

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

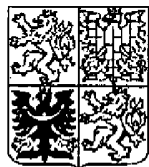
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

4221-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20. 06. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.07.95,
22.07.95, 25.07.95, 18.08.95, 08.12.95, 26.04.96,
26.04.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9513442, 95/9515056,
95/9515206, 95/9516985, 95/9525132, 96/9608651,
96/9608650**

(33) Země priority: **GB, GB, GB, GB, GB, GB, GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 06. 98**
(Věstník č. 6/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/02765**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/02242**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁶:

**C 07 D 205/08
C 07 D 205/09
C 07 D 405/12
C 07 D 401/12
C 07 D 409/12
C 07 D 417/12
C 07 D 405/06
A 61 K 31/395**

(71) Přihlášovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

**Dhanak Dashyant, Collegeville, PA, US;
Hickey Deirdre Mary Bernadette, Harlow,
GB;**

Ife Robert John, Harlow, GB;

Leach Colin Andrew, Harlow, GB;

Tew David Graham, King of Prussia, PA, US;

(74) Zástupce:

**Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;**

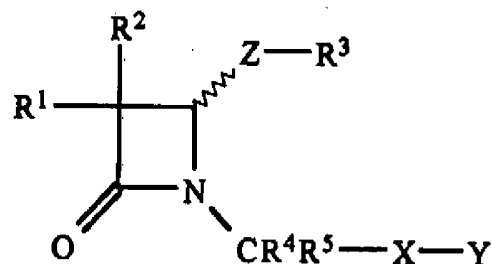
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Azetidinonové deriváty, způsob jejich
přípravy, meziprodukty tohoto postupu,
farmaceutický prostředek obsahující tyto
sloučeniny a použití těchto sloučenin
jako léčiv**

(57) Anotace:

Azetidinonové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 , které mohou být stejné nebo rozdílné, jsou každý vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, halogenu a alkylovou skupinu; R^4 a R^5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, jsou každý vybrán ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkylovou, alkenylovou, arylovou, arylalkylovou a heteroarylalkylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována; nebo R^4 a R^5 mohou být spolu navzájem spojeny; X je spojovací skupina; Y znamená případně substituovanou arylovou skupinu; Z znamená atom kyslíku, a R^3 znamená alkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, heteroaryllovou, heteroarylalkylovou, arylovou nebo arylalkylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může být případně substitu-

ována; nebo Z znamená skupinu S/O/ n , a R^3 znamená alkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, arylovou, arylalkylovou, heteroaryllovou nebo heteroarylalkylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována. Tyto sloučeniny představují inhibitory Lp PLA₂, přičemž je jich možno použít v terapii, zejména při léčbě aterosklerózy. Do rozsahu řešení náleží rovněž farmaceutický prostředek obsahující tyto sloučeniny, použití uvedených sloučenin pro terapeutické účely a postup přípravy těchto sloučenin.



CZ 4221-97 A3

15.03.95

Azetidinonové deriváty, způsob jejich přípravy, meziprodukty tohoto postupu, farmaceutický prostředek obsahující tyto sloučeniny a použití těchto sloučenin jako léčiv

Oblast vynálezu

Vynález se týká určitých nových monocyklických β -laktamových sloučenin, azetidinonových derivátů, postupu přípravy těchto sloučenin, meziproduktů použitých při tomto postupu přípravy, farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny a použití těchto sloučenin v terapii, zejména pro léčení aterosklerózy.

Dosavadní stav techniky

Problematicky tohoto oboru souvisí s fosfolipázou A_2 souvisící s lipoproteinem, neboli $Lp-PLA_2$. Sekvence tohoto enzymu, jeho izolování a čištění, izolování nukleových kyselin kódujících enzym a rekombinantní hostitelské buňky transformované DNA kódující tento enzym jsou popisovány ve zveřejněné mezinárodní patentové přihlášce WO 95/00649 (SmithKline Beecham plc). Mezi navrhovaná terapeutická použití k inhibování tohoto enzymu patří ateroskleróza, diabetes, reumatoidní artritida, mrtvice, infarkt myokardu, reperfuční poškození a akutní a chronická zánětové stavy. V pozdějších zveřejněných mezinárodních patentových přihláškách (WO 95/09921, Icos Corporation) a odpovídajících publikacích v *Nature* (Tjoelker a kol., Vol 374, 6.dubna 1995, 549) se popisuje tento stejný enzym, i když se zde označuje jako "Platelet Activating Factor Acetyl Hydrolase" (PAF acetylhydroláza), přičemž v těchto publikacích se uvažuje o tom, že by bylo možno jej použít jako

15.03.98

terapeutického proteinu pro regulování patologických zánětlivých stavů.

Lp-PLA₂ přispívá ke konverzi fosfatidylcholinu na lysofosfatidylcholin během konverze lipoproteinu s nízkou hustotou (LDL) na jeho oxidovanou formu. O tomto enzymu je známo, že hydrolyzuje sn-2 ester oxidovaného fosfatidylcholinu za vzniku lysofosfatidylcholinu a oxidačně modifikuje mastnou kyselinu. Oba tyto produkty vzniklé působením Lp-PLA₂ jsou biologicky účinné a působí na lysofosfatidylcholin, což je komponenta oxidovaného LDL, který je znám jako účinné chemoatrakční činidlo pro cirkulaci monocytů. O tomto lysofosfatidylcholinu jako takovém se předpokládá, že hraje významnou roli v procesu aterosklerózy, přičemž se má za to, že přispívá k akumulování buněk s náplní cholesterolesteru v artériích. Na základě výše uvedeného je tedy možno předpokládat, že inhibování Lp-PLA₂ enzymu by mohlo zastavit proces hromadění těchto lézí obohacených makrofágy (inhibováním tvorby lysofosfatidylcholinu a oxidovaných volných mastných kyselin), takže tento proces by mohl být využitelný pro léčení aterosklerózy.

Rovněž se předpokládá, že zvýšený obsah lysofosfatidylcholinu pocházejícího z oxidačně modifikovaného LDL souvisí s endotheliální dysfunkcí pozorovanou u pacientů trpících aterosklerózou. Vzhledem k výše uvedenému by tedy inhibování Lp-PLA₂ mohlo být přínosné při léčení tohoto stavu. Kromě toho by inhibitory Lp-PLA₂ mohly rovněž nalézt použití i v souvislosti s jinými onemocněními, při kterých se projevuje endotheliální dysfunkce, včetně diabetes, hypertenze, angina pectoris a po-ischemické stavy a reperfuze.

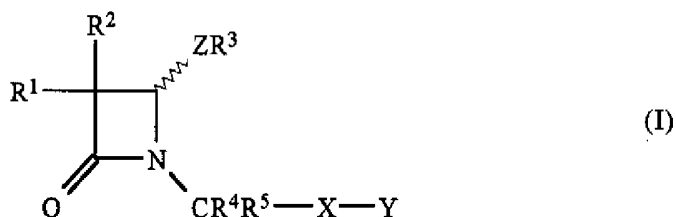
16.03.99

Tyto Lp-PLA₂ inhibitory by rovněž mohly nalézt všeobecné použití při mnoha dalších poruchách, které souvisí s aktivovanými monocyty, makrofágy nebo lymfocyty, neboť všechny tyto typy buněk exprimují Lp-PLA₂. Jako příklad těchto poruch je možno uvést psoriázu.

Kromě toho tyto Lp-PLA₂ inhibitory by mohly rovněž nalézt všeobecné použití při mnoha poruchách, které souvisí s lipidovou peroxidázou v souvislosti s aktivitou Lp-PLA₂, při kterých se produkují dva škodlivé produkty, a sice lysofosfatidylcholin a oxidačně modifikované mastné kyseliny. Mezi tyto stavy je možno zahrnout například výše uvedené stavy aterosklerózy, diabetes, reumatoidní artritidu, mrtvici, zánětová onemocnění mozku, jako je například Alzheimerova nemoc, infarkt myokardu, reperfuční poškození, sepsi a akutní a chronické záněty. Mezi další takové stavy je možno zahrnout například různé neuropsychiatrické poruchy, jako je například schizofrenie (viz publikace : *Psychopharmacology Bulletin*, 31, 159-165, 1995).

Podstata vynálezu

Předmětný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I :



ve kterém :

R^1 a R^2 , které mohou být stejné nebo rozdílné, jsou každý nezávisle vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, halogenu a alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,

R^4 a R^5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, jsou každý nezávisle vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována,

nebo R^4 a R^5 mohou být spolu navzájem spojeny a vytvořit zbytek cykloalkylového kruhu obsahujícího 3 až 7 atomů uhlíku,

X je spojovací skupina,

Y znamená případně substituovanou arylovou skupinu,

Z znamená atom kyslíku, a R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, arylovou skupinu nebo arylalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupina může být případně substituována; nebo

Z znamená skupinu $S(O)_n$, ve které n je 0, 1 nebo 2 a R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku,

heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována, přičemž z rozsahu vynálezu jsou vyloučeny sloučeniny, ve kterých :

X je přímá vazba; skupina $X^1(CH_2)_m$, ve které X^1 znamená skupinu CO, $CONR^6$, COO, $CONR^6CO$ nebo $CONR^6O$, ve kterých R^6 a m mají stejný výše uvedený význam; nebo alkylenový řetězec obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, případně přerušovaný X^1 ;

Z znamená skupinu $S(O)_n$, ve které n je 0, 1 nebo 2, a R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována, a

R^4 a R^5 znamenají každý jednotlivě atom vodíku.

Ve výhodném provedení podle vynálezu X znamená přímou vazbu; skupinu $X^1(CH_2)_m$, ve které X^1 znamená skupinu CO, $CONR^6$, COO, $CONR^6CO$ nebo $CONR^6O$, ve kterých R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a m je 0 nebo celé číslo 1 až 12; skupinu $(X^1)_aX^2$, ve které a je 0 nebo 1 a X^2 znamená alkylenový řetězec obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, přerušovaný a/nebo zakončený na konci přilehlém k Y jednou nebo více skupinami X^3 vybranými ze souboru zahrnujícího 0, $S(O)_x$, NR^6 , alkenovou skupinu a alkinovou skupinu, ve které x je 0, 1 nebo 2; nebo alkylenový řetězec případně přerušovaný X^1 .

15.03.99

Ve výhodném provedení podle vynálezu je možno do podskupiny sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I zařadit sloučeniny ve kterých :

(a) X znamená přímou vazbu, skupinu $X^1(CH_2)_m$, definovanou stejným způsobem jako bylo uvedeno shora, skupinu $(X^1)_aX^2$, definovanou stejným způsobem jako bylo uvedeno shora, nebo alkylenový řetězec obsahující 1 až 12 atom uhlíku, případně přerušný skupinou X^1 ; Z znamená atom kyslíku a R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, arylovou skupinu nebo arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována, nebo Z znamená skupinu $S(O)_n$, ve které n je 0, 1 nebo 2 a R^3 znamená heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována, a R^4 a R^5 mají stejný význam jako bylo definováno shora, nebo

(b) X znamená přímou vazbu, skupinu $X^1(CH_2)_m$, definovanou stejným způsobem jako bylo uvedeno shora, skupinu $(X^1)_aX^2$, definovanou stejným způsobem jako bylo uvedeno shora, nebo alkylenový řetězec obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, případně přerušný skupinou X^1 ; Z znamená skupinu $S(O)_n$, ve které n je 0, 1 nebo 2, a R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku,

arylovou skupinu nebo arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována, přičemž

R^4 a R^5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, jsou každý nezávisle vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována, nebo R^4 a R^5 mohou být spolu navzájem spojeny a vytvořit zbytek cykloalkylového kruhu obsahujícího 3 až 7 atomů uhlíku, s tou podmínkou, že R^4 a R^5 nejsou oba atom vodíku, nebo

(c) X znamená skupinu $(X^1)_a X^2$, definovanou stejným způsobem jako bylo uvedeno shora, Z znamená skupinu $S(O)_n$, ve které n je 0, 1 nebo 2, a R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována, a R^4 a R^5 znamenají oba atom vodíku.

Tyto sloučeniny obecného vzorce I představují inhibitory $Lp-PLA_2$, takže vzhledem k výše uvedenému je možno předpokládat jejich použití při léčení aterosklerózy a dalších onemocnění uvedených výše.

Jako reprezentativní příklad substituentů R^1 a R^2 je možno uvést atom vodíku, bromu, methylovou skupinu a ethylovou skupinu. Mezi vhodné substituenty R^1 a R^2 patří

pro každý jednotlivý případ vodík nebo jeden ze zbytků R^1 nebo R^2 znamená atom vodíku a druhý z těchto zbytků R^1 nebo R^2 znamená methylovou skupinu (za vzniku *trans*-methylové skupiny). Ve výhodném provedení podle vynálezu R^1 a R^2 znamená každý atom vodíku.

Jako reprezentativní příklad substituentu R^3 je možno uvést arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, včetně arylalkylových skupin obsahujících v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku. Jako reprezentativní příklad těchto substituentů, které spadají do rozsahu arylových skupin, je možno uvést fenylovou skupinu a naftylovou skupinu. Jako vhodné příklady substituentů R^3 je možno uvést benzylovou skupinu, 2-fenethylovou skupinu a 3-fenylpropylovou skupinu, přičemž v každé z těchto skupin může být fenylová kruh případně substituován až třemi substituenty.

Jako vhodné substituenty v případě fenylového nebo naftylového kruhu pokud se týče substituentu R^3 je možno uvést halogen, hydroxyskupinu alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxy části, alkenyloxykarbonylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku v alkenylové části, karboxyskupinu, karboxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části a alkoxykarbonylalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxy části i v alkylové části. Podle ještě výhodnějšího provedení R^3 znamená 4-karboxybenzylovou skupinu nebo odpovídající alkylester obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkenylový ester obsahující 2 až 6 atomů uhlíku v alkenylové části.

Jako reprezentativní příklad arylové skupiny pro případy, kdy R^3 znamená arylovou skupinu, je možno uvést fenylovou skupinu a naftylovou skupinu. Ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu je tato arylová skupina případně substituovaná fenylová skupina. Mezi vhodné substituenty v případě fenylového nebo naftylového kruhu je možno zařadit halogeny, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxy části, alkenyloxykarbonylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku v alkenylové části, karboxyskupinu, karboxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části a alkoxykarbonylalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxy části i v alkylové části.

Jako reprezentativní příklady substituentů R^3 v případě, kdy R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo cykloalkylalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, je možno uvést n-butylovou skupinu, t-butylovou skupinu a n-hexylovou skupinu, dále cyklohexylovou skupinu a cyklohexylmethylovou skupinu, výhodně je to n-butylová skupina, t-butylová skupina nebo n-hexylová skupina. Mezi vhodné substituenty v případě alkylové skupiny nebo cykloalkylové skupiny pokud se týče substituentu R^3 je možno uvést halogeny, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxy části, alkenyloxykarbonylovou skupinu obsahující

15.03.98

2 až 6 atomů uhlíku v alkenylové části, karboxyskupinu, karboxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části a alkoxykarbonylalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxy části i v alkylové části.

Jako další reprezentativní příklad substituentu R^3 je možno uvést heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, přičemž výhodně je touto skupinou heteroarylmethylová skupina. Jako reprezentativní příklad heteroarylarylové skupiny používané v případě substituentu R^3 je možno uvést pyridylovou skupinu, pyridyl-N-oxidovou skupinu, furanylovou skupinu, thienylovou skupinu a thiazolylovou skupinu. Mezi vhodné substituenty v případě heteroarylového kruhu, pokud se týče substituentu R^3 , je možno uvést halogeny, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxy části, alkenyloxykarbonylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku v alkenylové části, karboxyskupinu, karboxyalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části a alkoxykarbonylalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxy části i v alkylové části.

V případě sloučenin podle předmětného vynálezu je cenné to, že v případě substituentu R^3 mohou být případné substituenty umístěny na alkylové, cykloalkylové, arylové a/nebo heteroarylové části. Ve výhodném provedení podle vynálezu jsou těmito substituenty karboxyskupina nebo alkylester obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkenylester obsahující 2 až 6 atomů uhlíku odvozený od této skupiny.

Ve výhodném provedení podle vynálezu R^3 představuje arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku nebo heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, podle ještě výhodnějšího provedení arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, a nejvýhodněji se jedná o benzylovou skupinu, která může být případně substituována, zejména karboxyskupinou nebo alkylesterem obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkenylesterem obsahujícím 2 až 6 atomů uhlíku odvozeným od této skupiny.

Ve výhodném provedení podle vynálezu Z znamená skupinu $S(O)_n$. Výhodně n představuje 1 nebo 2, podle ještě výhodnějšího provedení představuje 1.

Ve výhodném provedení podle vynálezu je skupina $S(O)_n R^3$ případně substituována benzylsulfinylovou skupinou, podle ještě výhodnějšího provedení 4-karboxybenzylsulfinylovou skupinou nebo alkylesterem obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkenylesterem obsahujícím 2 až 6 atomů uhlíku odvozeným od této skupiny.

Jako reprezentativní příklady skupin R^4 a R^5 v případě, že tyto skupiny představují alkylové skupiny, je možno uvést metylovou skupinu, ethylovou skupinu a propylovou skupinu. Jako reprezentativní příklad alkenylové skupiny obsahující 2 až 6 atomů uhlíku je možno uvést allylovou skupinu. Jako reprezentativní příklad cykloalkylového kruhu obsahujícího 3 až 7 atomů uhlíku je možno uvést cyklopropylovou skupinu. Jako reprezentativní příklad arylalkylové skupiny obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a heteroarylalkylové skupiny obsahující

v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku je možno uvést benzylovou skupinu a furylmethylovou skupinu. Jako reprezentativní příklad substituentů R^4 a R^5 , v případě, kdy představují arylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu, je možno uvést fenylovou skupinu a benzylovou skupinu. Ve výhodném provedení substituenty R^4 a R^5 znamenají oba atom vodíku nebo R^4 znamená atom vodíku a R^5 představuje methylovou skupinu.

Jako reprezentativní příklad substituentu X je možno uvést skupiny $CO(CH_2)_m$, $CONH(CH_2)_m$, $COO(CH_2)_m$, $CONHCO(CH_2)_m$, $CONHO(CH_2)_m$ a alkylenovou skupinu obsahující 1 až 12 atomů uhlíku. Podle dalšího výhodného provedení X^1 znamená skupinu CO nebo $CONR^6$, podle ještě výhodnějšího provedení $CONH$. Výhodně rovněž m znamená 1, 2, 5, 6, 7 nebo 9, nejvýhodněji 6.

Mezi další reprezentativní příklady substituentu X je možno zařadit skupiny $X^4(CH_2)_pCH=CH(CH_2)_q$, $X^4(CH_2)_pC\equiv C(CH_2)_q$ nebo $X^4(CH_2)_p(O)_r(CH_2)_q(O)_s$, ve kterých X^4 znamená přímou vazbu nebo skupinu $CONR^6$, p znamená celé číslo od 1 do 12, q je 0 nebo celé číslo od 1 do 12, přičemž musí být splněna podmínka, že $p + q \leq 12$, výhodně ≤ 6 , r je 0 nebo 1 a s je 1 nebo r je 1 a s je 0, s tou podmínkou, že, jestliže r a s jsou oba 1, potom $q \geq 1$. Ve výhodném provedení je možno jako příklad sloučenin podle předmětného spadajících do této podskupiny uvést sloučeniny, ve kterých X znamená skupinu $CONR^6(CH_2)_4C\equiv C$ nebo $(CH_2)O(CH_2)_6$.

Jako výhodný příklad substituentů X je možno uvést $CONH(CH_2)_6$, $CONR^6(CH_2)_4C\equiv C$ a $(CH_2)O(CH_2)_6$.

Podle dalšího výhodného provedení Y Znamená benzenový

16.03.99

kruh, případně substituovaný až třemi dalšími substituenty. Mezi uvedené vhodné substituenty je možno zařadit halogeny, hydroxyskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku a alkoxyskupiny obsahující 1 až 8 atomů uhlíku. Ve výhodném provedení pode vynálezu Y znamená fenylovou skupinu, případně substituovanou halogenem.

Vhodné kombinace substituentů v případě výše uvedených sloučenin obecného vzorce I, které byly jako příklady uvedeny v tomto popisu, je možno souhrnně uvést v následující tabulkové formě :

R^3	R^4	R^5	X
4-karboxybenzyl-sulfinylová skupina	vodík	methylová skupina	$\text{CONH}(\text{CH}_2)_6$
5-karboxyfuran-2-methylsulfinylová skupina	vodík	vodík	$\text{CONH}(\text{CH}_2)_6$
benzylsulfinylová skupina	vodík	vodík	$(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_6$
benzylsulfinylová skupina	vodík	vodík	$\text{CONR}^6(\text{CH}_2)_4\text{C}\equiv\text{C}$

V případě sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterých skupina R^3 zahrnuje karboxysubstituent, bylo podle vynálezu zjištěno, že projevují zlepšenou účinnost

15.03.99

vůči cílovému enzymu při provádění *in vivo* testů, zejména je možno uvést, že projevuje vynikající schopnost inhibovat s plakem souvisící $Lp\ PLA_2$. Při těchto testech bylo zjištěno, že tyto sloučeniny projevují lepší farmakokinetické vlastnosti v případě, kdy se podávají jako alkylové nebo alkenylové estery ve formě prekurzorů. Esterová skupina se potom rychle hydrolyzuje v jádrech a uvolňuje se volná karboxylová skupina. Obecně je možno uvést, že sloučeniny s α -methylovým substituentem, to znamená sloučeniny ve kterých je jeden ze substituentů R^4/R^5 methylová skupina; jsou účinnější než odpovídající sloučeniny neobsahující methylové skupiny.

Pro odborníky pracující v daném oboru je zřejmé, že na sloučeninách podle vynálezu je cenné to, že na uhlíku C-4 v β -laktamovém kruhu je chirální centrum, což dává možnost existence stereoisomerů. Do rozsahu předmětného vynálezu náleží všechny tyto stereoisomery. Další chirální centrum může existovat v případě, kdy R^4 a R^5 nejsou stejné. V případě této skutečnosti zde existují další stereoisomery. Do rozsahu předmětného vynálezu patří všechny tyto stereoisomery.

Pro odborníky pracující v daném oboru je zřejmé, že na sloučeninách podle vynálezu je dále cenné to, že v případě sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu, ve kterých n znamená 1, to znamená sulfoxidové sloučeniny, přítomnost SO části znamená zavedení dalšího chirálního centra do molekuly, a tímto umožňuje existenci dalších stereoisomerů. Do rozsahu předmětného vynálezu náleží všechny tyto stereoisomery.

Ve výhodném provedení podle vynálezu je v případě

15.03.98

sloučenin obecného vzorce I relativní konfigurace na uhlíku C-4 a SO části R, resp. S. Podle dalšího výhodného provedení sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I, v případě, že R^4 = vodík a R^5 = Me, potom absolutní konfigurace na α -uhlíku (ke kterému je připojen R^5) je S.

V případě použití termínu "alkyl" a dalších podobných termínů, jako je "alkoxy", se tímto termínem míní všechny isomery s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Jako reprezentativní příklady těchto skupin je možno uvést methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, iso-propylovou skupinu, n-butylovou skupinu, sekundární butylovou skupinu, iso-butylovou skupinu, terc-butylovou skupinu, n-pentylovou skupinu a n-hexylovou skupinu.

Mezi vhodné substituenty v případě alkylové skupiny je možno zařadit například halogeny, kyanoskupinu, azidovou skupinu, nitroskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující v alkoxy části 1 až 6 atomů uhlíku, karbamoylovou skupinu, mono- nebo dialkylkarbamoylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, sulfoskupinu, sulfamoylovou skupinu, mono- nebo di-alkylsulfamoylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, aminovou skupinu, mono- nebo di-alkylaminovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, acylaminovou skupinu, ureidovou skupinu, alkoxykarbonylaminovou skupinu obsahující v alkoxy části 1 až 6 atomů uhlíku, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylaminovou skupinu, arylovou skupinu, heterocyklickou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, acyloxyskupinu, oxoskupinu, acylovou skupinu, 2-thienoylovou skupinu, alkylthioskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfinylovou skupinu obsahující 1 až 6

16.03.98

atomů uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyiminovou skupinu, alkoxyiminovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydrazinovou skupinu, hydrazonovou skupinu, benzohydroximoylovou skupinu, guanidinovou skupinu, amidinovou skupinu a iminoalkylaminovou skupinu.

V případě shora uvedeného termínu "aryl" se tímto termínem míní, pokud nebude výslovně definováno jinak, fenylová skupina nebo naftylová skupina případně substituovaná až pěti substituenty, ve výhodném provedení až třemi substituenty.

Mezi vhodné substituenty v případě arylové skupiny patří například halogeny, kyanoskupina, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylové skupiny obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, alkoxy skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylové skupiny obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, aminové skupiny, mono- nebo dialkylaminové skupiny obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, acylaminové skupiny, nitroskupina, karboxyskupina, alkoxykarbonylové skupiny obsahující v alkoxy části 1 až 6 atomů uhlíku, alkenyloxykarbonylové skupiny obsahující v alkenylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylalkylové skupiny obsahující jak v alkoxy části tak v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonyloxyskupiny obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, karboxyalkyloxyskupiny obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonyloxyskupiny obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfinylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů

15.03.98

uhlíku, sulfamoylové skupiny, mono- a di-alkylsulfamoylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karbamoylové skupiny, mono- a di-alkylkarbamoylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a heterocyklylové skupiny.

V popisu předmětného vynálezu je použit termín "heteroaryl", přičemž do rozsahu tohoto termínu náleží jednotlivé nebo kondenzované kruhy, kde každý tento kruh výhodně obsahuje až čtyři heteroatomy, ve výhodném provedení 1 nebo 2 heteroatomy, přičemž každý z nich je vybrán ze souboru zahrnujícího kyslík, dusík a síru. Každý z těchto kruhů může obsahovat 4 až 7 atomů v kruhu, ve výhodném provedení 5 nebo 6 atomů v kruhu. Mezi kondenzované heteroarylové kruhy je možno zahrnout například karbocyklické kruhy, přičemž je zapotřebí aby obsahovaly pouze jediný heteroarylový kruh. Mezi vhodné kondenzované heteroarylové kruhy je možno zahrnout bicyklické systémy.

V popisu předmětného vynálezu je použit termín "heterocyklylová" skupina, přičemž to rozsahu tohoto termínu patří aromatické a ne-aromatické jednotlivé nebo kondenzované kruhy obsahující až čtyři heteroatomy v kruhu, vybrané ze souboru zahrnujícího kyslík, dusík a síru, a případně jsou substituované až třemi substituenty. Mezi vhodné heterocyklické kruhové systémy je možno zahrnout skupiny obsahující 4 až 7 atomů v kruhu, ve výhodném provedení 5 až 6 atomů v kruhu. Mezi tyto kondenzované heterocyklické kruhové systémy je možno zařadit karbocyklické kruhy, přičemž je zapotřebí aby obsahovaly pouze jediný heterocyklický kruh.

V případě, že jsou substituovány, potom tyto heteroarylové skupiny nebo heterocyklylové skupiny mohou

obsahovat až tři substituenty. Mezi vhodné uvedené substituenty je možno zařadit stejné substituenty, které byly uvedeny pro případ arylové skupiny a rovněž oxo-skupiny.

V popisu předmětného vynálezu je použit termín "halogen", přičemž tento termín zahrnuje v celém textu fluor, chlor, brom a jód, resp. fluorovou skupinu, chlorovou skupinu, bromovou skupinu a jodovou skupinu.

Mezi výhodné sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu je možno zahrnout :

[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid, ve formě zejména diastereoisomerů 1b, 2a a 2b, zejména isomer 2b;

(α -S, 4-R, SS)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-karboxybenzylsulfinyl]-2-oxoazetidin-1-yl-propionamid, a odpovídající allylester;

(+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(3-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-acetamid (diastereomer 2);

(+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hexyl)]-4-(5-methoxykarbonyl-2-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-acetamid (diastereomer 2);

N-[6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl]-4-(5-allyloxykarbonyl-furan-2-methylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-acetamid;

N-[6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl]-4-(5-karboxyfuran-2-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-acetamid (diastereomer 2) a odpovídající allylestery a methylestery této sloučeniny;

N-[6-(4-chlorfenyl)hexyl]-4-(5-karboxyfuran-2-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-acetamid (diastereomer 2)

a odpovídající allylestery a methylestery této sloučeniny;

N-[6-(4-chlorfenyl)hexyl]-[4-(4-karboxymethyl-

fenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid;

N-[6-(4-chlorfenyl)hexyl]-[4-(2-fluorfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid;

N-[6-(4-chlorfenyl)hexyl]-[4-(4-allyloxykarbonylmethylfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid;

1-(2-(6-(4-chlorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin (diastereoisomer 2);

1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-(4-ethoxykarbonylbenzylsulfinyl)-2-oxoazetidin (diastereoisomer 2); a

1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin (diastereoisomer 2).

Ještě výhodnější jsou následující sloučeniny podle předmětného vynálezu :

[6-(4-chlorfenyl)hexyl]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid, ve formě zejména diastereoisomerů 1b, 2a a 2b, zejména isomer 2b;

(α -S,4-R,SS)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-karboxybenzylsulfinyl]-2-oxoazetidin-1-yl-propionamid, a odpovídající allylester;

N-[6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl]-4-(5-karboxyfuran-2-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-acetamid (diastereomer 2) a odpovídající allylestery a methylestery této sloučeniny;

N-[6-(4-chlorfenyl)hexyl]-4-(5-karboxyfuran-2-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-acetamid (diastereomer 2) a odpovídající allylestery a methylestery této sloučeniny;

1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin (diastereoisomer 2).

1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-(4-ethoxykarbonylbenzylsulfinyl)-2-oxoazetidin (diastereoisomer

2), a

1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-(4-benzylsulfanyl-2-oxoazetidin (diastereoisomer 2).

Vzhledem k tomu, že výše uvedené sloučeniny podle vynálezu, zejména sloučeniny obecného vzorce I, jsou uvažovány jako účinné složky pro použití ve farmaceutických prostředcích, je zřejmé, že jsou všechny připravovány v podstatě v čisté formě, jako například o čistotě přinejmenším 50 %, vhodněji v čistotě přinejmenším 75 % a ve výhodném provedení podle vynálezu o čistotě přinejmenším 95 % (výše uvedená procenta jsou hmotnostní, vztaženo na celkovou hmotnost). Znečištěné přípravky na bázi sloučenin obecného vzorce I mohou být použity pro přípravu čistějších forem používaných ve farmaceutických prostředcích. I když je čistota meziproductů používaných pro přípravu sloučenin podle vynálezu méně důležitá je zřejmé, že ve výhodném provedení je přednost dávana v podstatě čistým formám v ohledem na přípravu sloučenin obecného vzorce I. Ve výhodném provedení, kdy je to možné, se tyto sloučeniny podle vynálezu připravují v krystalické formě.

V případech určitých sloučenin podle vynálezu, které je možno krystalizovat nebo rekrystalizovat z organických rozpouštědel mohou být tato krystalizační rozpouštědla přítomna ve vykrytalovaném produktu. Do rozsahu předmětného vynálezu náleží všechny tyto solváty. Podobně je možno uvést, že určité sloučeniny podle předmětného vynálezu je možno vykrytalovat nebo rekrystalovat z rozpouštědel obsahujících vodu. V těchto případech mohou vzniknout produkty s hydratovanou vodou. Do rozsahu předmětného vynálezu náleží všechny tyto stechiometrické hydráty a rovněž tak i sloučeniny obsahující proměnlivé množství

15.03.98

vody, které je možno připravit takovými postupy, jako je například lyofilizace. Kromě toho je třeba uvést, že různé krystalizační podmínky mohou vést k přípravě různých polymerních forem krystalických produktů. Do rozsahu předmětného vynálezu náleží všechny tyto polymorfní formy sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu představují inhibitory enzymu fosfolipázy A_2 asociované s lipoproteinem ($Lp-PLA_2$), takže vzhledem k výše uvedenému se předpokládá, že jsou tyto sloučeniny použitelné při terapii, zejména při léčení aterosklerozy. Podle dalšího aspektu se tedy předmětný vynález týká sloučenin obecného vzorce I pro použití v terapii.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu představují inhibitory produkce lysofosfatidylcholinu účinkem $Lp-PLA_2$ a z tohoto důvodu je možno tyto sloučeniny použít obecně při libovolných poruchách, které souvisí s endotheliální dysfunkcí, jako je například ateroskleróza, diabetes, hypertenze, angina pectoris a po-ischemické a reperfuční stavy. Kromě toho mohou mít tyto sloučeniny podle předmětného vynálezu obecného vzorce I všeobecné použití při libovolných poruchách, které souvisí s lipidovou peroxidací ve spojení s enzymovou aktivitou, jako například kromě takových stavů jako je například ateroskleróza nebo diabetes i další stavy jako je například reumatoidní artritida, mrtvice, zánětové stavy mozku, jako je například Alzheimerova nemoc, infarkt myokardu, reperfuční poškození, sepse a akutní a chronické záněty. Dále je možno mezi tyto stavy zařadit různé neuropsychické poruchy, jako je například schizofrenie (viz. publikace *Psychopharmacology Bulletin*, 31, 159-165, 1995).

16.03.98

Mezi další aplikace je možno zařadit libovolné poruchy, které souvisí s aktivovanými monocyty, makrofágy nebo lymfocyty, neboť všechny tyto typy buněk exprimují Lp-PLA₂. Jako příklad poruch tohoto typu je možno uvést psoriázu.

Vzhledem k výše uvedenému se podle dalšího aspektu vynález týká metody léčení nemocí souvisících s aktivitou enzymu Lp-PLA₂, přičemž podstatou této metody je léčení pacientů, u kterých se vyskytuje tato potřeba léčení, terapeuticky účinným množstvím inhibitoru uvedeného enzymu. Tyto nemoci mohou být spojeny se zvýšenou přítomností monocytů, makrofágů nebo lymfocytů, dále s tvorbou lysofosfatidylcholinu a oxidovaných volných mastných kyselin, dále s lipidovou peroxidací ve spojení s Lp-PLA₂ aktivitou nebo s endotheliální dysfunkcí.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu mohou být rovněž použity při léčení výše uvedených stavů nemocí v kombinaci s anti-hyperlipidemickými činidly nebo anti-aterosklerotickými činidly nebo anti-diabetickými činidly nebo anti-anginovými činidly nebo protizánětovými činidly nebo anti-hypertenzívy. Jako příklad výše uvedených inhibitorů syntézy cholesterolu je možno uvést statiny, antioxidanty, jako je například probucol, insulinové sensitizátory, antagonisty vápníkového kanálku a protizánětová léčiva, jako jsou například NSAID.

Při terapeutickém použití jsou tyto sloučeniny podle předmětného vynálezu obvykle podávány ve formě standardních farmaceutických prostředků. Dalším aspektem předmětného vynálezu jsou tedy farmaceutické prostředky, které obsahují

15.03.98

sloučeninu výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

Mezi vhodné farmaceutické prostředky patří podle vynálezu takové prostředky, které jsou přizpůsobené pro perorální nebo parenterální podávání nebo jsou tyto prostředky výhodně ve formě čípků.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu, které jsou při perorálním podání účinné, je možno formulovat ve formě kapalin, například sirupů, suspenzí nebo emulzí, tablet, kapslí nebo pastilek.

Kapalný přípravek je obvykle tvořen suspenzí nebo roztokem obsahujícím výše uvedenou sloučeninu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od této sloučeniny ve vhodné kapalné nosičové látce (nebo nosičových látkách), jako je například ethanol, glycerin, nevodné rozpouštědlo, jako je například polyethylenglykol, oleje nebo voda, současně se suspenzačním činidlem, konzervační přísadou, aromatizační látkou (esence) nebo barvivem.

Prostředek ve formě tablety je možno připravit za použití libovolných vhodných farmaceutických nosičových látek (nebo nosičové látky), přičemž se použije běžných rutinních postupů, obvykle používaných pro přípravu těchto typů pevných přípravků. Jako příklad nosičových materiálů je možno uvést stearát hořečnatý, škrob, laktózu, sacharózu a celulozu.

Prostředek ve formě kapsle je možno připravit za pomoci běžných rutinních postupů používaných k zapouzdření látek. Například je možnou uvést, že pelety obsahující

15.03.98

aktivní látku je možno připravit za použití standardně používaných běžných nosičových materiálů a tyto je možno potom plnit do tvrdých želatinových kapslí, přičemž v alternativním provedení je možno připravit disperzi nebo suspenzi za použití libovolného farmaceutického prostředku (nebo farmaceutických prostředků), jako je například vodný roztok gumy, celulozy, křemičitanů nebo oleje a takto získanou disperzi nebo suspenzi je možno potom plnit do měkkých želatinových kapslí.

Mezi typické parenterální prostředky je možno zařadit roztoky nebo suspenze obsahující sloučeninu výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu ve sterilní vodné nosičové látce nebo parenterálně přijatelný olej, jako je například polyethylenglykol, polyvinylpyrrolidon, lecithin, podzemnicový olej nebo sezamový olej. V alternativním provedení je možno tento roztok lyofilizovat a potom bezprostředně před podáním rekonstituovat za použití vhodného rozpouštědla.

Typická formulace ve formě čípku obsahuje sloučeninu výše uvedeného obecného vzorce I, která je účinná při tomto způsobu podání, současně s pojivovým a/nebo mazivovým činidlem, jako jsou například polymerní glykoly, želatiny nebo kakaové máslo nebo jiné přírodní nebo syntetické vosky nebo tuky s nízkou teplotou tavení.

Ve výhodném provedení podle vynálezu je tento prostředek ve formě jednotkové dávky, jako je například tableta nebo kapsle.

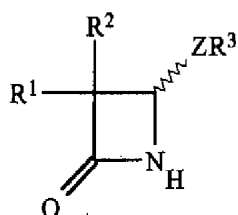
Každá jednotková dávka pro perorální podání obsahuje ve výhodném provedení 1 až 500 miligramů (a v případě

15.03.98

parenterálního podání obsahuje ve výhodném provedení 0,1 až 25 miligramů) sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu.

Denní dávkový režim v případě dospělého pacienta může být například v případě perorální dávky 1 miligram až 1000 miligramů účinné látky, ve výhodném provedení 1 miligram až 500 miligramů účinné látky, nebo v případě intravenózního podávání, subkutánního podávání nebo intramuskulárního podávání dávka v rozmezí od 0,1 miligramu do 100 miligramů účinné látky, ve výhodném provedení v rozmezí od 0,1 miligramu do 25 miligramů účinné sloučeniny, to znamená výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu, přičemž tato sloučenina je podávána jedenkrát až čtyřikrát denně. Vhodné sloučeniny jsou podávány po dobu probíhajícího terapeutického léčení, například po dobu jednoho týdne nebo více.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I je možno připravit za použití běžně používaných a známých výchozích látek, přičemž se upraví syntetické postupy běžně známé z dosavadního stavu techniky pro daný účel. Vhodný postup zahrnuje zpracování azetidonu obecného vzorce II :



(II)

ve kterém :

n , R^1 , R^2 a R^3 mají stejný význam jako bylo definováno výše,

15.03.98

s alkylačním činidlem obecného vzorce III :



ve kterém :

L^1 znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu, jako je například halogen nebo triflátová skupina (trifluormethansulfonová skupina),

a R^4 , R^5 , X a Y mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, v přítomnosti vhodného bazického činidla, jako je například hydrid sodný nebo hydroxid draselný, případně za současného použití kvarterní amonné soli, jako je například tetrabutylamoniumbromid, ve vhodném alkylačním rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran (THF), a při teplotě v rozmezí od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

V případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu $S(O)_n$, se výše uvedená alkylační reakce obvykle provádí se sloučeninami obecného vzorce II, ve kterých n znamená 0.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých jeden ze substituentů R^4 a R^5 znamenají alkylovou skupinu, je možno rovněž připravit z odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, ve kterých oba substituenty R^4 a R^5 znamenají atom vodíku, zpracováním těchto sloučenin alkylačním činidlem za podmínek uvedených výše. Tyto sloučeniny je možno získat zpracováním sloučeniny obecného vzorce II s alkylačním činidlem obecného vzorce III, ve kterém oba substituenty R^4 a R^5 znamenají atom vodíku, přičemž toto zpracování se provede za výše uvedených alkylačních podmínek.

Druhou alkylovou skupinu, to znamená R^4/R^5 , je možno zavést zpracováním takto získané sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jeden ze substituentů R^4 nebo R^5 znamená atom vodíku, s alkylačním činidlem v přítomnosti vhodné bazické sloučeniny, jako je například hydrid sodný, hydroxid draselný nebo hexamethyldisilazid lithný, ve vhodném alkylačním rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran (THF), a při teplotě v rozmezí od -80 do 10 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Z znamená skupinu $S(O)_n$ a n je 1 nebo 2, je možno snadno získat z odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, ve kterých n znamená 0, zpracováním těchto sloučenin se vhodným oxidačním činidlem, jako je například *m*-chlorperbenzoová kyselina. Při použití chirálních oxidačních činidel, jako je například (+)- nebo (-)-1,1'-bi-2-naftol/isopropoxid titanu (viz. *N. Komatsu a kol., J. Org. Chem., 1993, 58, 76624-7626*), je možno dosáhnout diastereoisomerní selektivity, a dokonce i chirálně čistých sloučenin.

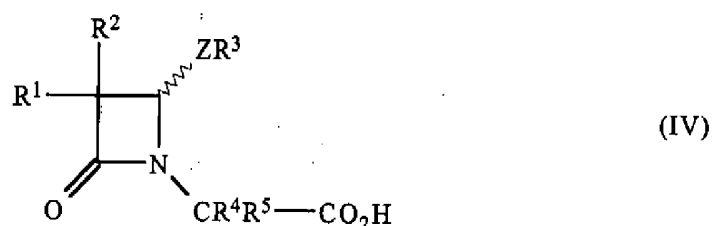
Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterých Z znamená skupinu $S(O)_n$ a n je 0, je možno připravit zpracováním 4-acetoxiazetidinonu, 4-benzyloxyazetidinonu nebo 4-fenylsulfonylazetidinonu thiolovou sloučeninou R^3SH , což se provede v přítomnosti bazické sloučeniny, jako je například ethoxid sodný a ve vhodném rozpouštědle, jako je například ethanol, při teplotě pohybující se v rozsahu od 0 do 5 °C. V případě, že se tato výměnná reakce provede v přítomnosti chirální bazické látky, jako je například chinchonidin nebo cinchonin, získá se enantiomerně obohacená sloučenina obecného vzorce II (viz. *J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1982, 1324-5*).

15.03.98

Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém Z znamená atom kyslíku, je možno připravit zpracováním 4-acetoxiazetidinonu, 4-benzoyloxyazetidinonu nebo 4-fenylsulfonylazetidinonu za použití fenolu/alkoholu R^3OH , přičemž tato reakce se provede v přítomnosti bazické sloučeniny, jako je například t-butoxid draselný, ve vhodném rozpouštědle, jako je například THF, a při teplotě v rozmezí od 0 do 5 °C.

Sloučeniny obecného vzorce III je možno snadno připravit podle upravených syntetických postupů, které jsou běžně známy z dosavadního stavu techniky, přičemž se tento postup přizpůsobí specifickému významu X. Obvykle se jako výchozí sloučenina používá vhodná substituovaná arylová sloučenina, která se potom zpracuje tak, aby byl zaveden boční řetězec $L^1CR^4R^5X$.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých X znamená skupinu $CONR^6(CH_2)_m$, $CONR^6X^2$, $CONR^6O(CH_2)_m$ nebo $CONR^6OX^2$ je možno běžným způsobem připravit zpracováním kyseliny obecného vzorce IV :



ve kterém :

Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora,

s aminovou sloučeninou obecného vzorce V :

16.03.98



nebo hydroxylaminovou sloučeninou obecného vzorce VI :



ve kterém :

X^5 znamená skupinu $(\text{CH}_2)_m$ nebo X^2 , a

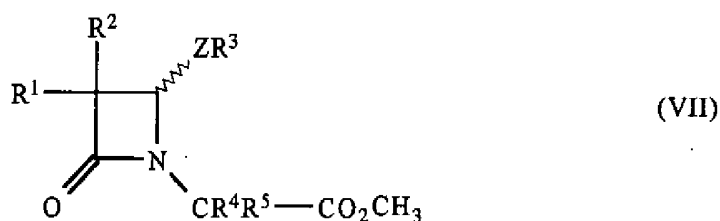
m , R^6 , Y a X^2 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora,

v přítomnosti aktivčního činidla, jako je například ethylester kyseliny chlormravenčí nebo dicyklohexylkarbodiimid (DCC), ve vhodném rozpouštědle, jako je například chloroform nebo dimethylformamid, při teplotě v rozmezí od -10°C do 20°C .

