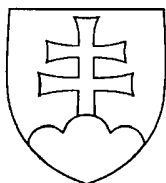


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

803-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

**C 07D 205/09,
A 61K 31/395**

(22) Dátum podania: 20.12.95

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9426030.4, 9426020.5,
9511600.0, 9511599.4

(32) Dátum priority: 22.12.94, 22.12.94, 08.06.95,
08.06.95

(33) Krajina priority: GB, GB, GB, GB

(40) Dátum zverejnenia: 14.01.98

(86) Číslo PCT: PCT/EP95/05130, 20.12.95

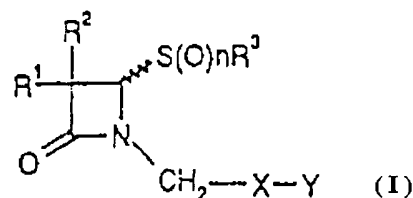
(71) Prihlasovateľ: SmithKline Beecham PLC, Brentford, Middlesex, GB;

(72) Pôvodca vynálezu: Hickey Deirdre Mary Bernadette, Harlow, Essex, GB;
Leach Colin Andrew, Harlow, Essex, GB;
Ifé Robert John, Harlow, Essex, GB;
Tew David Graham, Harlow, Essex, GB;
Dhanak Dashyant, Collegeville, PA, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Substituované azetidín-2-óny, spôsob ich prípravy, farmaceutické kompozície a ich použitie**

(57) Anotácia:

Zlúčeniny vzorca (I), v ktorých R^1 a R^2 , môžu byť rovnaké alebo rozdielne a každé je vzájomne nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z vodíka, halogénu alebo $C_{(1-8)}$ -alkyl; R^3 je aryl alebo $arylC_{(1-4)}$ alkyl, ktorý môže byť voliteľne substituovaný; X je spojovacia skupina; Y je voliteľne substituovaná aryllová skupina; n je 0, 1 alebo 2; sú inhibítory enzýmu Lp-PLA₂, a preto sú použiteľné na liečbu aterosklerózy.



Substituované azetidín-2-óny, spôsob ich prípravy, farmaceutické kompozície a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka určitých nových monocyklických β -laktámových zlúčenín, spôsobov ich prípravy, vhodných medziproduktov pri ich príprave, farmaceutických kompozícií obsahujúcich uvedené zlúčeniny a ich použitie v terapii, bližšie na liečbu aterosklerózy.

Doterajší stav techniky

Lipoproteínová asociovaná fosfolipáza A_2 (Lp-PLA₂). Sekvencia uvedeného enzýmu, jeho izolácia a čistenie, izolované nukleové kyseliny kódujúce enzym, a rekombinanté hostiteľské bunky, transformované s DNA, kódujúcimi uvedený enzým, sú opísané v prihláške vynálezu WO 95/00649 (SmithKline Beecham plc). Predpokladané terapeutické použitia inhibítorov uvedeného enzýmu zahŕňajú aterosklerózu, cukrovku, reumatoidnú artritídu, porážku, infarkt myokardu, reperfúzne prípady, akútne a chronické zápal. Neskoršia patentová prihláška (WO 95/09921, Icos Corporation) a obdobná publikácia v časopise Nature (Tjoelker et al., 374, 549 (1995)) opisujú rovnaký enzým, hoci ho nazývajú ako "doštičkový aktivačný faktor acetylhydrolázy" (PAF acetylhydrolázy) a prepokladajú, že môže byť účinným proteínom na reguláciu patologických zápalových príhod.

Lp-PLA₂ je dôležitý pri konverzii fosfatidylcholínu na lyzofosfatidylcholín, v priebehu konverzie lipoproteínu s nízkou hustotou (LDL) na jeho oxidovanú formu. Tento enzým je známy, že hydrolyzuje ester sn-2 oxidovaného fosfatidylcholínu za vzniku lyzofosfatidylcholínu a oxidačne modifikovanej mastnej kyseliny. Obidva produkty pôsobenia Lp-PLA₂ sú biologicky aktívne a z nich lyzofosfatidylcholín, ktorý je zložkou oxidovaného LDL je známy ako potenciálny chemoatrak-

tant pri obehu monocytov. O lyzofosfatidylcholíne ako takom sa usudzuje, že má významnú úlohu pri ateroskleróze tým, že zodpovedá za hromadenie buniek zaťažených esterom cholesterolu v tepnách. O inhibícii enzýmu Lp-PLA₂ by sa preto mohlo predpokladať, že zastaví vytváranie týchto makrofágom obohatených lézií, inhibíciou vzniku lyzofosfatidylcholínu a oxidovaných voľných mastných kyselín, a bude tak užitočná na liečbu aterosklerózy.

Zvýšený obsah lyzofosfatidylcholínu v oxidatívne modifikovanom LDL sa tiež považuje za zodpovedný za endoteliálnu dysfunkciu, pozorovanú u pacientov s aterosklerózou. Inhibítory enzýmu Lp-PLA₂ sa preto môžu prejavovať ako účinné v liečbe týchto ochorení. Inhibítory Lp-PLA₂ možno tiež využiť v prípadoch ďalších chorobných stavov, ktoré sa vyznačujú endoteliálnou dysfunkciou vrátane diabetes, hypertenzie, angíny pectoris a po ischémii a reperfúzii.

Inhibítory Lp-PLA₂ môžu mať tiež všeobecné použitie pri ktoromkoľvek ochorení, ktoré sa vyznačuje aktivovanými monocytmi, makrofágmi alebo lymfocytmi, nakoľko všetky tieto bunkové typy exprimujú Lp-PLA₂. Príklady takých ochorení zahŕňajú psoriázu.

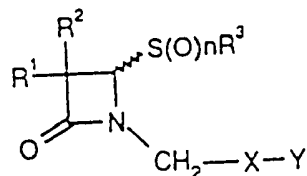
Inhibítory Lp-PLA₂ môžu mať tiež všeobecné použitie pri ktoromkoľvek ochorení, ktoré zahŕňa peroxidáciu lipidov v spojení s účinkom Lp-PLA₂ za vzniku dvoch škodlivých produktov, lyzofosfatidylcholínu a oxidačne modifikovaných mastných kyselín. Také stavy zahŕňajú už uvedené stavy aterosklerózy, cukrovky, reumatoidnej artritídy, porážky, zápalových stavov mozgu ako je Alzheimerova choroba, infarkt myokardu, reperfúzne prípady, sepsu, akútne a chronické zápalové ochorenia. Ďalej, také stavy, ktoré zahŕňajú rôzne neuropsychiatrické poruchy, ako je schizofrénia (pozri Psychopharmacology Bulletin 31, 159 až 165 (1995)).

Podstata vynálezu

V súčasnosti bol identifikovaný celý rad zlúčenín,

u ktorých sa zistilo, že pôsobia ako inhibítory Lp-PLA₂.

Tento vynález poskytuje zlúčeninu, ktorá má vzorec (I):



v ktorom:

R¹ a R², ktoré môžu byť rovnaké alebo rozdielne, je každé vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa vodík, halogén alebo voliteľne substituovaný C₍₁₋₈₎alkyl;

R³ je aryl alebo arylC₍₁₋₄₎alkyl, ktoré môžu byť voliteľne substituované;

X je spojovacia skupina;

Y je voliteľne substituovaná arylová skupina; a

n je 0, 1 alebo 2.

Zlúčeniny, ktoré majú vzorec (I) sú inhibítory Lp-PLA₂ a očakáva sa, že budú použiteľné na liečbu aterosklerózy a ďalších ochorení, uvedených hore.

Typické príklady R¹ a R² zahŕňajú vodík, metyl a etyl, voliteľne substituované hydroxylom. R¹ a R² sú každý vhodne vodík, alebo jeden z R¹ a R² je vodík a druhý z R¹ a R² je metyl (aby poskytol *trans*-metyl). Je výhodné, ak R¹ a R² sú každé vodík.

Typické príklady arylovej skupiny pre R³ zahŕňajú skupiny fenyl a naftyl. Vhodná R³ skupina je arylC₍₁₋₃₎alkylová skupina. Vhodné príklady skupiny R³ zahŕňajú fenyl, benzyl, 2-fenyletyl a 3-fenylpropyl a v každom z nich môže byť fenylový kruh voliteľne substituovaný až troma substituentami. Bude výhodné, ak voliteľný substituent bude môcť byť v polohe na arylovej časti a/alebo na alkylovej časti (ak je táto prítomná). Výhodné R³ je voliteľne substituovaný benzyl, s výhodou substituovaný v polohe 4. Vhodné substituenty na fenylovom alebo naftylovom kruhu skupiny R³ zahŕňajú halogén, hydroxy skupinu, skupinu C₍₁₋₆₎alkyl, C₍₁₋₆₎alkoxy,

karboxy skupinu, $C_{(1-6)}$ alkoxykarbonyl, $C_{(2-6)}$ alkenyloxykarbonyl, karboxy $C_{(1-6)}$ alkyl a $C_{(1-6)}$ alkoxykarbonyl $C_{(1-6)}$ alkyl. Ešte výhodnejšie R^3 je 4-karboxybenzyl alebo jeho zodpovedajúci $C_{(1-6)}$ alkylester alebo $C_{(2-6)}$ alkenylester.

n je výhodne 1 alebo 2, výhodnejšie 1.

$S(O)_nR^3$ je s výhodou voliteľne substituovaný benzylsulfinyl, výhodnejšie 4-karboxybenzylsulfinyl alebo jeho zodpovedajúci $C_{(1-6)}$ alkylester alebo $C_{(2-6)}$ alkenylester.

Vhodné X je priama väzba; skupina $X'(CH_2)_m$, v ktorej X' je CO, $CONR^5$, COO, $CONR^5CO$, alebo CONHO, v ktorých R^5 je vodík alebo $C_{(1-6)}$ alkyl a m je 0 alebo celé číslo od 1 do 12; alebo $C_{(1-12)}$ alkylénový reťazec, voliteľne prerušený X' . Typické príklady X zahŕňajú $CO(CH_2)_m$, $CONH(CH_2)_m$, $COO(CH_2)_m$, $CONHCO(CH_2)_m$, $CONHO(CH_2)_m$ a $C_{(1-12)}$ alkylén. X' je výhodne CO alebo $CONR^5$, výhodnejšie CONH. m je s výhodou 1, 2, 5, 6, 7 alebo 9, s výhodou 6. Výhodné X je $CONH(CH_2)_6$.

Y je výhodne benzénový kruh, voliteľne substituovaný až tromi substituentami. Vhodné substituenty zahŕňajú halogén, hydroxy skupinu, skupinu $C_{(1-8)}$ alkyl a $C_{(1-8)}$ alkoxy. Vhodné Y je voliteľne substituované halogénom, výhodnejšie 4-chlór- alebo 4-fluór-fenyl, najvýhodnejšie 4-fluórfenyl.

Pre odborníkov v danej oblasti bude ľahko pochopiteľné, že C-4 β -laktámového kruhu tvorí chirálny stred, ktorý dáva možnosť vzniku stereoizomérov. Tento vynález zahŕňa všetky také stereoizoméry.

Pre odborníkov v danej oblasti je ďalej zrejmé, že v zlúčeninách so vzorcom (I), v ktorom n je 1 a ktoré sú sulfoxidové zlúčeniny, prítomnosť SO zoskupenia vytvára ďalšie chirálne centrum molekuly a preto dáva možnosť vzniku ďalších stereoizomérov. Tento vynález zahŕňa všetky uvedené stereoizoméry.

V zlúčeninách so vzorcom (I) je výhodná vzájomná konfigurácia na C-4 a SO zoskupení R,S a S,R, a v najvýhodnejších zlúčeninách je absolútna konfigurácia na C-4 a SO zoskupení R alebo S.

Ak sa v tomto texte používa výraz "alkyl" a podobné výrazy ako "alkoxy", tieto výrazy zahŕňajú všetky izoméry

s rozvetveným alebo nerozvetveným reťazcom. Typickými príkladmi zahŕňajú metyl, etyl, n-propyl, izo-propyl, n-butyl, sekundárny butyl, izo-butyl, t-butyl, n-pentyl a n-hexyl.

Vhodné substituenty alkylovej skupiny zahŕňajú napríklad halogén, skupiny kyano, azido, nitro, karboxy, (C_{1-6}) alkoxykarbonyl, karbamoyl, mono- alebo di- (C_{1-6}) alkylkarbamoyl, sulfo, sulfamoyl, mono- alebo di- (C_{1-6}) alkylsulfamoyl, amino, mono- alebo di- (C_{1-6}) alkylamino, acylamino, ureido, (C_{1-6}) alkylkarbonylamino, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylamino, aryl, heterocyklyl, hydroxy, (C_{1-6}) alkoxy, acyloxy, acyl, 2-tienoyl, (C_{1-6}) alkyltio, (C_{1-6}) alkylsulfinyl, (C_{1-6}) alkylsulfonyl, hydroxyimino, (C_{1-6}) alkoxyimino, hydrazino, hydrazono, benzhydroxymoyl, guanidíno, amidíno a iminoalkylamino.

V tomto texte používaný výraz "aryl" zahŕňa, ak sa neuvádza inak, fenyl alebo naftyl, voliteľne substituované až piatimi, výhodne až tromi substituentami.

Vhodné substituenty arylovej skupiny zahŕňajú napríklad halogén, skupiny kyano, (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-7}) cykloalkyl, (C_{1-6}) alkoxy, halogén (C_{1-6}) alkyl, hydroxy, amino, mono- a di- (C_{1-6}) alkylamino, acylamino, nitro, karboxy, (C_{1-6}) alkoxykarbonyl, (C_{2-6}) alkenyloxykarbonyl, (C_{2-6}) alkoxykarbonyl (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenoxykarbonyl (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkylkarbonyloxy, karboxy (C_{1-6}) alkoxy, (C_{1-6}) alkoxykarbonyl (C_{1-6}) alkoxy, (C_{2-6}) alkenoxykarbonyl (C_{1-6}) alkoxy, (C_{1-6}) alkylkarbonyloxy, (C_{1-6}) alkyltio, (C_{1-6}) alkylsulfinyl, (C_{1-6}) alkylsulfonyl, sulfamoyl, mono- a di- (C_{1-6}) alkylsulfamoyl, karbamoyl, mono- a di- (C_{1-6}) alkylkarbamoyl a heterocyklyl.

Výraz "halogén", ktorý sa používa v tomto texte zahŕňa fluór, chlór, bróm a jód.

Výhodné zlúčeniny so vzorcom (I) zahŕňajú:

(4R,SS/4S,SR)-N-(6-fenylhexyl)-(4-(4-metoxyfenylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4R,SS/4S,SR)-N-(6-fenylhexyl)-(4-(3,4-dimetoxifenylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4R,SS/4S,SS)-N-(6-fenylhexyl)-(4-(3,4-dimetoxifenylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*,*SS*/*4S*,*SR*)-4-(fenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-
azetidin-2-ón;
(4*R*,*SS*)-4-(fenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-
azetidin-2-ón;
(4*R*,*SS*/*4S*,*SR*)-4-(3,4-dimetoxifenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-
2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;
(4*R*,*SS*/*4S*,*SR*)-4-(3-metoxifenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-
2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;
(4*R*,*SS*/*4S*,*SR*)-4-(4-metoxifenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-
2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;
(*R*,*S*/*S*,*R*)-*N*-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metylfenyl)-
sulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl-acetamid;
(*R*,*S*/*S*,*R*)-*N*-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfinyl)-
2-oxo-azetidin-1-yl-acetamid;
(+)-(*R*,*S* *alebo* *S*,*R*)-*N*-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-
4-fenylsulfinyl)-2-oxo-azetidin-1-yl-acetamid;
(-)-(*R*,*R* *alebo* *S*,*S*)-*N*-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-
4-fenylsulfinyl)-2-oxo-azetidin-1-yl-acetamid;
(*R*,*S*/*S*,*R*)-*N*-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxifenyl-
sulfinyl)-2-oxo-azetidin-1-yl-acetamid;
N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-4-(4-alyloxykarbonylbenzyl-
sulfinyl)-2-oxo-azetidin-1-yl-acetamid (diastereoizomér 2);
N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-4-(4-karboxybenzylsulfinyl)-
2-oxo-azetidin-1-yl-acetamid (diastereoizomér 2);
N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-4-(4-izopropyloxykarbonyl-
benzylsulfinyl)-2-oxo-azetidin-1-yl-acetamid (diastereoizomér
2);
N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-4-(4-propyloxykarbonylbenzyl-
sulfinyl)-2-oxo-azetidin-1-yl-acetamid (diastereoizomér 2);
N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-[4-(4-etyloxykarbonylbenzyl-
sulfinyl)-2-oxo-azetidin-1-yl-acetamid (diastereoizomér 2);
N-(6-{4-fluórfenyl}hex-1-yl)-4-(4-karboxybenzyltio)-
2-oxo-azetidin-1-yl-acetamid;
N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-[4-(4-metyloxykarbonylbenzyl)-
sulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl]-acetamid (diastereoizomér 2);
N-(6-{4-chlórfenyl}hexyl)-4-(4-izopropyloxykarbonylbenzyl-
sulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl)-acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-{4-chlórfenyl}hexyl)-4-(4-propyloxykarbonylbenzyl-sulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl)-acetamid (diastereoizomér 2);
N-(6-{4-chlórfenyl}hexyl)-4-(4-etyloxykarbonylbenzyl-sulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl)-acetamid (diastereoizomér 2);
N-[6-{4-fluórfenyl}hexyl]-[4-(4-alyloxykarbonylmetyl)-benzyl)-sulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl]-acetamid (diastereoizomér 2);
N-[6-{4-fluórfenyl}hexyl]-[4-(4-kyrboxymetyl)benzyl)-sulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl]-acetamid (diastereoizomér 2);
(4R, SS/4S, SR)-4-(benzylsulfinyl)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;
(4R, SS/4S, SR)-4-(benzylsulfinyl)-1-(9-fenyl-2-oxononyl)-azetidin-2-ón;
(4R, SS/4S, SR)-N-(6-fenylhexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;
(4R, SS/4S, SR)-N-benzyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;
(4R, SS/4S, SR)-N-(9-fenylnonyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;
(4R, SR/4S, SS)-N-6-(4-metoxifenyl)hexyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;
(4R, SS/4S, SR)-N-6-(4-metoxifenyl)hexyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;
(4R, SS/4S, SR)-N-6-(4-chlórfenyl)hexyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;
(4R, SS)-N-6-(4-chlórfenyl)hexyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;
(4R, SS/4S, SR)-N-6-(3,5-dichlórfenyl)hexyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;
(4R, SS/4S, SR)-N-(6-(3-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;
(4R, SS/4S, SR)-N-(6-fenylhexyl)-(4-(4-etoxykarbonyl)-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;
N-(6-(3,5-dichlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;
(4R, SS/4S, SR)-4-(benzylsulfinyl)-1-(2-fenetyl-2-oxononyl)-azetidin-2-ón;

(3S,4R,SR)-N-(6-fenylhexyl)-(4-benzylsulfinyl-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;
(3S,4R,SR)-N-(6-fenylhexyl)-(4-benzylsulfinyl-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;
N-(6-[4-chlórfenyl]hex-1-yl)-(4-metoxycarbonylbenzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);
N-(6-[4-chlórfenyl]hex-1-yl)-(4-alyloxykarbonylbenzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2).

Pretože zlúčeniny podľa tohto vynálezu, bližšie zlúčeniny so vzorcom (I), sú určené na použitie vo farmaceutických kompozíciách je zrejmé, že každá z nich je podstate v čistej forme, napríklad najmenej v 50 %-nej čistote, vhodnejšie najmenej v 75 %-nej čistote a výhodne najmenej v 95 %-nej čistote (% sú vyjadrované na základe hmotností). Nečisté preparáty zlúčenín so vzorcom (I) sa môžu použiť na prípravu čistejších foriem, použiteľných do farmaceutických kompozícií. Hoci čistota medziproduktov pri príprave zlúčenín so vzorcom (I) je menej podstatná, je zrejmé, že sú výhodné čisté formy medziproduktov, obdobne ako u zlúčenín so vzorcom (I). Keď je to možné, je výhodné získavať uvedené zlúčeniny podľa tohto vynálezu v kryštalickej forme.

Ak niektoré zo zlúčenín podľa tohto vynálezu sa kryštalizujú alebo rekryštalizujú z organických rozpúšťadiel, v kryštalickej forme môže byť toto kryštalizačné rozpúšťadlo prítomné. Tento vynález zahŕňa vo svojom rozsahu aj takéto solváty. Niektoré zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu obdobne kryštalizovať z prostredia rozpúšťadiel, ktoré obsahujú vodu. V takých prípadoch sa môžu vytvárať hydráty. Tento vynález zahŕňa v svojom rozsahu stechiometrické hydráty ako aj zlúčeniny, ktoré obsahujú premenné množstvo vody. Posledne uvedené zlúčeniny s premenlivým obsahom vody sa môžu pripravovať spôsobmi, ako je napríklad lyofilizácia. Kryštalizačné podmienky navyše môžu viesť k vzniku rôznych polymorfných foriem kryštalickej formy zlúčenín, ktoré majú vzorec (I).

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú inhibítory enzýmu lipoproteínovej asociovej fosfolipázy $A_2(Lp-PLA_2)$ a pri ich použití sa očakáva, že budú užitočné v terapii, bližšie v liečbe aterosklerózy. Preto vynález v ďalšom poskytuje zlúčeninu so vzorcom (I) na použitie v terapii. Uvedené zlúčeniny so vzorcom (I) sú inhibítory produkcie lyzofosfatidylcholínu $Lp-PLA_2$ a preto môžu mať všeobecné použitie pri akýchkoľvek chorobách, spôsobovaných endoteliálnou dysfunkciou, napríklad pri ateroskleróze, cukrovke, hypertenzii, angíne pectoris a po ischémií a reperfúzii. Zlúčeniny so vzorcom (I) môžu navyše mať všeobecné využitie pri akejkoľvek chorobe, pri ktorej nastáva peroxidácia lipidov v spojení s enzymatickým účinkom, napríklad popri stavoch ako sú ateroskleróza a diabetes, aj pri stavoch reumatoidnej artritídy, porážky, zápalových stavov mozgu ako je Alzheimerova choroba, infarktu myokardu, reperfúzných prípadov, sepsí, pri akútnych a chronických zápaloch. Ďalšie také stavy zahŕňajú rôzne neuropsychické ochorenia ako je schizofrénia (pozri Psychopharmacology Bull., 31, 159 až 165 (1995)).

Ďalšie použitia zahŕňajú každú chorobu, spojenú s aktivovaním monocytov, makrofágov alebo lymfocytov, nakoľko všetky tieto bunkové typy exprimujú $Lp-PLA_2$. Príkladom takej choroby je psoriáza.

Podľa uvedeného tento vynález ďalej poskytuje spôsob liečby stavu ochorenia, spojeného s účinkom enzýmu $Lp-PLA_2$, pričom tento spôsob liečby zahŕňa liečbu pacienta, ktorý takú liečbu potrebuje, terapeuticky účinným množstvom inhibítora uvedeného enzýmu. Chorobný stav môže byť spojený so zvýšenou činnosťou monocytov, makrofágov alebo lymfocytov, ďalej s tvorbou lyzofosfatidylcholínu a oxidovaných voľných mastných kyselín, s peroxidáciou lipidov v spojení s účinkom $Lp-PLA_2$, alebo s endoteliálnou dysfunkciou.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu použiť v liečbe hore uvedených chorobných stavov tiež v kombinácii s protihyperlipidemickými alebo protiaterosklerotickými alebo proticukrovkovými alebo proti anginóznymi alebo protizápalovými alebo protihypertenznými látkami. Príklady horeuvedených lá-

tok zahŕňajú inhibítory syntézy cholesterolu ako sú statíny, antioxidanty ako je probukol, inzulínové senzibilizátory, vápnikové kanálikové antagonisty a protizápalové lieky ako sú NSAID.

Pri terapeutickom použití sa zlúčeniny podľa tohto vynálezu zvyčajne podávajú vo forme bežnej farmaceutickej kompozície. Tento vynález preto poskytuje tiež farmaceutickú kompozíciu, obsahujúcu zlúčeninu so vzorcom (I) a farmaceuticky prípustný nosič.

Vhodné farmaceutické kompozície zahŕňajú také kompozície, ktoré sú spôsobilé na orálne alebo parenterálne podávanie, alebo ako čapíky.

Zlúčeniny so vzorcom (I), ktoré sú účinné pri orálnom podávaní, môžu byť formulované ako kvapaliny, napríklad sirupy, suspenzie alebo emulzie, tablety, kapsule a pastilky.

Kvapalné formulácie všeobecne obsahujú suspenziu, alebo roztok, uvedenej zlúčeniny alebo jej farmaceuticky prípustnej soli vo vhodnom kvapalnom nosiči (nosičoch), napríklad v etanole, glycerole, v nevodných rozpúšťadlách, napríklad v polyetylénglykole, olejoch, alebo vo vode s disperzantmi; kompozícia môže ďalej obsahovať konzervačné látky, chuťové látky a farbivá.

Kompozícia vo forme tabliet sa môže pripraviť s použitím ktoréhokoľvek farmaceutického nosiča (nosičov), bežne užívaných na prípravu tuhých formulácií. Medzi príklady uvedených nosičov možno zahrnúť stearan horečnatý, škrob, laktózu, sacharózu a celulózu.

Kompozícia vo forme kapsúl sa môže pripraviť bežnými spôsobmi prípravy kapsúl. Napríklad, pelety obsahujúce účinnú zložku sa môže pripraviť použitím bežných nosičov a potom sa môže naplniť do tvrdej želatínovej kapsuly; alternatívne sa môže pripraviť suspenzia alebo disperzia využitím ktoréhokoľvek vhodného farmaceutického nosiča (nosičov), napríklad vodných roztokov gúm, celulózu, silikátov alebo olejov a disperzia alebo suspenzia sa potom plní do mäkkých želatínových kapsúl.

Typické parenterálne kompozície obsahujú roztok alebo suspenziu zlúčeniny so vzorcom (I) v sterilnom vodnom nosiči alebo parenterálne prípustnom oleji, napríklad v polyetylén-glykole, polyvinylpyrolidóne, lecitíne, arašidovom oleji alebo s sezamovom oleji. Alternatívne sa roztok môže lyofilizovať a potom tesne pre podávaním obnoviť pomocou vhodného rozpúšťadla.

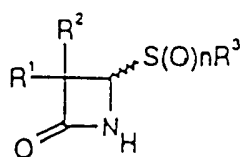
Typické čípkové formulácie obsahujú zlúčeninu so vzorcom (I), ktorá je účinná pri tomto spôsobe podávania, so spojivovou a/alebo lubrikačnou látkou ako sú polymérne glykoly, želatíny alebo kakaové maslo, alebo iné nízko tavitelné rastlinné alebo syntetické vosky alebo tuky.

Výhodná je kompozícia v jednotkovej dávkovej forme ako je tableta alebo kapsula.

Každá dávková jednotka na orálne podávanie obsahuje výhodne od 1 do 500 mg (a na parenterálne podávanie obsahuje výhodne od 0,1 do 25 mg) zlúčeniny, ktorá má vzorec (I).

Denný dávkový režim dospelých pacientov môže napríklad pri orálnom podávaní byť medzi 1 mg a 1 000 mg, výhodne medzi 1 mg a 500 mg, alebo intravenózna, subkutánna alebo intramuskulárna dávka medzi 0,1 mg a 100 mg, výhodne medzi 0,1 a 25 mg zlúčeniny so vzorcom (I), pričom sa zlúčenina podáva 1 až štyrikrát denne. Vhodné zlúčeniny sa podávajú po dobu súvislej terapie, napríklad po dobu týždňa alebo dlhšie.

Zlúčeniny, ktoré majú vzorec (I) možno pripravovať z vhodných východiskových materiálov s prispôbením syntéznych postupov, ktoré sú v odbore dobre známe. Vhodné spôsoby prípravy zahŕňajú reakciu azetidónu so vzorcom (II):

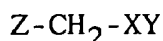


(II)

v ktorom:

n , R^1 , R^2 a R^3 sú rovnako určené ako bolo už uvedené hore;

s alkylačným činidlom, ktoré má vzorec (III):



v ktorom Z je vhodná vymeniteľná skupina ako je halogén; a X a Y sú rovnako určené ako hore; vo vhodných alkylačných podmienkach.

Vhodné alkylačné podmienky sú dobre známe odborníkom, skúseným v danej oblasti a zahŕňajú použitie vhodnej zásady ako je hydroxid sodný alebo hydroxid draselný vo vhodnom alkylačnom rozpúšťadle, napríklad v tetrahydrofuráne (THF) a pri teplote v rozmedzí -10 až 0 °C. Alkylácia sa zvyčajne vhodne vykoná so zlúčeninami, ktoré majú vzorec (II), v ktorom n je 0.

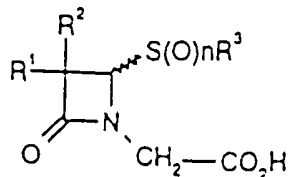
Zlúčeniny, ktoré majú vzorec (I), v ktorom n je 1 alebo 2 sa môžu ľahko pripraviť zo zlúčenín so vzorcom (I), v ktorých n je 0, ich reakciou s vhodným oxidačným činidlom ako je *m*-chlórperoxybenzoová kyselina. Použitie chirálnych oxidačných činidiel, ako sú (+)- alebo (-) -1,1'-bi-2-naftol/izopropoxid titánu (N. Komatsu et al., J. Org. Chem. 58, 7624 až 7626 (1993)) môže poskytnúť diastereoizomérnu selektivitu, ak nie chirálne čisté zlúčeniny.

Zlúčeniny so vzorcom (II), v ktorých n je 0, možno získať reakciou 4-acetoxiazetidínónu, 4-benzoyloxiazetidínónu alebo 4-fenylsulfonlazetidínónu s tiolom R^3SH za prítomnosti zásady, ako je natriumetoxid, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je etanol, pri teplote v rozmedzí 0 až 5 °C. Ak sa táto reakcia vedie za prítomnosti chirálnej zásady, ako je chinchonidín alebo cinchonín, môžu sa získať enantiomérne obohatené zlúčeniny (II) (Shibasaki et al., JCS Chem. Commun. 1883, 1324).

Zlúčeniny so vzorcom (III) možno ľahko pripraviť známymi spôsobmi prípravy, prispôsobených vzhľadom na určitú hodnotu X . Zvyčajným východiskovým materiálom je príslušne substituovaná arylová zlúčenina, ktorá môže byť zložená tak,

aby vnášala bočný reťazec Z-CH₂X-.

Zlúčeniny, ktoré majú vzorec (I), v ktorých X znamená skupinu CONR⁵(CH₂)_m(amid) alebo CONHO(CH₂)_m(hydroxamát) možno vhodne pripraviť účinkom kyseliny so vzorcom (IV):



v ktorom

n, R¹, R² a R³ sú rovnako určené ako vpredu;
s aminosom so vzorcom (V):



alebo s hydroxylaminom so vzorcom (VI):

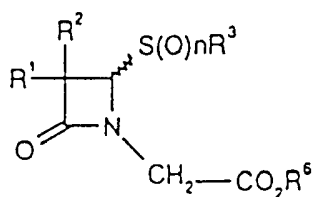


v ktorých R⁵, Y a m sú určené rovnako ako vpredu;
vo vhodných väzbových podmienkach pre vznik amidu alebo hydroxamátu.

Vhodné podmienky sú známe odborníkom z danej oblasti a zahŕňajú použitie aktivátora, ako je chlórforman alebo dicyklohexylkarbodiimid (DCC) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je chloroform alebo dimetylformamid, pri teplote v rozmedzí -10 až 20 °C.

Kyselinu so vzorcom (IV) možno získať účinkom esteru kyseliny 2-brómoctovej na zlúčeninu so vzorcom (II) v alkylačných podmienkach, uvedených už skôr. Následnou hydrolýzou vzniknutého esterového medziproduktu sa získa kyselina so vzorcom (IV).

Zlúčeniny so vzorcom (I), v ktorých X znamená skupinu COO(CH₂)_m(ester) možno vhodne pripraviť preesterifikáciou esteru so vzorcom (VII)



v ktorom:

R^6 je $(\text{C}_{(1-6)})$ alkyl;

n , R^1 , R^2 a R^3 sú rovnaké ako vpredu;

za použitia podmienok, vhodných na preesterifikovanie.

Vhodné podmienky sú známe odborníkom, skúseným v danej oblasti a zahŕňajú napríklad zahrievanie v toluéne za prítomnosti katalytického množstva natriummetoxidu a alkoholu. Ako vhodná zlúčenina so vzorcom (VII) je metylester, v ktorom R^6 je metyl.

Zlúčeninu so vzorcom (VII) možno získať reakciou zlúčeniny so vzorcom (II) s n -alkylesterom kyseliny 2-brómoctovej v podmienkách vhodných na alkyláciu, ktoré už boli opísané vpredu.

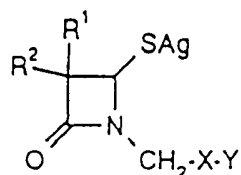
Zlúčeniny so vzorcom (VII) sú nové zlúčeniny, ktoré sú užitočné ako medziprodukty na prípravu zlúčenín so vzorcom (I).

