8-okso-3-
 25 [(Z)-2-okso-1-fenil-azetidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties
 75 min maišoma 4 ml 90 % skruzdžių rūgšties. Suspensija koncentruojama vakuume, ir liekana užpilama 50 ml etilo acetatu. Kieta medžiaga nufiltruojama, džiovinama ir
 30 maišoma 1 valandą su 20 ml 90 % etanolio. Produktas

atskiriamas filtruojant, praplaunamas n-heksanu ir išdžiovinamas.

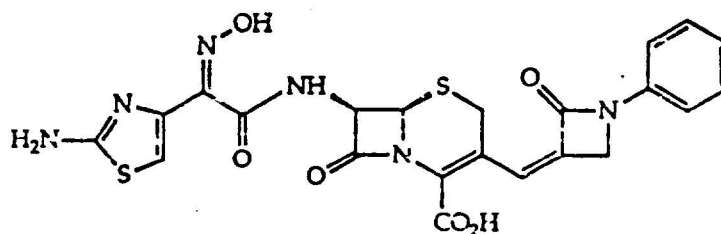
Išeiga: 209 mg (80 %)

5

IR (KBr): 1776, 1721, 1676 cm^{-1}

MS (ISP): 527.4 (M+H)⁺

10 Mikroanalizė: paskaičiuota: C 50.18 H 3.45 N 15.96 S 12.18
C₂₂H₁₆N₆O₆S₂ rasta: C 50.01 H 3.33 N 15.60 S 12.12

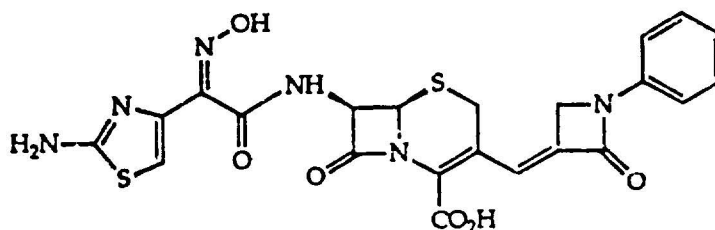


Tuo pačiu būdu gaunami kiti papildomi junginiai:

15 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-hidroksiiminoacetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-1-fenil-azetidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

20 IR (KBr): 1778, 1783, 1676, 1528 cm^{-1}

MS (ISP): 527.4 (M+H)⁺

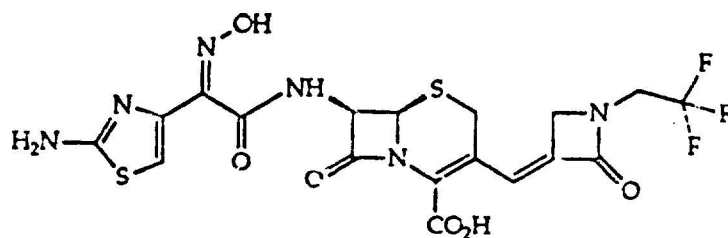


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroksiimi-
no-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-1-(2, 2, 2-
trifluor-etil)-azetidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-
azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

5

IR (KBr): 1754, 1672, 1528 cm^{-1}

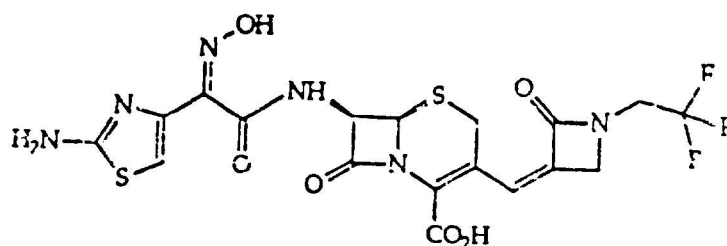
MS (ISP): 533.3 (M+H)⁺



10 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroksi-
imino-acetilamino]-8-okso-3-[(Z)-2-okso-1-(2,2,2-
trifluor-etil)-azetidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-
azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

15 IR (KBr): 1746, 1673 cm^{-1}

MS (ISP): 533.3 M+H)⁺



10 Pavyzdys

20

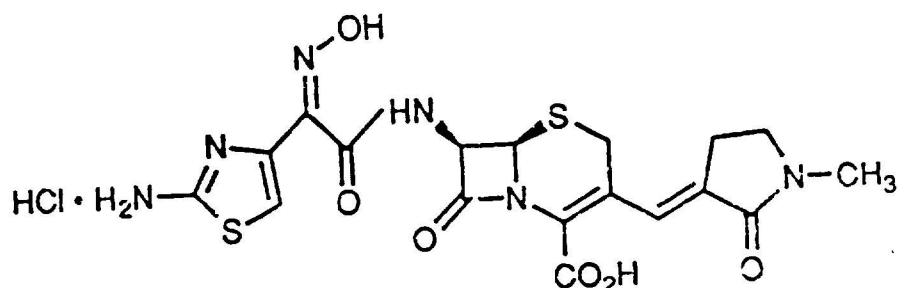
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidr-
oksiimino)acetil] amino]-3-[(1-metil-2-okso-3-

pirolidiniliden)metil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties monohidro-
chlorido druska

5 116 mg (0.21 mmolio) [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-
[[(acetiloksi)imino] (2-amino-4-tiazolil)acetil] amino]-3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil]-8-
okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksi-
linės rūgšties mononatrio druskos 2 valandas kambario
10 temperatūroje veikiama 15 ml metanolio/vandens (san-
tykiu 1:2) ir 19 mg (0.23 mmolio) natrio bikarbonato.
Reakcijos mišinio pH pareguliuojamas 2N HCl iki pH 2,
valoma C₁₈ silikagelyje (vanduo/acetonitrilas) ir
gaunama 58.8 mg (54 %) minėto junginio.

15 BMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.85 (m, 3H), 2.90, 3.10 (m, 2H),
3.35 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 5.17 (d, 1H), 5.83 (kv,
1H), 6.68 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 9.51 (d,
1H), 11.32 (s, 1H);

20 IR (KBr): 1770, 1665 cm⁻¹.



Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami
šie papildomi junginiai:

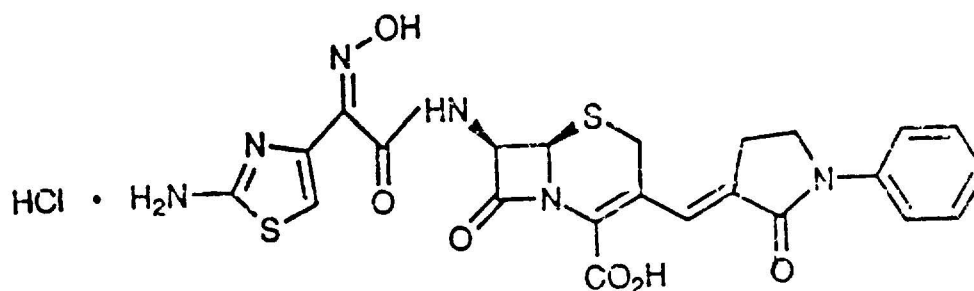
25 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] (2-amino-4-tiazolil) (hidroksi-
imino)acetil] amino]-3-[(2-okso-1-fenil-3-pirolidinili-
den)metil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-
en-2-karboksilinės rūgšties monohidrochlorido druska

30

BMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.08, 3.22 (m, 2H), 3.92 (m, 4H), 5.22 (d, 1H), 5.87 (kv, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 9.54 (d, 1H), 11.34 (s, 1H);

5

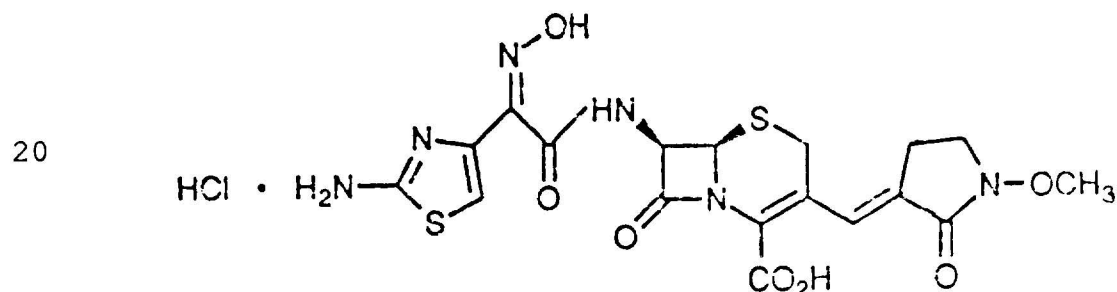
IR (KBr): 1768, 1666, 1628 cm^{-1} .



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hid-
 10 roksiimino)acetil] amino]-3-[(1-metoksi-2-okso-3-
 pirolidiniliden)metil]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo
 [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties monohidro-
 chlorido druska

BMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.95, 3.14 (m, 2H), 3.57 (m, 2H),
 15 3.72 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 5.18 (d, 1H), 5.83 (kv,
 1H), 6.66 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 9.51 (d,
 1H), 11.32 (s, 1H);

IR (KBr): 1770, 1672 cm^{-1} .

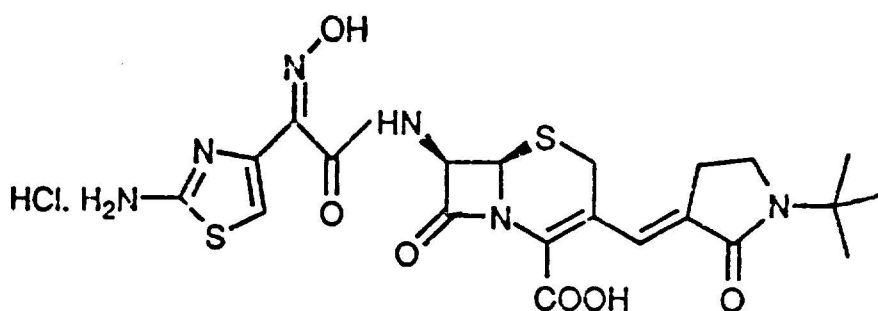


20

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidr-
 oksiiimino)acetil] amino]-3-[[(1-(1, 1-dimetiletil)-2-

okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties monohidr-
ochlorido druska

- 5 BMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (s, 9H), 2.85, 3.00 (m, 2H),
3.46 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 5.20 (d, 1H), 5.84 (kv,
1H), 6.79 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 9.67 (d,
1H), 11.95 (s, 1H).

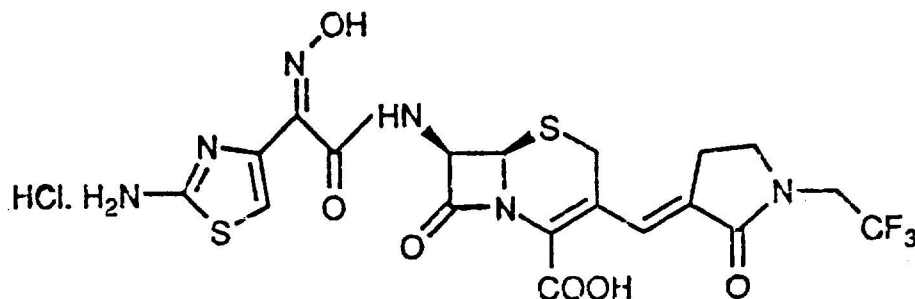


- 10 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-amino-4-thiazolyl(hidr-
oksi-imino)acetil] amino]-3-[[1-(2, 2, 2-trifluor-
etil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1
azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties
monohydrochlorido druska

15

- BMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.11 (m, 2H), 3.68 (m, 2H),
3.92 (s, 2H), 4.12 (kv, 2H), 5.28 (d, 1H), 5.88 (kv.
1H), 6.85 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.10 (pl.s, 2H),
9.80 (d, 1H), 12.3 (s, 1H).

20



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-ol)-2-hidroksiimino-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-1-(2, 2, 2-trifluor-etil)-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicyklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluor-acetatas

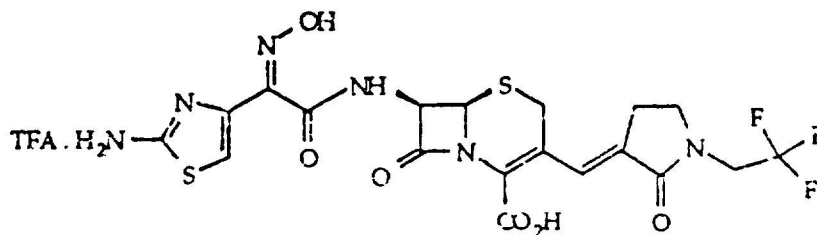
3.5 ml trifluoracto rūgšties atšaldoma iki 0°C ir porcijomis pridedama 430 mg (o.55 mmolio) (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-trifenilmetoksiimino-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-1-(2, 2, 2-trifluor-etil)-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicyklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties, palaikant temperatūrą žemiau 5°C. Į oranžinės spalvos tirpalą lašinama 0.2 ml (1.26 mmoliai) trietilsilano. Susidaro smėlio spalvos suspensija, kuri, išlaikius 20 min 0°C temperatūroje, pilama į 20 ml dietilo esterio. Mišinys maišomas 30 min ir tada filtruojamas. Kieta medžiaga praplaunama dietilo eteriu ir n-heksanu ir išdžiovinama.

Išeiga: 304 mg smėlio spalvos miltelių (87 %)

¹H-BMR (DMSO-d₆)δ [m.d.] 3.10 (pl.m, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.17 (kv, 2H), 5.20 (d, 1H), 5.86 (dd, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.80 (d, 1H).

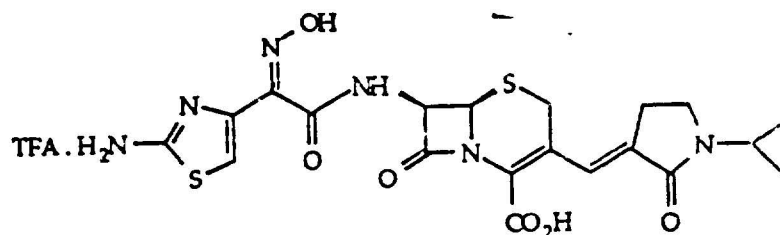
Mikroanalizė: C₁₉H₁₇F₃N₆O₆S₂, paskaičiuota su 0.83 M trifluoracto rūgšties

paskaičiuota: C 38.70 H 2.95 N 12.93 S 9.93 F 16.12
rasta: C 38.45 H 2.80 N 13.11 S 10.00 F 16.27



Tuo pačiu būdu gaunami kiti papildomi junginiai:

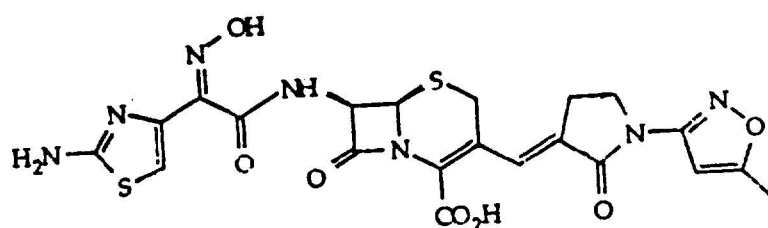
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroksiimino-acetilamino] -3-[(E)-1-ciklopropil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas (1:1)



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroksiimino-acetilamino] -3-[(E)-1-(5-metil-izoksazol-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

MS (ISN): 561.2 (M+NH₃-H)⁺

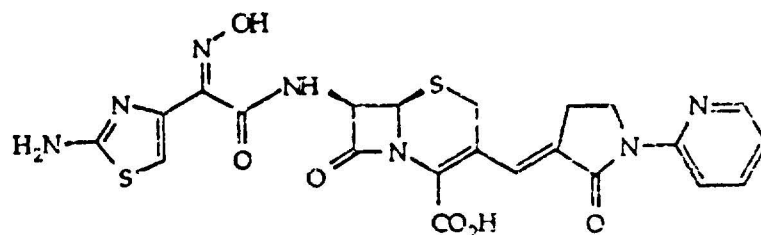
IR (KBr): 3399, 1780, 1681, 1609, 1505 cm⁻¹



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroksiimino-acetilamino] -8-okso-3-[(E)-2-okso-1-piridin-2-il-pirolidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

MS (ISP): 542.3 (M+H)⁺

IR (KBr): 1778, 1671, 1629, 1533, 1387 cm⁻¹

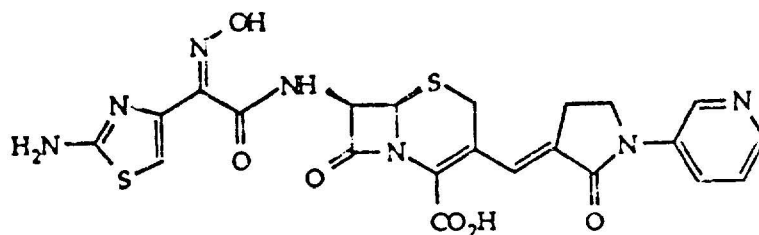


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-hidroksii-
mino-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-1-piridin-3-il-
pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0]
5 okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

MS (ISP): 542.2 (M+H)[⊕]

IR (KBr): 1777, 1672, 1537, 1483, 1389 cm⁻¹

10



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-hidroksiimi-
no-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-1-[2-okso-1-(2-okso-
oksazolidin-3-il)-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-
azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

15

IR (KBr): 3381, 1769, 1630, 1530, 1392 cm⁻¹

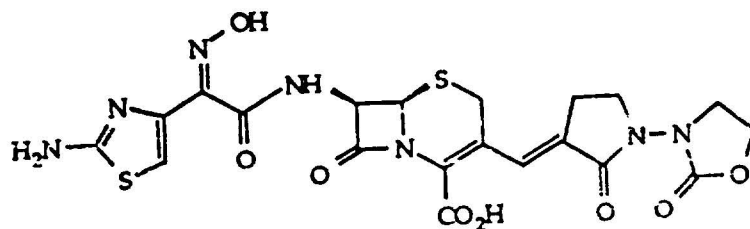
MS (ISP): 550 (M+H)[⊕]

20

Elementinė mikroanalizė C₂₀H₁₈N₇O₈S₂Na

paskaičiuota: C 43.71 H 3.49 N 17.84 S 11.67

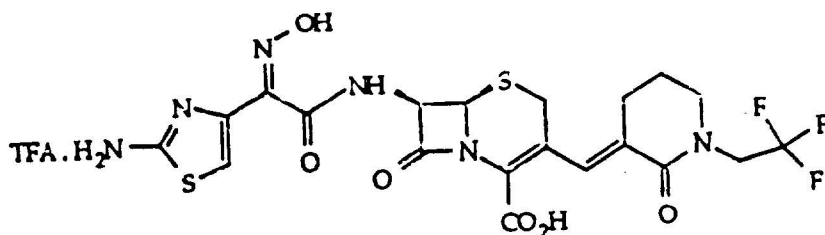
rasta: C 43.26 H 3.57 N 17.63 S 11.47



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-hidroksiimino-acetilamino]-8-okso--3-[(E)-1-(2, 2, 2-trifluor-
 5 etil)-2-okso-piperidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas (1:2)

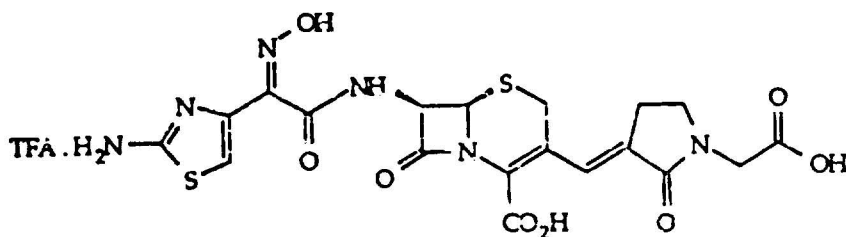
IR (KBr): 1774, 1679, 1635 cm^{-1}

10 MS (ISP): 561.3 (M+H)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-hidroksiimino-acetilamino]-3-[(E)-1-karboksimetil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo
 15 [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas (1:0.77)

IR (KBr): 1776, 1673, 1635 cm^{-1}

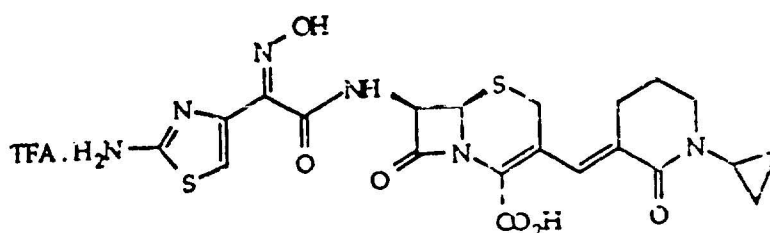


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroksiimino-
no-acetilamino] -3-[(E)-1-ciklopropil-2-okso-piperi-
din-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas
(1:1)

IR (KBr): 1780, 1676, 1632 cm^{-1}

MS (ISP): 519.4 (M+H)⁺

10

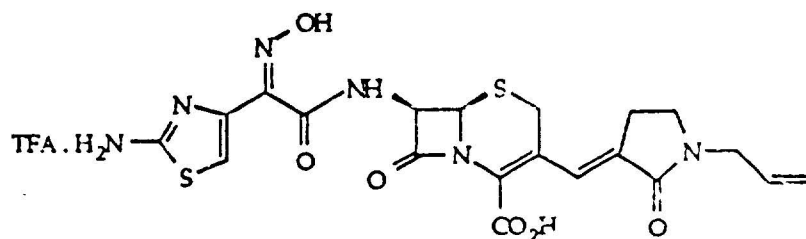


(6R, 7R)-3-[(E)-1-alil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -
7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroksiimino-
acetilamino] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-
en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas (1:1,2)

15

IR (KBr): 1781, 1671, 1635 cm^{-1}

MS (ISP): 505.4 (M+H)⁺



20

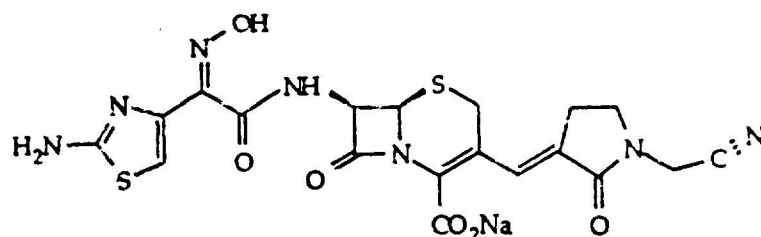
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroksiimi-
no-acetilamino] -3-[(E)-1-cianometil-2-okso-pirolidin-3-

ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties Na druska (1:1)