Kyselinu výše uvedeného obecného vzorce IV, ve kterém jeden ze substituentů R^4 nebo R^5 znamená atom vodíku, je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce II s odpovídajícím 2-bromesterem, například s esterem kyseliny alkanové obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, za alkylačních podmínek, které byly popsány výše, přičemž potom následuje hydrolýza takto získaného meziprojektu, kterým je ester, za použití standardních podmínek. Druhou skupinu, jako je například alkylová skupina, je možno zavést alkylací předtím získaného monoalkylesteru.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých X znamená skupinu $\text{COO}(\text{CH}_2)_m$ nebo COOX^2 , je možno připravit běžným způsobem transesterifikační reakcí z jiného esteru, zejména z methylesteru obecného vzorce VII :

15.03.98



ve kterém :

Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora,

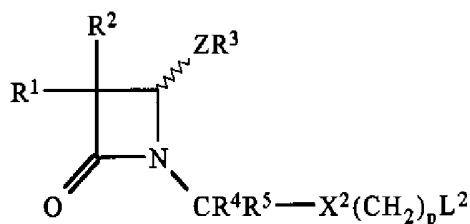
příčemž se použije podmínek běžně známých a používaných z dosavadního stavu techniky v tomto oboru, jako například zahřívání v toluenu v přítomnosti katalytického množství methoxidu sodného a alkoholu.

Sloučeniny obecného vzorce VII, ve kterém jeden ze substituentů R^4 nebo R^5 znamená atom vodíku, je možno připravit zpracováním sloučeniny obecného vzorce II methylesterem kyseliny 2-bromalkanové obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, příčemž se použije stejných alkylačních podmínek jako bylo uvedeno výše.

V alternativním provedení je možno sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém X znamená skupinu $\text{COO}(\text{CH}_2)_m$ nebo COOX^2 , je možno připravit zpracováním sloučeniny obecného vzorce IV s alkoholem obecného vzorce YX^5OH nebo s aktivovaným derivátem této sloučeniny, například s tosylátem.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém spojující skupina X obsahuje etherovou funkci, je možno připravit vhodnou etherovou adiční reakcí, jako je například zpracování sloučeniny obecného vzorce VIII :

15.03.98



(VIII)

ve kterém :

Z , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a X^2 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora,
se sloučeninou obecného vzorce IX :

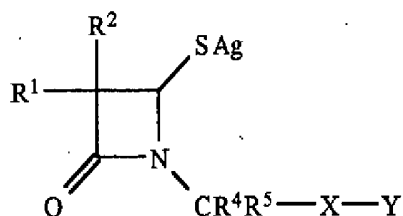


ve kterém :

jeden ze substituentů L^2 nebo L^3 znamená halogen nebo jinou vhodnou odštěpitelnou skupinu, jako je například triflátová skupina (triflurometansulfonová skupina) nebo tosylátová skupina, a druhý z těchto substituentů znamená hydroxylovou skupinu OH nebo vhodnou sůl této skupiny, a

p a q mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, za standardních podmínek tvorby etheru.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých Z znamená skupinu $\text{S}(\text{O})_n$ a n je 0, je možno rovněž připravit postupem, který zahrnuje zpracování sloučeniny obecného vzorce X :



(X)

15.03.98

ve kterém :

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X a Y mají stejný význam jako bylo uvedeno shora,

s alkylačním činidlem obecného vzorce XI :



ve kterém :

R^3 a L^1 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, za vhodných alkylačních podmínek, jako například v rozpouštědle, jako například acetonitrilu, při teplotě okolo 25 °C.

Sloučeniny obecného vzorce X je možno připravit z odpovídajícího 4-acetylthioazetidinonu zpracováním s dusičnanem stříbrným a bazickou látkou ve vhodném rozpouštědle, jako je například methanol.

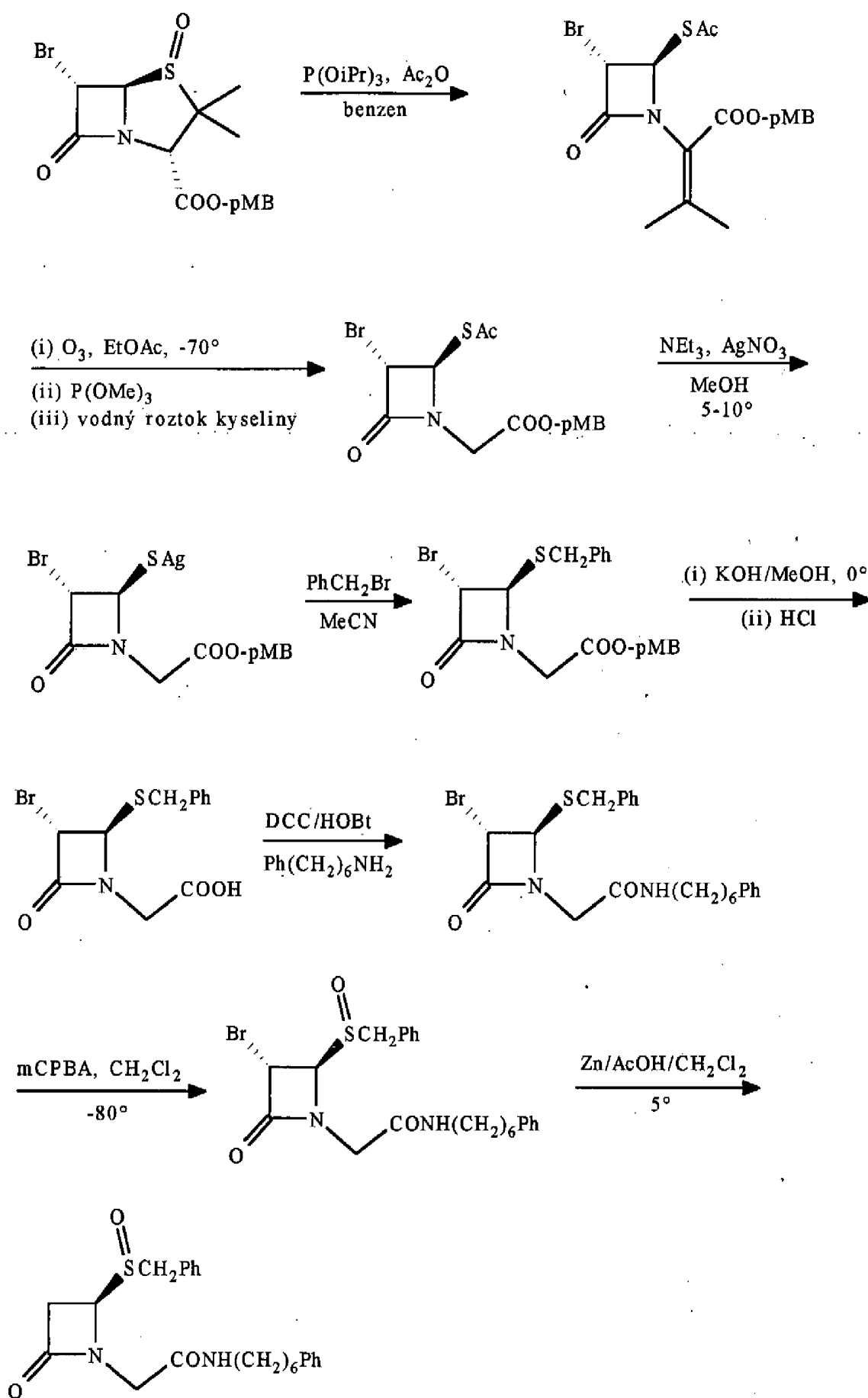
Směsi diastereoisomerních sloučenin obecného vzorce I je možno v případě potřeby rozštěpit, přičemž se použije běžně používaných postupů známých z dosavadního stavu techniky. Tak například sulfoxidy (to znamená sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterých $n = 1$) je možno oddělit chromatografickým zpracováním a/nebo krystalizací. Chirálně čisté sloučeniny je možno připravit chirální chromatografickou metodou, přičemž se vychází z chirálně čistých meziproductů nebo se použije chirálního syntetického postupu za použití chirálních reakčních látek nebo katalýzy. Vhodné chirální meziproducty je možno získat rozštěpením nebo zavedením chiralitity nebo použitím chirálních reakčních látek, zejména chirálních molekul přírodního původu, přičemž se použije metod odborníkům pracujícím v daném oboru

15.03.98

z dosavadního stavu techniky běžně známých. V případě chirální syntézy je běžně používaným chirálním výchozím materiálem derivát penicilinu, který má výhodnou konfiguraci na uhlíku C-4 β -laktamového kruhu. Tento postup je možno ilustrovat v následujícím schematu.

15.03.98

Reakční schéma



16.03.98

Postup přípravy výchozí látky (to znamená 4-methoxybenzyl- 6-brompenicilinát-1-oxidu) je popsán v publikaci *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1994, 179-188. Alkylový substituent (R^4/R^5) je možno zavést v pozdějším stádiu tohoto postupu, přičemž se použije výše uvedených alkylačních podmínek.

Příklady provedení vynálezu

Substituované azetidin-2-ony podle vynálezu a postup jejich přípravy, stejně jako meziprodukty a jejich postupy přípravy budou v dalším blíže popsány s pomocí konkrétních příkladů provedení, které jsou ovšem pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah předmětného vynálezu.

Relativní konfigurace na středu vztahujícím se k poloze C4 azetidionu a na středu alfa vztahujícím se na N azetidionu představují neznámé dva stereoisomery (a a b), popisované níže, ovšem předpokládá se, že se jedná o diastereoismery $R,R/S,S$ (diastereoisomer a) a $R,S/S,R$ (diastereoisomer b). Relativní konfigurace na C4 a sulfoxidových středech jsou neznámé látky, ovšem předpokládá se, že se jedná diastereoismery $R,R/S,S$ (diastereoisomer 1) a $R,S/S,R$ (diastereoisomer 2). Tyto konfigurace byly nejdříve zjištěny počáteční rentgenovou analýzou omezeného počtu sloučenin a potom extrapolovány na zbývající sloučeniny na bázi jejich 1H NMR spekter. Pokud nebude výslovně uvedeno jinak (jako například isomer (-)b2), potom jsou všechny sloučeniny racemické (jako například diastereoisomer b2). Všechny sloučeniny jsou převážně tento popisovaný (diastereo)isomer. Všechny sloučeniny jsou charakterizovány hodnotami NMR (nukleární magnetická rezonance) a většina těchto sloučenin rovněž

15.03.98

hodnotami mikroanalýzy a hmotové spektroskopie. Hodnoty teploty tavení jsou nekorigovány. Isomery a enantiomery jsou označeny jako je výše uvedeno pro zjednodušení popisu syntézy a označení výhodných sloučenin.

P ř í p r a v y

Postup přípravy 4-(5-allyloxykarbonylfuran-2-methylthio)-azetidin-2-onu.

(a) Postup přípravy methylesteru kyseliny 5-(chlormethyl)-2-pyrosilizové.

Podle tohoto provedení byla použita promíchávaná směs obsahující paraformaldehyd (použito 25,22 gramu, což je 0,84 molu), bezvodý chlorid zinečnatý (použito 108,06 gramu) a methylester kyseliny 2-pyrosilizové (použito 100 gramů, což je 0,793 molu), přičemž tato promíchávaná směs byla ochlazená na teplotu 15 °C (na ledové lázni) a touto směsí byl potom probubláván proud plynného chlorovodíku za míchání. Teplota této reakční směsi byla potom ponechána stoupnout na 25 až 30 °C a po 1 hodině byla tato reakční směs nalita na směs ledu a vody. Organická vrstva byla potom oddělena a vodná vrstva byla dále extrahována dichlormethanem. Jednotlivé extrakty byly spojeny a takto získaný spojený podíl byl potom usušen síranem hořečnatým a odpařen za vzniku tmavě hnědého oleje. Destilací za sníženého tlaku byl získán produkt ve formě světle žluté pevné látky.

Výtěžek : 72,5 gramu (52 %).

Teplota tání : 88 °C (106,5 Pa).

^1H NMR δ (DMSO- d_6) :

3,82 (3H, s, CH_3), 4,90 (2H, s, CH_2), 6,75 a 7,29

16.03.98

(každá 1H, d, furan-H).

(b) Postup přípravy methylesteru kyseliny 5-(acetylthio-methyl)-2-pyrosilizové.

Podle tohoto postupu byl methylester kyseliny (5-chlormethyl)-2-pyrosilizové (použito 50 gramů, což je 0,286 molu) rozpuštěn v suchém dimethylformamidu (300 mililitrů) a potom byl přidán thioacetát draselný (použito 32,68 gramu, což je 0,286 molu), což bylo provedeno za míchání. Na začátku probíhala exotermická reakce, která byla kontrolována chlazením (na ledové lázni) a potom byla tato reakční směs ponechána stát při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno a takto získaný zbytek byl zpracován vodou a tento podíl byl potom pečlivě extrahován etherem. Jednotlivé extrakty byly spojeny a tento podíl byl potom usušen (síranem hořečnatým), odpařen a přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (na silikagelu, jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a petroletheru), přičemž tímto způsobem byl připraven požadovaný produkt ve formě oleje.

Výtěžek : 40,9 gramu (67 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,36 (3H, s, CH_3CO), 3,88 (3H, s, CH_3CO), 4,16 (2H, SCH_2), 6,36, 7,09 (každá 1H, d, furan-H).

(c) Postup přípravy 4-(5-(allyloxykarbonyl)furan-2-methylthio)azetidin-2-onu.

Podle tohoto postupu byl použit t-butoxid draselný (v množství 12,77 gramu, což je 0,114 molu), který byl promícháván v allylalkoholu (60 mililitrů) tak dlouho, dokud nebyl získán roztok. Potom byl přidán methylester kyseliny

15.03.99

5-(acetylthiomethyl)pyroslizové (v množství 22,17 gramu, což je 0,104 molu) v allylalkoholu (60 mililitrů), načež byla potom po 2 hodinách tato směs ochlazená (na ledové lázni) a potom byl po kapkách přidán během intervalu 20 minut roztok obsahující 4-acetoxiazetidín-2-on (13,36 gramu, což je 0,104 molu) v suchém tetrahydrofuranu (100 mililitrů). Po dalších 30 minutách byla tato chladicí lázeň odstraněna, načež byla získaná reakční směs promíchávána po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno a získaný zbytek byl zpracován solankou a extrahován ethylacetátem. Takto získané extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku produktu ve formě světle žlutého oleje.

Výtěžek : 22,5 gramu (81 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,87 (1H, m, H_{3a}), 3,43 (1H, m, H_{3b}), 3,89 (2H, m, SCH_2), 4,79 (2H, m, CH_2O), 4,94 (1H, m, H_4), 5,38 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH-}$), 6,01 (1H, m, CHCH_2), 6,33, 7,13 (každá 1H, d, furan-H), 6,74 (1H, NH).

Postup přípravy 4-(2-fluorfenoxy)azetidín-2-onu.

Podle tohoto provedení byl použit roztok obsahující 2-fluorfenol (v množství 4,5 gramu, což je 40 mmolů) a 18-koruna-6 (5 miligramů) v suchém THF (100 mililitrů), přičemž tento roztok byl potom zpracováván *t*-butoxidem draselným (4,5 gramu, což je 40 mmolů) a potom byl přidán roztok obsahující 4-benzoyloxyazetidín-2-on (použito 7,7 gramu, což je 40 mmolů) v suchém THF. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 1 hodiny a potom byla zpracována vodným roztokem kyseliny citronové a ethylacetátu. Organická vrstva byla potom oddělena, promyta solankou, usušena

(síranem sodným) a odpařena. Po trituraci, prováděné s etherem a přebytkovým podílem n-hexanu a filtrací byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě pevné látky.

Výtěžek : 5,8 gramu (80 %).

Teplota tání : 95 - 96 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

3,17 (1H, dd) 3,34 (1H, m), 5,66 (1H, m), 6,59 (1H, bs),
6,93 - 7,18 (4H, m).

Podobným způsobem byly za použití 4-acetoxiazetidinonu (nebo 4-acetoxy-3-methylazetidin-2-onu) a odpovídajícího fenolu připraveny následující sloučeniny :

4-(fenoxy)azetidin-2-on, teplota tání 107 - 108 °C,

4-(2-methylfenoxy)azetidin-2-on, teplota tání 105 - 106 °C,

4-(2-benzyloxyfenoxy)azetidin-2-on, teplota tání 86 - 87 °C,

4-(2-methylthiofenoxy)azetidin-2-on, teplota tání

131 - 132 °C,

4-(4-allyloxykarbonylfenoxy)azetidin-2-on, teplota tání

51 - 52 °C,

4-(4-chlorfenoxy)azetidin-2-on, teplota tání 115 - 116 °C,

4-(4-methoxyfenoxy)azetidin-2-on, teplota tání 96 - 97 °C

4-(4-methylthiofenoxy)azetidin-2-on, teplota tání

118 - 120 °C,

trans-3-methyl-4-(fenoxy)-azetidin-2-on,

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,35 (3H, d, 7,6 Hz), 3,55 (1H, m), 5,63 (1H, d, 4,0Hz),

6,83 - 7,38 (6H, m).

Postup přípravy N-(6-fenylhexyl)bromacetamidu.

Podle tohoto provedení byl použit ochlazený roztok 6-fenylhexylaminu (26,6 gramu (viz. publikace M.A. Morse

15.03.98

a kol., *Cancer Research*, 1991, 1846) a Huningsova báze (19,5 gramu) v suchém dichlormethanu (300 mililitrů), přičemž tento roztok byl zpracováván bromacetylchloridem (použito 23,38 gramu) v dichlormethanu (50 mililitrů) při teplotě 0 až 5 °C. Po zpracování ve vodném prostředí a po chromatografickém zpracování byl získán N-(6-fenylhexyl)-1-bromacetamid ve formě bezbarvé pevné látky.

Výtěžek : 35,4 gramu (83 %).

Teplota tání : 29 - 32 °C.

Postup přípravy N-(6-(4-chlorfenyl)hexyl)bromacetamidu.

Podle tohoto provedení byl 6-(4-chlorfenyl)hexylamin (viz. publikace *Lamattina J.L. EP 138464 A2 850424 (CA 103:142000)*) zpracováván bromacetylbromidem podobným způsobem jako je uvedeno shora, přičemž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bezbarvé pevné látky. Teplota tání : 67 - 68 °C (93 %).

Postup přípravy 4-(benzylthio)azetidin-2-onu.

Podle tohoto provedení byl sodík (v množství 8,1 gramu, což je 0,35 molu) rozpuštěn v ethanolu (250 mililitrů) a potom byl přidán benzylmerkaptan (použito 45,2 gramu, což je 0,37 molu), což bylo prováděno po kapkách během intervalu 20 minut, přičemž teplota byla udržována v rozmezí od 20 °C do 25 °C a touto reakční směsí byl probubláván dusík. po 15 minutách byla takto získaná reakční směs ochlazená na teplotu 5 °C, načež byl přidán roztok 4-acetoxiazetidin-2-onu (použito 45,0 gramů, což je 0,35 molu) v ethanolu (50 mililitrů), přičemž tento přírůstek byl proveden po kapkách během intervalu 15 minut a při udržování

15.03.99

reakční směsi na teplotě 5 °C. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 60 minut a potom byla odpařena do sucha za sníženého tlaku. Potom byla přidána voda (400 mililitrů) a tato reakční směs byla extrahována dichlormethanem (dva podíly po 300 mililitrech), načež byly extrakty usušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny za sníženého tlaku za vzniku oleje. Tento olej byl potom ochlazen na teplotu -20 °C a triturován etherem (400 mililitrů), čímž byla získána bílá pevná látka, která byla oddělena filtrací.

Výtěžek : 50,2 gramu (79 %).

Teplota tání : 50 - 51,0 °C.

Postup přípravy methyl-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetátu.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující 4-(benzylthio)azetidin-2-on (použito 5,0 gramů, což je 25 mmolů), methylester kyseliny bromoctové (4,6 gramu, což je 30 mmolů) a tetrabutylamoniumbromid (použito 0,9 gramu, což je 0,28 mmolu) v suchém THF (150 mililitrů), přičemž k tomuto roztoku byl potom přidán práškový hydroxid draselný (použito 1,7 gramu, což je 30 mmolů). Takto získaná výsledná reakční směs byla promíchávána po dobu dvou hodin při teplotě místnosti, načež byla přidána voda (50 mililitrů). Takto získaný roztok byl potom extrahován ethylacetátem (tři podíly po 150 mililitrech) a získané extrakty byly spojeny, přičemž tento spojený podíl byl potom usušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Takto získaný zbytek byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi petroletheru 60°-80° a ethylacetátu v poměru 4 : 1, a tímto shora uvedeným způsobem byl získán methylester kyseliny

15.03.98

(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)octové ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 5 gramů (70 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,96 (1H, dd, $J = 2,5$, 16Hz H_{3a}),

3,24 - 3,99 (každá 1H, d, $J = 18,00\text{Hz}$, NCH_2),

3,4 (1H, dd, $J = 5$, 12,5Hz H_{3b}), 3,70 (3H, s, OCH_3),

3,77 (2H, s, SCH_2), 4,92 (1H, m, H_4), 7,28 (5H, m, Ph-H).

Postup přípravy (4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)octové kyseliny.

Podle tohoto provedení byl použit roztok methylesteru kyseliny (4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)octové (v množství 2,5 gramu, což je 9,4 mmolu) v methanolu (80 mililitrů), ke kterému byl přidán po kapkách při teplotě 0°C roztok 1 N hydroxidu sodného (použito 9,9 mililitru, což je 9,9 mmolu). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 1 hodiny, načež byla odpařena do sucha. V dalším postupu byla přidána voda (50 mililitrů) a tento roztok byl okyselen na pH 3 zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové a potom byla tato směs extrahována ethylacetátem (3 podíly po 100 mililitrech). Jednotlivé extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (síranem hořečnatým) a potom odpařen a získaný zbytek byl potom přečištěn rekrystalizací (ze směsi hexanu a etheru), přičemž tímto způsobem byl získán požadovaný produkt, (4-benzylthio-2-oxo-azetidin-1-yl)octová kyselina, ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 1,3 gramu (55 %).

Teplota tání : $110 - 111^\circ\text{C}$.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,99 (1H, dd, $J = 6,87$, 17,5Hz, H_{3a}), 3,27, 4,06

(každá 1H, d, $J = 18,40\text{Hz}$, NCH_2),

16.03.98

3,39 (1H, dd, $J = 5, 15, 4\text{Hz}$ H_{3b}), 3,77 (2H, s, SCH_2),
4,91 (1H, m, H_4), 7,27 (5H, m, Ph-H).

Postup přípravy 1-(amino)-6-(3-chlorfenyl)-1-hexinu.

(a) Příprava 6-(3-chlorfenyl)hexin-1-olu.

Při tomto postupu byla použita promíchávaná směs obsahující 3-chlorjodbenzen (v množství 14,3 gramu, což je 60 mmolů), tetrakis(trifenylfosfin)paládium (v množství 2,1 gramu, což je 1,8 mmolu) a 5-hexin-1-ol (5,9 gramu, 60 mmolů) v triethylaminu (120 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 25 °C po dobu 3 hodin, načež byla rozdělena mezi vodu a ether. Etherová vrstva byla potom oddělena a vodná vrstva byla potom extrahována etherem. Etherové extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a potom byl usušen (síranem sodným). Potom byl použitý ether odpařen a zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Odpařením vhodných frakcí byl získán produkt ve formě oleje.
Výtěžek : 11,5 gramu (92 %).

(b) Příprava 1-(ftalimido)-6-(3-chlorfenyl)-1-hexinu.

Podle tohoto provedení byl použit roztok obsahující 6-(3-chlorfenyl)hexin-1-ol (použito 11,5 gramu, což je 55 mmolů), trifenylfosfin (14,5 gramu, 55 mmolů) a ftalimid (8,1 gramu, což je 55 mmolů) v suchém THF (110 mililitrů), přičemž tento roztok byl potom zpracováván roztokem DEAD (9,6 gramu, 55 mmolů) v THF (20 mililitrů) po dobu několika minut. Po 16 hodinách byly odstraněny těkavé podíly za

15.03.98

použití vakua a tento zbytek byl zpracován etherem. Takto získaná vysrážená pevná látka byla odstraněna, filtrát byl odpařen a zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla. Odpařením vhodných frakcí byl získán 1-(ftalimido)-6-(3-chlorfenyl)-1-hexin ve formě pevné látky. Výtěžek : 16,5 gramu (89 %).

(c) Příprava 1-(amino)-6-(3-chlorfenyl)-1-hexinu.

Podle tohoto provedení byla použita reakční směs obsahující 1-(ftalimido)-6-(3-chlorfenyl)-1-hexin (v množství 6,6 gramu) a hydrát hydrazinu (2,24 gramu) v ethanolu (100 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Po ochlazení této reakční směsi a zfiltrování bylo použito rozpouštědlo odpařeno a takto získaný olej byl potom rozpuštěn v diethyletheru a promyt solankou, načež potom byl získaný produkt usušen a odpařen a tímto způsobem byl získán 1-(amino)-6-(3-chlorfenyl)-1-hexin ve formě hnědého oleje. Výtěžek : 3,1 gramu (77 %).

Stejným způsobem byly získány následující dvě aminové sloučeniny :

1-(amino)-6-(2-chlorfenyl)-1-hexin,
a 1-(amino)-6-(1-naftyl)-1-hexin.

Postup přípravy 6-fenyl-3-hexinaminu.

(a) Příprava N-(6-fenyl-3-hexinyl)ftalimidu.

Podle tohoto provedení byla použita směs obsahující ftalimid (použito 8,78 gramu), 6-fenyl-3-hexinol (viz.

publikace J. Dijkink, N. Speckamp, *Tetrahedron*, Vol. 34, 173-179, 1978) (v množství 8,0 gramů) a trifenyfosfin (12,04 gramu) v suchém THF (75 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla pod atmosférou dusíku ochlazena na teplotu 5 °C. Potom byl přidán roztok diethylazodikarboxylátu (8,0 gramů) v suchém THF (20 mililitrů), což bylo provedeno v intervalu 10 minut za udržování teploty 10 °C. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 20 hodin, načež byla odpařena do sucha, tento podíl byl rozpuštěn ve trichlormethanu CHCl_3 (250 mililitrů) a promyt 1 N roztokem hydroxidu sodného, solankou, 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, načež byl potom tento podíl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen na krémovitou pevnou látku (28,1 gramu). Přečištěním tohoto produktu v mžikové chromatografické koloně, ve které jako elučního činidla bylo použito směsi petroletheru a ethylacetátu v poměru 10 : 1 až 2 : 1 a rekrystalizací z ethanolu byl připraven požadovaný N-(6-fenyl-3-hexinyl)ftalimid ve formě bezbarvé pevné látky.

Výtěžek : 8,25 gramu (59 %).

Teplota tání : 95 - 96 °C.

(b) Příprava 6-fenyl-3-hexinaminu.

Při tomto postupu byl použit N-(6-fenyl-3-hexinyl)ftalimid (v množství 3,0 gramy) v ethanolu (150 mililitrů), který byl zpracován monohydrátem hydrazinu (0,96 mililitru) a tato reakční směs byla promíchávána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Takto získaná reakční směs byla potom ochlazena, odpařena do sucha a azeotropicky zpracovávána s vodou. Zbytek byl potom zpracován 1 N roztokem hydroxidu sodného a extrahován

15.03.98

diethyletherem (dvakrát). Organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl extrahován 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (dvakrát). Vodné extrakty byly spojeny a tento podíl byl zalkalizován vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahován diethyletherem (dvakrát). Organické extrakty byly potom spojeny, spojený podíl byl promyt vodou, usušen (síranem hořečnatým) a odpařen, čímž byl připraven 6-fenyl-3-hexinamin ve formě oleje.

Výtěžek : 1,52 gramu (89 %).

Postup přípravy Z-6-fenyl-3-hexenylaminu.

(a) Příprava Z-N-(6-fenyl-3-hexenyl)ftalimidu.

Podle tohoto provedení byl N-(6-fenyl-3-hexenyl)-ftalimid (použito 4,4 gramu) v ethanolu (140 mililitrů) hydrogenován při tlaku 276 kPa a teplotě 20 °C Lindlarovým katalyzátorem (použito 60 miligramů) po dobu 105 minut. Tato reakční směs byla potom zfiltrována a odpařena, čímž byl získán žlutý olej (4,51 gramu). Přечиštěním v mžikové chromatografické koloně, ve které bylo jako elučního činidla použito směsi petroletheru a ethylacetátu v poměru 6 : 1 až 4 : 1 byla získána požadovaná titulní sloučenina, Z-N-(6-fenyl-3-hexenyl)ftalimid, ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek : 4,15 gramu (94 %).

$V_{C=C}$ 1656 cm^{-1} ,

NMR homonukleární potlačení vazby poskytlo

$^3J_{H3-H4}$ (alken) = 10,8 Hz.

(b) Příprava Z-6-fenyl-3-hexenylaminu.

Podle tohoto provedení byl Z-N-(6-fenyl-3-hexenyl)-ftalimid (použito 1,95 gramu) v ethanolu (100 mililitrů)

15.03.98

zpracován monohydrátem hydrazinu (použito 0,64 gramu) a tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 4,5 hodiny a potom byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 22 hodin. Tato reakční směs byla potom odpařena do sucha a zpracována azeotropicky s vodou. Získaný zbytek byl smíchán s 1 N roztokem hydroxidu sodného a extrahován s diethyletherem (dvakrát). Organické extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl promyt solankou, usušen (síranem hořečnatým) a odpařen do sucha. Získaný produkt byl přečištěn Kugelrohrvou destilací při teplotě 200 °C a tlaku 26,6 Pa, přičemž tímto způsobem byl připraven Z-6-fenyl-3-hexenylamin ve formě bezbarvého oleje (tento produkt obsahoval 6-fenylhexylamin, 10 %).
Výtěžek : 0,89 gramu (80 %).

Postup přípravy E-6-fenyl-3-hexenylaminu.

(a) Příprava E-N-(6-fenyl-3-hexenyl)ftalimidu.

Podle tohoto provedení byla použita směs E-6-fenyl-3-hexenolu (viz publikace *J.Dijkink., N.Speckamp, Tetrahedron, Vol. 34, 173-178, 1978*) (použito 6,35 gramu), ftalimid (6,89 gramu) a trifenylfosfin (9,45 gramu) v suchém THF (50 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla potom ochlazena pod atmosférou dusíku. V dalším postupu byl potom přidán diethylester kyseliny azodikarboxylové (v množství 6,27 gramu) v suchém THF, což bylo provedeno v intervalu 10 minut, přičemž teplota byla udržována na 10 °C. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 20 hodin, načež byla odpařena do sucha. Získaný zbytek byl potom promíchán s dichlormethanem CH_2Cl_2 (100 mililitrů) a promyt 1 N roztokem hydroxidu sodného, solankou, 1 N

15.03.98

roztokem kyseliny chlorovodíkové a opět solankou, načež byl tento podíl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen do sucha. Přechištěním mžikovou chromatografickou metodou, při kterém bylo jako elučního činidla použito směsi petroletheru a ethylacetátu v poměru 8 : 1 až 4 : 1, byl získán *trans*-N-(6-fenyl-3-hexenyl)ftalimid ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek : 6,96 gramu (63 %).

Teplota tání : 75 °C,

$\nu_{C=C}$ 1670 cm^{-1} , a

NMR homonukleární potlačení vazby poskytlo

$^3J_{H3-H4}$ (alken) - 15Hz.

(b) Příprava *E*-6-fenyl-3-hexenylaminu.

Podle tohoto postupu byl použit *E*-N-(6-fenyl-3-hexenyl)ftalimid (použito 4,79 gramu) a propylamin (5 gramů) v ethanolu (200 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla promíchávána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin a potom při teplotě 70 °C po dobu 18 hodin. Tato reakční směs byla potom odpařena do sucha a azeotropicky zpracována ethanolem. Získaný zbytek byl potom promíchán 1 N roztokem hydroxidu sodného a extrahován diethyletherem (dvakrát). Organické extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl promyt 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (dvakrát). Vodné extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt diethyletherem a potom byl zalkalizován vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahován diethyletherem (dvakrát). Organické extrakty byly spojeny a tento podíl byl promyt solankou, usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku oleje. Přechištěním Kugelrohrovou destilací při teplotě 180 °C při 66,5 Pa byl připraven požadovaný produkt, *E*-6-fenyl-3-hexenylamin ve formě

16.03.98

bezbarvého oleje.

Výtěžek : 0,98 gramu (36 %).

Postup přípravy 5-fenoxypentylaminu

(a) Příprava 5-chlor-1-fenoxypentanu.

Při tomto postupu byla použita směs fenolu (použito 2,67 gramu, což je 0,028 molu) a 1,5-dichlorpentanu (20 gramů, což je 0,148 molu) a uhličitanu draselného K_2CO_3 (20 gramů, což je 0,144 molu) v methylethylketonu (300 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Po ochlazení byla tato reakční směs zfiltrována a odpařena, přičemž byl získán žlutý olej (výtěžek 37,8 gramu). Tento produkt byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 15 : 1, čímž byl získán produkt ve formě žlutého oleje (18 gramů). Tento produkt byl potom odpařen za použití vysokého vakua a teploty vodní lázně vyšší než 80 °C k odstranění přebytku 1,5-dichlorpentanu (teplota varu 63 - 65 °C), čímž byl získán produkt ve formě žlutého oleje (výtěžek 5,8 gramu). Tento olej byl potom dále přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito hexanu, a tímto shora uvedeným způsobem byl získán požadovaný produkt, 5-chlor-1-fenoxypentan ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 2,50 gramu (44 %).

(b) Příprava N-5-fenoxypentylftalimidu.

Podle tohoto provedení byl 5-chlor-1-fenoxypentan

15.03.98

(v množství 2,50 gramu, což je 12,6 mmolu) rozpuštěn v DMF (75 mililitrů) a potom byl přidán ftalimid draselný (4,65 gramu, což je 25,13 mmolu) a tato reakční směs byla promíchávána při teplotě 100 °C po dobu přes noc po dobu 18 hodin. Potom byl použitý DMF odpařen a pevný podíl byl rozdělen mezi ethylacetát (75 mililitru) a vodu (50 mililitrů). Organická vrstva byla potom promyta vodou (50 mililitrů) a usušena (síranem hořečnatým), načež byl tento podíl odpařen za vzniku žluté pevné látky. Tato žlutá pevná látka byla potom přečištěna rekrytalizací ze směsi etheru a petroletheru, čímž byla získána bílá pevná látka. Tato bílá pevná látka byla znovu rekrytalována z etheru za vzniku požadovaného N-5-fenoxypentylftalimidu, který byl ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 2,50 gramu (64 %).

Teplota tání : 62 - 64 °C.

(c) Příprava 5-fenoxypentylaminu.

Při tomto postupu byly N-(fenoxy)-5-pentylftalimid (v množství 2,50 gramu, což je 8,08 mmolu) v ethanolu (200 mililitrů) a monohydrát hydrazinu (v množství 1,21 gramu, což je 24,17 mmolu) zahřívány při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin po dobu přes noc. Potom byla tato reakční směs zfiltrována a odpařena, načež byl takto získaný produkt znovu odpařen z vody a potom byl po dobu několika minut odpařován z ethanolu. V dalším postupu byl přidán 2 M roztok hydroxidu sodného (500 mililitrů) a tato reakční směs byla extrahována etherem (dvakrát 200 mililitrů). Získaná organická vrstva byla promyta několikrát vodou dokud nebyla hodnota pH tohoto promývacího roztoku neutrální, načež byl získaný produkt usušen (síranem hořečnatým) a odpařen, a tímto způsobem byl připraven 5-fenoxypentylamin ve formě

15.03.99

žlutého oleje.

Výtěžek : 1,13 gramu (78 %).

Postup přípravy 2-(2-fenoxyethyloxy)ethylaminu.

Podle tohoto postupu byl postupným zpracováváním 2,2'-dichlordiethyletheru směsí fenol/ K_2CO_3 /2-butanon a směsí ftalimid draselný/DMF, jak je podrobněji popsáno v předchozí přípravě (viz postupy (a) a (b)) připraven N-(2-(2-fenoxyethyloxy)ethyl)ftalimid ve formě bezbarvé pevné látky. Zpracováním tohoto ftalimidu (2,99 gramu) hydrátem hydrazinu (1,44 gramu) v ethanolu (200 mililitrů), při kterém se použije stejného postupu jako v předchozí přípravě (viz postup (c)), byla získána požadovaná titulní aminová sloučenina ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 0,81 gramu (47 %).

Postup přípravy 2-(3-fenylpropyloxy)ethylaminu.

Podle tohoto provedení byl ethanolamin (použito 1,53 gramu) přidán k hydridu sodnému NaH (1,0 gram) v dimethylsulfoxidu (DMSO) (10 mililitrů) při teplotě místnosti, načež potom následoval přidavek 1-brom-3-fenylpropanu (5 gramů) a tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 0,5 hodiny. Po zpracování takto získané titulní sloučeniny ve vodném prostředí byl připraven požadovaný produkt ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 1,6 gramu (36 %).

Postup přípravy 6-fenylhexyloxytrifluormethansulfonátu.

(a) Příprava 2-(6-fenylhexyloxy)ethanolu.

Podle tohoto postupu byly použity 6-fenylhexylbromid (použito 6,10 gramu) a ethylenglykol (15,5 gramu), které byly přidány do roztoku hydroxidu sodného (1,08 gramu) ve vodě (1,1 mililitru) a tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 100 °C po dobu 30 hodin. Potom byly přidány ether (75 mililitrů) a voda (75 mililitrů), jednotlivé vrstvy byly odděleny a etherová vrstva byla promyta vodou a potom solankou, načež byl tento produkt usušen síranem hořečnatým a odpařen za vzniku oranžového oleje. Tento produkt byl potom přečištěn Kugelrohrovou destilací (při teplotě 225 °C/26,6 Pa), načež následovalo přečištění v chromatografické koloně na silikagelu (jako elučního činidla bylo použito směsi petroletheru 40-60 a ethylacetátu) a tímto způsobem byl získán bezbarvý olej. Výtěžek : 3,04 gramu (54 %).

(b) Příprava 2-(6-fenylhexyloxy)ethyltrifluormethan-sulfonátu.

Podle tohoto postupu byly 2-(6-fenylhexyloxy)ethanol (v množství 2,88 gramu), pyridin (1,23 gramu) a DMAP (20 miligramů) rozpuštěny v suchém dichlormethanu CH_2Cl_2 (15 mililitrů), tato reakční směs byla ochlazená na teplotu -5 °C a potom byl přidáván během intervalu 5 minut anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (v množství 4,37 gramu) v dichlormethanu CH_2Cl_2 (10 mililitrů), přičemž teplota reakční směsi byla udržována na < 0 °C. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny, načež byla promyta vodou a solankou, načež byla usušena síranem hořečnatým a odpařena za vzniku bezbarvého oleje. Výtěžek : 4,54 gramu (99 %).

Stejným způsobem jako je uvedeno shora byly připraveny následující dvě trifluormethansulfonové soli.

2-(6-(4-chlorfenyl)hexyloxy)ethyltrifluormethansulfonát, a

2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyltrifluormethansulfonát.

Postup přípravy 3-fenoxy-1-trifluormethansulphonylpropanu

Podle tohoto postupu byla použita směs obsahující 3-fenoxypropan-1-ol (v množství 2,38 gramu), pyridin (1,19 gramu) a 4-dimethylaminopyridin (DMAP) (použito 0,10 gramu), která byla ochlazená na teplotu -5 °C pod atmosférou dusíku. Potom byl po kapkách a během intervalu 30 minut při teplotě v rozmezí od 0 °C do -5 °C přidán anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (použito 4,4 gramu) rozpuštěný v suchém dichlormethanu (15 mililitrů), načež byla tato reakční směs promíchávána po dobu 2 hodin při teplotě 0 °C. Tato reakční směs byla potom nalita do vody a vzniklá organická fáze byla oddělena, promyta vodou (dvakrát), usušena (síranem hořečnatým) a odpařena za sníženého tlaku za vzniku tmavě hnědého oleje, který byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi petroletheru 40 °C - 60 °C a ethylacetátu v poměru 2 : 1, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě čirého světla hnědo-oranžového oleje. Výtěžek : 3,22 gramu (73 %).

Postup přípravy 2-fenoxy-1-trifluormethansulfonylethanu

Tato sloučenina byla připravena analogickým způsobem z odpovídajícího alkoholu.

Postup přípravy (4-(4-ethoxykarbonyl)benzylthio)azetidin-

15.03.98

2-onu.

(a) Příprava ethylesteru kyseliny 4-(brommethyl)benzoové.

Podle tohoto postupu byla 4-(brommethyl)benzoová kyselina (použito 25,75 gramu, což je 0,1197 molu) suspendována v thionylchloridu (50 mililitrů) a potom byl přidán dimethylformamid (0,25 mililitru). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 25 minut až do získání čirého produktu, načež byl tento produkt odpařen a zpracován azeotropicky s toluenem (dvakrát). Takto získaný výsledný olej byl potom rozpuštěn v dichlormethanu (75 mililitrů) a přidán po kapkách během intervalu 10 minut do roztoku obsahujícího absolutní alkohol (8,6 mililitru, což je 0,1465 molu) a pyridin (10,5 mililitru, což je 0,1298 molu) v suchém dichlormethanu (50 mililitrů), načež byla tato reakční směs ochlazena na teplotu 10 °C. Ledová lázeň byla potom odstraněna a tato reakční směs byla promíchávána po dobu 45 minut, potom byla promyta vodou, 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou, roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom solankou. Tento organický roztok byl potom usušen (síranem hořečnatým) a odpařen, čímž byla získána směs ethylesteru kyseliny 4-(brommethyl)benzoové a ethylesteru kyseliny 4-(chlormethyl)benzoové v poměru 60 : 40 ve formě oleje.

Výtěžek : 25,6 gramu (94 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,40 (3H, m, CH_3), 4,40 (2H, m, CH_2O),
4,50, 4,61 (2H, 2 x s, $\text{CH}_2\text{Cl/Br}$), 7,45 (2H, m, Ar-H),
8,01 (2H, m, Ar-H).

(b) Přípravy ethylesteru kyseliny 4-(acetylthiomethyl)-benzoové.

16.03.98

Při tomto postupu bylo použito směsi ethylesteru kyseliny 4-(brommethyl)benzoové a ethylesteru kyseliny 4-(chlormethyl)benzoové v poměru 60 : 40 (použito 25,0 gramů, což je 0,111 molu) v suchém dimethylformamidu (150 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla ochlazena na teplotu 5 °C a potom byla zpracována thioacetátem draselným (použito 13,3 gramu, což je 0,117 molu), při kterém teplota stoupla na 20 °C. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, načež byla nalita do vody (250 mililitrů) a tento podíl byl potom extrahován diethyletherem (tři podíly po 100 mililitrech). Organické extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl promyt vodou a usušen (síranem hořečnatým), načež byl tento podíl zpracován aktivním uhlím a odpařen, čímž byl získán požadovaný ethylester kyseliny 4-(acetylthiomethyl)benzoové ve formě hnědé pevné látky.

Výtěžek : 26,0 gramů (99 %).

Teplota tání : 36 - 37 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,38 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$, CH_3), 2,36 (3H, s, COCH_3),

4,14 (2H, s, CH_2S), 4,36 (2H, q, CH_2O),

7,35 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$, Ar-H), 7,97 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$, Ar-H).

(c) Příprava 4-(4-(ethoxykarbonyl)benzylthio)azetidin-2-onu.

Podle tohoto postupu bylo použito roztoku sodíku (použito 1,87 gramu, což je 0,0813 molu) v absolutním alkoholu (300 mililitrů), který byl potom zpracován roztokem ethylesteru kyseliny 4-(acetylthiomethyl)benzoové (použito 19,4 gramu, což je 0,0814 molu) v absolutním alkoholu (75 mililitrů), přičemž toto zpracovávání bylo prováděno po dobu

15.03.98

3 minut. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 30 minut, načež byla ochlazena na teplotu -5°C a zpracována roztokem 4-acetoxiazetidin-2-onu (použito 10,0 gramů, což je 0,07745 molu), což bylo prováděno po dobu 5 minut. Chladicí lázeň byla potom odstraněna a tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 2 hodin, načež byla odpařena do sucha a zpracována solankou (200 mililitrů) a extrahována ethylacetátem (200 mililitrů, 100 mililitrů). Organické extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl promyt solankou, usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku červeného oleje. Přečištěním tohoto produktu v mžikové chromatografické koloně na silikagelu, kde bylo použito jako elučního činidla směsi petroletheru $40-60^{\circ}\text{C}$ a ethylacetátu v poměru 3 : 1 až 1 : 2 byl získán požadovaný 4-(4-(ethoxykarbonyl)-benzylthio)azetidin-2-on ve formě oranžově zbarveného oleje. Výtěžek : 18,64 gramu (91 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,38 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$, CH_3), 2,82, 2,89 (1H, 2 x m, H_3), 3,29, 3,35 (1H, 2 x m, H_3), 3,88 (2H, s, CH_2S), 4,37 (2H, q, CH_2O), 4,70 (1H, m, H_4), 5,70 (1H, bs, NH), 7,40 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$, Ar-H), 8,00 (2H, m, Ar-H).

P ř í k l a d y

P ř í k l a d 1

Postup přípravy N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer b).

(a) Postup přípravy methylesteru kyseliny 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)propionové.