Preto vynález ďalej predkladá zlúčeniny so vzorcom (VII), ako sú tu určené.

Uvedené zlúčeniny so vzorcom (VII) sú tiež inhibítory enzýmu Lp-PLA_2 a preto sú použiteľné pri rôznych chorobách, uvedených hore pre zlúčeniny so vzorcom (I).

Zlúčeniny so vzorcom (I), v ktorých X znamená skupinu $\text{COO}(\text{CH}_2)_m$ (ester) možno alternatívne pripraviť reakciou zlúčeniny so vzorcom (IV) s alkoholom $\text{Y}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, alebo ich aktivovanými derivátmi, napríklad s tosylátmi.

Zlúčeniny so vzorcom (I), v ktorých n je 0, možno navyiac pripraviť spôsobom, ktorý zahŕňa reakciu zlúčeniny so vzorcom (VIII):



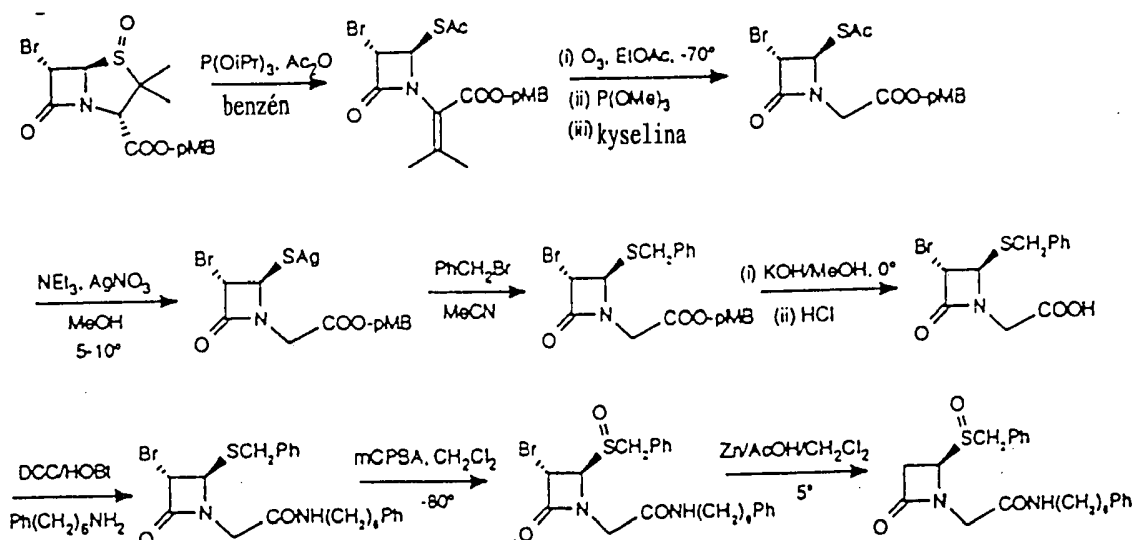
v ktorom R^1 , R^2 a R^3 sú rovnaké ako vpredu;
s alkylačným činidlom so vzorcom (IX):



v ktorom R^3 a Z sú určené rovnako ako hore;
vo vhodných alkylačných podmienkách, napríklad v rozpúšťadle
ako je acetonitril pri teplote v oblasti 25°C .

Zlúčeniny so vzorcom (VIII) možno získať zo zodpoveda-
júcich 4-acetylazetidinónov reakciou s dusičnanom striebor-
ným a zásadou, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je metanol.

Ak sa to vyžaduje, môžu sa zmesi diastereoizomérnych
zlúčenín so vzorcom (I) deliť spôsobmi, ktoré sú v odbore
známe. Napríklad chromatograficky a/alebo kryštalizáciou
možno deliť sulfoxidy. Chirálné čisté zlúčeniny sa môžu
pripraviť chirálnou chromatografiou z chirálne čistých me-
dziproduktov, alebo chirálnou syntézou za použitia chirál-
nych činidiel alebo katalýzy. Vhodné chirálne medziprodukty
možno získať opakovaným rozpúšťaním alebo chirálnou induk-
ciou, alebo použitím chirálnych činidiel, podrobnejšie prí-
rodných chirálnych molekúl, spôsobmi, ktoré sú skúseným od-
borníkom dobre známe. Na chirálne syntézy je zvyčajným
východiskovým materiálom peniciliový derivát, ktorý má vý-
hodnú konfiguráciu na C-4 β -laktámového kruhu. Uvedené sa
bližšie objasňuje ďalej uvedenou schémou:



Príprava východiskového materiálu (4-metoxymetyl-6-brómpenicilínát-1-oxidu) sa opisuje v J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 179 až 188 (1994).

Tento vynález bude v ďalšom objasnený pomocou príkladov. V týchto príkladoch sa uvádzajú diastereoizoméry sulfoxidov s konfiguráciami *R,R/S,S* alebo *R,S/S,R*. Tieto konfigurácie sa najprv získali z difrakčnej röntgenovej analýzy obmedzeného počtu zlúčenín a potom extrapoláciou na ostávajúce zlúčeniny na základe ich ^1H NMR spektier. Pokiaľ sa neuvádza inak, všetky zlúčeniny sú racemické. Chirálné zlúčeniny sa opisujú ako *4S* alebo *S,SR* alebo *S*, kde 4 označuje centrum C4 polohy v azetidínóne a S označuje sulfoxidové centrum. Ak sa získajú zmesi sulfoxidov, udávajú sa spektra pre obidva stereoizoméry (zmesi 50:50) alebo pre hlavné izoméry (napríklad pre zmesi 90:10). Všetky zlúčeniny sa charakterizujú pomocou NMR a väčšina mikroanalýzou a hmotnostnou spektrometriou.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Prípravy

1. príprava: 6-(4-metoxymetyl)hexylamín

a) 6-Bróm-1-(4-metoxymetyl)hexán

Roztok 6-brómhexanoylchloridu (50 g, 0,2 mólu) v suchom dichlórmetáne (40 ml) sa po kvapkách pridával v priebehu piatich minút k suspenzii chloridu hinitého (31 g, 0,2 mólu)

v suchom dichlórmetáne (100 ml). Teplota sa pri tom udržiavala medzi 20 až 23 °C. Zmes sa miešala 30 minút pri teplote miestnosti, čím sa získal žltý roztok. Pridal sa anizol (23 g, 0,2 mólu) v suchom dichlórmetáne (30 ml) a reakčná zmes sa miešala 30 minút pri teplote miestnosti. Potom sa v priebehu 10 minút pridával trietylsilán (59,9 g, 0,515 mólu), pričom sa teplota udržiavala medzi 25 až 35 °C. Roztok sa miešal po dobu 60 minút pri teplote miestnosti a potom sa nalial na zmes ľadu a vody (200 g). Organická vrstva sa premyla roztokom soli a vodou, kým sa nedosiahlo neutrálne pH roztoku. Sušením (MgSO_4) a odparením za zníženého tlaku sa získala žltá olejovitá látka, ktorá sa predestilovala za zníženého tlaku pri 90 až 110 °C/ 0,5 mbaru. Frakcie, obsahujúce produkt sa spojili a čistili rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia hexánu ako eluačného činidla, čím sa získal bezfarebný olej (18,33 g, 33 % teoretického výťažku).

b) N-(4-Metoxybenzyl)-6-hexyl ftalimid

V DMF (140 ml) sa rozpustil 6-bróm-1-(4-metoxyfenyl)hexán (26,5 g, 0,1 mólu), pridali sa ftalimid draslíka (36,2 g, 0,2 mólu) a zmes sa miešala po dobu 18 hodín pri teplote 100 °C. Zmes sa odparila, zvyšok sa vybral éterom a nadbytok ftalimidu draslíka sa oddelil filtráciou. Filtrát sa premyl vodou, sušil (MgSO_4) a odparil, až vznikol žltý tuhý zvyšok, ktorý sa rekryštalizoval z prostredia éteru/petroléteru za vzniku svetlo žltej tuhej látky (20,0 g, 61 % teoretického výťažku) s teplotou topenia 63 až 65 °C.

c) 6-(4-Metoxyfenyl)hexylamín

V etanole (300 ml) sa rozpustil N-(4-metoxybenzyl)-6-hexyl ftalimid (19,9 g, 60 mmólov) a pridali sa monohydrát hydrazínu (8,9 g, 0,11 mólu). Zmes sa zahrievala pri teplote varu po dobu 3 hodín, filtrovala, zvyšok sa premyl etanolom a filtrát sa odparil. Zvyšok sa vybral dietyléterom, filtroval a zvyšok sa dobre premyl éterom. Odparením filtrátu sa získala žltá olejovitá látka, ktorá sa čistila destiláciou,

čím sa získal číry olej s teplotou varu 108 až 110 °C pri 0,02 mbaru.

2. príprava: 6-(3,5-di-terc-Butyl-4-hydroxyfenyl)hexylamín

Táto látka sa pripravila z 3,5-di-terc-butyl-4-hydroxyfenolu v zhode so všeobecným spôsobom, uvedeným v 1.príprave.

3. príprava: 6-(3-Chlórfenyl)hexylamín

a) 6-(3-Chlórfenyl)hexin-1-ol

Zmes 3-chlórbenzénu (14,3 g, 60 mmólov), tetrakis-(trifenylfosfín)paládia (2,1 g, 1,8 mmólov) a 5-hexin-1-olu (5,9 g, 60 mmólov) v trietylamine (120 ml) sa miešala po dobu 3 hodín pri teplote 25 °C a potom sa rozdelila medzi vodu a éter. Éterová vrstva sa oddelila a vodná vrstva sa extrahovala éterom. Spojené éterové extrakty sa premyli 1 M roztokom kyseliny chlorovodíkovej a sušili (Na_2SO_4). Éter sa odparil a zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou na kyseline kremičitej za použitia dichlórmétanu ako eluačného činidla. Odparením príslušných podielov sa získal olejovitý produkt (11,5g, 92 % teoretického výťažku).

b) 1-(ftalimido)-6-(3-chlórfenyl)hex-1-ín

Roztok 6-(3-chlórfenyl)hexin-1-olu (11,5 g, 55 mmólov), trifenylfosfínu (14,5 g, 55 mmólov) a ftalimidu (8,1 g, 55 mmólov) v suchom THF (110 ml) sa nechal reagovať s roztokom DEAD (9,6 g, 55 mmólov) v THF (20 ml) po dobu niekoľkých minút. Po 16 hodinách sa prchavé podiely odstránili vo vákuu a zvyšok sa vybral éterom. Vyzrážaný tuhý podiel sa odstránil, filtrát sa odparil a zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou na kyseline kremičitej za použitia dichlórmétanu ako eluačného činidla. Odparením príslušných podielov sa získal produkt vo forme tuhej látky (16,5 g, 89 % teoretického výťažku).

c) 6-(3-Chlórfenyl)hexylamín

K suspenzii 1-(ftalimido)-6-(3-chlórfenyl)hex-1-ínu

(10 g, 30 mmólov) v metanole (100 ml) sa pridal oxid platiny (250 mg) a zmes sa hydrogenovala po dobu 72 hodín pod tlakom 0,35 MPa (50 psi). Postupne sa pridali ďalšie podiely katalyzátora a keď sa dosiahol teoretický prírastok hmotnosti, zmes sa filtrovala, filtrát sa odparil až vznikla hnedá olejovitá látka (9,5 g, 96 % teoretického výťažku).

Táto látka sa rozpustila v IMS 99 (100 ml) a nechala reagovať s hydrátom hydrazínu (2,8 g, 56 mmólov) po dobu 16 hodín za varu pod spätným chladičom (refluxom). Zmes sa ochladila na 5 °C a vylúčený tuhý podiel sa odstránil filtráciou. Odparením filtrátu sa získala olejovitá látka, ktorá sa vybrala éterom, premyla vodou, sušila (Na_2SO_4) a odparila, čím sa získal hnedý olejovitý produkt (5,8 g, 98 % teoretického výťažku).

4. príprava: 6-(3,5-Dichlórfenyl)hexylamín

Táto látka sa pripravila spôsobom, všeobecne opísaným v 3.príprave. Produkt sa získal vo forme oleja.

5. príprava: 4-(4-(Alyloxykarbonyl)benzyltio)azetidin-2-ón

a) Alyl-4-(brómmetyl)benzoát

4-(Brómmetyl)benzoová kyselina (103 g, 0,48 mólov) sa supendovala v tionylchloride (200 ml) a pridal sa 1 ml dimetylformamidu. Zmes sa zahrievala pri teplote refluxu až do vyčistenia, odparila sa a azeotrópne destilovala s toluénom (2 x 150 ml). Výsledná olejovitá látka sa rozpustila v dichlórmétáne a po kvapkách sa pridala k chladenému roztoku pyridínu (42 ml) a alylalkoholu (40 ml) v dichlórmétáne. Zmes sa miešala pri teplote miestnosti po dobu 1 hodiny, potom sa premyla vodou, 2 M roztokom kyseliny chlorovodíkovej, roztokom hydrogenuhličitanu sodného a roztokom soli. Organické roztoky sa sušili a odparili, čím sa získal alyl-4-(brómmetyl)benzoát ako svetlý olej (98 g, 84 % teoretického výťažku). ^1H NMR δ (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) Alyl 4-(acetyltiometyl)benzoát

Do chladenej suspenzie tiooctanu draselného (46 g, 0,4 molu) v suchom dimetylformamide (200 ml) sa po kvapkách pridával alyl-4-(brómmetyl)benzoát (98 g, 0,4 molu) v suchom dimetylformamide (100 ml). Chladiaci kúpeľ sa odložil a zmes sa miešala cez noc. Reakčná zmes sa naliala do vody a extrahovala s octanom etylnatým, (3 x). Spojené extrakty sa premyli vodou a roztokom soli. Zmes sa sušila a odparila, čím sa získal alyl-4-(acetyltiometyl)benzoát ako oranžový olej (100 g, 100 % teoretického výťažku).

^1H NMR δ (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) 4-(4-(Alyloxykarbonyl)benzyltio)azetidin-2-ón

K roztoku terc-butoxidu draslíka (4,93 g, 0,044 molu) v suchom tetrahydrofuráne (100 ml) sa po kvapkách pridával alylalkohol (27 ml) v suchom tetrahydrofuráne (50 ml). Po 5 minútovom miešaní sa po kvapkách pridával roztok alyl-4-(acetyltiometyl)benzoátu (10,1 g, 0,04 molu) v suchom tetrahydrofuráne (100 ml). Po 15 minútovom miešaní sa po kvapkách pridal roztok 4-acetoxiazetidin-2-ónu (5,16 g, 0,04 molu). Zmes sa miešala po dobu 1 hodiny a odparila. Zvyšok sa rozdelil medzi octan etylnatý a vodu, vodná fáza sa extrahovala znova octanom etylnatým. Spojené organické extrakty sa premyli roztokom soli, sušili a odparili. Čistením rýchlou chromatografiou (silikagél, octan etylnatý - petroléter) sa získal 4-(4-(alyloxykarbonyl)-benzyltio)azetidin-2-ón vo forme olejovitej látky (9,1 g, 82 % teoretického výťažku).

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,84 (1H, dd, H_{3a}), 4,31 (1H, dd, H_{3b}), 3,88 (2H, s, S- CH_2), 4,68 (1H, dd, H_4), 4,78 (2H, m, CH_2O), 5,35 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH-}$), 6,05 (1H, m, CHCH_2), 6,07 (1H, šir. singlet, N-H), 7,40 (2H, d, Ph-H), 8,03 (2H, d, Ph-H).

6. príprava: 4-(4-(Alyloxykarbonylmetyl)-benzyltio)-azetidin-2-ón

a) Alyl 4-(brómmetyl)fenylacetát

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 95 % teoretického výťažku,

^1H NMR δ (CDCl_3): 3,7 (2H, s), 4,5 (2H, s), 4,6 (2H, m), 5,25 (2H, m), 5,9 (1H, m), 7,15 až 7,4 (4H, dd).

b) Alyl 4-(acetyltiometyl)fenylacetát

Bezfarebná olejovitá látka, 96 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,36 (3H, s), 3,6 (2H, s), 4,1 (2H, s), 4,65 (2H, m), 5,25 (2H, m), 5,9 (2H, m), 7,23 (4H, dd).

c) 4-(4-(Alyloxykarbonylmetyl)-benzyltio)-azetidin-2-ón

Žltý olej, 69 %-ný výťažok.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,81 až 2,88 (1H, dd), 3,26 až 3,35 (1H, dd), 3,65 (2H, s), 3,83 (2H, s), 4,6 (2H, m), 4,68 (1H, dd), 5,20 až 5,32 (2H, m), 5,60 (1H, široký), 5,8 až 6,0 (1H, m), 7,21 až 7,31 (4H, dd).

Literatúrne odkazy na prípravu ostatných amínov:

6-fenylhexylamín: Morse M.A. et al., Cancer Research, 1846, (1991)

6-(4-chlórfenyl)hexylamín: Lamattina J. L. EP 138 464 A2 850 424 (CA 103:142 000)

6-(4-hydroxyfenyl)hexylamín: Goodwin B. L. et al., Xenobiotica, 24, 129 (1994)

4-acetoxyzetidin-2-ón: Clauss K. et al., Annalen, 539 (1974)

Príklad 1

4-(Benzyltio)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón

a) 4-(Benzyltio)azetidin-2-ón

V etanole (250 ml) sa rozpustil sodík (8,1 g, 0,35 molu) a po kvapkách sa v priebehu 20 minút pridával benzylmerkaptán (45,2 g, 0,37 molu), pričom sa teplota udržiavala medzi 20 až 25 °C a reakčnou zmesou sa prebublával dusík. Po 15 minútach sa reakčná zmes ochladila na 5 °C a v priebehu 15 minút sa po kvapkách pridával roztok

4-acetoxiazetidin-2-ónu (45,0 g, 0,35 molu) v etanole (50 ml) a teplota sa stále udržiavala na 5 °C. Zmes sa miešala pri teplote miestnosti po dobu 60 minút a potom sa za zníženého tlaku odparila do sucha. Pridala sa voda (400 ml), zmes sa extrahovala dichlórmetánom (2 x 300 ml), extrakty sa sušili (MgSO_4) a odparili za zníženého tlaku do olejovitej konzistencie. Olej sa ochladil na -20 °C a rozotieral sa s éterom (400 ml), čím sa získala biela tuhá látka, ktorá sa oddelila filtráciou (50,2 g, 79 % teoretického výťažku), s teplotou topenia 50 až 51,0 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,86 (1H, m, H_{3a}), 3,30 (1H, m, H_{3a}), 3,85 (2H, s, SCH_2), 4,68 (1H, m, H_4), 7,31 (5H, m, Ph-H).

b) 4-(Benzyltio)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón

K chladenému (kúpeľ so studenou vodou) roztoku 4-(benzyltio)azetidin-2-ónu (5,5 g, 28,5 mmólov), tetra-n-butylamóniumbromidu (0,9 g, 2,85 mmólov) a 1-bróm-4-fenylbután-2-ónu (7,1 g, 31,3 mmólov) v suchom THF (100 ml) sa pridal čerstvo rozotretý hydroxid draselný (1,8 g, 31,3 mmólov) a zmes sa účinne miešala po dobu 2 hodín pri teplote okolia. Potom sa pridala voda a produkt sa extrahoval do octanu etylnatého, sušil (MgSO_4) a odparil do olejovitého stavu. Spracovanie zvyšku s éterom poskytlo produkt vo forme bielej kryštalickej látky (3,12 g, 32 % teoretického výťažku) s teplotou topenia 79 až 81 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,58 (2H, m CH_2CO), 2,86 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, CH_2Ph), 2,96 (1H, dd, $J = 2,2$ Hz, H_{3a}), 3,17, 3,98 (každý 1H, d, $J = 18,5$ Hz, NCH_2), 3,43 (1H, dd, $J = 5,1, 15,2$ Hz, H_{3b}), 3,70 (2H, s, SCH_2), 4,89 (1H, dd, $J = 2,4, 5,1$ Hz, H_4), 7,15 až 7,33 (10H, m, Ph-H).

Stanovené zloženie: 70,9 % C, 6,3 % H, 4,3 % N,
 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ vyžaduje : 70,8 % C, 6,2 % H, 4,1 % N.

Príklad 2

(4R,SR/4S,SS)4-(Benzylsulfinyl)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón

Roztok 4-(benzyltio)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)- azetidin-

2-ónu (3,1 g, 9,2 mmólov) v dichlórmetáne (100 ml) sa ochladil na -50 až -60 °C a po kvapkách sa v priebehu 30 minút a za miešania pridával roztok kyseliny m-chlórperoxybenzoovej (1,9 g, 11 mmólov) v dichlórmetáne (80 ml). Reakčná zmes sa udržiavala pri uvedenej teplote -50 až -60 °C ešte ďalších 30 minút a potom sa pretrepávala so zmesou nasýteného roztoku siričitanu sodného a nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, organické vrstvy sa oddelili, sušili (MgSO_4) a odparili do sucha. Dvjnásobnou rekryštalizáciou z prostredia octanu etylnatého sa získal (4R,SR/4S,SS)4-(benzylsulfinyl)-

1-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidín-2-ón (0,8 g, 27 % teoretického výťažku) s teplotou topenia 147 až 149 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,71 (2H, m CH_2CO), 2,89 (2H, m, CH_2Ph), 2,93 (1H, dd, $J = 4,7, 14,8$ Hz, H_{3a}), 3,36 (1H, dd, $J = 1,8, 14,8$ Hz, H_{3b}), 3,72, 4,37 (každý 1H, d, $J = 18,9$ Hz, NCH_2), 3,9 (2H, s, CH_2SO), 4,70 (1H, dd, $J = 2,2, 4,7$ Hz, H_4), 7,12 - 7,40 (10H, m, Ph-H).

Stanovené zloženie: 67,5 % C, 6,0 % H, 4,0 % N,
 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ vyžaduje : 67,6 % C, 6,0 % H, 3,9 % N.

Príklad 3

(4R,SS/4S,SR) 4-(Benzylsulfinyl)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidín-2-ón

Spojené filtráty z hore uvedenej dvojnásobnej kryštalizácie sa odparili a zvyšok sa dvakrát rekryštalizoval z etanolu, čím sa získal prevážne (4R,SS/4S,SR) 4-(benzylsulfinyl)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidín-2-ón (1,2 g, 37 % teoretického výťažku) s teplotou topenia 110 až 111 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,45 (1H, dd, $J = 2,3, 15,4$ Hz, H_{3a}), 2,71 (2H, m CH_2CO), 2,89 (2H, m, CH_2Ph), 3,03 (1H, dd, $J = 5,1, 15,3$ Hz, H_{3b}), 3,94, 4,12 (každý 1H, d, $J = 13,0$ Hz, CH_2SO), 4,19, 4,37 (každý 1H, d, $J = 19,2$ Hz, NCH_2), 4,65 (1H, dd, $J = 2,4, 5,1$ Hz, H_4), 7,12 - 7,40 (10H, m, Ph-H).

Stanovené zloženie: 67,5 % C, 6,1 % H, 4,1 % N,
 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ vyžaduje : 67,6 % C, 6,0 % H, 3,9 % N.

Príklad 4

4-(Benzylsulfonyl)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón

K chladnému (ľadový kúpeľ) roztoku 4-(benzyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidinónu (0,6 g, 1,9 mmólov) v dichlórmetáne (25 ml) sa po kvapkách a za miešania pridával roztok kyseliny m-chlórperoxybenzoovej (0,92 g, 5,3 mmólov) v dichlórmetáne (25 ml). Ľadový kúpeľ sa odstránil a po 1,5 hodine sa reakčný roztok premyl so zmesou nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nasýteného vodného roztoku siričitanu sodného. Vodná vrstva sa späť extrahovala dichlórmetánom a spojené organické vrstvy sa sušili (MgSO_4) a odparili až do získania olejovitého zvyšku, ktorý sa kryštalizoval z prostredia éteru. Získal sa produkt 0,56 g, s teplotou topenia 131 až 133 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,69 (2H, t, $J = 6,9$ Hz, CH_2CO), 2,9 (2H, m, CH_2Ph), 2,94 (1H, dd, $J = 2,4, 10,8$ Hz, H_{3a}), 3,14 (1H, dd, $J = 5,1, 15,4$ Hz, H_{3b}), 3,82, 4,35 (každý 1H, d, $J = 18,8$ Hz, NCH_2), 4,28 (2H, s, SO_2CH_2), 4,89 (1H, dd, $J = 2,3, 5,1$ Hz, H_4), 7,14 - 7,43 (10H, m, Ph-H).

Stanovené zloženie: 64,5 % C, 5,8 % H, 3,8 % N,
 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ vyžaduje : 64,7 % C, 5,7 % H, 3,8 % N.

Nasledujúce zlúčeniny (Príklady 5 až 25) sa pripravili s použitím všeobecných spôsobov prípravy z predchádzajúcich príkladov (Príklad 1 až 4). Tam, kde sa uvádza, pomer znamená relatívne zastúpenie (4*R*,*SR*/4*S*,*SS*:4*R*,*SS*/4*S*,*SR*) ako bol stanovený pomocou ^1H NMR.

Príklad 5

4-(Benzyltio)-1-(2-fenyl-2-oxoetyl)azetidin-2-ón

Bezfarebný olej, 48 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 3,02 (1H, dd, $J = 15,25, 2,00$ Hz, H_{3a}), 3,27 (1H, dd, $J = 5,15, 15,25$ Hz, H_{3b}), 3,72 (1H, d, $J = 21,76$, COCH_2), 3,75 (2H, s, SCH_2), 4,70 (1H, d, $J = 18,3$ Hz, COCH_2), 5,08 (1H, dd, $J = 2,39, 5,13$ Hz, H_4), 7,08 - 7,29 (5H, m, Ph-H), 7,44 až 7,50 (2H, m, Ph-H), 7,57 - 7,64 (1H, m, Ph-H), 7,76 až 7,80 (2H, m, Ph-H).

Príklad 6

(4*R*,*SR*/*4S*,*SS*) 4-(Benzylsulfinyl)-1-(2-fenyl-2-oxoetyl)azetidin-2-ón

Biela tuhá látka, 11,5 % teoretického výťažku, teplota topenia 130 až 131 °C.

Stanovené zloženie: 65,8 % C, 5,2 % H, 4,4 % N,
C₁₈H₁₇NO₃S vyžaduje : 66,0 % C, 5,2 % H, 4,3 % N.

Príklad 7

(4*R*,*SS*/*4S*,*SR*) 4-(Benzylsulfinyl)-1-(2-fenyl-2-oxoetyl)azetidin-2-ón

Biela tuhá látka, diastereoizomérny pomer 15:85, 15 % teoretického výťažku), teplota topenia 92 až 93 °C.

Stanovené zloženie: 65,8 % C, 5,3 % H, 4,4 % N,
C₁₈H₁₇NO₃S vyžaduje : 66,0 % C, 5,2 % H, 4,3 % N.

Príklad 8

4-(Benzyltio)-1-(9-fenyl-2-oxononyl)azetidin-2-ón

a) 1-Bróm-9-fenylnonan-2-ón

Do suspenzie chloridu hlinitého (31,0 g, 0,233 mólov) v suchom dichlórmétáne (100 ml), udržiavanom pri teplote medzi 20 a 23 °C sa po kvapkách v priebehu 5 minút pridal roztok 6-brómhexanoylchloridu (49,7 g, 0,233 mólov) v suchom dichlórmétáne (40 ml). Zmes sa pri teplote miestnosti miešala 30 minút čím sa získal žltý roztok. Pridal sa roztok benzénu (18,2 g, 0,233 mólov) v suchom dichlórmétáne (30 ml) a reakčná zmes sa miešala 20 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa v priebehu 10 minút pridal trietylsilán (59,9 g, 0,515 mólov), pričom sa teplota udržiavala medzi 25 až 35 °C. Roztok sa miešal 60 minút pri teplote miestnosti. Potom sa nalial na zmes ľadu a vody (200 g). Nastalo čiastočné oddelenie a organická vrstva sa premyla roztokom soli a potom niekoľko razy vodou, až sa dosiahlo neutrálne pH roztoku. Organický roztok sa sušil (MgSO₄) a odparil za zníženého tlaku až sa získal žltý olejovitý zvyšok. Tento sa destiloval za zníženého tlaku pri 90 °C /0,5 mbarov, čím sa získal bezfarebný olej. Príslušné podiely sa spojili a čistili

rýchlou chromatografiou na silikagéli s použitím hexánu, čím sa získal 6-bróm-1-fenylhexán ako bezfarebný olej (18,33 g, 33 % teoretického výťažku).

6-Bróm-1-fenylhexán (18,02 g, 0,075 molu) sa rozpustil v acetóne (300 ml), pridal jodid sodný (44,85 g, 0,299 molu) a zmes sa zahrievala pri teplote refluxu po dobu 18 hodín. Potom sa zmes filtrovala a acetón sa odparil za zníženého tlaku, čím sa získal zvyšok, ktorý sa extrahoval n-pentánom (150 ml). Nerozpustený tuhý podiel sa odfiltroval a filtrát sa odparil, čím sa získal 6-jód-1-fenylhexán vo forme bezfarebnej kvapaliny (21,22 g, 99 % teoretického výťažku).

V absolútnom etanole (75 ml) sa rozpustili 6-jód-1-fenylhexán (17,43 g, 0,061 molu), acetylacetón (6,66 g, 0,067 molu) a uhličitan draselný (8,41 g, 0,061 molu) a roztok sa refluxoval po dobu 18 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa roztok filtroval a odparil za zníženého tlaku, čím sa získal olejovitý zvyšok. Zvyšok sa rozdelil medzi octan etylnatý (80 ml) a vodu (80 ml), organická vrstva sa premyla roztokom soli, sušila a odparila, čím sa získal oranžový olej (15,27 g). Olej sa čistil rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia petroléteru/octanu etylnatého, čím sa získal 9-fenylnonan-2-ón vo forme bezfarebného oleja (7,12 g, 54 % teoretického výťažku).

K roztoku 9-fenylnonan-2-ónu (7,12 g, 0,033 molu) v suchom metanole (75 ml) sa za miešania pridal bróm (5,21 g, 0,033 molu) a roztok sa miešal ešte 2 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa pridala voda (50 ml) a v miešaní sa pokračovalo po dobu 18 hodín pri teplote miestnosti. Pridal sa éter (175 ml) a voda (100 ml). Organická vrstva sa potom premyla zriedeným vodným roztokom NaHCO_3 (2 x), sušila (MgSO_4) a odparila za zníženého tlaku až sa získal olejovitý zvyšok (5,39 g). Pridal sa petroéter (40 °C až 60 °C, 50 ml) a zmes sa ochladila na -10 °C a filtrovala. Získaná tuhá látka sa znova rozpustila v éteri (40 ml) a odparila za zníženého tlaku do olejovitého zvyšku (4,06 g), ktorý sa ďalej čistil rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia hexánu/octanu etylnatého, čím sa získal 1-bróm-9-fenylnonan-

2-ón ako svetlo žltá tuhá látka (3,80 g, 39 % teoretického výťažku).

b) 4-(Benzyltio)-1-(9-fenyl-2-oxononyl)azetidin-2-ón

Bezfarebný olej, 66 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3 (6H, m, $(\text{CH}_2)_3$), 1,55 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,24 (2H, m, CH_2CO), 2,60 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, CH_2Ph), 2,97 (1H, dd, $J = 15,2, 2,2$ Hz, H_{3a}), 3,21 až 4,01 (každý 1H, d, $J = 18,6$ Hz, NCH_2), 3,43 (1H, dd, $J = 5,1, 15,2$ Hz, H_{3b}), 3,73 (2H, s, SCH_2), 4,93 (1H, dd, $J = 2,4, 5,1$ Hz, H_4), 7,14 až 7,35 (10H, m, Ph-H).

Príklad 9

(4R,SR/4S,SS) 4-(Benzylsulfinyl)-1-(9-fenyl-2-oxononyl)azetidin-2-ón

Bezfarebná tuhá látka, 25 % teoretického výťažku, teplota topenia 133 až 135°C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3 (6H, m, $(\text{CH}_2)_3$), 1,58 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,37 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, CH_2CO), 2,59 (2H, t, $J = 7,9$ Hz, CH_2Ph), 2,94 (1H, dd, $J = 14,8, 4,7$ Hz, H_{3a}), 3,36 (1H, dd, $J = 1,7, 14,9$ Hz, H_{3b}), 3,79, 4,42 (1H, d, $J = 18,9$ Hz, NCH_2), 3,91 (2H, s, SOCH_2), 4,77 (1H, dd, $J = 2,2, 4,7$ Hz, H_4), 7,15 až 7,4 (10H, m, Ph-H).

Stanovené zloženie: 70,3 % C, 7,2 % H, 3,4 % N,
 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$ vyžaduje : 70,6 % C, 7,3 % H, 3,3 % N.