IR (KBr): 2255, 1765, 1677, 1620 cm^{-1}

5

MS (ISP): 504.5 (M+H)⁺



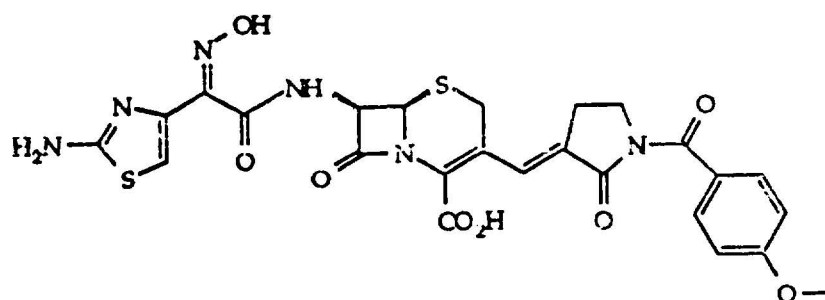
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-[(E)-1-(4-methoxybenzoyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-ylidene]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

10

IR (KBr): 1782, 1729, 1669 cm^{-1}

15

MS (ISP): 599.4 (M+H)⁺



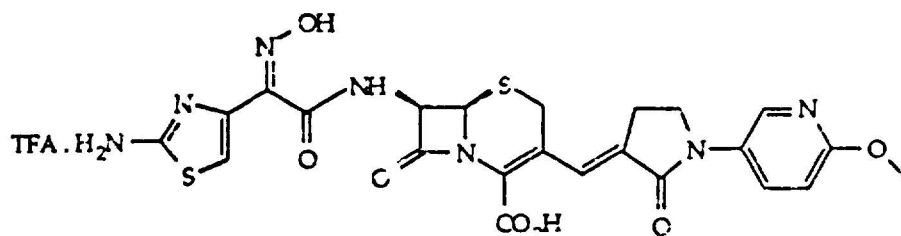
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-[(E)-1-(6-metoksi-piridin-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas (1:1)

20

197

IR (KBr): 1781, 1677, 1496 cm^{-1}

MS (ISP): 572.3 (M+H)⁺

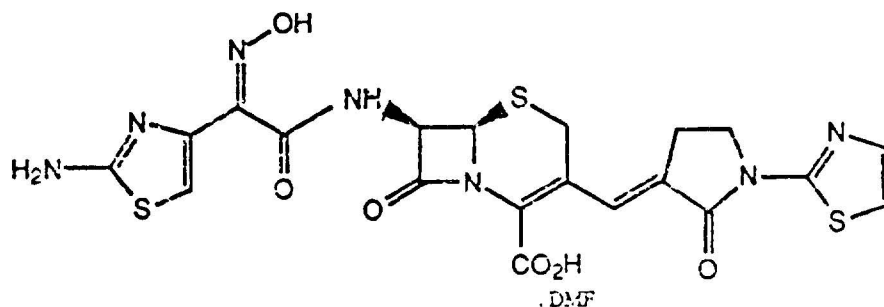


5 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-hidroksiimi-
no-acetilamino] -8-okso-3-[(E)-2-okso-1-tiazol-2-il-
pirolidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabiciklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties dimetilformamidas
(1:1)

10

IR (KBr): 1781, 1670, 1505, 1465, 1386 cm^{-1}

MS (ISP): 548.3 (M+H)⁺

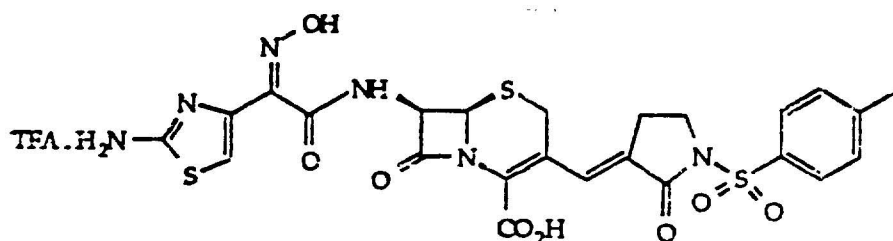


15 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-hidroksiimino-
acetilamino] -3-[(E)-1-(4-metil-fenilsulfonil)-2-okso-
pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluor-
acetatas (1:0.2)

20

IR (KBr): 1778, 1679, 1629 cm^{-1}

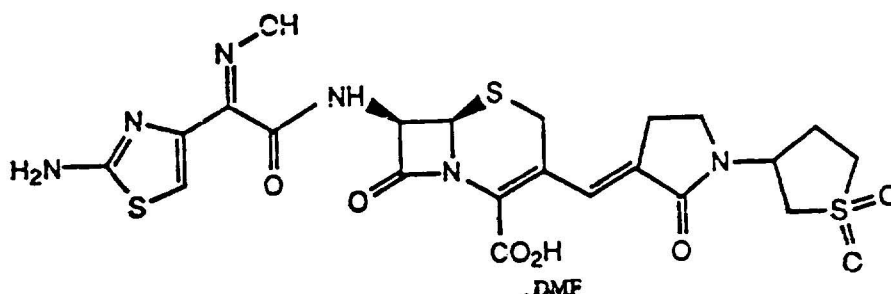
MS (ISP): 619.3 (M+H)[⊕]



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-hidroksiimi-
no-acetilamino]-3-[(E)-1-(1, 1'-diokso-tetrahidro-
tiofen-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-
tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės
rūgšties dimetilformamidas (1:1) (1:1 epimerų mišinys)

IR (KBr): 1778, 1666, 1531, 1387, 1297 cm⁻¹

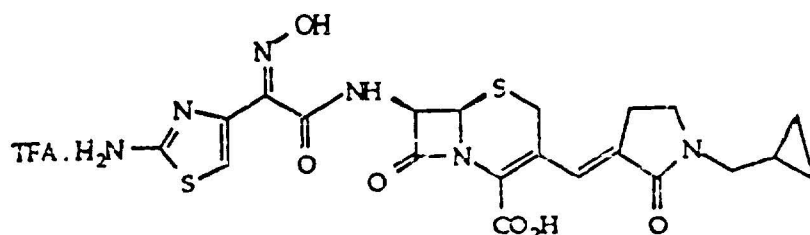
MS (ISP): 583.3 (M+H)[⊕]



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-hidroksiimi-
no-acetilamino]-3-[(E)-1-ciklopropilmetil-2-okso-
pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluor-
acetatas (1:1)

IR (KBr): 1778, 1673, 1632 cm⁻¹

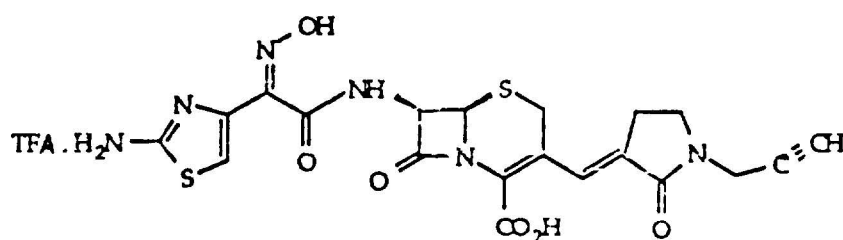
MS (ISP): 519.3 (M+H)[⊕]



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino-8-oxo-3-[(E)-2-oxo-1-prop-2-en-1-yl]pyrrolidine-3-carboxylic acid trifluoroacetate (1:0.6)

IR (KBr): 2120, 1778, 1675, 1633 cm^{-1}

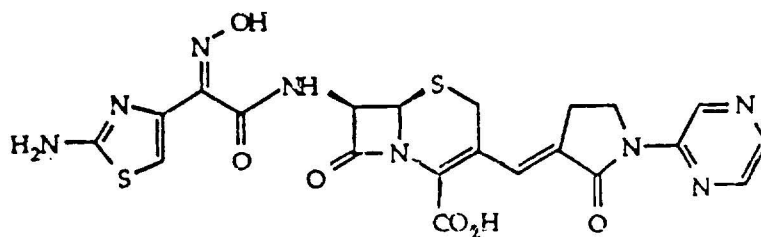
MS (ISP): 503.3 (M+H)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetyl]amino-8-oxo-3-[(E)-2-oxo-3-pyrazin-2-yl]pyrrolidine-3-carboxylic acid

IR (KBr): 1781, 1691, 1580, 1526 cm^{-1}

MS (ISP): 543.4 (M+H)⁺



12 Pavyzdys

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroksiimino-
no-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-1-(2, 2, 2-
5 trifluor-etil)-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-
azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

I 18 ml 95 % etanolį porcijomis maišant pridedama
1.83 g (mmolio) (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-
10 il)-2-hidroksiimino-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-
okso-1-(2, 2, 2-trifluoretil)-pirolidin-3-ilidenmetil]-
5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės
rūgšties trifluoracetato (1:0.5). Po 1,5 val kieta
medžiaga nufiltruojama, praplaunama etanolio, n-heksanu
15 ir išdžiovinama.

Išeiga: 1.33 g smėlio spalvos kristalų (83 %)

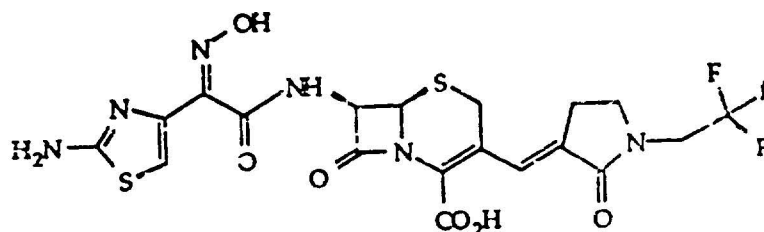
IR (KBr): 1770 (C=O) cm^{-1}

20

MS (ISP): 547.2 (M+H⁺)

Mikroanalizė: C₁₉H₁₇F₃N₆O₆S₂

25 paskaičiuota: C 41.76 H 3.14 N 15.38 S 11.73 F 10.43
rasta: C 42.02 H 3.09 N 15.32 S 11.57 F 10.42



13 Pavyzdys

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroksiimino-acetilamino] -8-okso-3-[(E)-2-okso-1-fenil-piperidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties Na druska (1:1)

5

Į 0.1 ml (0.63 mmolio) trietilsilano ir 1 ml trifluoracto rūgšties tirpalą porcijomis 0°C temperatūroje pridedama 200 mg (0.25 mmolio) (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tritiloksiimino-acetilamino] -8-okso-3-[(E)-2-okso-1-fenil-piperidin-3-ilidenmetil] -5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties. Mišinys 30 min maišomas ir tada pilamas į 15 ml dietilo eterio. Kieta medžiaga atskiriama ir surenkama, praplaunama dietilo eteriu ir n-heksanu ir išdžiovinama. Ji suspenduojama 10 ml vandens/1 ml acetonitrilo ir pareguliuojamas pH iki 6.5, pridedant 1N natrio hidroksido tirpalą. Acetonitrilas pašalinamas vakuume, ir likutis valomas grįžtamosios fazės chromatografijos būdu silikagelyje, (opti up) kaip eliuentą panaudojant vandenį. Frakcijos, kuriose yra produktas, surenkamos ir liofilinamos.

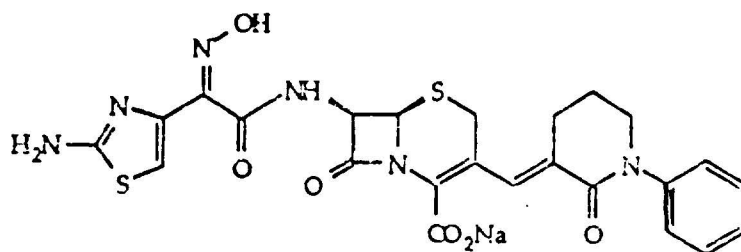
15

20

išeiga: 43 mg (30 %)

25 IR (KBr): 1762, 1670, 1630 cm^{-1}

MS (ISP): 555.4 $(\text{M}+\text{H})^+$



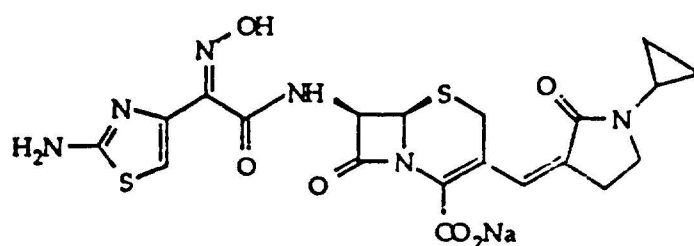
30 Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroksiimi-
no-acetilamino]-3-[(E)-1-ciklopropil-2-okso-pirolidi-
din-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0]
5 okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties Na druska (1:1)

IR (KBr): 1762, 1667 cm^{-1}

MS (ISN): 503.2 (M-Na)⁺

10

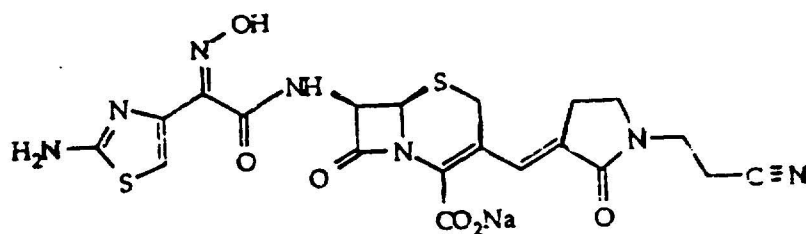


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroksiimi-
no-acetilamino]-3-[(E)-1-(2-ciano-etil)-2-okso-
pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties Na druska
15 (1:1)

IR (KBr): 2246, 1763, 1667, 1618 cm^{-1}

MS (ISP): 518.3 (M-Na+2H)⁺

20



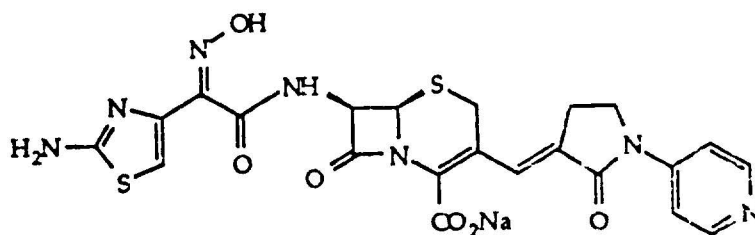
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroksiimi-
no-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-piridin-4-il-

pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0]
 okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties Na druska (1:1)

IR (KBr): 1763, 1675, 1624 cm^{-1}

5

MS (ISN): 557.2 [$(M-Na)^{\ominus} + NH_3$]



14 Pavyzdys

10 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino]-3-[(1-metoksi-2-okso-3-pirolidiniliden)metil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties (2, 2-dimetil-1-oksopropoksi)metilo esteris

15

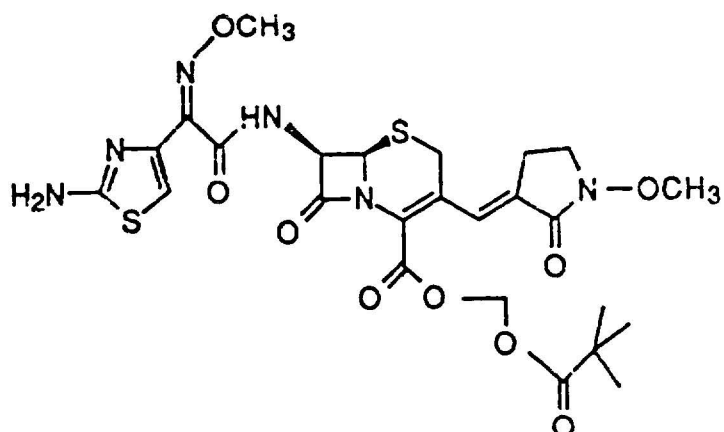
110 mg (0.21 mmolio) [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil)-[(2-(metoksiimino)acetyl] amino]-3-[(1-metoksi-2-okso-3-pirolidiniliden)metil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mononatrio druskos, (2 ml) dimetilformamido, (2 ml) p-dioksano ir 6 mg (71 mmolio) natrio bikarbonato sumaišoma 0°C temperatūroje. Pridedama 107 mg (439 mM) pivaloiloksimetilo jodido, ir reakcijos mišinys 0°C temperatūroje 15 valandų maišomas.

20 Pridedama (50 ml) etilo acetato ir ekstrahuojama 10 % vandeniniu natrio tiosulfatu ir sūriu tirpalu (2 x 5 ml kiekvieno) ir džiovinama bevandeniu natrio sulfatu. Pašalinus džiovinimo agentą ir tirpiklį, liekana valoma silikagelio plokštelėse, gaunamas minėtas junginys

25 (46 %).

30

BMR (400MHz, CDCl₃)δ 1.23 (s, 9H), 2.90 (m, 2H),
 3.63 (t, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.08 (s, 3H),
 5.12 (d, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.90 (kv, 2H), 6.03 (kv,
 5 1H), 6.96 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.33 (s, 1H).



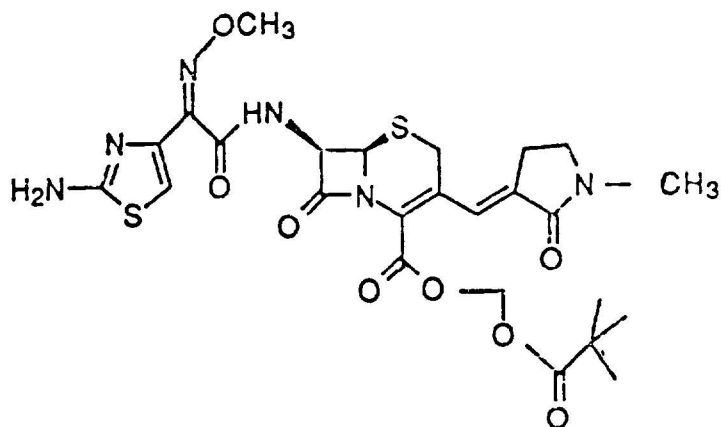
Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami
 šie papildomi junginiai;

10

[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metok-
 siimino)acetil] amino] -3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidi-
 niliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabicitlo [4.2.0] okt-2-
 en-2-karboksilinės rūgšties (2, 2-dimetil-1-oksopro-
 15 poksi)metilo esteris

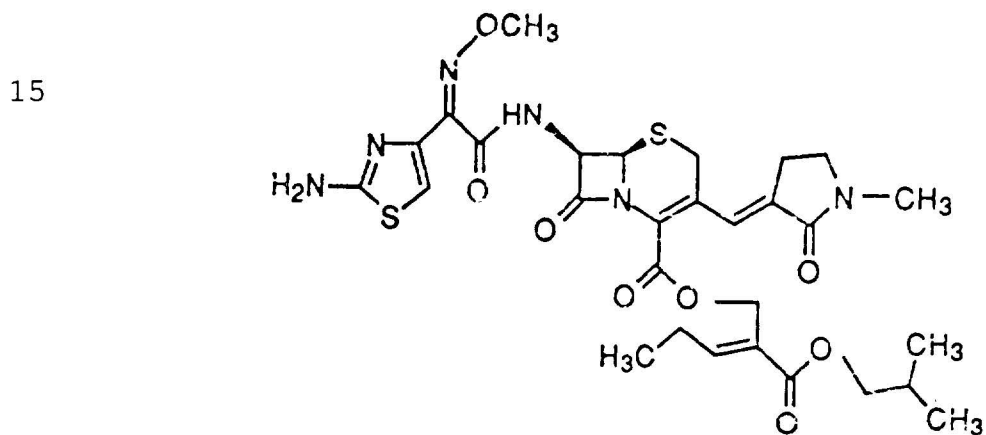
20

BMR (200MHz, CDCl₃)δ 1.23 (s, 9H), 2.88 (s, 2H),
 2.96 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.70 (kv, 2H), 4.07 (s,
 3H), 5.10 (d, 1H), 5.93 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.32 (s,
 1H).



5 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metok-
siimino)acetil] amino] -3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidi-
niliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-
en-2-karboksilinės rūgšties 2-[(2-metilpropoksi)
karbonil] -2-pentenilo esteris

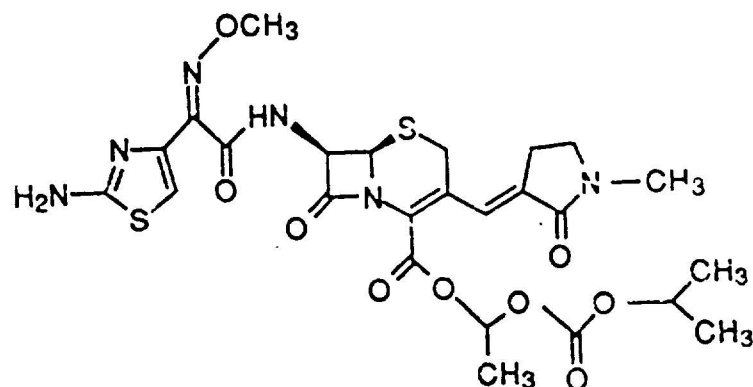
10 BMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (s, 6H), 1.05 (t, 3H),
1.95 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.41 (t, 2H),
3.63 (s, 2H), 3.92 (d, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.03 (s, 2H),
5.10 (d, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.96 (kv, 1H), 6.95 (s,
1H), 7.07 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.46 (d, 1H).



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino] -3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties 1-[[(1-metiletoxi)

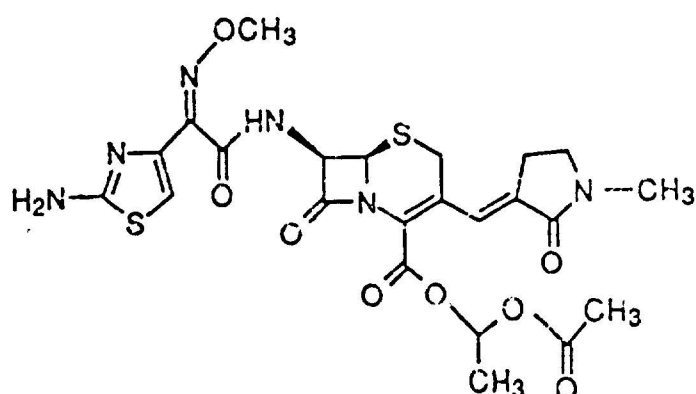
5 karbonil] -oksi] etilo esteris

BMR (200MHz), CDCl₃) δ 1.20 (d, 6H), 1.50 (t, 3H),
2.50 (m, 2H), 2.83 (m, 3H), 3.0 (m, 2H), 3.83 (s, 3H),
3.92 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 5.20, 5.85 (m, 2H),
10 6.71 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.20 (s, 3H), 9.65 (d, 1H).



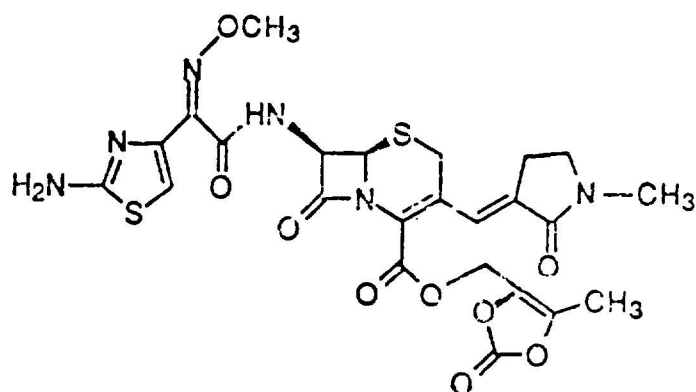
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino] -3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties 1-(acetiloksi)etilo esteris

BMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.52 (d, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.90,
3.42 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 4.06 (s, 3H),
20 4.10 (m, 1H), 5.08 (d, 1H), 5.35 (m, 2H), 6.03 (kv, 1H),
6.90 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (m, 1H).