Podle tohoto postupu byla použita směs obsahující

15.03.98

4-benzylthioazetidin-2-on (použito 1,93 gramu, což je 0,01 molu), methylester kyseliny DL-2-brompropionové (1,23 mililitru, což je 0,011 molu) a tetra-n-butylamoniumbromid (0,32 gramu, což je 0,001 molu) v suchém tetrahydrofuranu (50 mililitrů), přičemž reakční směs byla zpracovávána čerstvým práškovitým hydroxidem draselným (použito 0,62 gramu, což je 0,011 molu) a promíchávána při teplotě okolí po dobu 1 hodiny. Po zpracování ethylacetátem a vodou byl nerozpustný podíl žluté pevné látky oddělen odfiltrováním a odstraněn, přičemž byl shromážděn filtrát. Vodná vrstva byla potom znovu extrahována ethylacetátem a spojený podíl extraktů byl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen, čímž byl získán hnědý olej. Přечиštěním mžikovou chromatografickou metodou (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a benzínu) byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě směsi diastereoisomerů (bezbarvý olej).

Výtěžek : 0,5 gramu (18 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,55 (2 x 3H, d), 2,93 (2 x 1H, m), 3,29 (2 x 1H, m),
3,74 a 3,75 (každá 3H, s), 3,80 a 3,84 (každá 2H, s),
3,91 a 4,41 (každá 1H, q), 4,70 a 4,96 (každá 1H, m),
7,30 (2 x 5H, m).

(b) Postup přípravy 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-propionové kyseliny.

Podle tohoto provedení bylo použito promíchávaného roztoku obsahující methylester kyseliny 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)propionové (použito 1,39 gramu, což je 0,005 molu) v methanolu (12 mililitrů), který byl zpracován jednomolárním roztokem hydroxidu draselného (použito 5,47 mililitru). Po dvou hodinách byl použitý

15.03.98

methanol odpařen a získaný zbytek byl zředěn vodou a extrahován dvakrát etherem. Vodná vrstva byla potom okyselena za chlazení (na ledové lázni) a takto získaný olej, který se vysrážel, byl potom extrahován do etheru. Jednotlivé extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku požadované titulní sloučeniny ve formě bílé pevné látky (směs diastereoisomerů).

Výtěžek : 0,98 gramu (74%).

Teplota tání : 78 - 82 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,58 (2 x 3H, d), 2,94 (2 x 1H, m), 3,29 (2 x 1H, m),
3,80 a 3,83 (každá 2H, s), 3,80 a 4,39 (každá 1H, q),
4,73 a 4,95 (každá 1H, m), 6,94 (2 x 1H, s),
7,30 (2 x 5H, m).

(c) Postup přípravy N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer b).

Podle tohoto postupu byla použita směs obsahující 6-(4-chlorfenyl)hexylamin (v množství 0,54 gramu, což je 0,00256 molu, viz publikace *J.L.Lamattina, EP 138464 A2 850424 (CA 103:142000)*), hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (použito 0,35 gramu, což je 0,00256 molu), 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)propionovou kyselinu (0,68 gramu, což je 0,00256 molu) a dicyklohexylkarbodiimid (použito 0,53 gramu, což je 0,00256 molu) v dimethylformamidu (10 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla promíchávána po dobu 16 hodin při teplotě okolí. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno a zbytek byl zpracován ethylacetátem. Nerozpustný podíl dicyklohexylmočoviny byl odfiltrován a odveden, přičemž

filtrát byl promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku oleje. Tato diastereomerní směs byla potom oddělena mžikovou chromatografickou metodou (na oxidu křemičitém, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi terciárního butylmethyletheru a benzínu), přičemž frakce obsahující pomaleji se eluující diastereoisomer byly spojeny a odpařeny, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 0,14 gramu (11,8 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,32 (4H, m), 1,51 (3H, d), 1,53 (4H, m), 2,55 (2H, t),
2,87 (1H, dd), 3,24 (3H, m), 3,82 (2H, s) 4,06 (1H, q),
4,69 (1H, dd), 6,51 (1H, m), 7,06 - 7,33 (9H, m).

P ř í k l a d 2

Postup přípravy N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer a).

Odpařením frakcí obsahujících rychleji se eluující diastereoisomer ve výše uvedeném příkladu byl získán další diastereoisomer ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek : 0,54 gramu (46 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,33 (4H, m), 1,53 (3H, d), 1,57 (4H, m), 2,55 (2H, t),
2,83 (1H, dd), 3,26 (3H, m), 3,84 (2H, s), 3,92 (1H, q),
4,77 (1H, dd), 6,58 (1H, m), 7,05 - 7,36 (9H, m).

P ř í k l a d 3

Postup přípravy N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomery b1 a b2).

15.03.98

Podle tohoto příkladu byl použit roztok obsahující N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer b) (v množství 0,96 gramu, což je 0,0021 molu) v dichlormethanu (25 mililitrů), přičemž tento roztok byl ochlazen na teplotu v rozmezí od -65 °C do -70 °C a k tomuto roztoku byl potom přidán po kapkách a během intervalu 15 minut roztok m-chlorperbenzoové kyseliny (použito 0,43 gramu, což je 0,0025 molu) v dichlormethanu (10 mililitrů). Po 45 minutách byla tato reakční směs promyta směsí nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nasyceného roztoku siřičitanu sodného, načež byl tento podíl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku oleje. Krystalizací ze směsi ethylacetátu a etheru byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě směsi diastereoisomerů b1 a b2 v poměru 40 : 60.
Teplota tání : 70 - 73 °C.

P ř í k l a d 4

Postup přípravy N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (isomer (-)b2).

Při tomto postupu byla tato pevná látka přečištěna chromatografickou metodou (vysokoučinná chromatografická metoda HPLC, kolona Chiralcel OJ, ethanol/hexan), přičemž potom následovalo zpracování na silikagelu s elučním činidlem ethanol/hexan) a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky jako jediný enantiomer.

$[\alpha]_D^{20} = -41,6^\circ$ (c = 0,11, ethanol).

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) :

1,33 (4H, m), 1,55 (4H, m), 1,61 (3H, d), 2,56 (2H, t),
2,76 (1H, dd), 3,12 (1H, dd), 3,23 (2H, m),
3,96, 4,09 (každá 1H, d), 4,45 (1H, q), 4,58 (1H, dd),

16.03.98

7,07 - 7,39 (9H, m).

Další 3 složky této reakční směsi (příklady 5 až 7) byly získány stejnou chromatografickou metodou.

P ř í k l a d 5

Postup přípravy N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (isomer (+)b2).

$[\alpha]_D^{20} = +34,5^\circ$ (c = 0,11, ethanol), čistota 99,2 %.

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3)

1,33 (4H, m), 1,55 (4H, m), 1,61 (3H, d), 2,56 (2H, t),
2,76 (1H, dd), 3,12 (1H, dd), 3,23 (2H, m),
3,96, 4,09 (každá 1H, d), 4,45 (1H, q), 4,58 (1H, dd),
7,07 - 7,39 (9H, m).

P ř í k l a d 6

Postup přípravy N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (isomer (+)b1)

$[\alpha]_D^{20} = +80,7^\circ$ (c = 0,03, ethanol), čistota 96,2 %.

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) :

1,32 (4H, m), 1,42 (3H, d), 1,55 (4H, m), 2,55 (2H, t),
2,90 (1H, dd), 3,20 (2H, m), 3,45 (1H, dd),
3,88, 4,06 (každá 1H, d), 4,34 (1H, q), 4,48 (1H, dd),
6,95 (1H, m), 7,08 - 7,41 (9H, m).

P ř í k l a d 7

Postup přípravy N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (isomer (-)b1).

$[\alpha]_D^{20} = -95,5^\circ$ (c = 0,11, ethanol), čistota 99,4 %.

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) :

1,32 (4H, m), 1,42 (3H, d), 1,55 (4H, m), 2,55 (2H, t),
2,90 (1H, dd), 3,20 (2H, m), 3,45 (1H, dd),
3,88, 4,06 (každá 1H, d), 4,34 (1H, q), 4,48 (1H, dd),
6,95 (1H, m), 7,08 - 7,41 (9H, m).

P ř í k l a d 8

Postup přípravy N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzyl-
sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu
(diastereoisomer a1).

Zpracováním N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-
benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer
a) pomocí mCPBA, které bylo provedeno stejným způsobem jako
v příkladu 3, byla získána požadovaná titulní sloučenina ve
formě směsi diastereoisomerů. Rekrystalizací této směsi
z ethylacetátu byl připraven N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-
2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu
(diastereoisomer a1) ve formě bezbarvých krystalků.

Teplota tání : 168 - 170 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,32 (4H, m), 1,49 (2H, m), 1,55 (3H, d), 1,60 (2H, m),
2,56 (2H, t), 2,83 (1H, dd), 3,20 (2H, m), 3,38 (1H, dd),
3,88, 3,97 (každá 1H, d), 4,08 (1H, q), 4,67 (1H, dd),
6,38 (1H, m), 7,08 - 7,40 (9H, m).

P ř í k l a d 9

Postup přípravy N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzyl-
sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu
(diastereoisomer a2).

Zpracováním matečných louhů z výše uvedené
rekrystalizace, při kterém bylo použito petroletheru
(teplota varu 40-60 °C) byla připravena požadovaná titulní

sloučenina ve formě bílé krystalické pevné látky.

Teplota tání : 79 - 81 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,33 (4H, m), 1,52 (4H, m), 1,61 (3H, d), 2,56 (2H, t),
2,77 (1H, dd), 3,15 (1H, dd), 3,24 (2H, m), 4,01 (1H, q),
4,01, 4,12 (každá 1H, d), 4,58 (1H, dd),
7,08 - 7,41 (9H, m).

P ř í k l a d 10

Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer b).

(a) Postup přípravy methyl-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)acetátu.

Podle tohoto postupu bylo použito roztoku obsahujícího 4-(benzylthio)azetidin-2-on (použito 5,0 gramů, což je 25 mmolů), methylester kyseliny bromoctové (4,6 gramu, což je 30 mmolů) a tetrabutylamoniumbromidu (použito 0,9 gramu, což je 0,28 mmolu) v suchém THF (150 mililitrů), ke kterému byl přidán práškovitý hydroxid draselný (1,7 gramu, což je 30 mmolů). Takto získaná výsledná reakční směs byla potom promíchávána po dobu dvou hodin při teplotě místnosti, načež byla přidána voda (50 mililitrů). Tento roztok byl potom extrahován ethylacetátem (třikrát po 150 mililitrových podílech), získané extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Tento zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi petroletheru (60 °C - 80 °C) a ethylacetátu v poměru 4 : 1 a tímto shora uvedeným způsobem byl získán methylester kyseliny (4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)acetát ve formě žlutého oleje.

15.03.98

Výtěžek : 5 gramů (70 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,96 (1H, dd, $J = 2,5$, 16Hz H_{3a}),

3,24, 3,99 (každá 1H, d, $J = 18,00\text{Hz}$, NCH_2),

3,4 (1H, dd, $J = 5$, 12,5Hz H_{3b}), 3,70 (3H, s, OCH_3),

3,77 (2H, s, SCH_2), 4,92 (1H, m, H_4), 7,28 (5H, m, Ph-H).

(b) Postup přípravy methyl-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)propionátu.

Podle tohoto provedení byl použit promíchávaný roztok methylesteru kyseliny (4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)octové (v množství 13,27 gramu, což je 0,05 molu) v suchém tetrahydrofuranu, přičemž tento roztok byl potom ochlazen na teplotu -70°C (lázeň aceton-cardice), načež byl přidán jednomolární roztok bis(trimethylsilyl)amidu lithného (60 mililitrů), přičemž tento přídavek byl prováděn pod atmosférou dusíku v intervalu 15 minut, načež potom následoval přídavek 1,3-dimethyl-2-imidazolonu (33 mililitrů). Po dalších 30 minutách byl potom pomalu po kapkách přidáván jodmethan (5,6 mililitru, což je 0,09 molu). Po další hodině byla reakční teplota ponechána stoupnout na -20°C , načež byla tato reakční směs opět ochlazená na -70°C a potom byla po kapkách přidávána ledová kyselina octová (5,6 mililitru). Tato reakční směs byla potom zpracována vodou a extrahována třikrát etherem. Získané extrakty byly spojeny a tento podíl byl potom usušen (síranem hořečnatým) a odpařen, čímž byl získán olejový materiál, který byl přečištěn mžíkovou chromatografickou metodou (na jemném silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a lehkého benzínu), přičemž tímto shora popsaným způsobem byl získán produkt ve formě směsi diastereoisomerů, která byla kontaminována 9 %

16.03.98

dimethylovaného produktu, a ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 13,7 gramu (89 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,55 (2 x 3H, d), 2,93 (2 x 1H, m), 3,29 (2 x 1H, m),
3,74 a 3,75 (každá 3H, s), 3,80 a 3,84 (každá 2H, s),
3,91 a 4,41 (každá 1H, q), 4,70 a 4,96 (každá 1H, m),
7,30 (2 x 5H, m).

(c) Postup přípravy 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-
propionové kyseliny.

Podle tohoto provedení bylo použito promíchávaného
roztoku obsahujícího methylester kyseliny
2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)propionové (v množství
1,39 gramu, což je 0,005 molu) v methanol (12 mililitrů) v
methanolu (12 mililitrů), který byl zpracováván
jednomolárním roztokem hydroxidu draselného (5,47
mililitru). Po 2 hodinách byl použitý methanol odpařen
a získaný zbytek byl zředěn ve vodě a extrahován dvakrát
etherem. Vodná vrstva byla potom okyselena za současného
chlazení (na ledové lázni), přičemž tímto způsobem se
vysrážel olejový materiál, který byl potom extrahován do
etheru. Jednotlivé extrakty byly potom spojeny a tento
spojený podíl byl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen,
čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě
bílé pevné látky v(směs diastereoisomerů).

Výtěžek : 0,98 gramu (74 %).

Teplota tání : 78 - 82 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,58 (2 x 3H, d), 2,94 (2 x 1H, m), 3,29 (2 x 1H, m),
3,80 a 3,83 (každá 2H, s), 3,80 a 4,39 (každá 1H, q),
4,73 a 4,95 (každá 1H, m), 6,94 (2 x 1H, s),
7,30 (2 x 5H, m).

16.03.98

- (d) Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer b).

Podle tohoto postupu byla použita směs obsahující 6-(4-fluorfenyl)hexylamin (použity 3,0 gramy, což je 0,0154 molu), hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (v množství 2,08 gramu, což je 0,0154 molu), 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-propionovou kyselinu (v množství 4,08 gramu, což je 0,0154 molu) a dicyklohexylkarbodiimid (použito 3,17 gramu, což je 0,0154 molu) v dimethylformamidu (60 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla promíchávána po dobu 16 hodin při teplotě okolí. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno a získaný zbytek byl zpracován ethylacetátem. Nerozpustný podíl dicyklohexylmočoviny byl odfiltrován a odveden, přičemž filtrát byl promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, potom byl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku oleje. Tato diastereomerní směs byla potom rozdělena mžikovou chromatografickou metodou (na jemném oxidu křemičitém, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi terc.butylmethyletheru a benzínu) a frakce obsahující pomaleji se eluující diastereoisomer byly spojeny a odpařeny, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 1,89 gramu (28 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,33 (4H, m), 1,51 (3H, d), 1,53 (4H, m), 2,55 (2H, t),
2,87 (1H, dd), 3,24 (3H, m), 3,82 (2H, s),
4,06 (1H, q), 4,69 (1H, dd), 6,51 (1H, m),
6,91 - 7,33 (9H, m).

16.03.98

P ř í k l a d 11

Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer a).

Při výše uvedeném dělení byl rovněž v chromatografické koloně získán rychleji se eluující diastereoisomer, který byl ve formě oleje.

Výtěžek : 2,8 gramu (41 %).

^1H NMR (CDCl_3) :

1,33 (4H, m), 1,53 (3H, d), 1,57 (4H, m), 2,55 (2H, t),
2,83 (1H, dd), 3,26 (3H, m), 3,84 (2H, s), 3,92 (1H, q),
4,77 (1H, dd), 6,58 (1H, m), 6,91 - 7,36 (9H, m).

P ř í k l a d 12

Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfynyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomery b1 + b2).

Při tomto postupu byl použit roztok obsahující N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer b) (viz příklad 11) (v množství 1,82 gramu, což je 0,0041 molu) v dichlormethanu (30 mililitrů), přičemž tento roztok byl ochlazen na teplotu $-65\text{ }^\circ\text{C}$ až $-70\text{ }^\circ\text{C}$ a k tomuto roztoku byla potom přidána kyselina m-chlorperbenzoová (použito 0,85 gramu, což je 0,0049 molu) v dichlormethanu (30 mililitrů), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách a během intervalu 30 minut. Po 2 hodinách byla tato reakční směs promyta směsí nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nasyceného roztoku siřičitanu sodného a potom byla tato směs usušena (síranem hořečnatým) a odpařena za vzniku oleje. Krystalizací ze směsi ethylacetátu a lehkého benzínu byla připravena směs diastereomerů (b1 : b2 v poměru 1 : 3).

16.03.98

Výtěžek : 1,18 gramu.

P ř í k l a d 13

Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer (-)b2).

Výše uvedená směs diastereoisomerů b1 + b2 byla rozdělena vysokotlakou kapalinovou chromatografickou metodou HPLC (kolona Dynamax s oxidem křemičitým, eluční činidlo ethanol/hexan) na diastereoisomery b1 a b2. Diastereoisomer b2 byl potom rozdělen na své složkové enantiomery chirální HPLC (kolona Chiralcel OD, eluční činidlo ethanol/hexan), čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,06 gramu.

^1H NMR (CDCl_3) :

1,33 (4H, m), 1,55 (4H, m), 1,61 (3H, d), 2,56 (2H, t),
2,75 (1H, dd), 3,11 (1H, dd), 3,23 (2H, m),
3,96, 4,09 (každá 1H, d), 4,45 (1H, q), 4,58 (1H, dd),
6,92 - 7,40 (9H, m).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36,2^\circ$ (c 0,46, ethanol).

P ř í k l a d 14

Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer (+)b2).

Při provádění výše uvedeného postupu byl rovněž získán (+) enantiomer ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,06 gramu.

^1H NMR (CDCl_3) :

1,33 (4H, m), 1,55 (4H, m), 1,61 (3H, d), 2,56 (2H, t),

15.03.98

2,75 (1H, dd), 3,11 (1H, dd), 3,23 (2H, m),
 3,96, 4,09 (každá 1H, d), 4,45 (1H, q), 4,58 (1H, dd),
 6,92 - 7,40 (9H, m).
 $[\alpha]_D^{20} = +32,7^\circ$ (c 0,42, ethanol).

Zpracováním N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzyl-thio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (použito 1,15 gramu) (diastereoisomer a, viz příklad 10) mCPBA (použito 0,54 gramu) postupem popsaným v příkladu 12 byly připraveny chromatografickým zpracováním následující dva diastereoisomery (viz příklady 15 a 16).

P ř í k l a d 15

N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer a1).

Výtěžek : 0,5 gramu bílé pevné látky.

Teplota tání : 165 - 167 °C.

^1H NMR d (CDCl_3) (vybrané charakteristické píky)

4,11 (1H, q, a-H), 4,70 (1H, m, H4).

Analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$:

vypočteno : 65,5 % C 6,8 % H 6,1 % N

nalezeno : 65,2 % C 6,7 % H 5,8 % N.

P ř í k l a d 16

N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer a2).

Výtěžek : 0,28 gramu bílé pevné látky.

Teplota tání : 73 - 75 °C.

^1H NMR d (CDCl_3) (vybrané charakteristické píky)

^1H NMR d (CDCl_3) 4,00 (1H, q, a-H), 4,58 (1H, m, H4).

Analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$:

16.03.98

vypočteno : 65,5 % C 6,8 % H 6,1 % N
nalezeno : 65,3 % C 6,65 % H 5,7 % N.

P ř í k l a d 17

Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzyl-sulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer a).

Zpracováním N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzyl-thio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer a, viz příklad 10) (použito 2,7 gramu) mCPBA (použito 2,43 gramu) při teplotě místnosti byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 2,43 gramu.

Teplota tání : 85 - 87 °C.

¹H NMR d (CDCl₃) (vybrané charakteristické píky) :
3,96 (1H, q, a-H), 4,75 (1H, m, H4).

P ř í k l a d 18

Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzyl-sulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer b).

Zpracováním N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzyl-thio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer b, viz příklad 11) (použito 0,39 gramu) mCPBA (použito 0,22 gramu) při teplotě místnosti byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,29 gramu

Teplota tání : 90 - 92 °C.

¹H NMR d (CDCl₃) (vybrané charakteristické píky) :
4,27 (1H, q, a-H), 4,64 (1H, m, H4).

16.03.98

P ř í k l a d 19

Postup přípravy N-(benzyl)-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer a).

Zpracováním 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-propionové kyseliny (viz příklad 10b) benzylaminem za podmínek popsanych v příkladu 10c byla získána po chromatografickém zpracování požadovaná titulní sloučenina ve formě vyššího rf produktu.

Výtěžek : 1,19 gramu (čirý olej).

^1H NMR d (CDCl_3) (vybrané charakteristické píky).

4,27 (1H, q, a-H), 4,80 (1H, m, H4).

P ř í k l a d 20

Postup přípravy N-(benzyl)-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer b).

Při výše uvedeném chromatografickém postupu, byly oddělené nižší rf frakce spojeny a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bezbarvé pevné látky.

Teplota tání : 70 - 72 °C.

Výtěžek : 1,44 gramu.

^1H NMR d (CDCl_3) (vybrané charakteristické píky) :

4,10 (1H, q, a-H), 4,69 (1H, m, H4).

P ř í k l a d 21

Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(allyloxy-karbonylbenzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer a).

(a) Postup přípravy allylesteru 4-(brommethyl)benzoové.

16.03.98

Podle tohoto postupu byla kyselina 4-(brommethyl)benzoová (použito 103 gramy, což je 0,48 molu) suspendována ve thionylchloridu (200 mililitrů), načež byl přidán dimethylformamid (1 mililitr). Takto získaná reakční směs byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem tak dlouho, dokud nebyl získán čirý produkt, který byl odpařen a zpracován azeotropickou metodou toluenem (dva podíly po 150 mililitrech). Takto získaný výsledný olej byl potom rozpuštěn v dichlormethanu, a potom byl tento roztok po kapkách přidáván do ochlazeného roztoku pyridinu (42 mililitrů) a allylalkoholu (40 mililitrů) v dichlormethanu. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, načež byla promyta vodou, 2 M roztokem kyseliny chlorovodíkové, roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou. Organický roztok byl potom usušen a odpařen, čímž byl získán požadovaná allylester kyseliny 4-(brommethyl)benzoové ve formě čirého oleje.

Výtěžek : 98 gramu (84 %).

^1H NMR d (CDCl_3) :

4,61 (2H, s, CH_2), 4,82 (2H, m, CH_2O),
5,34 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH-}$), 6,05 (1H, m, CHCH_2),
7,45 (2H, d, Ph-H), 8,03 (2H, d, Ph-H).

(b) Postup přípravy allylesteru kyseliny 4-(acetylthio-methyl)benzoové.

Podle tohoto postupu byl allylester kyseliny 4-(brommethyl)benzoové (v množství 98 gramů, což je 0,4 molu) v suchém dimethylformamidu (100 mililitrů) přidáván po kapkách k ochlazené suspenzi thioacetátu draselného (v množství 46 gramů, což je 0,4 molu) v suchém dimethylformamidu (200 mililitrů). Chladicí lázeň byla potom

odstraněna a takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu přes noc. Takto získaná reakční směs byla potom nalita do vody a extrahována ethylacetátem (třikrát). Jednotlivé extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt vodou a solankou. Tento produkt byl potom usušen a odpařen a tímto způsobem byl získán požadovaný allylester kyseliny 4-(acetylthiomethyl)benzoové ve formě oranžového oleje.

Výtěžek : 100 gramů (100 %).

^1H NMR d (CDCl_3) :

2,36 (3H, s, COCH_3), 4,13 (2H, s, CH_2), 4,82 (2H, m, CH_2O),
5,32 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH-}$), 6,05 (1H, m, CHCH_2),
7,35 (2H, d, PH-H), 7,98 (2H, d, Ph-H).

(c) Postup přípravy 4-(4-(allyloxykarbonyl)benzylthio)-azetidin-2-onu.

Podle tohoto postupu byl allylalkohol (použito 27 mililitrů) v suchém tetrahydrofuranu (50 mililitrů) přidáván po kapkách do roztoku terc-butoxidu draselného (4,93 gramu, což je 0,044 molu) v suchém tetrahydrofuranu (100 mililitrů). Po promíchání, které bylo prováděno po dobu 5 minut, byl přidáván po kapkách roztok allylesteru kyseliny 4-(acetylthiomethyl)benzoové (v množství 10,1 gramu, což je 0,04 molu) v suchém tetrahydrofuranu (100 mililitrů). Tato reakční směs byla promíchávána po dobu 15 minut, načež byl přidán roztok 4-acetoxiazetidin-2-onu (použito 5,16 gramu, což je 0,04 molu), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 1 hodiny a potom byla odpařena. Získaný zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a vodu, přičemž vodná fáze byla extrahována ethylacetátem. Jednotlivé extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt solankou, usušen a odpařen. Zbytek

15.03.98

byl zpracován mžikovou chromatografickou metodou (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a benzínu), čímž byl získán požadovaný 4-(4-allyloxykarbonylbenzylthio)azetidin-2-on ve formě oleje.

Výtěžek : 9,1 gramu (82 %).

^1H NMR d (CDCl_3) :

2,84 (1H, dd, H3a), 4,31 (1H, dd, H3b),
3,88 (2H, s, S-CH₂), 4,68 (1H, dd, H4), 4,78 (2H, m, CH₂O),
5,35 (2H, m, CH₂CH-), 6,05 (1H, m, CHCH₂),
6,07 (1H, br. singlet, N-H), 7,40 (2H, d, Ph-H),
8,03 (2H, d, Ph-H).

(d) Postup přípravy methylesteru kyseliny 4-(4-(allyloxykarbonyl)benzylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetátu.

Podle tohoto provedení byl použit promíchávaný roztok obsahující 4-(4-allyloxykarbonyl)benzylthio)azetidin-2-on (použito 2,55 gramu, což je 9,2 mmolu), tetrabutylamoniumbromid (použito 0,33 gramu, což je 1,02 mmolu) a methylester kyseliny bromoctové (použito 1,06 mililitru, což je 11,2 mmolu) v suchém tetrahydrofuranu (40 mililitrů), přičemž k tomuto roztok byl přidáván práškovitý hydroxid draselný (použito 0,63 gramu, což je 11,2 mmolu), přičemž teplota reakční směsi byla udržována pod 30 °C za pomoci chladicí vodné lázně. Po 2 hodinách byla tato reakční směs zředěna vodou a extrahována třikrát ethylacetátem. Jednotlivé extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom usušen (síranem hořečnatým) a odpařen, přičemž zbytek byl zpracován chromatografickou metodou (na jemném oxidu křemičitém, eluční činidlo směs ethylacetátu a benzínu), a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě čirého oleje.

15.03.99

Výtěžek : 2,66 gramu (83 %).

^1H NMR, δ (CDCl_3) :

2,97 (1H, dd, H3a), 3,26 4,07 (každá 1H, CH_2CO , d),
3,42 (1H, dd, H3b), 3,70 (3H, s, CH_3O), 3,81 (2H, s, SCH_2),
4,83 (2H, m, CH_2O), 4,93 (1H, dd, H4), 5,35 (2H, m, CH_2CH),
6,03 (1H, m, CHCH_2), 7,39 (2H, d, Ph-H), 8,02 (2H, d, Ph-H).

(e) Postup přípravy methylesteru kyseliny 4-(4-(allyl-oxykarbonyl)benzylthio)-2-oxoazetidin-2-ylpropionové.

Podle tohoto provedení byl methylester kyseliny 4-(4-allyloxykarbonyl)benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yloctové (v množství 23,8 gramu, což je 68 mmolů) promícháván při teplotě $-65\text{ }^\circ\text{C}$ v suchém tetrahydrofuranu, což bylo prováděno pod atmosférou dusíku, a tento produkt byl potom zpracován bis(trimethylsilyl)amidem lithným (81,6 mililitru jednomolárního roztoku v hexanu), přičemž teplota reakční směsi byla udržována na $-65\text{ }^\circ\text{C}$. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 5 minut, načež byla zpracována 1,3-dimethylimidazolidinonem (44,6 mililitrů), přičemž tato látka byla přidávána po kapkách, aby bylo zajištěno, že se nezvýší reakční teplota. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 30 minut, načež byl přidáván po kapkách methyljodid (7,6 mililitru). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu další 1 hodiny, načež byla ponechána ohřát na $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Po opětovném ochlazení byla tato reakční směs zpracována kyselinou octovou (7 mililitrů), načež byla nalita do vody a extrahována ethylacetátem (šestkrát). Jednotlivé extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom usušen a odpařen za vzniku oranžového oleje. Zpracováním tohoto produktu mžikovou chromatografickou metodou (použito jemného oxidu křemičitého a jako elučního činidla 20 %-ního ethylacetátu v benzínu) byl připraven

požadovaný methylester kyseliny 4-(4-allyloxykarbonyl)-benzylthio)-2-oxoazetidin-2-yl-propionové ve formě žlutého oleje, tvořený směsí diastereoisomerů

Výtěžek : 15,2 gramu (62 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,56 (3H, d), 2,85 - 2,96 (2H, m, diastereomer A a B, H_{3a}),
3,24 - 3,35 (2H, m, diastereomer A a B, H_{3b}), 3,74 (3H, s),
3,76 (3H, s), 3,87 (2H, d),
3,97 (1H, q, diastereomer B, N-CH),
4,43 (1H, q, diastereomer A, N-CH),
4,71 (1H, m, diastereomer B, H_4), 4,82 (2H, m),
4,97 (1H, m, diastereomer A, H_4), 5,27 - 5,46 (2H, m),
5,96 - 6,10 (1H, m), 7,39 (2H, d), 8,02 (2H, d).

(f) Postup přípravy 4-(4-(allyloxykarbonyl)benzylthio)-2-oxoazetidin-2-ylpropionové kyseliny.

Podle tohoto postupu bylo 29,7 mililitru 1 M roztoku hydroxidu draselného přidáno po kapkách během intervalu 20 minut do roztoku methylesteru kyseliny 4-(4-allyloxykarbonyl)benzylthio)-2-oxoazetidin-2-ylpropionové (použito 9,0 gramů, což je 0,0248 molu) v tetrahydrofuranu (100 mililitrů), přičemž teplota reakční směsi byla udržována na 0 až 5 °C. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu dalších 20 minut, načež byla zředěna vodou a extrahována etherem (dvakrát). Jednotlivé extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom vysušen a odpařen, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 8,5 gramu (98 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,50 - 1,6 (3H, m),
2,86 - 2,98 (2H, m, diastereomer A a B, H_{3a}),
3,24 - 3,35 (2H, m, diastereomer A a B, H_{3b}), 3,87 (2H, d),

16.03.98

3,95 (1H, q, diastereomer B, N-CH),
4,45 (1H, q, diastereomer A, N-CH),
4,75 (1H, m, diastereomer B, H₄), 4,82 (2H, m),
4,98 (1H, m, diastereomer A, H₄), 5,27 - 5,46 (2H, m),
5,96 - 6,10 (1H, m), 7,39 (2H, d), 8,02 (2H, d).

(g) Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(allyloxykarbonylbenzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl]-propionamidu (diastereoisomer a).

Podle tohoto postupu byl dičyklohexylkarbodiimid (použito 4,75 gramu, což je 23 mmolů) v suchém dimethylformamidu (50 mililitrů) přidáván po kapkách k ochlazenému roztoku obsahujícímu 4-(4-(allyloxykarbonyl)-benzylthio)-2-oxoazetidin-2-ylpropionovou kyselinu (v množství 8,0 gramů, což je 23 mmolů), hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (v množství 3,11 gramu, což je 23 mmolů) a 6-(4-fluorfenyl)hexylamin (4,5 gramu, což je 23 mmolů) v suchém dimethylformamidu (50 mililitrů). Chlazení bylo odstraněno a získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu přes noc. Použitý dimethylformamid byl odpařen a zbytek byl přečištěn mžíkovou chromatografickou metodou (na jemném silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito terc.butylmethyletheru a potom ethylacetátu), přičemž tímto způsobem byly získány vzorky, které představovaly hlavně diastereoisomer a (výtěžek 4,6 gramu), diastereoisomer b (výtěžek 2,7 gramu) a směsné frakce.

Diastereomer a :

žlutý olej, výtěžek 4,6 gramu (38 %),

¹H NMR δ (CDCl₃) :

1,23 - 1,63 (11H, m), 2,55 (2H, t), 2,81 (1H, dd, H_{3a}),
3,20 - 3,30 (3H, m, CH₂ a H_{3b}), 3,90 (2H, d),
4,04 (1H, q, N-CH), 4,78 - 4,84 (3H, m, CH₂ a H₄),

15.03.98

5,27 - 5,45 (2H, m), 5,95 - 6,09 (1H, m),
6,50 (1H, br. triplet, NH), 6,90 - 6,98 (2H, m),
7,06 - 7,26 (2H, m), 7,40 (2H, d), 8,02 (2H, m).

P ř í k l a d 22

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(allyloxykarbonylbenzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl]-propionamidu (diastereoisomer b).

Při výše uvedeném chromatografickém zpracovávání byl získán diastereoisomer b ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 2,7 gramu (22 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,23 - 1,63 (11H, m), 2,55 (2H, t), 2,85 (1H, dd, H_{3a}),
3,19 - 3,23 (2H, m), 3,28 (1H, dd, H_{3b}), 3,91 (2H, s),
4,09 (1H, q, N-CH), 4,69 (1H, dd, H_4), 4,82 (2H, d),
5,25 - 5,45 (2H, m), 5,95 - 6,09 (1H, m),
6,43 (1H, br. triplet, NH), 6,90 - 6,98 (2H, m),
7,06 - 7,26 (2H, m), 7,40 (2H, d), 8,02 (2H, m).

P ř í k l a d 23

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(4-allyloxykarbonyl)benzylsulfinyl]-2-oxoazetidin-1-yl]-propionamidu (diastereoisomer b2+b1 v poměru 3:2).

Při tomto postupu byl použit roztok (+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-allyloxykarbonylbenzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer b) (použito 2,5 gramu, což je 4,75 mmolu) v dichlormethanu (50 mililitrů), přičemž tento roztok byl promícháván při teplotě -65°C a potom byl zpracován roztokem m-chlorperbenzoové kyseliny (v množství 1,0 gram, což je 5,7 mmolu) v dichlormethanu (30 mililitrů). Tato reakční směs byla

15.03.98

potom promíchávána po dobu 1 hodiny, načež byla nalita do roztoku obsahujícího hydrogenuhličitan sodný a siřičitan sodný, směs byla rozdělena a vodná fáze byla extrahována dichlormethanem. Jednotlivé extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt solankou, usušen a odpařen za vzniku olejového produktu, který byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (na jemném silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito ethylacetátu) a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 1,3 gramu (50 %) produktů ve formě směsi sulfoxidových diastereoisomerů 2 a 1 v poměru 3 : 2.

P ř í k l a d 24

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(4-allyloxykarbonyl)benzylsulfinyl]-2-oxoazetidin-1-yl]-propionamidu (diastereoisomer b2).

Výše uvedené sulfoxidové diastereoisomery byly rozděleny vysokotlakou kapalinovou chromatografickou metodou (HPLC), čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 100 miligramů.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,32 - 1,34 (4H, m), 1,44 - 1,63 (4H, m), 1,61 (3H, d),
2,55 (2H, t), 2,84 (1H, dd, H_{3a}),
3,15 - 3,31 (3H, m, H_{3b} a CH_2), 4,01 a 4,09 (1H, každá, d),
4,50 (1H, q, N-CH), 4,61 (1H, dd, H_4), 4,83 (2H, d),
5,29 - 5,45 (2H, m), 5,95 - 6,09 (1H, m),
6,90 - 6,98 (2H, m), 7,06 - 7,26 (2H, m), 7,37 (2H, d),
8,08 (2H, m).

15.03.98

P ř í k l a d 25

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(4-allyloxykarbonyl)benzylsulfinyl]-2-oxoazetidin-1-yl]-propionamidu (diastereoisomer b1).

Výše uvedeným chromatografickým postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 50 miligramů.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,32 - 1,34 (4H, m), 1,44 - 1,63 (4H, m), 1,45 (3H, d),
2,54 (2H, t), 2,90 (1H, dd, H_{3a}), 3,18 - 3,22 (2H, m, CH_2),
3,43 (1H, dd, H_{3b}), 3,94 a 4,02 (1H, každá, d),
4,34 (1H, q, N-CH), 4,53 (1H, dd, H_4), 4,83 (2H, d),
5,29 - 5,45 (2H, m), 5,95 - 6,09 (1H, m),
6,80 (1H, br. triplet, NH), 6,90 - 6,98 (2H, m),
7,06 - 7,26 (2H, m), 7,37 (2H, d), 8,08 (2H, m).

P ř í k l a d 26

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(4-allyloxykarbonyl)benzylsulfinyl]-2-oxoazetidin-1-yl]-propionamidu (diastereoisomer a1).

Zpracováním N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(allyloxykarbonyl)benzylsulfinyl]-2-oxoazetidin-1-yl]-propionamidu (diastereoisomer a, viz příklad 21) mCPBA , při kterém bylo použito stejné metody jako v příkladu 23, byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílých krystalků získaných po chromatografickém zpracování a rekrystalizaci produktu z ethylacetátu.

Výtěžek : 27 %.

Teplota tání : 175 - 177 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,32 - 1,34 (4H, m), 1,38 - 1,65 (4H, m), 1,54 (3H, d),

2,55 (2H, t), 2,82 (1H, dd, H_{3a}), 3,20 (2H, dt, CH₂),
3,35 (1H, dd, H_{3b}), 3,94 (2H, d), 4,17 (1H, q, N-CH),
4,78 (1H, dd, H₄), 4,83 (2H, d), 5,29 - 5,45 (2H, m),
5,95 - 6,09 (1H, m), 6,35 (1H, br. triplet, NH),
6,90 - 6,98 (2H, m), 7,06 - 7,26 (2H, m), 7,37 (2H, d),
8,08 (2H, m).

P ř í k l a d 27

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(4-allyloxykarbonyl)benzylsulfinyl]-2-oxoazetidin-1-yl]-propionamidu (diastereoisomer a2).

Při výše uvedené reakci (viz příklad 26) byla požadovaná titulní sloučenina získána ve formě šedavě zbarvených krystalků, přičemž tento produkt byl získán po chromatografickém zpracování a rekrystalizaci z diethyletheru.

Výtěžek : 22 %.

Teplota tání : 75 - 76 °C.

¹H NMR δ (CDCl₃) :

1,32 - 1,34 (4H, m), 1,38 - 1,65 (4H, m), 1,62 (3H, d),
2,56 (2H, t), 2,82 (1H, dd, H_{3a}),
3,17 - 3,30 (3H, m, CH₂ a H_{3b}),
4,00 - 4,15 (3H, m, CH₂ a N-CH), 4,63 (1H, dd, H₄),
4,83 (2H, d), 5,29 - 5,45 (2H, m), 5,95 - 6,09 (1H, m),
6,90 - 6,98 (2H, m), 7,06 - 7,26 (3H, m), 7,37 (2H, d),
8,08 (2H, m).

P ř í k l a d 28

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(4-karboxy)benzylsulfinyl]-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomery b2+b1 v poměru 3:2).

15.03.98

Při provádění tohoto postupu byl zpracováván (+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(4-allyloxykarbonyl)-benzylsulfynyl]-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid, který byl ve formě směsi diastereoisomerů získaných postupem podle příkladu 23 (b2 + b1 v poměru 3 : 2) (v množství 0,32 gramu) trifenylfosfinem (použito 0,165 gramu), pyrrolidinem (použito 0,045 gramu) a tetrakis-trifenylfosfinpaládiem (0) (použito 0,02 gramu) v dichlormethanu (40 mililitrů), což bylo prováděno pod atmosférou dusíku po dobu 16 hodin, načež následovalo zpracovávání ve vodném prostředí, a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,155 gramu (51 %) jako směs diastereoisomeru b2 a b1 v poměru 3 : 2.

Teplota tání : 122 - 150 °C,

^1H NMR δ (CDCl_3) :

4,7 (m, H4 diastereoisomeru b2),

4,6 (m, H4 diastereoisomeru b1).

P ř í k l a d 29

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-3-(3-furyl)propionamidu (diastereoisomery a a b).

(a) Postup přípravy 4-(benzylthio)azetidin-2-onu.

Podle tohoto provedení byl sodík (použito 8,1 gramu, což je 0,35 molu) rozpuštěn v ethanolu (250 mililitrů), načež byl pomalu po kapkách přidáván v intervalu 20 minut benzylmerkaptan (použito 45,2 gramu, což je 0,37 molu) za současného udržování teploty v rozmezí od 10 °C do 25 °C a probublávání reakční směsi dusíkem. Po 15 minutách byla získaná reakční směs ochlazená na teplotu 5 °C a potom byl

15.03.98

přidán roztok 4-acetoxiazetidin-2-onu (použito 45,0 gramu, což je 0,35 molu) v ethanolu (50 mililitrů), přičemž tento přídatek byl proveden po kapkách během intervalu 15 minut za současného udržování reakční směsi na teplotě 5 °C. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 60 minut a potom byla odpařena do sucha za sníženého tlaku. V dalším postupu byla přidána voda (400 mililitrů) a tato reakční směs byla potom extrahována dichlormethanem (dva podíly po 300 mililitrech), přičemž získané extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za sníženého tlaku za vzniku oleje. Tento olej byl potom ochlazen na teplotu -20 °C a triturován etherem (400 mililitrů) za vzniku bílé pevné látky, která byla oddělena filtrací.

Výtěžek : 50,2 gramu (79 %).

Teplota tání : 50 - 51,0 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,86 (1H, m, H_{3a}), 3,30 (1H, m, H_{3b}), 3,85 (2H, s, SCH_2), 4,68 (1H, m, H_4), 7,31 (5H, m, Ph- H).

(b) Postup přípravy methyl-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)acetátu.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující 4-(benzylthio)azetidin-2-on (použito 5,0 gramů, což je 25 mmolů), methylester kyseliny bromoctové (použito 4,6 gramu, což je 30 mmolů) a tetrabutylamoniumbromid (použito 0,9 gramu, což je 0,28 mmolu) v suchém tetrahydrofuranu (150 mililitrů), přičemž k tomuto roztoku byl potom přidán práškový hydroxid sodný (v množství 1,7 gramu, což je 30 mmolů). Takto získaná výsledná reakční směs byla potom promíchávána po dobu dvou hodin při teplotě místnosti, načež byla přidána voda (50 mililitrů). Takto připravený roztok

byl potom extrahován ethylacetátem (tři podíly po 150 mililitrech), jednotlivé extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom usušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Takto získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi petroletheru (60 °C až 80 °C) a ethylacetátu v poměru 4 : 1, a tímto shora uvedeným způsobem byl připraven požadovaný methylester kyseliny (4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)octové ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 5 gramů (70 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,96 (1H, dd, $J = 2,5, 16\text{Hz}$ H_{3a}),
3,24, 3,99 (každá 1H, d, $J = 18,00\text{Hz}$, NCH_2),
3,4 (1H, dd, $J = 5, 12,5\text{Hz}$, H_{3b}), 3,70 (3H, s, OCH_3),
3,77 (2H, s, SCH_2), 4,92 (1H, m, H_4), 7,28 (5H, m, Ph-H).

(c) Postup přípravy 3-brommethyلفuranu.

Při tomto postupu byl použit roztok obsahující trifenylfosfin (použito 8,45 gramu, což je 0,0322 molu) a 3-(hydroxymethyl)furan (2,93 gramu, což je 0,02987 molu) v suchém dichlormethanu (30 mililitrů), přičemž tento roztok byl zpracováván při teplotě 0 °C N-bromsukcinimidem (v množství 5,74 gramu, což je 0,03225 molu) přidávaným ve formě pevných podílů v intervalu 10 minut. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut a potom byla ponechána ohřát v intervalu 1,5 hodiny na teplotu 15 °C. Tato reakční směs byla potom přečištěna mžikovou chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito petroletheru (40-60 °C) a tímto způsobem byl získán požadovaný 3-brommethyلفuran ve formě světle žlutého oleje.

15.03.98

Výtěžek : 3,25 gramu (68 %).

(d) Postup přípravy methylesteru kyseliny (4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-3-(3-furyl)propionové.