Príklad 10

(4R,SS/4S,SR) 4-(Benzylsulfinyl)-1-(9-fenyl-2-oxononyl)azetidin-2-ón

Pomer diastereoizomérov 1:9, bezfarebná tuhá látka, 30 % teoretického výťažku, teplota topenia 75 až 76°C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3 (6H, m, $(\text{CH}_2)_3$), 1,58 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,34 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, CH_2CO), 2,43 (1H, dd, $J = 2,3, 15,2$ Hz, 2,59, H_{3a}), 2,59 ((2H, t, $J = 7,4$ Hz, CH_2Ph), 3,02 (1H, dd, $J = 15,3, 5,1$ Hz, H_{3a}), 3,94, 4,13 (každý 1H, d, $J = 13,0$ Hz, SOCH_2), 4,19, 4,38 (každý 1H, d, $J = 18,7$ Hz, NCH_2), 4,65 (1H, dd, $J = 2,4$ a 5,1 Hz,

H₄), 7,14 až 7,43 (10H, m, Ph-H).

Stanovené zloženie: 70,4 % C, 7,3 % H, 3,4 % N,
C₂₅H₃₁NO₃S vyžaduje : 70,6 % C, 7,3 % H, 3,3 % N.

Príklad 11

4-(2-metoxybenzyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-
azetidin-2-ón

Bezfarebná tuhá látka, 62 % teoretického výťažku.

¹H NMR δ (CDCl₃): 2,60 (2H, m, CH₂CO), 2,87 (2H, t, J = 7,5 Hz, CH₂Ph), 3,01 (1H, dd, J = 15,2, 2,2 Hz, H_{3a}), 3,23, 4,00 (každý 1H, d, J = 18,6 Hz, NCH₂), 3,43 (1H, dd, J = 15,2, 5,1 Hz, H_{3b}), 3,72 (2H, d, J = 2,4 Hz, SCH₂), 3,83 (3H, s, OCH₃), 4,95 (1H, dd, J = 2,4 5,1 Hz, H₄), 6,81 až 6,92 (2H, m, 3,5-(2-CH₃OPh)-H), 7,15 až 7,32 (7H, m, 4,6-(2-CH₃OPh)-H, Ph-H).

Príklad 12

(4R,SR/4S,SS) 4-(2-Metoxybenzylsulfinyl)-N-(4-fenyl-
2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Biela kryštalická látka, 8 % teoretického výťažku, teplota topenia 90 až 92°C.

¹H NMR δ (CDCl₃): 2,71 (2H, m, CH₂CO), 2,88 (2H, m, CH₂Ph), 3,00 (1H, dd, J = 14,8, 4,7 Hz, H_{3a}), 3,46 (1H, dd, J = 11,9 14,8 Hz, H_{3b}), 3,70, 4,35 (každý 1H, d, J = 18,4, NCH₂), 3,88 (3H, s, OCH₃), 4,00 (2H, s, SCH₂), 4,75 (1H, dd, J = 2,2 4,7 Hz, H₄), 6,90 až 7,38 (9H, m, Ph-H + CH₃OPh-H).

Stanovené zloženie: 65,3 % C, 6,0 % H, 3,9 % N,
C₂₁H₂₃NO₄S vyžaduje : 65,4 % C, 6,0 % H, 3,6 % N.

Príklad 13

(4R,SS/4S,SR) 4-(2-Metoxybenzylsulfinyl)-N-(4-fenyl-
2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Bezfarebný olej, diastereoizomérny pomer 1:3, 25 % teoretického výťažku

¹H NMR δ (CDCl₃): 2,49 (1H, dd, J = 2,2 15,4 Hz, H_{3a}), 2,71 (2H, m, CH₂CO), 2,89 (2H, m, CH₂Ph), 3,04 (1H, dd, J = 15,4, 5,1 Hz, H_{3b}), 3,87 (3H, s, OCH₃), 4,09 (2H, s, SCH₂)

4,19, 4,36 (každý 1H, d, $J = 18,6$ Hz, NCH_2), 4,69 (1H, dd, $J = 2,3, 5,0$ Hz, H_4), 6,89 až 7,34 (9H, m, Ph-H + CH_3OPh-H).

Stanovené zloženie: 64,8 % C, 6,1 % H, 3,8 % N,
 $C_{21}H_{23}NO_4S \cdot 0,17 H_2O$ vyžaduje: 64,9 % C, 6,1 % H, 3,6 % N.

Príklad 14

4-(4-Fluórbenzyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-
azetidin-2-ón

Bezfarebný olej, 41 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 2,640 (2H, m, CH_2CO), 2,887 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, CH_2Ph), 2,95 (1H, dd, $J = 15,3, 2,3$ Hz, H_{3a}), 3,3, 4,06 (každý 1H, d, $J = 18,6$ Hz, NCH_2), 3,42 (1H, dd, $J = 15,3, 5,1$ Hz, H_{3b}), 3,67 (2H, s, SCH_2), 4,88 (1H, dd, $J = 2,4, 5,1$ Hz, H_4), 6,84 až 7,33 (9H, m, Ph-H, 4-Ph-H).

Príklad 15

(4R,SR/4S,SS) 4-(4-Fluórbenzylsulfinyl)-N-(4-fenyl-
2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Biela kryštalická látka, 16 % teoretického výťažku,
teplota topenia 152 až 154 °C.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 2,74 (2H, t, $J = 7,0$ Hz, CH_2CO), 2,90 (2H, t, $J = 6,8$ Hz, CH_2Ph), 2,95 (1H, dd, $J = 14,8, 4,7$ Hz, H_{3a}), 3,35 (1H, dd, $J = 1,8, 14,8$ Hz, H_{3b}), 3,76, 4,40 (každý 1H, d, $J = 18,9$ Hz, NCH_2), 3,85 (2H, m, SCH_2), 4,73 (1H, dd, $J = 2,2, 4,7$ Hz, H_4), 7,04 až 7,32 (9H, m, Ph-H, 4-FPh-H).

Stanovené zloženie: 64,2 % C, 5,4 % H, 3,9 % N,
 $C_{20}H_{20}FNO_3S$ vyžaduje : 64,3 % C, 5,4 % H, 3,8 % N.

Príklad 16

(4R,SS/4S,SR) 4-(4-Fluórbenzylsulfinyl)-N-(4-fenyl-
2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Biela kryštalická látka, 26 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 2,60 (1H, dd, $J = 2,3, 15,2$ Hz, H_{3a}), 2,71 (2H, m, CH_2CO), 2,91 (2H, m, CH_2Ph), 3,15 (1H, dd, $J = 5,1, 15,2$ Hz, H_{3b}), 3,96 (2H, m, SCH_2), 4,19, 4,38 (každý 1H, d, $J = 18,7$ Hz, NCH_2), 4,65 (1H, dd, $J = 2,4, 5,1$ Hz, H_4), 7,05 až 7,33 (9H, m, Ph-H, 4-FPh-H).

Stanovené zloženie: 64,1 % C, 5,5 % H, 3,9 % N,
 $C_{20}H_{20}FNO_3S$ vyžaduje : 64,3 % C, 5,4 % H, 3,8 % N.

Príklad 17

4-(4-Methoxybenzyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-
azetidin-2-ón

Biele kryštály, 74 %-ný výťažok, teplota topenia produktu 70-71 °C.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 2.60 (1H, t, $J = 7,13$ Hz, CH_2Ph), 2.86 (1H, t, $J = 7.59$ Hz, $COCH_2$), 2.96 (1H, dd, $J = 15,25, 2,20$ Hz, H_{3a}), 3.24 (1H, d, $J = 18.53$ Hz, NCH_2), 3.42 (1H, dd, $J = 15,25, 5,11$ Hz, H_{3b}), 3.66 (2H, s, SCH_2), 3.76 (3H, s, OCH_3), 4.02 (1H, d, $J = 18,53$ Hz, NCH_2), 4.88 (1H, dd, $J = 5,10, 2.39$ Hz, H_4), 6.79 až 6.84 (2H, m, Ph-H), 7.16 až 7.32 (7H, m, Ph-H).

Príklad 18

(4R,SR/4S,SS) 4-(4-Methoxybenzylsulfinyl)-N-(4-phenyl-
2-oxobutyl)azetidin-2-ón

Biela kryštalická látka, 20 %-výťažok, teplota topenia produktu bola 155-157 °C.

Stanovené zloženie: 64,5 % C, 6,0 % H, 3,5 % N,
 $C_{21}H_{23}NO_4S.O,3 H_2O$ vyžaduje: 64,5 % C, 6,1 % H, 3,6 % N.

Príklad 19

(4R,SS/4S,SR) 4-(4-Methoxybenzylsulfinyl)-N-(4-phenyl-
2-oxobutyl)azetidin-2-ón

Biela kryštalická látka. 80 %-ný uvedený diastereoizomér, teplota topenia produktu bola 92-93 °C, 31 %-ný výťažok.

Stanovené zloženie: 64,7 % C, 6,0 % H, 3,5 % N,
 $C_{21}H_{23}NO_4S.O,2 H_2O$ vyžaduje: 64,8 % C, 6,1 % H, 3,6 % N.

Príklad 20

4-(Fenetyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 80 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,65 až 2,97 (9H, m, $\text{S-CH}_2\text{CH}_2$, COCH_2CH_2 , H_{3a}), 3,39 (1H, dd, $J = 15,22, 5,00$ Hz, H_{3b}), 3,50 and 4,17 (každý 1H, d, $J = 18,48$ Hz, N-CH_2), 4,83 (1H, dd, $J = 4,99, 2,34$ Hz, H_4), 7,14 až 7,33 (10H, m, Ph-H).

Príklad 21

(4*R*,*SR*/*4S*,*SS*) 4-(Fenetylsulfinyl)-*N*-(4-phenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón

Biela kryštalická látka, výťažok 8 % teoretického výťažku, teplota topenia produktu 163-165 °C

Stanovené zloženie: 68,0 % C, 6,2 % H, 4,0 % N,
 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ vyžaduje: 68,3 % C, 6,3 % H, 3,8 % N.

Príklad 22

(4*R*,*SS*/*4S*,*SR*) 4-(Fenetylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Biela kryštalická látka, výťažok 14,5 % teoretického výťažku, teplota topenia produktu 91-92 °C.

Stanovené zloženie: 68,08 % C, 6,32 % H, 3,86 % N,
 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ vyžaduje: 68,3 % C, 6,3 % H, 3,8 % N.

Príklad 23

4-(3-Fenylpropyltio)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 67% teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,87 (2H, m, SCH_2CH_2), 2,47 (2H, m, CH_2CO), 2,72 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 2,9 (2H, t, $J = 7,1$ Hz, CH_2S), 2,96 (1H, dd, $J = 2,2, 15,2$ Hz, H_{3a}), 3,48 (1H, dd, $J = 5,0, 15,2$ Hz, H_{3b}), 3,63, 4,23 (každý 1H, d, $J = 18,5$ Hz, NCH_2), 4,86 (1H, dd, $J = 2,3, 5,0$ Hz, H_4), 7,14 až 7,32 (10H, m, Ph-H).

Príklad 24

(4*R*,*SR*/*4S*,*SS*) 4-(3-Fenylpropylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón

Biela kryštalická látka, výťažok 25 % teoretického výťažku, teplota topenia produktu 136 až 138 °C

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,11 (2H, m, SOCH_2CH_2), 2,49 (2H, m, SOCH_2), 2,78 (4H, m, 2 x CH_2Ph), 2,91 (2H, m, CH_2CO), 3,15 (1H, dd, $J = 4,8, 14,7$ Hz, H_{3a}), 3,55 (1H, dd, $J = 1,7, 14,7$ Hz, H_{3b}), 3,78, 4,44 (každý 1H, d, $J = 18,9$ Hz, NCH_2), 4,66 (1H, dd, $J = 2,2, 4,8$ Hz, H_4), 7,14 až 7,35 (10H, m, Ph-H).

Stanovené zloženie: 68,6 % C, 6,4 % H, 3,8 % N,
 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ vyžaduje: 68,9 % C, 6,6 % H, 3,7 % N.

Príklad 25.

(4*R*,5*S*/4*S*,5*R*) 4-(3-Fenylpropylsulfinyl)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón

Biela kryštalická látka, výťažok 13 % teoretického výťažku, teplota topenia produktu 65 až 60 °C

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,12 (2H, m, SOCH_2CH_2), 2,54 (2H, m, SOCH_2), 2,55 až 2,94 (7H, m, 2 x CH_2Ph + CH_2CO + H_{3a}), 3,33 (1H, dd, $J = 5,2, 15,1$ Hz, H_{3b}), 4,20, 4,40 (každý 1H, d, $J = 18,7$ Hz; NCH_2), 4,66 (1H, dd, $J = 2,2, 4,8$ Hz, H_4), 7,14 až 7,35 (10H, m, Ph-H).

Stanovené zloženie: 68,6 % C, 6,5 % H, 3,9 % N,
 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ vyžaduje: 68,9 % C, 6,6 % H, 3,7 % N.

Príklad 26

trans-3-Metyl-4-(benzyltio)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Roztok *trans*-3-metyl-4-(benzyltio)azetidi-2-ónu (0,73 g, 3,5 mmolu) s suchom THF (5 ml) sa v priebehu 5 minút po kvapkách pridával k suspenzii hydridu sodného (60 %-ná suspenzia v oleji, 0,15 g, 3,8 mmolu) v suchom THF (10 ml) pod ochrannou atmosférou dusíka pri teplote -10 °C. Po pridaní sa zmes pri teplote -10 °C miešala 10 minút a v priebehu ďalších 5 minút sa pridal 1-bróm-4-fenylbutan-2-ón (0,79 g, 3,5 mmolu) v suchom THF (10 ml). Zmes sa potom pri teplote miestnosti miešala 30 minút a potom vyliala do zmesi ľadu a vody. Vrstvy sa oddelili a vodná vrstva sa extrahovala oc-

tanom etylnatým. Spojené organické vrstvy sa premyli roztokom soli, sušili (MgSO_4) a odparili do vzniku olejovitého zvyšku. Zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia petroéteru (40 až 60 °C)/octanu etylnatého 3:1, 2:1, čím sa získala bezfarebná tuhá látka (0,34 g, 27 % teoretického výťažku, teplota topenia 69 až 71 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,34 (3H, d, $J = 7$ Hz, SCH_3), 2,55 (2H, m, CH_2Ph), 2,85 (2H, t, $J = 8,0$ Hz, COCH_2CH_2), 3,11, 3,97 (každý 1H, d, $J = 18$ Hz, NCH_2), 3,15 (1H, m, H_3), 3,70 (2H, m, SCH_2), 4,50 (1H, d, $J = 2$ Hz, H_4), 7,1 až 7,4 (10H, m, 2 x Ph-H).

Príklad 27

(4R,SR/4S,SS) *trans*-3-Metyl-4-(benzylsulfinyl)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Pripravil sa z *trans*-3-metyl-4-(benzyltio)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ónu podľa všeobecného spôsobu prípravy, uvedeného v Príklade 2. Získala sa biela tuhá látka, 40 % teoretického výťažku, s teplotou topenia 87 až 94 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,23 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3), 2,71 (2H, m, CH_2Ph), 2,90 (3H, m, COCH_2+H_3), 3,91, 4,09 (každý 1H, d, $J = 13$ Hz, SOCH_2), 4,17, 4,39 (každý 1H, d, $J = 19$ Hz, NCH_2), 4,38 (1H, d, $J = 2$ Hz, H_4), 7,1 až 7,4 (10H, m, Ph-H).

Stanovené zloženie: 68,1 % C, 6,3 % H, 4,0 % N,
 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ vyžaduje : 68,3 % C, 6,3 % H, 3,8 % N.

Príklad 28

(4R,SS/4S,SR) *trans*-3-Metyl-4-(benzylsulfinyl)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Pripravil sa z *trans*-3-metyl-4-(benzyltio)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ónu podľa všeobecného spôsobu prípravy, uvedeného v Príklade 2 a 3. Získala sa biela tuhá látka s pomerom diastereoizomérov 1:4, 19 % teoretického výťažku, s teplotou topenia 114 až 117 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,43 (3H, d, $J = 8$ Hz, CH_3), 2,7 (2H, m, CH_2Ph), 2,9 (2H, m, COCH_2), 3,65, 4,37 (každý 1H, d, $J = 19$

Hz, NCH_2), 3,82 (1H, m, H_3), 3,93 (2H, m, SOCH_2), 4,44 (1H, d, $J = 2$ Hz, H_4), 7,1 až 7,4 (10H, m, Ph-H).

Stanovené zloženie: 68,1 % C, 6,3 % H, 4,0 % N,
 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ vyžaduje : 68,3 % C, 6,3 % H, 3,8 % N.

Príklad 29

N-(6-Fenylhexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

a) Metyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetát

K roztoku 4-(benzyltio)azetidin-2-ónu (5,0 g, 25 mmólov), metylbromacetátu (4,6 g, 30 mmólov) a bromidu tetrabutylamónia (0,9 g, 0,29 mmolu) v suchom THF (150 ml) sa pridával rozotretý hydroxid draselný (1,7 g, 30 mmólov). Výsledná zmes sa miešala po dobu dvoch hodín pri teplote miestnosti. Potom sa pridala voda (50 ml). Roztok sa extrahoval octanom etylnatým (3 x 150 ml dávky) a spojené extrakty sa sušili (MgSO_4) a odparili. Zvyšok sa čistil rýchlou chromatografiou na silikagéli, za použitia petroléteru (60 až 80 °C):octanu etylnatého 4:1, čím sa získal metyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetát vo forme žltej olejovitej látky (5 g, 70 % teoretického výťažku).

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,96 (1H, dd, $J = 16, 2,5$ Hz, H_{3a}), 3,24, 3,99 (každý 1H, d, $J = 18,00$ Hz, NCH_2), 3,4 (1H, dd, $J = 5, 12,5$ 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).

b) Kyselina metyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)octová

K roztoku metyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetátu (2,5 g, 9,4 mmolu) v metanole (80 ml) sa po kvapkách a pri teplote 0 °C pridal 1 M roztok hydroxidu sodného (9,9 ml, 9,9 mmolu). Reakčná zmes sa miešala 1 hodinu a odparila do sucha. Pridala sa voda (50 ml), roztok sa okyslil na pH 3 zriedenou kyselinou chlorovodíkovou a extrahoval octanom etylnatým (3 x 100 ml). Spojené extrakty sa sušili (MgSO_4), odparili a zvyšok sa čistil rekryštalizáciou (z prostredia hexán/éter), čím sa získala kyselina metyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)octová vo forme bielej

tuhej látky (1,3 g, 55 % teoretického výťažku) s teplotou topenia 110 až 111 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,99 (1H, dd, $J = 17,5$ 6,87 Hz, H_{3a}), 3,27, 4,06 (každý 1H, d, $J = 18,40$ Hz, NCH_2), 3,39 (1H, dd, $J = 5, 15,4$ Hz, H_{3b}), 3,77 (2H, s, SCH_2), 4,91 (1H, m, H_4), 7,27 (5H, m, Ph-H).

c) N-(6-Fenylhexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

K DDC (8,2 g, 40 mmólov), hydroxybenztriazolu (5,3 g, 39 mmólov) a kyseline (4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)octovej (10 g, 39 mmólov) sa pridal roztok 6-fenylhexylamínu (Morse M. A. et al., Cancer Research 1846 (1991)) a zmes sa miešala po dobu 2 hodín pri teplote miestnosti. Pridal sa octan etylnatý (250 ml), vyzrážaný podiel sa odfiltroval, filtrát sa premyl zriedeným roztokom NaHCO_3 , vodou (2 x), sušil (MgSO_4) a odparil do olejovitého zvyšku, ktorý sa čistil rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia hexánu/octanu etylnatého (1:1). Odparením príslušných podielov a následným spracovaním s hexánom sa získala biela tuhá látka (11,2 g, 70 % teoretického výťažku) s teplotou topenia 65 až 70 °C.

Príklad 30

(4R,SR/4S,SS) N-(6-Fenylhexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Roztok N-(6-fenylhexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu (18 g, 43,8 mmólov) v dichlórmetáne (500 ml) sa ochladil na -70 °C a po kvapkách v priebehu 60 minút a za miešania pridával roztok kyseliny m-chlórperoxybenzoovej (6,7 g, 43,8 mmólov) v dichlórmetáne (500 ml). Po ďalších troch hodinách pri -60 °C sa reakčná zmes pretrepávala so zmesou nasýteného vodného roztoku siričitanu sodného a nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva sa oddelila, premyla roztokom soli, sušila (MgSO_4) a odparila do sucha. Tuhý zvyšok sa rozotieral s éterom a odfiltroval. Dvojnásobnou rekryštalizáciou z prostredia octanu etylnatého sa získal (4R,SR/4S,SS) N-(6-fenylhexyl)-

(4-benzylsulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl)- acetamid (3,8 g, 20 % teoretického výťažku) s teplotou topenia 138 až 140 °C.

Stanovené zloženie: 67,4 % C, 6,9 % H, 6,8 % N,
 $C_{24}H_{30}N_2O_3S$ vyžaduje : 67,6 % C, 7,1 % H, 6,6 % N.

Príklad 31

(4*R*,*SS*/*4S*,*SR*) N-(6-Fenylhexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Filtrát z predchádzajúceho príkladu sa zriedil hexánom, filtroval a po státi sa vylúčila v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebnej kryštalickej látky (4,5 g, 24 % teoretického výťažku) s teplotou topenia 107 až 108 °C.

Stanovené zloženie: 67,4 % C, 7,1 % H, 6,8 % N,
 $C_{24}H_{30}N_2O_3S$ vyžaduje : 67,6 % C, 7,1 % H, 6,6 % N.

Nasledujúce zlúčeniny (príklady 32 až 57) sa pripravili s využitím všeobecných spôsobov prípravy z príkladov 29 až 31. Tam, kde sa uvádza pomer diastereoizomérov, tento pomer znamená pomerné zastúpenie (4*R*,*SR*/*4S*,*SS*:4*R*,*SS*/*4S*,*SR*) ako bol stanovený pomocou ^1H NMR.

Príklad 32

N-Benzyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Biela tuhá látka, výťažok 49 % teoretického výťažku, teplota topenia produktu 89 až 90 °C.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 2,94 (1H, dd, $J = 2,5, 5,25$ Hz, H_{3a}), 3,37 (1H, dd, $J = 2,5, 5$ Hz, H_{3b}), 3,65, 3,76 (každý 1H, d, $J = 15$ Hz, NCH_2), 3,76 (2H, s, SCH_2), 4,4 (2H, m, $NHCH_2$), 4,81 (1H, m, H_4), 6,33 (1H, široká s, NH), 7,20 až 7,37 (10H, m, Ph- H).

Príklad 33

(4*R*,*SR*/*4S*,*SS*) N-Benzyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Biela kryštaliclá látka, výťažok 8 % teoretického výťažku, teplota topenia 192 až 193 °C.

Stanovené zloženie: 63,8 % C, 5,7 % H, 8,0 % N,
 $C_{19}H_{20}N_2O_3S$ vyžaduje : 64,0 % C, 5,7 % H, 7,9 % N.

Príklad 34

(4R,SS/4S,SR) N-Benzyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Biela kryštalická látka, diastereoizomérny pomer 15:86, výťažok 36 % teoretického výťažku, teplota topenia 181 až 182 °C.

Stanovené zloženie: 63,4 % C, 5,5 % H, 7,7 % N,
 $C_{19}H_{20}N_2O_3S$, 0,2 H_2O vyžaduje : 63,5 % C, 5,7 % H, 7,8 % N.

Príklad 35

N-(4-Fenylbutyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Bezfarebný olej, 100 %-ný výťažok.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,5 až 1,7 (4H, m, CH_2CH_2), 2,63 (2H, t, CH_2Ph), 2,93 (1H, dd, $J = 2, 15$ Hz, H_3), 3,26 (2H, m, NCH_2), 3,36 (1H, dd, $J = 5, 15$ Hz, H_3), 3,53, 3,70 (každý 1H, d, $J = 17$ Hz, NCH_2), 3,79 (2H, s, SCH_2), 4,80 (1H, m, H_4), 6,07 (1H, široká s, NH), 7,1 až 7,4 (10H, m, $Ph-H$).

Príklad 36

(4R,SR/4S,SS) N-(4-Fenylbutyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Biela tuhá látka, diastereoizomérny pomer 4:1, výťažok 15 % teoretického výťažku, teplota topenia 161 až 162 °C.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,5 až 1,7 (4H, m, CH_2CH_2), 2,62 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2Ph), 2,95 (1H, dd, $J = 5, 15$ Hz, H_3), 3,26 (2H, m, $NHCH_2$), 3,45 (1H, dd, $J = 2, 15$ Hz, H_3), 3,71, 4,10 (každý 1H, d, $J = 17$ Hz, NCH_2), 3,88, 4,04 (každý 1H, d, $J = 13$ Hz, $SOCH_2$), 4,51 (1H, m, H_4), 6,65 (1H, široká s, NH), 7,1 až 7,4 (10H, m, $2 \times Ph-H$).

Stanovené zloženie: 66,2 % C, 6,5 % H, 7,0 % N,
 $C_{22}H_{26}N_2O_3S$ vyžaduje : 66,3 % C, 6,6 % H, 7,0 % N.

Príklad 37

(4R,SS/4S,SR) N-(4-Fenylbutyl)-4-(benzylsulfinyl-2-oxoazeti-

din-1-yl)acetamid

Biela tuhá látka, diastereoizomérny pomer 5:95, výťažok 30 % teoretického výťažku, teplota topenia 107 až 108 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,5 až 1,7 (4H, m, CH_2CH_2), 2,63 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2Ph), 2,85 (1H, dd, $J = 5, 15$ Hz, H_3), 3,15 (1H, dd, $J = 5, 15$ Hz, H_3), 3,3 (2H, m, NHCH_2), 3,97, 4,15 (každý 1H, d, $J = 13$ Hz, SOCH_2), 4,60 (1H, m, H_4), 7,1 až 7,4 (11H, m, $2\times\text{Ph-H} + \text{NH}$).

Stanovené zloženie: 66,1 % C, 6,5 % H, 7,1 % N,
 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje : 66,3 % C, 6,6 % H, 7,0 % N.

Príklad 38

N-(9-Fenylnonyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Bezfarebný olej, výťažok 84 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,28 až 1,48 (14H, m, $7\times\text{CH}_2$), 2,59 (2H, t, $J = 7,7$ Hz, PhCH_2), 2,92, 2,98 (1H, dd, $J = 2,5, 15,4$ Hz, H_3), 3,2 (2H, m, NHCH_2), 3,34, 3,40 (1H, dd $J = 5,2, 15,4$ Hz, H_3), 3,56, 3,72 (každý 1H, d, $J = 16,8$ Hz, NHCH_2), 3,81 (2H, s, SCH_2), 4,81 (1H, m, H_4), 6,0 (1H, m, NH), 7,2 (10H, m, $2\times\text{Ph-H}$).

Príklad 39

(4R,SR/4S,SS) N-(9-Fenylbutyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Biela tuhá látka, diastereoizomérny pomer 4:1, výťažok 8 % teoretického výťažku, teplota topenia 124 až 128 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,2 až 1,7 (14H, m, $7\times\text{CH}_2$), 2,59 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2Ph), 2,93, 2,97 (1H, dd, $J = 4,8, 14,8$ Hz, H_3), 3,23 (2H, m, NHCH_2), 3,44, 3,48 (1H, dd, $J = 2,4 14,8$ Hz, H_3), 3,7, 4,1 (každý 1H, d, $J = 17,2$ Hz, NCH_2), 3,9, 4,13 (každý 1H, d, $J = 12,8$ Hz, SOCH_2), 4,5 (1H, m, H_4), 6,59 (1H, s, NH), 7,16 až 7,41 (10H, m, $2\times\text{Ph-H}$).

Stanovené zloženie: 68,9 % C, 7,5 % H, 5,6 % N,
 $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje : 69,2 % C, 7,7 % H, 6,0 % N.

Príklad 40

(4R,SS/4S,SR) N-(9-Fenylbutyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoaze-

tidin-1-yl)acetamid

Biela tuhá látka, diastereoizomérny pomer 4:6, výťažok 48 % teoretického výťažku, teplota topenia 123 až 128 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,2 až 1,7 (14H, m, $7\times\text{CH}_2$), 2,59 (2H, t, $J = 7,8$ Hz, CH_2Ph), 2,85 až 2,97 (1H, m, H_3), 3,1 až 3,5 (3H, m, NHCH_2 , H_3), 3,7 až 4,2 (4H, m, SOCH_2 , NCH_2), 4,5 až 4,6 (1H, 2xm, H_4), 6,68 (1H, m NH), 7,17 až 7,42 (10H, m, $2\times\text{Ph-H}$).

Stanovené zloženie: 69,3 % C, 7,8 % H, 6,1 % N,
 $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje : 69,2 % C, 7,7 % H, 6,0 % N.

Príklad 41

N-metyl-N-(6-fenylhexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Žltý olej, výťažok 88 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (DMSO-d_6 350K): 1,25 až 1,57 (8H, m, $4\times\text{CH}_2$), 2,55 (2H, m, PhH_2), 2,79 až 2,95 (4H, m, NCH_3), 3,1 až 3,3 (2H, m, NCH_2), 3,32, 3,35 (1H, dd, $J = 5,2, 14,8$ Hz, H_3), 3,45, 4,09 (každý 1H, d, $J = 16,8$ Hz, $\text{NHCH}_2\text{C=O}$), 3,84 (2H, s, SCH_2), 4,94 (1H, m, H_4), 7,14 až 7,32 (10H, m, $2\times\text{Ph-H}$).

Príklad 42

(4R,SR/4S,SS) N-Metyl-N-(6-fenylhexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Bezfarebný olej, diastereoizomérny pomer 55:45, výťažok 67 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (DMSO-d_6 350K): 1,2 až 1,6 (8H, m, $4\times\text{CH}_2$), 2,56 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, CH_2Ph), 2,86 (4H, m, NCH_3), 3,02 až 3,26 (m, H_3 , NCH_2), 3,81 až 4,4 (4H, m, SOCH_2 , $\text{NCH}_2\text{C=O}$), 4,81, 4,90 (1H, 2xm, H_4), 7,12 až 7,35 (10H, m, $2\times\text{Ph-H}$).

Stanovené zloženie: 65,4 % C, 6,9 % H, 6,3 % N,
 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje : 68,1 % C, 7,3 % H, 6,4 % N.

Príklad 43

(4R,SS/4S,SR) N-Metyl-N-(6-fenylhexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Bezfarebný olej, výťažok 13 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (DMSO- d_6 350K): 1,2 až 1,6 (8H, m, $4\times\text{CH}_2$), 2,56 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, CH_2Ph), 2,86 (4H, m, NCH_3), 3,1 až 3,3 (m, H_3 , NCH_2), 4,01 (2H, m, SOCH , NCHC=O), 4,17 (1H, d, $J = 12,9$ Hz, SOCH), 4,37 (2H, d; $J = 17,4$ Hz, NCHC=O), 4,81 (1H, m, H_4), 7,13 až 7,35 (10H, m, $2\times\text{Ph-H}$).

Stanovené zloženie: 65,3 % C, 6,8 % H, 6,1 % N,
 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje : 68,1 % C, 7,3 % H, 6,4 % N.

Príklad 44

N-[6-(3,5-Di-terc-butyl-4-hydroxyfenyl)hexyl]-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Žltý olej, výťažok 83 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3 až 1,6 (26H, m, $4\times\text{CH}_2+6\times\text{CH}_3$), 2,50 (2H, t, $J = 8$ Hz, CH_2Ph), 2,95 (1H, dd, $J = 2, 15$ Hz, H_3), 3,25 (2H, q, $J = 7$ Hz, NHCH_2), 3,37 (1H, dd, $J = 5,1$ Hz, H_3), 3,55, 3,71 (každý 1H, d, $J = 17$ Hz, NCH_2), 3,82 (2H, s, SCH_2), 4,80 (1H, m, H_4), 5,03 (1H, s, OH), 6,02 1H, široká s, NH), 6,96 (2H, s, HOPh-H), 7,3 (5H, m, Ph-H).

Príklad 45

(4*R*,*SS*/4*S*,*SR*) N-[6-(3,5-Di-terc-butyl-4-hydroxyfenyl)-hexyl]-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Svetlohnedá sklovitá látka, výťažok 33 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3 až 1,7 (26H, m, $4\times\text{CH}_2+6\times\text{CH}_3$), 2,50 (2H, t, $J = 8$ Hz, CH_2Ph), 2,88 (1H, dd, $J = 2, 15$ Hz, H_3), 3,17 (1H, dd, $J = 5, 15$ Hz, H_3), 3,3 (2H, m, NHCH_2), 3,89, 4,25 (každý 1H, d, $J = 17$ Hz, NCH_2), 3,99, 4,19 (každý 1H, d, $J = 13$ Hz, SOCH_2), 4,61 (1H, m, H_4), 5,02 (1H, s, OH), 6,96 (2H, s, HOPh-H), 7,25 (1H, široká s, NH), 7,3 až 7,5. (5H, m, Ph-H).

Stanovené zloženie: 68,9 % C, 8,3 % H, 5,0 % N,
 $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ vyžaduje : 69,3 % C, 8,4 % H, 5,0 % N.