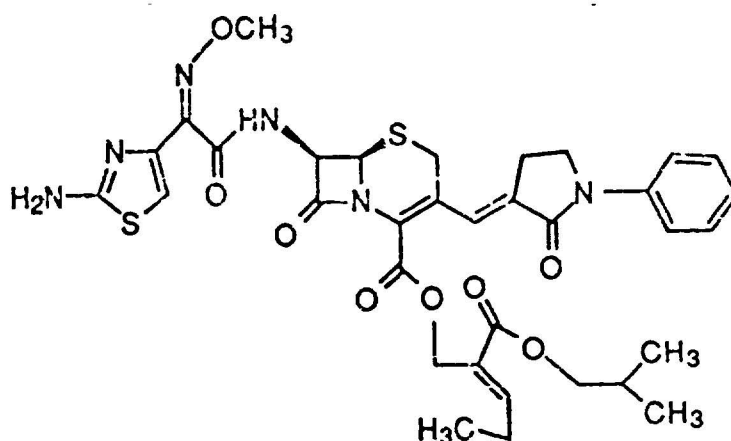
5 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino] -3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties (5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il)metilo esteris

10 BMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.20 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.45 (m, 5H), 3.70 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.05 (kv, 2H), 5.10 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 6.03 (kv, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.33 (m, 1H).



- 5 [6R-[2(E), 3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino] -8-okso-3-[(2-okso-1-fenil-3-pirolidiniliden)metil] -5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties 2-[(2-metilpropoksi)karbonil] -2-pentenilo esteris

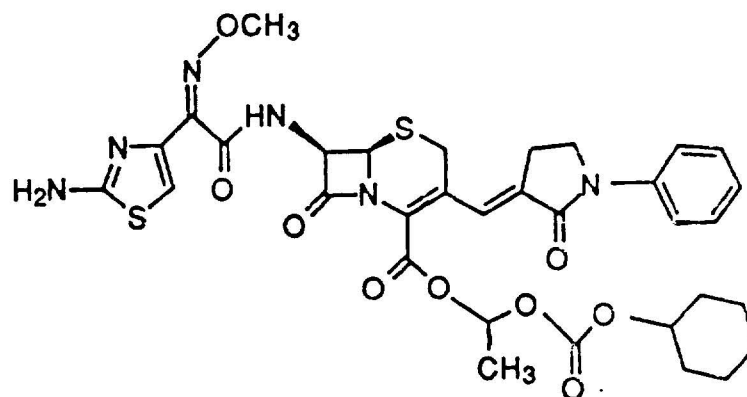
IR (KBr) 2960, 1789, 1689, 690 cm^{-1} .



- 10 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino] -8-okso-3-[(2-okso-1-fenil-3-pirolidiniliden)metil] -5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties 1-[[(cikloheksiloksi)karbonil] -oksi] etilo esteris

15

IR (KBr) 2950, 1789, 1760, 1689, 692 cm^{-1} .

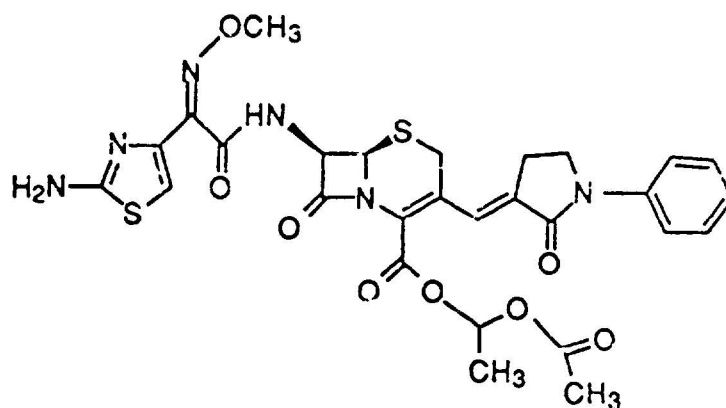


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino] -8-okso-3-[(2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties 1-(acetiloksi)etilo esteris

5

BMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.56 (d, 3H), 2.08 (d, 3H), 2.95-3.10 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 5.13 (m, 1H), 5.253 (d, 2H), 6.05 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.0-7.15 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (m, 2H).

10

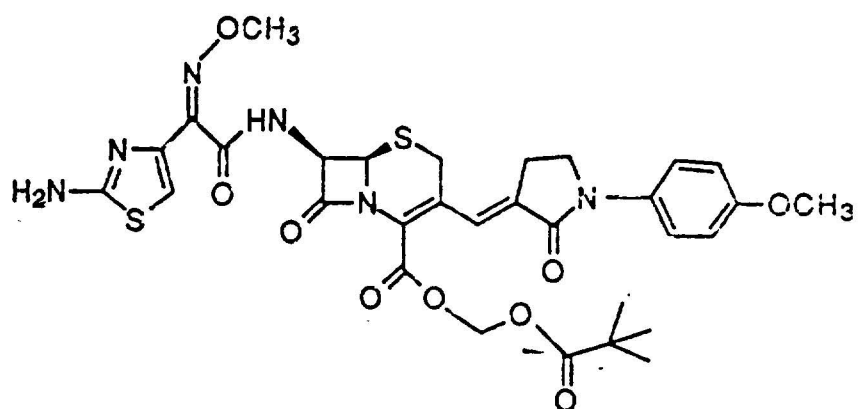


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino] -3-[[1-(4-metoksifenil)-2-okso-3-pirolidiniliden]metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties (2, 2-dimetil-1-oksopropoksi)metilo esteris

15

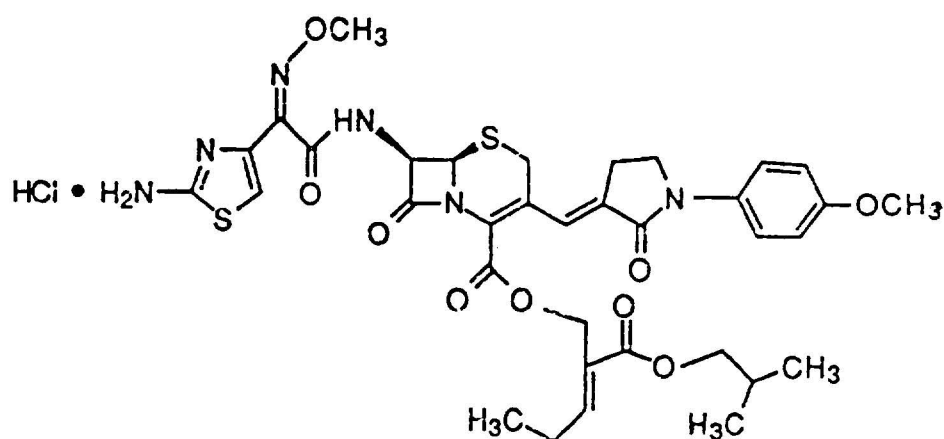
BMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.16 (s, 9H), 3.04, 3.23 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.98 (kv, 2H), 5.26 (d, 1H), 5.87 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.70 (d, 2H).

20



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) (metoksiimino)acetil] amino] -3-[[1-(4-metoksifenil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo
 [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties 2-[(2-metilpropoksi)-karbonil] -2-pentenilo esterio hidrochloridas

BMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.86 (d, 6H), 1.02 (t, 3H),
 1.90 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 3.00, 3.18 (m, 2H),
 3.76 (s, 3H), 3.86 (s, 9H), 5.00 (kv, 2H), 5.23 (d, 1H),
 5.35 (kv, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.26 (s, 3H),
 7.70 (d, 2H), 9.66 (d, 1H).



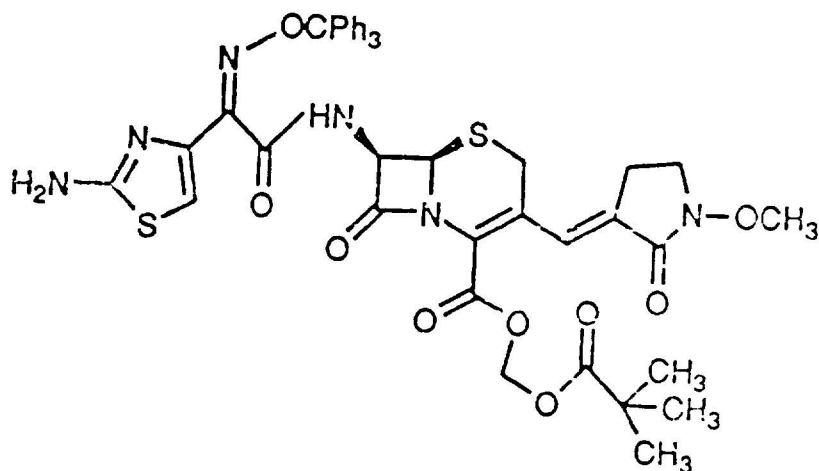
15 Pavyzdys

5 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) [(tri-
fenilmetoksi)-imino] acetil] amino] -3-[(1-metoksi-2-
okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties (2,2-
dimetil-1-okso-propoksi)metilo esteris

10 0.58 g (0.69 mmolio) [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-
amino-4-tiazolil)[(trifenilmetoksi)-imino] acetil]
amino] -3-[(1-metoksi-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-
okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksi-
linės rūgšties, 80 mg (0.34 mmolio) 18-kraun-6 eterio
15 ir (3,5 ml) dimetilformamido atšaldoma ledo/vandens
vonioje, pridedama 180 mg (1.3 mmolio) natrio bikarbo-
nato, maišoma 20 min. Po to, pridedama 0.5 g (2.1 mM)
pivaloiloksimetilo jodido, kuris 5 min buvo maišomas su
nedideliu kiekiu natrio bikarbonato. Reakcijos mišinys
viena valandą maišomas ir pridedamas į vandens/etilo
20 acetatą (200/ml:100/ml). Kieta medžiaga nufiltruojama
ir valoma silikagelyje (dichlormetanas/metanolas 98:2)
ir gaunama 0.39 g (64 %) minėto junginio.

IR (KBr) 3435, 1789, 1750, 1690, 698 cm⁻¹.

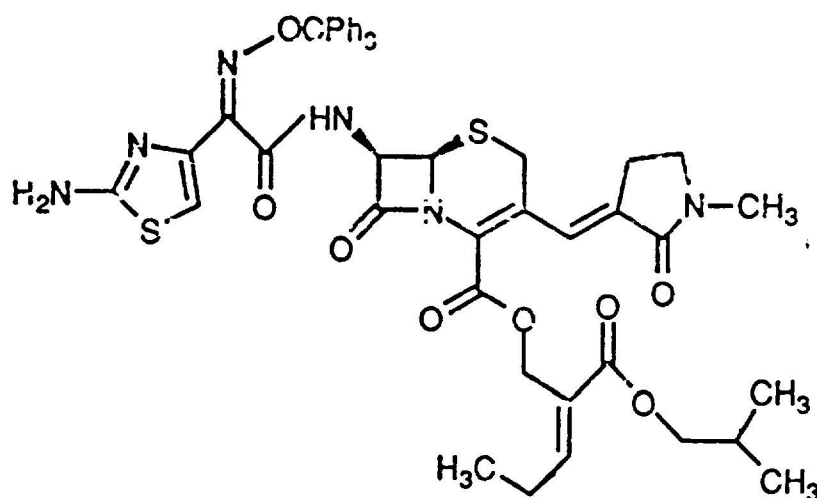
25



Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame, pavyzdyje gaunami šie papildomi junginiai:

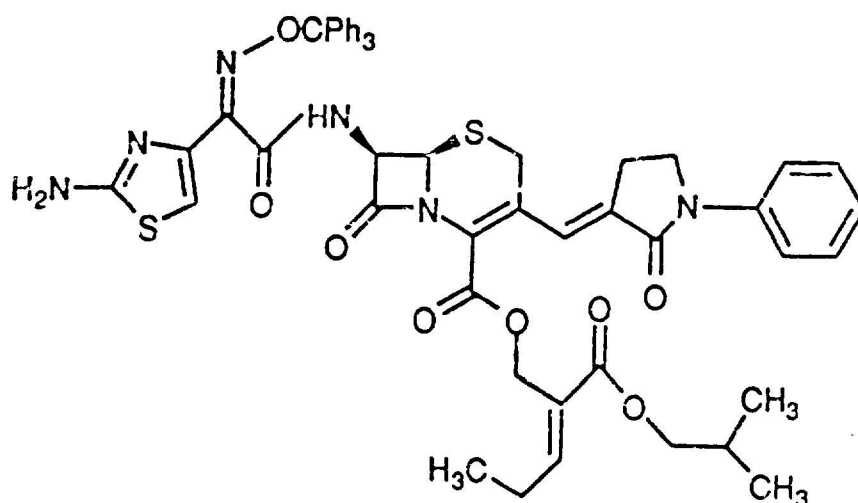
5 [6R-[2(E), 3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) [(trifenilmetoksi)-imino] acetil] amino] -3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties 2-[(2-metilpropoksi)-karbonil] -2-pentenilo esteris

10 IR (KBr): 3441, 1789, 1717, 1685, 701 cm⁻¹.



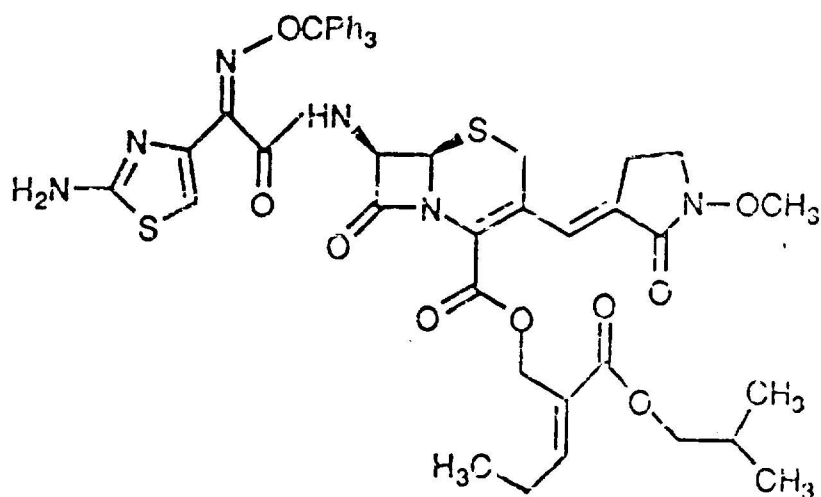
15 [6R-[2(E), 3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) [(trifenilmetoksi)-imino] acetil] amino] -8-okso-3-[(2-okso-1-fenil-3-pirolidiniliden)metil] -5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties 2-[(2-metilpropoksi)-karbonil] -2-pentenilo esteris

IR (KBr): 3430, 1789, 1710, 1692, 700 cm⁻¹.



5 [6R-[2(E), 3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil)
[(trifenilmetoksi)-imino] acetil] amino] -3-[(1-metoksi-2-
okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties 2-[(2-
metilpropoksi)-karbonil] -2-pentenilo esteris

10 IR (KBr): 3400, 1789, 1717, 1685, 700 cm⁻¹.

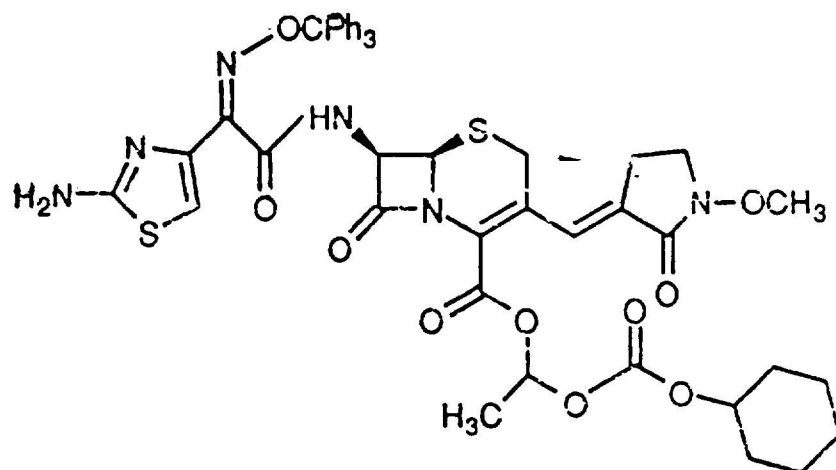


15 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) [(tri-
fenilmetoksi)-imino] acetil] amino] -3-[(1-metoksi-2-
okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo

[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties 1-[[(cikloheksiloksi)-karbonil] oksī] etilo esteris

IR (KBr): 3440, 1790, 1758, 1700, 700 cm^{-1} .

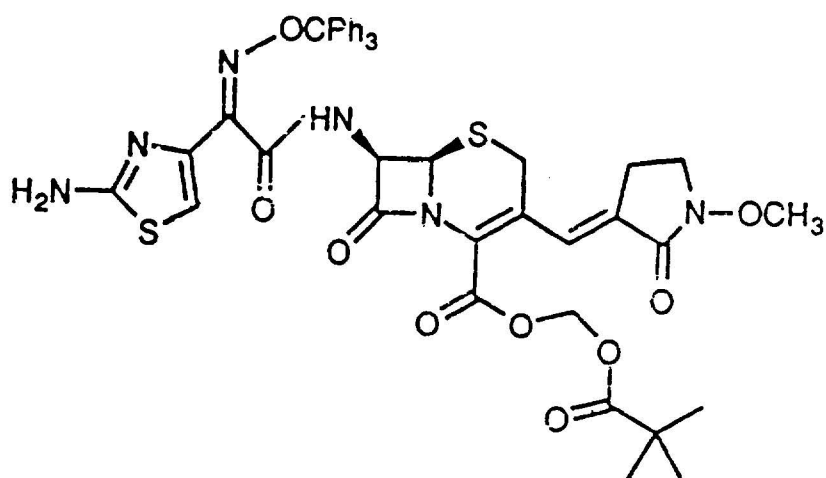
5



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-thiazolil) [(trifenilmetoksi)-imino] acetil] amino]-3-[1-metoksi-2-okso-3-pirolidiniliden)metil]-8-okso-5-tia-1-azabīcīklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties (2,2-dimetil-1-okso-propoksi)metilo esteris

10

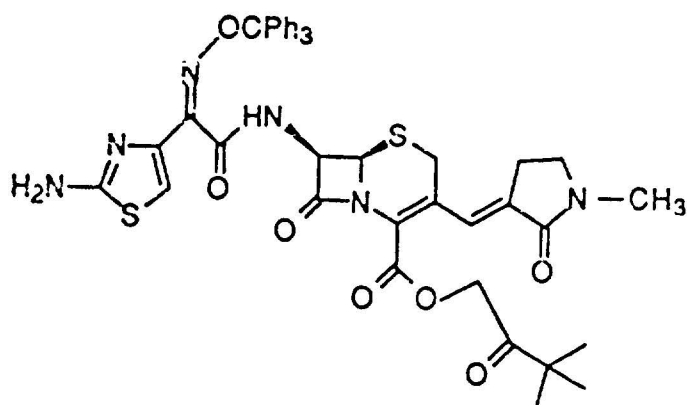
IR (KBr): 3435, 1789, 1750, 1690, 698 cm^{-1} .



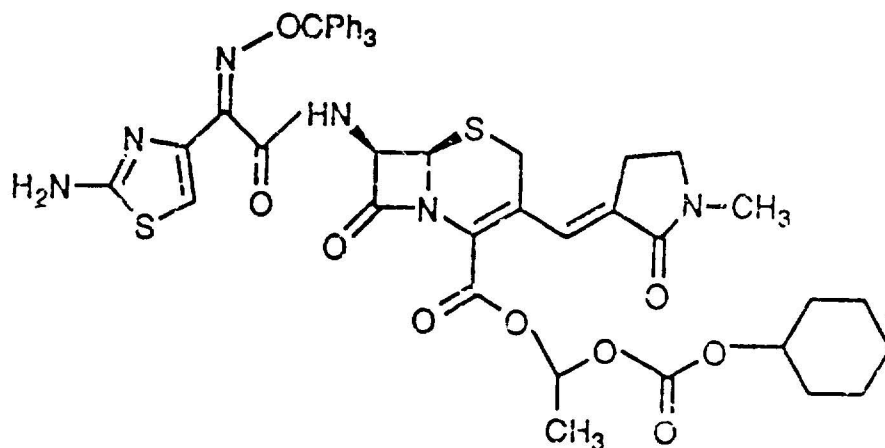
15

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)-7-[[(2-amino-4-tiazolil) [(trifenilmetoksi)-imino] acetil] amino] -3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-azabaciciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties 3,3-dimetil-2-oksobutīlo esteris

IR (KBr): 3439, 1790, 1751, 1604, 700 cm⁻¹.



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) [(trifenilmetoksi)-imino] acetil] amino] -3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabaciciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties 1-[[(cikloheksiloksi)-karbonil] oksil] etīlo esteris



16 Pavyzdys

(6R, 7R)-7-[(Z)-(2-amino-tiazol-4-il)-tritoloksiimino-acetilamino] -3-[(E)-2-okso-1-(2-trifluoretil)-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabicinglo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilingės rūgšties (2,2-dimetil-1-oksopropoksi)metilo esteris

1.893 g (2.4 mmoliai) (6R, 7R)-7-[(Z)-(2-amino-tiazol-4-il)-tritoloksiimino-acetilamino] -3-[(E)-2-okso-1-(2-trifluor-etil)-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabicinglo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilingės rūgšties ištirpinami 25 ml DMF ir atšaldoma iki 0-5°C. Pridedama 263 mg 1,1,3,3-tetrametil-guanidino, ištirpinto 1 ml DMF, po to 598 mg (2.4 mmolio) pivaloiloksimetilo jodido, ištirpinto 1 ml DMF, ir mišinys 2 valandas maišomas, prieš supilant į 150 ml etilo acetato. Tirpalas ekstrahuojamas 150 ml vandens, 50 ml 5 % natrio tiosulfato tirpalo ir 150 ml 15 % sūraus tirpalo. Organinė fazė išdžiovinama virš magnio sulfato, koncentruojama vakuume iki 25 ml tūrio ir supilama į 250 ml n-heksano. Amorfinė medžiaga nufiltruojama ir išdžiovinama. Medžiaga valoma chromatografijos būdu silikagelyje, panaudojant etilo acetatą.