Podle tohoto postupu byl použit roztok methylesteru kyseliny (4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)octové (v množství 3,0 gramy, což je 0,01131 molu) v suchém tetrahydrofuranu (60 mililitrů) o teplotě -78°C , který byl pod atmosférou dusíku zpracováván 1 M roztokem bis(trimethylsilyl)amidu lithného v THF (13,8 mililitru, což je 0,0186 molu), přičemž toto zpracovávání bylo prováděno po dobu 10 minut za současného udržování teploty pod -74°C . Potom byl přidán 1,3-dimethylimidazolidin-2-on (použito 7,5 mililitru, což je 0,0687 molu) a teplota byla udržována pod -74°C . Takto získaná výsledná suspenze byla potom promíchávána při teplotě -78°C po dobu 30 minut a potom byla zpracovávána roztokem 3-brommethylylfuranu (použity 3,0 gramy, což je 0,0186 molu) v suchém tetrahydrofuranu (10 mililitrů), což probíhalo po dobu 10 minut za současného udržování teploty reakční směsi pod -73°C . Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě -78°C po dobu 1 hodiny a potom byla ponechána ohřát na teplotu -20°C během intervalu 30 minut. Tato reakční směs byla potom ochlazená na teplotu -75°C , načež byla zpracována ledovou kyselinou octovou (1,5 mililitru), rozdělena mezi solanku (150 mililitrů) a ethylacetát (150 mililitrů). Organická vrstva byla potom promyta vodou, načež byla usušena (síranem hořečnatým) a odpařena, čímž vznikl zbarvený olej (výtěžek 7,81 gramu). Přečištěním tohoto produktu v mžikové chromatografické koloně naplněné silikagelem, ve které jako elučního činidla bylo použito směsi petroletheru ($40-60^{\circ}\text{C}$) a ethylacetátu v poměru 2 : 1 byl získán požadovaný methylester kyseliny

15.03.98

(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-3-(3-furyl)propionové ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 2,35 gramu (60 %), diastereoismery A : B v poměru 85 : 15.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,83, 2,90 (dd, $J = 2,4, 15,5\text{Hz}$, 1 z $\text{H}_{3\text{A}}$),

3,17 (m, CH_2 -furyl, $\text{H}_{3\text{B},3\text{A}}$), 3,54, 3,80 (2H, 2 x s, $\text{SCH}_{2\text{A+B}}$),

3,77 (3H, s, CO_2CH_3), 3,95, 4,26 (1H, 2 x m, $\text{CH}_{\text{A+B}}$),

4,60, 4,64 (1H, 2 x m, $\text{H}_{4\text{A+B}}$), 6,30 (1H, m, furyl-H),

7,30 (6H, m, Ph-H, furyl-H).

(e) Postup přípravy kyseliny 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-3-(3-furyl)propionové.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující methylester kyseliny 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-3-(3-furyl)propionové (použito 2,93 gramu, což je 0,00848 molu) v methanolu (50 mililitrů) o teplotě 10°C , přičemž tento roztok byl zpracováván 1 N roztokem hydroxidu sodného (použito 8,5 mililitru, což je 0,0085 molu) po dobu 30 minut. Potom byla chladicí lázeň odstraněna a tato reakční směs byla promíchávána po dobu 1 hodiny. V dalším postupu byl přidán 1 N roztok hydroxidu sodného (1,0 mililitr) a tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 30 minut, načež byla zředěna vodou (50 mililitrů) a odpařena za účelem odstranění methanolu. Takto získaný zbytek byl potom smíchán s vodou (50 mililitrů) a extrahován diethyletherem (50 mililitrů). Vodná fáze byla potom okyselena zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové a tento podíl byl extrahován diethyletherem (dva podíly po 75 mililitrech). Jednotlivé organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt solankou, usušen (síranem hořečnatým) a odpařen, čímž byla získána požadovaná kyselina

16.03.98

2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-3-(3-furyl)propionová ve formě krémově zbarvené pevné látky.

Výtěžek : 2,73 gramu (97 %) diastereoisomeru A : B v poměru 50 : 50.

Teplota tání : 77 - 80 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,86, 2,92 (dd, $J = 2,3, 15,4\text{Hz}$, H_3), 3,10 (m, CH_2 -furyl, H_3), 3,54, 3,79 (2H, m+s, $\text{SCH}_{2\text{A+B}}$), 3,89 (m, CH_B), 4,19 (m, CH_A), 4,23 (1H, bs, CO_2H), 4,57, 4,64 (1H, 2 x m, $\text{CH}_{4\text{A+B}}$), 6,30, 6,37 (1H, 2 x bs, furyl- $\text{H}_{\text{A+B}}$), 7,30 (6H, m, Ph- H , furyl- H).

(f) Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-3-(3-furyl)propionamidu (diastereoisomery a a b).

Podle tohoto provedení byl 6-(4-fluorfenyl)hexylamin (v množství 1,59 gramu, což je 0,00814 molu) v suchém DMF (75 mililitrů) přidán do směsi obsahující kyselinu 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-3-(3-furyl)propionovou kyselinu (použito 2,7 gramu, což je 0,00814 molu), 1-hydroxybenzotriazol (použito 1,1 gramu, což je 0,00814 molu), 1-cyklohexyl-3-(2-morfolinethyl)karbodiimid, metho-p-toluensulfonát (použito 3,5 gramu, což je 0,00826 molu) a takto získaný výsledný roztok byl potom promícháván při teplotě místnosti po dobu 19 hodin. Takto získaná suspenze byla potom rozdělena mezi vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného NaHCO_3 (175 mililitrů) a diethylether (75 mililitrů). Jednotlivé vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla potom promyta diethyletherem (75 mililitrů). Organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt solankou (dvakrát), usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku oranžového oleje (výtěžek

15.03.98

3,76 gramu). Takto získaný produkt byl potom přečištěn v mžikové chromatografické koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi petroletheru (40-60 °C) a ethylacetátu v poměru 2 : 1, a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bezbarvého oleje.

Diastereoisomer a :

Výtěžek : 1,17 gramu (28 %) (obsahoval 20 % diastereoisomeru b).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,6 (8H, m, 4 x CH_2), 2,55 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$, CH_2Ph), 2,75, 2,80 (dd, H_3), 3,15 (m, CH_2 -furyl, H_3), 3,75 (3H, m, CH , CH_2), 4,30 (1H, m, H_4), 6,23 (1H, bs, furyl-H), 6,85 (1H, m, NH), 6,9 - 7,4 (11H, m, pF-Ph-H, Ph-H, furyl-H).

Diastereomer b:

Výtěžek : 1,36 gramu (33 %) (obsahoval 20 % diastereoisomeru a)

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,6 (8H, m, 4 x CH_2), 2,55 (2H, t, $J = 7,9\text{Hz}$, CH_2Ph), 2,81, 2,87 (dd, H_3), 3,15 (m, CH_2 -furyl, H_3), 3,70 (2H, s, SCH_2), 4,12 (1H, m, CH), 4,57 (1H, m, H_4), 6,25 (1H, bs, furyl-H), 6,4 (1H, m, NH), 6,9 - 7,4 (11H, m, pF-Ph-H, Ph-H, furyl-H).

P ř í k l a d 30

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-(3-furyl)-propionamidu.

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-3-(3-furyl)propionamid (80 %

15.03.98

diastereoisomeru b) (použito 0,30 gramu, což je 0,00256 molu) v dichlormethanu (25 mililitrů), který byl ochlazen na teplotu $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, přičemž tento roztok byl potom zpracováván roztokem 3-chlorperoxybenzoové kyseliny (použito 0,80 gramu, což je 0,00255 molu) v dichlormethanu (25 mililitrů) po dobu 1 hodiny za současného udržování teploty reakční směsi na $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom byla chladicí lázeň odstraněna a takto získaná reakční směs byla promíchávána po dobu 1 hodiny za vzniku bezbarvého roztoku. Tato reakční směs byla potom zředěna dichlormethanem (50 mililitrů) a potom byla promyta 40 %-ním vodným roztokem siřičitanu sodného, roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, potom byl tento produkt usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku bezbarvého oleje, který obsahoval směs diastereoisomerů b1 + b2. Takto připravený produkt byl potom přečištěn opakovaným zpracováváním v mžikové chromatografické koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi petroletheru ($40-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) a ethylacetátu v poměru 3 : 1, načež potom následovala rekrytalizace ze směsi ethylacetátu a petroletheru ($40-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) a tímto způsobem byl připraven požadovaný (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-(3-furyl)propionamid (diastereoisomer b2) ve formě bezbarvé pevné látky.

Výtěžek : 0,38 gramu (28 %).

Teplota tání : $90 - 91\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,6 (8H, m, 4 x CH_2), 2,57 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$, CH_2Ph),
 2,67, 2,73 (1H, dd, $J = 2,5, 15,4\text{Hz}$, H_3),
 2,94, 3,01 (1H, dd $J = 5,5, 15,4\text{Hz}$, H_3),
 3,22 (4H, m, CH_2 -furyl, CH_2NH),
 3,92, 4,05 (každá 1H, 2 x d, $J = 13,1\text{Hz}$, SOCH_2),
 4,41 (1H, m, H_4), 4,58 (1H, dd, $J = 6,10\text{Hz}$, CH),
 6,29 (1H, d, $J = 0,77\text{Hz}$, furyl-H),

15.03.98

6,9 - 7,4 (12H, m, pF-Ph-H, Ph-H, furyl-H, Ph-H, NH).

P ř í k l a d 31

Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfynyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-(3-furyl)propionamidu (diastereoisomer a2).

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-3-(3-furyl)propionamid (80 % diastereoisomeru a) (použito 1,13 gramu, což je 0,00222 molu) v dichlormethanu (25 mililitrů), přičemž tento roztok byl ochlazen na teplotu -70 °C a zpracován roztokem 3-chlorperoxybenzoové kyseliny (použito 0,70 gramu, což je 0,00223 molu) v dichlormethanu (25 mililitrů), přičemž toto zpracovávání probíhalo po dobu 1 hodiny za současného udržování teploty na -70 °C. Tato reakční směs byla potom zředěna dichlormethanem (50 mililitrů), promyta 10 %-ním vodným roztokem siřičitanu sodného, roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou, načež byl tento produkt usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku bezbarvého oleje, který obsahoval směs diastereoisomerů. Přečištěním v mžikové chromatografické koloně naplněné silikagelem, kde jako elučního činidla bylo použito směsi petroletheru (40-60 °C) a ethylacetátu v poměru 1 : 1 až 4 : 1, byla připravena požadovaná titulní sloučenina N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfynyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-(3-furyl)propionamid (diastereoisomer a2) ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek : 0,31 gramu (26 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,6 (8H, m, 4 x CH_2), 2,57 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$, CH_2Ph),
2,76, 2,79 (1H, dd, $J = 2, 15,2\text{Hz}$, H_3),
3,00, 3,04 (1H, dd, $J = 5,2, 15,2\text{Hz}$, H_3),

3,30 (4H, m, CH₂-furyl, CH₂NH), 3,93,
4,08 (4H, 2 x m, CH, H₄, SOCH₂), 6,29 (1H, s, furyl-H),
6,9 - 7,4 (11H, m, pF-Ph-H, furyl-H, Ph-H),
7,88 (1H, m, NH₂).

P ř í k l a d 32

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenylpropionamidu (95 % diastereoisomer a).

(a) Postup přípravy methylesteru kyseliny 2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl)-3-fenylpropionové.

Podle tohoto provedení byl použit roztok methylesteru kyseliny (4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)octové (použito 2,03 gramu, což je 0,00765 molu) v suchém tetrahydrofuranu (40 mililitrů) o teplotě -75 °C, přičemž tento roztok byl zpracováván pod atmosférou dusíku 1 M roztokem bis(trimethylsilyl)amidu lithného v hexanech (9,2 mililitru, což je 0,0092 molu), přičemž toto zpracovávání bylo prováděno po dobu 5 minut za současného udržování teploty reakční směsi na -68 °C. V dalším postupu byl přidán 1,3-dimethylimidazolidin-2-on (5,0 mililitrů, což je 0,0457 molu) při současném udržování teploty pod -70 °C. Takto získaná výsledná suspenze byla potom promíchávána při teplotě -75 °C po dobu 30 minut, načež byla zpracovávána roztokem benzylbromidu (použito 2,3 gramu, což je 0,0138 molu) po dobu 5 minut za současného udržování teploty pod 70 °C. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 1,5 hodiny, přičemž během tohoto časového intervalu teplota reakční směsi dosáhla -20 °C. V dalším postupu byla tato reakční směs opět ochlazená na teplotu -75 °C, načež byla zpracována ledovou kyselinou octovou (1,0 mililitr)

15.03.99

a rozdělena mezi solanku (100 mililitrů) a ethylacetát (100 mililitrů). Organická vrstva byla potom promyta vodou, usušena (síranem hořečnatým) a odpařena za vzniku zabarveného oleje. Tento produkt byl potom přečištěn v mžikové chromatografické koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi petroletheru (40-60 °C) a ethylacetátu v poměru 2 : 1, čímž byl získán požadovaný methylester kyseliny 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-3-fenylpropionové ve formě žluté pevné látky.

Výtěžek : 1,78 gramů (65 %) (diastereomer a : b v poměru 9 : 1).

Teplota tání : 66 - 67 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,83 (1H, m, H_3), 3,12 (1H, m, H_3), 3,35 (2H, m, CH_2Ph), 3,76 (5H, m, OCH_3 , SCH_2), 4,06 (m, CH_B), 4,75 (m, H_4 , CH_A), 7,23 (10H, m, 2 x Ph-H).

(b) Postup přípravy 2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl)-3-fenylpropionové kyseliny.

Podle tohoto provedení byl použit roztok obsahující methylester kyseliny 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-3-fenylpropionové (v množství 1,75 gramu, což je 0,00492 molu) v methanolu (75 mililitrů) o teplotě 10 °C, který byl zpracováván 1 N roztokem hydroxidu sodného (4,92 mililitru, což je 0,00492 molu) po dobu 40 minut. Chladicí lázeň byla potom odstraněna a tato reakční směs byla promíchávána po dobu 2 hodin. V dalším postupu byl přidán 1 N roztok hydroxidu sodného (0,2 mililitru) a tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 60 minut, načež byla zředěna vodou (50 mililitrů) a odpařena za účelem odstranění methanolu. Získaný zbytek byl potom smísen s vodou (75

15.03.99

mililitrů) a extrahován ethylacetátem (50 mililitrů). Vodná fáze byla okyselena 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a tento podíl byl extrahován ethylacetátem (dva podíly po 75 mililitrech). Organické extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt solankou, usušen (síranem hořečnatým) a odpařen, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná 2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl)-3-fenylpropionová kyselina ve formě krémově zbarvené pevné látky.

Výtěžek : 1,37 gramu (82 %) diastereomeru a : b v poměru 40 : 60.

Teplota tání : 125 - 131 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,8 (1H, m, H_3), 3,15, 3,35 (3H, 2 x m, CH_2 -furyl, H_3),
3,53 (m, SCH_2B), 3,73 (s, SCH_2A),
4,0, 4,15 (1H, 2 x m, $\text{CH}_{\text{A+B}}$),
4,07, 4,59 (1H, 2 x m, H_4), 5,47 (1H, bs, CO_2H),
7,08 - 7,37 (10H, m, 2 x Ph-H).

(c) Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenyl)propionamidu.

Podle tohoto provedení byl 6-(4-fluorfenyl)hexylamin (použito 0,76 gramu, což je 0,00389 molu) v suchém DMF (40 mililitrů) přidán ke směsi obsahující 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-3-fenylpropionovou kyselinu (použito 1,33 gramu, což je 0,00389 molu), 1-hydroxybenzotriazol (použito 0,52 gramu, což je 0,00385 molu) a N,N'-dicyklohexyl-karbodiimid (použito 0,8 gramu, což je 0,00388 molu), přičemž takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Takto připravená suspenze byla potom zředěna ethylacetátem (100 mililitrů) a zfiltrována za účelem odstranění močoviny. Filtrát byl

15.03.99

potom podroben odpaření za účelem odstranění ethylacetátu a tento zbytek byl potom smíchán s vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného NaHCO_3 (125 mililitrů), načež byl tento podíl promyt diethyletherem (dva podíly po 75 mililitrech) Organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt solankou, potom byl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku oleje. Tento produkt byl potom spojen s produktem získaným při separátně prováděných reakcích (tyto produkty byly získány z 0,33 gramu a 0,96 gramu výchozí 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-3-fenylpropionové kyseliny), načež byl tento produkt přečištěn opakovaným zpracováním v mžikové chromatografické koloně na silikagelu, kde jako elučního činidla bylo použito směsi P.E. : ethylacetát v poměru 3 : 1 a tímto shora popsáním způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě voskovité bezbarvé pevné látky.

Výtěžek : 0,79 gramu (20 %) (produkt obsahoval 5 % diastereoisomeru b).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,6 (8H, m, 4 x CH_2), 2,56 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$, CH_2Ph),
 2,68, 2,74 (1H, dd, $J = 2,3, 15,4\text{Hz}$, H_3),
 2,99, 3,05 (1H, dd, $J = 5,2, 15,4\text{Hz}$, H_3),
 3,26 (4H, m, NHCH_2 , CH_2Ph), 3,70 (2H, s, SCH_2),
 3,81 (2H, m, CH , H_4),
 6,9 - 7,4 (15H, m, pF-Ph-H, 2 x Ph-H, NH,).

P ř í k l a d 33

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenyl)propionamidu.
 (98 % diastereoisomeru b).

Výše popsanou chromatografickou metodou byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bezbarvé

15.03.98

pevné látky.

Výtěžek : 1,01 gramu (25 %) (produkt obsahoval 2 % diastereoisomeru a)

Teplota tání : 78 - 80 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,6 (8H, m, 4 x CH_2), 2,56 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$, CH_2Ph),
2,76, 2,80 (1H, dd, $J = 2,4$ 15,6Hz, H_3), 3,06,
3,10 (1H, dd, $J = 5,2$, 15,6Hz, H_3),
3,24, 3,34 (4H, m, NHCH_2 , CH_2Ph), 3,51 (2H, s, SCH_2),
4,16 (1H, dd, $J = 5,6$ 10,4Hz, CH), 4,54 (1H, m, H_4),
6,35 (1H, m, NH), 6,9 - 7,4 (14H, m, pF-Ph- H , 2 x Ph- H)

P ř í k l a d 34

Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfanyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenyl)propionamidu (diastereoisomer a2).

Podle tohoto provedení byl použit roztok obsahující N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenylpropionamid (v množství 0,76 gramu, což je 0,00147 molu) v dichlormethanu (25 mililitrů), který byl ochlazen na teplotu -70 °C, přičemž tento tento roztok byl zpracováván roztokem 3-chlorperoxybenzoové kyseliny (použito 0,46 gramu, což je 0,00147 molu) v dichlormethanu (25 mililitrů), což bylo prováděno po dobu jedné hodiny za současného udržování teploty na 70 °C. Použitá chladicí lázeň byla potom odstraněna a získaná reakční směs byla promíchávána po dobu 2 hodin, čímž byl získán bezbarvý roztok. Získaná reakční směs byla promyta 10 %-ním vodným roztokem siřičitanu sodného a potom roztokem hydrogenuhličitanu sodného, načež byl tento podíl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku bezbarvého oleje (výtěžek 0,89 gramu). Přechištění tohoto produktu bylo

provedeno opakovanou mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi petroletheru 40° až 60° a ethylacetátu v poměru v rozmezí od 1 : 1 do 2 : 3, načež potom následovala rekrystalizace ze směsi diethyletheru a petroletheru a tímto shora popsáním způsobem byl připraven požadovaný N-[6-(4-fluorfenyl)-hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenyl)-propionamid (diastereoisomer a2) ve formě bezbarvé pevné látky.

Výtěžek : 0,26 gramu (33 %).

Teplota tání : 62 - 63 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,6 (8H, m, 4 x CH_2), 2,57 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$, CH_2Ph),
2,77, 2,87 (1H, dd, $J = 2,2, 15,3\text{Hz}$, H_3),
2,88, 2,93 (1H, dd, $J = 5,2, 15,3\text{Hz}$, H_3),
3,38 (4H, m, CH_2Ph , CH_2NH), 3,61 (1H, m, H_4),
3,83, 4,05 (každá 1H, 2 x d, $J = 13\text{Hz}$, SOCH_2),
3,99 (1H, m, CH), 6,9 - 7,4 (14H, m, pF-Ph- H , 2 x Ph- H),
8,06 (1H, m, NH).

P ř í k l a d 35

Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenyl)-propionamidu (79 % diastereoisomeru a1).

Odpařením frakcí získaných v chromatografické koloně při výše uvedeném chromatografickém zpracování byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bezbarvé pěnové látky.

Výtěžek : 0,21 gramu (27 %) (produkt obsahoval 22 % diastereoisomeru a2).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,6 (8H, m, 4 x CH_2), 2,57 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$, CH_2Ph),

15.03.98

2,62, 2,68 (1H, dd, $J = 4,7, 14,8$ Hz, H_3),
 3,3 (5H, m, H_3 , CH_2 -Ph, CH_2NH), 3,80 (4H, m, H_4 , $SOCH_2$, CH),
 6,60 (1H, m, NH), 6,9 - 7,4 (14H, m, pF-Ph-H, 2 x Ph-H),

P ř í k l a d 36

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenylpropionamidu (diastereoisomer b1).

Podle tohoto postupu byl použit roztok obsahující (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-benzylthio]-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenylpropionamid (diastereoisomer b) (použito 0,95 gramu, což je 0,00183 molu) v dichlormethanu (25 mililitrů), který byl ochlazen na teplotu $-70^{\circ}C$, přičemž tento roztok byl zpracováván roztokem 3-chlorperoxybenzoové kyseliny (použito 0,57 gramu, což je 0,00182 molu) v dichlormethanu (25 mililitrů), což bylo prováděno po dobu 45 minut za současného udržování teploty na $-70^{\circ}C$. Chladicí lázeň byla potom odstraněna a reakční směs byla promíchávána po dobu 2 hodin, čímž byl získán bezbarvý roztok. Tato reakční směs byla potom promyta 10 %-ním vodným roztokem siřičitanu sodného, roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou, načež potom byl tento roztok usušen (síranem hořečnatým) a odpařen, čímž byl získán bezbarvý olej (výtěžek 0,89 gramu). Získaný produkt byl přečištěn opakovaně prováděnou mžikovou chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi petroletheru 40° až 60° a ethylacetátu v poměru od 1 : 1 do 1 : 3, čímž bylo dosaženo oddělení diastereomerních produktů. Ochlazením rychleji se pohybujícího isomeru v diethyletheru byl získán požadovaný produkt, to znamená (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-

15.03.99

2-oxoazetidin-1-yl-3-fenylpropionamid (diastereoisomer b1)
ve formě bezbarvé pevné látky.

Výtěžek : 0,071 gramu (7 %),

Teplota tání : 128 °C (produkt obsahoval 4,8 %
diastereoisomeru b2).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,6 (8H, m, 4 x CH_2), 2,56 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$, CH_2Ph),
2,62, 2,68 (1H, dd, $J=4,9$ 14,7Hz, H_3), 2,85 (1H, m),
3,25 (2H, m, CH_2NH), 3,36, 3,42 (1H, dd, $J=2,2$, 14,7Hz, H_3),
3,52 (1H, m, 1 z CHCH_2),
3,70, 4,05 (každá 1H, 2 x d, $J = 10\text{Hz}$, SOCH_2),
4,20 (1H, m, H_4), 4,67 (1H, dd, $J = 5$, 11Hz, CH),
6,7 - 7,4 (15H, m, pF-Ph, 2 x Ph-H, NH).

Analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$:

vypočteno :	69,6 % C	6,6 % H	5,2 % N
nalezeno :	68,9 % C	6,5 % H	5,1 % N

P ř í k l a d 37

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenylpropionamidu
(diastereoisomer b2)

Podle tohoto provedení byla použita pomaleji se pohybující isomerní frakce získaná při provádění výše uvedeného chromatografického postupu, přičemž tato frakce byla rekrystalována ze směsi ethylacetátu a diethyletheru, přičemž tímto způsobem byl připraven požadovaný produkt, to znamená (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenylpropionamid (diastereoisomer b2) ve formě bezbarvé pevné látky.

Výtěžek : 0,328 gramu (33 %).

Teplota tání : 84 - 85 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

15.03.99

1,2 - 1,6 (8H, m, 4 x CH_2), 2,56 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$, CH_2Ph),
 2,60, 2,65 (1H, dd, $J = 2,4, 15,6\text{ Hz}$, H_3),
 2,84, 2,87 (1H, dd, $J=5,6, 15,6\text{Hz}$, H_3),
 3,21 (3H, m, 1 z PhCH_2CH),
 3,53, 3,59 (1H, dd, $J = 6,4, 14,9\text{ Hz}$, 1 of PhCH_2CH),
 3,91, 4,02 (každá 1H, 2 x d, $J = 13,1\text{Hz}$, SOCH_2),
 4,34 (1H, m, H_4), 4,70, 4,74 (1H, dd, $J=6,4, 10, \text{CH}$),
 6,9 - 7,4 (15H, m, pF-Ph-H, 2 x Ph-H, NH).

Analýza pro $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$:

vypočteno : 68,9 % C 6,6 % H 5,2 % N

nalezeno : 69,0 % C 6,5 % H 5,1 % N.

P ř í k l a d 38

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenylpropionamidu (diastereoisomer (+)-b2).

Výše uvedený b2 diastereoisomer byl rozdělen metodou chirální HPLC (vysokoúčinná kapalinová chromatografie), přičemž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě gumovité látky.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,6 (8H, m, 4 x CH_2), 2,56 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$, CH_2Ph),
 2,60, 2,65 (1H, dd, $J = 2,4, 15,6\text{ Hz}$, H_3),
 2,84, 2,87 (1H, dd, $J = 5,6, 15,6\text{ Hz}$, H_3),
 3,21 (3H, m, 1 z CH_2NH),
 3,53, 3,59 (1H, dd, $J = 6,4, 14,9\text{ Hz}$, 1 z CH_2Ph),
 3,91, 4,02 (každá 1H, 2 x d, $J = 13,1\text{Hz}$, SOCH_2),
 4,34 (1H, m, H_4), 4,70, 4,74 (1H, dd, $J = 6,4, 10, \text{CH}$),
 6,9 - 7,4 (15H, m, pF-Ph-H, 2 x Ph-H, NH).

$a_D = +35,8^\circ$ ($c = 0,4\%$ hmot/obj. ethanol) při 20°C .

P ř í k l a d 39

15.03.99

Postup přípravy (-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenylpropionamidu. (diastereoisomer (-)-b2).

Požadovaná titulní sloučenina byla získána z b2 diastereoisomeru chirální HPLC (vysokoúčinná kapalinová chromatografie) metodou, přičemž tento produkt byl izolován ve formě gumovitého materiálu.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,6 (8H, m, 4 x CH_2), 2,56 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$, CH_2Ph),
2,60, 2,65 (1H, dd, $J = 2,4, 15,6\text{Hz}$, H_3),
2,84, 2,87 (1H, dd, $J = 5,6, 15,6\text{Hz}$, H_3),
3,21 (3H, m, 1 z CH_2NH),
3,53, 3,59 (1H, dd, $J = 6,4, 14,9\text{Hz}$, 1 z CH_2Ph),
3,91, 4,02 (každá 1H, 2 x d, $J = 13,1\text{Hz}$, SOCH_2),
4,34 (1H, m, H_4), 4,70, 4,74 (1H, dd, $J = 6,4, 10, \text{CH}$),
6,9 - 7,4 (15H, m, pF-Ph-H, 2 x Ph-H, NH).

$a_D = -43,7^\circ$ ($c = 0,3\%$ hmot/obj. ethanol) při 20°C .

P ř í k l a d 40

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-2-allylacetamidu (diastereoisomer a).

(a) Postup přípravy methylesteru kyseliny 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-2-allyloctové.

Podle tohoto provedení byl použit roztok methyl-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)acetátu (obsahující 5,0 gramů, což je 0,01884 molu) v suchém tetrahydrofuranu (100 mililitrů) o teplotě -75°C , který byl pod atmosférou dusíku zpracováván 1 M roztokem lithium-bis(trimethylsilyl)-amidu v THF (použito 23,0 mililitrů, což je 0,023 molu),

15.03.99

příčemž toto zpracovávání bylo prováděno po dobu 10 minut za současného udržování teploty pod -68°C . V dalším postupu byl použit 1,3-dimethylimidazolidin-2-on (12,5 mililitru, což je 0,1143 molu), který byl přidáván k této reakční směsi takovým způsobem aby byla teplota udržena pod -70°C .

Získaná výsledná suspenze byla potom promíchávána při teplotě -75°C po dobu 30 minut, načež byla potom zpracována allyljodidem (použito 3,1 mililitru, což je 0,0339 molu) po dobu 5 minut. Teplota reakční směsi stoupla na -65°C . Potom byla tato reakční směs promíchávána při teplotě -78°C po dobu 30 minut, načež byla ponechána ohřát na teplotu -20°C , což probíhalo v intervalu 30 minut. Tato reakční směs byla potom ochlazena na teplotu -75°C , načež byla zpracována ledovou kyselinou octovou (5 mililitrů), potom byla rozdělena mezi solanku (150 mililitrů) a ethylacetát (175 mililitrů). Organická vrstva byla promyta solankou, potom usušena (síranem hořečnatým) a odpařena, přičemž byl získán zbarvený olej. Tento produkt byl přečištěn v mžikové chromatografické koloně na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi petroletheru $40^{\circ}-60^{\circ}$ a ethylacetátu v poměru 4 : 1, a tímto shora uvedeným postupem byl připraven požadovaný (+/-)-N-[6-(4-fluor-fenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-2-allylacetamid ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 4,48 gramu (78 %, diastereoisomer a : b v poměru 85 : 15).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,7 (2H, m, CH_2), 2,90 (1H, m, H_3), 3,27 (1H, m, H_3),
3,80 (5H, m, CO_2CH_3 , SCH_2), 3,92, 4,23 (1H, 2 x m, CH_A+CH_B),
4,55, 4,90 (1H, m, 2 x m, H_4), 5,16 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$),
5,80 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,31 (5H, m, Ph-H).

(b) Postup přípravy 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-

15.03.98

2-allyloctové kyseliny.

Podle tohoto provedení byl použit methylester kyseliny 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-2-allyloctové (v množství 4,38 gramu, což je 0,01434 molu) v methanolu (100 mililitrů) o teplotě 10 °C, přičemž tento roztok byl potom zpracováván 1 N roztokem hydroxidu sodného (14,3 mililitru, což je 0,0143 molu) po dobu 15 minut. Chladicí lázeň byla potom odstraněna a reakční směs byla potom promíchávána po dobu 1,5 hodiny. V dalším postupu byl přidán 1 N roztok hydroxidu sodného (2,0 mililitry) a tato reakční směs byla promíchávána po dobu 30 minut, načež byla zředěna vodou (100 mililitrů) a odpařena za účelem odstranění methanolu. Získaný zbytek byl extrahován diethyletherem (100 mililitrů). Vodná fáze byla potom okyselena zředěným roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahována diethyletherem (100 mililitrů, 50 mililitrů). Získané extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl promyt solankou a potom usušen (síranem hořečnatým) a odpařen, a tímto shora popsáním způsobem byla získána požadovaná kyselina 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-2-allyloctová ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 3,97 gramu (95 %) (produkt ve formě diastereoisomeru a : b v poměru 60 : 40).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,7 (2H, m, CH_2), 2,90 (1H, m, H_3), 3,27 (1H, m, H_3),
 3,80 (m, CH_B , CO_2CH_3 , SCH_2), 4,12 (m, CH_A),
 4,65, 4,85 (1H, 2 x m, H_4), 5,16 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$),
 5,80 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7,31 (5H, m, Ph-H).

(c) Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-2-allylacetamidu (90% diastereoisomeru a).

15.03.98

Podle tohoto provedení byl použit 6-(4-fluorfenyl)-hexylamin (v množství 2,5 gramu, což je 0,0128 molu) v suchém DMF (75 mililitrů), který byl přidán do směsi obsahující 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-2-allyloctovou kyselinu (3,73 gramu, což je 0,0128 molu), 1-hydroxybenzotriazol (1,75 gramu, což je 0,0129 molu), netho-p-toluensulfonát 1-cyklohexyl-3-(2-morfolinethyl)-karbodiimidu (v množství 5,42 gramu, což je 0,0128 molu) a tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 19 hodin. Získaná suspenze byla rozdělena mezi roztok hydrogenuhličitanu sodného (300 mililitrů) a diethylether (150 mililitrů). Jednotlivé vrstvy byly potom rozděleny a vodná vrstva byla promyta diethyletherem (100 mililitrů). Organické extrakty byly potom spojeny, tento spojený podíl byl promyt vodou a usušen (síranem hořečnatým) a tento podíl byl odpařen za vzniku oleje (výtěžek 5,92 gramu). V dalším postupu byl tento produkt přečištěn opakovaně prováděnou mžikovou chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi petroletheru 40°-60° a ethylacetátu v poměru 2 : 1 a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek : 1,27 gramu (21 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,35 - 1,6 (8H, m, 4 x CH_2), 2,56 (2H, t, $J = 7\text{Hz}$, CH_2Ph),
 2,65 (2H, m, CH_2), 2,79, 2,85 (1H, dd, $J = 2,4, 15,4\text{Hz}$, H_3),
 3,25 (3H, m, H_3 , NHCH_2), 3,71 (1H, dd, $J = 6\text{Hz}$, CH),
 3,82 (2H, s, SCH_2), 4,65 (1H, m, H_4), 5,15 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$),
 5,72 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,85 (1H, m, NH),
 6,9 - 7,3 (9H, m, Ph-H , Ar-H)

15.03.98

P ř í k l a d 41

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-2-allylacetamidu (80 % diastereoisomeru b).

Tento produkt byl oddělen při provádění výše uvedeného chromatografického postupu, přičemž požadovaná titulní sloučenina byla získána ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek : 1,11 gramu (19 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,25 - 1,6 (8H, m, 4 x CH_2), 2,56 (2H, t, $J = 7\text{Hz}$, CH_2Ph),
 2,78 (2H, m, CH_2), 2,84, 2,91 (1H, dd, $J = 2,3, 15,3\text{Hz}$, H_3),
 3,25 (3H, m, H_3 , NHCH_2), 3,82 (2H, s, SCH_2),
 4,03 (1H, dd, $J = 6\text{Hz}$, CH), 4,65 (1H, m, H_4),
 5,08 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$),
 5,72 (1H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,51 (1H, m, NH),
 6,9 - 7,3 (9H, m, Ph-H , Ar-H).

P ř í k l a d 42

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-2-allylacetamidu (diastereoisomery a2 + a1).

Tento požadovaný produkt byl získán zpracováním 1,2 gramu (což je 0,00256 molu) (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)-hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-2-allylacetamidu (90 % diastereoisomeru a) mCPBA, přičemž bylo použito postupu popsaného v příkladu 34 a tímto způsobem byla po obdobném zpracování a chromatografickém rozdělení získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek : 0,41 gramu (33 %).

^1H NMR (diastereoisomer a2) δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,6 (8H, m, 4 x CH_2), 2,56 (2H, t, $J = 7\text{Hz}$, CH_2Ph),

15.03.98

2,7 - 3,3 (6H, m, CHCH_2 , H_3 , NHCH_2),
 3,80 - 4,20 (3H, m, SOCH_2 , CH), 4,48 (1H, m, H_4),
 5,13 (2H, m, CH=CH_2), 5,72 (1H, m, CH=CH_2),
 6,9 - 7,4 (10H, m, Ph-H , Ar-H), 7,46 (1H, m, NH).

P ř í k l a d 43

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-2-allylacetamidu.

Podle tohoto postupu byla zpracovááno 1,05 gramu (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-2-allylacetamidu (80 % diastereoisomeru b) mCPBA, přičemž bylo použito postupu popsaného v příkladu 34, a tímto způsobem byla po obdobném zpracování a chromatografickém rozdělení získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 0,38 gramu (35 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,6 (8H, m, 4 x CH_2), 2,56 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2Ph),
 2,6 - 3,3 (6H, m, CHCH_2 , H_3 , NHCH_2),
 3,95, 4,09 (každá 1H, 2 x d, $J = 11,6\text{Hz}$, SOCH_2),
 4,47 (1H, m, CH), 4,57 (1H, m, H_4), 5,11 (2H, m, CH=CH_2),
 5,72 (1H, m, CH=CH_2), 6,9 - 7,4 (10H, m, NH , Ph-H , Ar-H).

P ř í k l a d 44

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]butyramidu.

(a) Postup přípravy methylesteru kyseliny 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)butanové.

Podle tohoto provedení byla použita směs obsahující methylester kyseliny 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-

15.03.99

yl)octové (použito 1,2 gramu, což je 0,0045 molu) v suchém tetrahydrofuranu (20 mililitrů), která byla zpracovávána roztokem lithiuhexamethyldisilazidu (1 M roztok v hexanu, použito 5,4 mililitru, což je 0,0054 molu) a tato reakční směs byla promíchávána při teplotě -78°C po dobu 30 minut, přičemž vznikla sraženina, která byla rozrušena intenzivním promícháváním. Potom následovalo zpracovávání ethyljodidem (použito 0,64 mililitru, což je 0,008 molu), které bylo prováděno při teplotě -78°C , přičemž se rozpustili nerozpustné podíly žluté pevné látky a získán byl žlutý roztok. Takto připravená reakční směs byla potom ponechána stát po dobu 16 hodin při teplotě -20°C . Po ochlazení na teplotu -78°C byl takto získaný roztok zpracován kyselinou octovou (0,5 mililitru), načež následovalo rozdělení mezi ethylacetát a vodu. Vodná vrstva byla potom extrahována znovu ethylacetátem, přičemž získané extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl vysušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku hnědého oleje. Přечиštěním mžikovou chromatografickou metodou (na silikagelu, kde jako elučního činidla bylo použito ethylacetátu a benzínu) byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě směsi diastereoisomerů (bezbarvý olej).

Výtěžek : 0,3 gramu (23 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,02 (3H, d of d, CH_2CH_3), 2,07 (2H, m, SCH_2),
2,92 a 3,25 (každá 1H, m, H_4s), 3,76 (2H, d, CH_2),
3,83 (2H, d, CH_2), 3,67, 4,16 (1H, m, CH),
4,64 a 4,94 (1H, m, H_3), 7,28 (2 x 5H, m, Ph).

(b) Postup přípravy 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-
butanové kyseliny.

Podle tohoto postupu byl promíchávaný roztok

15.03.98

obsahující methylester kyseliny 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)butanové (použito 1,40 gramu, což je 0,0047 molu) v methanolu (12 mililitrů) zpracován 1 molárním roztokem hydroxidu draselného (5,47 mililitru). Po 16 hodinách byl použitý methanol odpařen a získaný zbytek byl zředěn vodou. Vodná vrstva byla potom okyselena za současného chlazení (na ledové lázni) a získaný olejový produkt, který se tímto způsobem vysrážel, byl extrahován do ethylacetátu. Jednotlivé extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku požadované titulní sloučeniny ve formě bílé olejové pevné látky (směs diastereoisomerů).

Výtěžek : 1,36 gramu (100 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,02 (3H, m, CH_2CH_3), 2,07 (2H, m, SCH_2),
 2,92 a 3,35 (každá 1H, m, H_{4s}), 3,74 (2H, s, CH_2),
 3,84 (2H, s, CH_2), 3,53, 4,10 (1H, m, CH),
 4,71 a 4,94 (1H, m, H_3), 6,99 (1H, bs, OH),
 7,28 (2 x 5H, m, PhH)

(c) Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]butanamidu (směs diastereoisomerů a + b).

Podle tohoto provedení byla použita reakční směs obsahující 6-(4-fluorfenyl)hexylamin (v množství 0,95 gramu, což je 0,0048 molu), viz *Lamattina J.L., EP 138464 A2 850424 (CA 103:142000)*, hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (použito 0,56 gramu, což je 0,0042 molu), 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)butanovou kyselinu (v množství 1,2 gramu, což je 0,0043 molu) a dicyklohexylkarbodiimid (použito 0,89 gramu, což je 0,0043 molu) v dimethylformamidu (50 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla promíchávána po

15.03.99

dobu 16 hodin při teplotě okolí. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno a získaný zbytek byl zpracován ethylacetátem. Nerozpustný podíl dicyklohexylmočoviny byl odfiltrován a odveden, přičemž filtrát byl promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku oleje. Tento produkt byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (v koloně naplněné silikagelem, kde jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a benzínu), přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 1,47 gramu (75 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

0,83 - 0,98 (3H, m, CH_3), 1,1 - 1,7 (6H, m, CH_2),
 1,8 - 2,15 (4H, m, CH_2), 2,55 (2H, t, CH_2),
 2,88 (1H, m, CH_2), 2,99 (2H, m, CH_2), 3,46 (1H, q, CH_2),
 3,85, 4,12 (1H, q, CH), 3,85 (2H, s, CH_2),
 3,86 (1H, d, CH_2), 4,65 (1H, m, H_4), 6,5 (1H, t, NH),
 6,75 (1H, t, NH), 6,9 - 7,33 (9H, m, PhH).

P ř í k l a d 45

Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]butanamidu.

Podle tohoto provedení byl použit roztok obsahující N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]butyramid (diastereoisomery a a b) (použito 1,27 gramu, což je 0,0028 molu) v dichlormethanu (50 mililitrů), přičemž tento roztok byl ochlazen na teplotu v rozmezí -65°C až -70°C a do tohoto roztoku byl potom přidáván pomalu v intervalu 15 minut po kapkách roztok m-chlorperbenzoové kyseliny (0,58 gramu, což je 0,0033 molu) v dichlormethanu (20 mililitrů) Po 3 hodinách byla tato reakční směs promyta směsí nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného

15.03.99

a nasyceným roztokem siřičitanu sodného, načež byl tento podíl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě směsi diastereoisomerů a1, a2, b1 a b2) ve formě oleje.

Výtěžek : 1,47 gramu (100 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

0,93 - 1,04 (3H, m, CH_2CH_3), 1,1 - 1,7 (6H, bm, $-\text{CH}_2$),
 1,8 - 2,25 (2H, m, CH_3CH_2), 2,55 (2H, t, CH_2Ar),
 2,6 - 3,0 (1H, m, 3H), 3,05 - 3,55 (3H, m, CH_2H_3),
 3,7 (1H, q, CH), 3,85, 4,12 (1H, q, CH),
 3,85 - 4,25 (2H, m, SCH_2), 4,5 - 4,85 (1H, m, H_4),
 6,45 (1H, t, NH), 6,85 (1H, t, NH), 6,9 - 8,1 (9H, m, PhH).

0,8 gramu výše uvedeného oleje bylo potom přečištěno chromatografickou metodou (HPLC, Beckman kolona s náplní oxidu křemičitého, ethanol/hexan jako eluční činidlo), přičemž tímto způsobem byly získány isomery uvedené v následujících příkladech 46-48.

P ř í k l a d 46

Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-benzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin -1-yl]butanamidu.

(isomer a1)

Isomer a1, ve formě oleje (0,05 gramu).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

0,83 - 0,98 (3H, t, CH_3), 1,2 - 1,75 (6H, m, CH_2),
 1,99 (2H, q, CH_3CH_2), 2,56 (2H, t, CH_2Ar),
 2,78, 3,34 (2H, m, H_3), 3,21 (2H, m, NHCH_2),
 3,87 (3H, m, CH , PhCH_2), 4,71 (1H, m, H_4), 6,25 (1H, t, NH),
 6,9 - 7,39 (9H, m, PhH).

15.03.98

P ř í k l a d 47

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)-2-[4-benzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]butanamidu.

(isomery b1 a b2, v poměru 1 : 3).

Při výše uvedeném postupu bylo připraveno 0,05 gramu požadovaných titulních sloučenin (isomery b1 a b2 v poměru 1 : 3) ve formě oleje.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

0,93 (3H, t, CH_3), 1,01 (3H, t, CH_3),
 1,22 - 1,38 (6H, m, CH_2), 1,99 - 2,1 (2H, m, CH_3CH_2),
 2,1 - 2,25 (2H, m, CH_3CH_2), 2,56 (2H, t, CH_2Ar),
 2,55, 3,08 (2H, m, H_3), 2,68, 3,55 (2H, m, H_3),
 3,18, 3,25 (2H, 2 x m, NHCH_2),
 3,87 - 4,25 (3H, m, CH , PhCH_2),
 4,45, 4,51 (1 : 3) (1H, 2 x m, H_4), 6,75 (1H, t, NH),
 6,9 - 7,40 (9H, m, PhH).

P ř í k l a d 48

Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-benzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]butanamidu (isomer a2).

Výše uvedeným postupem bylo získáno 0,05 gramu požadované titulní sloučenina ve formě oleje.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

0,98 (3H, t, CH_3), 1,3 - 1,61 (6H, m, CH_2),
 2,08 (2H, q, CH_3CH_2), 2,56 (2H, m, CH_2Ar),
 2,75, 3,19 (každá 1H, m, H_3), 3,26 (2H, m, NHCH_2),
 3,85 (1H, m, CH), 4,05 (1H, d z d, ArCH_2),
 4,54 (1H, m, H_4), 6,92 - 7,40 (9H, m, PhH).

P ř í k l a d 49

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)-2-[4-benzyl-

15.03.98

sulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylpentanamidu.

(a) Postup přípravy methylesteru kyseliny 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)pentanové.

Při provádění postupu podle tohoto provedení bylo postupováno stejným způsobem jako v příkladu 44(a), přičemž byl ethyljodid nahražen propyljodidem (v množství 4 gramy, což je 0,023 molu) a ostatní složky byly použity v odpovídajícím množství, přičemž po přečištění produktu mžíkovou chromatografickou metodou (na silikagelu, za použití ethylacetátu a benzínu jako elučního činidla) byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě směsi diastereoisomerů (bezbarvý olej).

Výtěžek : 1,05 gramu (25,3 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

0,96 (3H, d of d, CH_2CH_3), 1,36 (2H, m, CH_3CH_2),
1,96 (2H, m, CH_2CH_2), 2,90, 3,29 (každá 1H, m, H_3s),
3,74 (3H, d, OCH_3), 3,79 (2H, d, SCH_2), 4,27 (1H, m, CH),
4,64 a 4,94 (1H, m, H_4), 7,29 (5H, m, Ph)

(b) Postup přípravy 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-pentanové kyseliny.