Príklad 46

N-6-(4-Metoxyfenyl)hexyl]-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Žltý olej, výťažok 77 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3 až 1,6 (8H, m, $4\times\text{CH}_2$), 2,54 (2H, t, $J = 15$ Hz, $\text{CH}_2\text{PhOCH}_3$), 2,95 (1H, dd, $J = 2, 15$ Hz, H_3), 3,23 (2H, m, NHCH_2), 3,37 (1H, dd, $J = 5, 15$ Hz, H_3), 3,55, 3,71 (každý 1H, d, $J = 17$ Hz, NCH_2), 3,78 (3H, s, OCH_3), 3,81 (2H, s, SCH_2), 4,80 (1H, m, H_4), 6,01 (1H, široká s, NH), 6,82, 7,07 (každý 2H, d, $J = 8,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{OPh-H}$), 7,3 (5H, m, Ph-H).

Príklad 47

(4R,SR/4S,SS) N-6-(4-Metoxyfenyl)hexyl]-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Biela tuhá látka, výťažok 10 % teoretického výťažku, teplota topenia 129 až 133 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,25 až 1,56 (8H, m, $4\times\text{CH}_2$), 2,52 (2H, t, $J = 7,25$ Hz, $\text{CH}_2\text{Ph-OMe}$), 2,94, (1H, dd, $J = 14,75, 4,5$ Hz, H_{3b}), 3,20 (2H, m, NHCH_2), 3,45, (1H, dd, $J = 2,0 14,75$ Hz, H_{3a}), 3,71, 4,23 (2H, dd, $J = 15,5, 15,5$ Hz, SOCH_2Ph), 3,78 (3H, s, OCH_3), 3,88, 4,04 (2H, dd, $J = 13,0, 12,75$ Hz, N-CH_2), 4,53 (1H, m, H_4), 6,66 (1H, s, NH), 6,78 až 6,83, 7,06 až 7,09 (2H, 2H, m, $\text{CH}_2\text{-Ph-OMe}$), 7,22 až 7,26, 7,36 až 7,40 (3H, 2H, m, $\text{SOCH}_2\text{-Ph}$).

Stanovené zloženie: 64,9 % C, 6,6 % H, 6,1 % N,
 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ vyžaduje : 65,8 % C, 7,1 % H, 6,1 % N.

Príklad 48

(4R,SS/4S,SR) N-6-(4-Metoxyfenyl)hexyl]-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Svetložltá tuhá látka, výťažok 29 % teoretického výťažku, teplota topenia 85 až 88 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,23 až 1,63 (8H, m, $4\times\text{CH}_2$), 2,53 (2H, t, $J = 7,25$ Hz, CH_2Ph), 2,88, (1H, dd, $J = 15,25, 2,5$ Hz, H_{3a}), 3,13 až 3,3 (3H, m, NHCH_2), 3,78 (3H, s, OCH_3), 3,85 až 4,28 (4H, m, $\text{NCH}_2, \text{SOCH}_2\text{Ph}$), 4,61 (1H, m, H_4), 6,78 až 6,84, 7,05 až 7,10 (2H, 2H, m, $\text{CH}_2\text{-Ph-OMe}$), 7,18 (1H, s, CONH), 7,23 až 7,27, 7,37 až 7,44 (3H, 2H, m, SOCH_2Ph).

Stanovené zloženie: 65,5 % C, 6,8 % H, 6,0 % N,

$C_{25}H_{32}N_2O_4S$ vyžaduje : 65,8 % C, 7,1 % H, 6,1 % N.

Príklad 49

N-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Svetlo žltá tuhá látka, výťažok 89% teoretického výťažku, teplota topenia 60 až 62 °C.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,3 až 1,6 (8H, m, $4 \times CH_2$), 2,55 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, CH_2Ph), 2,90, 2,97 (1H, dd, $J = 2,4, 15,4$ Hz, H_3), 3,3 (2H, m, $NHCH_2$), 3,33, 3,40 (1H, dd, $J = 5,2, 15,4$ Hz, H_3), 3,56, 3,71 (každý 1H, d, $J = 16,8$ Hz, NCH_2), 3,81 (2H, s, SCH_2), 4,81 (1H, m, H_4), 6,05 (1H, m, NH), 7,05 až 7,36 (9H, m, $2 \times Ph-H$).

Príklad 50

(4R,SR/4S,SS) N-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Bezfarebná tuhá látka, výťažok 17 % teoretického výťažku, teplota topenia produktu 178 až 179 °C.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,2 až 1,6 (8H, m, $4 \times CH_2$), 2,55 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, $PhCH_2$), 2,93, 2,99 (1H, dd, $J = 4,7, 14,8$ Hz, H_3), 3,22 (2H, m, $NHCH_2$), 3,44, 3,49 (1H, dd, $J = 2,2, 14,8$ Hz, H_3), 3,68, 4,13 (každý 1H, d, $J = 17,4$ Hz, NCH_2), 3,87, 4,05 (každý 1H, d, $J = 13,2$ Hz, $SOCH_2$), 4,50 (1H, m, H_4), 6,65 (1H, m, NH), 7,07 až 7,40 (9H, m, $2 \times Ph-H$).

Stanovené zloženie: 62,5 % C, 6,3 % H, 6,3 % N,
 $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$ vyžaduje: 62,5 % C, 6,3 % H, 6,1 % N.

Príklad 51

(4R,SS/4S,SR) N-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamide

Bezfarebná tuhá látka, diastereoizomérny pomer 1 : 9. Výťažok 39 % teoretického výťažku, teplota topenia produktu 103 až 104 °C.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,3 až 1,6 (8H, m, $4 \times CH_2$), 2,56 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, $PhCH_2$), 2,87, 2,90 (1H, dd, $J = 2,5, 15,3$ Hz, H_3), 3,16, 3,20 (každý 1H, d, $J = 5,3, 15,3$ Hz, H_3), 3,26

(2H, m, NHCH_2), 3,87, 4,25 (každý 1H, d, $J = 17,2$ Hz, NCH_2), 3,98, 4,19 (každý 1H, d, $J = 13$ Hz, SOCH_2), 4,6 (1H, m, H_8), 7,07 až 7,41 (10H, m, $2 \times \text{Ph-H}$, NH).

Stanovené zloženie: 62,5 % C, 6,3 % H, 6,2 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje: 62,5 % C, 6,3 % H, 6,1 % N.

Príklad 52

N-(6-(3,5-Dichlórfenyl)hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Svetlo žltý olej, výťažok 69 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,30 až 1,60 (m, $4 \times \text{CH}_2$), 2,57 (2H, t, $J = 7,63$ Hz, ArCH_2), 2,95 (1H, dd, $J = 2,4, 15,4$ Hz, H_{3a}), 3,24 (1H, m, NHCH_2), 3,38 (1H, dd, $J = 5,13, 15,4$ Hz, H_{3b}), 3,64 (2H, dd, $J = 16,8$ Hz, COCH_2N), 3,81 (2H, s, ArCH_2S), 4,81 (1H, m, $J = 2,5$ Hz, 5,0 Hz, H_4), 6,0 (1H, m, $\text{NH}\text{C}=\text{O}$), 7,0 až 7,36 (9H, m, $9 \times \text{ArH}$).

Príklad 53

(4R,SR/4S,SS) N-(6-(3,5-Dichlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Biela tuhá látka, diastereoizomérny pomer 36:1, výťažok 37 % teoretického výťažku, teplota topenia produktu 158 až 159 °C.

Stanovené zloženie: 58,2 % C, 5,7 % H, 5,7 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje: 58,2 % C, 5,7 % H, 5,7 % N.

Príklad 54

(4R,SS/4S,SR) N-(6-(3,5-Dichlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Biela tuhá látka, diastereoizomérny pomer 1:9, výťažok 22 % teoretického výťažku, teplota topenia produktu 108 až 109 °C.

Stanovené zloženie: 58,2 % C, 5,6 % H, 5,7 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje: 58,2 % C, 5,7 % H, 5,7 % N.

Príklad 55

N-(6-(3-Chlórofenyl)hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)

-acetamid

Svetlo žltý olej, výťažok 75 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,30 až 1,60 (8H, m, $4\times\text{CH}_2$), 2,55 (2H, t, $J = 7,63$ Hz, ArCH_2), 2,95 (1H, dd, $J = 2,5, 15,5$ Hz, H_{3a}), 3,24 (2H, m, $J = 17,5$ Hz, NHCH_2), 3,38 (1H, dd, $J = 5,25, 15,25$ Hz, H_{3b}), 3,64 (2H, dd, $J = 16,87$ Hz, COCH_2N), 3,82 (2H, s, ArCH_2S), 4,81 (1H, m, H_4), 6,06 (1H, m, NH), 7,0 až 7,36 (8H, m, $8\times\text{ArH}$).

Príklad 56

(4*R*,*SR*/4*S*,*SS*) N-(6-(3-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Biela tuhá látka, diastereoizomérny pomer 36:1, výťažok 18 % teoretického výťažku, teplota topenia 147 až 148 °C.

Stanovené zloženie: 62,3 % C, 6,1 % H, 6,2 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje: 62,5 % C, 6,3 % H, 6,1 % N.

Príklad 57

(4*R*,*SS*/4*S*,*SR*) N-(6-(3-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Biela tuhá látka, diastereoizomérny pomer 14:86, výťažok 49 %, teplota topenia produktu 74 až 75 °C.

Stanovené zloženie: 62,4 % C, 6,2 % H, 6,1 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje: 62,5 % C, 6,3 % H, 6,1 % N.

Príklad 58

N-6-(4-Hydroxyfenyl)hexyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Žltá olejovitá látka, výťažok 23 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,2 až 1,7 (8H, m, $4\times\text{CH}_2$), 2,52 (2H, t, $J = 15$ Hz, CH_2PhOH), 2,95 (1H, dd, $J = 2,15$ Hz, H_3), 3,21 (2H, m, NHCH_2), 3,37 (1H, dd, $J = 5,15$ Hz, H_3), 3,53, 3,72 (každý 1H, d, $J = 17$ Hz, NCH_2), 3,76 (2H, s, SCH_2), 4,83 (1H, m, H_4), 5,37 (1H, s, OH), 5,97 (1H, široký s, NH), 6,75, 7,02 (každý 2H, d, $J = 8,5$ Hz, HOPh-H), 7,3 (5H, m, Ph-H).

Príklad 59

(4*R*,*SR*/*4S*,*SS*) a (4*R*,*SS*/*4S*,*SR*) N-6-(4-Hydroxyfenyl)-hexyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Biela sklovitá látka, diastereoizomérny pomer 1:2, výťažok 79 % teoretického výťažku, teplota topenia 38 až 49 °C.

¹H NMR δ (CDCl₃): 1,25 až 1,58 (16H, m, 2xCH₂CH₂CH₂CH₂), 2,52 (4H, t, J = 7.0 Hz, 2xCH₂Ph), 2,83 (1H, dd, J = 15,0, 2,0 Hz, H_{3a}), 2,90 (1H, dd, J = 15,0, 5,0 Hz, H_{3b}), 3,12 až 3,25 (5H, m, 2xNHCH₂-H_{3b}), 3,40 (1H, dd, J = 15,0, 2,5 Hz, H_{3a}), 3,72 až 4,21 (8H, m, 2xSOCH₂Ph, 2xN-CH₂), 4,56 (1H, m, H₄), 4,64 (1H, m, H₄), 6,08 (1H, s, OH), 6,17 (1H, s, OH), 6,63 (1 H, m, NH), 6,71 až 6,77, 6,97 až 7,04 (4H, 5H, m, 2xCH₂Ph-OH, NH), 7,22 až 7,29, 7,35 až 7,39 (4H, 6H, m, 2xSOCH₂Ph).

Stanovené zloženie: 63,47 % C, 6,53 % H, 6,24% N,
C₂₄H₃₀N₂O₄S vyžaduje: 65,13 % C, 6,83 % H, 6,33 % N.

Príklad 60

N-(6-Fenylhexyl)-(4-(4-ethoxykarbonyl)benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamide

a) 4-(4-(Etoxykarbonyl)benzyltio)azetidin-2-ón

Žltá olejovitá látka, výťažok 62 % teoretického výťažku.

¹H NMR δ (CDCl₃): 1,40 (3H, t, J = 7,13 Hz, O-CH₂CH₃), 2,85 (1H, dd, spojenie neurčené, H_{3a}), 3,31 (1H, dd, spojenie neurčené, H_{3b}), 3,88 (2H, s, S-CH₂), 4,38 (2H, q, J = 7,13 Hz, O-CH₂CH₃), 6,10 (1H, široký singlet, N-H), 7,40 (2H, d, J = 8,36 Hz, Ph-H), 8,01 (2H, d, J = 8,34 Hz, Ph-H).

b) N-(6-Fenylhexyl)-(4-(4-etoxykarbonyl)benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 59 % teoretického výťažku.

¹H NMR δ (CDCl₃): 1,23 až 1,71 (13H, m, CH₂CH₂, OCH₂CH₃), 2,56 až 2,62 (2H, m, PhCH₂), 2,93 (1H, dd, neurčené viazanie, H_{3a}), 3,18 až 3,27 (2H, m, NH-CH₂), 3,38 (1H, dd,

$J = 15,37, 5,14 \text{ Hz, H}_{3b}$), $3,52$ a $3,80$ (1H každý, d , $J = 16,64 \text{ Hz, N-CH}_2$), $4,37$ (2H , q , $J = 7,13 \text{ Hz, O-CH}_2\text{CH}_3$), $4,85$ (1H , dd , neurčené viazanie, H_4), $6,01$ (1H , široký triplet, N-H), $7,14$ až $7,29$ (5H , m , Ph-H), $7,39$ (2H , d , $J = 8,34 \text{ Hz, Ph-H}$), $8,00$ (2H , d , $J = 8,30 \text{ Hz, Ph-H}$).

Príklad 61

(4*R*,*SS*/*4S*,*SR*) *N*-(6-Fenylhexyl)-(4-(4-etoxykarbonyl)-benzyl-sufinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Biela kryštalická látka, výťažok 25% teoretického výťažku, teplota topenia produktu 101 až $103 \text{ }^\circ\text{C}$.

Stanovené zloženie: $64,69 \%$ C, $6,64 \%$ H, $5,72\%$ N,
 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ vyžaduje: $65,04 \%$ C, $6,87 \%$ H, $5,62 \%$ N.

Príklad 62

N-(6-Fenylhexyl)-4-(4-chlórbenzyltio)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

a) 4-(4-Chlórobenzyltio)azetidinón

Kryštalická tuhá látka, výťažok 72% teoretického výťažku, teplota topenia produktu 73 až $74 \text{ }^\circ\text{C}$.

^1H NMR δ (CDCl_3): $2,86$ (1H , m , H_{3a}), $3,32$ (1H , m , H_{3b}), $3,81$ (2H , s , S-CH_2), $4,68$ (1H , dd , $J = 5,07, 2,46 \text{ Hz, H}_4$), $6,04$ (1H , široký singlet, N-H), $7,24$ až $7,33$ (4H , m , Ph-H).

b) *N*-(6-Fenylhex-1-yl)-4-(4-chlórbenzyltio)-2-oxoazetidin-1-yl acetamid

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 41% teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): $1,28$ až $1,35$ (4H , m , CH_2CH_2), $1,40$ až $1,51$ (2H , m , CH_2), $1,53$ až $1,60$ (2H , m , CH_2), $2,60$ (2H , t , $J = 7,65 \text{ Hz, Ph=CH}_2$), $2,92$ (1H , dd , $J = 15,37, 2,40 \text{ Hz, H}_{3a}$), $3,23$ (2H , dt , 4 línie, NH-CH_2), $3,38$ (1H , dd , $J = 15,36, 5,16 \text{ Hz, H}_{3b}$), $3,54$ a $3,82$ (1H každý, d , $J = 16,65 \text{ Hz, N-CH}_2$), $3,78$ (2H , s , S-CH_2), $4,83$ (1H , dd , $J = 5,15, 2,43 \text{ Hz, H}_4$), $7,14$ až $7,30$ (9H , m , Ph-H).

Príklad 63

(4R,SR/4S,SS) N-(6-Fenylhex-1-yl)-4-(4-chlórbenzyl-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl acetamide

Biela kryštalická látka, teplota topenia produktu 155-156 °C. Výťažok 10 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 62,2 % C, 6,2 % H, 6,1% N,
C₂₄H₂₉ClN₂O₃S vyžaduje: 62,5 % C, 6,3 % H, 6,1 % N.

Príklad 64

(4R,SS/4S,SR) N-(6-Fenylhex-1-yl)-4-(4-chlórbenzyl-sulfinyl)-2-oxazetidin-1-yl acetamid

Teplota topenia produktu 92 až 93 °C, výťažok 33 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 62,4 % C, 6,3% H, 6,1% N,
C₂₄H₂₉ClN₂O₃S vyžaduje: 62,5 % C, 6,3 % H, 6,1 % N.

Príklad 65

trans N-(6-Fenylhexyl)-(4-benzyltio-3-metyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 65 % teoretického výťažku.

¹H NMR δ (CDCl₃): 1,2 až 1,7 (11H, m, 4xCH₂+CH₃), 2,59 (2H, t, J = 7 Hz, CH-Ph), 3,2 (3H, m, NHCH₂+H₃), 3,50, 3,70 (každý 1H, d, J = 17 Hz, NCH₂), 3,80 (2H, s, SCH₂), 4,42 (1H, d, J = 2 Hz; H₄), 6,04 (1H, široký s, NH), 7,1 až 7,4 (10H, m, 2xPh-H).

Príklad 66

trans N-(6-Fenylhexyl)-(4-benzylulfinyl-3-metyl-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Biela polotuhá látka, diastereoizomérny pomer 4:6, výťažok 85 % teoretického výťažku.

¹H NMR δ (CDCl₃): 1,1 až 1,7 (11H, m, 4xCH₂+CH₃), 2,59 (2H, m, CH₂Ph), 3,25 (2,6H, m, NHCH₂+H₃), 3,7 až 4,3 (3,4H, m, SOCH₂ + H₄ + H₃), 6,65 (0,6H, široký s, NH), 7,1 až 7,4 (10,4H, m, 2xPh-H + NH).

Stanovené zloženie: 67,2 % C, 7,3 % H, 6,0 % N,

$C_{25}H_{32}N_2O_3S$ vyžaduje: 68,2 % C, 7,3 % H, 6,4 % N.

Nasledujúce zlúčeniny (príklady 67 až 69) sa pripravili oxidáciou príslušných, hore opísaných sulfidov použitím všeobecného spôsobu prípravy podľa príkladu 4.

Príklad 67

N-(6-Fenylhexyl)-(4-benzylsulphonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamide

Biela tuhá látka, výťažok 65 % teoretického výťažku, teplota topenia 104 až 105 °C.

Stanovené zloženie: 64,7 % C, 6,6 % H, 6,3 % N,
 $C_{24}H_{30}N_2O_4S$ vyžaduje: 65,1 % C, 6,8 % H, 6,3 % N.

Príklad 68

N-(6-(3,5-Dichlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid.

Biela tuhá látka, výťažok 90 % teoretického výťažku, teplota topenia produktu 115 až 116 °C.

Stanovené zloženie: 55,2 % C, 5,4 % H, 5,4 % N,
 $C_{24}H_{28}Cl_2N_2O_4S \cdot 0,65 H_2O$ vyžaduje:
55,1 % C, 5,6 % H, 5,4 % N.

Príklad 69

N-(6-(3-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulphinyll-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Biela tuhá látka, výťažok 3 % teoretického výťažku, teplota topenia produktu 95 až 98 °C.

Stanovené zloženie: 61,0 % C, 6,2 % H, 6,0 % N,
 $C_{24}H_{29}ClN_2O_4S \cdot 0,12 C_6H_{14}$ vyžaduje:
60,9 % C, 6,3 % H, 5,8 % N.

Príklad 70

4-(Benzyltio)-1-(3-fenylpropyl)azetidin-2-ón

Roztok 4-(benzyltio)azetidin-2-ónu (1,1 g, 5,5 mmolu) v suchom THF (10 ml) sa v priebehu 10 minút po kvapkách pridaval k suspenzii hydridu sodného (0,13 g, 5,6 mmolu)

v suchom THF (5 ml) pri teplote - 20 °C pod ochrannou atmosférou dusíka. Potom sa pri teplote - 55 °C v priebehu 10 minút po kvapkách pridal roztok 3-fenyl-1-(trifluórmétánsulfonyloxy)propánu (1,5 g, 5,6 mmolu) v suchom THF (10 ml). Po jedn hodinovom miešaní sa reakčná zmes naliala na zmes ľadu a vody (50 g), filtrovala cez hyflo, THF sa odparil za zníženého tlaku a odparok sa vybral do octanu etylnatého. Roztok sa premyl (2x) roztokom soli, sušil (MgSO_4), odparil za zníženého tlaku a čistil rýchlou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi petroléteru/octanu etylnatého 5:1 ako eluačného činidla, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme žltého oleja (1,4 g, výťažok 85 % teoretického výťažku).

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,58 (2H, m, CH_2), 2,58 (2H, t, $J = 15\text{Hz}$, CH_2Ph), 2,9, 3,2 (každý 2H, m, $\text{H}-3$ & NCH_2), 3,73 (2H, s, SCH_2), 4,51 (1H, m, $\text{H}-4$), 7,2 (10H, m, $2 \times \text{Ph}-\text{H}$).

Príklad 71

(4R,SR/4S,SS) 4-Benzylsulfinyl-1-(3-fenylpropyl)-azetidín-2-ón

Zlúčenina sa pripravila z (4-benzyltio-)-1-(3-fenylpropyl)azetidín-2-ónu s použitím všeobecného spôsobu prípravy z Príkladu 2. Produkt sa získal vo forme bielej tuhej látky, diastereoizomérny pomer 97:3, výťažok 19 % teoretického výťažku, teplota topenia produktu 93 až 96 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,83 až 1,94 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,57 až 2,69 (2H, m, CH_2Ph), 2,76 (1H, dd, $J = 14,5, 4,5\text{ Hz}$, H_{3b}), 3,22 až 3,39 (3H, m, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{H}_{3a}$), 3,83, 3,98 (2H, dd, $J = 13,0, 13,0\text{ Hz}$, SOCH_2Ph), 4,22 (1H, m, H_4), 7,13 až 7,41 (10H, m, CH_2Ph , SOCH_2Ph).

Stanovené zloženie: 69,5 % C, 6,5 % H, 4,5 % N,
 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ vyžaduje: 69,7 % C, 6,5 % H, 4,3 % N.

Príklad 72

(4R,SS/4S,SR) 4-Benzylsulfinyl-1-(3-phenylpropyl)-azetidín-2-ón

Matečný roztok z hore uvedenej kryštalizácie sa znovu

spracoval a získala sa v nadpise uvedená zlúčenina vo forme svetlozeleného oleja s diastereoizomérnym pomerom 80:20, výťažok 14 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,90 až 2,04 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,41 (1H, dd, $J = 15,0, 2,4$ Hz, H_{3a}), 2,59 až 2,64 (2H, m, CH_2Ph), 2,84 (1H, dd, $J = 15,0, 5,0$ Hz, H_{3b}), 3,41 až 3,49 (2H, m, N-CH_2), 3,94 až 4,05 (2H, dd, $J = 13,0, 13,0$ Hz, $\text{SOCH}_2\text{2Ph}$), 4,23 až 4,26 (1H, m, H_4), 7,15 až 7,39 (10H, m, SOCH_2Ph , CH_2Ph).

Stanovené zloženie: 66,0 % C, 6,4 % H, 3,3 % N,
 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ vyžaduje: 69,7 % C, 6,5 % H, 4,3 % N.

Nasledujúce zlúčeniny (príklady 73 až 75) sa pripravili s použitím všeobecných postupov z príkladov 70 až 72.

Príklad 73

4-Benzyltio-1-(2-fenetyl)azetidín-2-ón

Bledohnedý olej, výťažok 60 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,8 až 2,9 (3H, m, $\text{CH}_2\text{Ph}+\text{H}_3$), 3,1, 3,5 (každý 1H, m, NCH_2), 3,18 (1H, dd, $J = 5,15$ Hz, H_3), 3,66 (2H, dd, $J = 14$ Hz, SCH_2), 4,35 (1H, m, H_4), 7,1 až 7,4 (10H, m, $2\times\text{Ph-H}$).

Príklad 74

(4R,SR/4S,SS) 4-Benzylsulfinyl-1-(2-fenetyl)-azetidín-2-ón

Bezfarebná tuhá látka, výťažok 16 % teoretického výťažku, teplota topenia produktu 98 až 101 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,71 (1H, dd, $J = 2,15$ Hz, H_3), 2,88 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2Ph), 3,29 (1H, dd, $J = 2,15$ Hz, H_3), 3,3 (1H, m, NCH_2), 3,7 až 3,9 (3H, m, $\text{NCH}_2+\text{SOCH}_2$), 3,9 (1H, m, H_4), 7,1 až 7,4 (10H, m, Ph-H).

Stanovené zloženie: 68,7 % C, 6,1 % H, 4,5 % N,
 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ vyžaduje: 69,0 % C, 6,1 % H, 4,5 % N.

Príklad 75

(4R,SS/4S,SR) 4-Benzylsulfinyl-1-(2-fenetyl)azetidín-2-ón

Bezfarebná tuhá látka, výťažok 27 % teoretického výťaž-

ku, teplota topenia produktu 88 až 89 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,40 (1H, dd, $J = 2, 15$ Hz, H_3), 2,85 (1H, dd, 5,15 Hz, H_3), 3,0 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 3,62, 3,76 (každý 1H, m, NCH_2), 3,97, 4,03 (každý 1H; d, SOCH_2), 4,16 (1H, m, H_4), 7,2 až 7,4 (10H, m, Ph-H).

Stanovené zloženie: 68,8 % C, 6,2 % H, 4,7 % N,
 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ vyžaduje: 69,0 % C, 6,1 % H, 4,5 % N.

Príklad 76

4-(Benzyltio)-1-(4-fenylbutyl)azetidín-2-ón

K suspenzii NaH (0,123 g, 5,6 mmolu) v suchom THF (5 ml) pri -20 °C a pod ochrannou atmosférou dusíka sa po kvapkách v priebehu 10 minút pridával roztok 4-(benzyltio)azetidín-2-ónu (1,2 g, 5,5 mmolu). Potom sa po kvapkách v priebehu 10 minút a pri teplote -55 °C pridával roztok 1-jód-4-fenylbutánu v suchom THF (10 ml). Zmes sa miešala 18 hodín, potom sa odparila za zníženého tlaku a zvyšok sa rozpúšťal v octane etylnatom. Získaný roztok sa premyl roztokom soli (2x), sušil (MgSO_4), odparil za zníženého tlaku do žltého olejovitého zvyšku, ktorý sa chromatograficky čistil na silikagéli s elúciou 5:1, 3:1 a nakoniec 1:1 zmesou petroléteru/octanu etylnatého, čím sa získal produkt vo forme žltého oleja (0,25 g, 14 % teoretického výťažku).

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,5 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2,6 (2H, m, CH_2Ph), 2,85, 3,2 (každý 2H, m, H_3 a NCH_2), 3,73 (2H, s, SCH_2), 4,54 (1H, m, H_4), 7,2 (10H, m, $2 \times \text{Ph-H}$).

Príklad 77

(4*R*,5*S*/4*S*,5*R*) 4-Benzylsulfinyl-1-(4-fenylbutyl)-azetidín-2-ón

Pripravil sa z 4-(benzyltio)-1-(4-fenylbutyl)-azetidín-2-ónu všeobecným postupom, uvedeným v príklade 30. Po čistení rýchlou chromatografiou sa produkt získal vo forme žltého oleja s výťažkom 76 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,63 až 1,66 (8H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,47 (1H, dd, $J = 15,0, 1,50$ Hz, H_{3a}), 2,60 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 2,83 (1H, dd, $J = 14,5, 4,5$ Hz, H_{3b}), 2,93 (1H,

dd, $J = 15,0, 5,0$ Hz, H_{3b}), 3,29 až 3,50 (5H, m, $2 \times N-CH_2, H_{3a}$), 3,98, 4,06 (2H, dd, $J = 13,25, 13,25$ Hz, $SOCH_2Ph$), 3,83, 3,93 (2H, dd, $J = 6,25, 6,25$ Hz, $SOCH_2Ph$), 4,28 (1H, m, H_4), 4,31 (1H, m, H_4), 7,12 až 7,39 (20H, m, $2 \times CH_2Ph$, $2 \times SOCH_2Ph$).

Stanovené zloženie: 69,2 % C, 6,9 % H, 4,5 % N,
 $C_{20}H_{23}NO_2S$ vyžaduje : 70,2 % C, 6,8 % H, 4,1 % N.

Príklad 78

p-Metoxybenzyl[(3*S*,4*R*)-4-benzyltio-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl]acetát

a) *p*-Metoxybenzyl[(3*S*,4*R*)-4-acetyltio-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl]acetát

Roztokom *p*-metoxybenzyl-2-[(3*S*,4*R*)-4-acetyltio-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl]-3-metylbut-2-enoátu (Osborn N. F. et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 179 (1994)) (20,16 g, 0,0456 molu) v octane etylnatom (400 ml) sa pri -65 °C až -70 °C prebublával ozónovaný vzduch až sa dosiahlo trvalé modré sfarbenie roztoku. Nadbytok ozónu sa odstránil prebublávaním kyslíkom a potom sa po kvapkách pridal trimetylfosfit (53,8 ml, 0,456 molu). Po 15 minútach sa roztok nechal zahriať na teplotu miestnosti a nechal sa stáť po dobu 16 hodín. Potom sa rozpúšťadla odparili a zvyšok sa znova zriedil a odparil dvakrát s toluénom. Zvyšok sa potom rozpustil v octane etylnatom (300 ml), pridal sa roztok *p*-toluénsulfónovej kyseliny (2 g) vo vode (100 ml) a zmes sa silne miešala po dobu 1,5 hodiny. Po zriedení vodou sa oddelila organická vrstva a vodná vrstva sa ďalej extrahovala octanom etylnatým. Spojené extrakty sa postupne premyli nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a roztokom soli, potom sa sušili ($MgSO_4$) a odparili. Čistením rýchlou chromatografiou (silikagél, octan etylnatý-petroléter) sa získal produkt vo forme svetlo hnedej olejovitej látky s výťažkom 10,6 g (58 % teoretického výťažku).

b) (3*S*,4*R*)-3-Bróm-1-(*p*-metoxybenzyloxykarbonylmetyl)-2-oxoazetidin-4-tiolát striebra

Roztok *p*-metoxybenzyl[(3*S*,4*R*)-4-acetyltio-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl]acetátu (4,13 g, 0,01 molu) v metanole (90 ml) sa za miešania a pri tlmenom svetle pridával do roztoku dusičnanu strieborného (2,27 g, 0,0133 molu) v metanole (90 ml). Potom sa za chladenia ľadom pridal trietylamín (1,87 ml, 0,0133 molu). V miešaní sa pokračovalo 1 hodinu pri 5 až 10 °C a následne pol hodiny pri teplote miestnosti. Zmes sa znova ochladila (ľadový kúpeľ) a zrazenina sa odfiltrovala, dvakrát premyla metanolom vychladeným ľadom, potom hexánom, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina s výťažkom 4,6 g (96 % teoretického výťažku).

c) *p*-Metoxybenzyl[(3*S*,4*R*)-4-benzyltio-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl]acetát

Roztok (3*S*,4*R*)-3-bróm-1-(*p*-metoxybenzyloxykarbonyl-metyl)-2-oxoazetidin-4-tiolátu striebra (4,6 g, 0,0099 molu) v acetonitrile (100 ml) sa nechal reagovať s benzylbromidom (1,76 ml, 0,015 molu) v ochrannej atmosfére dusíka a zmes sa v tlmenom svetle miešala po dobu 48 hodín. Rozpúšťadlo sa odparilo, zvyšok vylúhoval dichlórmetánom a vyzrážané soli sa odfiltrovali. Filtrát sa odparil, odparok sa čistil rýchlou chromatografiou (silikagél, octan etylnatý-petroléter), čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme olejovitej látky s výťažkom 3,37 g (76 % teoretického výťažku).

¹H NMR δ (CDCl₃): 3,39, 4,02 (každý 1H, d, J = 18,1 Hz, N-CH₂), 3,76 (2H, s, SCH₂), 3,81 (3H, s, OCH₃), 4,61, 4,91 (každý 1H, d, J = 1,6 Hz, H₃+H₄), 5,08 (2H, m, OCH₂), 6,89 (2H, m, 3,5-(4-CH₃OPh)-H), 7,22 až 7,339 (7H, m, PhH, 2,6-(4-CH₃OPh)-H).