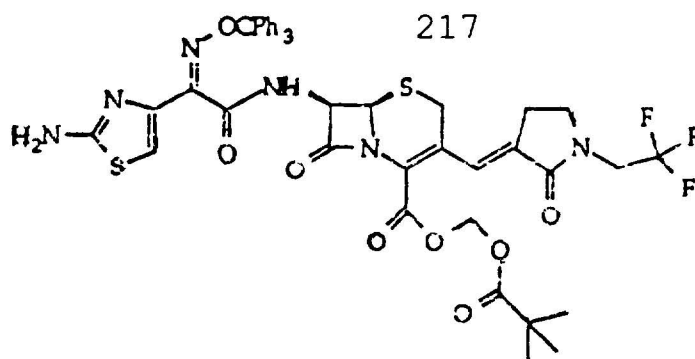
išeiga: 1.81 g (84 %)

IR (KBr): 1790, 1754, 1691 cm⁻¹

Mikroanalizė: C₄₄H₄₁H₆O₈F₃S₂

paskaičiuota: C 58.53 H 4.58 N 9.31 S 7.10

rasta: C 58.34 H 4.45 N 9.17 S 7.02



Tuo pačiu būdu gauti kiti papildomi junginiai:

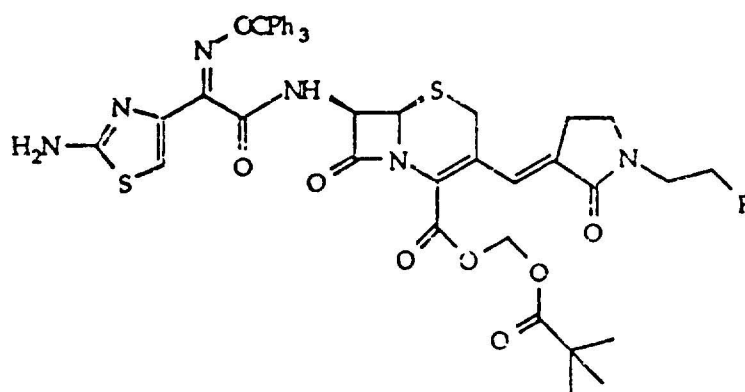
- 5 (6R, 7R)-7-[(Z)-(2-amino-tiazol-4-il)-tritoloksiimino-acetilamino] -3-[(E)-1-(2-fluor-etil)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties (2,2-dimetil-1-oksopropoksi)metilo esteris

10

IR (KBr): 1789, 1753, 1685 cm^{-1}

Mikroanalizė: $\text{C}_{44}\text{H}_{43}\text{H}_6\text{O}_8\text{FS}_2$

- 15 paskaičiuota: C 60.96 H 5.00 N 9.69
rasta: C 61.11 H 5.11 N 9.80



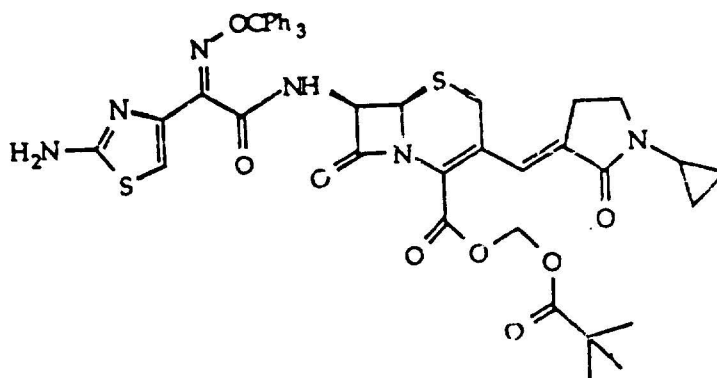
20

- (6R, 7R)-7-[(Z)-(2-amino-tiazol-4-il)-tritoloksiimino-acetilamino] -3-[(E)-1-ciklopropil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties (2,2-dimetil-1-oksopropoksi)metilo esteris
- 25

IR (KBr): 1789, 1753, 1684 cm^{-1}

Mikroanalizė: $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{H}_6\text{O}_8\text{S}_2$

5 paskaičiuota: C 62.78 H 5.15 N 9.76 S 7.45
rasta: C 62.56 H 5.24 N 9.78 S 7.51

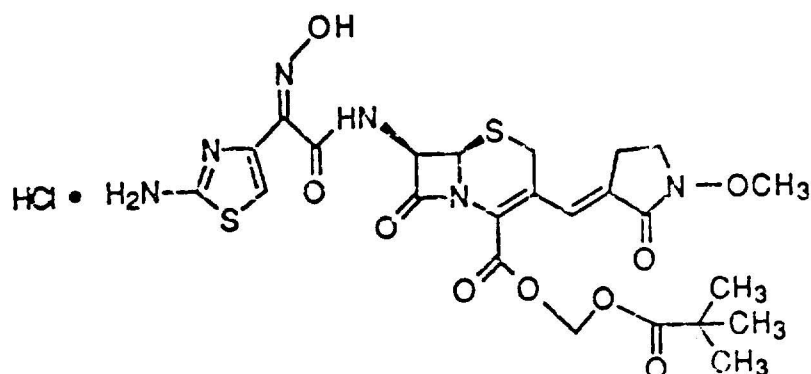


10 17 pavyzdys

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidr-
oksiimino)acetil] amino] -3-[(1-metoksi-2-okso-3-pirolid-
diniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0]
15 okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties (2,2-dimetil-1-
oksipropoksi)-metilo esterio monohidrochlorido druska

330 mg (0.39 mmolio) [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-
amino-4-tiazolil)[(trifenilmetoksi)-imino] acetil]
20 amino] -3-[(1-metoksi-2-okso-3-pirolidiniliden)metil] -8-
okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksi-
linės rūgšties (2,2-dimetil-1-oksopropoksi)metilo
esterio sumaišoma su 90 % (4.0 ml) skruzdžių rūgšties
kambario temperatūroje ir maišoma 2 valandas. Tirpiklis
25 pašalinamas vakuume ir ištirpinama (4 ml) dichlormetane
ir nusodinama etilo acetatu. Kieta medžiaga surenkama,
įdedama į (3 ml) dichlormetaną ir šaldoma ledo vonioje.
Pridedama 1.1 N druskos rūgšties, 30 min maišoma, ir
nusodinama, pridėjus 20 ml etilo eterio. Kieta medžiaga
30 surenkama, gaunama 0.19 g (84.4 %) minėto junginio.

IR (KBr): 1785, 1752, 1680, 1630, 1375 cm^{-1} .



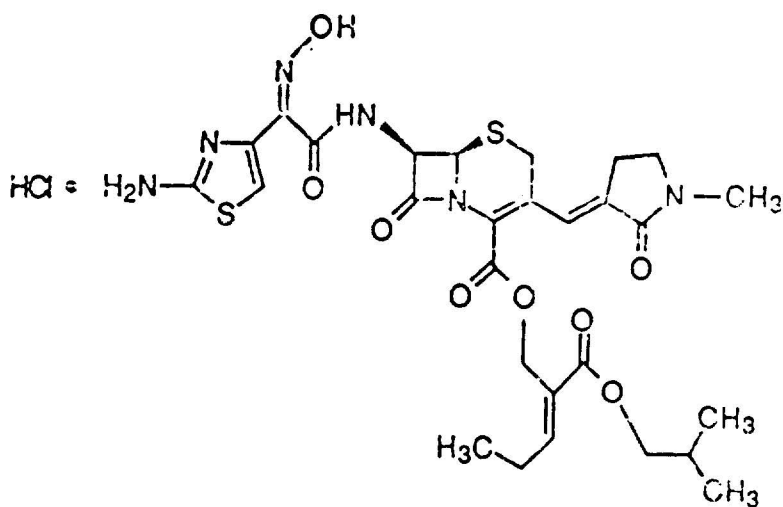
5

Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

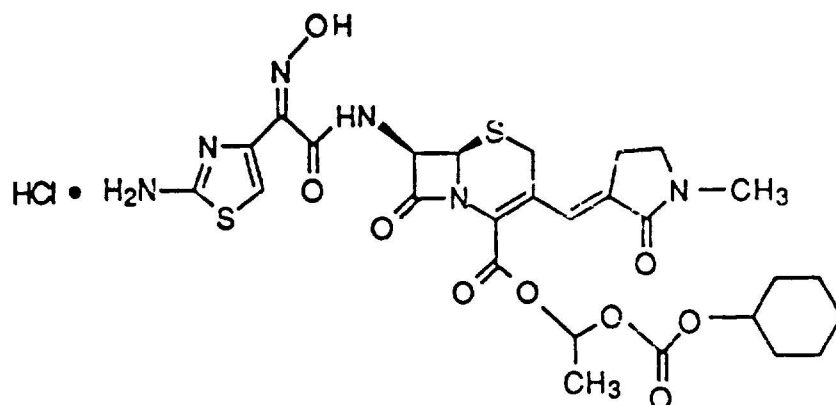
10 [6R-[2(E), 3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidroksiimino)acetil] amino]-3-[(1-metil-2-okso-3-pirolidiniliden)metil]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties 2-[(2-metil-propoksi)karbonil]-2-pentenilo esterio monohidrochlorido druska

15

IR (KBr): 3261, 1786, 1717, 1683, 1676 cm^{-1} .

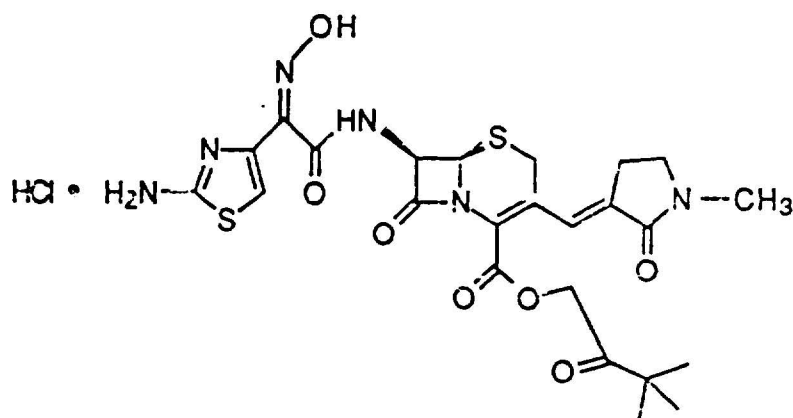


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidr-
oksiimino)acetil] amino] -3-[(1-metil-2-okso-3-pirolid-
iniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-
2-en-2-karboksilīnės rūgštis 1-[(cikloheksiloksi)kar-
bonil]oksi] etilo esterio monohidrochlorido druska



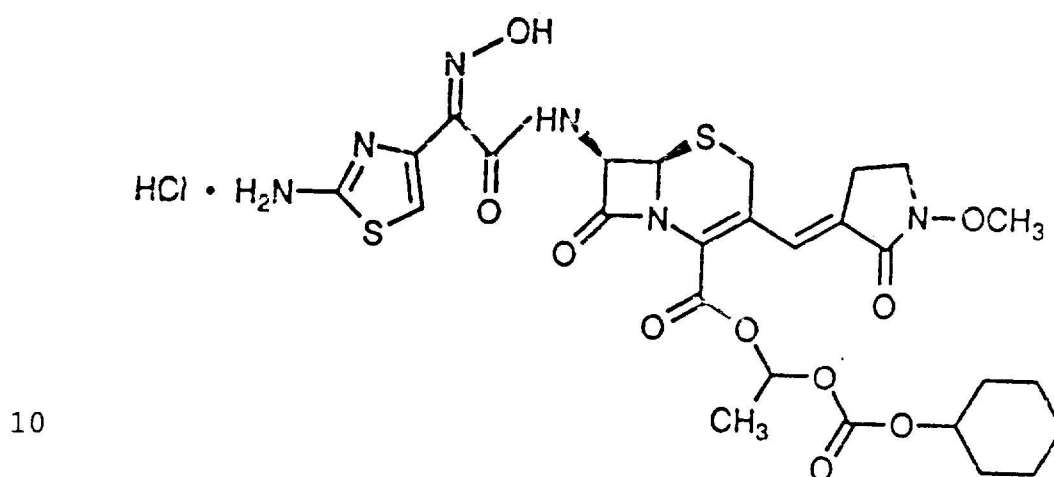
[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidr-
oksiimino)acetil] amino] -3-[(1-metil-2-okso-3-pirolid-
iniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilīnės rūgštis 3,3-dimetil-2-
oksobutilo esterio monohidrochlorido druska

15 BMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.50 (s, 9H), 2.81 (s, 3H),
2.95 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 5.25 (d, 1H),
5.85 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 8.35 (pl.s,
2H), 9.70 (d, 1H, 12.00 (pl.s, 1H).



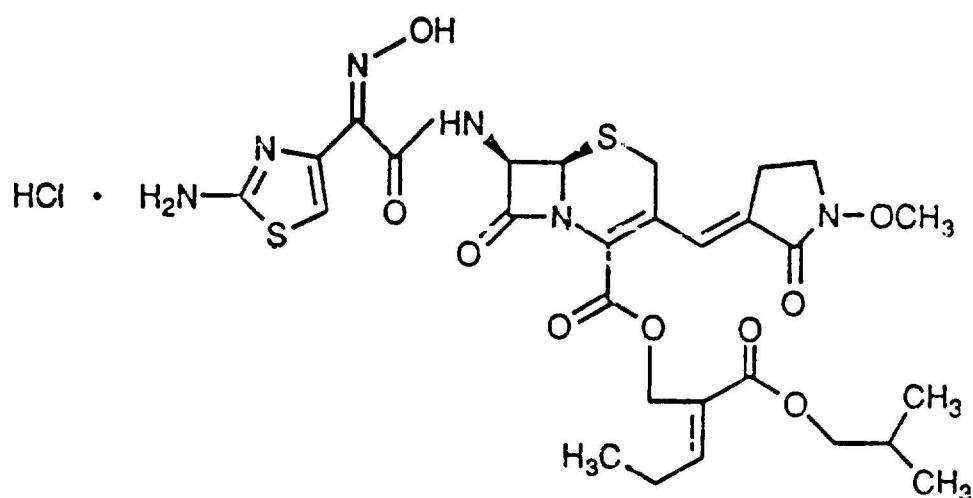
5 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidr-
oksiimino)acetil] amino] -3-[(1-metoksi-2-okso-3-pirolid-
diniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties 1-[[(cikloheksil-
oksi)karbonil] oksil] etilo esterio monohidrochlorido
druska

IR (KBr): 2950, 1788, 1758, 1680, 1630 cm⁻¹.

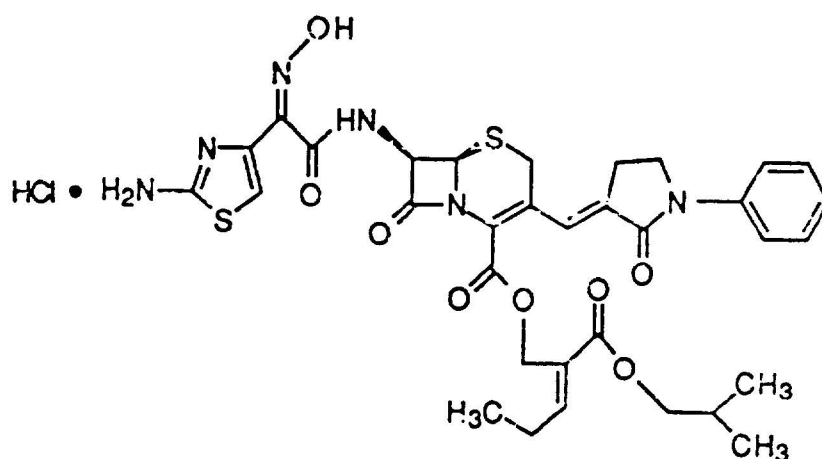


15 [6R-[2(E), 3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil)
(hidroksiimino)acetil] amino] -3-[(1-metoksi-2-okso-3-
pirolidiniliden)metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnēs rūgšties 2-[(2-metil-
propoksi)-karbonil] -2-pentenilo esterio monohidro-
chlorido druska

IR (KBr): 3400, 2950, 1788, 1702, 1692 cm⁻¹.

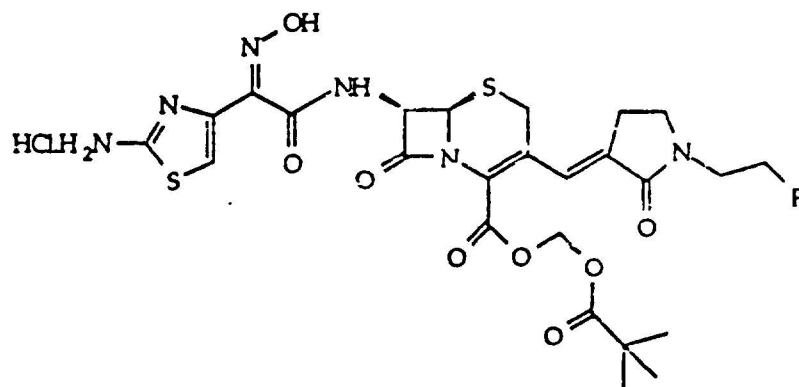


- [6R-[2(E), 3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil)
 5 (hidroksiimino)acetil] amino]-3-(2-okso-1-fenil-3-
 pirolidiniliden)metil]-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0]
 okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties 2-[(2-metilpropoksi)-
 karbonil]-2-pentenilo esterio monohidrochlorido druska
- 10 IR (KBr): 3300, 3200, 1785, 1712, 1682, 690 cm⁻¹.



- (6R, 7R)-7-[(Z)-(2-amino-tiazol-4-il)-hidroksiimino-
 acetilamino]-3-[(E)-1-(2-fluoretil)-2-okso-pirolidin-3-
 15 ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-

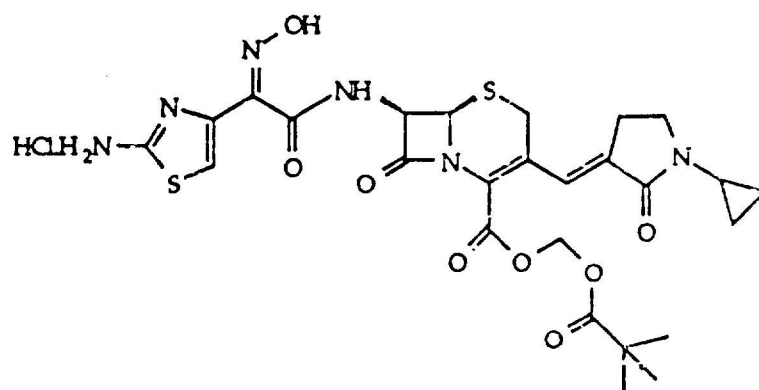
en-2-karboksilinės rūgšties (2,2-dimetil-1-oksopropoksi)metilo esterio hidrochloridas (1:1)



5

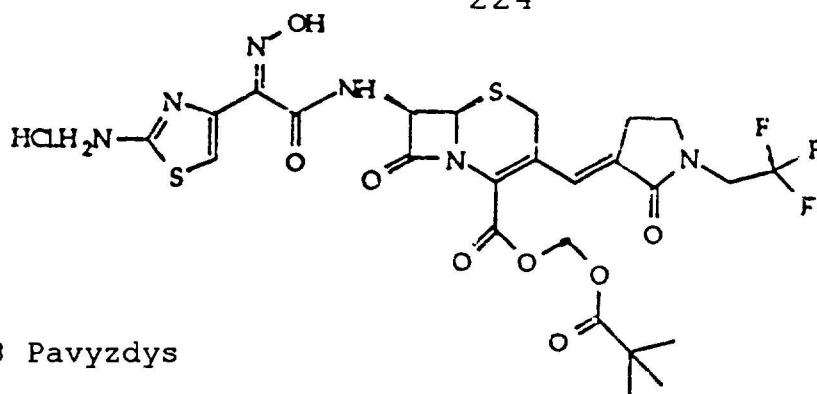
(6R, 7R)-7-[(Z)-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-hydroxyiminoacetyl]amino-3-[(E)-1-cyclopropyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-ylidene]methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic acid (2,2-dimethyl-1-oxopropoksi)metilo esterio hidrochloridas (1:1)

10



15

(6R, 7R)-7-[(Z)-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-hydroxyiminoacetyl]amino-3-[(E)-1-(2-trifluorethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-ylidene]methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic acid (2,2-dimethyl-1-oksopropoksi)metilo esterio hidrochloridas (1:1)

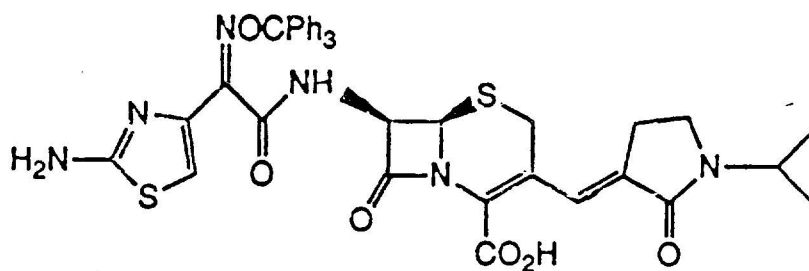


18 Pavyzdys

- 5 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) [(tri-fenilmetoksi)-imino] acetil] amino]-3-[[1-ciklopropil-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis
- 10 Į 0.9 g (2.0 mmoliai) [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-amino-3-[[1-ciklopropil-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mono-trifluoracto rūgšties druską kambario temperatūroje pridedama (35 ml) sauso dimetilformamido
- 15 ir išmaišoma. Tada pridedama 1.60 g (2.92 mmolio)) benzotriazol-1-il-(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tritil-oksiiminoacetato ir 15 valandų maišoma. Po to, supilama į (200 ml) etilo acetatą, ir mišinys 2 kartus praplaunamas sūriu tirpalu (kiekvieną kartą po 50 ml)
- 20 ir vieną kartą sūriu tirpalu (20 ml). Etilo acetatas išdžiovinamas virš bevandenio natrio sulfato, filtruojamas ir tūris sumažinamas iki 30 ml. Pridedama (40 ml) bevandenio etilo eterio, nufiltruojama ir gaunama 1.10 g (73.6 % išeigos) minėto junginio kietos
- 25 medžiagos pavidalu.