Při provádění postupu podle tohoto provedení bylo použito stejného postupu jako v příkladu 44(b) s tím rozdílem, že methylester kyseliny 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)butanové byla nahražen methylesterem kyseliny 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)pentanové (použito 1,04 gramu, což je 0,0033 molu) a ostatní reakční složky byly použity v odpovídajícím množství, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě směsi diastereoisomerů (bezbarvý olej).

15.03.98

Výtěžek : 0,8 gramu (82 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

0,96 (3H, d of d, CH_2CH_3), 1,40 (2H, m, CH_3CH_2),
1,91 (2H, m, CH_2CH_2), 2,90, 3,29 (každá 1H, m, CH_3s),
3,64 (1H, m, OCH_3), 3,84 (2H, d, SCH_2), 4,24 (1H, m, CH),
4,64, 4,94 (1H, m, H_4), 6,4 (1H, bs, OH), 7,29 (5H, m, Ph).

(c) Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propanamidu.

Při provádění postupu podle tohoto provedení bylo použito stejného postupu jako v příkladu 44(c) s tím rozdílem, že kyselina 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-butanová byla nahrazena kyselinou 2-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)pentanovou (použito 0,8 gramu, což je 0,0027 molu) a ostatní reakční složky byly použity v odpovídajícím množství, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.
Výtěžek : 1,4 gramu (100 %).

^1H NMR (komplexní spektrum) δ (CDCl_3) :

0,93 (3H, m, CH_3), 1,2 - 1,6 (4H, m, CH_2),
1,8 - 2,15 (4H, m, CH_2), 2,55 (2H, t, CH_2),
2,88 (1H, m, CH_2), 2,8, 3,3 (1H, d z d, 3H),
2,9 (2H, s, CH_2), 2,95 (2H, m, CH_2), 3,28 (2H, m, CH_2),
3,85 (2H, m, CH_2), 4,62 (1H, q, CH), 4,74 (1H, m, H_4),
6,5 (1H, t, NH), 6,76 (1H, t, NH), 6,9 - 7,3 (9H, m, PhH).

P ř í k l a d 50

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propanamidu.

Podle tohoto příkladu bylo použito roztoku, který obsahoval N-[6-(4-fluorfenylhexyl)-2-[4-benzylthio-2-

15.03.98

oxoazetidin-1-yl]pentamidu (diastereoismery a a b) (použito 0,2 gramu, což je 0,00042 molu) v dichlormethanu (5 mililitrů), přičemž tento roztok byl ochlazen na teplotu -65 °C až -70 °C, přičemž k tomuto roztoku byl pomalu po kapkách během intervalu 15 minut přidáván roztok m-chlorperbenzoové kyseliny (0,09 gramu, což je 0,00051 molu) v dichlormethanu (5 mililitrů). Po 1 hodině byla tato reakční směs promyta směsí obsahující nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a nasycený roztok siřičitanu sodného, načež byla potom tato směs usušena (síranem hořečnatým) a odpařena, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě směsi diastereoismery a1, a2, b1, b2 a produkt byl ve formě oleje.

Výtěžek : 0,2 gramu (100 %).

¹H NMR (komplexní spektrum) δ (DMSO d₆) :

0,83 - 0,95 (3H, m, CH₂CH₃), 1,1 - 1,7 (6H, bm, -CH₂),
 2,7 (2H, s, CH₂Ar), 2,9 (2H, s, CH₂Ar),
 3,05 - 3,55 (3H, m, CH₂, H₃), 3,7 (1H, q, CH),
 3,85, 4,12 (1H, q, CH), 3,70 - 4,25 (2H, m, SCH₂),
 4,6 - 5,15 (1H, ms, H₄), 7,0 - 8,2 (9H, m, PhH).

P ř í k l a d 51

Postup přípravy N-(benzyl)-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propanamidu (diastereoismery b1 a b2 v poměru 1 : 1,5).

Tato požadovaná titulní sloučenina byla připravena zpracováním N-(benzyl)-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoismery b, viz příklad 20) (použito 1,31 gramu) mCPBA za použití podmínek popsanych v příkladu 12 a tato sloučenina byla připravena ve formě diastereoismery (b1 : b2 v poměru 1 : 1,5).

Výtěžek : 1,14 gramu, bezbarvá pevná látka.

15.03.99

Teplota tání : 110 - 113 °C.

P ř í k l a d 52

Postup přípravy N-(benzyl)-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (89 % diastereoisomeru a1).

Podle tohoto postupu byla požadovaná titulní sloučenina získána zpracováním N-(benzyl)-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (diastereoisomer a, viz příklad 19) (použito 1,31 gramu) m-CPBA, přičemž bylo použito stejných reakčních podmínek jako v příkladu 12 a tento požadovaný produkt byl připraven ve formě směsi diastereoisomerů, které byly rozděleny krystalizací a tímto postupem byl získán hlavně diastereoisomer a1 ve formě bezbarvé pevné látky.

Teplota tání : 150 - 153 °C.

P ř í k l a d 53

Postup přípravy N-(benzyl)-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamidu (82 % diastereoisomeru a2).

Podle tohoto postupu byly matečné louhy z výše uvedeného rekrystalizačního postupu odpařeny a rekrystalovány, přičemž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě hlavně diastereoisomeru a2.

Výtěžek : 0,67 gramu.

Teplota tání : 134 - 135 °C.

P ř í k l a d 54

Postup přípravy R-methyl-4-[(4-allyloxykarbonyl)benzylthio]-2-oxoazetidinu-1-ylacetátu.

(a) Postup přípravy (-)-(R)-4-(4-(allyloxykarbonyl)-

15.03.98

benzylthio)-2-oxoazetidin-1-ylactové kyseliny.

Podle tohoto provedení byla kyselina 4-(4-(allyloxy-karbonyl)benzylthio)-2-oxoazetidin-1-ylactová (použito 3,41 gramu, což je 10,2 mmolu) a cinchonidin (2,99 gramu, což je 10,2 mmolu) v ethanolu (40 mililitrů) zahřáta k teplotě varu až do získání čirého roztoku. Potom byl tento roztok ponechán stát po dobu 90 minut, přičemž vykrystalovala sůl, která byla potom odfiltrována a znovu rekrystalována z ethanolu (20 mililitrů). Takto získaná pevná látka byla promíchávána intenzivním způsobem s etherem a vodou za současného okyselení zředěným vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, načež po získání roztoku byly vrstvy odděleny a vodná vrstva byla potom dále extrahována etherem. Jednotlivé extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku oleje, který byl potom krystalován za současné trituratione lehkým benzínem, a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílých krystalků.

Výtěžek : 6,7 gramu (50 %).

Teplota tání : 74 - 76 °C.

$\alpha_D^{25} = -24,2$ (c 0,7 hmot./objem CHCl_3 , 25 °C).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,97 (1H, dd, H3a), 3,26, 4,07 (každá 1H, CH_2O , d),
3,42 (1H, dd, H3b), 3,70 (3H, s, CH_3O), 3,81 (2H, d, SCH_2),
4,83 (2H, m, CH_2O), 4,93 (1H, dd, H4), 5,35 (2H, m, CH_2CH),
6,03 (1H, m, CHCH_2), 7,39 (2H, d, Ph-H), 8,02 (2H, d, Ph-H).

(b) Postup přípravy R-methyl-4-[(4-allyloxykarbonyl)-benzylthio]-2-oxoazetidin-1-ylacetátu.

Podle tohoto provedení bylo použito suspenze obsahující bezvodý uhličitán draselný (v množství 8,88

16.03.98

gramu) a R-4-[(4-allyloxykarbonyl)benzylthio]-2-oxoazetidin-1-ylacetátovou kyselinu (použito 21,55 gramu) v N-methylpyrrolidinonu (100 mililitrů), přičemž tato suspenze byla zpracována methyljodidem (v množství 10,94 gramu) a promíchávána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Po dalším přidavku methyljodidu (použit 1,0 gram) byla tato reakční směs potom promíchávána po dobu 30 minut, načež byla rozdělena mezi solanku (500 mililitrů) a diethylether (500 mililitrů). Vodná vrstva byla promyta diethyletherem (500 mililitrů), načež byly organické extrakty spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt vodou (dvakrát) a solankou, načež byl tento podíl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku oranžového oleje (výtěžek 22,1 gramu). Tento produkt byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi P.R. 40-60° a ethylacetátu v poměru 1 : 1, čímž byl získán požadovaný R-methyl-4-[(4-allyloxykarbonyl)benzylthio]-2-oxoazetidin-1-ylacetát ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 20,0 gramů (89 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,94, 3,01 (1H, dd, $J = 2,2, 15,3\text{Hz}$, $\underline{\text{H}}_3$),
 3,26 (1H, d, $J = 18,1\text{Hz}$, 1 of NCH_2),
 3,39, 3,46 (1H, dd, $J = 5,1, 15,3\text{ Hz}$, $\underline{\text{H}}_3$),
 3,7 (3H, s, CO_2CH_3), 3,81 (2H, s, SCH_2),
 4,03 (1H, d, $J = 18,1\text{Hz}$, 1 z NCH_2), 4,83 (2H, m, CO_2CH_2),
 4,93 (1H, m, $\underline{\text{H}}_4$), 5,37 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$),
 6,04 (1H, m, $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}$), 7,39 (2H, m, Ar- $\underline{\text{H}}$),
 8,02 (2H, m, Ar- $\underline{\text{H}}$).

(c) Postup přípravy R,R-methyl-2-(4-[(4-allyloxykarbonyl)benzylthio]-2-oxoazetidin-1-yl)propinonátu
 a S,R-methyl-2-(4-[(4-allyloxykarbonyl)benzylthio]-2-

15.03.98

oxoazetidin-1-yl)propionátu.

Podle tohoto provedení byl použit roztok obsahující R-methyl-4-[(4-allyloxykarbonyl)benzylthio]-2-oxoazetidin-1-ylacetát (použito 13,2 gramu) v bezvodém tetrahydrofuranu (250 mililitrů), který byl ochlazen na teplotu -75°C pod atmosférou dusíku, přičemž tento roztok byl zpracováván 1 M roztokem lithium-bis(trimethylsilyl)amidu v THF (46,3 mililitru) po dobu 10 minut, za současného udržování teploty pod -70°C . Takto získaný červený roztok byl potom ochlazen zpět na teplotu -75°C , načež byl přidán 1,3-dimethylimidazolidinon (30,5 mililitru) za současného udržování teploty pod -70°C . Takto připravená výsledná suspenze byla potom promíchávána při teplotě -75°C po dobu 630 minut a potom byl získaný produkt zpracováván methyljodidem (použito 4,3 mililitru) po dobu 1 minuty, přičemž teplota stoupla na -68°C . Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě -75°C po dobu 1,5 hodiny, načež byla ohřáta na teplotu -20°C , což bylo provedeno v intervalu 30 minut. Tato reakční směs byla potom ochlazená na teplotu -75°C a zpracována ledovou kyselinou octovou (3,5 mililitru), rozdělena mezi vodu (300 mililitrů) a diethylether (250 mililitrů). Vodná vrstva byla promyta etherem (250 mililitrů) a potom byly organické extrakty spojeny a tento spojený podíl byl promyt solankou (třikrát) a usušen (síranem hořečnatým), načež byl tento produkt odpařen za vzniku bezbarvého oleje. Výtěžek : 7,81 gramu. Analýzou ^1H NMR metodou bylo zjištěno, že se jedná o produkt s poměrem přibližně 50 % R,R (diastereoisomer a) : 35 % S,R (diastereoisomer b) : 15 % výchozí látka. Tento produkt byl přečištěn opakovaně prováděnou mžikovou chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi petroletheru 40-60°

15.03.98

a ethylacetátu v poměru 2 : 1, čímž byly získány produkty ve formě různých směsí.

Výtěžek : 12,06 gramu (88 %).

- (d) Postup přípravy R,R-2-{4-[(4-allyloxykarbonyl)benzylthio]-2-oxoazetidin-1-yl}propionové kyseliny a S,R-2-{4-[(4-allyloxykarbonyl)benzylthio]-2-oxoazetidin-1-yl}propionové kyseliny.

Podle tohoto provedení byl použit roztok obsahující methyl-2-{4-[(4-allyloxykarbonyl)benzylthio]-2-oxoazetidin-1-yl}propionát (v množství 2,65 gramu) v tetrahydrofuranu (50 mililitrů), který byl ochlazen na teplotu 3 °C a potom byla tato reakční směs zpracovávána 1 N roztokem hydroxidu sodného (použito 7,5 mililitru) po dobu 1 hodiny. V dalším postupu byla chladicí lázeň odstraněna a tato reakční směs byla promíchávána po dobu 30 minut, načež byl přidán další podíl 1,0 mililitru 1 N roztoku hydroxidu sodného. Tato reakční směs byla promíchávána po dobu 30 minut, načež byla přidána solanka (75 mililitrů) a získaná reakční směs byla extrahována diethyletherem (75 mililitrů). Vodná vrstva byla okyselena 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahována diethyletherem (dva podíly po 75 mililitrech), přičemž získané extrakty byly spojeny a promyty vodou, načež byl tento podíl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen, čímž byla získána směs obsahující (R,4-R) a (S,4-R)-2-{4-[(4-allyloxykarbonyl)benzylthio]-2-oxoazetidin-1-yl}propionové kyseliny a des α -methylového analogu ve formě oranžového oleje.

Výtěžek : 2,50 gramu (98 %).

- (e) Postup přípravy (S,4-R)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[(4-allyloxykarbonyl)benzylthio]-2-oxoazetidin-1-yl-

15.03.99

propionamidu.

Podle tohoto provedení byla použita směs obsahující 6-(4-fluorfenyl)hexylamin (použito 1,38 gramu), 2-{4-[(4-allyloxykarbonyl)benzylthio]-2-oxoazetidin-1-yl}-propionovou kyselinu (směs diastereoisomerů) (použito 2,47 gramu), 1-hydroxybenzotriazol (v množství 0,95 gramu) a dicyklohexylkarbodiimid (1,46 gramu) v dimethylformamidu (50 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Tato reakční směs byla potom zpracována diethyletherem (100 mililitrů) a zfiltrována k odstranění dicyklohexylmočoviny. Získaný filtrát byl promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, načež byl potom tento produkt usušen (síranem hořečnatým) a odpařen do sucha. Získaný produkt byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi P.E. 40-60° a ethylacetátu v poměru 2 : 1, přičemž tímto shora popsáním způsobem byl připraven požadovaný (S,4-R)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[(4-allyloxykarbonyl)benzylthio]-2-oxoazetidin-1-yl-propionamid (diastereoisomer b) ve formě žlutého oleje. Výtěžek : 0,479 gramu (13,4 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,32 - 1,6 (13H, m, CH_3 , 4 x CH_2),
 2,56 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$, CH_2Ph),
 2,83, 2,87 (1H, dd, $J = 2,3, 15,3\text{Hz}$, H_3),
 3,1 - 3,3 (3H, m, NHCH_2 , H_3), 3,86 (2H, s, SCH_2),
 4,10 (1H, q, CHCH_3), 4,69 (1H, m, H_4), 4,83 (2H, m, CO_2H_2),
 5,37 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6,02 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$),
 6,43 (1H, m, NH), 6,94 (2H, m, p-F-Ph-H),
 7,10 (2H, m, p-F-Ph-H), 7,37 (2H, m, Ar-H), 8,09 (2H, m, Ar-H).

15.03.98

P ř í k l a d 55

Postup přípravy (α -S,4-R,SS)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[(4-allyloxykarbonyl)benzylsulfinyl]-2-oxoazetidin-1-yl-propionamidu.

Podle tohoto provedení byl použit roztok obsahující S,R-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[(4-allyloxykarbonyl)benzylthio]-2-oxoazetidin-1-yl-propionamid (v množství 1,20 gramu) v dichlormethanu (25 mililitrů), který byl ochlazen na teplotu -75 °C, přičemž tento roztok byl zpracován roztokem mCPBA (použito 0,71 gramu, což je 1 ekvivalent) v dichlormethanu (25 mililitrů), který byl přidáván po kapkách během intervalu 1 hodiny. Chladicí lázeň byla potom odstraněna a takto získaná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 2 hodin, načež byla zředěna dichlormethanem (25 mililitrů) a promyta 10 %-ním vodným roztokem siřičitanu sodného (50 mililitrů), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (50 mililitrů) a vodou a potom byl tento podíl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen, čímž byl získán oranžový olejový produkt. Tento produkt byl nejdříve čištěn mžikovou chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito ethylacetátu, a potom preparativní HPLC metodou (vysokoúčinná kapalinová chromatografie), čímž byl získán požadovaný S,R,S-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[(4-allyloxykarbonyl)benzylsulfinyl]-2-oxoazetidin-1-yl-propionamid (diastereoisomer b2) ve formě bezbarvého oleje. Tento produkt ztuhl při stání.

Výtěžek : 0,24 gramu (19,4 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,32 - 1,6 (13H, m, CH_3 , 4 x CH_2),

2,56 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$, CH_2Ph),

2,83, 2,87 (1H, dd, $J = 2,4, 15,3\text{Hz}$, H_3),

15.03.98

3,1 - 3,3 (3H, m, NHCH_2 , H_3),
 3,96, 4,08 (2H, 2 x d, $J = 13\text{Hz}$, SOCH_2),
 4,4 (1H, q, CHCH_3), 4,60 (1H, m, H_4), 4,84 (2H, m, CO_2CH_2),
 5,37 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6,04 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$),
 6,94 (3H, m, NH , p-F-Ph-H), 7,10 (2H, m, p-F-Ph-H),
 7,37 (2H, m, Ar-H), 8,09 (2H, m, Ar-H).

P ř í k l a d 56

Postup přípravy (α -S,4-R,SS)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-karboxybenzylsulfinyl]-2-oxoazetidin-1-ylpropionamidu.

Podle tohoto příkladu byl použit roztok obsahující (α -S,4-R,SS)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[(4-allyloxy-karbonyl)benzylsulfinyl]-2-oxoazetidin-1-ylpropionamid (viz příklad 55, diastereomer b2) (použito 0,24 gramu), tetrakis(trifenylfosfin)paládium (0) (15 miligramů) a trifenylfosfin (6 miligramů) v suchém dichlormethanu (5 mililitrů), přičemž tento roztok byl zpracován pyrollidinem (0,039 mililitru) a takto získaná reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Získaná reakční směs byla zpracována dichlormethanem (50 mililitrů) a vodou (25 mililitrů) a potom byla okyselena 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové. K takto připravené emulzi byla přidána solanka (75 mililitrů), jednotlivé vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla promyta dichlormethanem (dva podíly po 50 mililitrech). Organické extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku žluté gumovité látky (výtěžek 0,22 gramu), načež byl tento produkt přečištěn mžikovou chromatografickou metodou v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi dichlormethanu, acetonu a kyseliny octové v poměru 50 : 50 : 1, a tímto shora popsáním způsobem byl

15.03.98

připraven požadovaný (α -S,4-R,SS)-N-[6-(4-fluorfenyl)-hexyl]-2-[(4-allyloxykarbonyl)benzylthio]-2-oxoazetidin-1-yl-propionamid ve formě hnědé pěny.

Výtěžek : 0,123 gramu (56 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,32 - 1,6 (13H, m, CH_3 , 4 x CH_2),

2,55 (2H, t, $J=7,6\text{Hz}$, CH_2Ph),

2,84, 2,88 (1H, dd, $J=2,4, 15,2\text{Hz}$, H_3),

3,1 - 3,3 (3H, m, NHCH_2 , H_3),

4,04, 4,10 (2H, 2 x d, $J=13\text{Hz}$, SOCH_2), 4,4 (1H, q, CHCH_3),

4,68 (1H, m, H_4), 6,94 (3H, m, NH , p-F-Ph-H),

7,10 (2H, m, p-F-Ph-H), 7,39 (2H, m, Ar-H),

8,06 (2H, m, Ar-H).

P ř í k l a d 101

Postup přípravy (+/-)-4-(pyrid-2-ylmethylthio)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-on.

(a) Postup přípravy (+/-)-4-(pyrid-2-ylmethylthio)azetidin-2-onu.

Podle tohoto provedení byl sodík (použito 0,935 gramu, což je 40 mmolů) rozpuštěn v ethanolu (100 mililitrů), načež byl přidán 2-(merkaptomethyl)pyridin (použito 5,0 gramů, což je 40 mmolů) a tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 10 minut při teplotě místnosti. V dalším postupu byl přidán roztok 4-acetoxiazetidin-2-onu v ethanolu (50 mililitrů), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách, a míchání této reakční směsi bylo potom prováděno po dobu dalších 30 minut. Použité rozpouštědlo bylo odpařeno, potom byla přidána voda a získaný produkt byl extrahován do ethylacetátu. Usušením a odpařením byl získán olejovitý produkt, který pomalu vykrystaloval a tento produkt byl

15.03.99

triturován petroletherem, čímž byla připravena požadovaná
titulní sloučenina.

Výtěžek : 5,3 gramu.

Teplota tání : 99 - 100 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,84 (1H, dd), 3,34 (1H, dd), 3,95 (2H, s), 4,86 (1H, dd),
6,58 (1H, brs), 7,17 - 7,34 (2H, m), 7,65 - 7,72 (1H, m),
8,50, 8,53 (1H, m).

(b) Postup přípravy (+/-)-4-(pyrid-2-ylmethylthio)-1-(4-
fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-onu.

Při provádění tohoto postupu byla použita směs
obsahující (+/-)-4-(pyrid-2-ylmethylthio)azetidin-2-on
(použito 5,3 gramu, což je 27 mmolů),
1-brom-4-fenyl-2-butanon (použito 6,8 gramu, což je 30
mmolů), tetrabutylamoniumbromid (v množství 0,87 gramu, což
je 2,7 mmolů), jemně práškový hydroxid draselný (v množství
1,7 gramu, což je 30 mmolů) a suchý tetrahydrofuran THF
(100 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla promíchávána
při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, načež byla nalita do
vody a extrahována etherem. Získané organické extrakty byly
zpracovány chromatografickou metodou (na silikagelu,
dichlormethan jako eluční činidlo) a produkt byl krystalován
z etheru, přičemž tímto způsobem byl připraven požadovaný
produkt.

Výtěžek : 2,5 gramu.

Teplota tání : 56 - 58 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,70 (2H, t), 2,90 (2H, t), 3,01 (1H, dd), 3,43 (1H, dd),
3,57 (1H, d), 4,11 (1H, d), 3,84 (2H, s), 4,98 (1H, dd),
7,15 - 7,32 (7H, m), 7,60 - 7,67 (1H, m),
8,48 - 8,51 (1H, m).

15.03.98

P ř í k l a d 102

Postup přípravy (+/-)-4-(pyrid-2-ylmethylsulfinyl)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-onu (diastereomer 1).

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl použit roztok obsahující (+/-)-4-(pyrid-2-ylmethylthio)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-on (použito 2,4 gramu, což je 7 mmolů) v dichlormethanu (50 mililitrů), přičemž tento roztok byl ochlazen na teplotu -60 °C, načež byl k tomuto roztoku přidáván po kapkách roztok obsahující m-chlorperoxybenzoovou kyselinu (použito 1,46 gramu, což je 8,4 mmolu) v dichlormethanu (50 mililitrů). Tento roztok byl potom promícháván při uvedené teplotě po dobu 1 hodiny, načež byla tato reakční směs nalita do vodného roztoku siřičitanu sodného a hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla potom usušena a odpařena, přičemž získaný zbytek byl triturován ethylacetátem. Rekrystalizací takto získaného produktu z ethylacetátu byl získán jeden diastereoisomer.

Výtěžek : 0,66 gramu

Teplota tání : 123 - 125 °C.

¹H NMR δ (CDCl₃) :

2,74 (2H, t), 2,92 (2H, t), 3,01 (1H, dd), 3,33 (1H, dd), 3,84 (1H, d), 3,98 (1H, d), 4,13 (1H, d), 4,40 (1H, d), 4,92 (1H, dd), 7,15 - 7,35 (7H, m), 7,70 - 7,80 (1H, m), 8,56 (1H, m).

$V_{C=O}$ 1785 cm⁻¹ (CCl₄).

Analýza pro C₁₉H₂₀N₂O₃S :

vypočteno :	64,02 % C	5,66 % H	7,86 % N
nalezeno :	63,63 % C	5,62 % H	7,97 % N.

P ř í k l a d 103

Postup přípravy (+/-)-4-(pyrid-2-ylmethylsulfinyl)-1-

15.03.98

(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-on (diastereomer 2).

Podle tohoto provedení byly použity matečné louhy z ethylacetátové trituratione prováděné postupem podle příkladu 102, které byly rekrystalovány dvakrát ze směsi ethylacetátu a etheru a tímto způsobem byl získán druhý stereoisomer kontaminovaný 20 % diastereoisomeru 1.

Výtěžek : 0,34 gramu.

Teplota tání : 70 - 72 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,69 - 2,77 (2H, m), 2,77 (1H, dd), 2,90 (2H, t),
3,26 (1H, dd), 4,17 (2H, s), 4,22 (1H, d), 4,37 (1H, d),
4,79 (1H, dd), 7,14 - 7,34 (7H, m), 7,69 - 7,74 (1H, m),
8,56 - 8,57 (1H, m).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1785 cm^{-1} (CCl_4).

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$:

vypočteno :	64,02 % C	5,66 % H	7,86 % N
nalezeno :	64,07 % C	5,65 % H	8,22 % N.

P ř í k l a d 104

Postup přípravy (+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(pyrid-4-yl-methylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

(a) Postup přípravy (+/-)-4-(pyrid-2-ylmethylthio)azetidin-2-onu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadovaného produktu provedena stejným způsobem jako v příkladu 1(a), přičemž bylo použito vždy 20 mmolů 4-(acetylthiomethyl)-pyridinu a 4-acetoxiazetidin-2-onu. Chromatografickým zpracováním (provedeném na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0 až 4 % MeOH v dichlormethanu CH_2Cl_2) byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

15.03.98

Výtěžek : 2,7 gramu.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,87 (1H, dd), 3,34 (1H, dd), 3,80 (2H, s), 4,70 (1H, dd),
7,03 (1H, br.singlet), 7,26 - 7,30 (2H, m),
8,51 - 8,59 (2H, m).

(b) Postup přípravy (+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(pyrid-4-ylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu

Podle tohoto provedení byla syntéza požadovaného produktu provedena stejným způsobem jako v příkladu 101(b), přičemž bylo zde použito 8,5 mmolu (+/-)-4-(pyrid-2-ylmethylthio)azetidin-2-onu, N-(6-fenylhex-1-yl)-2-brom-acetamidu (9,4 mmolu), tetrabutylamoniumbromid (0,94 mmolu) a práškový hydroxid draselný (9,4 mmolu) v suchém THF (50 mililitrů). Chromatografickým zpracováním takto získaného produktu (na silikagelu, 0 až 2 % MeOH v EtOAc použit jako eluční činidlo) byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 2,2 gramu.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,27 (4H, m), 1,46 - 1,66 (4H, m), 2,59 (2H, t),
2,91 (1H, dd), 3,22 (2H, m), 3,39 (1H, dd),
3,47 (1H, d), 3,72 - 3,89 (3H, m), 4,91 (1H, dd),
6,23 (1H, br.triplet), 7,14 - 7,30 (7H, m),
8,53 - 8,57 (2H, m).

P ř í k l a d 105 :

Postup přípravy (+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(pyrid-4-yl-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu
(diastereomer 1).

Podle tohoto provedení byla syntéza požadovaného

15.03.98

produktu provedena stejným způsobem jako v příkladu 102, přičemž bylo zde použit (+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(pyrid-4-ylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (v množství 2,1 gramu, což je 5,1 mmolu). Rekrystalizací surového produktu ze směsi ethylacetátu a etheru byl získán jeden diastereoisomer.

Výtěžek : 0,55 gramu.

Teplota tání : 126 - 127 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,31 - 1,35 (4H, m), 1,48-1,64 (4H, m), 2,59 (2H, t),
3,01 (1H, dd), 3,23 (2H, dt), 3,46 (1H, dd),
3,82 - 3,90 (3H, m), 4,03 (1H, d), 4,70 (1H, dd),
6,36 (1H, br. triplet), 7,15 - 7,29 (7H, m),
8,64 - 8,66 (2H, 7m).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1794 cm^{-1} (CCl_4).

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

vypočteno :	64,61 % C	6,84 % H	9,83 % N
nalezeno :	64,37 % C	6,74 % H	9,75 % N.

P ř í k l a d 106

Postup přípravy (+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(pyrid-4-yl-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu (diastereoimer 2).

Podle tohoto příkladu byly matečné louhy získané v postupu podle příkladu 105 krystalovány ze směsi ethylacetátu a etheru, přičemž tímto způsobem byl získán produkt obsahující 86 % druhého diastereoisomeru.

Výtěžek : 0,5 gramu.

Teplota tání : 89 - 91 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,33 - 1,37 (4H, m), 1,50 - 1,60 (4H, m), 2,60 (2H, t),
3,00 (1H, dd), 3,21 - 3,33 (3H, m), 3,95 - 4,03 (3H, m),

15.03.98

4,18 (1H, d), 4,71 (1H, dd), 6,70 (1H, br.triplet),
7,15 - 7,29 (8H, m), 8,64 - 8,66 (2H, m).

$\nu_{C=O}$ (CCl₄) 1795, 1766.

Analýza pro C₂₃H₂₉N₃O₃S :

vypočteno :	64,61 % C	6,84 % H	9,83 % N
nalezeno :	64,53 % C	6,72 % H	9,84 % N.

P ř í k l a d 107

Postup přípravy (+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(1-oxopyrid-4-yl-methylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl použit roztok obsahující (+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(pyrid-4-yl-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu (v množství 0,2 gramu, což je 0,47 mmolu) a m-chlorperoxybenzoovou kyselinu (přebytek) v dichlormethanu (30 mililitrů), přičemž tento roztok byl promícháván při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, načež byl zpracován stejným způsobem jako v příkladu 102. Chromatografickým zpracováním takto získaného produktu (na silikagelu, 0 až 5 % MeOH v dichlormethanu CH₂Cl₂ použit jako eluční činidlo) byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 0,17 gramu).

Teplota tání : 72 - 74 °C.

¹H NMR δ (CDCl₃) :

1,33 - 1,37 (4H, m), 1,50 - 1,65 (4H, m), 2,60 (2H, t),
3,24 - 3,30 (2H, m), 3,38 (1H, dd), 3,86 (1H, d),
4,06 (1H, d), 4,30 (1H, d), 4,54 (1H, d), 5,00 (1H, dd),
5,76 (1H, br.triplet), 7,15 - 7,20 (3H, m),
7,26 - 7,30 (2H, m), 7,40 (2H, d), 8,22 (2H, d).

$\nu_{C=O}$ 1780 cm⁻¹ (KBr).

Analýza pro C₂₃H₂₉N₃O₅S . 0,2 H₂O :

vypočteno :	59,64 % C	6,41 % H	9,07 % N
-------------	-----------	----------	----------

15.03.98

nalezeno : 59,41 % C 6,18 % H 9,05 % N.

P ř í k l a d 108

Postup přípravy (+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(2-furylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu

(a) Postup přípravy (+/-)-(2-furylmethylthio)azetidin-2-onu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 101(a), přičemž podle tohoto postupu bylo použito furfurylmerkaptanu (42,5 mmolu) a 4-acetoxiazetidin-2-onu (38 mmolů). Chromatografickým zpracováním (na silikagelu, směs petroletheru a dichlormethanu CH_2Cl_2 v poměru 1 : 1 byla použita jako eluční činidlo) byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 5,5 gramu.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,86 (1H, dd), 3,36 (1H, dd), 3,86 (2H, s), 4,79 (1H, dd), 6,06 (1H, br.singlet), 6,21 - 6,23 (1H, m), 6,33 - 6,35 (11H, m), 7,37 - 7,39 (1H, m).

(b) Postup přípravy (+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(2-furylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 101(b), přičemž podle tohoto postupu bylo použito (+/-)-4-(2-furylmethylthio)-azetidin-2-onu (10 mmolů), N-(6-fenylhex-1-yl)-2-bromacetamidu (10 mmolů), tetrabutylamoniumbromidu (1 mmol) a práškového hydroxidu draselného KOH (11 mmolů) v suchém tetrahydrofuranu THF (150

15.03.98

mililitrů). Chromatografickým zpracováním získaného produktu (na silikagelu, jako elučního činidla použito směsi EtOAc/petrolether) byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 3,4 gramu.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,31 - 1,40 (2H, m), 2,60 (2H, t), 2,97 (1H, dd),
3,19 - 3,28 (2H, m), 3,43 (1H, dd), 3,65 (1H, d),
3,83 (1H, d), 3,84 (2H, d), 4,91 (1H, dd),
6,13 (1H, br.triplet), 6,22 (1H, m), 6,31 (1H, m),
7,14 - 7,36 (6H, m).

P ř í k l a d 109

Postup přípravy (+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(2-furyl-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu (diastereomer 1).

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 102, přičemž podle tohoto postupu byl použit (+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(2-furylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-acetamid (v množství 2,9 gramu, což je 7,2 mmolu). Rekrytalizací tohoto surového produktu z ethylacetátu byl získán produkt, který obsahoval asi 99 % diastereoisomeru 1. Výtěžek : 0,2 gramu.

Teplota tání : 160 - 161 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,32 - 1,36 (4H, m), 1,50 - 1,63 (4H, m), 2,60 (2H, t),
3,01 (1H, dd), 3,18 - 3,30 (2H, m), 3,42 (1H, dd),
3,76 (1H, d), 4,00 (1H, d), 4,10 - 4,16 (2H, m),
4,60 (1H, dd), 6,42 (2H, m), 6,55 (1H, br.triplet),
7,16 - 7,19 (3H, m), 7,25 - 7,29 (2H, m), 7,43 (1H, m).

$n_{\text{C=O}}$ 1748 , 1791 cm^{-1} (CCl_4)

15.03.98

Analýza pro $C_{22}H_{28}N_2O_4S$:

vypočteno :	63,44 % C	6,78 % H	6,73 % N
nalezeno :	63,18 % C	6,59 % H	6,77 % N.

P ř í k l a d 110

Postup přípravy (+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu (diastereomer 2).

Podle tohoto provedení byly matečné louhy získané postupem podle příkladu 109 přečištěny chromatografickou metodou (na silikagelu, jako elučního činidla bylo použito 0 až 2 % MeOH v dichlormethanu CH_2Cl_2), přičemž rekrystalizací získaného produktu ze směsi etheru a ethylacetátu byl získán diastereomer 2 obsahující 5 % diastereomeru 1.

Výtěžek : 1,08 gramu.

Teplota tání : 61 - 62 °C.

 1H NMR δ ($CDCl_3$) :

1,33 - 1,37 (4H, m), 1,51 - 1,63 (4H, m), 2,60 (2H, t), 3,00 (1H, dd), 3,23 - 3,30 (3H, m), 3,98 (1H, d), 4,29 (1H, d), 4,12 (1H, d), 4,24 (1H, d), 4,61 (1H, dd), 6,42 (2H, m), 7,15 - 7,18 (3H, m), 7,25 - 7,31 (3H, m), 7,44 - 7,45 (1H, m).

 $\nu_{C=O}$ 1793 cm^{-1} (CCl_4)Analýza pro $C_{22}H_{28}N_2O_4S$:

vypočteno :	63,44 % C	6,78 % H	6,73 % N
nalezeno :	63,41 % C	6,63 % H	6,80 % N.

P ř í k l a d 111

Postup přípravy (+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované

15.03.98

sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 107, přičemž podle tohoto postupu byl použit N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (v množství 0,10 gramu). Triturací za použití etheru byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 0,065 gramu.

Teplota tání : 102 - 104 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,32 - 1,36 (4H, m), 1,49 - 1,64 (4H, m), 2,60 (2H, t),
3,12 (1H, dd), 3,22 - 3,29 (3H, m), 3,94 (1H, d),
4,03 (1H, d), 4,38 (1H, d), 4,45 (1H, d), 4,89 (1H, dd),
6,00 (1H, br. triplet), 6,44 - 6,46 (1H, m),
6,55 - 6,56 (1H, m), 7,16 - 7,19 (3H, m),
7,25 - 7,29 (2H, m), 7,46 - 7,47 (1H, m).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1793 cm^{-1} (CCl_4)

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$:

vypočteno :	60,34 % C	6,58 % H	6,40 % N
nalezeno :	60,15 % C	6,32 % H	6,50 % N.

P ř í k l a d 112

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-fluorfenyl]hex-1-yl)-4-(2-furylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 101(b), přičemž podle tohoto postupu byl použit (+/-)-4-(2-furylmethylthio)-azetidin-2-on (15 mmolů), N-(6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl)-2-bromacetamid* (15 mmolů), tetrabutylamoniumbromid (1,5 mmolu) a práškovitý hydroxid draselný (16,5 mmolu) v suchém tetrahydrofuranu (100 mililitrů). Chromatografickým zpracováním získaného produktu (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0 až 2 % MeOH v dichlormethanu CH_2Cl_2) byla připravena

15.03.98

požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 3,4 gramu.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,25 - 1,64 (8H, m), 2,57 (2H, t), 2,98 (1H, dd),
3,23 (2H, dt), 3,43 (1H, dd), 3,67 (1H, d),
3,76 - 3,91 (3H, m), 4,90 (1H, dd), 6,10 (1H, br. triplet),
6,22 (1H, d), 6,31 (1H, dd), 6,90 - 6,98 (2H, m),
7,08 - 7,18 (2H, m), 7,36 (1H, m).

*tato sloučenina byla získána zpracováním 6-(4-fluorfenyl)-hexylaminu (2,0 gramu) a Hungsovy báze (1,33 gramu) v suchém dichlormethanu (25 mililitrů) bromacetylbromidem (2,07 gramu) v dichlormethanu (10 mililitrů) při teplotě v rozmezí od 0 do 5 °C.

P ř í k l a d 113.

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-fluorfenyl]hex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu (diastereomer 1).

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 102, přičemž podle tohoto postupu byl použit (+/-)-N-(6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl)-4-(2-furylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (použity 2,0 gramy, což je 4,8 mmolu). Rekrystalizací takto získaného surového produktu z ethylacetátu byl získán produkt, který obsahoval asi 93 % diastereoisomeru 1.

Výtěžek : 0,35 gramu.

Teplota tání : 157 - 158 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,31 - 1,35 (4H, m), 1,50 - 1,58 (4H, m), 2,56 (2H, t),
3,02 (1H, dd), 3,20 - 3,26 (2H, m), 3,42 (1H, dd),

15.03.99

3,74 (1H, d), 4,00 (1H, d), 4,10 - 4,17 (2H, m),
 4,59 (1H, dd), 6,42 (2H, m), 6,65 (1H, br.triplet),
 6,92 - 6,97 (2H, m), 7,09 - 7,13 (2H, m),
 7,43 - 7,44 (1H, m).

$n_{C=O}$ 1791 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0,68 \text{ H}_2\text{O}$:

vypočteno :	59,14 % C	6,40 % H	6,27 % N
nalezeno :	58,85 % C	6,00 % H	6,36 % N.

P ř í k l a d 114

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-fluorfenyl]hexy]-4-(2-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu (diastereomer 2).

Odpařením matečných louhu, získaných při provádění postupu podle příkladu 113, a krystalizací ze směsi ethylacetátu a etheru byl získán požadovaný produkt obsahující 97 % diastereoisomeru 2.

Výtěžek : 0,62 gramu.

Teplota tání : 100 - 101 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,33 - 1,35 (4H, m), 1,50-1,60 (4H, m), 2,56 (2H, t),
 3,01 (1H, dd), 3,22 - 3,31 (3H, m), 3,98 (1H, d),
 4,11 (1H, d), 4,23 (1H, d), 4,29 (1H, d), 4,60 (1H, dd),
 6,41 - 6,42 (2H, m), 6,92 - 6,96 (2H, m),
 7,09 - 7,13 (2H, m), 7,26 (1H, br.triplet),
 7,44 - 7,45 (1H, m).

$n_{C=O}$ 1794 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$:

vypočteno :	60,81 % C	6,26 % H	6,45 % N
nalezeno :	60,70 % C	6,22 % H	6,44 % N.

P ř í k l a d 115

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-fluorfenyl]hex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 107, přičemž podle tohoto postupu byl použit N-(6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (použit 1,0 gram). Triturací získaného surového produktu za použití etheru a rekrystalizací tohoto produktu ze směsi ethylacetátu a petroletheru byla získána požadovaná titulní sloučenina. Výtěžek : 0,29 gramu.

Teplota tání : 114 - 115 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,31 - 1,35 (4H, m), 1,49 - 1,60 (4H, m), 2,57 (2H, t), 3,12 (1H, dd), 3,22 - 3,29 (3H, m), 3,95 (1H, d), 4,03 (1H, d), 4,38 (1H, d), 4,45 (1H, d), 4,88 (1H, dd), 6,01 (1H, br. triplet), 6,44 - 6,45 (1H, m), 6,55 - 6,56 (1H, m), 6,93-6,97 (2H, m), 7,09 - 7,13 (2H, m), 7,46 - 7,47 (1H, m).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1797 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$:

vypočteno :	58,65 % C	6,04 % H	6,22 % N
nalezeno :	58,27 % C	5,96 % H	6,20 % N.

P ř í k l a d 116

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(2-furylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 101(b), přičemž podle tohoto postupu byl použit

(+/-)-4-(2-furylmethylthio)azetidin-2-on (v množství 12 mmolů), N-(6-(4-chlorfenyl)hex-1-yl)-2-bromacetamid (12 mmolů), tetrabutylamoniumbromid (1,2 mmolu) a práškový hydroxid draselný KOH (13,2 mmolu) v suchém tetrahydrofuranu THF (100 mililitrů). Chromatografickým zpracováním získaného produktu (na silikagelu, jako elučního činidla použito 50 až 100 % EtOAc v petroletheru) byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 3,9 gramu.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,23 - 1,61 (8H, m), 2,56 (2H, t), 2,97 (1H, dd),
3,23 (2H, dt), 4,05 (1H, dd), 3,62 - 3,91 (4H, m),
4,91 (1H, dd), 6,18 (1H, br. triplet), 6,22 (1H, d),
6,30 (1H, dd), 7,08 (2H, d), 7,20 - 7,26 (2H, m),
7,36 (1H, d).

P ř í k l a d 117

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu (diastereomer 1).

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 102, přičemž podle tohoto postupu byl použit (+/-)-N-(6-(4-chlorfenyl)hex-1-yl)-4-(2-furylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (v množství 3,8 gramu, což je 8,7 mmolu). Triturací takto získaného surového produktu etherem byl připraven požadovaný produkt jako diastereoisomer 1.

Výtěžek : 0,49 gramu.

Teplota tání : 171 - 172 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,31 - 1,34 (4H, m), 1,49 - 1,61 (4H, m), 2,56 (2H, t),
3,02 (1H, dd), 3,20 - 3,26 (2H, m), 3,42 (1H, dd),

15.03.98

3,75 (1H, d), 4,00 (1H, d), 4,10 - 4,17 (2H, m),
 4,60 (1H, dd), 6,42 (2H, m), 6,60 (1H, br.triplet),
 7,08 - 7,10 (2H, m), 7,22 - 7,26 (2H, m),
 7,43 - 7,44 (1H, m).

$n_{C=O}$ 1791 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$:

vypočteno :	58,59 % C	6,03 % H	6,21 % N
nalezeno :	58,16 % C	5,91 % H	6,25 % N.

P ř í k l a d 118

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu (diastereomer 2).

Matečné louhy získané při provádění postupu podle příkladu 117 byly podrobeny odpaření a takto získaný produkt byl krystalován z etheru, přičemž tímto způsobem byl získán požadovaný produkt jako diastereoisomer 2.

Výtěžek : 1,2 gramu.

Teplota tání : 92 - 93 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,32 - 1,34 (4H, m), 1,50 - 1,59 (4H, m), 2,56 (2H, t),
 3,01 (1H, dd), 3,24 - 3,31 (3H, m), 3,98 (1H, d),
 4,11 (1H, d), 4,25 (1H, d), 4,27 (1H, d), 4,60 (1H, dd),
 6,41 - 6,42 (2H, m), 7,08 - 7,10 (2H, m),
 7,21 - 7,26 (2H, m), 7,35 (1H, br.triplet),
 7,44 - 7,45 (1H, m).

$n_{C=O}$ 1794 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$:

vypočteno :	58,59 % C	6,03 % H	6,21 % N
nalezeno :	58,32 % C	5,95 % H	6,23 % N.

15.03.99

P ř í k l a d 119

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 107, přičemž podle tohoto postupu byl použit N-(6-(4-chlorfenyl)hex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid. Triturací takto získaného surového produktu z etheru byla připravena požadovaná titulní sloučenina. Výtěžek : 0,6 gramu.

Teplota tání : 107 - 108 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,31 - 1,35 (4H, m), 1,49 - 1,60 (4H, m), 2,57 (2H, t),
3,12 (1H, dd), 3,22 - 3,29 (3H, m), 3,95 (1H, d),
4,03 (1H, d), 4,38 (1H, d), 4,45 (1H, d), 4,88 (1H, dd),
6,03 (1H, br. triplet), 6,44 - 6,46 (1H, m),
6,55 - 6,56 (1H, m), 7,08 - 7,11 (2H, m),
7,21 - 7,26 (2H, m), 7,45 - 7,47 (1H, m),

$n_{\text{C=O}}$ 1797 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$:

vypočteno :	58,58 % C	5,83 % H	6,00 % N
nalezeno :	56,54 % C	5,74 % H	6,02 % N.