Príklad 79

(3*S*,4*R*)-N-(6-Fenylhexyl)-1-(4-benzyltio-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid

a) *p*-Metoxybenzyl-2-[(3*S*,4*R*)-4-benzyltio-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl]-3-metylbut-2-enoát

Roztok striebornej soli *p*-metoxybenzyl-2-[(3*S*,4*R*))-4-merkpto-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl]-3-metyl-but-2-enoátu

(10 g, 20 mmólov) v suchom acetonitrile (100 ml) sa nechal reagovať s benzylbromidom (4 g, 24 mmólov) a výsledná reakčná zmes sa zahrievala pri teplote refluxu 30 minút. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu miestnosti, filtrovala, odparila do sucha a odparok sa čistil rýchlou chromatografiou za použitia zmesi pentán:hexán = 1:1 ako eluačného činidla. Odparením príslušných podielov sa získal produkt vo forme bielej tuhej látky (5,8 g, 59 % teoretického výťažku) s teplotou topenia 70 až 72 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,93 (3H, s, CH_3), 2,23 (3H, s, CH_3), 3,66 (1H, dd, $J = 2,9, 17,5$ Hz, SCH_2), 3,79 (3H, s, OCH_3), 4,52 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, H_3), 4,95 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, H_4), 5,08 (2H, q, $J = 12,0$ Hz, CO_2CH_2), 6,84 až 6,90 (2H, m, 2,6-Ph-H), 7,13 až 7,31 (7H, m, 3,5Ph-H, Ph-H).

b) (3*S*,4*R*)-4-benzyltio-3-brómazetidin-2-ón

Roztokom *p*-metoxybenzyl-2-[(3*S*,4*R*)-4-benzyltio-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl]-3-metylbut-2-enoátu (2 g, 4 mmoly) v dichlórmetáne (40 ml) pri -78 °C sa prebublával ozónovaný vzduch. Priebeh reakcie sa monitoroval IČ spektrometriou. Keď vymizol pík 1780 cm^{-1} , pridal sa metanol (4 ml) spolu so stopami metoxidu sodného a dimetylsulfidu (1 ml) a pri teplote miestnosti sa pokračovalo v miešaní po dobu 16 hodín. Reakčná zmes sa odparila a odparok sa čistil rýchlou chromatografiou za použitia zmesi éteru a pentánu v pomere 1:1 ako eluačného činidla. Odparením príslušných podielov sa získal produkt vo forme bezfarebného oleja (0,7 g, 64 % teoretického výťažku).

^1H NMR δ (CDCl_3): 3,87 (2H, s, SCH_2), 4,52 (1H, m, H_4), 4,69 (1H, d, H_3), 5,85 (1H, široký s, NH), 7,18 až 7,39 (5H, m, Ph-H).

c) N-(6-Fenylhexyl)[(3*S*,4*R*)-4-benzyltio-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid

Roztok (3*S*,4*R*)-4-benzyltio-3-brómazetidin-2-ónu (0,7 g, 2,6 mmólov) v suchom THF (25 ml) sa nechal reagovať s N-(6-fenylhexyl)brómacetamidom (0,8 g, 2,6 mmólov), roztretým hydroxidom draselným (0,2 g, 3 mmoly) a tetrabutyla-

mónium hydroxidom (0,1 g, 0,3 mmolu). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti po dobu 4 hodín a rozdelila sa medzi éter a roztok soli. Organická vrstva sa oddelila, sušila (MgSO_4) a odparila. Odparok sa čistil rýchlou chromatografiou za použitia zmesi éteru a pentánu v pomere 3:1 ako eluačného činidla. Odparením príslušných podielov sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme olejovitej látky (0,63 g, 53 % teoretického výťažku).

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,21 až 1,66 (8H, m, $(\text{CH}_2)_4$), 2,59 (2H, t, $J = 7,4$ Hz, CH_2), 3,48, 3,82 (každý 1H, d, $J = 16$ Hz, NCH_2), 3,21 (2H, h, $J = 6,00$ Hz, CH_2), 3,37 (1H, dd, $J = 5,15$ Hz, H_{3b}), 3,83 (2H, s, SCH_2), 4,59 (1H, d, $J = 1,6$ Hz, H_4), 4,89 (1H, d, $J = 1,6$ Hz, H_3), 6,04 (1H, široký t, NH), 7,14 až 7,36 (10H, m, Ph-H).

V príkladoch 80 a 81 sa vychádzalo z (3*S*,4*R*)-N-(6-fenylhexyl)-4-benzyltio-3-bróm-2-oxoazetidín-1-ylacetamidu a pracovalo sa spôsobmi, opísanými v Príklade 2 a 3.

Príklad 80

(3*S*,4*R*,*SR*)-N-(6-Fenylhexyl)-4-benzylsulfinyl-3-bróm-2-oxoazetidín-1-yl]acetamid

Biele kryštály s teplotou topenia 115 až 117 °C, výťažok 17,5 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 57,9 % C, 6,0 % H, 6,0 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje : 57,0 % C, 5,8 % H, 5,5 % N.

Príklad 81

(3*S*,4*R*,*SS*)-N-(6-Fenylhexyl)-4-benzylsulfinyl-3-bróm-2-oxoazetidín-1-yl]acetamid

Bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 105 až 107 °C, výťažok 15 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 57,5 % C, 6,0 % H, 5,5 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje : 57,0 % C, 5,8 % H, 5,5 % N.

Príklad 82

(4*R*,*SS*/4*R*,*SR*)-N-6-(Fenylhexyl)-4-benzylsulfinyl-3-bróm-2-

oxoazetidin-1-yl acetamid

Reakciou (3*S*,4*R*,*SS*)-*N*-(6-Fenylhexyl)-4-benzylsulfinyl-3-bróm-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu niektorým z dole uvedených postupov sa získa (4*R*,*SS*/4*R*,*SR*)-*N*-6-(fenylhexyl)-4-benzylsulfinyl-3-bróm-2-oxoazetidin-1-ylacetamid ako zmes, ktorej spektrá NMR boli identické so spektrami zmesi z príkladov 30 a 31.

a) K suspenzii aktivovaného zinkového prášku (51,7 mg, 0,79 mmolu) v dichlórmetáne (1,2 ml a kyseliny octovej (0,4 ml) sa za miešania a pri teplote 5 až 10 °C pridal *N*-6-(fenylhexyl)[(4*R*)-4-benzylsulfinyl-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid (0,2 g, 0,4 mmolu). Po 1 hodine miešania sa zmes zriedila dichlórmetánom a vodou, organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom NaHCO₃, sušila (MgSO₄) a odparila do olejovitého odparku. Kryštalizáciou odparku z octanu etylnatého sa získal produkt ako zmes diastereoizomérov 4*R*,*SS*:4*R*,*SR* v pomere 6:1, s výťažkom 48 mg (28 % teoretického výťažku) a s teplotou topenia 120 až 121 °C. Filtrát sa odparil a zvyšok sa rozpúšťal v éteri, čím sa získal druhý podiel ako zmes distereoizomérov 3:1, výťažok 50 mg (30 % teoretického vyťažku), teplota topenia produktu bola 108 až 111 °C.

b) Suspenzia *N*-6-(fenylhexyl)[(4*R*)-4-benzylsulfinyl-3-

bróm-2-oxo-azetidin-1-yl]acetamidu (0,3 g, 0,59 mmolu) a 10 %-ného paládia na aktívnom uhlí (50 mg) v etanole sa zmiešala s roztokom hydrogenuhlčitanu sodného (50 mg, 0,59 mmolu) v malom množstve vody a hydrogenovala sa pod tlakom 0,35 MPa (50 psi) po dobu 1 hodiny. Potom sa katalyzátor odfiltroval a filtrát sa odparil do olejovitého zvyšku, ktorý sa rozmiešal s vodou a trikrát extrahoval dichlórmetánom. Spojené extrakty sa sušili (MgSO₄) a odparili, olejovitý odparok sa kryštalizoval z éteru, čím sa získal produkt ako zmes diastereoizomérov 4*R*,*SS*/4*R*,*SR* v pomere 3:1 s výťažkom 0,17 g (68 % teoretického vyťažku), ktorý mal teplotu topenia 110 až 113 °C.

Príklad 83

(3*S*,4*R*)-*N*-(6-Fenylhexyl)-1-(4-benzyltio-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

a) Kyselina (3*S*,4*R*)-4-benzyltio-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl)octová

K roztoku *p*-metoxybenzyl[(3*S*,4*R*)-4-benzyltio-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl]acetátu (3,03 g, 6,7 mmolu) v metanole (50 ml) pri -5 až -10 °C sa po kvapkách a za miešania pridal 1 M roztok hydroxidu draselného (7,4 ml). Po dvoch hodinách sa odparil metanol a zvyšok sa zriedil vodou, dvakrát extrahoval éterom, vodná vrstva sa za chladenia ľadom okyslila na pH 3 (2 M roztok HCl). Vylúčený olejovitý precipitát skoro kryštalizoval, odfiltroval sa, premyl a sušil, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina v množstve 0,9 g (41 % teoretického vyťažku), ktorá mala teplotu topenia 138 až 140 °C.

b) (3*S*,4*R*)-*N*-(6-Fenylhexyl)-1-(4-benzyltio-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Pôsobením 6-fenylhexylamínu na posledne uvedenú kyselinu octovú spôsobom opísaným v Príklade 29 sa získala v nadpise uvedená zlúčenina, ktorá mala rovnaké spektrá ako sa uvádzajú v príklade 79.

Príklad 84

(4*R*,*SS*)-*N*-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Pozri príklady 154 až 157.

Príklad 85

N-[6-(4-Fluórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxybenzyltio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

a) *N*-[6-(4-Fluórfenyl)hexyl]-1-brómacetamid

Chladený roztok 6-(4-fluórfenyl)hexylamínu (2,0 g) a Hunigovej zásady (1,33 g) v dichlórmetáne (25 ml) sa nechal reagovať s brómacetyl bromidom (2,07 g) v dichlórmetáne (10 ml). Reakcia sa vykonala pri teplote 0 až 5 °C. Po spracovaní a chromatografii sa získal *N*-[6-(4-fluórfenyl)he-

xyl]-1-brómacetamid ako bezfarebná tuhá látka v množstve 2,71 g, ktorá mala teplotu topenia 50 až 51 °C.

b) N-[6-(4-Fluórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxybenzyltio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

S posledne uvedeným brómacetamidom (4 g) v suchom THF sa nechal za prítomnosti hydroxidu draselného (0,7 g) a tetra-n-butylamóniumbromidu (0,4 g) reagovať 4-(4-metoxybenzyltio)-2-oxoazetidinón (2,65 g), čím sa po chromatografovaní získal N-[6-(4-fluórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxybenzyltio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid vo forme bezfarebných kryštálov s teplotou topenia 53 až 55 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,33 (4H, m), 1,58 (4H, m), 2,56 (2H, t) 3,48, 2,94 (1H, dd), 3,24 (2H, m), 3,37 (1H, dd), 3,61 (1H, d), 3,75 (1H, d), 3,77 (2H, s), 3,79 (3H, s), 4,79 (1H, dd), 6,09, 1H, m), 6,82 až 7,26 (8H, m).

Príklad 86

N-(6-(2,4-Difluórfenyl)hexyl)-4-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Postupným pôsobením 1-cyklohexyl-3-(2-morfolinetyl)karbodiimidu meto-*p*-toluénsulfonátu a 6-(2,4-difluórfenyl)hexylamínu v dimetylformamide na kyselinu (4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl) octovú spôsobom opísaným v príklade 29 sa získala v nadpise uvedená zlúčenina ako bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 65 až 66 °C s výťažkom 73 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,30 až 1,36 (4H, m, $4\times\text{CH}_2$), 1,50 až 1,60 (4H, m, $4\times\text{CH}_2$), 2,58 (2H, t, $J = 6,7 \text{ Hz}$, PhCH_2), 2,93, 2,97 (1H, dd, $J = 2,4 \text{ } 15,6 \text{ Hz}$, H_3), 3,23 (2H, m, NHCH_2), 3,35, 3,39 (1H, dd, $J = 5,2, 15,2, \text{ Hz}$, H_3), 3,57, 3,71 (každý 1H, d, $J = 16,4 \text{ Hz}$, NCH_2), 3,81 (2H, s, SOCH_2), 4,80 (1H, m, H_4), 6,02 (1H, m, NH), 6,76 až 7,33 (8H, m, 2Ph-H); $\tau_{\text{C=O}} = 1774 \text{ cm}^{-1}$.

Stanovené zloženie: 64,5 % C, 6,3 % H, 6,5 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ vyžaduje : 54,6 % C, 6,3 % H, 6,3 % N.

Nasledujúce amidy v príkladoch 87 až 96 sa pripravili niektorým zo spôsobov, opísaných v príkladoch 29, 85 alebo 86.

Príklad 87

N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxybenzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Biele kryštály, teplota topenia 65 až 66 °C, výťažok 89 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 63,1 % C, 6,5 % H, 6,1 % N,
 $C_{25}H_{31}ClN_2O_3S$ vyžaduje : 63,2 % C, 6,6 % H, 5,9 % N.

Príklad 88

N-(6-(3,4-Difluórfenyl)hexyl)-4-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia 53 až 54 °C, výťažok 77 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,30 až 1,39 (4H, m, $4 \times CH_2$), 1,44 až 1,60 (4H, m, $4 \times CH_2$), 2,55 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, $PhCH_2$), 2,91, 2,97 (1H, dd, $J = 2,4, 15,4$ Hz, H_3), 3,23 (2H, m, $NHCH_2$), 3,34, 3,40 (1H, dd, $J = 5,2, 15,4$ Hz, H_3), 3,56, 3,71 (každý 1H, d, $J = 16,8$ Hz, NCH_2), 3,81 (2H, s, $SOCH_2$), 4,80 (1H, m, H_4), 6,09 (1H, m, NH), 6,82 až 7,33 (8H, m, $2Ph-H$); $\tau = 1776$ cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 64,2 % C, 6,3 % H, 6,2 % N,
 $C_{24}H_{28}FN_2O_2S$ vyžaduje : 64,6 % C, 6,3 % H, 6,3 % N.

Príklad 89

N-(7-Fenylhept-1-yl)-4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl acetamid

Biela kryštalická látka, teplota topenia produktu 63 až 65 °C, výťažok 96 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,25 až 1,63 (10H, m), 2,59 (2H, t), 2,93 (1H, dd), 3,22 (2H, dt), 3,36 (1H, dd), 3,50, 3,71 (každý 1H, d), 3,81 (2H, s), 3,81 (1H, dd), 6,05 (1H, široký singlet), 7,13 až 7,36 (10H, m).

Príklad 90

N-(6-[4-Chlórpfenyl]hex-1-yl)-(4-metoxycarbonyl-benzyltio)-2-oxoazetidin-1-yl acetamid

Biela kryštalická látka, teplota topenia produktu 87 až 88 °C, výťažok 88 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 62,0 % C, 6,2 % H, 6,0 % N,
 $C_{26}H_{31}ClN_2O_4S$ vyžaduje: 62,1 % C, 6,2 % H, 6,0 % N.

Príklad 91

N-(5-Fenylpentyl)-4-benzyltio-2-oxo-azetidiny-1-yl-acetamid

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 70 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,38 až 1,65 (6H, m, $(CH_2)_3$), 2,6 (2H, t, $J = 7,75$ Hz), 2,89 až 2,96 (1H, dd, $J = 2,5, 15$ Hz, H_{3a}), 3,32 (2H, q, $J = 6,68$ Hz, $NHCH_2$), 3,34 (1H, dd, $J = 5,15$ Hz, H_{3b}), 3,59, 3,70 (každý 1H, d, $J = 17,00$ Hz, NCH_2), 3,8 (2H, s, SCH_2), 4,80 (1H, m, H_4), 6,07 (1H, bs, NH), 7,14 až 7,33 (10H, m, Ph-H).

Príklad 92

N-(6-(4-Brómfenyl)hexyl)-4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl-acetamid

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 73 až 75 °C, výťažok 91 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,2 až 1,7 (8H, m, 4 x CH_2), 2,54 (2H, t, $J = 8$ Hz, CH_2Ar), 2,94 (1H, dd, $J = 2,15$ Hz, H_3), 3,23 (2H, m, NCH_2), 3,37 (1H, dd, $J = 5, 15$ Hz, H_3), 3,56, 3,71 (každý 1H, d, $J = 17$ Hz, NCH_2), 3,81 (2H, s, SCH_2), 4,80 (1H, m, H_4), 6,06 (1H, široký s, NH), 7,0 až 7,4 (9H, m, Ph-H + BrPh-H).

Príklad 93

N-(6-(4-Fluórfenyl)hexyl)-4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl acetamid

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 97 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,2-1,7 (8H, m, 4 x CH_2), 2,56 (2H, t, $J = 8$ Hz, CH_2Ar), 2,94 (1H, dd, $J = 2,15$ Hz, H_3), 3,23

(2H, m, NCH_2), 3,37 (1H, dd, $J = 5,15$ Hz, H_3), 3,56, 3,72 (každý 1H, d, $J = 17$ Hz, NCH_2), 3,81 (2H, s, SCH_2), 4,81 (1H, m, H_4), 6,07 (1H, široký s, NH), 6,9 až 7,4 (9H, m, $\text{Ph-H} + \text{FPh-H}$).

Príklad 94

N-[5-(4-Chlórfenyl)pentyl]-4-benzyltio-2-oxo-azetidin-1-yl acetamid

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 63,4 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,36 až 1,62 (6H, m, $3\times\text{CH}_2$), 2,56 (2H, t, $J = 7,58$ Hz, ArCH_2), 2,94 (1H, dd, $J = 2,44$ Hz, 15,38 Hz, H_{3a}), 3,23 (2H, m, NHCH_2), 3,36 (1H, dd, $J = 5,17$ Hz, 15,38 Hz, H_{3b}), 3,62 & 3,55 (1H každý, $J = 16,8$ Hz, NCH_2), 3,80 (2H, s, SCH_2Ph), 4,78 (1H, dd, $J = 2,46$ Hz, 5,16 Hz, H_4), 6,05 (1H, m, NHC=O), 7,06 až 7,33 (9H, m, $9\times\text{ArH}$).

Príklad 95

N-[6-(2-Chlórfenyl)hexyl]-4-benzyltio-2-oxo-azetidin-1-yl acetamid

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 84 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,34 až 1,67 (8H, m, $4\times\text{CH}_2$), 2,71 (2H, t, $J = 7,7$ Hz, ArCH_2), 2,94 (1H, dd, $J = 2,5$ Hz, 15,4 Hz, H_{3a}), 3,21 (2H, m, NHCH_2), 3,37 (1H, dd, $J = 5,2$ Hz, 15,4 Hz, H_{3b}), 3,55, 3,72 (1H každý, $J = 16,75$ Hz, NCH_2), 3,81 (2H, s, SCH_2Ph), 4,82 (1H, dd, $J = 2,5$ Hz, 5,2 Hz, H_4), 6,09 (1H, m, NHC=O), 7,10 až 7,33 (9H, m, $9\times\text{ArH}$).

Príklad 96

N-(6-[4-Chlórfenyl]hex-1-yl)-(4-alyloxykarbonyl-benzyltio)-2-oxoazetidin-1-yl acetamid

Svetlooranžový olej, výťažok 36 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,25-1,59 (10H, m), 2,55 (2H, m), 2,94 (1H, dd), 3,38 (1H, dd), 3,53 and 3,83 (1H každý, d), 3,96 (2H, s), 4,83 (2H, m), 5,27 až 5,45 (2H, m), 5,92 až 6,09 (2H, m), 7,07 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,39 (1H, d), 8,02 (1H, d).

Príklad 97

N-[6-(4-Metylfenyl)-hexyl]-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]-acetamid

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 63 až 64 °C, výťažok 79 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,30 až 1,60 (8H, m, $4\times\text{CH}_2$), 2,31 (3H, s, ArCH_3), 2,55 (2H, t, $J = 7,61$ Hz, ArH_2), 2,94 (1H, dd, $J = 2,5, 15,4$ Hz, H_{3a}), 3,23 (2H, m, $J = 13,75$ Hz, NHCH), 3,38 (1H, dd, $J = 5,17, 15,37$ Hz, H_{3b}), 3,63 (2H, dd, $J = 16,75$ Hz, COCH_2N), 3,81 (2H, s, ArCH_2S), 4,80 (1H, m, $J = 5,14, 2,47$ Hz, H_4), 6,00 (1H, m, NH), 7,03 až 7,36 (9H, m, $9 \times \text{ArH}$).

Zlúčeniny v príkladoch 98 a 99 sa pripravili všeobecným postupom, uvedeným v príklade 86 s nahradením amínu fenylhexanolmi.

Príklad 98

6-Fenylhexyl-(4-benzyltio-2-oxo-azetidin-1-yl) acetát

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 33 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,35 až 1,60 (8H, m, $4\times\text{CH}_2$), 2,61 (2H, t, $J = 7,64$ Hz, ArCH_2), 3,01 (1H, dd, $2,12$ Hz, $5,37$ Hz, H_{3a}), 3,39 (1H, dd, $J = 5,1$ Hz, $15,26$ Hz, H_{3b}), 3,25, 4,00 (1H každý, $J = 18,09$ Hz, NCH_2), 3,77 (2H, s, SCH_2Ph), 4,05 (2H, m, OCH_2), 4,93 (1H, dd, $J = 2,37$ Hz, $5,07$ Hz, H), 7,15 až 7,31 (10H, m, $10\times\text{ArH}$).

Príklad 99

6-(4-Chlórfenyl)hexyl-[4-benzyltio-2-oxo-azetidin-1-yl] acetát

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 27 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,31 až 1,68 (8H, m, $4\times\text{CH}_2$), 2,57 (2H, t, $J = 7,61$ Hz, ArCH_2), 2,97 (1H, dd, $2,17$ Hz, $15,17$ Hz, H_{3a}), 3,40 (1H, dd, $J = 5,1$ Hz, $15,25$ Hz, H_{3b}), 3,25, 4,00 (1H každý, $J = 18,10$ Hz, NCH_2), 3,77 (2H, s, SCH_2Ph), 4,10 (2H,

m, OCH₂), 4,93 (1H, dd, J = 2,37 Hz, 5,10 Hz, H₄), 7,10 až 7,35 (9H, m, 9xArH).

Príklad 100

1-(9-fenylnonyl)-4-benzyltio-2-oxoazetidín

Reakciou 4-benzyltio-2-oxoazetidínu (1,35 g) s NaH (0,18 g) a následne s 9-fenylnonyltriflátom (2,8 g) sa získa v nadpise uvedenú zlúčenina vo forme bezfarebnej olejovitej látky (1,9 g, výťažok 68 % teoretického výťažku).

¹H NMR δ (CDCl₃): 1,2 až 1,7 (14H, m, 7 x CH₂), 2,60 (2H, t, J = 8 Hz, CH₂Ar), 2,8, 3,2 (každý 2H, m, H₃ + NCH₂), 3,76 (2H, s, SCH₂), 4,59 (1H, m, H₄), 7,15 až 7,35 (10H, m, Ph-H).

Ďalej uvedené sulfoxidy (príklady 101 až 130) sa pripravili reakciou príslušných sulfidov s mCPBA, ako sa opisuje v príkladoch 2 a 3. Ak sa látka označuje ako diastereoizomér 1, potom zlúčenina je prevážne 4*R*,*SR*/4*S*,*SS*. Ak je opísaná ako diastereoizomér 2, potom je to prevažne 4*R*,*SS*/4*S*,*SR*.

Príklad 101

N-[6-(4-Fluórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxybenzylsulfinyl)-2-oxoazetidín-1-ylacetamid (diastereoizomér 1)

Bezfarebné kryštály, teplota topenia produktu 147 až 149 °C, výťažok 19 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 63,2 % C, 6,5 % H, 6,0 % N, C₂₅H₃₁FN₂O₄S vyžaduje: 63,3 % C, 6,6 % H, 5,9 % N.

Príklad 102

N-[6-(4-Fluórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxybenzylsulfinyl)-2-oxoazetidín-1-ylacetamid (diastereoizomér 2)

Bezfarebné kryštály, teplota topenia produktu 97 až 99 °C, výťažok 48 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 63,1 % C, 6,4 % H, 5,8 % N, C₂₅H₃₁FN₂O₄S vyžaduje: 63,3 % C, 6,6 % H, 5,9 % N.

Príklad 103

N-(6-(2,4-Difluórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidín-1-yl)acetamid (diastereoizomér 1)

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 153 °C, výťažok 19 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3-1,36 (4H, m, $4\times\text{CH}_2$), 1,50 až

2,57 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, PhCH_2), 2,94, 2,98 (1H, dd, $J = 4,8, 14,8$ Hz, H_3), 3,23 (2H, m, NHCH_2), 3,44, 3,48 (1H, dd, $J = 2,0, 14,8$ Hz, H_3), 3,70, 4,12 (každý 1H, d, $J = 17,2$ Hz, NCH_2), 3,89, 4,05 (každý 1H, d, $J = 13,2$ Hz, SOCH_2), 4,51 (1H, m, H_4), 6,64 (1H, m, NH), 6,72 až 7,41 (8H, m, 2Ph-H); $\tau_{\text{C=O}}$ 1791 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 62,3 % C, 6,1 % H, 6,1% N,

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje: 62,3 % C, 6,1 % H, 6,1 % N.

Príklad 104

N-(6-(2,4-Difluórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidín-1-yl)acetamid

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 114 až 116 °C, výťažok 46 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3 až 1,36 (4H, m, $4\times\text{CH}_2$), 1,50 až 1,60 (4H, m, $4\times\text{CH}_2$), 2,58 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, PhCH_2), 2,87, 2,90 (1H, dd, $J = 2,4, 15,2$ Hz, H_3), 3,16, 3,19 (1H, dd, $J = 5,6, 15,2$ Hz, H_3), 3,27 (2H, m, NHCH_2), 3,88, 4,25 (každý 1H, d, $J = 17,2$ Hz, NCH_2), 3,99, 4,20 (každý 1H, d, $J = 13,2$ Hz, SOCH_2), 4,60 (1H, m, H_4), 6,72 až 7,41 (9H, m, 2Ph-H, NH); $\tau_{\text{C=O}}$ 1793 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 62,3 % C, 6,1 % H, 6,2 % N,

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje: 62,3 % C, 6,1 % H, 6,1 % N.

Príklad 105

N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxybenzylsulfinyl)-2-oxoazetidín-1-ylacetamid (diastereoizomér 1)

Bezfarebné kryštály, teplota topenia produktu 147 až 149 °C, výťažok 32 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 61,0 % C, 6,2 % H, 6,0 % N,

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ vyžaduje: 61,2 % C, 6,4 % H, 5,7 % N.

Príklad 106

N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxybenzylsulfinyl)-
2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 2)

Bezfarebné kryštály, teplota topenia produktu 102 až
103 °C, výťažok 31 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 60,6 % C, 6,2 % H, 5,8 % N,
 $C_{25}H_{31}ClN_2O_4S \cdot 0,3H_2O$ vyžaduje: 60,5 % C, 6,4 % H, 5,6 % N.

Príklad 107

N-(6-(3,4-Difluórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazeti-
din-1-yl)acetamid (diastereoizomér 1)

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 171
°C, výťažok 20 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,3 až 1,36 (4H, m, $4 \times CH_2$), 1,50 až 1,60
(4H, m, $4 \times CH_2$), 2,54 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, $PhCH_2$), 2,93, 2,99
(1H, dd, $J = 4,7, 14,9$ Hz, H_3), 3,22 (2H, m, $NHCH_2$), 3,43,
3,48 (1H, dd, $J = 2,2, 14,9$ Hz, H_3), 3,70, 4,12 (každý 1H,
d, $J = 17,4$ Hz, NCH_2), 3,89, 4,05 (každý 1H, d, $J = 13,1$ Hz,
 $SOCH_2$), 4,51 (1H, m, H_4), 6,72 (1H, m, NH), 6,87 až 7,41
(8H, m, $2Ph-H$); $\tau_{C=O}$ 1791 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 62,3 % C, 6,1 % H, 6,2 % N,
 $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3S$ vyžaduje: 62,3 % C, 6,1 % H, 6,1 % N.

Príklad 108

N-(6-{3,4-Difluórfenyl}hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazeti-
din-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2)

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 115 až
116 °C, výťažok 58 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,3 až 1,36 (4H, m, $2 \times CH_2$), 1,50 až 1,60
(4H, m, $2 \times CH_2$), 2,54 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, $PhCH_2$), 2,87, 2,92
(1H, dd, $J = 2,5, 15,3$ Hz, H_3), 3,16, 3,19 (1H, dd, $J =$
5,4, 15,3 Hz, H_3), 3,27 (2H, m, $NHCH_2$), 3,88, 4,25 (každý
1H, d, $J = 17,2$ Hz, NCH_2), 3,98, 4,21 (každý 1H, d, $J =$
13,0 Hz, $SOCH_2$), 4,60 (1H, m, H_4), 6,85 až 7,41 (9H, 45 m,
7Ph-H, NH); $\tau_{C=O}$ 1793 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 62,4 % C, 6,1 % H, 6,1 % N,
 $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3S$ vyžaduje: 62,3 % C, 6,1 % H, 6,1 % N.

Príklad 109

N-(7-Fenylhept-1-yl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl
acetamid (diastereoizomér 1)

Bezfarebná kryštalická látka, teplota topenia produktu
143 až 144 °C, výťažok 27 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 67,7 % C, 7,1 % H, 6,3 % N,
 $C_{25}H_{32}N_2O_3S \cdot 0,1H_2O$ vyžaduje: 67,9 % C, 7,3 % H, 6,3 % N.

Príklad 110

N-(7-Fenylhept-1-yl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl
acetamid (diastereoizomér 2)

Bezfarebná kryštalická látka, teplota topenia produktu
133 až 133 °C, výťažok 40 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 67,8 % C, 7,1 % H, 6,3 % N,
 $C_{25}H_{32}N_2O_3S$ vyžaduje: 68,2 % C, 7,3 % H, 6,4 % N.

Príklad 111

N-(6-[4-Chlórphenyl]hex-1-yl)-(4-metoxykarbonylbenzyl-sulfi-
nyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 1)

Vytvára biele kryštály, teplota topenia produktu 188 až
189 °C, výťažok 17 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 60,1 % C, 6,0 % H, 5,5 % N,
 $C_{26}H_{31}ClN_2O_5S$ vyžaduje: 60,2 % C, 6,0 % H, 5,4 % N.

Príklad 112

N-(6-[4-Chlórfenyl]hex-1-yl)-(4-metoxykarbonylbenzyl-sulfi-
nyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 2)

Vytvára biele kryštály, teplota topenia produktu 140 až
141 °C, výťažok 51 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 60,1 % C, 6,0 % H, 5,4 % N,
 $C_{26}H_{31}ClN_2O_5S$ vyžaduje: 60,2 % C, 6,0 % H, 5,4 % N.

Príklad 113

N-(6-Fenylhex-1-yl)-(4-etoxycarbonylbenzyl-sulfinyl)-2-
oxoazetidin-1-ylacetamid

Bezfarebné kryštály, teplota topenia produktu 177 až
178 °C, výťažok 51 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 64,3 % C, 6,7 % H, 5,7 % N,
 $C_{27}H_{34}N_2O_5S \cdot 0,3H_2O$ vyžaduje: 64,3 % C, 6,9 % H, 5,6 % N.

Príklad 114

N-(6-[4-Chlórfenyl]hex-1-yl)-(4-alyloxykarbonylbenzyl-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 2)

Biela kryštalická látka, teplota topenia produktu 110 až 112 °C, výťažok 30 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 61,7 % C, 6,1 % H, 5,1 % N,
 $C_{28}H_{33}ClN_2O_5S$ vyžaduje: 61,7 % C, 6,1 % H, 5,1 % N.

Príklad 115

N-(5-Fenylpentyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxo-azetidinyl-1-yl acetamid

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 140 až 142 °C, výťažok 6,5 % teoretického výťažku.

$\tau_{C=O}$ 1 790, 1 690 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 66,6 % C, 6,7 % H, 6,8 % N,
 $C_{23}H_{28}N_2O_3S$ vyžaduje: 67,0 % C, 6,8 % H, 6,8 % N.

Príklad 116

N-(5-(4-Chlórfenyl)pentyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl acetamid (diastereoizomér 1)

Vytvára biele kryštály, teplota topenia produktu 146 až 147 °C, výťažok 31,5 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 61,94 % C, 6,1 % H, 6,8 % N,
 $C_{23}H_{27}ClN_2O_3S$ vyžaduje: 61,8 % C, 6,1 % H, 6,3 % N.

Príklad 117

N-(5-(4-Chlórfenyl)pentyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxo-azetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 2)

Bezfarebné kryštály, teplota topenia produktu 117 až 119 °C, výťažok 53,8 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 61,7 % C, 5,9 % H, 6,4 % N,
 $C_{23}H_{27}ClN_2O_3S$ vyžaduje: 61,8 % C, 6,1 % H, 6,3 % N.

Príklad 118

N-[5-(2-Chlórfenyl)hexyl]-4-benzylsulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl acetamid (diastereoizomér 1)

Bezfarebné kryštály, teplota topenia produktu 96 až 98 °C, výťažok 35,2 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 61,82 % C, 6,18 % H, 6,14 % N,
 $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S \cdot 0,3H_2O$ vyžaduje:

61,81 % C, 6,40 % H, 6,01 % N.