Mikroanalizė: C₃₉H₃₄N₆O₆S₂

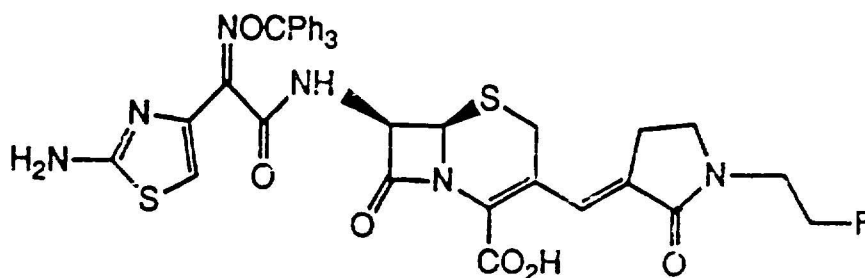
- paskaičiuota: C 62.72 H 4.59 N 11.25 S 8.59
- 30 rasta: C 62.40 H 4.62 N 11.32 S 8.38



19 pavyzdys

- 5 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) [(tri-fenilmetoksi)-imino] acetil] amino] -3-[[1-(2-fluor-etil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis
- 10 Į 4.50 g (9.88 mmolio) [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-amino-3-[[1-(2-fluoretal)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksi-
- 15 dimetilformamido ir išmaišoma. Tada pridedama 8.00 g (14.64 mmolio)) benzotriazol-1-il-(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-tritiloksiiminoacetato ir 18 valandų maišoma. Po to, supilama į (1200 ml) etilo acetatą, ir mišinys 2 kartus praplaunamas sūriu tirpalu (kiekvieną
- 20 kartą po 200 ml), du kartus sūriu tirpalu (po 150 ml kiekvieną kartą) ir vieną kartą sūriu tirpalu (100 ml). Etilo acetatas išdžiovinamas virš bevandenio natrio sulfato, filtruojama ir koncentruojama, kol kolboje pasirodo kieta medžiaga. Tada pridedama (100 ml) etilo
- 25 acetato ir (80 ml) bevandenio etilo eterio ir 1 valandą šaldoma. Kieta medžiaga nufiltruojama ir praplaunama etilo acetatu/eteriu (4:1) azoto atmosferoje. Ši kieta medžiaga 30 min maišoma (150 ml) etilo acetate ir nufiltruojama. Gaunama 6.40 g (87.7 %) minėto junginio.
- 30 BMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 2.9 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.43 (t, 1H), 4.70 (t, 1H),

5.24 (d, 1H), 6.0 (kv, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.2-7.35 (m, 16H), 9.93 (d, 1H), 13.30 (pl.d, 1H).



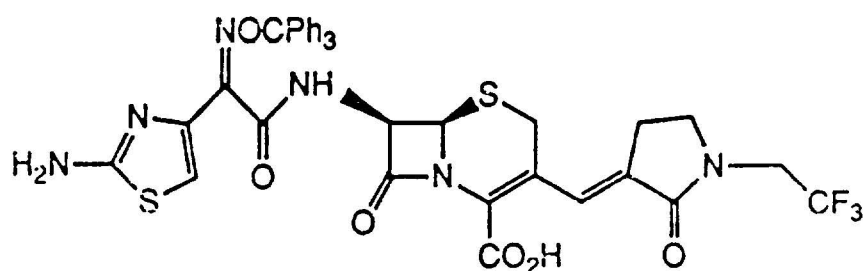
5 20 pavyzdys

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) [(tri-
fenilmetoksi)-imino] acetil] amino] -3-[[(2,2,2-trifluor-
etil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-
10 azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

Į 3.4 g (6.9 mmolio) [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-amino-3-
[[1-(2,2,2-trifluoretil)-2-okso-3-pirolidiniliden] me-
til] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-
15 karboksilinės rūgšties mono-trifluoracto rūgšties
druskos kambario temperatūroje pridedama (150 ml) sauso
dimetilformamido ir išmaišoma. Tada pridedama 5.60 g
(10.25 mmolio) benzotriazol-1-il-(Z)-2-(2-aminotiazol-
4-il)-2-tritiloksiiminoacetato ir 18 valandų maišoma.
20 Viskas supilama į (800 ml) etilo acetatą, ir mišinys
tris kartus praplaunamas sūriu tirpalu (kiekvieną kartą
po 100 ml) ir du kartus sūriu tirpalu (po 80 ml). Etilo
acetatas išdžiovinamas virš bevandenio natrio sulfato,
filtruojamas ir tūris sumažinamas iki 50-70 ml. Į
25 nuosėdas, kurios yra aliejaus pavidalu, pridedama
(200-300 ml) bevandenio etilo eterio. Eteris
dekantuojamas ir aliejus vėl paveikiamas nauju etilo
eteriu. Nufiltravus susidaro 4.6 g kietos medžiagos.
Filtratai (motininiai tirpalai) koncentruojami ir vėl
30 paveikiami eteriu, gaunama papildomai 0.77 g kietos

medžiagos. Sudėjus kietas medžiagas, susidaro 5.37 g (98.7 % išeigos) minėto junginio.

¹H-BMR (DMSO-d₆) δ [m.d.] 3.10 (pl.m, 2H), 3.52 (t, 2H),
 5 3.93 (s, 2H), 4.19 (kv, 2H), 5.19 (d, 1H), 6.02 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.30 (m, 16H), 9.95 (d, 1H), 13.9 (br., 1H).



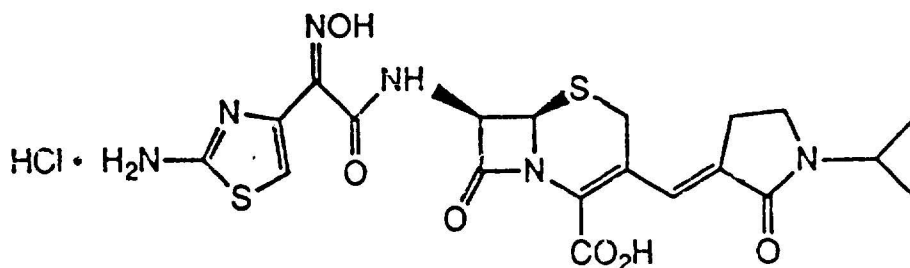
10 21 Pavyzdys

[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) [(hidr-
 oksiminio] acetil] amino] -3-[[1-ciklopropil-2-okso-3-
 pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo
 15 [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mono hidro-
 chlorido druska

5.70 g (7.63 mmolio) [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]] -7-[[2-
 amino-4-tiazolil)[(trifenilmetoksi)-imino] acetil] amino]
 20 3-[[1-ciklopropil-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-
 okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksi-
 linės rūgšties kambario temperatūroje veikiama (70 ml)
 90 % skruzdžių rūgštimi. Maišoma 1.5 valandos, ir
 lakios medžiagos pašalinamas rotoriniu garinimo
 25 aparatu, naudojant vandens siurbli. Liekana veikiama
 (60 ml) etilo acetatu, filtruojama ir praplaunama etilo
 acetatu azoto atmosferoje. Filtratas koncentruojamas,
 pakartotinai veikiamas etilo acetatu, kad gautų kietą
 medžiagą. Abi kietos medžiagos frakcijas sujungus
 30 gaunama 3.91 g.

Po to, i šios kietos medžiagos frakcijas metilo alkoholyje (80 ml) pridedama (14 ml) 1N HCl izopropanole, filtruojama ir koncentruojama iki 60 ml.
 5 Pridedama (40 ml) acetono, ir tirpalas koncentruojamas iki 60 ml. Į šį tirpalą pridedama (80 ml) acetono, po to pridedama (40 ml) bevandenio etilo eterio. Susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama iki 2.94 g. Filtrato (motininio tirpalo) koncentravimas ir etilo
 10 eterio pridėjimas davė papildomai 0.53 g kietos medžiagos. Sujungus šias kietas medžiagas, gaunama 3.47 g (85.95 % išeiga) minėto junginio.

BMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.70 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.88,
 15 3.05 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 5.20 (d, 1H), 5.84 (kv, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 8.80 (pl.s, 2H), 9.74 (d, 1H), 12.2 (s, 1H).



22 pavyzdys

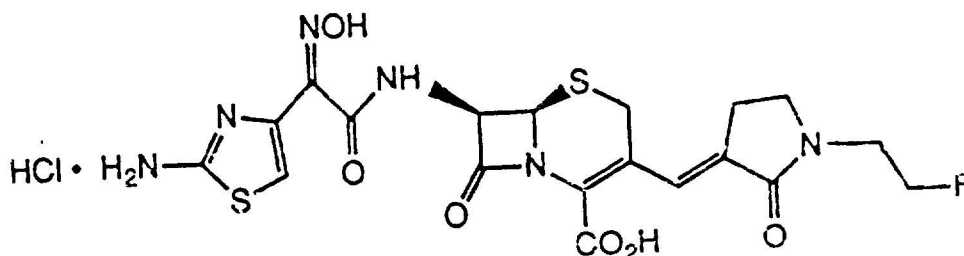
20

[6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidr-
 oksiimino)acetil] amino] -3-[[1-(2-fluoretil)-2-okso-3-
 pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo
 [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mono
 25 hidrochlorido druska

6.30 g (8.37 mmolio) [6R-[3(E), 6α, 7β(Z)]]-7-[[2-
 amino-4-tiazolil][trifenilmetoksi)-imino] acetil] amino] -
 3-[[1-(2-fluoretil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-
 30 okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksi-

linės rūgšties kambario temperatūroje veikiama (150 ml) 90 % skruzdžių rūgštimi. Maišoma 1.5 valandos kambario temperatūroje ir išgarinama iki sausos liekanos. Pridedama etilo acetato ir nufiltruojama 4.6 g gautos kietos medžiagos. Kieta medžiaga suspenduojama (100 ml) pridėjus acetono su (60-70 ml) metanolio, po to pridedama (14 ml) 1N HCl izopropanolo, kad susidarytų tirpalas. Tirpalas nufiltruojamas ir koncentruojamas iki 60 ml. Pridėjus (100 ml) etilo acetato, susidaro nuosėdos, kurias nufiltravus, gaunamas 3.1 g. Filtratas (motininis tirpalas) koncentruojamas ir pridedama nauja etilo acetato porcija, suspensija filtruojama, gaunama 0.5 g kietos medžiagos. Sujungus šias kietas medžiagas, gaunama 3.6 g (78.6 % išeigos) minėto junginio.

BMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.95, 3.13 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.57, 3.64 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.51 (t, 1H), 4.65 (t, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.84 (kv, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 8.10 (pl.s, 2H), 9.63 (d, 1H), 11.85 (s, 1H).

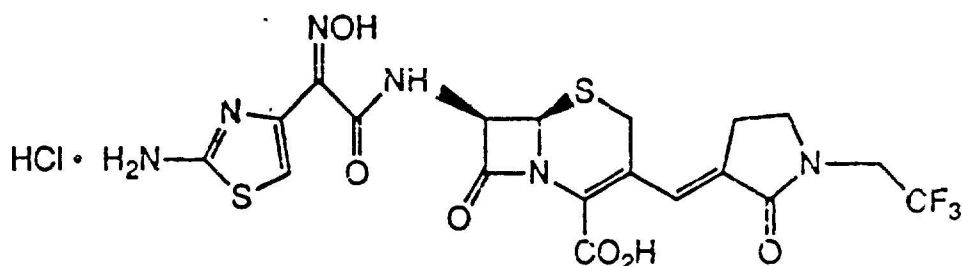


23 Pavyzdys

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidroksiimino)acetil] amino]-3-[[1-(2,2,2-trifluoetil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mono hidrochlorido druska

5.36 g (6.80 mmolio) [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[2-amino-4-tiazolil][trifenilmetoksi]-imino]acetil]amino]-3-[[1-(2,2,2-trifluoretil)-2-okso-3-pirolidiniliden]metil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties kambario temperatūroje veikiama (60 ml) 90 % skruzdžių rūgštimi. Maišoma 1.5 valandos ir lakios medžiagos pašalinamos rotoriniu garinimo aparatu, panaudojant vandens siurbli. Į liekaną pridedama (50 ml) etilo acetato ir (200 ml) bevandenio eterio. Susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama ir suspenduojama (50 ml) acetone su (5 ml) metilo alkoholio ir (20 ml) etilo acetato ir pridedama (10 ml) 1N HCl izopropanole. Tirpalas filtruojamas ir koncentruojamas iki 40 ml, pridedama (100-150 ml) bevandenio etilo eterio. Kieta medžiaga nufiltruojama ir praplaunama acetonu/eteriu (1:2), gaunama 3.18 g kietos medžiagos. Koncentruojant filtratą (motininį tirpalą), papildomai surenkama 0.17 g kietos medžiagos. Sujungus kietos medžiagos frakcijas, gaunama 3.35 g (90.3 % išeigos) minėto junginio.

BMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3.11 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.12 (kv, 2H), 5.28 (d, 1H), 5.88 (kv, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.10 (pl.s, 2H), 9.80 (d, 1H), 12.3 (s, 1H).



24 Pavyzdys

(6R, 7R)-7-[(Z)-(2-amino-tiazol-4-il)-2-ciklopentil-oksi-imino-acetilamino]-3-[(E)-1-(4-metoksi-benzoil)-2-

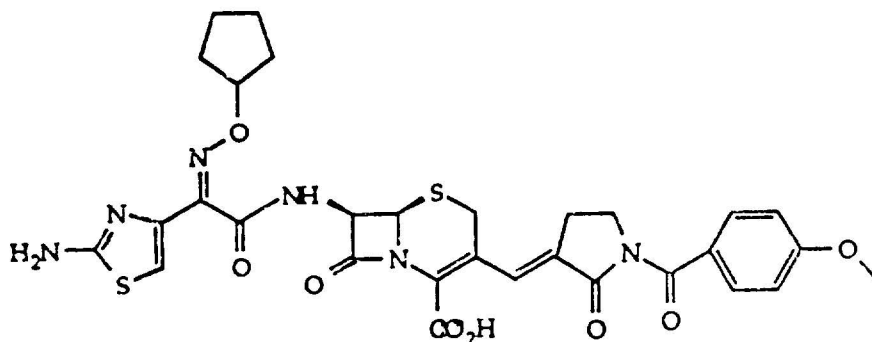
okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicyklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

540 mg (1.18 mmolio) (E)-(6R, 7R)-7-amino-3-[1-(4-
5 metoksi-benzoil)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-
okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karbok-
silinės rūgšties trifluoracetato (1:0.2) ištirpinama
10 ml DMF ir pridedama 525 mg (1.3 mmolio) (2-
10 aminotiazol-4-il)-(Z)-2-ciklopentiloksiimino-acto rūgš-
ties 2-benzotiazolilo tioesterio, ir mišinys maišomas
48 valandas kambario temperatūroje. Tada tirpalas
koncentruojamas 30°C vakuume ir liekana užpilama etilo
acetatu. Susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama ir
vėl maišoma 1 valandą etilo acetate, nufiltruojama ir
15 išdžiovinama.

Išeiga: 509 mg (65 %) gelsvų miltelių

IR (KBr): 1784, 1727, 1672 cm⁻¹

MS (ISP): 667.4 (M+H)⁺



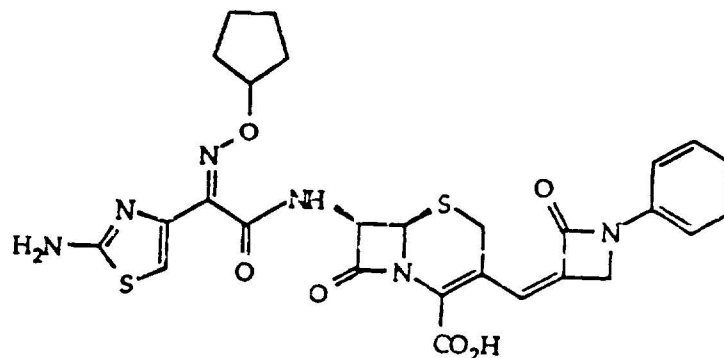
Pagal eigą, išdėstytą ankstesniame pavyzdyje, gaunami
šie papildomi junginiai:

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-ciklopentil-
oksi-imino-acetilamino]-8-okso-3-[(Z)-2-okso-1-fenil-
azetidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1765, 1723, 1675, 1527 cm^{-1}

MS (ISP): 595.3 (M+H)⁺

5



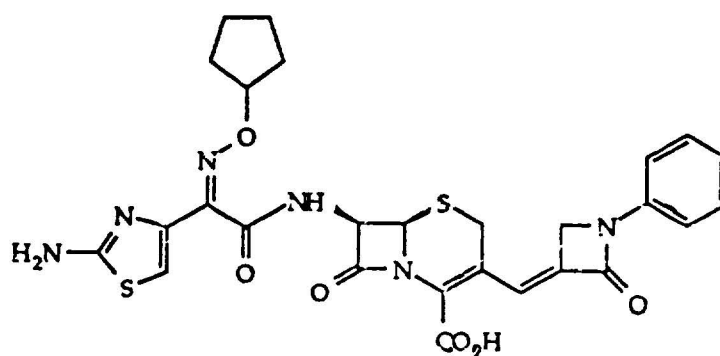
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-ciklopentil-oksi-imino-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-1-fenil-azetidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

10

IR (KBr): 1781, 1745, 1675 cm^{-1}

MS (ISP): 595.4 (M+H)⁺

15

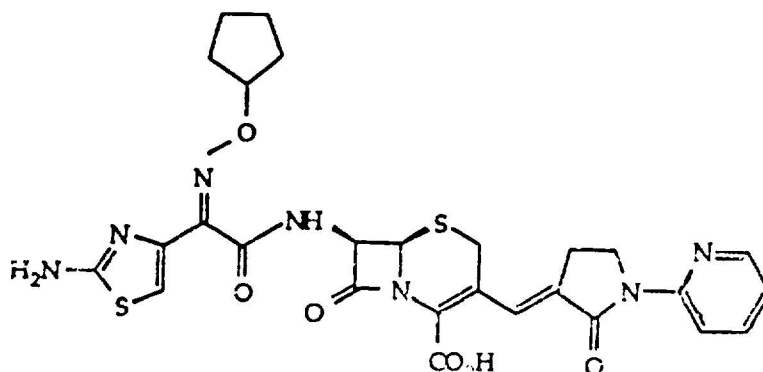


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-ciklopentil-oksi-imino-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-1-piridin-2-il-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

20

IR (KBr): 3414, 1782, 1689, 1625, 1529, 1468, 1385 cm^{-1}

MS (ISP): 610.4 (M+H)[⊕]

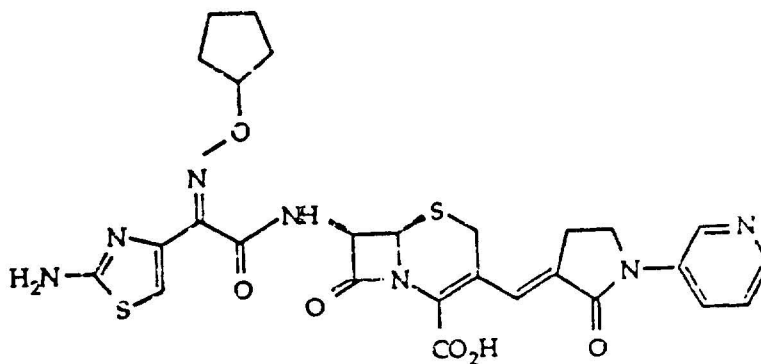


5

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-cyclopentyl-oxoiminoacetyl]amino-8-oxo-3-[(E)-2-oxo-1-pyridin-3-yl-2-methyl-1-pyrrolidin-3-ylidene]but-5-ene-2-carboxylic acid
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

10

IR (KBr): 3420, 1767, 1677, 1618, 1386 cm⁻¹



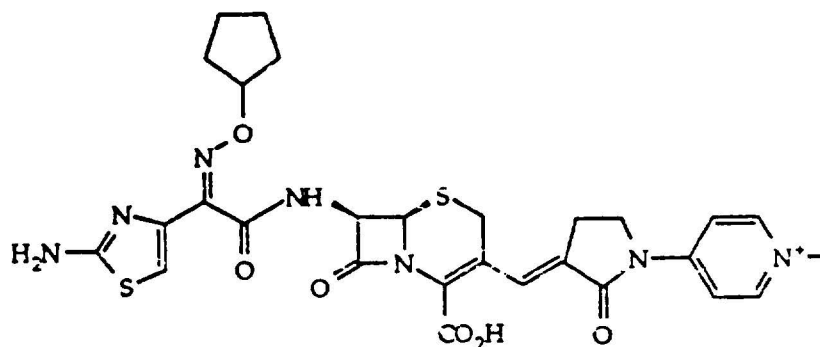
15

(6R, 7R)-4-[(E)-3-[(7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-cyclopentyl-oxoiminoacetyl]amino-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-en-3-yl)metil]-2-okso-1-pyridinio]jodidas

20

IR (KBr): 1775, 1705, 1638, 1562, 1519 cm⁻¹

MS (ISP): 624.4 (M)[⊕]

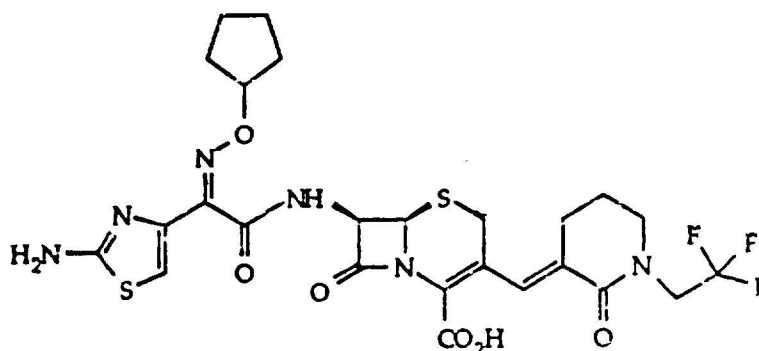


5 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-ciklopentil-
oksi-imino-acetilamino]-3-[(E)-1-(2,2,2-trifluoretil)-
2-okso-piperidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-
azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1781, 1660, 1625 cm^{-1}

10

MS (ISP): 627.4 (M-H)⁺

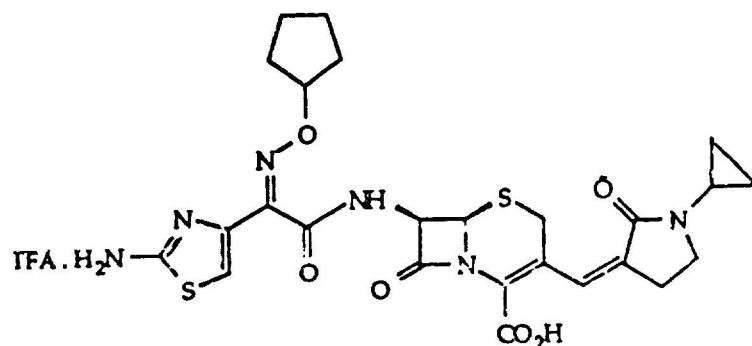


15 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-ciklopentil-
oksi-imino-acetilamino]-3-[(Z)-1-ciklopropil-2-okso-
pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluor-
acetatas (1:0.31)

20

IR (KBr): 1780, 1690, 1676 cm^{-1}

MS (ISP): 573.4 (M+H)⁺

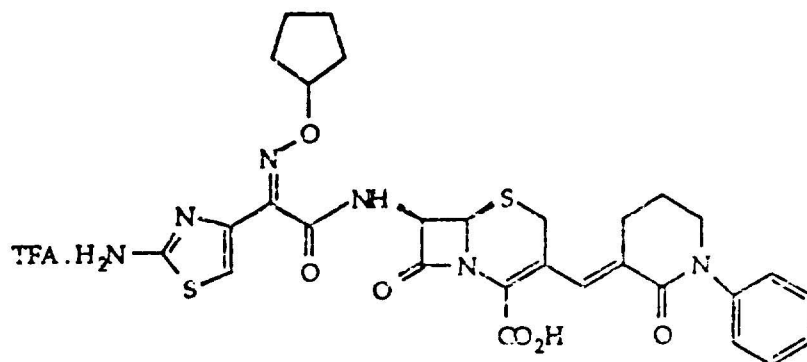


5 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-ciklopentil-
oksi-imino-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-1-fenil-
piperidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilīnē rūgšties trifluoracetāts
(1:0.17)