P ř í k l a d 120

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(3-furylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

(a) Postup přípravy (+/-)-4-(3-furylmethylthio)azetidin-2-onu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu

15.10.99

101(a), přičemž podle tohoto provedení byl použit 3-(acetylthiomethyl)furan (64 mmolů) a 4-acetoxiazetidin-2-on (64 mmolů). Krystalizací ze směsi etheru a petroletheru byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 10 gramů.

Teplota tání : 60 - 31 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,90 (1H, dd), 3,35 (1H, dd), 3,68 (2H, d), 4,70 (1H, dd), 6,14 (1H, br s), 6,42 (1H, m), 7,38 - 7,42 (2H, m)

(b) Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(3-furylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 101(b), přičemž podle tohoto provedení byl použit (+/-)-4-(3-furylmethylthio)-azetidin-2-on (v množství 13,6 mmolu), N-(6-(4-chlorfenyl)hex-1-yl)-2-bromacetamid (použito 13,6 mmolu), tetrabutylamoniumbromid (1,36 mmolu) a práškovitý hydroxid draselný KOH (14 mmolů) v suchém tetrahydrofuranu THF (100 mililitrů). Chromatografickým zpracováním takto získaného surového produktu (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 50 až 100 % EtOAc v petroletheru) byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 4,0 gramy.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,25 - 1,36 (4H, m), 1,40 - 1,68 (4H, m), 2,56 (2H, t), 2,96 (1H, dd), 3,20 - 3,28 (2H, m), 3,41 (1H, dd), 3,61 - 3,73 (3H, m), 3,85 (1H, d), 4,84 (1H, dd), 6,12 (1H, dd), 6,39 (1H, m), 7,06 - 7,10 (2H, m), 7,21 - 7,26 (2H, m), 7,37 - 7,39 (2H, m).

15.03.98

P ř í k l a d 121

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(3-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu (diastereomer 1).

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 101(b), přičemž podle tohoto provedení byl použit (+/-)-N-(6-(4-chlorfenyl)-hex-1-yl)-4-(3-furylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (v množství 2,5 gramu, což je 5,7 mmolu). Získaný surový produkt byl potom podroben krystalizaci z ethylacetátu, čímž byl získán produkt obsahující 98 % diastereoisomeru 1.

Výtěžek : 0,6 gramu.

Teplota tání : 162 - 163 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,30 - 1,34 (4H, m), 1,49 - 1,59 (4H, m), 2,55 (2H, t),
3,04 (1H, dd), 3,20 - 3,26 (2H, m), 3,55 (1H, dd),
3,74 - 3,78 (2H, m), 3,86 (1H, d), 4,13 (1H, d),
4,59 (1H, dd), 6,37 - 6,38 (1H, m), 6,60 (1H, br.triplet),
7,08 - 7,10 (1H, m), 7,21 - 7,26 (2H, m),
7,46 - 7,47 (2H, m).

$n_{\text{C=O}}$ 1792 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$:

vypočteno :	58,59 % C	6,03 % H	6,21 % N
nalezeno :	58,59 % C	6,03 % H	6,21 % N.

P ř í k l a d 122

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(3-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu (diastereomer 2).

Matečné louhy získané postupem podle příkladu 121 byly

15.03.95

podle tohoto postupu odpařeny, přičemž získaný produkt byl triturován etherem a potom rekrystalován z ethylacetátu, čímž byl získán produkt, který obsahoval 98 % diastereoisomeru 2.

Výtěžek : 0,7 gramu

Teplota tání : 95 - 96 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,32 - 1,34 (4H, m), 1,50 - 1,60 (4H, m), 2,56 (2H, t),
3,03 (1H, dd), 3,20 - 3,32 (3H, m), 3,86 - 3,98 (3H, m),
4,24 (1H, d), 4,66 (1H, dd), 6,38 - 6,39 (1H, m),
7,08 - 7,10 (2H, m), 7,14 (1H, br. triplet),
7,21 - 7,26 (2H, m), 7,46 - 7,48 (2H, m).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1794 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$:

vypočteno :	58,59 % C	6,03 % H	6,21 % N
nalezeno :	58,53 % C	5,94 % H	6,20 % N.

P ř í k l a d 123

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(3-furylmethylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 107, přičemž podle tohoto provedení byl použit N-(6-(4-chlorfenyl)-hex-1-yl)-4-(3-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid. Takto získaný surový produkt byl triturován etherem, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Teplota tání : 95 - 96 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,31 - 1,35 (4H, m), 1,48 - 1,61 (4H, m), 2,56 (2H, t),
3,20 - 3,27 (4H, m), 3,87 (1H, d), 4,02 (1H, d),
4,18 (1H, d), 4,25 (1H, d), 4,91 (1H, dd),

15.03.99

5,98 (1H, br. triplet), 6,53 - 6,54 (1H, m),
7,08 - 7,11 (2H, m), 7,21 - 7,26 (2H, m),
7,47 - 7,48 (1H, m), 7,57 (1H, d).

$\nu_{C=O}$ 1795 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$:

vypočteno :	55,41 % C	5,93 % H	5,89 % N
nalezeno :	55,41 % C	5,61 % H	5,83 % N.

P ř í k l a d 124.

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenylhexyl])-4-(2-thienylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

(a) Postup přípravy (+/-)-4-(2-thienylmethylthio)azetidin-2-onu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 101(a), přičemž podle tohoto provedení byl použit 2-(acetylthiomethyl)thiofen (v množství 71 mmolů) a 4-acetoxiazetidin-2-on (71 mmolů). Získaný surový produkt byl zpracován chromatografickou metodou (na silikagelu, jako eluční činidlo bylo použito směsi 50 až 70 % EtOAc v petroletheru), čímž byla získána požadovaný titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 9,1 gramu.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,88 (1H, m), 3,35 (1H, m), 4,06 (2H, m), 4,75 (1H, m),
5,82 (1H, m), 6,96 (2H, m), 7,24 (1H, m).

(b) Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(2-thienylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované

15.03.99

sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 101(b), přičemž podle tohoto provedení byl použit (+/-)-4-(2-thienylmethylthio)-azetidín-2-on (5 mmolů), N-(6-(4-chlorfenyl)hex-1-yl)-2-bromacetamid (5,5 mmolu), tetrabutylamoniumbromid (0,5 mmolu) a práškový hydroxid draselný KOH (5,25 mmolu) v suchém tetrahydrofuranu THF (25 mililitrů). Chromatografickým zpracováním takto získaného surového produktu (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi 30 až 80 % EtOAc v petroletheru) a tritovací směsi ether/petrolether byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 0,66 gramu.

Teplota tání : 55 - 57 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,33 (4H, m), 1,55 (4H, m), 2,56 (2H, t), 2,97 (1H, dd),
3,23 (2H, m), 3,41 (1H, dd), 3,63 (1H, d), 3,79 (1H, d),
4,05 (2H, m), 4,88 (1H, m), 6,05 (1H, m),
6,89 - 7,26 (7H, m).

P ř í k l a d 125

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-chlorfenyl)hexyl]-4-(2-thienylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidín-1-ylacetamidu (diastereomer 1).

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 102, přičemž podle tohoto provedení byl použit (+/-)-N-(6-(4-chlorfenyl)-hex-1-yl)-4-(2-thienylmethylthio)-2-oxoazetidín-1-ylacetamid (v množství 3,0 gramy, což je 6,65 mmolu). Získaný surový produkt byl krystalován z ethylacetátu a potom byl rekrystalován z acetonitrilu, přičemž tímto způsobem byl připraven produkt obsahující 97 % diastereoisomeru 1.

15.03.98

Výtěžek : 0,73 gramu.

Teplota tání : 161 - 162 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,33 (4H, m), 1,51 - 1,61 (4H, m), 2,56 (2H, t),
3,01 (1H, dd), 3,23 (2H, m), 3,48 (1H, dd), 3,74 (1H, d),
4,13 (1H, d), 4,13 (1H, dd), 4,25 (1H, dd), 4,57 (1H, dd),
6,59 (1H, m), 7,03 - 7,35 (7H, m).

$n_{\text{C=O}}$ 1791 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2$:

vypočteno :	56,58 % C	5,83 % H	6,00 % N
nalezeno :	56,51 % C	5,71 % H	6,06 % N.

P ř í k l a d 126

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenylhexyl])-4-(2-thienylmethylsulfanyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu (diastereomer 2).

Podle tohoto provedení byly ethylacetátové matečné louhy, získané postupem podle příkladu 125, podrobeny další krystalizaci při stání, přičemž tímto způsobem byl získán další podíl produktu, který obsahoval 98 % diastereoisomeru 2.

Výtěžek : 0,57 gramu.

Teplota tání : 93 - 95 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,34 (4H, m), 1,55 (4H, m), 2,56 (2H, t), 2,98 (1H, dd),
3,25 (3H, m), 3,89 (1H, d), 4,25 (1H, d), 4,25 (1H, d),
4,33 (1H, d), 4,65 (1H, dd), 7,04 - 7,35 (7H, m).

$n_{\text{C=O}}$ 1793 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2$:

vypočteno :	56,58 % C	5,83 % H	6,00 % N
nalezeno :	56,41 % C	5,72 % H	5,99 % N.

15.03.99

P ř í k l a d 127

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenylhexyl])-4-(2-thienylmethylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 107, přičemž podle tohoto provedení byl použit N-(6-(4-chlorfenyl)-hex-1-yl)-4-(2-thienylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (v množství 1,1 gramu). Takto získaný surový produkt byl potom krystalován ze směsi ethylacetátua petroletheru a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 0,9 gramu.

Teplota tání : 108 - 110 °C.

$^1\text{H NMR } \delta \text{ (CDCl}_3\text{)} :$

1,33 (4H, m), 1,55 (4H, m), 2,57 (2H, t),
3,09 - 3,28 (4H, m), 3,88 (1H, d), 3,97 (1H, d),
4,53 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,91 (1H, dd), 5,98 (1H, m),
7,05 - 7,41 (7H, m).

$n_{\text{C=O}} 1795 \text{ cm}^{-1}$

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2 :$

vypočteno :	54,70 % C	5,63 % H	5,80 % N
nalezeno :	54,59 % C	5,52 % H	5,80 % N.

P ř í k l a d 128

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenylhexyl])-4-(3-thienylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

(a) Postup přípravy (+/-)-4-(3-thienylmethylthio)azetidin-2-onu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu

101(a), přičemž podle tohoto provedení byl použit 3-(acetylthiomethyl)thiofen (v množství 85 mmolů) a 4-acetoxiazetidin-2-on (v množství 85 mmolů). Získaný surový produkt byl potom podroben chromatografickému zpracování (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 50 až 70 % EtOAc v petroletheru) a triturování petroletherem, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 8,65 gramu

Teplota tání : 41 - 45 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,85 (1H, m), 3,32 (1H, m), 3,88 (2H, m), 4,68 (1H, m), 5,72 (1H, s), 7,01 - 7,15 (2H, m), 7,33 (1H, m).

(b) Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenylhexyl])-4-(3-thienylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 101(b), přičemž podle tohoto provedení byl použit (+/-)-4-(3-thienylmethylthio)-azetidin-2-on (v množství 5 mmolů), N-(6-(4-chlorfenyl)hex-1-yl)-2-bromacetamid (použito 5,5 mmolu), tetrabutylammoniumbromid (0,5 mmolu) a práškovitý hydroxid draselný (5,25 mmolu) v suchém tetrahydrofuranu KOH (25 mililitrů). Získaný surový produkt byl zpracován chromatografickou metodou (na silikagelu, jako elučního činidla bylo použito 40 až 90 % EtOAc v petroletheru), přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 0,85 gramu.

Teplota tání : 54 - 57 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,32 (4H, m), 1,53 (4H, m), 2,56 (2H, t), 2,93 (1H, dd),

15.03.98

3,22 (2H, m), 3,38 (1H, dd), 3,56 (1H, d), 3,76 (1H, d),
3,84 (2H, m), 4,81 (1H, m), 6,07 (1H, m),
7,04 - 7,82 (7H, m).

P ř í k l a d 129

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenylhexyl])-4-(3-thienylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu (diastereomer 1).

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 102, přičemž podle tohoto provedení byl použit (+/-)-N-(6-(4-chlorfenyl)-hex-1-yl)-4-(3-thienylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (v množství 4,12 gramu, což je 9,1 mmolu). Takto získaný surový produkt byl potom podroben krystalizaci z ethylacetátu a rekrystalizaci z acetonitrilu, čímž byl získán požadovaný produkt jako diastereomer 1.

Výtěžek : 0,57 gramu.

Teplota tání : 158 - 159 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,33 (4H, m), 1,55 (4H, m), 2,56 (2H, t), 2,94 (1H, dd),
3,23 (2H, m), 3,44 (1H, dd), 3,73 (1H, d), 3,98 (1H, d),
4,11 (1H, d), 4,06 (1H, d), 4,51 (1H, dd), 6,61 (1H, m),
7,01 - 7,41 (7H, m):

$n_{\text{C}=0}$ 1791 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2$:

vypočteno :	56,58 % C	5,83 % H	6,00 % N
nalezeno :	56,45 % C	5,62 % H	6,02 % N.

P ř í k l a d 130

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenylhexyl])-4-(3-thienylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

15.03.98

(diastereomer 2).

Podle tohoto postupu byly použity matečné louhy získané postupem podle příkladu 129, přičemž tyto louhy byly podrobeny rekrystalizaci postupně z ethylacetátu, acetonitrilu a ethylacetátu, přičemž tímto způsobem byl získán produkt obsahující 80 % diastereoisomeru 2.

Výtěžek : 1,42 gramu

Teplota tání : 109 - 111 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,34 (4H, m), 1,55 (4H, m), 2,56 (2H, t), 2,93 (1H, dd),
3,24 (3H, m), 3,89 (1H, d), 4,09 (1H, d), 4,18 (1H, d),
4,23 (1H, d), 4,59 (1H, dd), 7,02 - 7,42 (7H, m).

$n_{\text{C}=0}$ 1793 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2$:

vypočteno :	56,58 % C	5,83 % H	6,00 % N
nalezeno :	56,55 % C	5,65 % H	6,03 % N.

P ř í k l a d 131

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenylhexyl])-4-(3-thienylmethylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 107, přičemž podle tohoto provedení byl použit N-(6-(4-chlorfenyl)hex-1-yl)-4-(3-thienylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (v množství 0,81 gramu). Krystalizací ze směsi ethylacetátu a petroletheru byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 0,67 gramu.

Teplota tání : 114 - 116 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,33 (4H, m), 1,55 (4H, m), 2,57 (2H, t), 3,05 (1H, dd),

16.03.98

3,15 (1H, m), 3,25 (2H, m), 3,84 (1H, d), 3,94 (1H, d),
4,38 (1H, d), 4,43 (1H, d), 4,83 (1H, dd), 5,96 (1H, m),
7,08 - 7,43 (7H, m).

$n_{C=O}$ 1794 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$:

vypočteno :	54,70 % C	5,63 % H	5,80 % N
nalezeno :	54,62 % C	5,44 % H	5,83 % N.

P ř í k l a d 132

Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenylhexyl])-4-(thiazol-2-ylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

(a) Postup přípravy (+/-)-4-(2-thiazolylmethylthio)-azetidin-2-onu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 101(a), přičemž podle tohoto provedení byl použit 2-(acetylthiomethyl)thiazol (v množství 23 mmolů) a 4-acetoxiazetidin-2-on (v množství 23 mmolů). Získaný surový produkt byl potom triturován etherem, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 1,48 gramu.

Teplota tání : 89 - 92 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,76 (1H, m), 2,30 (1H, m), 4,26 (2H, s), 4,85 (1H, m),
7,68 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,63 (1H, br s).

(b) Postup přípravy (+/-)-N-(6-[4-chlorfenylhexyl])-4-(thiazol-2-ylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu

15.03.98

101(b), přičemž podle tohoto provedení byl použit N-(6-(4-chlorfenyl)hex-1-yl)-2-bromacetamid (použito 6,9 mmolu), tetrabutylamoniumbromid (použito 0,69 mmolu) a práškový hydroxid draselný KOH (v množství 6,9 mmolu) v suchém tetrahydrofuranu THF (40 mililitrů). Takto připravený produkt byl podroben opakovanému chromatografickému zpracování (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 2 až 6 %MeOH v CH₂Cl₂; a dále silikagelu a jako elučního činidla t-BuOMe), přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 0,04 gramu.

¹H NMR δ (CDCl₃) :

1,33 (4H, m), 1,55 (4H, m), 2,56 (2H, t), 2,99 (1H, dd), 3,23 (2H, m), 3,44 (1H, dd), 3,73 (1H, d), 3,90 (1H, d), 4,12 (1H, d), 4,21 (1H, d), 5,02 (1H, dd), 6,19 (1H, m), 7,07 - 7,26 (4H, m), 7,31 (1H, d), 7,69 (1H, d).

P ř í k l a d 133

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-chlorfenyl)hexyl]-4-(thiazol-2-ylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu (diastereomer 1).

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 102, přičemž podle tohoto provedení byl použit (+/-)-N-(6-(4-chlorfenyl)hex-1-yl)-4-(2-thiazolylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (v množství 1,03 gramu, což je 2,28 mmolu). Takto získaný surový produkt byl potom triturován s ethylacetátem, přičemž podle tohoto postupu byl připraven produkt obsahující 96 % diastereoisomeru 1.

Výtěžek : 0,35 gramu.

Teplota tání : 154 - 157 °C.

15.03.98

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,33 (4H, m), 1,55 (4H, m), 2,56 (2H, t), 3,02 (1H, dd),
3,23 (2H, m), 3,36 (1H, dd), 3,80 (1H, d), 4,14 (1H, d),
4,35 (1H, d), 4,42 (1H, d), 4,92 (1H, dd), 6,46 (1H, m),
7,09 (2H, m), 7,23 (2H, m), 7,43 (1H, d), 7,84 (1H, d).

$n_{\text{C=O}}$ 1791 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$:

vypočteno : 53,89 % C 5,60 % H 8,98 % N

nalezeno : 53,91 % C 5,55 % H 8,94 % N.

P ř í k l a d 134

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(thiazol-2-ylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu (diastereomer 2).

Podle tohoto provedení byly použity matečné louhy získané při provádění postupu podle příkladu 133, přičemž tyto louhy byly zkoncentrovány a potom zředěny petroletherem k vyvolání krystalizace, přičemž byl získán produkt obsahující 94 % diastereoisomeru 2.

Výtěžek : 0,49 gramu

Teplota tání : 103 - 104 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,33 (4H, m), 1,55 (4H, m), 2,57 (2H, t), 3,11 (1H, dd),
3,25 (2H, m), 3,33 (1H, dd), 4,08 (1H, d), 4,29 (1H, d),
4,44 (1H, d), 4,50 (1H, d), 4,98 (1H, dd), 7,09 (2H, m),
7,24 (2H, m), 7,34 (1H, m), 7,42 (1H, d), 7,84 (1H, d).

$n_{\text{C=O}}$ 1793 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$:

vypočteno : 53,89 % C 5,60 % H 8,98 % N

nalezeno : 54,12 % C 5,60 % H 8,98 % N.

15.03.98

P ř í k l a d 135

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(5-methoxykarbonyl-2-furylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-acetamidu.

(a) Postup přípravy methylesteru kyseliny 5-(acetylthiomethyl)furan-5-karboxylové.

Podle tohoto provedení bylo použito roztoku thioacetátu draselného (použito 45,7 gramu, což je 0,4 molu) v suchém DMF (100 mililitrů); přičemž tento roztok byl přidán do roztoku methylesteru kyseliny 5-(chlormethyl)-furan-2-karboxylové (použito 68 gramů, což je 0,39 molu) v suchém DMF (300 mililitrů), který byl chlazen na ledové lázni. V dalším postupu bylo potom chlazení odstraněno a získaná reakční směs byla promíchávána po dobu dalších 30 minut, načež byla nalita do vody a extrahována etherem. Chromatografickým zpracováním organických extraktů (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 0 až 30 % etheru v petroletheru) byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 42,7 gramu.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,36 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,35 (1H, d), 7,08 (1H, d).

(b) Postup přípravy 4-(5-methoxykarbonyl-2-furylmethylthio)azetidin-2-onu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 10I(a), přičemž podle tohoto provedení byl použit methylester kyseliny 5-(acetylthiomethyl)furan-5-karboxylové

(v množství 47 mmolu), 4-acetoxiazetidin-2-on (47 mmolů) a methoxid sodný (47 mmolů) místo ethoxidu sodného. Takto získaný surový produkt byl potom triturován etherem, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina.

Výtěžek : 8,7 gramu.

Teplota tání : 102 - 103 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,85 (1H, dd), 3,43 (1H, dd), 3,88 - 3,92 (5H, m),
4,92 (1H, dd), 6,33 (1H, m), 6,78 (1H, br.singlet),
7,09 - 7,11 (1H, m).

(c) Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(5-methoxykarbonyl-2-furylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 101(b), přičemž podle tohoto provedení byl použit (+/-)-4-(5-methoxykarbonyl)-2-furylmethylthio)azetidin-2-on (v množství 21 mmolů), N-(6-fenylhex-1-yl)-2-bromacetamid (použito 21 mmolů), tetrabutylamoniumbromid (3 mmoly) a práškový hydroxid draselný KOH (211 mmolů) v suchém THF. Chromatografickým zpracováním takto získaného surového produktu (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi EtOAc a petroletheru) byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 5,0 gramů.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,29 - 1,35 (4H, m), 1,43 - 1,63 (4H, m), 2,55 (2H, t),
2,94 (1H, dd), 3,19 - 3,27 (2H, m), 3,24 (1H, dd),
3,78 (1H, d), 3,88 - 3,90 (3H, m), 3,95 - 3,97 (1H, m),
4,04 - 4,17 (2H, m), 5,01 (1H, dd), 6,25 (1H, br triplet),
6,33 - 6,35 (1H, m), 7,06 - 7,10 (3H, m),

18.03.98

7,20 - 7,26 (3H, m).

P ř í k l a d 136

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(5-methoxykarbonyl-2-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-acetamidu (diastereomer 1).

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 101(b), přičemž podle tohoto provedení byl použit (+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(5-methoxykarbonyl-2-furylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (v množství 4,0 gramy, což je 8 mmolů). Rekrystalizací tohoto surového produktu z ethylacetátu byla získána požadovaná látka jako diastereomer 1.

Výtěžek : 0,8 gramu.

Teplota tání : 141 - 142 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,20 - 1,35 (4H, m), 1,40 - 1,65 (4H, m), 2,55 (2H, t),
3,05 (1H, dd), 3,19 - 3,33 (3H, m), 3,83 (1H, d),
3,90 (3H, s), 4,09 - 4,16 (3H, m), 4,71 (1H, dd),
6,46 (1H, br. triplet), 6,55 - 6,56 (1H, m),
7,07 - 7,26 (5H, m).

$n_{\text{C=O}}$ 1792 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$:

vypočteno :	56,63 % C	5,74 % H	5,50 % N
nalezeno :	56,65 % C	5,68 % H	5,55 % N.

P ř í k l a d 137

Postup přípravy (+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(5-methoxykarbonyl-2-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-acetamidu (diastereomer 2).

Podle tohoto příkladu byly použity matečné louhy získané v postupu podle příkladu 136, přičemž tyto louhy byly odpařeny a získaný produkt byl rekrystalován z ethylacetátu a tímto způsobem byl získán požadovaný produkt jako diastereomer 2.

Výtěžek : 1,5 gramu.

Teplota tání : 113 - 114 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,29 - 1,40 (4H, m), 1,50 - 1,64 (4H, m), 2,56 (2H, t),
3,00 (1H, dd), 3,23 - 3,40 (3H, m), 3,90 (3H, s),
4,03 (1H, d), 4,19 - 4,29 (3H, m), 4,72 (1H, dd),
6,53 - 6,55 (1H, m), 7,00 (1H, br.triplet),
7,07 - 7,26 (5H, m).

$n_{\text{C=O}}$ 1795 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$:

vypočteno :	56,63 % C	5,74 % H	5,50 % N
nalezeno :	56,73 % C	5,69 % H	5,57 % N.

P ř í k l a d 138

Postup přípravy (+/-)-4-(2-furylmethylthio)-1-(9-fenyl-nonyl)azetidin-2-onu.

Podle tohoto postupu bylo použito suspenze hydridu sodného (použito 3,65 mmolu) v suchém tetrahydrofuranu THF (10 mililitrů), která byla ochlazená na lázni led/solanka, přičemž k této suspenzi byl přidáván pomalu po kapkách roztok (+/-)-4-(2-furylmethylthio)azetidin-2-onu (použito 0,61 gramu, což je 3,32 mmolu) v THF (10 mililitrů), což bylo prováděno při teplotě pod 5 °C. Takto získaný výsledný roztok byl potom ochlazen na teplotu -10 °C, načež byl postupně přidáván roztok 9-fenyl-nonyl-1-triflátu (trifluormethylsulfonát) (použito 1,17 gramu, což je 3,32 mmolu) v THF (10 mililitrů) v intervalu 1 minuty. Tato

15.03.95

reakční směs byla promíchávána po dobu dalších 5 minut při teplotě 0 °C, načež byla nalita do solanky a tento produkt byl potom extrahován etherem. Chromatografickým zpracováním organických extraktů (na silikagelu, jako elučního činidla bylo použito 10 až 25 %-ního roztoku EtOAc v petroletheru) byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 0,38 gramu.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,7 (14H, m), 2,60 (2H, t, $J = 8\text{Hz}$), 2,9 (2H, m),
3,3 (2H, m), 4,78 (2H, s), 4,68 (1H, m),
6,20, 6,32 (každá 1H, m), 7,15 - 7,3 (5H, m),
7,36 (1H, m).

P ř í k l a d 139

Postup přípravy (+/-)-4-(2-furylmethylsulfinyl)-1-(9-fenylonyl)azetidin-2-onu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 102, přičemž podle tohoto provedení byl použit (+/-)-4-(2-furylmethylthio)-1-(9-fenylonyl)azetidin-2-on (v množství 0,37 gramu, což je 0,97 mmolu). Chromatografickým zpracováním (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 50 až 70 % EtOAc v petroletheru) byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje (výtěžek 0,28 gramu), obsahující asi 63 % diastereoisomeru 1 a 37 % diastereomeru 2.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,7 (14H, m), 2,55 (3H, m), 2,90 (1H dd, $J = 5, 15\text{Hz}$),
3,10 (1H dd, $J = 5, 15\text{Hz}$), 3,15 - 3,5 (3H, m),
3,95 - 4,15 (2H, m), 4,42 (1H, m), 6,42 (2H, m),
7,1 - 7,3 (5H, m), 7,43 (1H, m).

$n_{\text{C=O}} 1776 \text{ cm}^{-1}$

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$:

15.03.98

vypočteno :	68,8 % C	7,8 % H	3,5 % N
nalezeno :	68,5 % C	7,8 % H	3,3 % N.

P ř í k l a d 140

Postup přípravy (+/-)-4-(2-furylmethylthio)-1-(9-(4-fluorfenyl)nonyl)azetidin-2-onu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 138, přičemž podle tohoto provedení byl použit (+/-)-4-(2-furylmethylthio)azetidin-2-on (v množství 1,5 gramu, což je 8,2 mmolu) a 9-(4-fluorfenyl)nonyl-1-triflát (trifluormethansulfonát) (v množství 2,9 gramu, což je 7,8 mmolu). Chromatografickým zpracováním (na silikagelu, za použití 10 až 25 % EtOAc v petroletheru) takto získaného produktu byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 0,56 gramu.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,7 (14H, m), 2,56 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 2,90 (2H, m), 3,29 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,68 (1H, m), 6,20 (1H, m), 6,31 (1H, m), 6,95 (2H, m), 7,10 (2H, m), 7,36 (1H, m).

P ř í k l a d 141

Postup přípravy (+/-)-4-(2-furylmethylsulfinyl)-1-(9-(4-fluorfenyl)nonyl)azetidin-2-onu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 102, přičemž podle tohoto provedení byl použit (+/-)-4-(2-furylmethylthio)-1-(9-(4-fluorfenyl)nonyl)azetidin-2-onu (použito 0,52 gramu, což je 1,28 mmolu). Chromatografickým zpracováním takto získaného surového produktu (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 50 až

70 % EtOAc v petroletheru) byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje. (výtěžek 0,42 gramu), obsahující asi 65 % diastereomeru 1 a 35 % diastereomeru 2.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,7 (14H, m), 2,55 (3H, m), 2,90 (1H, dd, $J = 5, 15\text{Hz}$),
3,10 (1H, dd, $J = 5, 15\text{Hz}$), 3,15 - 3,5 (2H, m),
3,95 - 4,15 (2H, m), 4,42 (1H, m), 6,42 (2H, m),
6,95, 7,10 (každá 2H, m), 7,43 (1H, m).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1776 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FNO}_3\text{S}$:

vypočteno : 65,8 % C 7,2 % H 3,3 % N

nalezeno : 65,7 % C 7,2 % H 3,2 % N.

P ř í k l a d 142

Postup přípravy (+/-)-4-(2-furylmethylsulfonyl)-1-(9-(4-fluorfenyl)nonyl)azetidin-2-onu.

Podle tohoto provedení byla syntéza požadované sloučeniny provedena stejným způsobem jako v příkladu 107, přičemž podle tohoto provedení byl použit (+/-)-4-(2-furylmethylsulfinyl)-1-(9-(4-fluorfenyl)nonyl)azetidin-2-on (použito 88 miligramů). Chromatografickým zpracováním získaného surového produktu (na sílikagelu, za použití směsi EtOAc a petroletheru v poměru 2 : 1) byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje.

Výtěžek : 56 miligramů.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,7 (14H, m), 2,56 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
2,99 (1H, dd, $J = 2, 15\text{Hz}$), 3,15 (2H, m), 3,45 (1H, m),
4,37 (2H, s), 4,57 (1H, m), 6,45, 6,55 (každá 1H, m),
6,95, 7,10 (každá 2H, m), 7,43 (1H, m).

16.03.99

P ř í k l a d 143

Postup přípravy N-[(6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl)-4-(5-allyloxykarbonylfuran-2-methylthio)-2-oxoazetidin-1-yl]-acetamidu.

Podle tohoto příkladu byl použit roztok obsahující 4-(5-allyloxykarbonylfuran-2-methyl)thioazetidin-2-on (v množství 4 gramy, což je 0,015 molu) a N-(4-fluorfenyl-hex-1-yl)bromacetamid (v množství 4,73 gramu, což je 0,015 molu) v suchém tetrahydrofuranu (150 mililitrů), který byl ochlazen na teplotu $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, přičemž do tohoto roztoku byl přidáván během intervalu 15 minut po kapkách roztok t-butoxidu draselného (v množství 1,85 gramu, což je 0,0165 molu) v suchém tetrahydrofuranu (80 mililitrů). Potom byla během intervalu 2 hodin ponechána teplota stoupnout na $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, načež byla takto získaná reakční směs zředěna vodou a extrahována ethylacetátem, zfiltrována a veškeré pevné zbytky byly odvedeny, přičemž extrakty byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen (síranem hořečnatým), odpařen a získaný produkt byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetát/benzín), čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 2,54 gramu (33 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,32 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$),
 1,52 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2 + \text{FPhCH}_2\text{CH}_2$), 2,55 (2H, t, FPhCH_2),
 2,96 (1H, dd, H_{3a}), 3,24 (2H, m, NCH_2), 3,49 (1H, dd, H_{3b}),
 3,76 - 4,06 (4H, $\text{CH}_2\text{CO} + \text{CH}_2\text{S}$), 4,79 (2H, m, OCH_2),
 5,03 (1H, dd, H_4), 5,36 (2H, m, CH_2CH), 5,99 (1H, m, CHCH_2), 6,30 (1H, m, NH), 6,35, 7,12 (každá 1H, d, furan-H), 6,92 - 7,12 (4H, m, FPh-H).

15.03.98

P ř í k l a d 144

Postup přípravy N-[(6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl)-4-(5-allyloxykarbonylfuran-2-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl]-acetamidu (diastereomer 1).

Podle tohoto postupu byl zpracován N-[6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl]-4-(5-allyloxykarbonylfuran-2-methylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid mCPBA v dichlormethanu při nízké teplotě, přičemž po zpracování a rekrystalizaci, což bylo provedeno stejným způsobem jako v příkladu 102, byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílých krystalků.

Výtěžek : 16 %.

Teplota tání : 122 - 125 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,32 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$),
 1,54 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2 + \text{FPhCH}_2\text{CH}_2$), 2,56 (2H, t, FPhCH_2),
 3,08 (1H, dd, H_{3a}), 3,23 (2H, m, NCH_2), 3,30 (1H, dd, H_{3b}),
 3,55, 3,73 (každá 1H, d, SCH_2),
 3,84, 4,13 (každá 1H, d, CH_2CO), 4,73 (1H, dd, H_4),
 4,80 (2H, m, OCH_2), 5,38 (2H, m, CH_2CH),
 5,97 (1H, m, CHCH_2), 6,56, 7,18 (každá 1H, d, furan-H),
 6,91 - 7,14 (4H, m, FPh-H).

P ř í k l a d 145

Postup přípravy N-[(6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl)-4-(5-allyloxykarbonylfuran-2-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl]-acetamidu (diastereomer 2).

Rekrystalizací matečných louhů získaných postupem podle příkladu 144 byla připravena požadovaná titulní sloučenina (poměr diastereoisomerů 2 : 1 byl 83 : 17) ve formě bílých krystalků.

Výtěžek : 29 %.

15.03.98

Teplota tání : 79 - 82 °C.

$\nu_{C=O}$ 1793 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S}$:

vypočteno : 60,22 % C 6,03 % H 5,40 % N

nalezeno : 59,82 % C 5,93 % H 5,40 % N.

P ř í k l a d 146

Postup přípravy N-[(6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl)-4-(5-karboxy-furan-2-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl]-acetamidu (diastereomer 2).

Podle tohoto příkladu byl použit roztok obsahující trifenylfosfin (v množství 0,81 gramu, což je 0,31 mmolu), pyrrolidin (použito 0,027 mililitru, což je 0,31 mmolu) a N-[6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl]-4-(5-allyloxykarbonylfuran-2-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 2, použito 0,16 gramu, což je 0,31 mmolu) v dichlormethanu (10 mililitrů), přičemž tento roztok byl zpracováván tetrakis(trifenylfosfinpaladiem) (0) (použito 10,7 miligramu, což je 0,0093 mmolu) a tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 2 hodin. Použité rozpouštědlo bylo odpařeno a získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi dichlormethanu, acetonu a kyseliny octové). Takto získaný surový produkt byl rozpuštěn v dichlormethanu (10 mililitrů), promyt solankou, usušen (síranem hořečnatým) a odpařen za vzniku oleje, který byl potom zpracován dichlormethanem a etherem, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě pevné látky.

Výtěžek : 46 miligramů (31 %).

Teplota tání : 124 - 127 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

15.03.98

1,31 (4H, m, $N(CH_2)_2(CH_2)_2$),
 1,53 (4H, m, $NCH_2CH_2 + FPhCH_2CH_2$), 2,56 (2H, t, $FPhCH_2$),
 3,07 (1H, dd, H_{3a}), 3,26 (2H, m, NCH_2), 3,40 (1H, dd, H_{3b}),
 4,21 - 4,34 (4H, m, $SCH_2 + CH_2CO$), 4,76 (1H, dd, H_4),
 6,55, 7,10 (každá 1H, d, furan-H),
 6,92 - 7,16 (4H, m, $FPh-H$), 7,60 (1H, NH).

P ř í k l a d 147

Postup přípravy N-(6-(4-chlorfenyl)hexyl)-4-(5-allyloxy-karbonylfuran-2-methylthio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu.

Podle tohoto příkladu byl zpracován 4-(5-allyloxy-karbonylfuran-2-methyl)thioazetidin-2-on (použito 2,4 gramu) a N-(4-chlorfenylhex-1-yl)bromacetamid* (použito 2,99 gramu) v suchém tetrahydrofuranu (175 mililitrů) roztokem t-butoxidu draselného (1,03 gramu) v suchém tetrahydrofuranu (50 mililitrů) při teplotě $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, přičemž toto zpracovávání bylo prováděno stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 143 a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 37 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,30 - 1,60 (8H, m, $4 \times CH_2$), 2,55 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$, CH_2Ph),
 2,92, 2,98 (1H, dd, $J = 2,2, 15,4\text{Hz}$, H_3),
 3,24 (2H, m, $NHCH_2$), 3,46, 3,52 (1H, dd, $J = 5,2, 15,4\text{Hz}$, H_3),
 3,94 (4H, m, NCH_2, SCH_2), 4,79 (2H, m, CO_2CH_2),
 5,02 (1H, m, H_4), 5,35 (2H, m, $CH_2=CH$),
 6,0 (1H, m, $CH_2=CH$), 6,26 (1H, m, NH),
 6,34 (1H, d, $J = 3,4\text{Hz}$, furan-H),
 7,06 - 7,26 (5H, m, furan-H, Ph-H).

* tato sloučenina byla získána zpracováním 6-(4-chlorfenyl)-hexylaminu (2,0 gramy) a Huningsovy báze (1,33 gramu)

15.03.99

v suchém dichlormethanu (25 mililitrů) bromacetyl bromidem (2,07 gramu) v dichlormethanu (10 mililitrů) při teplotě v rozmezí od 0 do 5 °C.

P ř í k l a d 148

Postup přípravy N-(6-(4-chlorfenyl)hexyl)-4-(5-allyloxy-karbonylfuran-2-methylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu (diastereomer 1).

Bezbarvá pevná látka.

Teplota tání : 135 - 136 °C

Výtěžek : 15 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,3023 - 1,60 (8H, m, 4 x CH_2), 2,56 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$, CH_2Ph),
3,03, 3,09 (1H, dd, $J = 4,7, 15\text{Hz}$, H_3), 3,24 (2H, m, NHCH_2),
3,28, 3,34 (1H, dd, $J = 5,4, 15\text{Hz}$, H_3),
3,81, 4,13 (každá 1H, d, $J = 17,2\text{Hz}$, NCH_2), 4,09 (2H, s, SOCH_2),
4,70 (1H, m, H_4), 4,80 (2H, d, $J = 5,8\text{Hz}$, CO_2CH_2),
5,37 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6,0 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6,44 (1H, m, NH),
6,56 (1H, d, $J = 3,5\text{Hz}$, furan-H),
7,07 - 7,26 (5H, m, furan-H, Ph-H).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1792 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$:

vypočteno :	58,2 % C	5,8 % H	5,2 % N
nalezeno :	58,2 % C	5,8 % H	5,3 % N.

P ř í k l a d 149

Postup přípravy N-(6-(4-chlorfenyl)hexyl)-4-(5-allyloxy-karbonylfuran-2-methylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu (diastereomer 2).

Bezbarvá pevná látka.

Teplota tání : 89 - 92 °C.

15.03.98

Výtěžek : 13 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,30 - 1,60 (8H, m, 4 x CH_2), 2,56 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$, CH_2Ph),
 2,99, 3,05 (1H, dd, $J = 2,4, 15,4\text{Hz}$, H_3), 3,24 (2H, m, NHCH_2),
 3,32, 3,39 (1H, dd, $J = 5,4, 15,4\text{Hz}$, H_3),
 4,03, 4,25 (každá 1H, d, $J = 17,2\text{Hz}$, NCH_2), 4,20 (2H, m, SOCH_2),
 4,72 (1H, m, H_4), 4,79 (2H, d, $J = 5,8\text{Hz}$, CO_2CH_2),
 5,37 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6,0 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$),
 6,55 (1H, d, $J = 3,5\text{Hz}$, furan-H), 7,02 (1H, m, NH),
 7,07 - 7,26 (5H, m, furan-H, Ph-H).

P ř í k l a d 150

Postup přípravy N-(6-(4-chlorfenyl)hexyl)-4-(5-karboxy-furan-2-methylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu.
 (diastereomer 2).

Podle tohoto postupu byl zpracován roztok obsahující trifenylofosfin (v množství 53,3 miligramu), pyrrolidin (14,3 miligramu) a N-[6-(4-chlorfenyl)hex-1-yl]-4-(5-allyloxykarbonylfuran-2-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 2, v množství 105 miligramů) v dichlormethanu (4 mililitry) tetrakistrifenylofosfin-paládiem (0) (v množství 6,5 miligramu), přičemž toto zpracovávání bylo prováděno stejným způsobem jako v příkladu 146 a tímto shora uvedeným způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě krémové pevné látky.

Teplota tání : 166 - 167 °C.

Výtěžek : 49 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,26 (8H, m, 4 x CH_2), 1,37 (2H, m, CH_2), 1,52 (2H, m, CH_2),
 2,50 (2H, m, CH_2Ph), 2,95, 2,99 (1H, dd, H_3),
 3,05 (2H, m, NHCH_2), 3,83, 4,07 (každá 1H, d, $J = 17,2\text{Hz}$, NCH_2),
 4,29, 4,42 (každá 1H, d, $J = 14\text{Hz}$, SOCH_2),

4,86 (1H, m, $\underline{H}_4$), 6,60 (1H, d, $J = 3,2\text{Hz}$, furan- $\underline{H}$),
7,15 - 7,32 (5H, m, furan- $\underline{H}$, Ph- $\underline{H}$), 8,08 (1H, m, $\underline{NH}$).

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S}$:

vypočteno : 55,8 % C 5,5 % H 5,7 % N

nalezeno : 54,5 % C 5,3 % H 5,6 % N.

P ř í k l a d 151

Postup přípravy N-[6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl]-4-(5-methoxy-karbonylfuran-2-methylthio)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu.

Podle tohoto provedení byl zpracováván 4-(5-methoxy-karbonylfuran-2-methyl)thioazetidin-2-on (viz příklad 135(b)) a N-(4-fluorfenylhex-1-yl)bromacetamid v suchém tetrahydrofuranu roztokem t-butoxidu draselného v suchém tetrahydrofuranu při teplotě $-30\text{ }^\circ\text{C}$, přičemž potom následoval stejný postup jako je popsáno v příkladu 143 a tímto shora popsaným způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě světle žlutého oleje.

Výtěžek : 55 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,32 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2)_2(\underline{\text{CH}_2})_2$), 1,54 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2 + \text{FPhCH}_2\text{CH}_2$),
2,56 (2H, t, FPhCH_2), 2,95 (1H, dd, H_{3a}), 3,24 (2H, m, NCH_2),
3,48 (1H, dd, H_{3b}), 3,88 (3H, s, OCH_3),
3,75 - 4,05 (4H, m, $\text{SCH}_2 + \text{CH}_2\text{CO}$), 5,02, (1H, dd, $\underline{H}_4$),
6,30 (1H, m, $\underline{NH}$), 6,35, 7,12 (každá 1H, d, furan- $\underline{H}$),
6,90 - 7,13 (4H, m, $\text{FPh-}\underline{H}$).

Zpracováním N-(6-({4-fluorfenyl}hexyl)-4-(5-methoxy-karbonylfuran-2-methylthio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu mCPBA, což bylo prováděno za podmínek popsaných v příkladech 102 a 103 byly po rekrystalizaci provedené stejným způsobem jako v příkladech 102 a 103 získány sloučeniny uvedené v příkladech 152 a 153.

15.03.98

P ř í k l a d 152

N-[6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl]-4-(5-methoxykarbonyl-furan-2-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereomer 1).

Bílé krystalky

Teplota tání : 137 - 138 °C.

Výtěžek : 16 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,27 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$), 1,39 (2H, m, $\text{FPhCH}_2\text{CH}_2$),
 1,53 (2H, m, NCH_2CH_2), 2,55 (2H, t, FPhCH_2),
 3,04 (4H, m, $\text{NCH}_2 + \text{H}_{3a} + \text{H}_{3b}$), 3,68, 4,03 (každá 1H, d, SCH_2),
 4,13, 4,39 (každá 1H, d, CH_2CO), 4,99 (1H, m, H_4),
 6,64, 7,30 (každá 1H, d, furan-H),
 7,04 - 7,24 (4H, m, FPh-H)

P ř í k l a d 153

N-[6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl]-4-(5-methoxykarbonylfuran-2-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid
 (diastereomer 2)

Bílé krystalky.

Teplota tání : 100 - 102 °C

Výtěžek : 16 %.

$\nu_{\text{C=O}}$ 1795 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S}$:

vypočteno :	58,52 % C	5,93 % H	5,69 % N
nalezeno :	58,53 % C	5,90 % H	5,68 % N.

P ř í k l a d 201

Postup přípravy N-(6-(fenyl)hexyl)-(4-(2-fluorfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu.

18.03.98

Podle tohoto provedení byl použit roztok obsahující 4-(2-fluorfenoxy)azetidin-2-on (použito 0,5 gramu, což jsou 3 mmoly), N-(6-fenylhexyl)bromacetamid (0,9 gramu, což jsou 3 mmoly) a 18-koruna-6 (použito 5 miligramů) v suchém tetrahydrofuranu THF (20 mililitrů), přičemž tento roztok byl ochlazen na teplotu $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom byl zpracován t-butoxidem draselným (použito 0,3 gramu, což jsou 3 mmoly). Takto získaná výsledná reakční směs byla potom promíchávána po dobu 90 minut, načež byla ponechána ohřát na teplotu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom byla zpracována vodným roztokem kyseliny citronové a ethylacetátem. Organická vrstva byla oddělena, promyta solankou, usušena (síranem sodným) a odpařena. Takto získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, čímž byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek : 0,33 gramu (28 %).