Príklad 119

N-[5-(2-Chlórfenyl)hexyl]-4-benzylsulfinyl-2-oxo-azetidin-1-ylacetamid

Bezfarebné kryštály, teplota topenia produktu 86 až 88 °C, výťažok 57 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 62,6 % C, 6,2 % H, 6,1 % N,
 $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$ vyžaduje: 62,5 % C, 6,3 % H, 6,1 % N.

Príklad 120

N-(6-(4-Brómfenyl)hexyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl acetamid (diastereoizomér 1)

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 177 až 179 °C, výťažok 30 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,2 až 1,7 (8H, m, 4 x CH_2), 2,53 (2H, t, $J = 8$ Hz, CH_2Ar), 2,95 (1H, dd, $J = 5,15$ Hz, H_3), 3,21 (2H, m, NCH_2), 3,44 (1H, dd, $J = 2,15$ Hz, H_3), 3,72, 4,10 (každý 1H, d, $J = 17$ Hz, NCH_2), 3,89, 4,04 (každý 1H, d, $J = 13$ Hz, $SOCH_2$), 4,54 (1H, m, H_4), 6,74 (1H, široký s, NH), 7,0 až 7,4 (9H, m, $Ph-H + BrPh-H$); $\tau_{C=O}$ 1 792 cm^{-1}

Stanovené zloženie: 56,9 % C, 5,7 % H, 5,6 % N,
 $C_{24}H_{29}BrN_2O_3S$ vyžaduje: 57,0 % C, 5,8 % H, 5,5 % N.

Príklad 121

N-(6-(4-Brómfenyl)hexyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl acetamid (diastereoizomér 2)

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 111 až 113 °C, výťažok 45 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,2 až 1,7 (8H, m, 4 x CH_2), 2,54 (2H, t, $J = 8$ Hz, CH_2Ar), 2,88 (1H, dd, $J = 2,15$ Hz, H_3), 3,18 (1H,

dd, $J = 5,15$ Hz, $\underline{H}_3$), 3,25 (2H, m, NCH_2), 3,89, 4,24 (každý 1H, d, $J = 17$ Hz, NCH_2), 3,98, 4,19 (každý 1H, d, $J = 13$ Hz, SOCH_2), 4,62 (1H, m, $\underline{H}_4$), 7,0 až 7,4 (10H, m, $\text{Ph-H} + \text{BrPh-H} + \text{NH}$); $\tau_{\text{C=O}} 1\,793\text{ cm}^{-1}$.

Stanovené zloženie: 57,0 % C, 5,7 % H, 5,6 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje: 57,0 % C, 5,8 % H, 5,5 % N.

Príklad 122

N-(6-(4-Fluórfenyl)hexyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl acetamid (diastereoizomér 1)

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 163 až 164 °C, výťažok 33 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,2 až 1,7 (8H, m, 4 x CH_2), 2,55 (2H, t, $J = 8$ Hz, CH_2Ar), 2,96 (1H, dd, $J = 5,15$ Hz, $\underline{H}_3$), 3,22 (2H, m, NCH_2), 3,46 (1H, dd, $J = 2,15$ Hz, $\underline{H}_3$), 3,71, 4,12 (každý 1H, d, $J = 17$ Hz, NCH_2), 3,89, 4,06 (každý 1H, d, $J = 13$ Hz, SOCH_2), 4,53 (1H, m, $\underline{H}_4$), 6,70 (1H, široký s, NH), 6,9, 7,1 (4H, 2xm, FPh-H), 7,25 až 7,35 (5H, 2xm, Ph-H); $\tau_{\text{C=O}} 1\,791\text{ cm}^{-1}$.

Stanovené zloženie: 64,8 % C, 6,5 % H, 6,2 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje: 64,8 % C, 6,6 % H, 6,3 % N.

Príklad 123

N-(6-(4-Fluórfenyl)hexyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl acetamid (diastereoizomér 2)

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 118 až 119 °C, výťažok 35 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,2 až 1,7 (8H, m, 4 x CH_2), 2,56 (2H, t, $J = 8$ Hz, CH_2Ar), 2,89 (1H, dd, $J = 2,15$ Hz, $\underline{H}_3$), 3,18 (1H, dd, $J = 5,15$ Hz, $\underline{H}_3$), 3,25 (2H, m, NCH_2), 3,89, 4,24 (každý 1H, d, $J = 17$ Hz, NCH_2), 3,99, 4,19 (každý 1H, d, $J = 13$ Hz, SOCH_2), 4,60 (1H, m, $\underline{H}_4$), 6,93, 7,10 (4H, 2xm, FPh-H), 7,2 až 7,5 (6H, m, $\text{Ph-H} + \text{NH}$); $\tau_{\text{C=O}} 1\,793\text{ cm}^{-1}$.

Stanovené zloženie: 64,8 % C, 6,5 % H, 6,2 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje: 64,8 % C, 6,6 % H, 6,3 % N.

Príklad 124

6-Fenylhexyl(4-benzylsulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl) acetát
(2:1 diastereoizomér 2:diastereoizomér 1)

Bezfarebné kryštály, teplota topenia produktu 64 až 67 °C, výťažok 80 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 66,5 % C, 6,8 % H, 3,3 % N,
 $C_{24}H_{29}NO_4S$. 0,8 CH_2Cl_2 vyžaduje:
64,8 % C, 6,6 % H, 6,3 % N.

Príklad 125

6-(4-Chlórfenyl)hexyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl) acetát

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 25 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 61,3 % C, 6,1 % H, 3,1 % N,
 $C_{24}H_{28}ClNO_4S$. 0,14 CH_2Cl_2 vyžaduje:
61,2 % C, 6,0 % H, 3,0 % N.

Príklad 126

1-(9-Fenylnonyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidín
(diastereoizomér 1)

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 87 až 88 °C, výťažok 10 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,2 až 1,7 (14H, m, 7 x CH_2), 2,59 (2H, t, $J = 8$ Hz, CH_2Ar), 2,85 (1H, dd, $J = 5, 15$ Hz, H_3), 3,25 (2H, m, NCH_2), 3,40 (1H, dd, $J = 2, 15$ Hz, H_3), 3,86, 4,01 (každý 1H, d, $J = 13$ Hz, $SOCH_2$), 4,33 (1H, m, H_4), 7,15 až 7,45 (10H, m, Ph-H); $\tau_{C=O}$ 1 777 cm^{-1} .

Príklad 127

1-(9-Fenylnonyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidín
(75 % diastereoizoméru 2)

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 59 až 61 °C, výťažok 34 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): (Dia 2) 1,2 až 1,7 (14H, m, 7 x CH_2), 2,46 (1H, dd, $J = 2, 15$ Hz, H_3), 2,59 (2H, t, $J = 8$ Hz, CH_2Ar), 2,96 (1H, dd, $J = 5, 15$ Hz, H_3), 3,37 (2H, m, NCH_2), 3,98, 4,07 (každý 1H, d, $J = 13$ Hz, $SOCH_2$), 4,37 (1H, m, H_4),

7,15 až 7,40 (10H, m, Ph-H).

Príklad 128

N-[6-(4-Metylfenyl)-hexyl]-[4-benzylsulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl] acetamid

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 156 až 157 °C, výťažok 29 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 67,9 % C, 7,1 % H, 6,3 % N,
C₂₅H₃₂N₂O₃S vyžaduje: 68,2 % C, 7,0 % H, 6,4 % N.

Príklad 129

N-[6-(4-Metylfenyl)-hexyl]-[4-benzylsulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl]acetamid

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 94 až 95 °C, výťažok 59 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 68,0 % C, 7,2 % H, 6,3 % N,
C₂₅H₃₂N₂O₃S vyžaduje: 68,2 % C, 7,3 % H, 6,4 % N.

Príklad 130

N-(6-(4-Chlórfenyl)hex-1-yl)-((4-karboxybenzyl-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2)

Po dobu 16 hodín a pri teplote 25 °C sa miešal roztok N-(6-(4-chlórfenyl)hex-1-yl)-((4-alyloxykarbonylbenzyl-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu (diastereoizoméru 2) (1,25 g), tetrakistrifenyľfosfínu paládia(0) (80 mg), trifenyľfosfínu (635 mg) a pyrrolidínu (171 mg v dichlórmétáne (100 ml). Reakčná zmes sa potom chromatograficky čistila (jemný oxid kremičitý, dichlórmétán - 50 % acetón v dichlórmétáne) a bez skoncentrovania poskytla N-(6-(4-chlórfenyl)-hex-1-yl)-((4-karboxybenzyl-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2) vo forme bielej tuhej látky s teplotou topenia 195 až 197 °C, výťažok 62 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 59,0 % C, 5,7 % H, 5,5 % N,
C₂₅H₂₉ClN₂O₃S.0,1 H₂O vyžaduje: 59,2 % C, 5,8 % H, 5,5 % N.

Nasledujúce sulfóny (príklady 131 až 144) sa pripravili

reakciou príslušných sulfidov alebo sulfoxidov s nadbytkom m-CPBA spôsobom, aký sa opisuje v príklade 4.

Príklad 131

N-[6-(4-Fluórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxybenzylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Bezfarebné kryštály, teplota topenia 115 až 118 °C, výťažok 37 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 61,0 % C, 6,3 % H, 5,7 % N,
 $C_{25}H_{31}FN_2O_5S$ vyžaduje: 61,2 % C, 6,4 % H, 5,7 % N.

Príklad 132

N-[6-(2,4-Difluórfenyl)hexyl]-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia 130 až 131 °C, výťažok 68 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,3 až 1,36 (4H, m, $4 \times CH_2$), 1,50 až 1,60 (4H, m, $4 \times CH_2$), 2,58 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, $PhCH_2$), 2,97, 3,03 (1H, dd, $J = 2,6$ 15,42 Hz, H_3), 3,08, 3,14 (1H, dd, $J = 5,0$, 15,4 Hz, H_3) 3,24 (2H, m, $NHCH_2$), 3,84, 3,94 (každý 1H, d, $J = 16,9$ Hz, NCH_2), 4,31, 4,37 (každý 1H, d, $J = 14,3$ Hz, SO_2CH_2), 4,81 (1H, m, H_4), 6,0 (1H, m, NH), 6,72 až 7,44 (9H, m, 2Ph-H); $\tau_{C=O}$ 1 797 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 60,1 % C, 5,9 % H, 5,9 % N,
 $C_{24}H_{28}F_2N_2O_4S$ vyžaduje : 60,2 % C, 5,9 % H, 5,9 % N.

Príklad 133

N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-(4-benzylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-yl acetamid

Bezfarebné kryštály, teplota topenia 118 až 120 °C, výťažok 94 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 59,0 % C, 6,1 % H, 5,5 % N,
 $C_{25}H_{31}ClN_2O_5S$ vyžaduje : 59,2 % C, 6,2 % H, 5,5 % N.

Príklad 134

N-[6-(3,4-Difluórfenyl)hexyl]-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia 114 až 115 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3 až 1,36 (4H, m, $4\times\text{CH}_2$), 1,50 až 1,60 (4H, m, $4\times\text{CH}_2$), 2,55 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, PhCH_2), 2,97, 3,03 (1H, dd, $J = 2,5$ 15,4 Hz, H_3); 3,08, 3,14 (1H, dd, $J = 5,0$, 15,4 Hz, H_3) 3,24 (2H, m, NHCH_2), 3,84, 3,94 (každý 1H, d, $J = 16,9$ Hz, NCH_2), 4,31, 4,37 (každý 1H, d, $J = 14,2$ Hz, SO_2CH_2), 4,83 (1H, m, H_4), 6,04 (1H, m, NH), 6,82 až 7,44 (9H, m, 2Ph-H); $\tau_{\text{C=O}}$ 1 797 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 60,1 % C, 5,9 % H, 5,9 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ vyžaduje : 60,2 % C, 5,9 % H, 5,9 % N.

Príklad 136

N-(7-Fenylhept-1-yl)-4-benzylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-yl
acetamid

Biela kryštalická látka, teplota topenia 114 až 115 °C, výťažok 85 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 65,9 % C, 6,9 % H, 6,1 % N,
 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$ vyžaduje : 65,0 % C, 7,1 % H, 6,1 % N.

Príklad 137

N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-(4-(4-karboxybenzylsulfonyl)-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Bezfarebné kryštály, teplota topenia 173 až 174 °C, vý-
ťažok 40 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 56,9 % C, 5,7 % H, 5,1 % N,
 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ vyžaduje : 56,8 % C, 6,0 % H, 5,1 % N.

Príklad 138

N-[5-(4-Chlórfenyl)pentyl]-4-benzylsulfonyl)-2-oxoazetidin-
1-yl)acetamid

Bezfarebné kryštály, teplota topenia 109 až 110 °C, vý-
ťažok 81,7 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 59,6 % C, 5,7 % H, 6,0 % N,
 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ vyžaduje : 59,7 % C, 5,9 % H, 6,1 % N.

Príklad 139

N-[5-(2-Chlórfenyl)hexyl]-4-benzylsulfonyl)-2-oxoazetidin-

1-yl)acetamid

Bezfarebné kryštály, teplota topenia 81 až 83 °C, výťažok 84 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 60,5 % C, 6,1 % H, 5,9 % N,
C₂₄H₂₉ClN₂O₄S vyžaduje : 60,5 % C, 6,1 % H, 5,9 % N.

Príklad 140

N-(6-(4-Fluórfenyl)hexyl)-4-benzylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia 132 až 133 °C, výťažok 76 % teoretického výťažku.

¹H NMR δ (CDCl₃): 1,2 až 1,6 (8H, m, 4xCH₂), 2,57 (2H, t, J = 8 Hz, CH₂Ar), 3,02 (1H, dd, J = 2,15, 15 Hz, H₃), 3,10 (1H, dd, J = 5,0, 15 Hz, H₃), 3,25 (2H, m, NCH₂), 3,85, 3,94 (každý 1H, d, J = 17 Hz, NCH₂), 4,34, (2H, s, SO₂CH₂), 4,82 (1H, m, H₄), 6,0 (1H, široký s, NH), 6,9 až 7,15 (5H, m, 2Ph-H); τ_{C=O} 1 797 cm⁻¹.

Stanovené zloženie: 62,5 % C, 6,3 % H, 6,2 % N,
C₂₄H₂₉FN₂O₄S vyžaduje : 62,6 % C, 6,4 % H, 6,1 % N.

Príklad 141

6-Fenylhexyl-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetát

Bezfarebný olej, výťažok 2,3 % teoretického výťažku.

¹H NMR δ (CDCl₃): 1,32 až 1,65 (8H, m, 4xCH₂), 2,60 (2H, t, J = 7,64 Hz, CH₂Ar), 2,95 (1H, dd, 2,35 Hz, 15,35 Hz H_{3a}), 3,11 (1H, dd, J = 5,12, 15,39 Hz, H_{3b}), 3,72, 4,27 (každý 1H, d, J = 18,3 Hz, NCH₂), 4,34, (2H, s, SCH₂Ph), 4,11 (2H, m, OCH₂), 4,91 (1H, dd, J = 2,36 Hz, 5,08 Hz, H₄), 7,15 až 7,43 (10H, m, 10xArH).

Príklad 142

6-(4-Chlórfenyl)hexyl-(4-benzylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetát

Bezfarebné kryštály, teplota topenia 77 až 79 °C, výťažok 50 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 60,3 % C, 5,9 % H, 3,0 % N,
C₂₄H₂₈ClNO₅S vyžaduje : 60,3 % C, 5,9 % H, 2,9 % N.

Príklad 143

1-(9-Fenylnonyl)-4-benzylsulfonyl)-2-oxoazetidín

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia 69 až 70 °C, výťažok 59 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,2 až 1,7 (14H, m, $7 \times \text{CH}_2$), 2,59 (2H, t, $J = 8$ Hz, CH_2Ph), 2,92 (1H, dd, 2,15 H_3), 3,1 (2H, m, $\text{H}_3 + \text{NCH}_2$), 3,4 (1H, m, NCH_2), 4,28 (2H, s, SCH_2), 4,50 (1H, m, H_4), 7,1 až 7,5 (10H, m, Ph-H); $\tau_{\text{C=O}}$ 1 782 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 70,0 % C, 7,6 % H, 3,4 % N,
 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}$ vyžaduje : 70,2 % C, 7,8 % H, 3,3 % N.

Príklad 144

N-[6-(4-Metylphenyl)-hexyl]-[4-benzylsulfonyl)-2-oxoazetidín-1-yl])acetamid

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia 125 až 126 °C, výťažok 67 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 65,3 % C, 6,8 % H, 6,0 % N,
 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ vyžaduje : 65,8 % C, 7,1 % H, 6,1 % N.

Príklad 145

N-(6-Fenylhexanoyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidín-1-yl))-acetamid

a) (4-Benzyltio-2-oxoazetidín-1-yl))-acetamid

Kniha číslo 50516/061

Roztok (4-benzyltio-2-oxoazetidín-1-yl))-octovej kyseliny (1,0 g, 3,98 mmolu) v suchom tetrahydrofuráne (25 ml) sa pod ochrannou atmosférou dusíka zmiešal s 1,1 -karbonyldiimidazolom (0,71 g, 4,38 mmolu) a potom sa miešal pri teplote miestnosti po dobu 2 hodín. Reakčnou zmesou sa potom 30 minút prebublával plynný amoniak. Reakčná zmes sa ešte miešala ďalších 60 minút, zriedila sa octanom etylnatým (75 ml), premyla vodným nasýteným roztokom NaHCO_3 , roztokom soli, sušila (MgSO_4) a odparila za zníženého tlaku. Čistením stĺpcovou chromatografiou s použitím 20:1 metylénchloridu:MeOH sa získal produkt vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia 127 °C až 128 °C (0,92 g, 92% teoretického výťažku).

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,93, 2,99 (1H, dd, $J = 2,4, 15,4$ Hz, H_3), 3,36, 3,42 (1H, dd, $J = 6,2, 15,4$ Hz, H_3), 3,79 (každý 1H, d, $J = 17$ Hz, NCH_2), 3,82 (2H, s, SCH_2), 4,85 (1H, m, H_4), 5,62 (1H, široký s, NH), 6,07 (1H, široký s, NH), 7,23 až 7,38 (5H, m, Ph-H).

b) 6-Fenylhexanoylchlorid

Kyselina fenylhexánová (2,5 g, 13 mmólov) sa zmiešala s tionylchloridom (3,0 ml, 41,1 mmólov) a zmes sa miešala pri teplote refluxu po dobu 3 hodín. Zmes sa odparila za zníženého tlaku, aby sa odstránil tionylchlorid a potom sa destilovala pri 92 až 95 °C/0,1 mbar, čím sa získal produkt vo forme bezfarebného oleja (2,57 g, 94% teoretického výťažku).

c) N-(6-Fenylhexanoyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)] acetamid

Roztok (4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)]-acetamidu (0,63 g, 2,52 mmolu) v suchom THF (15 ml) sa pridal k suspenzii hydridu sodného (60 %-ná suspenzia v oleji, 0,10 g, 2,5 mmolu) v suchom THF pri -10 °C pod ochrannou atmosférou dusíka. Reakčná zmes sa pri -10 °C miešala 10 minút a potom sa v priebehu 2 minút po kvapkách zmiešavala s roztokom 6-fenylhexanoylchloridu (0,58 g, 2,75 mmolu) v suchom THF (5 ml). Teplota sa udržiavala na -10 °C. Potom sa chladiaci kúpeľ odstránil a po 60 minútovom miešaní sa reakčná zmes zmiešala s hydridom sodným (50 mg, 1,25 mmolu) a fenylhexanoylchloridom (0,29 g, 1,38 mmolu) v suchom THF (2 ml). Reakčná zmes sa miešala 60 minút, naliala na zmes ľadu a roztoku soli (100 ml), extrahovala octanom etylnatým (2x50 ml). Organické podiely sa spojili, premyli vodným nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, roztokom soli, sušili (MgSO_4) a odparili za zníženého tlaku až sa získal oranžovo sfarbený olejový zvyšok. Čistením opakovanou stĺpcovou chromatografiou s použitím zmesi hexánu:octanu etylnatého (3:1 až 1:1) ako eluačného činidla sa získal produkt vo forme bezfarebného oleja (0,22 g, 21% teoretického výťažku), ktorý

obsahoval 10 % 6-fenylhexánovej kyseliny.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3 až 1,7 (6H, m, $3\times\text{CH}_2$), 2,44 (2H, t, $J = 7,4$ Hz, NHCOCH_2), 2,62 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, PhCH_2), 2,96, 3,02 (1H, dd, $J = 2,4, 15,3$ Hz, H_3), 3,39, 3,45 (1H, dd, $J = 5,1, 15,3$ Hz, H_3), 3,61, 4,32 (každý 1H, d, $J = 18,8$ Hz, NCH_2CO), 3,76 (2H, m, SCH_2), 4,9 (1H, m, H_4), 7,1 až 7,3 (10H, m, Ph-H), 8,17 (1H, m, NH).

Príklad 146

N-(9-Fenylhexanoyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Reakciou N-(6-fenylhexanoyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu s mCPBA obdobne ako v príklade 2 sa získa v nadpise uvedená zlúčenina vo forme zmesi 50:50 diastereoizomérov. Produkt bol bezfarebná tuhá látka, teplota topenia 153 až 156 °C, výťažok produktu 37 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,36 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 1,64 (8H, m, $4\times\text{CH}_2$), 3,39 (4H, m, $2\times\text{PhCH}_2$), 2,48, 2,52 (1H, dd, $J = 2,4, 15,2$ Hz, H_3), 2,60 (4H, m, $2\times\text{NCH}_2$), 2,96, 2,99 (1H, dd, $J = 4,8, 14,8$ Hz, H_3), 3,03, 3,07 (1H, dd, $J = 5,2, 15,2$ Hz, H_3), 3,39, 3,43 (1H, $J = 2,0, 14,8$ Hz, H_3), 3,9 až 4,6 (8H, m, $2\times\text{NCH}_2$, $2\times\text{SOCH}_2$), 4,72 (1H, m, H_4), 4,81 (1H, m, H_4), 7,16 až 7,40 (20H, m, $4\times\text{Ph-H}$), 8,49 (1H, s, NH), 9,01 (1H, s, NH); $\tau_{\text{C=O}} 1782\text{ cm}^{-1}$.

Stanovené zloženie:	65,3 % C, 6,4 % H, 6,4 % N,
$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ vyžaduje :	65,4 % C, 6,4 % H, 6,4 % N.

Príklad 147

N-(5-Fenylpentyloxy)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Reakcia kyseliny (4-benzyltio-2-oxo)azetidin-1-yl]octovej s N-(5-fenylpentyloxy)hydroxylamínom spôsobom opísaným v príklade 1 a v príklade 86 poskytla N-(5-fenylpentyloxy)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid vo forme bezfarebného oleja s 55 %-ným výťažkom.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,31 až 1,43 (2H, m, CH_2), 1,53 až 1,67 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 2,58 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, PhCH_2), 2,85, 2,91 (1H, dd, $J = 2,4, 15,0$ Hz, H_3), 3,41 (1H, d, $J = 18,2$ Hz,

1 z NCH_2), 3,74 až 3,91 (5H, m, 1 z NCH_2 , SCH_2 , NHOCH_2), 4,87 (1H, m, H_4), 7,10 až 7,35 (10H, m, 2xPh-H), 10,8 (1H, s, NH).

Reakciou acetamidu N-(5-fenylpentyloxy)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)u s m-CPBA, spôsobom opísaným v príklade 2 a 3 sa získali dve nasledujúce zlúčeniny.

Príklad 148

N-(5-Fenylpentyloxy)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizmomér 1)

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 178 až 179 °C, výťažok 23 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (DMSO 350K): 1,41 až 1,38 (2H, m, CH_2), 1,56 až 1,62 (4H, m, 2x CH_2), 2,58 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, PhCH_2), 3,0 až 3,17 (2H, m, H_3), 3,40, 3,65 (každý 1H, m, SOCH_2), 3,75 (2H, t, $J = 6,5$ Hz, NHOCH_2), 3,85, 4,10 (každý 1H, d, $J = 13$ Hz, NCH_2), 4,87 (1H, m, H_4), 7,14 až 7,35 (10H, m, 2xPh-H), 10,9 (1H, s, NH).

Stanovené zloženie: 63,8 % C, 6,5 % H, 6,5 % N,
 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (+ 1,0 % H_2O) vyžaduje:
63,8 % C, 6,6 % H, 6,5 % N.

Príklad 149

N-(5-Fenylpentyloxy)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizmomér 2)

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 39 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (DMSO 350K): 1,36 (2H, m, CH_2), 1,56 až 1,61 (4H, m, 2x CH_2), 2,58 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, PhCH_2), 2,9, 3,2 (2H, m, H_3), 3,75 (2H, t, $J = 6,6$ Hz, NHOCH_2), 3,9, 4,05 (každý 1H, m, SOCH_2), 4,04, 4,20 (každý 1H, d, $J = 12,9$ Hz, NCH_2), 4,79 (1H, m, H_4), 7,16 až 7,37 (10H, m, 2xPh-H), 10,95 (1H, s, NH), $\tau_{\text{C=O}}$ 1788 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 63,7 % C, 6,6 % H, 6,2 % N,
 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (+ 1,4 % $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$, 1,0 % H_2O) vyžaduje:
63,7 % C, 6,7 % H, 6,4 % N.

Príklad 150

R-N-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Reakciou kyseliny R-(-)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)octovej [pripravenej z príslušnej racemickej kyseliny rekryštalizáciou soli s chinchonidínom $[\alpha]_D^{25} = -43^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)], s dicyklohexylkarbidiimidom a 6-(4-chlórfenyl)-hexylamínom spôsobom, opísaným v Príklade 29, sa získal R-N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid vo forme bezfarebnej tuhej látky, teplota topenia produktu 71°C , výťažok 83 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,33 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 2,56 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, PhCH_2), 2,92, 2,97 (1H, dd, $J = 2,4, 15,4$ Hz, $\underline{\text{H}}_3$), 3,22 až 3,24 (2H, m, NHCH_2), 3,33, 3,39 (1H, dd, $J = 5,2, 15,4$ Hz, $\underline{\text{H}}_3$), 3,54, 3,72 (každý 1H, d, $J = 16,8$ Hz, NCH_2), 3,81 (1H, s, SCH_2), 4,80 (1H, m, $\underline{\text{H}}_4$), 6,11 (1H, m, NH), 7,07 až 7,33 (9H, m, $2\times \text{Ph-H}$). $\tau_{\text{C=O}} = 1776\text{ cm}^{-1}$; $[\alpha]_D = +36^\circ$ ($c = 1,1$ % hmotnosť/objem CHCl_3) pri 25°C .

Stanovené zloženie: 64,8 % C, 6,5 % H, 6,4 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ vyžaduje: 64,8 % C, 6,6 % H, 6,3 % N.

Príklad 151

S-N-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Pripravila sa kyselina 4S-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl) octová, $[\alpha]_D = +34^\circ$ ($c = 1,1$ % CHCl_3) a to rekryštalizáciou soli príslušnej racemickej kyseliny, vytvorenej s cinchonínom alebo brucínom. Táto chirálne čistá kyselina sa nechala reagovať s 4-(chlórfenyl)hexylamínom spôsobom, opísaným v Príklade 29 a získala sa v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebnej tuhej látky, teplota topenia produktu 69 až 70°C , výťažok 73 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,33 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 1,47 až 1,6 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 2,56 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, PhCH_2), 2,93, 2,97 (1H, dd, $J = 2,4, 15,2$ Hz, $\underline{\text{H}}_3$), 3,22 až 3,24 (2H, m, NHCH_2), 3,35, 3,39 (1H, dd, $J = 5,2, 15,2$ Hz, $\underline{\text{H}}_3$), 3,54, 3,72 (každý 1H, d, $J = 16,8$ Hz, NCH_2), 3,81 (1H, s, SCH_2), 4,80 (1H, m,

$\underline{H}_4$), 6,11 (1H, m, $\underline{NH}$), 7,05 až 7,36 (9H, m, 2xPh- $\underline{H}$), $\tau_{C=O}$ 1 776 cm^{-1} ; $[\alpha]_D = + 36,3$ ($c = 0,9$ % hmotnosť/objem v CHCl_3) pri 25 °C.

Stanovené zloženie: 64,5 % C, 6,5 % H, 6,3 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ vyžaduje: 64,8 % C, 6,6 % H, 6,3 % N.

Príklad 152

4R,SR-N-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

4R-N-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (0,5 g) sa nechal reagovať s (+)-(8,8-dichlórkamforylsulfonyl)oxaziridínom (0,3 g) v dichlórmetané (70 ml) pri 25 °C, čím sa po chromatografii (oxid kremičitý/octan etylnatý) získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebnej tuhej látky, teplota topenia produktu 159 až 160 °C (0,21 g, výťažok 83 % teoretického výťažku).

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3 až 1,6 (8H, m, 4x $\underline{\text{CH}}_2$), 2,55 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, PhCH_2), 2,93, 2,98 (1H, dd, $J = 4,8, 14,8$ Hz, $\underline{H}_3$), 3,22 (2H, m, NHCH_2), 3,44, 3,48 (1H, dd, $J = 2,2, 14,8$ Hz, $\underline{H}_3$), 3,68, 4,13 (každý 1H, d, $J = 17,4$ Hz, NCH_2), 3,88, 4,05 (každý 1H, d, $J = 12,8$ Hz, SOCH_2), 4,50 (1H, m, $\underline{H}_4$), 6,65 (1H m, $\underline{NH}$), 7,07 až 7,40 (9H, m, 2xPh- $\underline{H}$), $\tau_{C=O}$ 1 791 cm^{-1} ;
 $[\alpha]_D = - 166,91$ ($c = 1,08$ % hmotnosť/objem v CHCl_3) pri 25 °C.

Stanovené zloženie: 62,2 % C, 6,3 % H, 6,1 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3$ vyžaduje: 62,5 % C, 6,3 % H, 6,1 % N.

Príklad 153

4S,SS-N-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

4S-N-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (1 g) v dichlórmetané (75 ml) sa nechal pri 25 °C 16 hodín reagovať s (-)-(8,8-dichlórkamforylsulfonyl)oxaziridínom (0,67 g) pri 25 °C, čím sa po chromatografii (oxid kremičitý/octan etylnatý) získala v nadpise

uvedená zlúčenina vo forme bezfarebnej tuhej látky, teplota topenia produktu 159 °C (0,95 g, výťažok 83 % teoretického výťažku).

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,2 až 1,6 (8H, m, $4\times\text{CH}_2$), 2,55 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, PhCH_2), 2,93, 2,98 (1H, dd, $J = 4,8, 14,8$ Hz, H_3), 3,22 (2H, m, NHCH_2), 3,44, 3,49 (1H, dd, $J = 2,2, 14,8$ Hz, H_3), 3,68, 4,13 (každý 1H, d, $J = 17,4$ Hz, NCH_2), 3,88, 4,05 (každý 1H, d, $J = 13,1$ Hz, SOCH_2), 4,50 (1H, m, H_4), 6,65 (1H m, NH), 7,07 až 7,40 (9H, m, $2\times\text{Ph-H}$), $\tau_{\text{C=O}} = 1\ 791\ \text{cm}^{-1}$;

$[\alpha]_D = +169,2$ ($c = 1,0$ % hmotnosť/objem v CHCl_3) pri 25 °C.

Stanovené zloženie: 62,4 % C, 6,3 % H, 6,1 % N,

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3$ vyžaduje: 62,5 % C, 6,3 % H, 6,1 % N.

Príklad 154

4*R*,*SS*-*N*-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidín-1-yl) acetamid (diastereoizomér 2)

Reakciou 4*R*-*N*-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidín-1-yl)acetamidu (0,59 g) s mCPBA (0,355 g / 65 %-ná čistota) v dichlórmétáne (40 ml), spôsobom opísaným v príklade 30 sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebnej tuhej látky, teplota topenia produktu 139 až 140 °C, po opakovanej rekryštalizácii z butanónu bol výťažok 16 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,33 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 1,5 až 1,65 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 2,56 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, PhCH_2), 2,87, 2,91 (1H, dd, $J = 2,4, 15,6$ Hz, H_3), 3,16, 3,20 (1H, dd, $J = 5,2, 15,6$ Hz, H_3), 3,22 až 3,32 (2H, m, NHCH_2), 3,87, 4,26 (každý 1H, d, $J = 16,8$ Hz, NCH_2), 3,97, 4,18 (každý 1H, d, $J = 13,2$ Hz, SOCH_2), 4,60 (1H, m, H_4), 7,08 až 7,41 (10H, m, $2\times\text{Ph-H}$), $\tau_{\text{C=O}} = 1\ 793\ \text{cm}^{-1}$.

Stanovené zloženie: 61,6 % C, 6,1 % H, 6,1 % N,

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3\cdot 0,26\text{H}_2\text{O}$ vyžaduje: 62,5 % C, 6,3 % H, 6,1 % N.