10

IR (KBr): 1783, 1665 cm⁻¹

MS (ISP): 523.4 (M+H)⁺



15

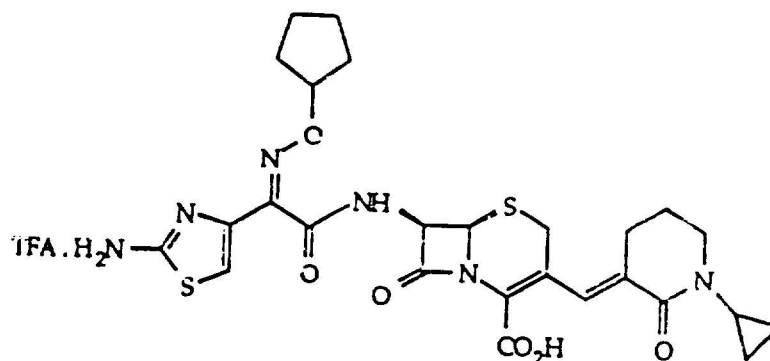
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-ciklopentil-
oksi-imino-acetilamino]-3-[(E)-1-ciklopropil-2-okso-
pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicyclo
20 [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnē rūgšties trifluor-
acetāts (1:0.35)

236

IR (KBr): 1778, 1678, 1614 cm^{-1}

MS (ISP): 587.4 (M+H)⁺

5



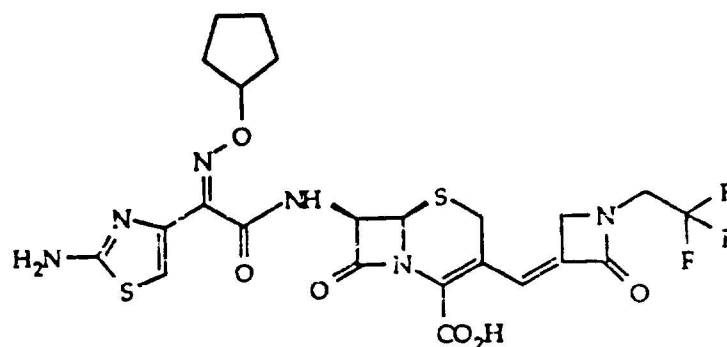
10

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-[(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-ciklopen-
tiloksi-imino-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-(2,2,2-
trifluoretil)-azetidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-
azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1757, 1675, 1531 cm^{-1}

MS (ISP): 601.3 (M+H)⁺

15



20

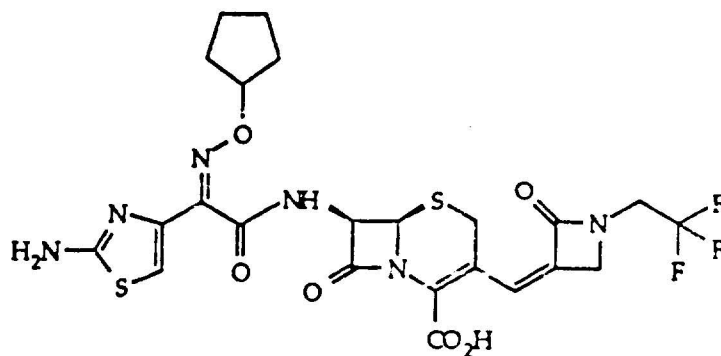
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-[(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-ciklopentil-
oksi-imino-acetilamino]-8-okso-3-[(Z)-2-okso-(2,2,2-
trifluor-etil)-azetidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-
azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

237

IR (KBr): 1765, 1738, 1676 cm^{-1}

MS (ISP): 601.3 (M+H)⁺

5



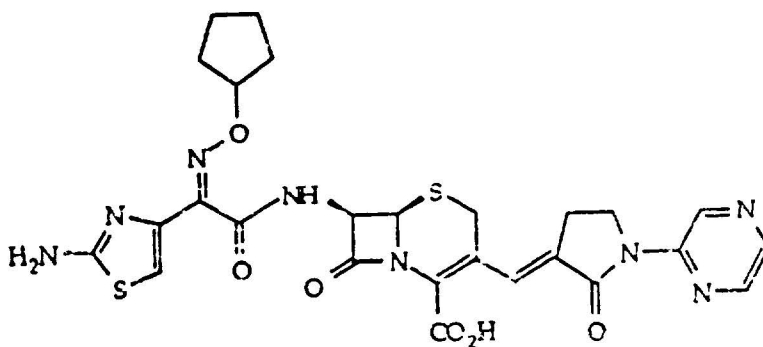
10

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-cyclopentyl-oxi-imino-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-1-pirazin-2-yl-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1782, 1687, 1625, 1526 cm^{-1}

MS (ISP): 611.4 (M+H)⁺

15



20

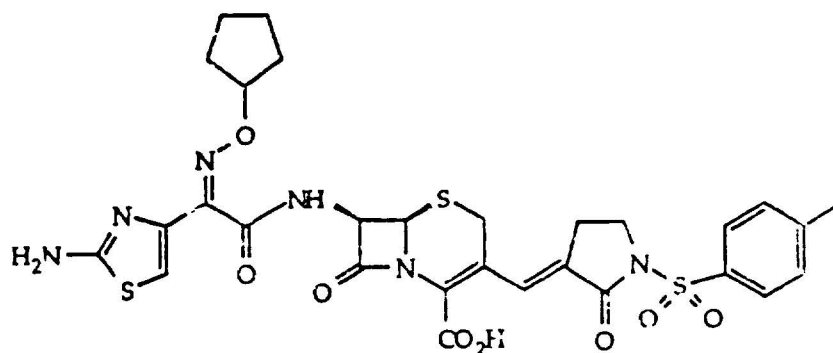
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-cyclopentyl-oxi-imino-acetilamino]-3-[(E)-1-(4-metil-fenilsulfonyl)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

238

IR (KBr): 1784, 1718, 1669 cm^{-1}

MS (ISP): 687.5 (M+H)⁺

5



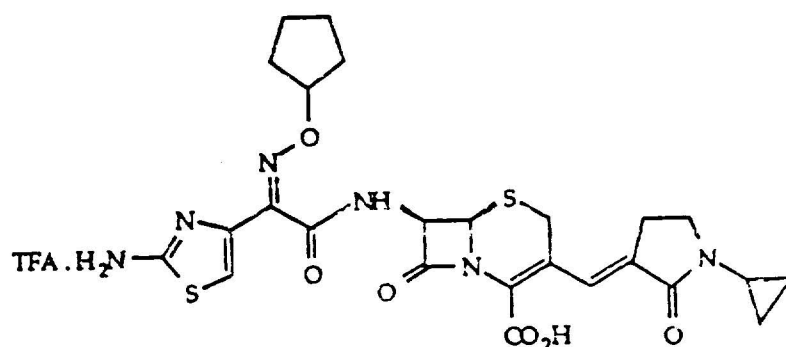
10

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-thiazol-4-il)-2-ciklopentil-oksi-imino-acetilamino]-3-[(E)-1-ciklopropil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilines rūgšties trifluor-acetatas (1:0.22)

IR (KBr): 1782, 1677, 1528 cm^{-1}

15

MS (ISP): 573.4 (M+H)⁺



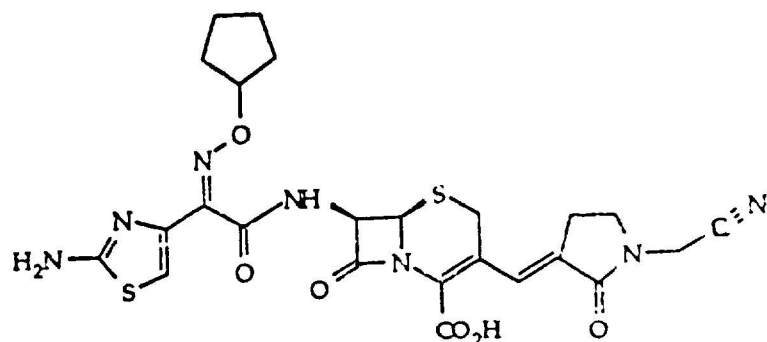
20

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-thiazol-4-il)-2-ciklopentil-oksi-imino-acetilamino]-3-[(E)-1-cianometil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 1781, 1681, 1629 cm^{-1}

MS (ISP): 572.4 (M+H)⁺

5

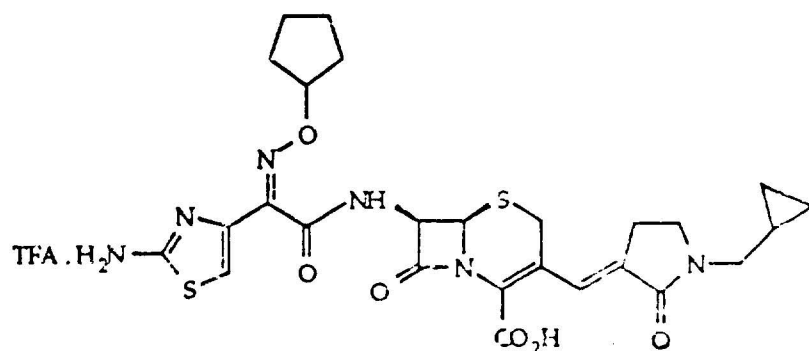


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-cyclopentyl-oxi-imino-acetilamino]-3-[(E)-1-cyclopropylmethyl-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas (1:0.2)

15

IR (KBr): 1782, 1675, 1629 cm^{-1}

MS (ISP): 587.4 (M+H)⁺



20

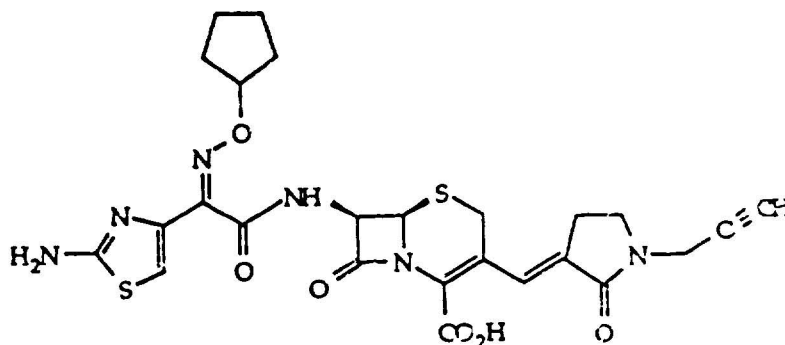
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-cyclopentyl-oxi-imino-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-1-prop-2-ylidenmetil]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas (1:0.2)

inil-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

IR (KBr): 2120, 1780, 1679, 1629 cm^{-1}

5

MS (ISP): 571.4 (M+H)⁺



10 25 Pavyzdys

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-ciklopentil-
oksi-imino-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-1-(2,2,2-
trifluoretil)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-
15 azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties Na
druska (1:1)

IR (KBr): 1766, 1681, 1529 cm^{-1}

20 MS (ISP): 630.3 [(m+NH₃)-Na]⁺

600 mg (1.53 mmolio) (E)-(6R, 7R)-7-amino-8-okso-3-[1-
(2,2,2-trifluoretil)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-
tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės
25 rūgšties trifluoracetato (1:1) ištirpinama 25 ml DMF ir
maišoma 1 valandą kambario temperatūroje, prieš
pridedant 694 mg (1.71 mmolio) (2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-
(Z)-2-ciklopentiloksiimino-acto rūgšties 2-benzotia-
zolilo tioesterio. Po 4 valandų reakcijos mišinys
30 koncentruojamas iki 10 ml ir pridedami 2 N natrio 2-

etilkapronato acetone tirpalas, sukcentruotas iki 10ml, o taip pat (1.5 ml) 2 N natrio 2-etilkapronato tirpalas acetone. Tirpalas supilamas į 50 ml dietileteri, išsiskyrusi kieta medžiaga nufiltruojama ir išdžiovinama. Valoma grįžtamosios fazės chromatografija su opti-up geliu su eliuento gradientu, kaip eliuentą panaudojant vandenį/acetonitrilą. Frakcijos, kuriose yra produktas, sujungiamas ir liofilizuojamos.

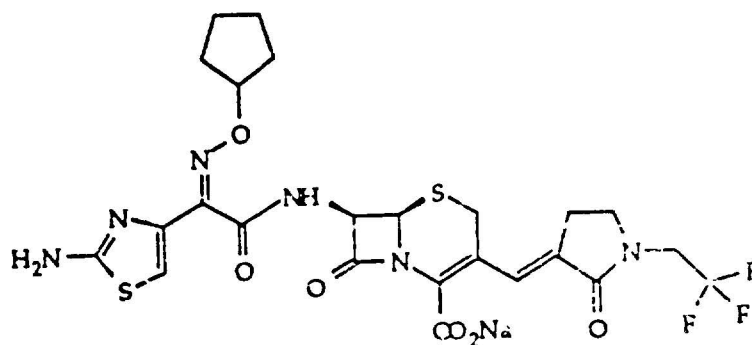
10

Išeiga: 430 mg (44 %)

IR (KBr): 1766, 1681, 1529 cm^{-1}

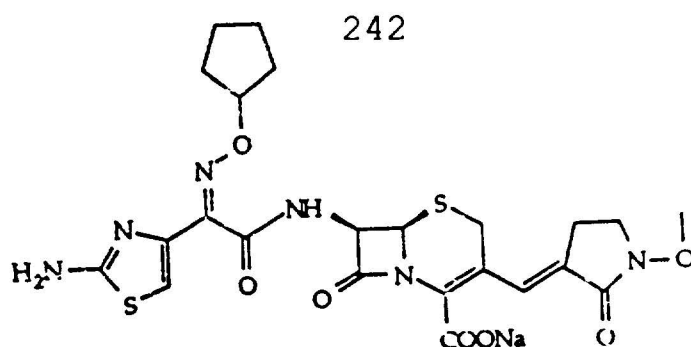
15

MS (ISN): 630.3 [(M+NH₃) -Na] ⁻



Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil)-[(ciklo-pentiloksiimino) acetyl] amino] -3-[(1-metoksi-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties mononatrio druska



Šis junginys yra identiškasis priešpaskutiniam 1 a Pavyzdyje aprašytam junginiui.

5

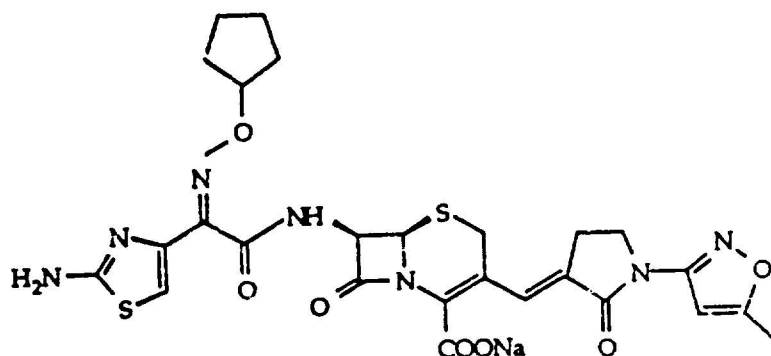
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-ciklopentil-oksi-imino-acetilamino]-3-[(E)-1-(5-metil-izoksazol-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties Na druska (1:1)

10

IR (KBr): 3427, 1765, 1689, 1610, 1505 cm^{-1}

MS (ISN): 629.5 (M-Na+NH₃)

15



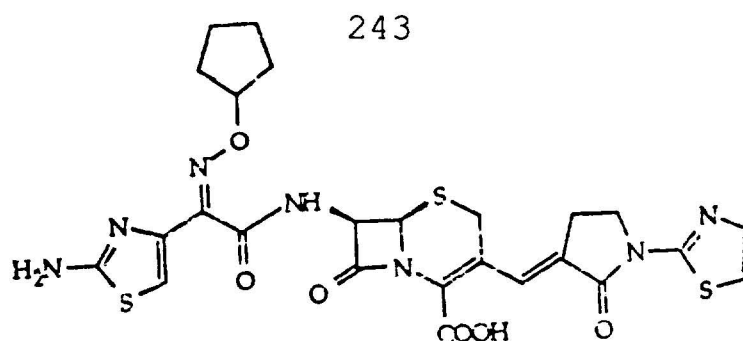
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-ciklopentil-oksi-imino-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-1-tiazol-2-il-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

20

IR (KBr): 3420, 1767, 1681, 1620, 1504 cm^{-1}

MS (ISN): 614.3 (M-Na)⁺, 631.1 (M-Na+NH₃)⁺

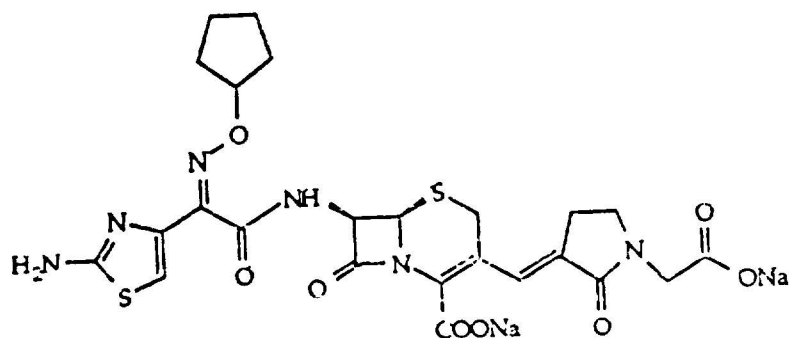
25



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-ciklopentil-
oksi-imino-acetilamino]-3-[(E)-1-karboksimetil-2-okso-
pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgšties Na druska
(1:2)

IR (KBr): 1764, 1665, 1609 cm^{-1}

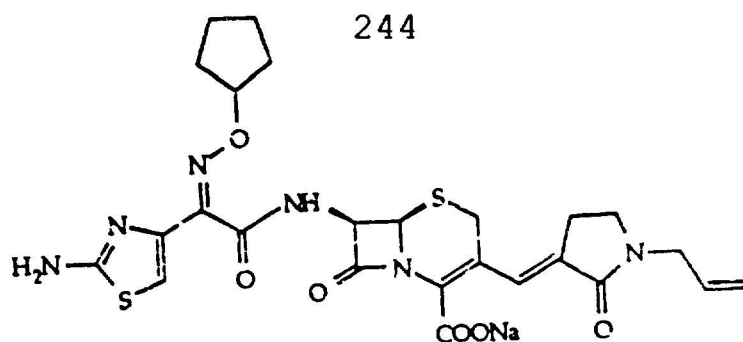
MS (ISP): 591.4 (M+H)⁺



(6R, 7R)-3-[(E)-1-alil-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-
7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-il)-2-ciklopentiloksiimino-
acetil-amino]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-
en-2-karboksilīnės rūgšties Na druska (1:1)

IR (KBr): 1764, 1673, 1620 cm^{-1}

MS (ISP): 573.4 (M+H)⁺



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-ciklopentil-
oksi-imino-acetilamino]-3-[(E)-1-(1,1-diokso-tetra-
5 hidro-tiofen-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-
okso-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-
karboksilinės rūgšties Na druska (1:1)

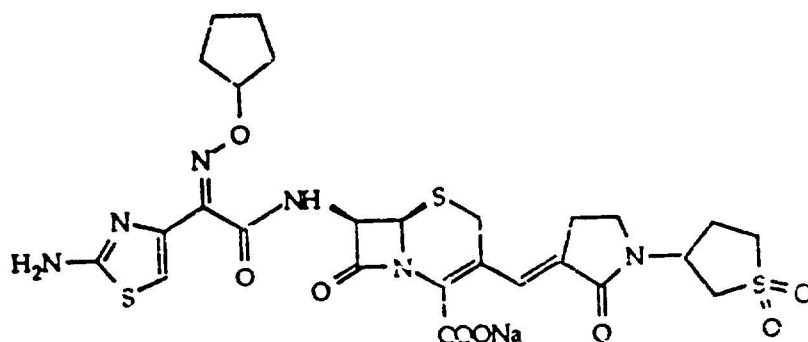
IR (KBr): 1767, 1675, 1620, 1528 cm^{-1}

10

MS (ISN): 649.4 (M-Na)⁺, 666 (M-Na+NH₃)⁺

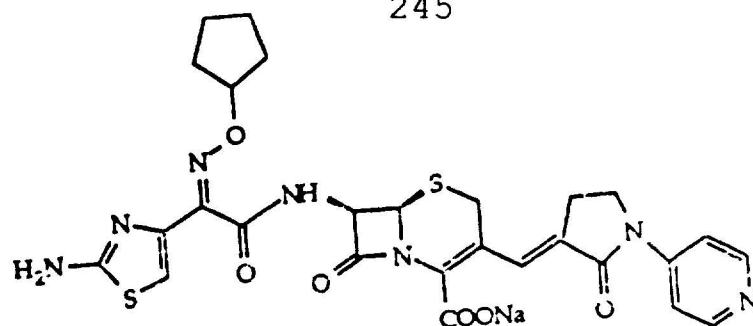
Elementinė analizė:

15 Paskaičiuota: C 46.42 H 4.34 N 12.49 S 14.30
Rasta: C 46.11 H 5.00 N 12.39 S 14.05



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-ciklopentil-
oksi-imino-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-piridin-4-
20 il-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0]
okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties Na druska (1:1)

245

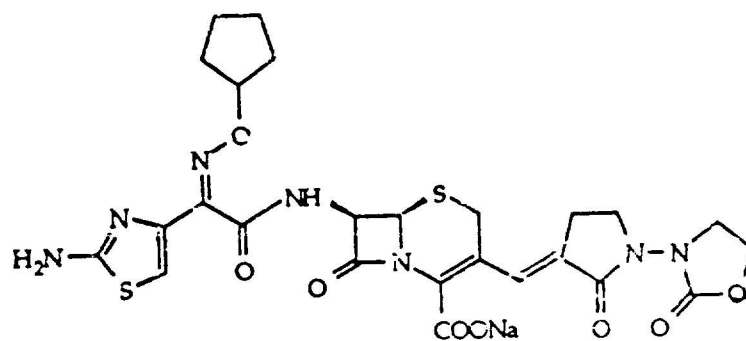


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-ciklopentil-
oksi-imino-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-1-[2-okso-1-(2-
5 okso-oksazolidin-3-il)-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-
tia-1-azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės
rūgštīs Na druska (1:1)