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3$. 0,97 CH_2Cl_2 :

vypočteno : 59,9 % C 6,1 % H 5,8 % N

nalezeno : 59,8 % C 5,9 % H 5,5 % N.

Následující příklady byly připraveny stejným postupem jako je postup podle příkladu 201, přičemž bylo použito odpovídajícího azetidinonu a bromacetamidu.

P ř í k l a d 202

N-[6-(4-chlorfenyl)hexyl]-[4-(2-fluorfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid.

Bezbarvá pevná látka.

Teplota tání : $79 - 80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Výtěžek : 31 %.

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClFN}_2\text{O}_3$:

vypočteno : 63,8 % C 6,1 % H 6,5 % N

18.03.98

nalezeno : 63,6 % C 6,0 % H 6,5 % N.

P ř í k l a d 203

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(2-methylfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

Bílá pevná látka.

Teplota tání : 53 - 54 °C.

Výtěžek : 55 %.

Analýza pro $C_{24}H_{30}N_2O_3$. 0,04 CH_2Cl_2 :

vypočteno : 72,5 % C 7,5 % H 7,1 % N

nalezeno : 72,6 % C 7,5 % H 7,2 % N.

P ř í k l a d 204

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(2-benzyloxyfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

Bílá pevná látka.

Teplota tání : 87 - 88 °C.

Výtěžek : 38 %.

Analýza pro $C_{30}H_{34}N_2O_3$:

vypočteno : 74,1 % C 7,1 % H 5,8 % N

nalezeno : 74,0 % C 7,1 % H 5,8 % N.

P ř í k l a d 205

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(2-methylthiofenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

Bílá pevná látka.

Teplota tání : 79 - 80 °C.

Výtěžek : 32 %.

Analýza pro $C_{24}H_{30}N_2O_3S$:

vypočteno : 67,6 % C 7,1 % H 6,6 % N

16.03.98

nalezeno : 67,0 % C 7,0 % H 6,8 % N.

P ř í k l a d 206

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(4-chlorfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

Bezbarvý olej.

Výtěžek : 32,0 %.

Analýza pro $C_{23}H_{27}ClN_2O_3$. 0,21 CH_2Cl_2 :

vypočteno : 64,4 % C 6,4 % H 6,5 % N

nalezeno : 64,5 % C 6,4 % H 6,5 % N.

P ř í k l a d 207

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(4-methoxyfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

Světle žlutá pevná látka.

Teplota tání : 43 - 45 °C

Výtěžek : 30 %.

Analýza pro $C_{24}H_{30}N_2O_4$:

vypočteno : 70,2 % C 7,4 % H 6,8 % N

nalezeno : 70,3 % C 7,5 % H 7,1 % N.

P ř í k l a d 208

N-(-(4-fenyl)hexyl)-(-(4-methylthiofenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

Bezbarvý olej.

Výtěžek : 15,5 %.

Analýza pro $C_{24}H_{30}N_2O_3S$:

vypočteno : 67,0 % C 7,0 % H 6,5 % N

nalezeno : 67,0 % C 6,9 % H 6,6 % N.

16.03.99

P ř í k l a d 209

N-(6-(4-chlorfenyl)hexyl)-(4-(4-allyloxykarbonyl-methyl
fenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,37 (m, 4H), 1,53 (m, 4H), 2,55 (t, 2H, 7,6Hz),
3,21 (dd, 1H, $J = 16,1\text{Hz}$), 3,24 (m, 2H),
3,39 (dd, 1H, $J = 1,6\text{Hz}$), 3,59 (s, 2H),
3,99, 3,94, 3,99 (každá 1H, d, $J = 17,1\text{Hz}$),
5,59 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,86 (m, 1H),
6,34 (bm, 1H), 6,81 - 7,26 (m, 8H).

P ř í k l a d 210

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-fenoxy-2-oxoazetidin-1-yl)-
acetamid.

Světle žlutá pevná látka.

Teplota tání : 45 - 48 °C

Výtěžek : 41 %.

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$:

vypočteno : 72,6 % C 7,4 % H 7,4 % N

nalezeno : 72,3 % C 7,3 % H 7,7 % N.

P ř í k l a d 211

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-benzyloxy-2-oxoazetidin-1-yl)-
acetamid.

Světle žlutý olej.

Výtěžek : 46 %.

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,5 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$:

vypočteno : 71,4 % C 7,7 % H 6,4 % N

nalezeno : 71,5 % C 7,9 % H 6,7 % N.

16.03.98

P ř í k l a d 212

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(4-methylsulfinylfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

Tato výše uvedená požadovaná titulní sloučenina byla získána zpracováním N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(4-methylthiofenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu meta-chlorperbenzoovou kyselinou (m-CPBA) (použit 1 ekvivalent) v dichlormethanu při teplotě -70 °C, přičemž tato sloučenina byla získána po chromatografickém zpracování surového produktu ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek 92 %.

Analýza pro $C_{24}H_{30}N_2O_4S \cdot 0,4 CH_2Cl_2$:

vypočteno : 61,5 % C 6,5 % H 5,90 % N

nalezeno : 61,6 % C 6,5 % H 6,0 % N.

P ř í k l a d 213

N-[6-(4-fenyl)hexyl]-[4-(4-methylsulfonylfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid.

Tato výše uvedená požadovaná titulní sloučenina byla získána zpracováním N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(4-methylthiofenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu meta-chlorperbenzoovou kyselinou (m-CPBA) (použity 4 ekvivalenty) v dichlormethanu při teplotě 20 °C, přičemž tato sloučenina byla získána po chromatografickém zpracování surového produktu ve formě bezbarvé pevné látky.

Teplota tání : 101 - 102 °C.

Výtěžek 85 %.

Analýza pro $C_{24}H_{30}N_2O_5S$:

vypočteno : 62,8 % C 6,6 % H 6,1 % N

nalezeno : 62,3 % C 6,5 % H 6,1 % N.

16.03.98

P ř í k l a d 214

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(2-methylsulfinylfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

Tato výše uvedená požadovaná titulní sloučenina byla získána zpracováním N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(2-methylthiofenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu meta-chlorperbenzoovou kyselinou (m-CPBA) (použito 1,2 ekvivalentu) v dichlormethanu při teplotě -30 °C, přičemž tato sloučenina byla získána po chromatografickém zpracování surového produktu ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek 75 %.

Analýza pro $C_{24}H_{30}N_2O_4S \cdot 0,25 CH_2Cl_2$:

vypočteno : 62,8 % C 6,6 % H 6,0 % N

nalezeno : 62,9 % C 6,5 % H 6,1 % N.

P ř í k l a d 215

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(2-methylsulfonylfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

Tato výše uvedená požadovaná titulní sloučenina byla získána zpracováním N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(2-methylthiofenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu meta-chlorperbenzoovou kyselinou (m-CPBA) (použity 3 ekvivalenty) v dichlormethanu při teplotě 20 °C, přičemž tato sloučenina byla získána po chromatografickém zpracování surového produktu ve formě bezbarvé pevné látky.

Teplota tání : 127 - 128 °C.

Výtěžek 82 %.

Analýza pro $C_{24}H_{30}N_2O_5S$:

vypočteno : 62,8 % C 6,6 % H 6,1 % N

nalezeno : 62,6 % C 6,5 % H 6,1 % N.

15.03.99

P ř í k l a d 216

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(2-hydroxyfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

Tato výše uvedená požadovaná titulní sloučenina byla získána zpracováváním N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(2-benzyloxyfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu vodíkem a za použití 10 %-ního paládia na aktivním uhlí v THF při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, přičemž tato sloučenina byla získána po chromatografickém zpracování surového produktu ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek 71 %.

Analýza pro $C_{23}H_{28}N_2O_4$. 0,5 CH_2Cl_2 :

vypočteno : 64,3 % C 6,7 % H 6,4 % N

nalezeno : 64,4 % C 6,6 % H 6,4 % N.

P ř í k l a d 217

N-[6-(4-chlorfenyl)hexyl]-[4-(4-karboxymethylfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl]-acetamid.

Tato výše uvedená požadovaná titulní sloučenina byla získána zpracováváním N-(6-(4-chlorfenyl)hexyl)-(4-(4-allyloxykarbonylmethylfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu tetrakis(trifenylfosfin)paladiem, trifenylfosfinem a pyrrolidinem v dichlormethanu při teplotě místnosti po dobu přes noc, přičemž potom následovalo zpracování takto získaného surového produktu mžikovou chromatografickou metodou, čímž byl získán tento produkt ve formě gumovité látky.

Výtěžek : 38 %.

1H NMR δ ($CDCl_3$) :

1,13 (4H, bm), 1,53 (4H, m), 2,55 (2H, t, $J = 7,5Hz$),

3,07 (1H, d, $J = 15Hz$), 3,23 (2H, m),

16.03.98

3,39 (1H, dd, $J = 15,3\text{Hz}$), 3,59 (2H, s),
 3,91 a 4,05 (každá 1H, d, $J = 17\text{Hz}$), 5,71 (m, 1H),
 6,36 (1H, bs), 6,83 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7,07 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$),
 7,24 (4H, m).

P ř í k l a d 218

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(3-methyl-4-fenoxy-2-oxoazetidin-1-yl)-
 acetamid.

Podle tohoto postupu byl nejdříve připraven
 3-methyl-4-fenoxyazetidin-2-on za použití 3-methyl-4-
 acetoxyazetidin-2-onu, přičemž tento postup byl prováděn
 stejným způsobem jako je uvedeno v Přípravě 1, viz výše,
 a potom následovalo zpracovávání N-(6-fenylhexyl)-
 bromacetamidem, což bylo provedeno stejným způsobem jako
 v postupu podle příkladu 201 a tímto způsobem byla
 připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě světle
 žlutého oleje.

Výtěžek : 52,3 %.

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$. 0,1 CH_2Cl_2 :

vypočteno : 71,8 % C 7,6 % H 6,9 % N

nalezeno : 71,8 % C 7,4 % H 7,1 % N.

P ř í k l a d 219

4-Benzyloxy-1-(4-fenyl-2-oxo-butyl)-azetidin-2-on.

Podle tohoto příkladu bylo použito roztoku, který
 obsahoval 4-benzyloxyazetidin-2-on (2 gramy, což je 11,0
 mmolů), dále 1-brom-2-oxo-4-fenylbutan (použito 2,9
 gramu, což je 12,0 mmolů) a tetrabutylamoniumbromid (TBAB)
 (použito 0,4 gramu, což je 1,2 mmolu) byl přidán hydroxid
 draselný (použito 0,68 gramu, což je 12,0 mmolu). Tato
 reakční směs byla potom promíchávána po dobu 2 hodin.

15.03.99

V dalším postupu byla tato reakční směs zpracována vodou a extrahována ethylacetátem. Organický extrakt byl potom usušen a odpařen, přičemž získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, a tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě světle žlutého oleje.

Výtěžek : 1,7 gramu (47 %).

Analýza pro $C_{20}H_{21}NO_3 \cdot 0,15 H_2O$:

vypočteno : 73,7 % C 6,6 % H 4,3 % N

nalezeno : 73,7 % C 6,6 % H 4,4 % N.

P ř í k l a d 220

4-fenoxy-1-(4-fenyl-2-oxo-butyl)-azetidin-2-on.

Podle tohoto příkladu byly uvedeny do reakce 4-fenoxyazetidin-2-on (použit 1 gram, což je 6,2 mmolu), 1-brom-2-oxo-4-fenylbutan (použito 1,55 gramu, což je 6,7 mmolu), TBAB (0,2 gramu, což je 0,7 mmolu) a hydroxid draselný (0,4 gramu, což je 6,7 mmolu), přičemž tato reakce byla provedena stejným způsobem jako je uvedeno výše, a tímto způsobem byla po přečištění takto získaného surového produktu mžikovou chromatografickou metodou a po rekrystalizaci ze směsi etheru a n-hexanu připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě světle žluté pevné látky.

Výtěžek : 0,65 gramu (31 %).

Teplota tání : 59 - 60 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{19}NO_3 \cdot 0,2 H_2O$:

vypočteno : 72,9 % C 6,2 % H 4,5 % N

nalezeno : 73,0 % C 6,2 % H 4,6 % N.

P ř í k l a d 301

Postup přípravy N-[6-(naft-1-yl)-5-hexin-1-yl]-4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu.

Podle tohoto příkladu byla použita směs obsahující 4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl-octovou kyselinu (v množství 3,4 gramu), 6-(naft-1-yl)-5-hexin-1-ylamin (3,0 gramy), hydrát 1-hydroxybenzotriazolu (v množství 1,82 gramu) a dicyklohexylkarbodiimid (použito 2,77 gramu), přičemž tato reakční směs byla potom promíchávána v suchém dimethylformamidu (použito 100 mililitrů) po dobu přes noc. Použité rozpouštědlo bylo potom odpařeno a získaný zbytek byl vložen do ethylacetátu, zfiltrován a extrahován vodou. Vodný roztok byl potom extrahován ethylacetátem, načež byly organické roztoky spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt solankou, usušen a odpařen. Mžikovou chromatografickou metodou (na silikagelu, za použití směsi ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla) byla potom získána požadovaná titulní sloučenina ve formě oleje. Výtěžek : 4,65 gramu (75 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,66 - 1,82 (4H, m), 2,58 - 2,63 (4H, m), 2,91 (1H, dd), 3,29 - 3,40 (3H, m), 3,55, 3,72 (každá 1H, d), 3,78 2H, s), 4,78 (1H, dd), 6,21 (H, br.singlet), 7,22 - 7,85 (11H, m), 8,28 - 8,32 (1H, m).

P ř í k l a d 302

Postup přípravy N-[6-(naft-1-yl)-5-hexin-1-yl]-4-benzylsulfanyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu (diastereomer 1).

Podle tohoto příkladu byl použit roztok m-CPBA (použito 1,2 gramu) v dichlormethanu, který byl potom přidáván po kapkách do roztoku obsahujícího N-[6-(nafty-1-yl)-4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl-acetamid (v množství 2,6 gramu) v dichlormethanu (100 mililitrů), který byl ochlazen na teplotu -60°C . Tato reakční směs

15.03.99

byla potom promíchávána při uvedené teplotě po dobu 1 hodiny, načež byla nalita do roztoku obsahujícího směs hydrogenuhlíčitanu sodného a siřičitanu sodného, přičemž se oddělily vrstvy. Vodný roztok byl potom extrahován dichlormethanem a spojené organické roztoky byly promyty solankou. Takto získaný roztok byl potom usušen a odpařen, přičemž tímto způsobem byl získán olejový produkt, který byl potom použit pro přípravu požadované titulní sloučeniny krystalizací z ethylacetátu a tento produkt byl získán ve formě bílých krystalků.

Výtěžek : 22 %.

Teplota tání : 138 - 139 °C.

Analýza pro $C_{28}H_{28}N_2O_3S + 0,3 H_2O$

vypočteno : 70,4 % C 6,0 % H 5,9 % N

nalezeno : 70,7 % C 6,0 % H 6,0 % N.

P ř í k l a d 303

Postup přípravy N-[6-(naft-1-yl)-5-hexin-1-yl]-4-benzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu (diastereomer 2).

Podle tohoto postupu byly odpařeny matečné louhy a získaný produkt byl potom triturován etherem, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina(diastereoisomer 2) ve formě bílých krystalků.

Výtěžek : 56 %.

Teplota tání : 95 - 97 °C.

Analýza pro $C_{28}H_{28}N_2O_3S$

vypočteno : 71,2 % C 6,0 % H 5,9 % N

nalezeno : 70,8 % C 6,0 % H 6,0 % N.

Sloučeniny podle následujících příkladů 304 až 308 byly připraveny za použití výchozí (4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)octové kyseliny a požadovaného příslušného

15.03.98

aminu, přičemž při přípravě těchto sloučenin bylo použito postupu podle příkladu 301.

P ř í k l a d 304

N-[6-(3-chlorfenyl)hexin-5-yl]-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

Bezbarvý olej.

Výtěžek : 67,8 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,34 - 1,67 (4H, m, 2 x CH_2), 2,44 (2H, t, $J = 6,51\text{Hz}$, ArCCCH_2),
2,94 (1H, dd, 2,43Hz, 15,34Hz, H_{3a}),
3,31 (2H, m, NHCH_2), 3,37 (1H, dd, $J = 5,22\text{Hz}$, 15,43Hz, H_{3b}),
3,63 a 3,78 (každá 1H, $J = 16,49\text{Hz}$, NCH_2), 3,87 (2H, s, SCH_2Ph),
4,80 (1H, dd, $J = 2,46\text{Hz}$, 5,11Hz, H_4), 6,36 (1H, m, NHC=O),
7,15 - 7,46 (9H, m, 9 x ArH).

P ř í k l a d 305

N-[6-(2-chlorfenyl)hexin-5-yl]-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

Bezbarvý olej.

Výtěžek : 76,2 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,47 - 1,81 (4H, m, 2 x CH_2),
2,51 (2H, t, $J = 6,48\text{Hz}$, ArCCCH_2),
2,94 (1H, dd, 2,43Hz, 15,38Hz, H_{3a}), 3,22 (2H, m, NHCH_2),
3,35 (1H, dd, $J = 5,13\text{Hz}$, 15,38Hz, H_{3b}),
3,54 a 3,76 (každá 1H, $J = 16,79\text{Hz}$, NCH_2),
3,81 (2H, s, SCH_2Ph), 4,80 (1H, dd, $J = 2,45\text{Hz}$, 5,13Hz, H_4),
6,10 (1H, m, NHC=O), 7,17 - 7,44 (9H, m, 9 x ArH).

16.03.99

P ř í k l a d 306

N-(6-fenyl-3-hexinyl)-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid.

Bezbarvý olej.

Teplota tání : 96 - 97 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,34 (2H, m, CCCH_2), 2,46 (2H, m, CCCH_2),

2,80 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$, PhCH_2), 2,91,

2,95 (1H, dd, $J=2,4, 15,3\text{Hz}$, H_3), 3,34 (2H, m, NHCH_2 , H_3),

3,44, 3,73 (každá 1H, d, $J = 16,8\text{Hz}$, NCH_2),

3,80 (2H, s, SCH_2), 4,83 (1H, m, H_4), 6,0 (1H, m, NH),

7,20 - 7,33 (10H, m, 2Ph-H).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1771 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

vypočteno : 70,9 % C 6,5 % H 6,9 % N

nalezeno : 70,9 % C 6,5 % H 7,0 % N.

P ř í k l a d 307

Z-N-(6-fenyl-3-hexenyl)-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid.

Bezbarvý olej.

Výtěžek : 65 %

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,18 (2H, m, C=CCH_2), 2,35 (2H, m, C=CCH_2),

2,66 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$, PhCH_2),

2,89, 2,93 (1H, dd, $J=2,4, 15,3\text{Hz}$, H_3),

3,20 (2H, m, NHCH_2),

3,31, 3,37 (každá 1H, dd, $J=5,2, 15,3\text{Hz}$, H_3),

3,47, 3,65 (každá 1H, d, $J=15,1\text{Hz}$, NCH_2), 3,75 (2H, s, SCH_2),

4,80 (1H, m, H_4), 5,35 (1H, m, CH=), 5,51 (1H, m, CH=),

5,93 (1H, m, NH), 7,16 - 7,41 (10H, m, 2Ph-H).

15.03.98

P ř í k l a d 308

E-N-(6-fenyl-3-hexenyl)-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid.

Bezbarvý olej.

Teplota tání : 96 - 97 °C

Výtěžek : 78 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,18 (2H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 2,33 (2H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$),
 2,68 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$, PhCH_2),
 2,90, 2,96 (1H, dd, $J = 2,4, 15,3\text{Hz}$, $\underline{\text{H}}_3$), 3,24 (2H, m, NHCH_2),
 3,33, 3,39 (každá 1H, dd, $J = 5,2, 15,3\text{Hz}$, $\underline{\text{H}}_3$),
 3,48, 3,71 (každá 1H, d, $J = 16,8\text{Hz}$, NCH_2),
 3,81 (2H, s, SCH_2), 4,81 (1H, m, $\underline{\text{H}}_4$), 5,34 (1H, m, $\text{CH}=\text{)$,
 5,53 (1H, m, $\text{CH}=\text{)$, 5,87 (1H, m, NH),
 7,15 - 7,36 (10H, m, $2\text{Ph}-\underline{\text{H}}$).

$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1771 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

vypočteno :	70,6 % C	6,9 % H	6,9 % N
nalezeno :	70,5 % C	6,9 % H	7,0 % N

P ř í k l a d 309

N-(5-fenoxypentyl)-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid.

Žlutý olej.

Výtěžek : 74 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,4 - 1,9 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 2,93 (1H, dd, $J = 2, 15\text{Hz}$, $\underline{\text{H}}_3$),
 3,3 (2H, m, NHCH_2), 3,36 (1H, dd, $J = 5, 15\text{Hz}$, $\underline{\text{H}}_3$),
 3,55, 3,72 (každá 1H, d, $J = 17\text{Hz}$, NCH_2), 3,81 (2H, s, SCH_2),
 3,95 (2H, t, $J = 6\text{Hz}$, CH_2O), 4,81 (1H, m, $\underline{\text{H}}_4$),

15.03.98

6,13 (1H, br s, NH), 6,9 (3H, m, Ph- H), 7,3 (7H, m, Ph- H).

P ř í k l a d 310

N-2-(2-fenoxyethoxyethyl)-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid.

Žlutý olej.

Výtěžek : 84 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,89 (1H, dd, $J = 2$, 15Hz, H_3),

3,31 (1H, dd, $J = 5$, 15Hz, H_3), 3,50 (3H, m, $\text{NHCH}_2 + \text{NCH}_2$),

3,63 (2H, m, CH_2O), 3,80 (5H, m, $\text{CH}_2\text{O} + \text{SCH}_2 + \text{NCH}_2$),

4,10 (2H, m, CH_2OPh), 4,82 (1H, m, H_4), 6,38 (1H, br s, NH),

6,9 (3H, m, Ph- H), 7,3 (7H, m, Ph- H).

P ř í k l a d 311

N-2-(3-fenylpropyloxy)ethyl)-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid.

Žlutý olej

Výtěžek : 77 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,90 (2H, m, CH_2), 2,68 (2H, t, $J = 8\text{Hz}$, CH_2Ph),

2,93 (1H, dd, $J = 2$, 15Hz, H_3), 3,36 (1H, dd, $J = 5$, 15Hz, H_3),

3,45 (7H, m, $\text{NHCH}_2 + \text{CH}_2\text{O} + \text{NCH}_2$), 3,80 (3H, m, $\text{SCH}_2 + \text{NCH}_2$),

4,85 (1H, m, H_4), 6,25 (1H, br s, NH), 7,3 (10H, m, Ph- H).

Následující sulfoxidové sloučeniny (uvedené v příkladech 312 až 327) byly připraveny stejným způsobem jako je popsáno v příkladech 2 a 3.

P ř í k l a d 312

N-[6-(3-chlorfenyl)hexin-5-yl]-4-benzylsulfinyl-2-

16.03.98

oxoazetidin-1-yl-acetamid.

Bílá pevná látka

Teplota tání : 133 - 134 °C

Výtěžek : 15,5 %.

Analýza pro $C_{24}H_{25}ClN_2O_3S$:

vypočteno : 63,1 % C 5,5 % H 6,1 % N

nalezeno : 62,8 % C 5,4 % H 6,13 % N.

P ř í k l a d 313

N-[6-(3-chlorfenyl)hexin-5-yl]-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl-acetamid.

Bílá pevná látka

Teplota tání : 68 - 70 °C

Výtěžek : 18,0 %.

Analýza pro $C_{24}H_{25}ClN_2O_3S$:

vypočteno : 63,1 % C 5,5 % H 6,1 % N

nalezeno : 62,8 % C 5,5 % H 6,2 % N.

P ř í k l a d 314

N-[6-(2-chlorfenyl)hexin-5-yl]-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl-acetamid.

Bílá pevná látka

Teplota tání : 132 - 134 °C

Výtěžek : 48,1 %.

Analýza pro $C_{24}H_{25}ClN_2O_3S$:

vypočteno : 63,1 % C 5,5 % H 6,1 % N

nalezeno : 62,8 % C 5,5 % H 6,2 % N.

P ř í k l a d 315

N-[6-(2-chlorfenyl)hexin-5-yl]-4-benzylsulfinyl-2-

18.03.98

oxoazetidin-1-yl-acetamid.

Bílá pevná látka

Teplota tání : 91 - 92 °C

Výtěžek : 48,1 %.

Analýza pro $C_{24}H_{25}ClN_2O_3S$:

vypočteno : 63,1 % C 5,5 % H 6,1 % N

nalezeno : 62,9 % C 5,6 % H 6,2 % N.

P ř í k l a d 316

N-(6-fenyl)-3-hexinyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)-
acetamid (diastereomer 1).

Bezbarvá pevná látka

Teplota tání : 186 °C

Výtěžek : 14 %.

1H NMR δ ($CDCl_3$) :

2,34 (2H, m, $CCCH_2$), 2,46 (2H, m, $CCCH_2$),

2,80 (2H, t, $J = 7,4$ Hz, $PhCH_2$),

2,91, 2,95 (1H, dd, $J = 4,4, 14,8$ Hz, H_3), 3,31 (2H, m, $NHCH_2$),

3,41, 3,44 (1H, dd, $J = 2,0, 14,8$ Hz, H_3),

3,78 - 4,01 (4H, m, NCH_2), $SOCH_2$),

4,59 (1H, m, H_4), 6,38 (1H, m, NH),

7,20 - 7,40 (10H, m, 2Ph-H).

$\nu_{C=O}$ 1791 cm^{-1}

Analýza pro $C_{24}H_{26}ClN_2O_3S$:

vypočteno : 68,2 % C 6,2 % H 6,6 % N

nalezeno : 68,1 % C 6,1 % H 6,6 % N.

P ř í k l a d 317

N-(6-fenyl)-3-hexinyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)-
acetamid (diastereomer 2).

15.03.98

Bezbarvá pevná látka

Teplota tání : 127 - 128 °C

Výtěžek : 48 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,34 (2H, m, (2H, m, CCCH_2), 2,46 (2H, m, CCCH_2),

2,72 - 2,81 (3H, m, PhCH_2 , H_3),

3,09, 3,13 (1H, dd, $J = 5,6, 15,2\text{Hz}$, H_3),

3,34 (2H, m, NHCH_2),

3,93 - 4,19 (4H, m, NCH_2 , SOCH_2),

4,65 (1H, m, H_4), 6,74 (1H, m, NH),

7,20 - 7,40 (10H, m, 2Ph-H).

P ř í k l a d 318

Z-N-(6-fenyl-3-hexenyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereomer 1).

Bezbarvá pevná látka

Teplota tání : 145 - 146 °C

Výtěžek : 19 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,21 (2H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 2,35 (2H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$),

2,66 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$, PhCH_2),

2,91, 2,95 (1H, dd, $J = 4,8, 14,8\text{Hz}$, H_3),

3,19 (2H, m, NHCH_2),

3,42, 3,45 (1H, dd, $J = 2,0, 14,8\text{Hz}$, H_3),

3,73, 4,02 (každá 1H, d, $J = 17,6\text{Hz}$, NCH_2),

3,87, 4,01 (každá 1H, d, $J = 13,2\text{Hz}$, SOCH_2),

4,53 (1H, m, H_4), 6,47 (1H, m, NH),

7,16-7,41 (10H, m, 2Ph-H).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1791 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$:

vypočteno : 67,9 % C 6,7 % H 6,6 % N

nalezeno : 67,6 % C 6,6 % H 6,7 % N.

15.03.98

P ř í k l a d 319

Z-N-(6-fenyl-3-hexenyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereomer 2).

Bezbarvá pevná látka

Teplota tání : 104 - 105 °C

Výtěžek : 14 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,21 (2H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 2,37 (2H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$),

2,67 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$, PhCH_2),

2,79, 2,83 (1H, dd, $J = 2,4, 15,6\text{Hz}$, H_3),

3,12, 3,16 (1H, dd, $J = 5,6, 15,6\text{Hz}$, H_3),

3,22 (2H, m, NHCH_2), 3,90, 4,18 (každá 1H, d, $J=16,8\text{Hz}$, NCH_2),

3,97, 4,16 (každá 1H, d, $J = 12,8\text{Hz}$, SOCH_2),

4,61 (1H, m, H_4), 5,35 (1H, m, CH=), 5,51 (1H, m, CH=),

6,95 (1H, m, NH), 7,16 - 7,41 (10H, m, 2Ph-H).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1793 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$:

vypočteno : 67,9 % C 6,7 % H 6,6 % N

nalezeno : 67,4 % C 6,6 % H 6,7 % N.

P ř í k l a d 320

E-N-(6-fenyl-3-hexenyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereomer 1).

Bezbarvá pevná látka

Teplota tání : 182 - 183 °C

Výtěžek : 18 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,19 (2H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 2,31 (2H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$),

2,67 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$, PhCH_2),

2,91, 2,96 (1H, dd, $J=4,7, 14,8\text{Hz}$, H_3),

3,24 (2H, m, NHCH_2), 3,41, 3,47 (1H, dd, $J=2,2, 14,8\text{Hz}$, H_3),
 3,73, 4,02 (každá 1H, d, $J = 17,3\text{Hz}$, NCH_2),
 3,88, 4,01 (každá 1H, d, $J = 13,1\text{Hz}$, SOCH_2),
 4,55 (1H, m, H_4), 6,44 (1H, m, NH),
 7,16 - 7,41 (10H, m, 2Ph- H).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1790 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$:

vypočteno :	67,9 % C	6,7 % H	6,6 % N
nalezeno :	67,5 % C	6,6 % H	6,6 % N.

P ř í k l a d 321

E-N-(6-fenyl-3-hexenyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamide (diastereomer 2).

Bezbarvá pevná látka

Teplota tání : 111 - 112 °C

Výtěžek : 13 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,21 (2H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 2,34 (2H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$),
 2,67 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$, PhCH_2),
 2,78, 2,84 (1H, dd, $J=2,5, 15,3\text{Hz}$, H_3),
 3,11, 3,17 (1H, dd, $J=5,3, 15,3\text{Hz}$, H_3), 3,28 (2H, m, NHCH_2),
 3,90, 4,18 (každá 1H, d, $J=17,1\text{Hz}$, NCH_2),
 3,97, 4,16 (každá 1H, d, $J=12,9\text{Hz}$, SOCH_2), 4,62 (1H, m, H_4),
 5,38 (1H, m, $=\text{CH}$), 5,53 (1H, m, $=\text{CH}$), 6,86 (1H, m, NH),
 7,16 - 7,42 (10H, m, 2Ph- H).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1793 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$:

vypočteno :	67,9 % C	6,7 % H	6,6 % N
nalezeno :	67,8 % C	6,6 % H	6,6 % N.

P ř í k l a d 322

N-(5-fenoxypentyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)-

15.03.98

acetamid.

Bílá pevná látka

Teplota tání : 132 - 135 °C

Výtěžek : 18 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,17 - 1,54 (6H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),

2,94 (1H, dd, $J = 15,0, 4,75$ Hz, H_{3b}),

3,25 (2H, m, NH-CH_2), 2,44 (1H, dd, $J = 15,0, 2,25$ Hz, H_{3a}),

3,68 - 4,16 (6H, m, $\text{CH}_2\text{-OPh}$, N-CH_2 , SOCH_2Ph),

4,52 (1H, m, H_4), 6,74 (1H, m, NH),

6,86 - 6,95, 7,22 - 7,35, 7,37 - 7,40

(3H, 4H, 3H, m, O-Ph-H , $\text{SOCH}_2\text{Ph-H}$).

P ř í k l a d 323

N-(5-fenoxypentyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)-
acetamid

Bílá pevná látka

Teplota tání : 116 - 118 °C

Výtěžek : 21 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,46 - 1,86 (6H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),

2,87 (1H, dd, $J = 15,5, 2,0$ Hz, H_{3a}),

3,17 (1H, dd, $J = 15,5, 5,0$ Hz, H_{3b}),

3,26 - 3,39 (2H, m, NH-CH_2),

3,85 - 4,29 (6H, m, N-CH_2 , $\text{CH}_2\text{-OPh}$, SOCH_2Ph),

4,60 (1H, m, H_4),

6,86 - 6,94, 7,22 - 7,43 (8H, m, $\text{CH}_2\text{Ph-H}$, O-Ph-H , NH).

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

vypočteno : 64,5 % C 6,6 % H 6,5 % N

nalezeno : 64,2 % C 6,4 % H 6,5 % N.

16.03.98

P ř í k l a d 324

N-(2-(2-fenoxyethoxy)ethyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereomer 1)..

Bezbarvá pevná látka

Teplota tání : 133 - 135 °C

Výtěžek : 40 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,89 (1H, dd, $J = 5$, 15Hz, $\underline{\text{H}}_3$),

3,39 (1H, dd, $J = 2$, 15Hz, $\underline{\text{H}}_3$),

3,45 (2H, m, NCH_2), 3,64 (2H, m, OCH_2),

3,90 (4H, m, $\text{NCH}_2 + \text{SOCH}_2$), 4,12 (2H, m, CH_2OPh),

4,60 (1H, m, $\underline{\text{H}}_4$), 6,65 (1H, br s, NH), 6,95 (3H, m, $\text{Ph-}\underline{\text{H}}$),

7,3 (7H, m, $\text{Ph-}\underline{\text{H}}$).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1789 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$:

vypočteno : 61,4 % C 6,1 % H 6,5 % N

nalezeno : 61,1 % C 6,0 % H 6,6 % N.

P ř í k l a d 325

N-(2-(2-fenoxyethoxy)ethyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereomer 2).

Bezbarvá pevná látka

Teplota tání : 109 - 112 °C

Výtěžek : 47 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,67 (1H, dd, $J = 2$, 15Hz, $\underline{\text{H}}_3$),

3,06 (1H, dd, $J = 5$, 15Hz, $\underline{\text{H}}_3$),

3,5 (2H, m, NCH_2), 3,65 (2H, m, OCH_2), 3,82 (2H, m, OCH_2),

4,06 (6H, m, $\text{NCH}_2 + \text{SOCH}_2 + \text{CH}_2\text{OPh}$), 4,65 (1H, m, $\underline{\text{H}}_4$),

7,06 (1H, br s, NH), 6,9 (3H, m, $\text{Ph-}\underline{\text{H}}$), 7,3 (7H, m, $\text{Ph-}\underline{\text{H}}$).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1790 cm^{-1}

15.03.98

Analýza pro $C_{22}H_{26}N_2O_5S$:

vypočteno : 61,4 % C 6,1 % H 6,5 % N
nalezeno : 61,0 % C 6,0 % H 6,5 % N.

P ř í k l a d 326

N-(2-(3-fenylpropyloxy)ethyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereomer 1).

Bezbarvá pevná látka

Teplota tání : 124 - 125 °C

Výtěžek : 27 %.

1H NMR δ ($CDCl_3$) :

1,90 (2H, m, CH_2), 2,68 (2H, t, $J = 8Hz$, CH_2Ar),
2,91 (1H, dd, $J=5, 15Hz$, H_3),
3,4 (7H, m, $NCH_2 + H_3 + 2 \times OCH_2$),
3,85 - 4,0 (4H, m, $SOCH_2 + NCH_2$), 4,62 (1H, m, H_4),
6,61 (1H, br s, NH), 7,15 - 7,45 (10H, m, $2 \times Ph-H$).

$\nu_{C=O}$ 1789 cm^{-1}

Analýza pro $C_{23}H_{28}N_2O_4S$:

vypočteno : 64,5 % C 6,6 % H 6,5 % N
nalezeno : 64,2 % C 6,5 % H 6,6 % N.

P ř í k l a d 327

N-(2-(3-fenylpropyloxy)ethyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereomer 2).

Bezbarvá pevná látka

Teplota tání : 82 - 84 °C

Výtěžek : 24 %.

1H NMR δ ($CDCl_3$) :

1,85 (2H, m, CH_2), 2,7 (3H, m, $CH_2Ar + H_3$),
3,09 (1H, dd, $J = 5, 15Hz$, H_3),
3,45 (6H, m, $NCH_2 + 2 \times OCH_2$),

15.03.99

3,9 - 4,2 (4H, m, $\text{SOCH}_2 + \text{NCH}_2$), 4,67 (1H, m, H_4),
 6,97 (1H, br s, NH), 7,15 - 7,4 (10H, m, 2 x Ph- H)
 $\nu_{\text{C=O}}$ 1790 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

vypočteno :	64,5 % C	6,6 % H	6,5 % N
nalezeno :	64,3 % C	6,5 % H	6,6 % N.

P ř í k l a d 328

Postup přípravy N-[6-(2-chlorfenyl)hexin-5-yl]-4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu.

Tato výše uvedená látka byla připravena zpracováním N-[6-(2-chlorfenyl)hexin-5-yl]-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl-acetamidu (diastereomer 1) pomocí mCPBA (1 ekvivalent) v dichlormethanu při teplotě místnosti, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 114 - 117 °C

Výtěžek : 86,7 %.

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$:

vypočteno :	60,9 % C	5,3 % H	5,8 % N
nalezeno :	60,4 % C	5,4 % H	5,8 % N.

Následující sulfony (uvedené v příkladech 329 - 331) byly připraveny postupem analogickým nebo byly izolovány ze směsi vzniklé při postupu, při kterém odpovídající sulfidy byly zpracovány mCPBA.

P ř í k l a d 329

N-[6-(3-chlorfenyl)hexin-5-yl]-4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

Bílá pevná látka

15.03.98

Teplota tání : 122 - 124 °C

Výtěžek : 5,6 %.

Analýza pro $C_{24}H_{25}ClN_2O_3S$:

vypočteno : 60,9 % C 5,3 % H 5,9 % N

nalezeno : 60,7 % C 5,3 % H 6,0 % N.

P ř í k l a d 330

N-(6-fenyl-3-hexinyl)-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

Bezbarvá pevná látka

Teplota tání : 135 - 136 °C

Výtěžek : 8,8 %.

1H NMR δ ($CDCl_3$) :

2,33 (2H, m, $CCCH_2$), 2,47 (2H, m, $CCCH_2$),

2,81 (2H, t, $J = 7,4Hz$, $PhCH_2$),

2,94, 3,00 (1H, dd, $J = 2,4, 15,3Hz$, H_3),

3,07, 3,13 (1H, dd, $J = 5,1, 15,3Hz$, H_3),

3,30 (2H, m, $NHCH_2$), 3,69, 3,97 (každá 1H, d, $J=18,9Hz$, NCH_2),

4,30, 4,37 (každá 1H, d, $J = 14,2Hz$, SO_2CH_2),

4,89 (1H, m, H_4), 5,77 (1H, m, NH),

7,20 - 7,40 (10H, m, 2Ph-H).

$\nu_{C=O}$ 1792 cm^{-1}

Analýza pro $C_{24}H_{26}N_2O_4S$:

vypočteno : 65,7 % C 6,0 % H 6,4 % N

nalezeno : 65,4 % C 6,0 % H 6,4 % N.

P ř í k l a d 331

E-N-(6-fenyl-3-hexenyl)-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

Bezbarvá pevná látka

Teplota tání : 115 - 116 °C

16.03.99

Výtěžek : 39 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,17 (2H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 2,35 (2H, m, CCCH_2),

2,69 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$, PhCH_2),

2,94, 3,00 (1H, dd, $J = 2,4, 15,4\text{Hz}$, H_3),

3,24 (2H, m, NHCH_2),

3,74, 3,95 (každá 1H, d, $J = 16,9\text{Hz}$, NCH_2),

4,30, 4,37 (každá 1H, d, $J = 14,2\text{Hz}$, SO_2CH_2),

4,87 (1H, m, H_4), 5,33 (1H, m, $=\text{CH}$), 5,53 (1H, m, $=\text{CH}$),

5,70 (1H, m, NH), 7,16 - 7,44 (10H, m, 2Ph-H).

$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1794 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

vypočteno : 65,4 % C 6,0 % H 6,4 % N

nalezeno : 65,1 % C 6,3 % H 6,4 % N.

P ř í k l a d 332

Postup přípravy 1-(2-(6-fenylhexyloxy)ethyl)-4-benzylthio-2-oxoazetidinu.

Podle tohoto provedení byla použita 60 %-ní disperze hydridu sodného v minerálním oleji (v množství 0,30 gramu, což je 7,5 mmolu), která byla suspendována v suchém THF (15 mililitrů) při teplotě -10°C pod atmosférou dusíku a dále byl přidán roztok obsahující 4-(benzylthio)-2-azetidinon (použito 1,35 gramu) v THF (10 mililitrů), což bylo provedeno v intervalu 10 minut za současného udržování teploty na $< 0^\circ\text{C}$. Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 0°C po dobu 15 minut, načež byla ochlazená na teplotu -10°C a potom byl přidán 2-(6-fenylhexyloxy)ethyl-triflát (trifluormethansulfonát) (použito 3,54 gramu) v THF (10 mililitrů), přičemž tento přídavek byl proveden během intervalu 3 minut za současného udržování reakční směsi na teplotě $< 0^\circ\text{C}$. Tato reakční směs byla potom promíchávána

16.03.99

při teplotě místnosti po dobu 30 minut, načež byla nalita do solanky (50 mililitrů), jednotlivé vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována etherem. Jednotlivé organické podíly byly spojeny a tento spojený podíl byl potom usušen síranem hořečnatým a odpařen za vzniku červeného oleje. Tento produkt byl potom přečištěn chromatografickou metodou na silikagelu (jako elučního činidla bylo použito směsi 40-60 petroletheru a ethylacetátu), přičemž tímto shora popsáním způsobem byl získán požadovaný 1-(2-(6-fenylhexyloxy)ethyl)-4-benzylthio-2-oxoazetidin ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek : 1,71 gramu (62 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,3 - 1,7 (8H, m, 4 x CH_2), 2,59 (2H, t, $J = 8\text{Hz}$, CH_2Ph),
 2,88 (1H, dd, $J = 2, 15\text{Hz}$, H_3), 3,0 (1H, m, NCH_2),
 3,27 (1H, dd, $J = 5, 15\text{Hz}$, H_3), 3,4 (5H, m, $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2\text{OCH}_2$),
 3,81 (2H, s, SCH_2), 4,75 (1H, m, H_4),
 7,15 - 7,35 (10H, m, Ph-H).

V následujících příkladech (příklady 333 - 336) jsou uvedeny sloučeniny, které byly připraveny ze 4-benzylthioazetidin-2-onu a odpovídajícího triflátu (trifluormethansulfonátu), přičemž se postupovalo analogickým způsobem jako v příkladu 332.

P ř í k l a d 333

1-(2-(6-(4-chlorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-benzylthio-2-oxoazetidin.

Bezbarvý olej.

Výtěžek : 62 %

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,7 (8H, m, 4 x CH_2), 2,55 (2H, t, $J=8\text{Hz}$, CH_2Ph),

2,88 (1H, dd, $J = 2$, 15Hz, $\underline{H}_3$), 3,0 (1H, m, NCH_2),
 3,28 (1H, dd, $J = 5$, 15Hz, $\underline{H}_3$), 3,4 (5H, m, $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2\text{OCH}_2$),
 3,81 (2H, s, SCH_2), 4,75 (1H, m, $\underline{H}_4$), 7,07 (2H, m, ClPh-H),
 7,35 (7H, m, $\text{Ph-H} + \text{ClPh-H}$).

P ř í k l a d 334

1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-benzylthio-
 -2-oxoazetidin.

Bezbarvý olej.

Výtěžek : 22 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,7 (8H, m, 4 x CH_2), 2,55 (2H, t, $J = 8\text{Hz}$, CH_2Ph),
 2,88 (1H, dd, $J = 2$, 15Hz, $\underline{H}_3$), 3,05 (1H, m, NCH_2),
 3,27 (1H, dd, $J = 5$, 15Hz, $\underline{H}_3$), 3,4 (5H, m, $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2\text{OCH}_2$),
 3,81 (2H, s, SCH_2), 4,75 (1H, m, $\underline{H}_4$),
 7,10 (každá 2H, m, FPh-H), 7,25 (5H, m, Ph-H).

P ř í k l a d 335

N-3-(fenoxypropyl)-4-benzylthio-2-oxoazetidin.

Žlutý olej.

Výtěžek : 82 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,0 (2H, m, CH_2), 2,89 (1H, dd, $J = 2$, 15Hz, $\underline{H}_3$),
 3,08, 3,41 (každá 1H, m, NCH_2),
 3,26 (1H, dd, $J = 5$, 15Hz, $\underline{H}_3$), 3,78 (2H, s, SCH_2),
 3,95 (2H, m, CH_2OPh), 4,63 (1H, m, $\underline{H}_4$), 6,9 (3H, m, Ph-H),
 7,3 (7H, m, Ph-H).

P ř í k l a d 336

1-(2-benzyloxyethyl)-4-benzylthio-2-oxazetidin-2-on.

15.03.99

Bezbarvý olej.