Príklad 155

4*R*,*SS*-*N*-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidín-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2)

4*R*-N-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidín-1-yl)acetamid (52,2 g) sa nechal reagovať s mCPBA (26,3 g / 65 %-ná čistota) v dichlórmétáne (1 500 ml) pri - 70 až - 74 °C po dobu 120 minút. Po spracovaní s vodným roztokom siričitanu sodného a hydrogenuhličitanu sodného sa organická vrstva sušila a odparila, čím sa získala zmes približne 65:35 sulfoxidov diastereoizomérov (2:1) (53,1 g). Táto sa spojila s podobne získanými ďalšími dávkami a delila sa preparatívnou HPLC na zariadení Septech 800C za použitia 50 mm samoplňiacej kolóny fy Merck s náplňou Lichosphere 10 µm oxidu kremičitého (220 g) ako stacionárnej fázy a ako eluačné činidlo sa použila zmes 60 % etanolu/40 % n-hexánu, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebnej tuhej látky, teplota topenia produktu 139 až 140 °C až 140 °C, celkový výťažok bol 35 % teoretického výťažku.

$[\alpha]_D = + 169,2$ ($c = 1,0$ % hmotnosť/objem v CHCl_3) pri 25 °C. Spektrum ^1H NMR δ (CDCl_3) bolo rovnaké ako v Príklade 154.

Stanovené zloženie:	62,5 % C, 6,2 % H, 6,2 % N,
$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje:	62,5 % C, 6,3 % H, 6,1 % N.

Príklad 156

4*R*,SS-N-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidín-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2)

Pri 25 °C sa v toluéne (20 ml) suspendoval R-(+)-1,1'-binaftol (0,256 g) a pridal sa $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0,134 ml) a voda (0,168 ml). Po 1 hodine sa pridal 4*R*-N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidín-1-yl)acetamid (2,07 g) v toluéne (12 ml) a zmes sa miešala po dobu 30 minút. Potom sa pridal terciárny butylperoxid (1,36 ml) a zmes sa miešala po dobu 66 hodín. Chromatografovaním sa potom získala zmes 6:1 sulfoxidov diastereoizomérov (4*R*,SS:4*R*,SR) (1,6 g, 75 % teoretického výťažku). Izomér 4*R*,SR sa odstránil pridaním 0,222 g 4*S*,SS-N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidín-1-yl)acetamidu do zmesi, kryštalizáciou racemátu 4*R*,SS/4*R*,SS zo zmesi a kryštalizáciou 4*R*,SS-N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidín-1-yl)acetamidu z matečného roztoku (1,9

g, 55 % teoretického výťažku) vo forme bezfarebnej tuhej látky (teplota topenia produktu 139 až 140 °C). Spektrum a fyzikálne vlastnosti boli rovnaké, ako sa uvádzajú v príklade 154.

Príklad 157

4*R*,*SS*-*N*-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2)

a) *R*-(-)Kyselina (4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl) octová

9,11 g kyseliny *R*-(-)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl) octovej sa rozpustilo v 250 ml suchého dichlórmétanu a ochladilo na - 70 °C. Roztokom sa nechal pulzne prechádzať plynný ozón, kým sa nespotrebovala východisková látka. Potom sa reakčná zmes prebublávala kyslíkom a nechala sa zohriať na teplotu miestnosti. K roztoku sa pridal trifenylfosfín (asi 10 mg). Roztok sa potom odparil do olejovito tuhej konzistencie (10,7 g). Získaná dvojzložková zmes sa potom rozotierala s chloroformom (100 ml) pri teplote miestnosti, čím sa olejovitý podiel rozpustil. Tuhý podiel sa odfiltroval a zistilo sa, že je tvorený prevážne diastereoizomérom 1 (4*R*,*SR*) (4,55 g, 46 % teoretického výťažku) ($\approx$ 90 % diastereoizoméru 1), teplota topenia produktu 142 až 144 °C. Filtrát sa potom odparil do sucha, a pomocou HPLC sa získala sklovitá látka, prevážne (94 %) tvorená diastereoizomérom 2 (4*R*,*SS*), teplota topenia nestanovená.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,95 (1H, dd, H_3),, 3,29 (1H, dd, H_3), 3,78 až 4,24 (4H, m, NCH_2 , SOCH_2), 4,81 (1H, m, H_4), 7,36 (5H, m, Ar-H).

b) K zmesi 1-hydroxybenztriazolu (0,96 g), *N,N'*-bi-cyklohexylkarbodiimidu (1,52 g) a kyseliny prevážne 4*R*,*SS*-(-)-4-(benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl) octovej (2 g), pripravenej v bode a), v suchom dimetylformamide (50 ml) sa pri teplote miestnosti pridal 4-chlórfenylhexylamín (1,31 g, 0,0074 molu) v suchom dimetylformamide. Reakčná zmes sa miešala dve hodiny. Po spracovaní s vodou, odparení organických

rozpúšťadiel a po rekryštalizácii z prostredia octanu etyl-natého sa izolovala v nadpise uvedená zlúčenina v zmesi 94:6 s príslušným 4*R*,*SR* izomérom (1,66 g, 55 % teoretického výťažku). Teplota topenia produktu bola 133 až 134 °C.

Príklad 158

4*S*,*SR*-N-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidín-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2)

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila z 4*S*-N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidín-1-yl)-acetamidu spôsobom opísaným v Príklade 156, ale miesto *R*-(+)-1,1'-binaftolu sa použil *S*-(-)-1,1'-binaftol a miesto 4*S*,*SS*-N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidín-1-yl)acetamidu sa použil 4*R*,*SR*-N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidín-1-yl)-acetamid. Produkt bol bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 139 až 140 °C, výťažok 44 % teoretického výťažku.

¹H NMR δ (CDCl₃): 1,33 (4H, m, 2xCH₂), 1,5 až 1,65 (4H, m, 2xCH₂), 2,56 (2H, t, J = 7,7 Hz, PhCH₂), 2,87, 2,91 (1H, dd, J = 2,4, 15,3 Hz, H₃), 3,16, 3,20 (1H, dd, J = 5,1, 15,3 Hz, H₃), 3,22 až 3,32 (2H, m, NHCH₂), 3,87, 4,26 (každý 1H, d, J = 17,1 Hz, NCH₂), 3,97, 4,18 (každý 1H, d, J = 13 Hz, SOCH₂), 4,60 (1H, m, H₄), 7,08 až 7,41 (10H, m, 2xPh-H, NH); τ_{C=O} 1 793 cm⁻¹; [α]_D = - 124,11 (c = 1,1 % hmotnosť/objem v CHCl₃) pri 25 °C.

Stanovené zloženie:	62,4 % C, 6,3 % H, 6,1 % N,
C ₂₄ H ₂₉ ClN ₂ O ₃ S vyžaduje:	62,5 % C, 6,3 % H, 6,1 % N.

Príklad 159

4*R*-N-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidín-1-yl)acetamid

V nadpise uvedená zlúčenina sa chromatograficky izolovala z reakčnej zmesi, pripravenej podľa príkladu 156. Produkt bol bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 145 °C, výťažok 18 % teoretického výťažku.

¹H NMR δ (CDCl₃): 1,3 až 1,6 (8H, m, 4xCH₂), 2,56 (2H, t, J = 7,6 Hz, -PhCH₂), 2,96, 3,02 (1H, dd, J = 2,5, 15,4 Hz,

H_3), 3,09, 3,13 (každý 1H, d, $J = 5,1, 15,4$ Hz, H_3), 3,24 (2H, m, $NHCH_2$), 3,85, 3,94 (každý 1H, d, $J = 16,9$ Hz, NCH_2), 4,34 (2H, dd, $J = 14,2$ Hz, SO_2CH_2) 4,83 (1H, m, H_4), 6,1 (1H, m, NH), 7,07 až 7,43 (9H, m, $2 \times Ph-H$); $\tau_{C=O}$ 1 797 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D = -34,71$ ($c = 1,0$ % hmotnosť/objem v $CHCl_3$) pri 25 °C.

Stanovené zloženie: 60,3 % C, 6,0 % H, 5,9 % N,
 $C_{24}H_{29}ClN_2O_4S$ vyžaduje: 60,4 % C, 6,1 % H, 5,9 % N.

Príklad 160

4S-N-(6-(4-Chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

V nadpise uvedená zlúčenina vznikla reakciou 4S-N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamidu s mCPBA, ako sa opisuje v príklade 4. Produktom bola bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 147 °C. Výťažok bol 83 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,3 až 1,6 (8H, m, $4 \times CH_2$), 2,56 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, $PhCH_2$), 2,96, 3,03 (1H, dd, $J = 2,5, 15,4$ Hz, H_3), 3,09, 3,12 (každý 1H, d, $J = 5,1, 15,4$ Hz, H_3), 3,25 (2H, m, $NHCH_2$), 3,85, 3,94 (každý 1H, d, $J = 16,8$ Hz, NCH_2), 4,34 (2H, dd, $J = 14,2$ Hz, SO_2CH_2), 4,83 (1H, m, H_4), 6,1 (1H, m, NH), 7,08 až 7,43 (9H, m, $2 \times Ph-H$); $\tau_{C=O}$ 1 798 cm^{-1} ; $[\alpha]_D = +36,3$ ($c = 1,1$ % hmotnosť/objem v $CHCl_3$) pri 25 °C.

Stanovené zloženie: 60,3 % C, 6,0 % H, 5,9 % N,
 $C_{24}H_{29}ClN_2O_4S$ vyžaduje: 60,4 % C, 6,1 % H, 5,9 % N.

Príklad 161

4R-(6-Fenylhexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid

V nadpise uvedená zlúčenina sa získala reakciou kyseliny 4R-(4-benzyltio-2-oxo-azetidin-1-yl)octovej (príklad 84) s dicyklohexylcarbodiimidom a 6-fenylhexylamínom spôsobom, opísaným v Príklade 29.

Produkt bol bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 46 až 47 °C. Výťažok bol 49 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,33 (4H, m, $2 \times CH_2$), 1,5 až 1,65 (4H, m,

2xCH₂), 2,59 (2H, t, J = 7,6 Hz, PhCH₂), 2,92, 2,96 (1H, dd, J = 2,4, 15,2 Hz, H₃), 3,22 (2H, m, NHCH₂), 3,35, 3,39 (1H, dd, J = 5,2, 15,2 Hz, H₃), 3,56, 3,71 (každý 1H, d, J = 16,8 Hz, NCH₂), 3,81 (2H, s, SCH₂), 4,80 (1H, m, H₄), 6,0 (1H, m, NH), 7,15 až 7,4 (10H, m, 2xPh-H); $\tau_{C=O}$ 1 776 cm⁻¹; $[\alpha]_D = + 6,6$ (c = 1,1 % hmotnosť/objem v etanole) pri 25 °C.

Stanovené zloženie:	70,0 % C, 7,2 % H, 6,9 % N,
C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂ S vyžaduje:	70,2 % C, 7,4 % H, 6,8 % N.

Príklad 162

4R,SR-N-(6-Fenylhexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Zmes (S)-(-)-1,1'-bi-2-naftolu (28 mg, 0,98 mmolu) v suchom toluéne (2 ml) sa nechala reagovať s izopropoxidom titaničitým (14 mg, 0,0494 mmolu) a vodou (25 mg, 1,34 mmolu). Tmavo oranžová zmes sa miešala po dobu 60 minút a potom sa nechala reagovať s roztokom R-N-(6-fenylhexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu (200 mg, 0,487 mmolu) v suchom toluéne (1 ml). Reakčná zmes sa miešala 30 minút a ďalej sa nechala reagovať s terciárnym butylhydroperoxidom (70 %-ný vo vode, 0,14 ml, 1,02 mmolu) a v miešaní sa pokračovalo po dobu 3,5 hodiny. Produkt sa čistil stĺpcovou chromatografiou za použitia octanu etylnatého až octanu etylnatého/etanolu 15:1 ako eluačných činidiel. Rekryštalizáciou z prostredia octanu etylnatého sa získal produkt vo forme svetložltej tuhej látky. Teplota topenia produktu bola 145 °C. Výťažok bol 0,079 g, 38 % teoretického výťažku.

¹H NMR δ (CDCl₃): 1,33 (4H, m, 2xCH₂), 1,5 až 1,65 (4H, m, 2xCH₂), 2,59 (2H, t, J = 7,8 Hz, PhCH₂), 2,93, 2,97 (1H, dd, J = 4,8, 14,8 Hz, H₃), 3,22 (2H, m, NHCH₂), 3,45, 3,48 (1H, dd, J = 2,4, 14,8 Hz, H₃), 3,70, 4,12 (každý 1H, d, J = 17,2 Hz, NCH₂), 3,88, 4,06 (každý 1H, d, J = 12,8 Hz, SOCH₂), 4,50 (1H, m, H₄), 6,65 (1H, m, NH), 7,16 až 7,4 (10H, m, 2xPh-H); $\tau_{C=O} = 1 789$ cm⁻¹.

Stanovené zloženie:	65,7 % C, 6,7 % H, 6,3 % N,
C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₃ S vyžaduje:	67,6 % C, 7,1 % H, 6,6 % N.

Príklad 163

N-(6-{4-Fluórfenyl}hexyl)-4-(4-alyloxykarbonyl-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Reakcia 4-(4-alyloxykarbonylbenzyltio)azetidin-2-ónu s N-(6-(4-fluórfenyl)hexyl-1-brómacetamidom spôsobom opísaným v príklade 85a poskytla v nadpise uvedenú zlúčeninu vo forme bezfarebnej olejovitej látky. Výťažok bol 43 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,30 až 1,60 (8H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 2,55 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, CH_2Ph), 2,90, 2,97 (1H, dd, $J = 2,4, 15,4$ Hz, H_3), 3,23 (2H, m, NHCH_2), 3,35, 3,41 (1H, dd, $J = 5,1, 15,4$ Hz, H_3), 3,53, 3,78 (každý 1H, d, $J = 16,6$ Hz, NCH_2), 3,86 (2H, s, SCH_2), 4,83 (3H, m, CO_2CH_2 , H_4), 5,37 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6,0 (2H, m, NH , $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6,94 (2H, m, 4-FPh-H), 7,10 (2H, m, 4-FPh-H), 7,39 (2H, d, $J = 8,3$ Hz, 4- $\text{CO}_2\text{alylPh-H}$), 8,02 (2H, d, $J = 8,3$ Hz, 4- $\text{CO}_2\text{alylPh-H}$).

Reakcia N-(6-(4-fluorofenyl)hexyl)-4-(4-alyloxykarbonyl-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu s mCPBA a následná rekryštalizácia podľa opisu v Príklade 2 a 3 poskytla zlúčeniny opísané v príkladoch 164 a 165.

Príklad 164

N-(6-{4-Fluórfenyl}hexyl)-4-(4-alyloxykarbonylbenzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 1)

Bezfarebná tuhá látka. Teplota topenia produktu bola 190 až 191 °C. Výťažok bol 24 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,30 až 1,60 (8H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 2,55 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, CH_2Ph), 2,95, 2,98 (1H, dd, $J = 4,8, 14,8$ Hz, H_3), 3,24 (2H, m, NHCH_2), 3,42, 3,46 (1H, dd, $J = 2,4, 14,8$ Hz, H_3), 3,76, 4,09 (každý 1H, d, $J = 17,2$ Hz, NCH_2), 3,95, 4,01 (každý 1H, d, $J = 13,2$ Hz, SOCH_2), 4,59 (1H, m, H_4), 4,84 (2H, m, CO_2CH_2), 5,37 (2H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6,0 (1H, m, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6,47 (1H, m, NH), 6,95 (2H, m, 4-FPh-H), 7,10 (2H, m, 4-FPh-H), 7,36 (2H, d, $J = 8$ Hz, 4- $\text{CO}_2\text{alylPh-H}$), 8,09 (2H, d, $J = 8$ Hz, 4- $\text{CO}_2\text{alylPh-H}$).

Stanovené zloženie: 63,3 % C, 6,2 % H, 5,4 % N,

$C_{28}H_{33}FN_2O_5S$ vyžaduje: 63,6 % C, 6,3 % H, 5,3 % N.

Príklad 165

N-(6-{4-Fluórfenyl}hexyl)-4-(4-alyloxykarbonyl-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomer 2)

Bezfarebná tuhá látka. Teplota topenia produktu bola 115 až 117 °C. Výťažok produktu bol 53 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,30 až 1,60 (8H, m, $4 \times CH_2$), 2,56 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, CH_2Ph), 2,91, 2,95 (1H, dd, $J = 2,4, 15,2$ Hz, H_3), 3,27 (3H, m, $NHCH_2$, H_3), 3,94, 4,22 (každý 1H, d, $J = 17,2$ Hz, NCH_2), 4,04, 4,18 (každý 1H, d, $J = 12,8$ Hz, $SOCH_2$), 4,65 (1H, m, H_4), 4,84 (2H, m, CO_2CH_2), 5,37 (2H, m, $CH_2=CH$), 6,0 (1H, m, $CH_2=CH$), 6,95 (3H, m, 4-FPh-H, NH), 7,10 (2H, m, 4-FPh-H), 7,36 (2H, m, 4- CO_2 allylPh-H), 8,09 (2H, m, 4- CO_2 allylPh-H). $\tau_{C=O} = 1\,795\text{ cm}^{-1}$.

Stanovené zloženie: 63,5 % C, 6,2 % H, 5,4 % N,

$C_{28}H_{33}FN_2O_5S$ vyžaduje: 63,6 % C, 6,3 % H, 5,3 % N.

Príklad 166

N-(6-{4-Fluórfenyl}hexyl)-4-(4-karboxybenzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2)

Roztok N-(6-{4-fluorofenyl}hexyl)-4-(4-alyloxykarbonyl-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu (diastereoizoméru 2) (0,35 g, 0,662 mmolu), trifenylfosfínu (0,18 g, 0,686 mmolu) a tetrakis(trifenylfosfínu) paládia (22 mg) sa nechal reagovať s roztokom pyrolidínu (0,048 g, 0,675 mmolu) v suchom dichlórmetáne (1 ml). Reakčná zmes sa potom miešala po dobu 22 hodín. Produkt sa čistil stĺpcovou chromatografiou za použitia dichlórmetánu, 1:1 dichlórmetánu/acetónu, 50:50:1 dichlórmetánu/acetónu/ľadovej kyseliny octovej ako eluačných činidiel, ďalej premývaním dichlórmetánom a éterom. Získal sa tuhý bezfarebný produkt. Teplota topenia produktu bola 185 až 186 °C. Výťažok bol 67 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (DMSO): 1,26 (4H, m, $2 \times CH_2$), 1,38 (2H, m, CH_2), 1,50 (2H, m, CH_2), 2,96, 2,99 (1H, dd, $J = 2, 15,2$ Hz, H_3),

3,06 (2H, m, NHCH_2), 3,84, 4,09 (každý 1H, d, $J = 17,2$ Hz, NCH_2), 4,13, 4,31 (každý 1H, d, $J = 12,8$ Hz, SOCH_2), 4,84 (1H, m, H_4), 7,05 (2H, m, 4-FPh-H), 7,19 (2H, m, 4-FPh-H), 7,47 (2H, d, $J = 8$ Hz, 4- CO_2 allylPh-H), 7,93 (2H, d, $J = 8$ Hz; CO_2 allylPh-H), 8,10 (1H, m, NH), 13 (1H, široký s, CO_2H).

Stanovené zloženie: 60,9 % C, 5,9 % H, 5,7 % N,
 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 0,136\text{H}_2\text{O}$ vyžaduje: 61,2 % C, 6,0 % H, 5,7 % N.

Príklad 167

N-(6-{4-Fluórfenyl}hexyl)-4-(4-izopropoxyloxykarbonyl-benzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2)

K roztoku N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-4-(4-karboxy-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl) acetamidu (0,3 g, 6 mmolu) v N-metyl-pyrolidin-2-óne (4 ml) sa pridal bezvodý uhličitan draselný (0,7 g, 5 mmolu) a 2-jódpropán (0,9 g, 5 mmolov). Zmes sa miešala 18 hodín pri teplote miestnosti, potom sa zmiešala s roztokom soli a extrahovala octanom etylnatým. Organický extrakt sa premyl vodou, sušil (MgSO_4) a odparil. Odparok sa čistil rýchlou chromatografiou za použitia a) octanu etylnatého a b) octanu etylnatého/metanolu (95:5) ako eluačných činidiel. Odparením príslušných podielov sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bieleho prášku (0,3 g, 75 % teoretického výťažku). Teplota topenia produktu bola 119°C .

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,33 až 1,41 (10H, m), 1,45 až 1,58 (4H, m), 2,56 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,92 (1H, dd, $J = 2,5, 15,4$ Hz), 3,15 až 3,40 (3H, m), 3,93 a 4,24 (každý 1H, d, $J = 18$ Hz), 4,30 a 4,22 (každý 1H, d, $J = 15$ Hz), 4,69 (1H, m), 5,25 (1H, m), 6,86 až 7,15 (5H, m), 7,35 (2H, m), 8,07 (2H, m).

Stanovené zloženie: 63,05 % C, 6,46 % H, 5,24 % N,
 $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ vyžaduje: 63,38 % C, 6,65 % H, 5,24 % N.

Ďalej uvedené zlúčeniny (príklady 168, 169) sa pripravili obdobným spôsobom.

Príklad 168

N-(6-{4-Fluórfenyl}hexyl)-4-(4-propyloxykarbonyl-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2)

Tuhá látka krémovej farby. Výťažok bol 68 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,03 (3H, t, $J = 7,4$ Hz, CH_2), 1,30 až 1,60 (8H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 1,80 (2H, m, CH_2CH_3) 2,56 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, CH_2Ph), 2,90, 2,94 (1H, dd, $J = 2,4, 15,6$ Hz, H_3), 3,22 (3H, m, NHCH_2 , H_3), 3,94, 4,22 (každý 1H, d, $J = 17,2$ Hz, NCH_2), 4,04, 4,18 (každý 1H, d, $J = 12,8$ Hz, SOCH_2), 4,30 (2H, t, $J = 6,6$ Hz, CO_2CH_2), 4,65 (1H, m, H_4), 6,95 (3H, m, 4-FPh-H, NH), 7,10 (2H, m, 4-FPh-H), 7,36 (2H, m, 4-CO₂propylPh-H), 8,07 (2H, m, 4-CO₂propylPh-H); $\tau_{\text{C=O}} = 1\,795\text{ cm}^{-1}$.

Stanovené zloženie: 62,4 % C, 6,4 % H, 5,3 % N,
 $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 1\% \text{H}_2\text{O}$ vyžaduje: 62,7 % C, 6,7 % H, 5,2 % N.

Príklad 169

N-[6-(4-Fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-etyloxykarbonyl-benzyl)sulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl]acetamid (diastereoizomér 2)

Tuhá, takmer biela látka. Výťažok produktu bol 82 % teoretického výťažku. Teplota topenia produktu bola 130 až 131 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3 až 1,6 (1H, m), 2,55 (2H, t), 2,91 (1H, dd), 3,25 (1H, dd), 3,27 (2H, m), 3,94 a 4,23 (každý 1H, d, $J = 20$ Hz), 4,17 a 4,02 (každý 1H, d, $J = 12,5$ Hz), 4,39 (2H, q), 4,65 (1H, dd), 7,01 (5H, m), 7,35 a 8,07 (každý 2H, d, $J = 8,27$ Hz).

Stanovené zloženie: 62,6 % C, 6,3 % H, 5,4 % N,
 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ vyžaduje: 62,8 % C, 6,4 % H, 5,4 % N.

Príklad 170

N-(6-[4-Fluórfenyl]hex-1-yl)-4-karboxybenzyltio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Reakcia N-6-[4-fluórfenyl]hex-1-yl)-4-alyloxykarbonyl-benzyl tio)-2-oxoazetidin-1-yl acetamidu v podmienkách opísaných v príklade 166 poskytla v nadpise uvedenú zlúčeninu vo forme bezfarebnej olejovitej látky. Výťažok produktu bol

62 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,24 (4H, široký m), 1,41 až 1,51 (4H, široký m), 2,50 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,87 až 2,93 (1H, široký dd), 3,09 až 3,47 (4H, m), 3,6 až 3,80 (3H, m), 4,86 (1H, široký m), 6,75 (1H, široký m), 6,86 až 6,96 (2H, m), 7,03 až 7,09 (2H, m), 7,26 (2H, m), 7,97 (2H, m).

Príklad 171

N-(6-[4-Fluórfenyl]hex-1-yl)-(4-metoxycarbonyl-benzyltio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

V suchom dichlórmetáne (5 ml) sa rozpustil N-(6-[4-fluórfenyl]hex-1-yl)-(4-karboxy-benzyltio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (1 g, 2,1 mmolu) a roztok sa nechal za miešania reagovať s roztokom trimetylsilyldiazometánom (6 ml 2 M roztoku v hexáne) po dobu 3 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo a odparok sa chromatografoval na oxide kremičitom za použitia dichlórmetánu:metanolu (9:1) ako eluačného rozpúšťadla. Odparením príslušných podielov sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme oleja (0,27 g, 26 % teoretického výťažku).

^1H NMR δ : 1,32 (4H, bm), 1,4 až 1,7 (4H, bm), 2,56 (3H, t, $J = 7,4$ Hz): 2,9 (1H, dd, $J = 2,5, 15,3$ Hz), 3,15 až 3,35 (3H, m), 3,4 až 4,0 (7H, m), 4,86 (1H, m), 5,99 (1H, bm), 6,90 až 6,98 (2H, m), 7,07 až 7,13 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,97 (2H, m).

Príklad 172

N-[6-(4-Fuórfenyl)hexyl]-[4-(4-metyloxykarbonyl-benzyl)sulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl]acetamid (diastereoizomér 2)

Reakciou N-(6-[4-fluórfenyl]hex-1-yl)-(4-metoxycarbonylbenzyltio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu s mCPBA, ako sa opisuje v príkladoch 2 a 3 sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme voskovitej tuhej látky. Výťažok bol 26 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ : 1,34 (3H, bm), 1,4 až 1,7 (4H, m), 1,55 až 1,70 (4H, m), 2,50 (3H, t), 2,95 (1H, dd), 3,15 až 3,3 (3H, m), 3,9 až 4,3 (7H, m), 4,6 (1H, m), 6,94 (2H, t), 7,12 (2H, t),

7,36 (2H, d), 8,06 (2H, d); $\tau_{C=O} = 1\,795\text{ cm}^{-1}$.

Stanovené zloženie: 61,72 % C, 6,17 % H, 5,5 % N,
 $C_{26}H_{31}FN_2O_5S$ vyžaduje: 62,13 % C, 6,22 % H, 5,6 % N.

Príklad 173

N-(6-{4-Chlórfenyl}hexyl)-4-(4-izopropyloxykarbonyl-benzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2)

Reakciou N-(6-{4-chlórfenyl}hexyl)-4-(4-karboxybenzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu (diastereoizoméru 2) (príklad 130) s izopropyljodidom, spôsobom opísaným v príklade 169 sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielych kraštálov. Výťažok bol 78 % teoretického výťažku. Teplota topenia produktu bola 114,5

Stanovené zloženie: 61,45 % C, 6,35 % H, 5,26 % N,
 $C_{28}H_{35}ClN_2O_5S$ vyžaduje: 61,47 % C, 6,45 % H, 5,12 % N.

Príklad 174

N-(6-{4-Chlórfenyl}hexyl)-4-(4-propyloxykarbonyl-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2)

Reakciou N-(6-{4-chlórfenyl}hexyl)-4-(4-karboxybenzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu (diastereoizoméru 2) (príklad 130) s n-propyljodidom spôsobom opísaným v príklade 169 sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bieleho prášku. Výťažok bol 69 % teoretického výťažku. Teplota topenia produktu bola 104 °C.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,03 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,36 (4H, m), 1,55 (4H, m), 1,81 (2H, m), 2,56 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 2,89 (1H, dd, $J = 2,5, 15,3$ Hz), 3,23 (3H, m), 3,90 a 4,16 (každý 1H, d, $J = 17,1$ Hz), 4,00 a 4,27 (každý 1H, d, $J = 12,9$ Hz), 4,32 (t, $J = 7,4$ Hz), 4,63 (1H, m), 7,01 (1H, bm), 7,06 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,05 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

Príklad 175

N-(6-{4-Chlórfenyl}hexyl)-4-(4-etyloxykarbonylbenzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2)

Reakciou N-(6-{4-chlórfenyl}hexyl)-4-(4-karboxybenzyl-

sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu (diastereoizoméru 2) (príklad 130) s etyljodidom, spôsobom opísaným v príklade 169 sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bieleho prášku. Výťažok bol 70 % teoretického výťažku. Teplota topenia produktu bola 124 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,33 (4H, m), 1,40 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,55 (4H, m), 2,56 (t, $J = 7,4$ Hz), 2,88 (1H, dd, $J = <2, 17,7$ Hz), 3,19 až 3,27 (3H, m), 3,90 and 4,19 (každý 1H, d, $J = 17,1$), 4,01 a 4,16 (každý 1H, d, $J = 02,9$ Hz), 4,35 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,01 (1H, bm), 7,06 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,24 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,05 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

Príklad 176

N-[6-(4-Fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-(alyloxykarbonylmetyl)-benzyl)tio-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid

Reakciou 4-(4-(alyloxykarbonylmetyl)benzyltio)-azetidin-2-ónu s N-(6-(4-fluórfenyl)hexyl)-1-brómacetamidom, spôsobom opísaným v príklade 85a sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebného oleja. Výťažok bol 16 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,30 až 1,60 (8H, m), 2,56 (2H, t), 3,00 až 2,95 (1H, dd), 2,97 a 3,57 (každý 1H, dd), 3,23 (1H, m), 3,42 (1H, dd), 3,65 (2H, s), 3,77 (2H, q), 4,59 (2H, m), 4,88 (1H, dd), 5,23 až 5,32 (2H, m), 5,9 (1H, m), 6,1 (1H, t), 6,9 až 7,30 (8H, m).

Reakciou N-(6-(4-fluórfenyl)hexyl)-4-(4-(alyloxykarbonyl-metyl)benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl) acetamidu s mCPBA a následnou rekryštalizáciou spôsobom, aký sa opisuje v príkladoch 2 a 3 sa získali zlúčeniny, opísané v príkladoch 178 a 179.

Príklad 177

N-[6-(4-Fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-(alyloxykarbonylmetyl)-benzyl)sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid (diastereoizomér 1)

Biela kryštalická látka. Výťažok bol 16 % teoretického

výťažku. Teplota topenia produktu bola 132 až 133 °C.

Stanovené zloženie: 63,3 % C, 6,3 % H, 5,0 % N,
 $C_{29}H_{35}FN_2O_5S \cdot 0,5H_2O$ vyžaduje: 63,2 % C, 6,6 % H, 5,1 % N.

Príklad 178

N-[6-(4-Fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-(alyloxykarbonylmetyl)-benzyl)sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid (diastereoizomér 2)

Biela kryštalická látka. Výťažok bol 56 % teoretického výťažku. Teplota topenia produktu bola 106 až 109 °C.

Stanovené zloženie: 64,2 % C, 6,4 % H, 5,1 % N,
 $C_{29}H_{35}FN_2O_5S$ vyžaduje: 64,2 % C, 6,4 % H, 5,2 % N.

Príklad 179

N-[6-(4-Fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-(karboxymetyl)benzyl)-tio-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid

Reakcia N-[6-(4-fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-(alyloxykarbonylmetyl)-benzyl)tio-2-oxo-azetidin-1-yl]acetamidu v podmienkach, aké sú opísané v Príklade 166 poskytla v nadväznosti uvedenú zlúčeninu vo forme bielej tuhej látky. Výťažok bol 87 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 1,21 (4H, m), 1,45 (2H, m), 1,58 (4H, m), 2,56 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,84 a 3,47 (každý 1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,90 (1H, dd, $J = <2, 16,6$ Hz), 3,14 (2H, m), 3,39 (1H, dd, $J = 5,3, 15,1$ Hz), 3,64 (2H, s), 3,69 (2H, dd, $J = 7,7, 14,3$ Hz), 4,86 (1H, m), 6,29 (1H, bm), 6,91 až 7,26 (8H, m).

Príklad 180

N-[6-(4-Fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-(karboxymetyl)benzyl)sulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl]acetamid (diastereoizomér 1)

Roztokom N-[6-(4-fluorofenyl)hexyl]-[4-(4-(karboxymetyl)-benzyl)-tio-2-oxo-azetidin-1-yl]-acetamidu (1,5g, 3 mmol) v dichlórmetáne (100ml) pri -78 °C sa prebublával ozónovaný kyslík až do trvalého svetlomodrého sfarbenia roztoku. Potom sa reakčnou zmesou prebublával dusík, zmes sa nechala zahriať na teplotu miestnosti a odparila sa do sucha. Odparok sa kryštalizoval z prostredia octanu etylna-

tého, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina (0,49 g, 33 % teoretického výťažku). Teplota topenia produktu bola 160 až 161 °C.

^1H NMR δ (DMSO- d_6): 1,26 (4H, m), 1,38 (2H, m), 1,53 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,04 (3H, m), 3,14 (1H, dd, $J = 1,6, >12$ Hz), 3,57 (2H, s), 3,57 a 4,00 (každý 1H, d, $J = 21,6$ Hz), 3,80 a 4,10 (každý 1H, $J = 13,2$ Hz), 4,89 (1H, m), 7,05 až 7,26 (8H, m), 7,98 (1H, bm), 12,3 (1H, bs).