IR (KBr): 1769, 1679, 1630, 1530, 1392 cm^{-1}

10

MS (ISN): 550.3 (M+H)⁺

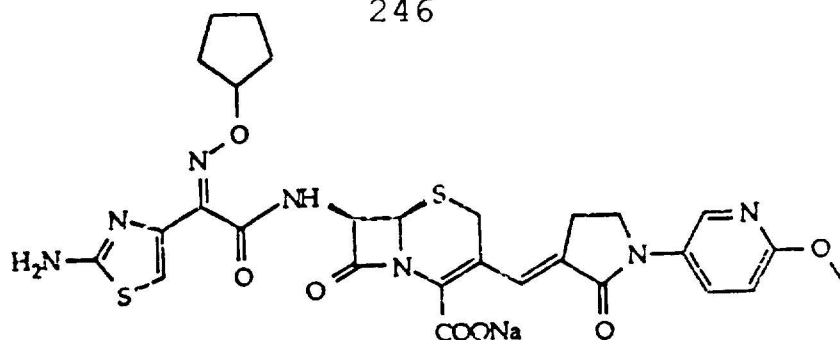


(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-ciklopentil-
oksi-imino-acetilamino]-3-[(E)-1-(6-metoksi-piridin-3-
15 il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-
azabiciklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilīnės rūgštīs Na
druska (1:1)

20 IR (KBr): 1767, 1677, 1619, 1459 cm^{-1}

MS (ISN): 655.2 (M+NH₃); 638.3 (M-Na)⁻

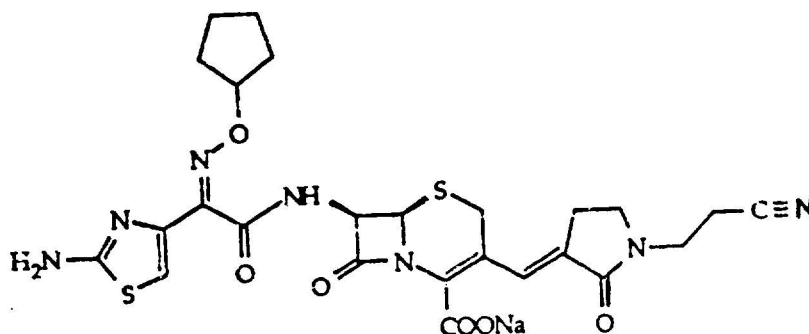
246



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-1,3,4-thiazol-4-yl)-2-ciklopentil-
oksi-imino-acetilamino]-3-[(E)-1-(2-ciano-etil)-2-okso-
pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties Na druska
(1:1)

IR (KBr): 2244, 1765, 1672, 1621 cm^{-1}

MS (ISP): 586.4 (M+H)⁺



26 Pavyzdys

a) (6R, 7R)-7-[(R)-2-t-butoksikarbonilamino-2-fenil-
acetyl-amino]-8-okso-3-[(E)-2-okso-1-(2,2,2-trifluor-
etil)-pirolidin-4-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo
[4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

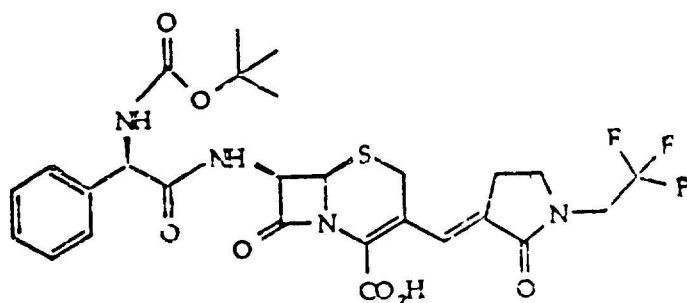
1.88 g (7.47 mmoliai) N-t-butoksikarbonil-D- α -fenilgli-
cino, ištirpinto 20 ml dioksano, atšaldoma iki 10-15°C
ir veikiama 1.2 ml (8,3 mmoliais) trietilamino ir
0.79 ml (8.3 mmoliais) etilo chloroformato. Po 5 min
gautas tirpalas supilamas į 2.35 g (6 mmoliai) (E)-(6R,
7R)-7-amino-8-okso-3-[1-(2,2,2-trifluoretil)-2-okso-

pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetato (1:1) tirpalą, ištirpintą 12 ml vandens ir 3 ml dioksano mišinyje, kurio pH atreguliuojamas iki 7, pridedant trietilaminą. Po 30 min kambario temperatūroje oranžinis tirpalas supilamas į 100 ml etilo acetatą su 50 ml vandens, išdžiovinamas virš magnio sulfato ir koncentruojamas iki 30 ml. Pridedama 200 ml n-heksano ir kieta medžiaga atskiriama, nufiltruojama, praplaunama n-heksanu ir išdžiovinama. Kieta medžiaga 30 min maišoma 35 ml dietilo eterio ir vėl filtruojama bei praplaunama.

Išeiga: 2.8 g rusvai gelsvos spalvos miltelių (77 %)

IR (KBr): 1784, 1694, 1495 cm^{-1}

MS (ISP): 611.2 (M+H)⁺



b) (6R, 7R)-7-[(R)-2-amino-2-fenil-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-5-okso-1-(2,2,2-trifluoretil)-pirolidin-4-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetatas

1.0 g (1.64 mmolio) (6R, 7R)-7-[(R)-2-t-butoksikarbonilamino-2-fenil-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-5-okso-1-(2,2,2-trifluoretil)-pirolidin-4-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties ištirpinama 5 ml trifluoracto rūgšties ir maišoma 30 min 0-5°C temperatūroje. Tirpalas supilamas į 100 ml

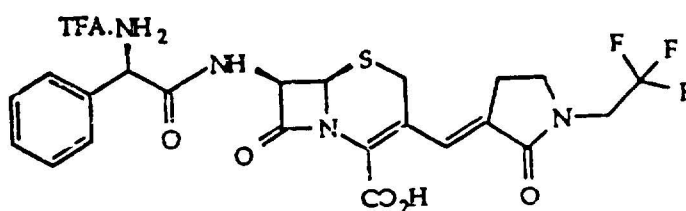
dietilo eterį ir išsiskyrusi medžiaga filtruojama. Tada ji 2 valandas maišoma 25 ml etilo acetate; išsiskyre kristalai filtruojami ir išdžiovinami.

5 Išeiga: 750 mg bespalvių miltelių (73 %)

IR (KBr): 1779, 1690, 1521 cm^{-1}

MS (ISN): 509.3 (M-H)⁻

10



27 Pavyzdys

15 (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-metoksiimino-acetilamino]-8-okso-3-[(E)-5-okso-1-(2,2,2-trifluoretil)-pirolidin-4-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties Na druska (1:1)

20 393 mg (1 mmolis) (E)-(6R, 7R)-7-amino-8-okso-3-[1-(2,2,2-trifluoretil)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetato (1:1) suspenduojama 15 ml DMF ir 1 valandą maišoma, tada pridedama 386 mg (1.1 mmolio) 2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-(Z)-2-metoksiimino acto rūgšties-2-benzotiazolilo tioesterio. Mišinys reaguoja 20 valandų kambario temperatūroje ir ilašinamas 1 ml (2 mmolio) 2N natrio 2-etil-kapronato acetone. Tada mišinys supilamas į 100 mg dietilo eterio ir nufiltruojama kieta medžiaga, praplaunama eteriu ir išdžiovinama. Valoma grįžtamosios fazės chromatografija

30

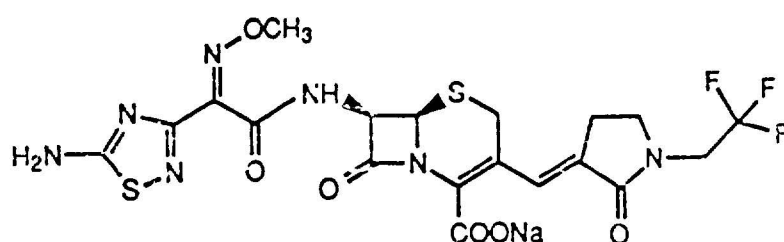
su opti-up geliu, kaip eliuentą panaudojant vandenį. Frakcijos, kuriose yra produktas, surenkamos ir liofilinamos.

5 Išeiga: 380 mg (65 %)

IR (KBr): 1766, 1678, 1523 cm^{-1}

MS (ISN): 560.2 (M-Na)⁻

10



28 Pavyzdys

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(1-karbamoil-1-metil-etoksiimino-acetilamino)-8-okso-3-[(E)-2-okso-1-(2,2,2-trifluoretilyl)-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

600 mg (1.53 mmolio) (E)-(6R, 7R)-7-amino-8-okso-3-[1-(2,2,2-trifluoretilyl)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-5-tia-1-azabiciklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboksilinės rūgšties trifluoracetato (1:1) suspenduojama 25 ml DMF ir 1 valandą kambario temperatūroje maišoma. Tada pridedama 774 mg (1.84 mmolio) 2-(2-aminotiazol-4-il)-(Z)-2-(1-karbamoil-1-metil-etoksiimino-acto rūgšties-2-benzotiazolilo tioesterio, ir mišinys 4.5 valandas kambario temperatūroje maišomas. Tirpilkis išgarinamas, aliejus užpilamas į 100 ml etilo acetato. Susidariusi kieta medžiaga nufiltruojama ir perkristalinama iš acetato/etilo acetato.

Išeiga: 610 mg rusvų gelsvos spalvos miltelių (63 %)

IR (KBr): 1781, 1679, 1531 cm^{-1}

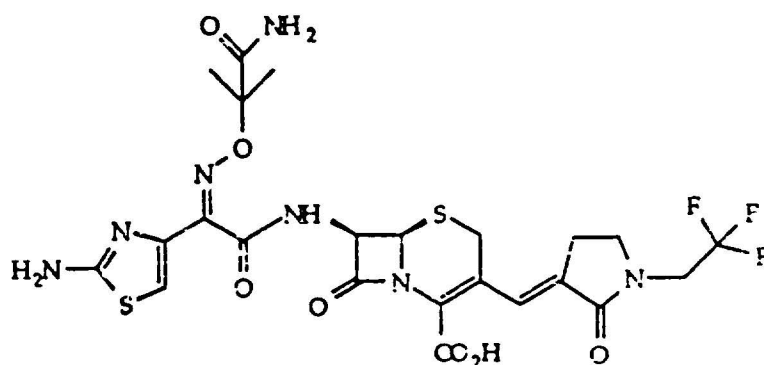
5

Mikroanalizė: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{M}_7\text{O}_7\text{S}_2$

paskaičiuota: C 43.74 H 3.83 N 15.52 S 10.15

rasta: C 43.83 H 3.81 N 15.35 S 10.20

10



Pagal eigą, išdėstyta ankstesniame pavyzdyje, gaunami šie papildomi junginiai:

15

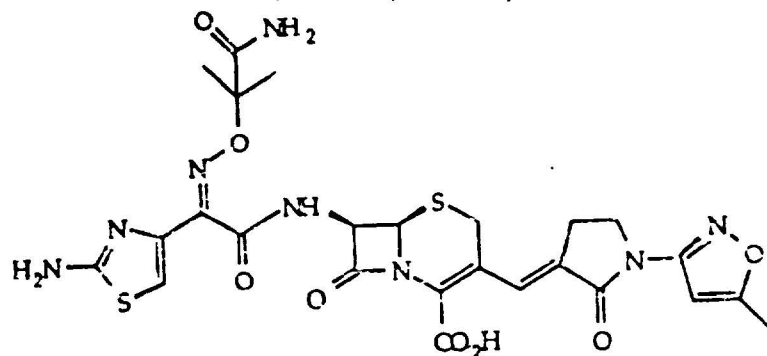
(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-(1-karbamoil-1-metil-etoksiimino-acetilamino)-3-[(E)-1-(5-metil-izoksazol-3-il)-2-okso-pirolidin-3-ilidenmetil]-8-okso-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilinė rūgštis

20

MS (ISP): 631.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

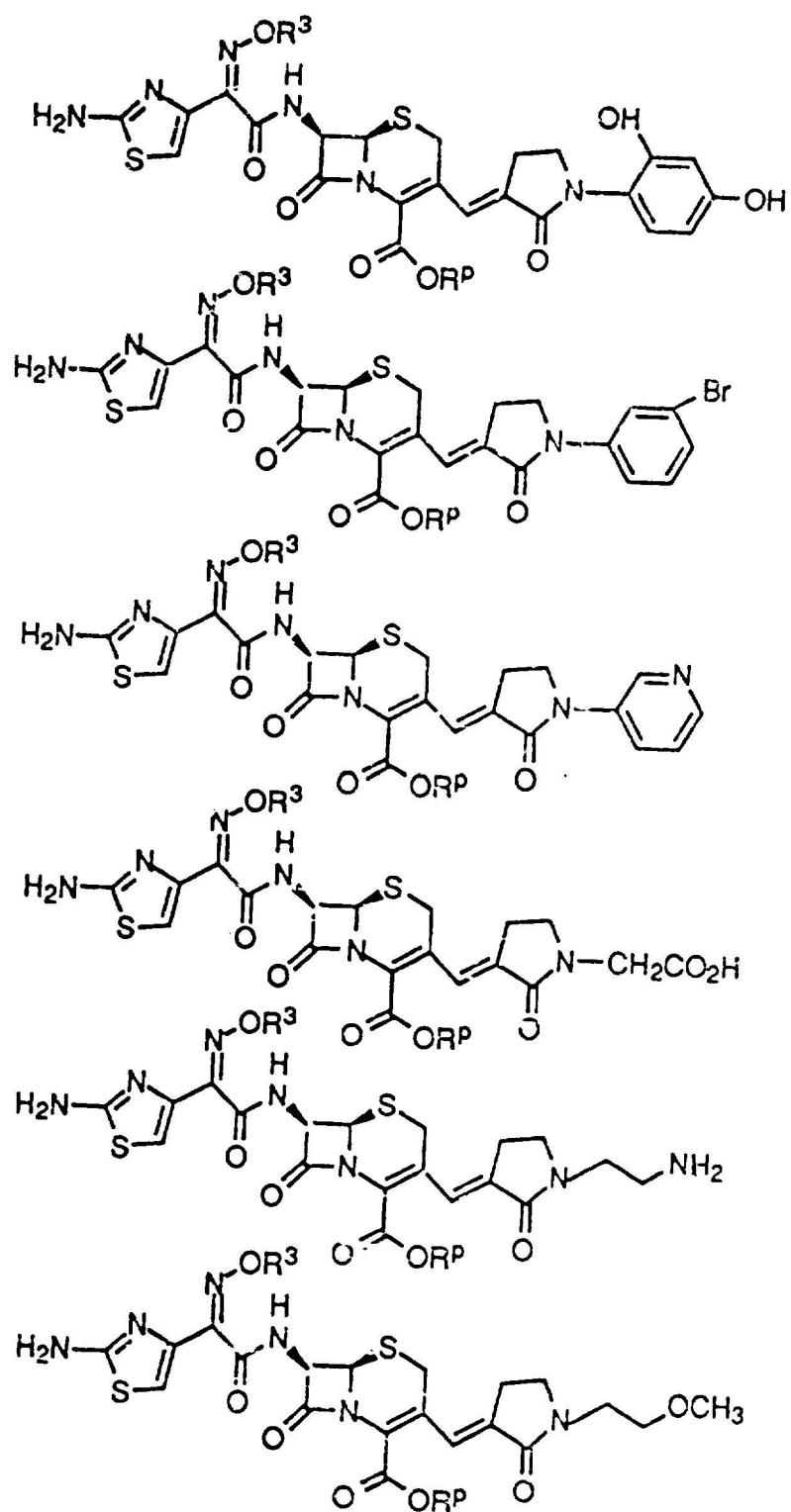
IR (KBr): 3431, 1768, 1679, 1610, 1505 cm^{-1}

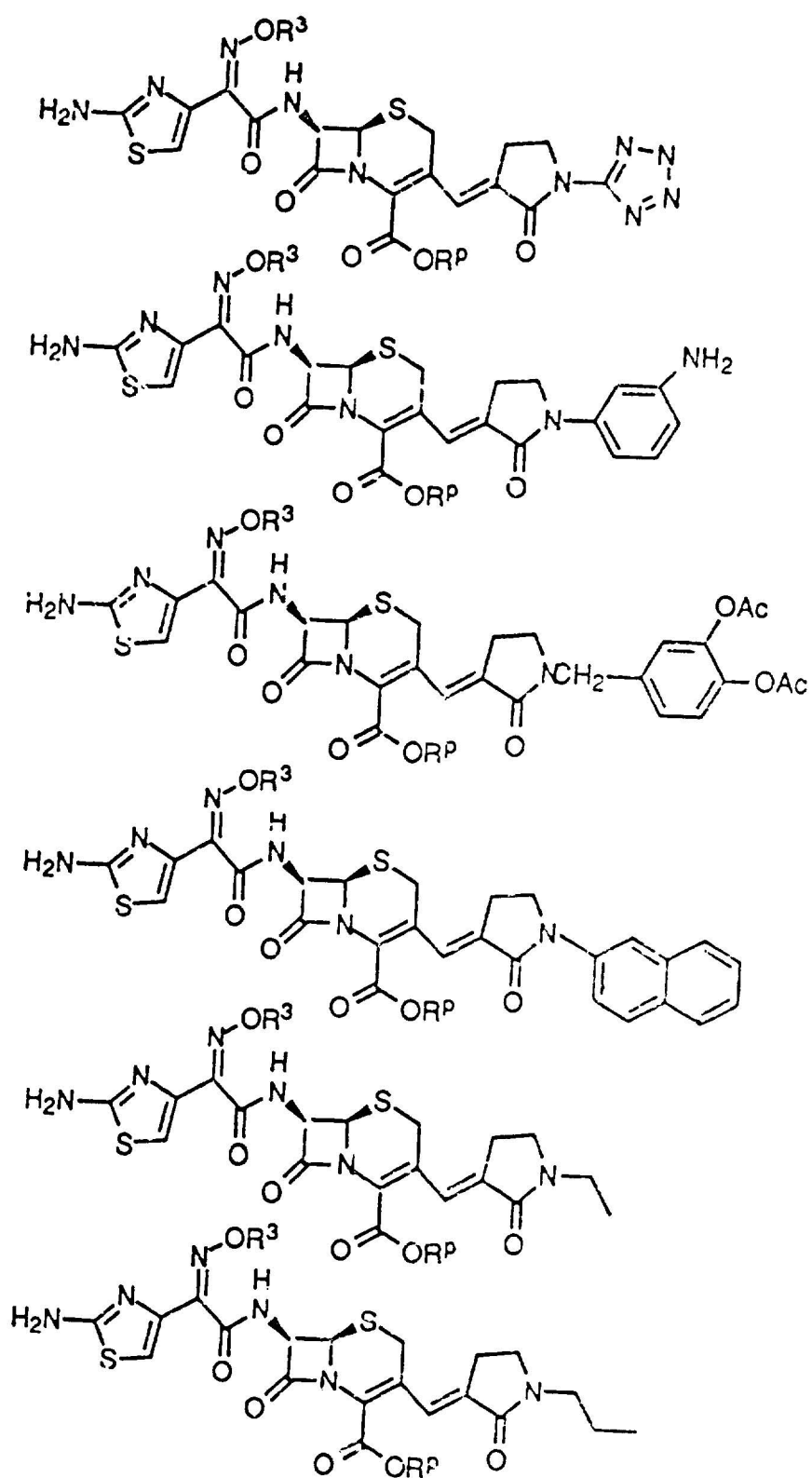
25

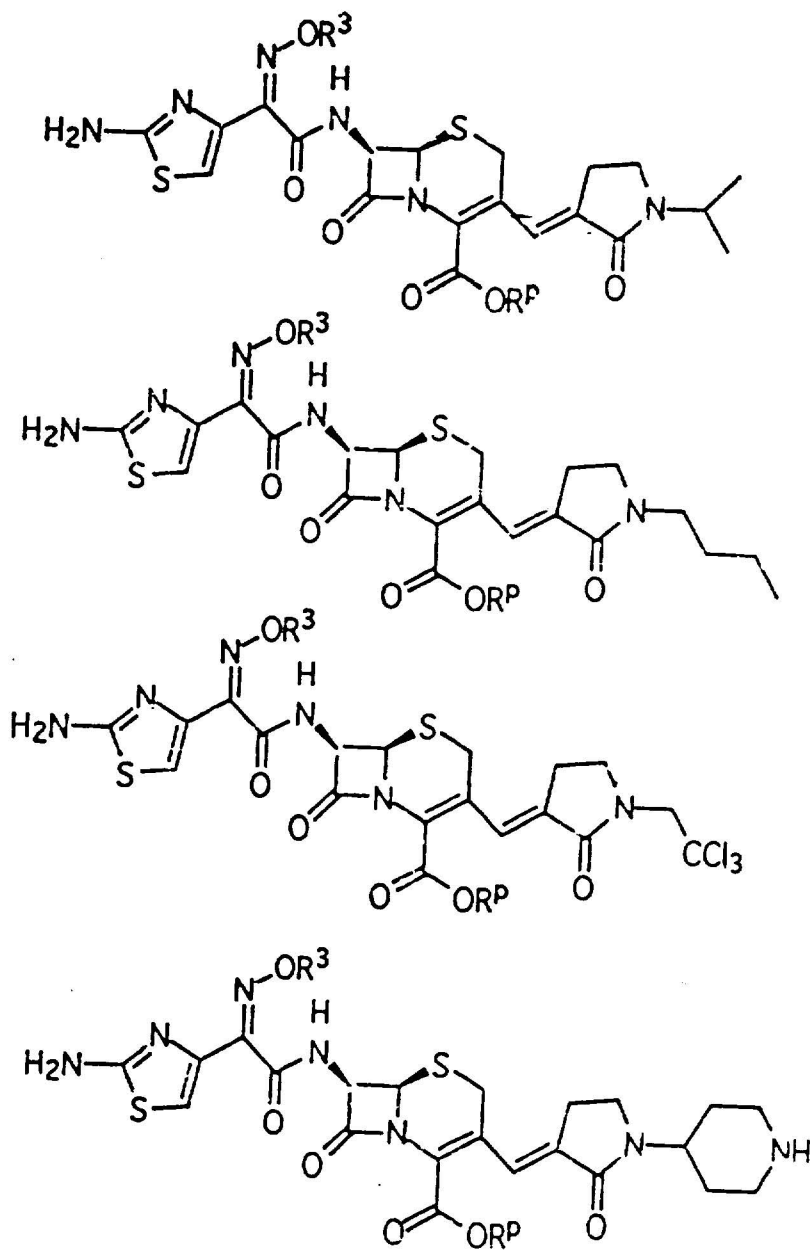


29 Pavyzdys

- 5 Pagal aukščiau išdėstytą 14, 15, 16 ir 17 pavyzdžių eigą galima gauti šiuos papildomus esterius, kur R^3 yra vandenilis, metilas, žemesnysis alkilas arba karboksimetilas, ir R^P yra lengvai hidrolizuojamo esterio liekana:







Pavyzdys A toliau pateiktas farmaciniamis preparatams, kuriuose yra išradimo cefalosporino dariniai, pailiustruoti:

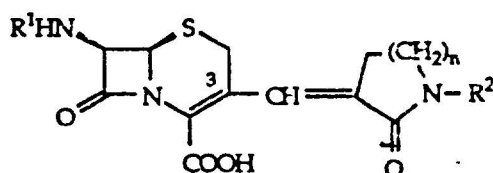
5 **A Pavyzdys**

Sausų ampulių, skirtų įvedimui į raumenis, gavimas:

- 10 1 g aktyvaus ingrediento liofilizatas gaunamas įprastu būdu ir užpildomas į ampules. Sterili vandens ampulė turi 10 % propileno glikolio. Prieš panaudojimą, liofilizatas veikiamas 2.5 ml 2 % vandeninio lidokaino hidrochlorido tirpalo.
- 15 Kaip aktyvus ingredientas gali būti panaudojamas vienas iš galinių produktų, gautų pagal aukščiau nurodytus Pavyzdžius.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Cefalosporino dariniai, turintys bendrą formulę



I

5 kurioje

R^1 yra acilo grupė - karboksilinės rūgšties darinys;

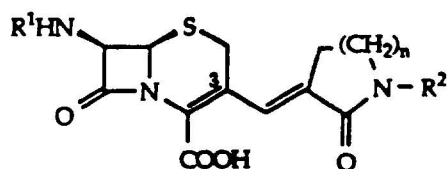
R^2 yra vandenilis, hidroksilas, žemesnysis alkilas-
 10 Q_m , cikloalkilas, žemesnysis alkoksilas, žemesnysis alkenilas, cikloalkenilas, žemesnysis alkinilas, arilalkilas- Q_m , arilas- Q_m , ariloksilas, arilalkoksilas arba heterociklinis žiedas, žemesnysis alkilas, cikloalkilas, žemesnysis alkoksilas,
 15 žemesnysis alkenilas, cikloalkenilas, žemesnysis alkinilas, arilalkilas, arilas, ariloksilas, arilalkoksilas ir heterociklinis žiedas, kuris yra nepakeistas arba su pakaitais - viena arba daugiau grupėmis, parinktomis iš
 20 karboksilo, amino, nitro, ciano, žemesniojo alkilo, žemesniojo alkoksilo, hidroksilo, halogeno, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{COOR}^9$, $\text{R}^5\text{CO}-$, $\text{R}^5\text{OCO}-$ arba $\text{R}^5\text{COO}-$; kur R^4 yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba cikloalkilas; R^5 yra vandenilis arba
 25 žemesnysis alkilas; R^9 yra žemesnysis alkilas, žemesnysis alkenilas arba karboksilinės rūgšties apsauginė grupė.