Výtěžek : 74 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,7 (1H, dd, $J = 2$, 15Hz, $\underline{\text{H}}_3$), 3,0 (1H, m, NCH_2),
3,26 (1H, dd, $J = 5$, 15Hz, $\underline{\text{H}}_3$), 3,5 (3H, m, $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$),
3,76 (2H, m, SCH_2Ph), 4,50 (2H, m, OCH_2Ph), 4,7 (1H, m, $\underline{\text{H}}_4$),
7,2 - 7,4 (10H, m, 2 x Ph- $\underline{\text{H}}$)

V následujících příkladech (příklady 337 - 345) jsou uvedeny sulfoxidové sloučeniny, které byly připraveny zpracováním odpovídajících sulfidových sloučenin pomocí mCPBA, přičemž se postupovalo stejným způsobem jako v příkladech 302 a 303.

P ř í k l a d 337

1-(2-(6-fenylhexyloxy)ethyl-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin (80 % diastereisomer 2).

Bezbarvá pevná látka.

Teplota tání : 47 - 49 °C

Výtěžek : 37 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,7 (8H, m, 4 x CH_2), 2,6 (3H, m, $\text{CH}_2\text{Ph} + \underline{\text{H}}_3$),
2,98 (1H, dd, $J = 5$, 15Hz, $\underline{\text{H}}_3$),
3,3 - 3,8 (6H, m, $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2\text{OCH}_2$),
4,05 (2H, dd, $J = 13\text{Hz}$, SCH_2), 4,52 (1H, m, $\underline{\text{H}}_4$),
7,14 - 7,4 (10H, m, Ph- $\underline{\text{H}}$).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1776 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$:

vypočteno :	69,7 % C	7,6 % H	3,4 % N
nalezeno :	69,7 % C	7,4 % H	3,5 % N.

P ř í k l a d 338

1-(2-(6-(4-chlorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-benzylsulfinyl-

16.03.98

-2-oxoazetidin (diastereisomer 1).

Bezbarvý olej.

Výtěžek : 27 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,65 (8H, m, 4 x CH_2), 2,58 (2H, t, $J = 8\text{Hz}$, CH_2Ph),

2,87 (1H, dd, $J = 5, 15\text{Hz}$, H_3),

3,25 - 3,7 (7H, m, $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2\text{OCH}_2 + \text{H}_3$),

3,84, 3,98 (2H, 2 x d, $J = 13\text{Hz}$, SOCH_2), 4,51 (1H, m, H_4),

7,09 (2H, m, ClPh-H), 7,3 (7H, m, $\text{Ph-H} + \text{ClPh-H}$).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1777 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3\text{S}$:

vypočteno : 64,3 % C 6,8 % H 3,1 % N

nalezeno : 64,1 % C 6,6 % H 3,1 % N.

P ř í k l a d 339

1-(2-(6-(4-chlorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-benzylsulfinyl-
-2-oxoazetidin (diastereisomer 2).

Bezbarvá pevná látka.

Teplota tání : 86 - 88 °C

Výtěžek : 37 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,2 - 1,7 (8H, m, 4 x CH_2), 2,55 (3H, m, $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{H}_3$),

2,99 (1H, dd, $J = 5, 15\text{Hz}$, H_3),

3,3 - 3,8 (6H, m, $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2\text{OCH}_2$),

4,01, 4,09 (2H, 2 x d, $J = 13\text{Hz}$, SOCH_2), 4,52 (1H, m, H_4),

7,09 (2H, m, ClPh-H), 7,3 (7H, m, $\text{Ph-H} + \text{ClPh-H}$).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1777 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3\text{S}$:

vypočteno : 64,3 % C 6,7 % H 3,1 % N

nalezeno : 64,2 % C 6,6 % H 3,3 % N.

15.03.98

P ř í k l a d 340

1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-benzylsulfinyl-
-2-oxoazetidin (diastereisomer 1).

Bezbarvý olej.

Výtěžek : 12 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,25 - 1,65 (8H, m, 4 x CH_2), 2,58 (2H, t, CH_2Ph),

2,87 (1H, dd, $J = 5$, 15Hz, H_3),

3,25 - 3,7 (7H, m, NCH_2 + CH_2OCH_2 + H_3),

3,84, 3,98 (2H, 2 x d, $J = 13\text{Hz}$, SOCH_2), 4,52 (1H, m, H_4),

6,95, 7,10 (každá 2H, m, FPh-H), 7,3 (5H, m, Ph-H).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1777 cm^{-1}

P ř í k l a d 341

1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-benzylsulfinyl-
-2-oxoazetidin (diastereisomer 2).

Bezbarvá pevná látka.

Teplota tání : 77 - 78 °C.

Výtěžek : 37 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,25 - 1,65 (8H, m, 4 x CH_2), 2,55 (3H, m, CH_2Ph + H_3),

2,98 (1H, dd, $J = 5$, 15Hz, H_3),

3,4 - 3,75 (6H, m, NCH_2 + CH_2OCH_2),

4,02, 4,09 (2H, 2 x d, $J = 13\text{Hz}$, SOCH_2), 4,52 (1H, m, H_4),

6,95, 7,10 (každá 2H, m, FPh-H), 7,3 (5H, m, Ph-H).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1777 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FNO}_3\text{S}$:

vypočteno : 66,8 % C 7,0 % H 3,3 % N

nalezeno : 66,5 % C 6,9 % H 3,2 % N.

16.03.98

P ř í k l a d 342

4-benzylsulfinyl)-1-(3-fenoxypropyl)azetidin-2-on.
(diastereisomer 1).

Bezbarvá pevná látka.

Teplota tání : 93 - 97 °C

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,05 - 2,17 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),

2,78 (1H, dd, $J = 14,75, 4,75\text{Hz}$, H_{3b}),

3,34 - 3,57 (3H, m, H_{3a} , N- CH_2),

3,82, 3,92 (2H, dd, $J = 13,00, 13,00\text{Hz}$, SOCH_2Ph),

3,95, 4,06 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-OPh}$), 4,37 (1H, m, H_4),

6,83 - 6,98 (5H, m, OPh-H), 7,19 - 7,37 (5H, m, $\text{CH}_2\text{Ph-H}$).

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$:

vypočteno : 66,3 % C 6,2 % H 4,4 % N

nalezeno : 66,5 % C 6,2 % H 4,1 % N.

P ř í k l a d 343

4-benzylsulfinyl)-1-(3-fenoxypropyl)azetidin-2-on
(diastereisomer 2).

Bezbarvá pevná látka.

Teplota tání : 62 - 63 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,12 - 2,19 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),

2,47 (1H, dd, $J = 15,0, 2,25\text{Hz}$, H_{3a}),

2,91 (1H, dd, $J = 15,0, 5,0\text{Hz}$, H_{3b}),

3,51, 3,67 (2H, m, N- CH_2), 3,95, 4,07 (4H, m, CH_2O , SOCH_2Ph),

4,42 (1H, m, H_4), 6,83 - 6,97 (5H, m, OPh-H),

7,22 - 7,39 (5H, m, $\text{SOCH}_2\text{Ph-H}$).

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$:

vypočteno : 66,4 % C 6,3 % H 4,4 % N

nalezeno : 66,5 % C 6,2 % H 4,1 % N.

16.03.98

P ř í k l a d 344

1-(2-benzyloxyethyl)-4-benzylsulfinylazetidin-2-on
(57 % diastereisomer 1).

Bezbarvý olej.

Výtěžek : 49 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,78 (1H, dd, $J = 5, 15\text{Hz}$, $\underline{\text{H}}_3$), 3,35 (1H, d, $J = 13\text{Hz}$, $\underline{\text{H}}_3$),

3,4 - 3,8 (4H, m, NCH_2CH_2),

3,95, 4,07 (každá 1H, d, $J = 15\text{Hz}$, SOCH_2),

4,5 (3H, m, $\text{OCH}_2\text{Ph} + \underline{\text{H}}_4$), 7,2 - 7,4 (10H, m, $\text{Ph}-\underline{\text{H}}$).

$\nu_{\text{C=O}}$ 177 cm^{-1}

P ř í k l a d 345

1-(2-benzyloxyethyl)-4-benzylsulfinyl-azetidin-2-on
(80% diastereisomer 2).

Bezbarvý olej.

Výtěžek : 49 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,49 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$, $\underline{\text{H}}_3$), 2,93 (1H, dd, $J = 5, 15\text{Hz}$, $\underline{\text{H}}_3$),

3,4 - 3,8 (4H, m, NCH_2CH_2),

3,95, 4,07 (každá 1H, d, $J = 13\text{Hz}$, SOCH_2),

4,4 - 4,6 (3H, m, $\text{OCH}_2\text{Ph} + \underline{\text{H}}_4$), 7,2 - 7,4 (10H, m, $\text{Ph}-\underline{\text{H}}$).

$\nu_{\text{C=O}}$ 1777 cm^{-1}

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$:

vypočteno : 66,5 % C 6,2 % H 4,1 % N

nalezeno : 66,4 % C 6,2 % H 4,3 % N.

P ř í k l a d 346

4-methylthio-1-(3-fenoxypetyl)azetidin-2-on.

Podle tohoto příkladu byl použit roztok obsahující 4-methylthioazetidin-2-on (v množství 0,7 gramu, což je 5,97 mmolu) v suchém THF (10 mililitrů), přičemž tento roztok byl potom přidáván po kapkách během intervalu 10 minut do suspenze obsahující hydrid sodný (v množství 0,24 gramu, což je 6,07 mmolu) v suchém THF (5 mililitrů), což bylo provedeno při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pod atmosférou dusíku. V dalším postupu byl přidán roztok 3-jod-1-fenoxypromanu (v množství 1,56 gramu, což je 5,97 mmolu) v suchém THF (10 mililitrů), přičemž tento přídatek byl prováděn po kapkách během intervalu 10 minut při teplotě $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$. Takto připravená reakční směs byla promíchávána po dobu 18 hodin po dobu přes noc, načež byla nalita na směs ledu a vody (50 gramů), potom byla zfiltrována a částečně odpařena. Získaný zbytek byl zpracován ethylacetátem a organická vrstva byla promyta solankou (dvakrát), usušena (síranem hořečnatým) a odpařena za sníženého tlaku a tímto způsobem byl získán žlutý olej. Tento olej byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu a tímto výše popsaným způsobem byl získán požadovaný 4-methylthio-1-(3-fenoxypromyl)azetidin-2-on ve formě bezbarvé pevné látky.

Výtěžek : 0,64 gramu (42 %).

Teplota tání : $41 - 42\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,04 (3H, s, SCH_3), 2,10 (2H, m, $J = 2, 15\text{Hz}$, CH_2),
 2,95 (1H, dd, $J = 2, 15\text{Hz}$, H_3), 3,25 (2H, m, $\text{H}_3 \text{NCH}_2$),
 3,56 (1H, m, NCH_2), 4,02 (2H, m, CH_2Ph), 4,66 (1H, m, H_4),
 6,9 (3H, m, Ph-H), 7,3 (2H, m, Ph-H).

P ř í k l a d 347

Postup přípravy 4-methylsulfinyl-1-(3-fenoxypromyl)-azetidin-2-onu.

15.03.98

Podle tohoto postupu byl požadovaný 4-methylsulfinyl-1-(3-fenoxypropyl)azetidin-2-on získán zpracováním 4-methylthio-1-(3-fenoxypropyl)azetidin-2-onu (použito 0,59 gramu, což je 2,34 mmolu) za pomoci mCPBA, přičemž se postupovalo stejným způsobem jako v příkladu 302 a požadovaný produkt byl získán ve formě voskovité bílé látky.

Výtěžek : 0,39 gramu (62 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

2,12 - 2,23 (4H, m, 2 x $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,43 (3H, s, SOCH_3),
 2,78 (1H, dd, $J = 15,00$ 2,50Hz, H_{3a}),
 3,07 (1H, dd, $J = 14,5$, 4,75Hz, H_{3b}),
 3,24 (1H, dd, $J = 15,00$, 5,25Hz, H_{3b}),
 3,47 - 3,71 (5H, m, 2 x N- CH_2 , H_{3a}),
 4,05 - 4,20 (4H, m, 2 x CH_2O), 4,40 (1H, m, H_4),
 4,50 (1H, m, H_4), 6,8 - 7,0,
 7,2 - 7,33 (6H, 4H, m, 2 x Ar-H).

Analýza pro $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$:

vypočteno :	58,1 % C	6,5 % H	5,3 % N
nalezeno :	58,4 % C	6,4 % H	5,2 % N.

P ř í k l a d 348

Postup přípravy 1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-(4-ethoxykarbonylbenzylthio)-2-oxoazetidinu.

Při provádění tohoto postupu byl použit roztok obsahující 4-(4-ethoxykarbonylbenzylthio)azetidin-2-onu (v množství 1,85 gramu, což je 0,00697 molu), 2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyltriflátu (trifluormethansulfonátu) (v množství 2,62 gramu, což je 0,00704 molu), tetrabutylamoniumbromid (použito 0,22 gramu, což je 0,00068 molu) v suchém tetrahydrofuranu (40

mililitrů), který byl ochlazen na teplotu 10 °C, přičemž tento roztok byl zpracován práškovitým hydroxidem draselným (použito 0,47 gramu, což je 0,00838 molu). Chladicí lázeň byla potom odstraněna a získaná reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, načež byla rozdělena mezi solanku (70 mililitrů) a ethylacetát (75 mililitrů). Organická vrstva byla potom usušena (za pomoci síranu hořečnatého) a odpařena za vzniku oleje (výtěžek 3,7 gramu). Přechištěním tohoto produktu mžikovou chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi P.E. 40-60°C a ethylacetátu v poměru 2 : 1 byl získán požadovaný 1-(2-(6-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-(4-ethoxykarbonylbenzylthio)-2-oxoazetidin ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek : 1,15 gramu (34 %).

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,42 (11H, m, $\text{CH}_2 \times 4$, CH_3), 2,55 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$, CH_2Ph),
 2,84, 2,90 (1H, dd, $J = 1,9, 15,2\text{Hz}$, H_3),
 3,03 (1H, m, 1 z NCH_2), 3,26, 3,32 (1H, dd, $J = 5, 15,2\text{Hz}$, H_3),
 3,40 (5H, m, CH_2OCH_2 , 1 z NCH_2), 3,85 (2H, s, CH_2S),
 4,36 (2H, q, CH_2O), 4,75 (1H, m, H_4),
 6,91 - 7,11 (4H, m, p-F-Ar-H),
 7,39, 8,01 (4H, 2 x d, $J = 8,3\text{Hz}$, Ar-H).

P ř í k l a d 349

Postup přípravy 1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-(4-ethoxykarbonylbenzylsulfinyl)-2-oxoazetidinu.

Sloučenina podle tohoto příkladu byla získána zpracováním 1-(2-(6-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-(4-ethoxykarbonylbenzylsulfinyl)-2-oxoazetidinu (použito 1,05 gramu) za pomoci mCPBA (použito 0,67 gramu), přičemž bylo použito stejné metody jako v příkladu 302 a tímto způsobem

byla po chromatografickém zpracování a po rekrystalizacích získána požadovaná titulní sloučenina ve formě diastereoisomerů 2 : 1 v poměru 96 : 4 jako bezbarvá pevná látka.

Teplota tání : 75 - 75 °C

Výtěžek : 25 %.

^1H NMR δ (CDCl_3) :

1,42 (11H, m, CH_2 x 4, CH_3), 2,56 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$, CH_2Ph),
2,63, 2,69 (1H, dd, $J = 2,2, 15,1\text{Hz}$, H_3),
3,05, 3,10 (1H, dd, $J = 5, 15,1\text{Hz}$, H_3),
3,37 - 3,73 (6H, m, CH_2OCH_2 , NCH_2), 4,08 (2H, s, CH_2SO),
4,36 (2H, q, CH_2O), 4,54 (1H, m, H_4),
6,91 - 7,11 (4H, m, p-F-Ar-H),
7,38, 8,05 (4H, 2 x d, $J = 8,3\text{Hz}$, Ar-H).

P ř í k l a d 350

Postup přípravy 1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-(4-ethoxykarbonylbenzylsulfinyl)-2-oxoazetidinu (převážně diastereoisomer 1).

Požadovaná titulní sloučenina byla podle tohoto provedení získána rekrystalizací při postupu podle příkladu 349, přičemž tento produkt byl získán jako směs diastereoisomerů v poměru 68 : 32 ve formě bezbarvé pevné látky.

Teplota tání : 53 - 55 °C.

Výtěžek : 12,5 %.

^1H NMR (diastereoisomer 1) δ (CDCl_3) :

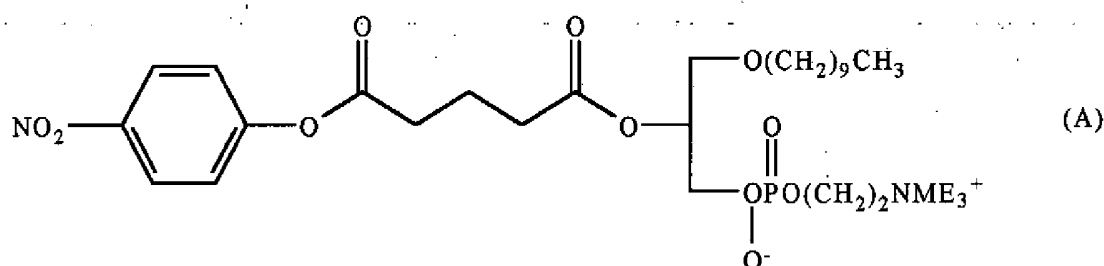
1,42 (11H, m, CH_2 x 4, CH_3), 2,56 (2H, t, $J=7,7\text{Hz}$, CH_2Ph),
2,85, 2,90 (1H, dd, $J = 4,6, 14,6\text{Hz}$, H_3),
3,30, 3,7 (7H, m, H_3 , CH_2OCH_2 , NCH_2), 3,93 (2H, m, CH_2SO),
4,36 (2H, q, CH_2O), 4,53 (1H, m, H_4),
6,91 - 7,11 (4H, m, p-F-Ar-H),

7,33, 8,05 (4H, 2 x d, J = 8,2Hz, Ar-H).

Biologické výsledky

1. Screeningový test na inhibici Lp-PLA₂.

Aktivita enzymu byla stanovena měřením rychlosti přeměny umělého substrátu (A) při teplotě 37 °C v 50 mM HEPES pufru (N-2-hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonová kyselina) obsahujícím 150 mM chloridu sodného o pH 7,4.



Test byl proveden na 96 jímkových titračních platech.

Lp-PLA₂ byl částečně vyčištěn odstředováním lidské plazmy v hustotním gradientu. Aktivní frakce byly shromážděny a použity jako zdroj Lp-PLA₂. Enzym byl předem inkubován při teplotě 37 °C za použití vehikula nebo testované sloučeniny po dobu 10 minut v celkovém objemu 180 µl. Reakce byla potom iniciována přidavkem 20 µl 10x substrátu (A), čímž byla dosažena konečná koncentrace substrátu 20 µM. Reakce potom pokračovala při 405 nm po dobu 20 minut odečítače s automatickým promícháváním. Rychlost reakce byla zjišťována jako rychlost změny absorbance.

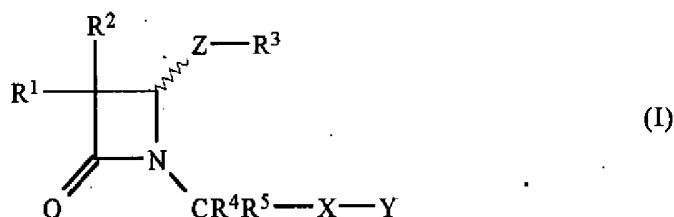
15.03.99

Výsledky :

V případě sloučenin podle předmětného vynálezu bylo zjištěno, že mají hodnoty IC_{50} v rozmezí od 0,7 do 100 000 nM.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I :



ve kterém :

R^1 a R^2 , které mohou být stejné nebo rozdílné, jsou každý nezávisle vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, halogenu a alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,

R^4 a R^5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, jsou každý nezávisle vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována,

nebo R^4 a R^5 mohou být spolu navzájem spojeny a vytvořit zbytek cykloalkylového kruhu obsahujícího 3 až 7 atomů uhlíku,

X je spojovací skupina,

Y znamená případně substituovanou arylovou skupinu,

Z znamená atom kyslíku, a R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu

15.03.99

obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, arylovou skupinu nebo arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována; nebo

Z znamená skupinu $S(O)_n$, ve které n je 0, 1 nebo 2 a R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována,

přičemž z rozsahu vynálezu jsou vyloučeny sloučeniny, ve kterých :

X je přímá vazba; skupina $X^1(CH_2)_m$, ve které X^1 znamená skupinu CO, $CONR^6$, COO , $CONR^6CO$ nebo $CONHO$, ve kterých R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a m je 0 nebo celé číslo 1 až 12; nebo alkylenový řetězec obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, případně přerušný X^1 ;

Z znamená skupinu $S(O)_n$, ve které n je 0, 1 nebo 2, a R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována, a

15.03.99

R^4 a R^5 znamenají každý jednotlivé atom vodíku.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které :

X znamená přímou vazbu;

skupinu $X^1(CH_2)_m$, ve které X^1 znamená skupinu CO, $CONR^6$, COO, $CONR^6CO$ nebo $CONR^6O$, ve kterých R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a m je 0 nebo celé číslo 1 až 12;

skupinu $(X^1)_aX^2$, ve které a je 0 nebo 1 a X^2 znamená alkylenový řetězec obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, přerušný a/nebo zakončený na konci přilehlém k Y jednou nebo více skupinami X^3 vybranými ze souboru zahrnujícího O, $S(O)_x$, NR^6 , alkenovou skupinu a alkinovou skupinu, ve které x je 0, 1 nebo 2;

nebo alkylenový řetězec obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, případně přerušný X^1 .

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, ve které :

X znamená přímou vazbu,

skupinu $X^1(CH_2)_m$, definovanou v nároku 2,

skupinu $(X^1)_aX^2$, definovanou v nároku 2,

nebo alkylenový řetězec obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, případně přerušný skupinou X^1 ;

Z znamená atom kyslíku a R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, arylovou skupinu nebo arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována,

nebo Z znamená skupinu $S(O)_n$, ve které n je 0, 1 nebo 2 a R^3 znamená heteroarylovou skupinu nebo heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována.

4. Sloučenina podle nároku 3, ve které R^4 a R^5 znamenají každý atom vodíku nebo jeden z těchto substituentů znamená atom vodíku a druhý znamená methylovou skupinu.

5. Sloučenina podle nároku 3 nebo 4, ve které Z znamená atom kyslíku a R^3 je případně substituovaná arylová skupina, nebo $S(O)_n$, ve které n znamená 0, 1 nebo 2 a R^3 je případně substituovaná heteroarylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku.

6. Sloučenina podle nároku 5, ve které Z znamená atom kyslíku a R^3 je případně substituovaná fenylová skupina.

7. Sloučenina podle nároku 5, ve které Z znamená skupinu $S(O)_n$ a R^3 znamená případně substituovanou heteroarylmethylovou skupinu.

8. Sloučenina podle nároku 7, ve které skupina ZR^3 je případně substituovaná fur-2-ylmethylová skupina.

9. Sloučenina podle nároku 7, ve které ZR^3 znamená 5-karboxyfur-2-ylmethylovou skupinu.

10. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, ve které :

X znamená přímou vazbu;

skupinu $X^1(CH_2)_m$, definovanou v nároku 2; ,

skupinu $(X^1)_aX^2$, definovanou v nároku 2;

15.05.99

nebo alkylenový řetězec obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, případně přerušný skupinou X^1 ;

Z znamená skupinu $S(O)_n$, ve které n je 0, 1 nebo 2, a R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována, přičemž

R^4 a R^5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, jsou každý nezávisle vybrán ze souboru zahrnujícího atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována,

nebo R^4 a R^5 mohou být spolu navzájem spojeny a vytvořit zbytek cykloalkylového kruhu obsahujícího 3 až 7 atomů uhlíku, s tou podmínkou, že R^4 a R^5 nejsou oba atom vodíku.

11. Sloučenina podle nároku 10, ve které jeden ze substituentů R^4 a R^5 znamená atom vodíku a druhý znamená methylovou skupinu.

12. Sloučenina podle některého z předchozích nároků, ve které, v případě, že jeden ze substituentů R^4 nebo R^5 znamená atom vodíku a druhý znamená methylovou skupinu, potom absolutní konfigurace na atomu uhlíku, ke kterému jsou R^4 a R^5 připojeny je S .

13. Sloučenina podle některého z předchozích nároků 3 až 12, ve které X-znamená skupinu $\text{CONH}(\text{CH}_2)_6$, $\text{CONR}^6(\text{CH}_2)_4\text{C}\equiv\text{C}$ nebo $(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_6$.

14. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, ve které :
X znamená skupinu $(\text{X}^1)_a\text{X}^2$, definovanou stejně jako v nároku 2,

Z znamená skupinu $\text{S}(\text{O})_n$, ve které n je 0, 1 nebo 2,
a

R^3 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu obsahující v cykloalkylové části 3 až 8 atomů uhlíku a v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, arylovou skupinu nebo arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována,

a R^4 a R^5 znamenají oba atom vodíku.

15. Sloučenina podle nároku 14, ve které X znamená skupinu $\text{CONR}^6(\text{CH}_2)_4\text{C}\equiv\text{C}$ nebo $(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_6$.

16. Sloučenina podle některého z nároků 10 až 15, ve které skupina ZR^3 představuje případně substituovanou benzylsulfinylovou skupinu.

17. Sloučenina podle nároku 16, ve které skupina ZR^3 představuje 4-karboxybenzylsulfinylovou skupinu nebo alkylesterovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkenylesterovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku této skupiny.

16.03.98

18. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 5 a 7 až 15, ve které Z znamená skupinu $S(O)_n$, ve které n je 1.

19. Sloučenina podle nároku 18, ve které absolutní konfigurace na uhlíku C-4 a SO části je *R* resp. *S*.

20. Sloučenina podle některého z předchozích nároků, ve které Y znamená benzenový kruh, případně substituovaný až třemi dalšími substituenty.

21. Sloučenina podle nároku 20, ve které Y znamená fenylovou skupinu případně substituovanou halogenem.

22. Sloučenina obecného vzorce I vybraná ze souboru do kterého náleží :

N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer b);

N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer a);

N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomery b1 a b2);

N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (isomer (-)b2);

N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (isomer (+)b2);

N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (isomer (+)b1);

15.03.98

N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (isomer (-)b1);

N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer a1);

N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer a2);

N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer b);

N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer a);

N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomery b1 + b2);

N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer (-)b2);

N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer (+)b2);

N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer a1);

N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer a2);

N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer a);

15.03.99

- N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer b);

N-(benzyl)-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer a);

N-(benzyl)-2-[4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer b);

N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(allyloxykarbonylbenzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer a);

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(allyloxykarbonylbenzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer b);

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(4-allyloxykarbonylbenzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomery b2 + b1);

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(4-allyloxykarbonylbenzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer b2);

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(4-allyloxykarbonylbenzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer b1);

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenylhexyl)]-2-[4-(4-(allyloxykarbonylbenzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomer a1);

15.03.99

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-(4-(allyloxykarbonyl)-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid
(diastereoisomer a2);

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-(4-(karboxy)benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl]propionamid (diastereoisomery
b2b + b1);

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-3-(3-furyl)propionamid (diastereoisomery
a a b);

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-(3-furyl)propionamid;

N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-(3-furyl)propionamid (diastereoisomer
a2);

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenyl)propionamid (diastereoisomer a);

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenyl)propionamid (diastereoisomer b);

N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenyl)propionamid (diastereoisomer a2);

N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenyl)propionamid (diastereoisomer a1);

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenyl)propionamid (diastereoisomer b1);

15.03.98

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenylpropionamid (diastereoisomer b2);

(+)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenylpropionamid (diastereoisomer (+)-b2);

(-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-3-fenylpropionamid (diastereoisomer (-)-b2);

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-2-allylacetamid (diastereoisomer a);

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylthio)-2-oxoazetidin-1-yl-2-allylacetamid (diastereoisomer b);

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-2-allylacetamid (diastereoisomery a2 + a1);

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-(4-benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl-2-allylacetamid;

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]butyramid;

N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]butanamid;

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]butanamid (isomer a1);

15.03.98

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]butanamid (isomery b1, b2);

N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]butanamid (isomer a2);

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]pentanamid;

(+/-)-N-[6-(4-chlorfenyl)hexyl]-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]propanamid;

N-(benzyl)-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]-propionamid (diastereoisomery b1 a b2);

N-(benzyl)-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]-propionamid (diastereoisomer a1);

N-(benzyl)-2-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]-propionamid (diastereoisomer a2);

(α -S, 4-R, SS)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-karboxybenzylsulfinyl]-2-oxoazetidin-1-ylpropionamid;

(α -S, 4-R, SS)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-2-[4-allyloxybenzylsulfinyl]-2-oxoazetidin-1-ylpropionamid;

(+/-)-4-(pyrid-2-ylmethylthio)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-on;

(+/-)-4-(pyrid-2-ylmethylsulfinyl)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-on (diastereomer 1);

18.03.98

(+/-)-4-(pyrid-2-ylmethylsulfinyl)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)-
azetidin-2-on (diastereomer 2);

(+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(pyrid-4-ylmethylthio)-2-
oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(pyrid-4-ylmethylsulfinyl)-2-
oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 1);

(+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(pyrid-4-ylmethylsulfinyl)-2-
oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 2);

(+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(1-oxopyrid-4-ylmethyl-
sulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(2-furylmethylthio)-2-
oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfinyl)-2-
oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 1);

(+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfinyl)-2-
oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 2);

(+/-)-N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfonyl)-2-
oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+/-)-N-(6-[4-fluorfenyl]hex-1-yl)-4-(2-furylmethylthio)-2-
oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+/-)-N-(6-[4-fluorfenyl]hex-1-yl)-4-(2-furylmethyl-
sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 1);

16.03.98

(+/-)-N-[6-(4-fluorfenyl)hexyl]-4-(2-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 2);

(+/-)-N-(6-[4-fluorfenyl]hex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(2-furylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 1);

(+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 2);

(+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(2-furylmethylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(3-furylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(3-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 1);

(+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(3-furylmethylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 2);

(+/-)-N-(6-[4-chlorfenyl]hex-1-yl)-4-(3-furylmethylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(2-thienylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

16.03.98

(+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(2-thienylmethyl-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 1);

(+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(2-thienylmethyl-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 2);

(+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(2-thienylmethyl-sulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(3-thienylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(3-thienylmethyl-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 1);

(+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(3-thienylmethyl-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 2);

(+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(3-thienylmethyl-sulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(thiazol-2-ylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(thiazol-2-ylmethyl-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 1);

(+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(thiazol-2-ylmethyl-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 2);

(+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(5-methoxykarbonyl-2-furylmethylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

15.03.98

(+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(5-methoxykarbonyl-2-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid
(diastereomer 1);

(+/-)-N-[6-(4-chlorfenylhexyl)]-4-(5-methoxykarbonyl-2-furylmethylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid
(diastereomer 2);

(+/-)-4-(2-furylmethylthio)-1-(9-fenylnonyl)azetidin-2-on;

(+/-)-4-(2-furylmethylsulfinyl)-1-(9-fenylnonyl)azetidin-2-on;

(+/-)-4-(2-furylmethylthio)-1-(9-(4-fluorfenyl)nonyl)-azetidin-2-on;

(+/-)-4-(2-furylmethylsulfinyl)-1-(9-(4-fluorfenyl)nonyl)-azetidin-2-on;

(+/-)-4-(2-furylmethylsulfonyl)-1-(9-(4-fluorfenyl)nonyl)-azetidin-2-on;

N-[6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl]-4-(5-allyloxykarbonylfuran-2-methylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-[6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl]-4-(5-allyloxykarbonylfuran-2-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 1);

N-[6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl]-4-(5-allyloxykarbonylfuran-2-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 2);

N-[6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl]-4-(5-karboxyfuran-2-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 2);

15.03.98

N-(6-{4-chlorfenyl}hexyl)-4-(5-allyloxykarbonylfuran-2-methylthio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-{4-chlorfenyl}hexyl)-4-(5-allyloxykarbonylfuran-2-methylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereomer 1);

N-(6-{4-chlorfenyl}hexyl)-4-(5-allyloxykarbonylfuran-2-methylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereomer 2);

N-(6-{4-chlorfenyl}hexyl)-4-(5-karboxyfuran-2-methylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereomer 2);

N-[6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl]-4-(5-methoxykarbonylfuran-2-methylthio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-[6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl]-4-(5-methoxykarbonylfuran-2-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 1);

N-[6-(4-fluorfenyl)hex-1-yl]-4-(5-methoxykarbonylfuran-2-methylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereomer 2);

N-[6-(4-chlorfenyl)hexyl]-[4-(2-fluorfenoxy-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(2-methylfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(2-benzyloxyfenoxy-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(2-methylthiofenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

15.03.95

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(4-chlorfenoxy)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(N-(6-(4-fenyl)hexyl)-4-(4-methoxy-fenoxi)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(- (4-fenyl)hexyl)-(- (4-methylthiofenoxi)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-(4-chlorfenyl)hexyl)-(4-(4-allyloxykarbonylmethyl-fenoxi)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-fenoxi-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-benzyloxy-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid;

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(4-methylsulfinylfenoxi)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-[6-(4-fenyl)hexyl]-[4-(4-methylsulfonylfenoxi)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(2-methylsulfinylfenoxi)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(2-methylsulfonylfenoxi)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(4-(2-hydroxyfenoxi)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

16.03.99

N-[6-(4-chlorfenyl)hexyl]-[4-(4-karboxymethylfenoxy)-2-oxo-azetidin-1-yl]acetamid;

N-(6-(4-fenyl)hexyl)-(3-methyl-4-fenoxi-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

4-benzyloxy-1-(4-fenyl-2-oxo-butyl)-azetidin-2-on;

4-fenoxi-1-(4-fenyl-2-oxo-butyl)-azetidin-2-on;

N-[6-(naft-1-yl)-5-hexin-1-yl]-4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl acetamid;

N-[6-(naft-1-yl)-5-hexin-1-yl]-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl acetamid (diastereoisomer 1);

N-[6-(naft-1-yl)-5-hexin-1-yl]-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl acetamid (diastereoisomer 2);

N-[6-(3-chlorfenyl)hexin-5-yl]-4-benzylthio-2-oxo-azetidin-1-yl)acetamid;

N-[6-(2-chlorfenyl)hexin-5-yl]-4-benzylthio-2-oxo-azetidin-1-ylacetamid;

N-(6-fenyl-3-hexinyl)-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid;

Z-N-(6-fenyl-3-hexenyl)-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid;

E-N-(6-fenyl-3-hexenyl)-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid;

N-(5-fenoxypentyl)-4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

16.03.99

N-(2-(2-fenoxyethoxy)ethyl)-4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-(2-(3-fenylpropyloxy)ethyl)-4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-[6-(3-chlorfenyl)hexin-5-yl]-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl acetamid;

N-[6-(3-chlorfenyl)hexin-5-yl]-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl acetamid;

N-[6-(2-chlorfenyl)hexin-5-yl]-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl acetamid;

N-[6-(2-chlorfenyl)hexin-5-yl]-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl acetamid;

N-(6-fenyl-3-hexinyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoisomer 1);

N-(6-fenyl-3-hexinyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoisomer 2);

Z-N-(6-fenyl-3-hexenyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoisomer 1);

Z-N-(6-fenyl-3-hexenyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoisomer 2);

E-N-(6-fenyl-3-hexenyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoisomer 1);

18.03.98

E-N-(6-fenyl-3-hexenyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoisomer 2);

N-(5-fenoxypentyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid;

N-(5-fenoxypentyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid;

N-(2-(2-fenoxxyethoxy)ethyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoisomer 1);

N-(2-(2-fenoxxyethoxy)ethyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoisomer 2);

N-2-(3-fenylpropyloxy)ethyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoisomer 1);

N-2-(3-fenylpropyloxy)ethyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoisomer 2);

N-[6-(2-chlorfenyl)hexin-5-yl]-4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-[6-(3-chlorfenyl)hexin-5-yl]-4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-(6-fenyl-3-hexinyl)-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

E-N-(6-fenyl-3-hexenyl)-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

16.03.98

1-(2-(6-fenylhexyloxy)ethyl)-4-benzylthio-2-oxoazetidin;

1-(2-(6-(4-chlorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-benzylthio-2-oxoazetidin;

1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-benzylthio-2-oxoazetidin;

N-3-(fenoxypropyl)-4-benzylthio-2-oxoazetidin;

1-(2-benzyloxyethyl)-4-benzylthio-azetidin-2-on;

1-(2-(6-fenylhexyloxy)ethyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin (diastereoisomer 2);

1-(2-(6-(4-chlorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin (diastereoisomer 1);

1-(2-(6-(4-chlorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin (diastereoisomer 2);

1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin (diastereoisomer 1);

1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin (diastereoisomer 2);

4-benzylsulfinyl-1-(3-fenoxypropyl)azetidin-2-on (diastereoisomer 1);

4-benzylsulfinyl-1-(3-fenoxypropyl)azetidin-2-on (diastereoisomer 2);

16.03.99

1-(2-benzyloxyethyl)-4-benzylsulfinyl-azetidin-2-on
(diastereoisomer 1);

1-(2-benzyloxyethyl)-4-benzylsulfinyl-azetidin-2-on
(diastereoisomer 2);

4-methylthio-1-(3-fenoxypřopyl)azetidin-2-on;

4-methylsulfinyl-1-(3-fenoxypřopyl)azetidin-2-on;

1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-(4-ethoxykarbonyl-
benzylthio)-2-oxoazetidin;

1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-(4-ethoxykarbonyl-
benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin (diastereoisomer 1); a

1-(2-(6-(4-fluorfenyl)hexyloxy)ethyl)-4-(4-ethoxykarbonyl-
benzylsulfinyl)-2-oxoazetidin (diastereoisomer 2).

23. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

24. Sloučenina obecného vzorce I pro použití v terapii.

25. Použití sloučeniny obecného vzorce I, definované v nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení aterosklerózy.

26. Použití sloučeniny obecného vzorce I, definované v nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení diabetes, hypertenze, anginy pectoris, po-ischemických stavů,

15.03.98

reperfuze, reumatoidní artritidy, mrtvice, infarktu myokardu, reperfuzního poškození, sepse a akutních a chronických zánětových stavů, zánětových stavů v mozku, jako je například Alzheimerova nemoc, neuropsychiatrických poruch, jako je například schizofrenie a psoriáza.

27. Způsob léčení stavů nemoci spojených s aktivitou enzymu Lp-PLA₂, vyznačující se tím, že zahrnuje léčení pacienta, potřebujícího toto léčení terapeuticky účinným množstvím inhibitoru tohoto enzymu.

28. Způsob podle nároku 27, vyznačující se tím, že tento stav nemoci je spojen se zvýšenou účastí monocytů, makrofágů nebo lymfocytů.

29. Způsob podle nároku 27, vyznačující se tím, že tento stav nemoci je spojen s tvorbou lysofosfatidylcholinu a oxidovaných volných mastných kyselin.

30. Způsob podle nároku 27, vyznačující se tím, že tento stav nemoci je spojen s lipidovou peroxidací ve spojení s Lp PLA₂ aktivitou.

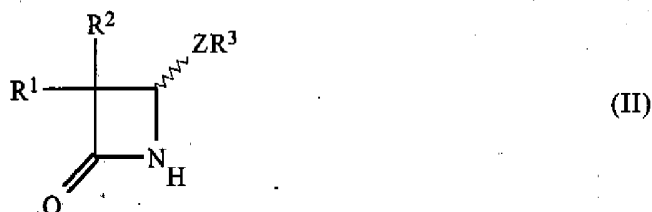
31. Způsob podle nároku 27, vyznačující se tím, že tento stav nemoci je spojen s endotheliální dysfunkcí.

32. Sloučenina obecného vzorce I, definovaná v nároku 1, v kombinaci s dalším terapeuticky účinným činidlem vybraným ze souboru zahrnujícího anti-hyperlipidemická činidla, anti-aterosklerotická činidla, anti-diabetická činidla, anti-anginová činidla, protizánětová činidla a anti-hypertenzní činidla, pro použití v terapii.

15.03.98

33. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, vyznačující se tím, že tento postup zahrnuje :

(A) zpracování azetidonu obecného vzorce II :



ve kterém :

$\underline{n}$, R^1 , R^2 a R^3 mají stejný význam jako bylo definováno výše,

s alkylačním činidlem obecného vzorce III :



ve kterém :

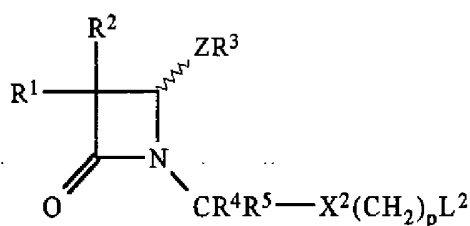
Z znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu, jako je například halogen,

jeden ze substituentů R^4 a R^5 znamená atom vodíku, a

X a Y mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, v přítomnosti vhodného bazického činidla, jako je například hydrid sodný nebo hydroxid draselný, ve vhodném alkylačním rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran (THF), a při teplotě v rozmezí od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $0\text{ }^{\circ}\text{C}$,

(B) zpracování sloučeniny obecného vzorce VIII :

16.03.98



(VIII)

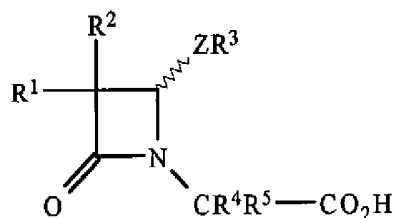
ve kterém mají R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 stejný význam jako bylo uvedeno shora,

s alkylačním činidlem obecného vzorce IX :



ve kterém R^3 a Z mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, za vhodných alkylačních podmínek, při teplotě v okolí 25°C ,

(C) v případě, že X znamená skupinu $\text{CONR}^6(\text{CH}_2)_m$, CONR^6X^2 , $\text{CONR}^6\text{O}(\text{CH}_2)_m$ nebo CONR^6OX^2 , se zpracuje kyselina obecného vzorce IV :

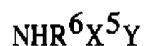


(IV)

ve kterém :

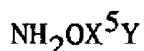
Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora,

s aminovou sloučeninou obecného vzorce V :



(V)

nebo hydroxylaminovou sloučeninou obecného vzorce VI :



(VI)

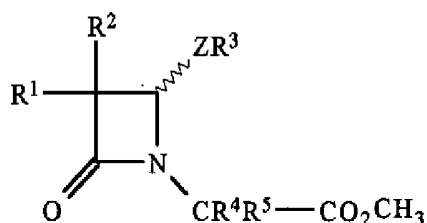
ve kterém :

X^5 znamená skupinu $(\text{CH}_2)_m$ nebo X^2 , a

m , R^6 , Y a X^2 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora,

v přítomnosti aktivačního činidla, jako je například ethylester kyseliny chlormravenčí nebo dicyklohexylkarbodiimid (DCC), ve vhodném rozpouštědle, jako je například chloroform nebo dimethylformamid, při teplotě v rozmezí od -10°C do 20°C ,

(D) v případě, že X znamená skupinu $\text{COO}(\text{CH}_2)_m$ nebo COOX^2 , se provede transesterifikační reakce za použití methylesteru obecného vzorce VII :



(VII)

ve kterém :

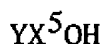
Z , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora,

přičemž se použije podmínek běžně známých a používaných z dosavadního stavu techniky v tomto oboru, jako například zahřívání v toluenu v přítomnosti katalytického množství methoxidu sodného a alkoholu,

(E) v případě, že X znamená skupinu $\text{COO}(\text{CH}_2)_m$ nebo COOX^2 , se zpracuje sloučenina obecného vzorce IV s alkoholem

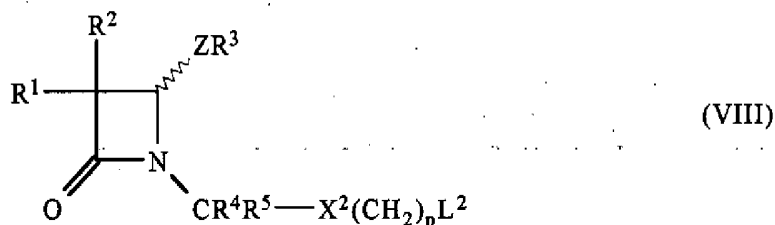
15.03.98

obecného vzorce :



nebo s aktivovaným derivátem této sloučeniny, například s tosylátem,

(F) v případě, že spojovací skupina X obsahuje etherovou funkci, se zpracuje sloučenina obecného vzorce VIII :



ve kterém :

Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ a X² mají stejný význam jako bylo uvedeno shora,
se sloučeninou obecného vzorce IX :



ve kterém :

jeden ze substituentů L² nebo L³ znamená halogen nebo jinou vhodnou odštěpitelnou skupinu, jako je například triflátová skupina (triflurometansulfonová skupina) nebo tosylátová skupina, a druhý z těchto substituentů znamená hydroxylovou skupinu OH nebo vhodnou sůl této skupiny, a

p a q mají stejný význam jako bylo uvedeno shora,
za standardních podmínek tvorby etheru.

16.03.98

34. Sloučenina obecného vzorce I v podstatě popsána
v libovolném ze shora uvedených příkladů 1 až 350.

Zastupuje :

Dr. Pavel Zelený