Q yra $-\text{CO}-$ arba $-\text{SO}_2-$;
 30

m yra 0 arba 1;

n yra 0, 1 arba 2;

- 5 taip pat jų lengvai hidrolizuojami esteriai, farmacijai priimtinos šių junginių druskos ir junginių, turinčių I formulę, bei jų esterių ir druskų hidratatai, pasižymintys antibakteriniu aktyvumu.
- 10 2. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n - t y s tuo, kad 3-pakaitas yra E-formoje ir turi formulę

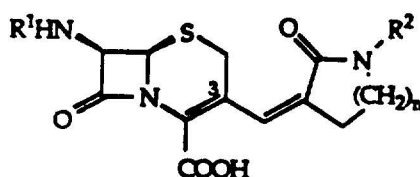


Ia

- 15 kurioje R^1 ir n yra kaip 1 punkte, ir R^2 yra kitas negu žemesnis alkilas-Q, arilalkilas-Q ir arilas-Q, kur Q yra $-CO-$ arba SO_2- ,

- 20 taip pat jų lengvai hidrolizuojami esteriai, farmacijai priimtinos šių junginių druskos ir junginių, turinčių I formulę, bei jų esterių ir druskų hidratatai.

- 25 3. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n - t y s tuo, kad 3-pakaitas yra Z-formoje, ir turi formulę

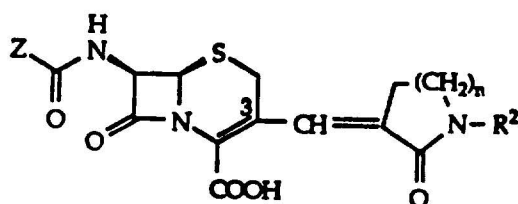


kurioje R^1 , R^2 ir n kaip 1 punkte,

5 taip pat jų lengvai hidrolizuojami esteriai, farmacijai priimtinos šių junginių druskos ir junginių, turinčių I formulę, bei jų esterių ir druskų hidratatai.

4. Junginiai pagal bet kuri iš 1-3 punktų, b e s i s - k i r i a n t y s tuo, kad turi formulę

10



II

15

kurioje Z yra $-C(X)=CR^aR^b$ [IIA], $-CH(X)NH_2$ [IIB], arba $-C(X)=NOR^3$ [IIC], kur R^a yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba $CH_2CO_2R^4$, o žemesnysis alkilas yra nepakeistas arba su pakaitais - viena arba daugiau grupėmis, parinktomis iš karboksilo, amino, nitro, ciano, žemesniojo alkilo, žemesniojo alkoksilo, hidroksilo, halogeno, $-CONR^4R^5$, $-N(R^5)COOR^9$, R^5CO- , R^5OCO- , arba R^5COO- ; R^b yra vandenilis arba žemesnysis alkilas;

20

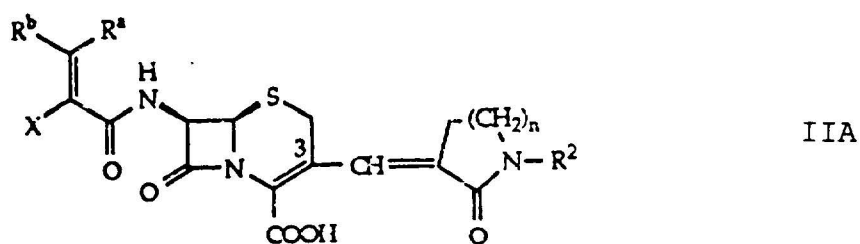
25

X yra arilas, cikloheksilas, 1,4-cikloheksadienilas, arba heterociklinis žiedas, kurie gali būti nepakeisti arba su pakaitais - viena arba daugiau grupėmis, parinktomis iš karboksilo, amino, nitro, ciano, žemesniojo alkilo, žemesniojo alkoksilo, hidroksilo, halogeno, $-CONR^4R^5$, -

5 $N(R^5)COOR^9$, R^5CO- , R^5OCO- , arba R^5COO- ; R^3 yra vandenilis, žemesnysis alkilas, cikloalkilas, arilalkilas, R^5CO- arba $C(R^7R^8)CO_2R^9$; kur R^7 ir R^8 nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis arba žemesnysis alkilas arba R^7 ir R^8 , kartu paėmus, sudaro cikloalkilo grupę; R^9 yra vandenilis arba R^9 ; ir R^2 , R^4 , R^5 , R^9 ir n rikšmės tokios, kaip nurodyta 1 ir 2 punktuose,

10 taip pat jų lengvai hidrolizuojami esteriai, farmacijai priimtinos šių junginių druskos ir junginių, turinčių I formulę, bei jų esterių ir druskų hidratatai.

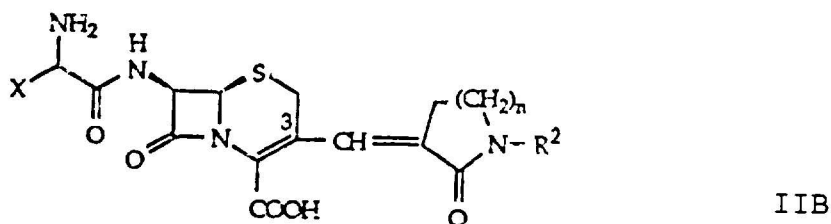
15 5. Junginiai pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n - t y s tuo, kad turi formulę



kurioje R^a , R^b , R^2 , X , m ir n yra tokie kaip nurodyta 4 punkte;

20 taip pat jų lengvai hidrolizuojami esteriai, farmacijai priimtinos šių junginių druskos ir junginių, turinčių I formulę, bei jų esterių ir druskų hidratatai.

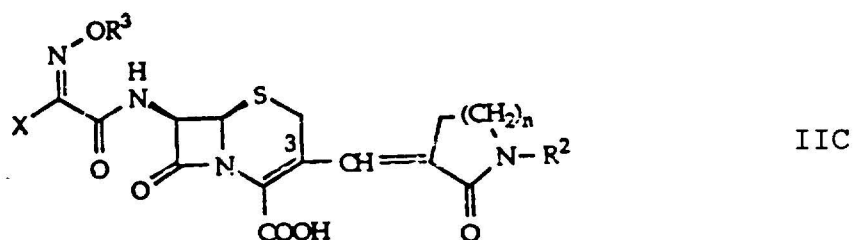
25 6. Junginiai pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n - t y s tuo, kad turi formulę



kurioje X, R² m ir n yra tokie kaip nurodyta 4 punkte;

taip pat jų lengvai hidrolizuojami esteriai, farmacijai priimtinos šių junginių druskos ir junginių, turinčių I formulę, bei jų esterių ir druskų hidratatai.

7. Junginiai pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n - t y s tuo, kad turi formulę



10 kurioje X, R², R³, m ir n yra tokie kaip nurodyta 4 punkte;

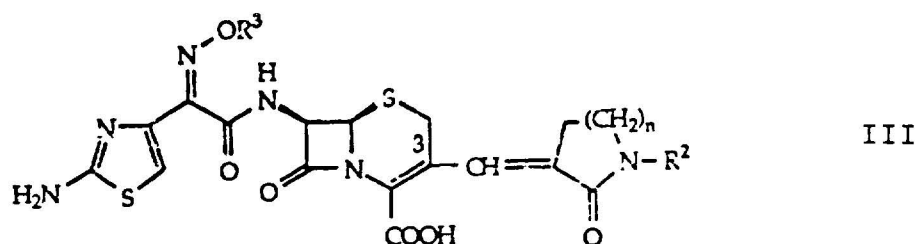
taip pat jų lengvai hidrolizuojami esteriai, farmacijai priimtinos šių junginių druskos ir junginių, turinčių I formulę, bei jų esterių ir druskų hidratatai.

8. Junginiai pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n - t y s tuo, kad R³ yra vandenilis.

20 9. Junginiai pagal 7 arba 8 punktą, b e s i s k i - r i a n t y s tuo, kad X yra heterociklinis žiedas, turintis vieną ar daugiau heteroatomų, parinktų iš grupės, susidedančios iš deguonies, azoto ir sieros, ir heterociklinis žiedas, gali būti yra nepakeistas arba su pakaitais - viena ar daugiau grupėmis, parinktomis iš karboksilo, amino, nitro, ciano, žemesniojo alkilo, žemesniojo alkoksilo, hidroksilo ir halogeno.

10. Junginiai pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n -
t y s tuo, kad heterociklinis žiedas turi pakaitą -
aminą.

5 11. Junginiai pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n -
t y s tuo, kad turi formulę



kurioje R^2 , R^3 ir n yra tokie kaip nurodyta 4 punkte;

10 taip pat jų lengvai hidrolizuojami esteriai, farmacijai
priimtinos šių junginių druskos ir junginių, turinčių I
formulę, bei jų esterių ir druskų hidratai.

12. Junginiai pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n -
15 t y s tuo, kad n yra 1.

13. Junginiai pagal 11 arba 12 punktą, b e s i s k i -
r i a n t y s tuo, kad R^3 yra vandenilis, žemesnysis
alkilas, cikloalkilas arba $C(R^7R^8)CO_2R^9$.

20 14. Junginiai pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n -
t y s tuo, kad R^3 yra vandenilis.

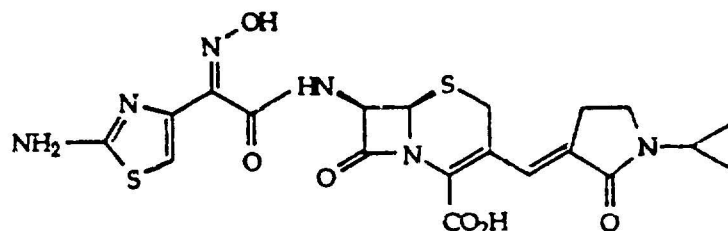
25 15. Junginiai pagal bet kurią iš 11-14 punktų, b e -
s i s k i r i a n t y s tuo, kad R^2 yra vandenilis,
žemesnysis alkilas, kuris yra nepakeistas arba su
pakaitais: halogenu, žemesniuojų alkoksilu arba fenilu,
kuris pats yra nepakeistas arba su pakaitais - vienu
arba daugiau žemesniuojų alkoksilu arba halogenu.

16. Junginiai pagal bet kurį iš 11-14 punktų, kur R^2 yra bet kuris radikalas iš šių: fenilas, 4-metoksifenilas, 2,2,2-trifluoetilais, 2-fluoretilas, ciklopropilas, 3-piridinilas, alilas, cianometilas, ciklopropilmetilas, 2-propinilas ir 2-pirazinilas.

17. Junginiai pagal bet kurį iš 4-15 punktų, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad 3-pakaitas yra E-formoje.

10

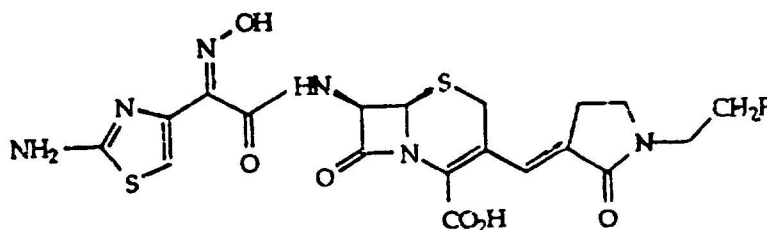
18. Junginys pagal 16 ir 17 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra



15 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidroksiimino) acetil] amino] -3-[[1-ciklopropil-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-karboksilinė rūgštis,

20 taip pat šio junginio farmacijai priimtinos druskos ir šio junginio ir druskų hidratai.

19. Junginys pagal 16 ir 17 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra



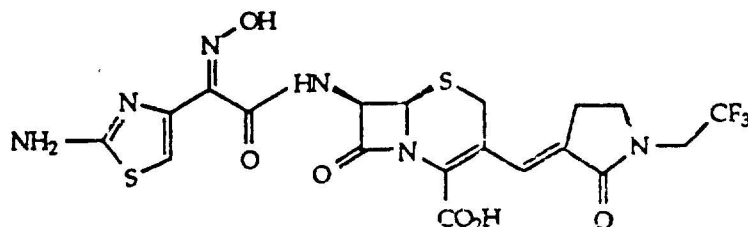
25

[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidr-
oksiimino)acetil] amino] -3-[[1-(2-fluoretil)-2-okso-3-
pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo[4.2.0]
okt-2-en-karboksilinė rūgštis,

5

taip pat šio junginio farmacijai priimtinos druskos ir
šio junginio ir druskų hidratatai.

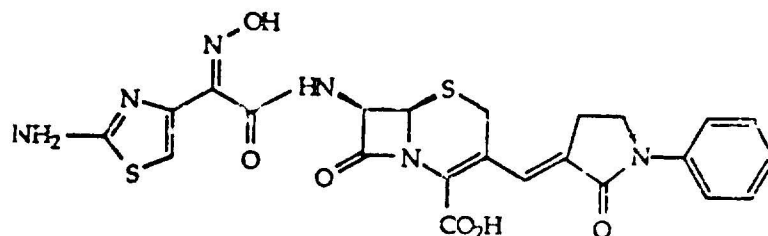
20. Junginys pagal 16 ir 17 punktus, b e s i s k i -
10 r i a n t i s tuo, kad jis yra



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidroksi-
imino)acetil] amino] -3-[[1-(2,2,2-trifluoretil)-2-
okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabiciklo
15 [4.2.0] okt-2-en-karboksilinė rūgštis,

taip pat šio junginio farmacijai priimtinos druskos ir
šio junginio ir druskų hidratatai.

20 21. Junginys pagal 16 ir 17 punktus, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad jis yra

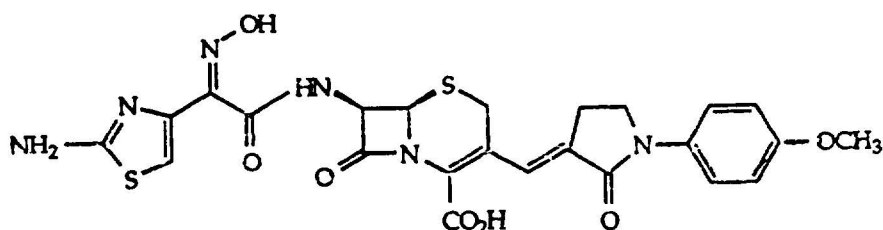


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidroksiimino)acetil] amino-3-[[2-okso-1-fenil-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-karboksilinė rūgštis,

5

taip pat šio junginio farmacijai priimtinos druskos ir šio junginio ir druskų hidratatai.

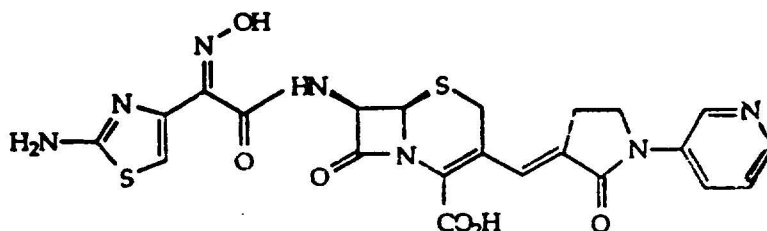
22. Junginys pagal 16 ir 17 punktus; b e s i s k i -
10 r i a n t i s tuo, kad jis yra



[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidroksiimino)acetil] amino] -3-[[1-(4-metoksifenil)-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo
15 [4.2.0] okt-2-en-karboksilinė rūgštis,

taip pat šio junginio farmacijai priimtinos druskos ir šio junginio ir druskų hidratatai.

20 23. Junginys pagal 16 ir 17 punktus, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad jis yra

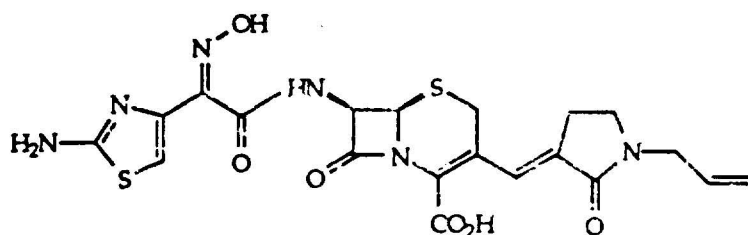


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidroksiimino)acetil] amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-(3-piridinil)-3-pirolidiniliden] metil] -5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-karboksilinė rūgštis,

5

taip pat šio junginio farmacijai priimtinos druskos ir šio junginio ir druskų hidratatai.

24. Junginys pagal 16 ir 17 punktus, b e s i s k i -
10 r i a n t i s tuo, kad jis yra

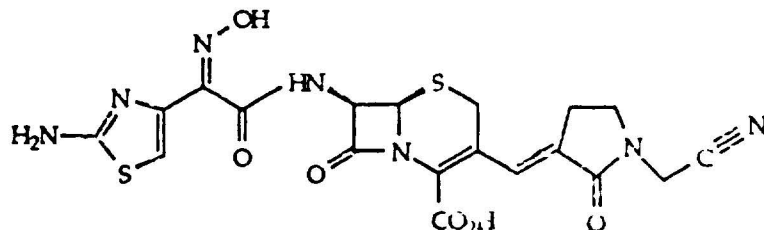


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -3-[[1-alil-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidroksiimino)acetil] amino] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-karboksilinė rūgštis,

15

taip pat šio junginio farmacijai priimtinos druskos ir šio junginio ir druskų hidratatai.

25. Junginys pagal 16 ir 17 punktus, b e s i s k i -
20 r i a n t i s tuo, kad jis yra

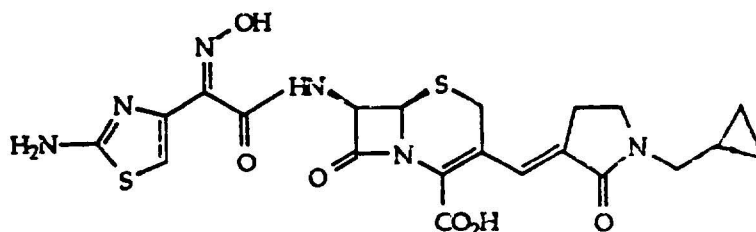


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidroksiimino) acetil] amino] -3-[[1-cianometil-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-karboksilinė rūgštis,

5

taip pat šio junginio farmacijai priimtinos druskos ir šio junginio ir druskų hidratatai.

26. Junginys pagal 16 ir 17 punktus; b e s i s k i -
10 r i a n t i s tuo, kad jis yra

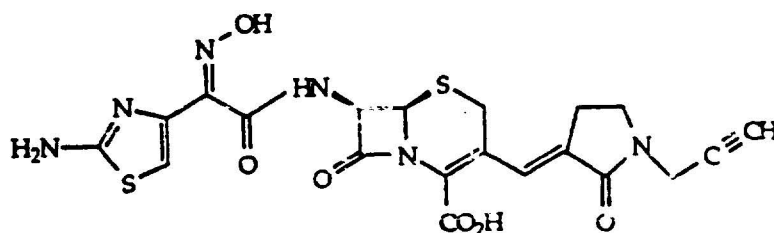


[6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidroksiimino) acetil] amino] -3-[[1-ciklopropilmetil-2-okso-3-pirolidiniliden] metil] -8-okso-5-tia-1-azabicyklo
15 [4.2.0] okt-2-en-karboksilinė rūgštis,

taip pat šio junginio farmacijai priimtinos druskos ir šio junginio ir druskų hidratatai.

20

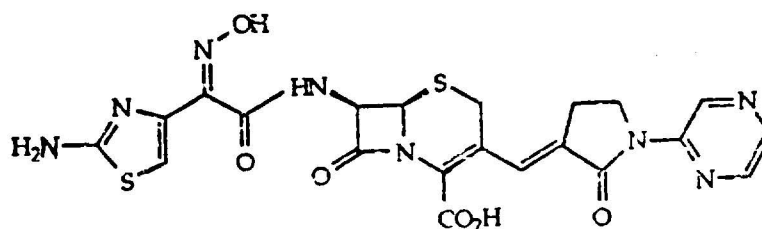
27. Junginys pagal 16 ir 17 punktus, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad jis yra



5 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidroksi-imino)acetil] amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-(2-propinil)-3-pirolidiniliden] metil] -5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-karboksilinė rūgštis,

taip pat šio junginio farmacijai priimtinos druskos ir šio junginio ir druskų hidratai.

10 28. Junginys pagal 16 ir 17 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra



15 [6R-[3(E), 6 α , 7 β (Z)]] -7-[[(2-amino-4-tiazolil) (hidroksi-imino)acetil] amino] -8-okso-3-[[2-okso-1-(2-pirazinil)-3-pirolidiniliden] metil] -5-tia-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-karboksilinė rūgštis,

20 taip pat šio junginio farmacijai priimtinos druskos ir šio junginio ir druskų hidratai.

2, 17-22 punktų prioritetas 1993 04 16

1, 3-16 ir 23-28 punktų prioritetas 1994 03 21