Príklad 181

N-[6-(4-Fluórfenyl)hexyl]-[-4-(4-(karboxymetyl)-benzyl)sulfinyl-2-oxo-azetidin-1-yl] acetamid (diastereoizomér 2)

Odparením filtrátu z hore uvedenej kryštalizácie sa získal diastereoizomér 2, znečistený diastereoizomérom 1 (v pomere 65:35) (0,31 g, 20 % teoretického výťažku). Teplota topenia produktu bola 125 až 129 °C

^1H NMR δ (DMSO- d_6): 1,26 (4H, m), 1,37 (2H, m), 1,51 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,91 (1H, dd, $J = 2,4, 15,2$ Hz), 3,06 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,57 (2H, s), 3,99 až 4,21 (4H, m), 4,82 (1H, m), 7,05 až 7,29 (8H, m), 8,13 (1H, bm), 12,32 (1H, bs).

Príklad 182

N-2,4-Dichlórbenzyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid

Reakciou kyseliny (4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl) octovej s 2,4-dichlórbenzylamínom v podmienkach, aké sa uvádzajú v príklade 86 sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia 132 až 133 °C. Výťažok produktu bol 72 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,93, 2,97 (1H, dd, $J = 2,4, 15,4$ Hz, H_3), 3,36, 3,39 (1H, dd, $J = 5,2, 15,4$ Hz, H_3), 3,56, 3,70 (každý 1H, d, $J = 16,9$ Hz, NCH_2), 3,76 (2H, s, SCH_2), 4,47 (2H, m, NHCH_2), 4,80 (1H, m, H_4), 6,5 (1H, m, NH), 7,20 až 7,34 (7H, m, Ph-H , 2,4-diClPh-H), 7,38 (1H, d, $J = 2$ Hz, 2,4-diClPh-H); $\tau_{\text{C=O}}$ 1 776 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 55,8 % C, 4,5 % H, 6,9 % N,

$C_{19}H_{18}Cl_2N_2O_2S$ vyžaduje: 55,8 % C, 4,4 % H, 6,8 % N.

Reakciou N-2,4-dichlórbenzyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu s mCPBA a následnou rekryštalizáciou spôsobom, opísaným v príkladoch 2 a 3 sa získali zlúčeniny opísované v príkladoch 183 a 184. Reakcia N-2,4-dichlórbenzyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamidu s mCPBA platí pre príklad 185.

Príklad 183

N-2,4-Dichlórbenzyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 1)

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu bola 224 až 226 °C, výťažok produktu bol 16 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (DMSO): 3,03, 3,07 (1H, dd, $J = 4,8, 14,8$ Hz, H_3), 3,15, 3,18 (1H, dd, $J = 1,6, 14,8$ Hz, H_3), 3,78, 4,16 (každý 1H, d, $J = 16,8$ Hz, NCH_2), 3,85, 4,14 (každý 1H, d, $J = 12,8$ Hz, $SOCH_2$), 4,33 (2H, d, $J = 5,6, 20$ Hz, $NHCH_2$), 4,93 (1H, m, H_4), 7,32 až 7,42 (7H, m, Ph-H, 2,4-diClPh-H), 7,61 (1H, d, $J = 2$ Hz, 2,4-diClPh-H), 8,62 (1H, m, NH).

Stanovené zloženie: 51,7 % C, 4,2 % H, 6,4 % N,

$C_{19}H_{18}Cl_2N_2O_3S$ vyžaduje: 53,7 % C, 4,3 % H, 6,6 % N.

Príklad 184

N-2,4-Dichlórbenzyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamide (diastereoizomér 2)

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu bola 162 až 163 °C, výťažok produktu bol 45 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (DMSO): 2,91, 2,95 (1H, dd, $J = 2,2, 15,4$ Hz, H_3), 3,30 (1H, m, H_3), 3,97, 4,21 (každý 1H, d, $J = 17,2$ Hz, NCH_2), 4,05, 4,20 (každý 1H, d, $J = 12,8$ Hz, $SOCH_2$), 4,34 (2H, d, $J = 5,8$ Hz, $NHCH_2$), 4,83 (1H, m, H_4), 7,32 až 7,42 (7H, m, Ph-H, 2,4-diClPh-H), 7,60 (1H, d, $J = 2$ Hz, 2,4-diClPh-H), 8,72 (1H, m, NH), $\tau_{C=O}$ 1 793 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 53,5 % C, 4,4 % H, 6,6 % N,
 $C_{19}H_{18}Cl_2N_2O_3S$ vyžaduje: 53,7 % C, 4,3 % H, 6,6 % N.

Príklad 185

N-2,4-Dichlórbenzyl-(4-benzylsulphonyl-2-oxoazetidin-1-yl)
acetamid

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu bola
163 až 164 °C, výťažok produktu bol 77 % teoretického výťaž-
ku.

^1H NMR δ (DMSO): 3,08 (1H, m, H_3), 3,30 (1H, m, H_3), 3,77,
4,19 (každý 1H, d, $J = 17,2$ Hz, NCH_2), 4,34 (2H, m,
 $NHCH_2$), 4,66, 4,77 (každý 1H, d, $J = 13,4$ Hz, SO_2H_2), 5,09
(1H, m, H_4), 7,38 (7H, m, Ph-H, 2,4-diClPh-H), 7,62 (1H, m,
2,4-diClPh-H), 8,67 (1H, m, NH); $\tau_{C=O}$ 1 796 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 51,5 % C, 4,1 % H, 6,3 % N,
 $C_{19}H_{18}Cl_2N_2O_4S$ vyžaduje: 51,7 % C, 4,1 % H, 6,4 % N.

Príklad 186

N-3,4-Dichlórbenzyl-(4-benzylthio-2-oxoazetidin-1-yl)-acet-
amid.

Reakciou kyseliny (4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)octo-
vej s 3,4-dichlórbenzylamínom v podmienkách, uvedených
v príklade 86 sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo for-
me bezfarebnej tuhej látky, teplota topenia produktu bola
90 až 91 °C, výťažok produktu bol 68 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 2,94, 2,98 (1H, dd, $J = 2,4, 15,6$ Hz,
 H_3), 3,36, 3,39 (1H, dd, $J = 5,2, 15,6$ Hz, H_3), 3,62, 3,70
(každý 1H, d, $J = 16,8$ Hz, NH_2), 3,79 (2H, s, SCH_2), 4,38
(2H, m, $NHCH_2$), 4,80 (1H, m, H_4), 6,5 (1H, m, NH), 7,12
(1H, m, 3,4-diClPh-H), 7,26 až 7,40 (7H, m, Ph-H,
3,4-diClPh-H), $\tau_{C=O}$ 1 778 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 55,8 % C, 4,5 % H, 6,9 % N,
 $C_{19}H_{18}Cl_2N_2O_2S$ vyžaduje: 55,8 % C, 4,4 % H, 6,8 % N.

Reakciou N-3,4-dichlórbenzyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-
1-yl)acetamidu s mCPBA a následnou rekryštalizáciou spôso-
bom, opísaným v Príkladoch 2 a 3 sa získali zlúčeniny opísan-

né v príkladoch 187 a 188. Reakcia N-3,4-dichlórbenzyl(4-benzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamidu s mCPBA poskytla zlúčeninu, uvedenú v príklade 189.

Príklad 187

N-3,4-Dichlórbenzyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 1)

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu bola 213 až 214 °C, výťažok produktu bol 14 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (DMSO): 3,03, 3,06 (1H, dd, $J = 4,4, 14,8$ Hz, $\underline{\text{H}}_3$), 3,15, 3,18 (1H, dd, $J = 2, 14,8$ Hz, $\underline{\text{H}}_3$), 3,78, 4,14 (každý 1H, d, $J = 17,2$ Hz, NCH_2), 3,85, 4,14 (každý 1H, d, $J = 12,8$ Hz, SOCH_2), 4,29 (2H, d, $J = 6$ Hz, NHCH_2), 4,93 (1H, m, $\underline{\text{H}}_4$); 7,25 (1H, m, 3,4-diClPh- $\underline{\text{H}}$), 7,31 až 7,40 (5H, m, Ph- $\underline{\text{H}}$), 7,52 až 7,56 (2H, m, 3,4-diClPh- $\underline{\text{H}}$), 8,62 (1H, m, NH).

Stanovené zloženie: 53,0 % C, 4,3 % H, 6,5 % N,
 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje: 53,7 % C, 4,3 % H, 6,6 % N.

Príklad 188

N-3,4-Dichlórbenzyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2)

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu bola 155 až 156 °C, výťažok produktu bol 33 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (DMSO): 2,91, 2,95 (1H, dd, $J = 2,2, 15,3$ Hz, $\underline{\text{H}}_3$), 3,30 (1H, m, $\underline{\text{H}}_3$), 3,96, 4,18 (každý 1H, d, $J = 17,2$ Hz, NHCH_2), 4,05, 4,20 (každý 1H, d, $J = 12,8$ Hz, SOCH_2), 4,31 (2H, d, $J = 5,9$ Hz, NHCH_2), 4,83 (1H, m, $\underline{\text{H}}_4$), 7,27 (1H, m, 3,4-diClPh- $\underline{\text{H}}$), 7,31 až 7,37 (5H, m, Ph- $\underline{\text{H}}$), 7,54 až 7,57 (2H, m, 3,4-diClPh- $\underline{\text{H}}$), 8,72 (1H, m, NH), $\tau_{\text{C=O}} 1795\text{ cm}^{-1}$.

Stanovené zloženie: 53,7 % C, 4,3 % H, 6,5 % N,
 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje: 53,7 % C, 4,3 % H, 6,6 % N.

Príklad 189

N-3,4-Dichlórbenzyl-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu bola 173 až 174 °C, výťažok produktu bol 86 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (DMSO): 3,08 (1H, m, H_3), 3,30 (1H, m, H_3), 3,76, 4,18 každý 1H, d, $J = 17,2$ Hz, NCH_2), 4,31 (2H, d, $J = 5,9$ Hz, NHCH_2), 4,66, 4,77 (každý 1H, d, $J = 13,4$ Hz, SO_2CH_2), 5,09 (1H, m, H_4), 7,27 (1H, m, 3,4-diClPh-H), 7,38 (5H, s, Ph-H), 7,53 až 7,59 (2H, m, 3,4-diClPh-H), 8,66 (1H, m, NH).

Stanovené zloženie: 51,6 % C, 4,2 % H, 6,4 % N,
 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ vyžaduje: 51,7 % C, 4,1 % H, 6,4 % N.

Príklad 190

(3S,4R)-N-(6-{4-Fluórfenyl}hexyl)-(3-chlór-4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

a) kyselina (3S,4R)-(4-benzyltio-3-chlór-2-oxoazetidin-1-yl)-octová

Suspenzia metyl[(3S,4R)-4-benzyltio-3-chlór-2-oxoazetidin-1-yl)acetátu (2,87 g, 0,00957 molu) (príklad 305) v metanole (50 ml) sa ochladila na 10 °C a v priebehu 40 minút sa pridával vodný 1 M roztok hydroxidu sodného (9,6 ml). Chladiaci kúpeľ sa odložil a reakčná zmes sa ešte miešala po dobu 30 minút, odparila sa, aby sa odstránil metanol, zriedila vodou a premyla octanom etylnatým. Vodná vrstva sa okyslila zriedenou kyselinou chlorovodíkovou a extrahovala sa (2x) octanom etylnatým. Spojené organické extrakty sa premyli roztokom soli, sušili (MgSO_4) a odparili do olejovitej konzistencie. Vyzrážaním z éteru-petroléteru sa získal produkt vo forme bezfarebnej tuhej látky (1,15 g, 42 % teoretického výťažku) s teplotou topenia 132 až 134 °C.

b) (3S,4R)-N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-(3-chlór-4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Reakciou kyseliny (3S,4R)-(4-benzyltio-3-chlór-2-oxoazetidin-1-yl)octovej s 6-(4-fluórfenyl)hexylamínom v podmienkach, opísaných v príklade 86 sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebnej olejovitej látky. Výťažok

produktu bol 85 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3 až 1,6 (8H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 2,56 (2H, t, $J = 7,6\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3,22 (2H, m, NHCH_2), 3,51, 3,81 (každý 1H, d, $J = 16,5\text{ Hz}$, NCH_2), 3,83 (2H, s, SCH_2), 4,58 (1H, d, $J = 1,7\text{ Hz}$, H_4), 4,79 (1H, d, $J = 1,7\text{ Hz}$, H_3), 5,80 (1H, m, NH), 6,95 (2H, m, 4-FPh-H), (2H, m, 4-FPh-H), 7,30 (5H, m, Ph-H).

Reakciou (3S,4R)-N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-(3-chlór-4-benzyl-tio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu s mCPBA v podmienkach, opísaných v príkladoch 2 a 3 sa získali zlúčeniny, opísané v príkladoch 191 a 192.

Príklad 191

(SR,3S,4R)-N-(6-{4-Fluórfenyl}hexyl)-(3-chlór-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu bola 135 až 136 °C, výťažok produktu bol 18 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3-1,6 (8H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 2,56 (2H, t, $J = 7,8\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3,22 (2H, m, NHCH_2), 3,80, 4,13 (každý 1H, d, $J = 17,2\text{ Hz}$, NCH_2), 4,08, 4,23 (každý 1H, d, $J = 13,2\text{ Hz}$, SOCH_2), 4,67 (1H, d, $J = 1,6\text{ Hz}$, H_4), 5,38 (1H, d, $J = 1,6\text{ Hz}$, H_3), 6,47 (1H, m, NH), 6,95 (2H, m, 4-FPh-H), 7,10 (2H, m, 4-FPh-H), 7,39 (5H, m, Ph-H) $\tau_{\text{C=O}} 1\,808\text{ cm}^{-1}$. $[\alpha]_{\text{D}}$ pri 25 °C = - 117,4° (0,973 % hmotnosť/objem CHCl_3).

Stanovené zloženie: 60,1 % C, 5,8 % H, 5,9 % N, $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClFN}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje: 60,2 % C, 5,9 % H, 5,9 % N.

Príklad 192

(SS,3S,4R)-N-(6-{4-Fluórfenyl}hexyl)-(3-chlór-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu bola 88 až 89 °C, výťažok produktu bol 52 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3 až 1,6 (8H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2,56 (2H, t, $J = 7,6\text{ Hz}$, CH_2Ph), 3,26 (2H, m, NHCH_2), 3,92, 4,28 (každý 1H, d, $J = 17,2\text{ Hz}$, NCH_2), 4,10, 4,18 (každý 1H, d, $J =$

13,2 Hz, SOCH_2), 4,65 (1H, d, $J = 2$ Hz, $\underline{\text{H}}_3$), 4,72 (1H, d, $J = 2$ Hz, $\underline{\text{H}}_3$), 6,95 (2H, m, 4-FPh- $\underline{\text{H}}$), 7,09 (1H, m, $\underline{\text{NH}}$), 7,10 (2H, m, 4-FPh- $\underline{\text{H}}$), 7,39 (5H, m, Ph- $\underline{\text{H}}$), $\tau_{\text{C=O}}$ 1 809 cm^{-1} . $[\alpha]_{\text{D}}$ pri 25 °C = + 75,3° (0,908 % hmotnosť/objem CHCl_3).

Stanovené zloženie: 60,2 % C, 5,9 % H, 5,9 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClFN}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje: 60,2 % C, 5,9 % H, 5,9 % N.

Príklad 193

N-(6-(4-Fluórfenyl)hexyl)-(3S,4R)-4-benzyltio-3-((R)hydroxyetyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

a) (3S,4R)-4-Benzyltio-3-((R)-(t-butyldimetylsilyl-oxyetyl)-2-azetidinón

Reakciou (3R,4R)-4-acetoxy-3-((R)-(t-butyl-dimetylsilyl-oxy)etyl)-2-azetidinónu s benzyltiolátom sodným spôsobom, ktorý sa opisuje v príklade 1a sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme voskovitej tuhej látky. Teplota topenia produktu bola 69 až 70 °C. Výťažok produktu 95 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 0,01 (6H, 2 x s, SiCH_3), 0,83 (9H, s, tBu- $\underline{\text{H}}$), 1,13 (3H, d, $J = 6$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3$), 3,14 (1H, m, $\underline{\text{H}}_3$), 3,82 (2H, s, SCH_2), 4,15 (1H, m, CH_3CH), 4,75 (1H, d, $J = 2$ Hz, $\underline{\text{H}}_4$), 5,36 (1H, široký s, $\underline{\text{NH}}$), 7,28 (5H, m, Ph- $\underline{\text{H}}$).

b) N-(6-(4-Fluórfenyl)hexyl),(3S,4R)-4-benzyltio-3-((R)-(t-butyldimetylsilyloxy)etyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Reakciou (3S,4R)-4-benzyltio-3-((R)-(t-butyldimetylsilyloxy)etyl)-2-azetidinónu s N-(6-(4-fluórfenyl)hexyl)-1-bróm-acetamidom spôsobom, aký sa opisuje v príklade 85 sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebnej olejovitej látky s výťažkom 54 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 0,01 (6H, 2xs, SiCH_3), 0,82 (9H, s, tBu- $\underline{\text{H}}$), 1,07 (3H, d, $J = 6$ Hz, $\underline{\text{CH}}$), 1,3 až 1,6 (8H, m, 4 x $\underline{\text{CH}}_2$), 2,56 (2H, t, $J = 2$ Hz, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ar}$), 3,14 (1H, m, $\underline{\text{H}}_3$), 3,25 (2H, m, NHCH_2), 3,54, 3,81 (2H, 2xd, $J = 17\text{Hz}$, NCH_2), 3,82 (2H, s, SCH_2), 4,20 (1H, m, CH_3CH), 4,75 (1H, d, $J = 2$ Hz; $\underline{\text{H}}_4$), 6,40 (1H, široký t, $\underline{\text{NH}}$), 6,95, 7,10 (4H, 2x m, FPh- $\underline{\text{H}}$), 7,30 (5H, m, Ph- $\underline{\text{H}}$).

c) N-(6-(4-Fluórfenyl)hexyl)-(3S,4R)-4-benzyltio-3-((R)-hydroxyetyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

V suchom THF (50 ml) sa rozpustili N-(6-(4-fluórfenyl)-hexyl)-(3S,4R)-4-benzyltio-3-((R)-(t-butyldimetylsilyloxy)-etyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (2,68 g, 4,57 mmolov) a ľadová kyselina octová (0,4 ml). Pridal sa roztok fluoridu tetrabutylamónia v THF (6,9 ml, 6,9 mmolov). Roztok sa zahrieval pri teplote refluxu, pridal sa ďalší TBAF (2 ml, 2 mmoly) a v refluxovaní sa pokračovalo ďalších 24 hodín. Roztok sa nalial do vody (50 m) a octanu etylnatého (50 ml), organická vrstva sa oddelila a premyla vodou, potom roztokom soli, sušila na síranom horečnatým a odparila do hnedého tuhého odparku, ktorý sa rekryštalizoval z prostredia octanu etylnatého/éteru, čím sa získala tuhá látka krémovej farby (1,69 g), s teplotou topenia 102 až 104 °C. Výťažok produktu 78 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,2-1,7 (11, m, 4 x CH_2 + CH_3), 2,34 (1H, široký s, OH), 2,56 (2H, t, J = 8 Hz, CH_2Ar), 3,20 (3H, m, NHCH_2 + H_3), 3,31, 3,92 (2H, 2xd, J = 17Hz, NCH_2), 3,79 (2H, s, SCH_2), 4,34 (1H, m, CH_3CH), 4,76 (1H, m, H_4), 6,64 (1H, široký t, NH), 6,95, 7,09 (4H, 2 x m, FPh-H), 7,25 (5H, m, Ph-H).

Príklad 194

N-(6-(4-Fluórfenyl)hexyl)-(3S,4R)-4-benzylsulfinyl-3-((R)-hydroxyetyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 2)

Reakciou N-(6-(4-fluórfenyl)hexyl)-(3S,4R)-4-benzyltio-3-((R)-hydroxyetyl)-2-oxoazetidin-1-yl acetamidu s mCPBA spôsobom, aký sa opisuje v Príklade 2 sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia 164 až 170 °C s výťažkom 17 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3 až 1,7 (11H, m, 4 x CH_2 + CH_3), 2,45 (1H, m, OH) 2,56 (2H, t, J = 8 Hz, CH_2Ar), 3,25 (2H, m, NHCH_2), 3,40 (1H, m, H_3), 3,8 až 4,25 (4H, m, NCH_2 + SOCH_2), 4,33 (1H, m, CH_3CH), 4,69 (1H, m, H_4), 6,95, 7,09 (4H, 2 x m, FfPh-H), 7,2 až 7,5 (6H, m, Ph-H + NH), $\tau_{\text{C=O}}$

1782 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 63,6 % C, 6,7 % H, 5,8 % N,
 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ vyžaduje: 63,9 % C, 6,8 % H, 5,7 % N.

Príklad 201

N-(6-Fenylhexyl)-(4-(4-metoxyfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl)
acetamid

a) Metyl-(4-metoxyfenyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetát

K roztoku 4-(4-metoxyfenyltio)azetidin-2-ónu (H. Gu et al., J. Org. Chem., 55, 5655 (1990)), (11,6 g, 55 mmolov), metylbrómacetátu (9,2 g, 60 mmolov) a bromidu tetrabutylamónia (1,8 g, 0,56 mmolu) v suchom THF (300 ml) sa pridala rozpráškovaný hydroxid draselný (3,4 g, 60 mmolov). Výsledná zmes sa miešala 2 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa pridala voda (100 ml). Roztok sa extrahoval octanom etylnatým (3 x 150 ml) a spojené extrakty sa sušili (MgSO_4) a odparili. Odparok sa čistil rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia octanu etylnatého/hexánu (1:1 až 2:1), čím sa získal produkt vo forme tuhej látky s teplotou topenia 103 °C a s výťažkom 58 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,80 (1H, dd, $J = 2,2, 15$ Hz, H_{3a}), 3,34 (1H, dd, $J = 5,15$ Hz, H_{3b}), 3,72 (3H, s, OCH_3), 3,77, 4,29 (každý 1H, d, $J = 18,00$ Hz, NCH_2), 3,80 (3H, s, SCH_3), 5,07 (1H, m, H_4), 6,87 (2H, d, $J = 10$ Hz, 1,4Ph-H), 7,35 (2H, d, $J = 10$ Hz, 3,5Ph-H).

b) Kyselina (4-(4metoxyfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl)-octová

K roztoku metyl-(4-metoxyfenyltio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetátu (5,2 g, 18 mmolov) v metanole (80 ml) sa pri 0 °C po kvapkách pridával 1 M roztok hydroxidu sodného (20 ml, 20 mmolov). Reakčná zmes sa potom miešala 1 hodinu a odparila do sucha. Pridala sa voda (50 ml) a roztok sa okyslil na pH 3 zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, extrahoval octanom etylnatým (3x100 ml) a spojené extrakty sa sušili (MgSO_4), odparili a odparok sa čistil rekryštalizáciou (hexán/éter), čím sa získal produkt vo forme bielej tuhej látky s teplotou topenia 78 až 79 °C s výťažkom 79 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,80 (1H, dd, $J = 1,9, 15$ Hz, H_{3a}), 3,34 (1H, dd, $J = 5,15$ Hz, H_{3b}), 3,80 (3H, s, OCH_3), 3,82, 4,30 (každý 1H, d, $J = 18,00$ Hz, NCH_2), 5,06 (1H, m, H_4), 6,40 (1H, široký s, NH), 6,87 (2H, d, $J = 6,8$ Hz, 2,6-Ph-H), 7,35 (2H, d, $J = 6,8$ Hz, 3,5-Ph-H).

c) N-(6-fenylhexyl)-(4-(4-metoxyfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

K DCC (1,6 g, 8 mmolov), hydroxybenzťiazolu (1,0 g, 8 mmolov) a (4-(4-metoxyfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl)octovej kyseline (2,1 g, 8 mmolov) sa pridal roztok 6-fenylhexylamínu (Morse M. A. et al, Cancer Research, 1846 (1991)) (1,4 g, 8 mmolov) v DMF (50 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti po dobu 2 hodín. Potom sa pridal octan etylnatý (250 ml), zrazenina sa odfiltrovala, filtrát sa premyl zriedeným roztokom NaHCO_3 , vodou (2x), sušil (MgSO_4) a odparil do olejovitého zvyšku, ktorý sa čistil rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia hexánu/octanu etylnatého (1:3). Odparením príslušných podielov sa získal produkt vo forme bezfarebnej olejovitej látky s výťažkom 77 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,34 až 1,37 (10H, m, $(\text{CH}_2)_5$), 2,59 (2H, t, $H = 7,7$ Hz, CH_2), 2,83 (1H, dd, $J = 2,2, 15$ Hz, H_{3a}), 3,18 až 3,36 (3H, m, CH_2 , H_{3b}), 3,78 (3H, s, OCH_3), 3,80, 3,99 (každý 1H, d, $J = 15$ Hz, NCH_2), 4,95 (1H, m, H_4), 6,23 (1H, široký t, NH), 6,87 (2H, d, $J = 6,8$ Hz, 2,6-Ph-H), 7,14 až 7,39 (7H, m, 3,5-Ph-H).

Príklad 202

(4R,SR/4S,SS) N-(6-Fenylhexyl)-(4-(4-metoxyfenyl)-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Roztok N-(6-fenylhexyl)-(4-(4-metoxyfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl) acetamidu (2,5 g, 5,8 mmolu) v dichlórmetáne (100 ml) sa ochladil na -70°C a v priebehu 60 minút po kvapkách a za miešania sa pridával roztok kyseliny m-chlórperoxybenzoovej (1,0 g, 6,4 mmolu) v dichlórmetáne (100 ml). Po ďalších 3 hodinách pri -60°C sa reakčná zmes

pretrepávala s nasýteným vodným roztokom siričitanu sodného a nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva sa oddelila, premyla roztokom soli, sušila (MgSO_4) a odparila do sucha. Odparok sa rozotieral v éteri a odfiltraval. Dvojnásobná rekryštalizácia z prostredia octanu etylnatého poskytla ($\text{R}^{\text{C}}\text{R}^{\text{S}}/\text{S}^{\text{C}}\text{S}^{\text{S}}$)-N-(6-fenylhexyl)-(4-(4-met - oxyfenyl)-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (0,4 g, 14 % teoretického výťažku) s teplotou topenia 123 až 124 °C.

Stanovené zloženie: 64,9 % C, 6,6 % H, 6,3 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ vyžaduje: 65,1 % C, 6,8 % H, 6,3 % N.

Príklad 203

(4R,SR/4S,SR) N-(6-Fenylhexyl)-(4-(4-metoxifyenyl)-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Odparením filtrátov z predchádzajúceho príkladu sa získala voskovitá tuhá látka, ktorá sa ďalej chromatograficky čistila, čím sa získala gumovitá látka ako zmes 9:1 diastereoizomérov s prevahou zlúčeniny, uvedenej v nadpise.

Stanovené zloženie: 64,0 % C, 6,8 % H, 6,1 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0,4\text{EtOAc}$ vyžaduje: 64,3 % C, 7,0 % H, 5,9 % N.

Príklad 204

N-(6-Fenylhexyl)-(4-(4-metoxifyenyl)-sulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Roztok N-(6-fenylhexyl)-(4-(4-metoxifyenyltio))-2-oxoazetidin-1-yl)acetamidu (2,1 g, 5 mmolov) v dichlórmetáne (100 ml) sa ochladil na - 70 °C a v priebehu 60 minút po kvapkách a za miešania sa pridával roztok kyseliny m-chlórperoxybenzoovej (2,0 g, 11 mmolov) v dichlórmetáne (100 ml). Po ďalších 2 hodinách pri 20 °C sa reakčná zmes pretrepávala s nasýteným vodným roztokom siričitanu sodného a nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva sa oddelila, premyla roztokom soli, sušila (MgSO_4) a odparila do sucha. Odparok sa rekryštalizoval z prostredia octanu etylnatého, čím sa získala biela tuhá látka (1,2 g, 53 % teoretického výťažku) s teplotou topenia 93 až 95 °C.

Stanovené zloženie: 62,7 % C, 6,6 % H, 6,2 % N,

$C_{24}H_{30}N_2O_5S$ vyžaduje: 62,9 % C, 6,6 % H, 6,1 % N.

Príklad 205

N-(6-Fenylhexyl)-(4-(3,4-dimetoxyfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

a) 4-(3,4-Dimetoxyfenyltio)-azetidin-2-ón

V etanole (150 ml) sa rozpustil sodík (0,9 g, 39 mmolov) a v priebehu 20 minút sa k roztoku po kvapkách pridával 3,4-dimetoxytiofenol (5,9 g, 35 mmolov). Teplota sa udržiavala medzi 20 až 25 °C a reakčnou zmesou sa prebublával dusík. Po 15 minútach sa reakčná zmes ochladila na 5 °C a po kvapkách v priebehu 15 minút sa pridal roztok 4-acetoxyazetidin-2-ónu (4,3 g, 33 mmolov) v etanole (50 ml). Pri pridávaní sa teplota udržiavala na 5 °C. Potom sa zmes miešala pri teplote miestnosti po dobu 60 minút. Následne sa za zníženého tlaku odparila k suchu. K odpariu sa pridala voda (400 ml), zmes sa extrahovala dichlórmetánom (2x300 ml), extrakty sa sušili ($MgSO_4$) a odparila sa za zníženého tlaku do olejovitého zvyšku. Zvyšok sa ochladil na - 20 °C a rozotieral sa s éterom (400 ml). Filtráciou sa potom získala biela tuhá látka (4,1 g, 52 % teoretického výťažku) s teplotou topenia 145 až 146 °C.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 2,85 (1H, m, H_{3a}), 3,31 (1H, m, H_{3b}), 3,88 (3H, s, O- CH_3), 3,89 (3H, s, O- CH_3), 4,92 (1H, dd, J = 4,9, 2,30 Hz, H_4), 6,30 (1H, široký singlet, N-H), 6,85 (1H, d, J = 8,30 Hz, Ph-H), 7,00 (1H, d, J = 2,04 Hz, Ph-H), 7,09 (1H, dd, J = 8,25, 2,06 Hz, Ph-H).

b) Metyl-(4-(3,4-dimetoxyfenyl)tio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetát

Hydrid sodný (0,5 g, 12 mmolov) v suchom DMF (10 ml) sa ochladil na - 5 °C a v ochrannnej atmosfére dusíka sa po kvapkách v priebehu 15 minút k nemu pridával roztok 4-(3,4-dimetoxyfenyltio)-azetidin-2-ónu (3 g, 12 mmolov) v suchom DMF (20 ml). Teplota sa udržiavala na - 5 °C. Po 15 minútach sa v jednej dávke pridal metylbromacetát (2 g, 12 mmolov) a zmes sa potom miešala 30 minút pri teplote

miestnosti. Reakčná zmes sa potom starostlivo naliala do zmesi ľadovej vody a soli a pridal sa octan etylnatý (100 ml). Organická vrstva sa premyla roztokom soli (2x), sušila (MgSO_4) a odparila. Odparok mal žltý olejovitý vzhľad. Čistil sa rýchlou stĺpcovou chromatografiou s použitím petroléteru/octanu etylnatého, čím sa získal produkt vo forme žltého oleja (0,96 g, 25 % teoretického výťažku.)

c) Kyselina 4-(3,4-dimetoxyfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl)octová

Zlúčenina sa pripravila podľa všeobecného spôsobu prípravy, uvedeného v Príklade 201b. Produkt sa získal vo forme žltého oleja.

d) N-(6-Fenylhexyl)-(4-(3,4-dimetoxyfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Zlúčenina sa pripravila podľa všeobecného postupu prípravy, uvedeného v Príklade 201c. Produkt sa získal vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,3 až 1,7 (8H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 2,59 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, CH_2Ph), 2,89 (1H, dd, $J = 2$ Hz, H_3), 3,23 (2H, m, NHCH_2), 3,37 (1H, dd, $J = 5, 15$ Hz, H_3), 3,73, 3,96 (každý 1H, $J = 17$ Hz, NCH_2), 3,87 (6H, s, OCH_3), 4,99 (1H, m, H_4), 6,16 (1H, široký s, NH), 6,8 až 7,3 (8H, m, $\text{Ph-H} + (\text{CHH}_3\text{O})_2\text{Ph-H}$).

Príklad 206

(4R,5S/4S,5R)-N-(6-Fenylhexyl)-(4-(3,4-dimetoxyfenyl-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid

Zlúčenina sa pripravila podľa všeobecného postupu prípravy, uvedeného v Príkladoch 202 a 203. Získala sa vo forme žltej gumovitej látky s 33 %-ným výťažkom.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,35 až 1,62 (8H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,58 (2H, t, $J = 7,0$ Hz, CH_2Ph), 3,15 až 3,45 (4H, m, H_{3a} , H_{3b} , NH-CH_2), 3,43, 3,82 (2H, dd, $J = 17,0, 17,0$ Hz, N-CH_2), 3,90 až 3,92 (2H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 4,67 (1H, m, H_4), 6,75 s, NH), 6,96 až 7,29 (8H, m, Ar-H , SO-Ph-(OMe)_2).

Príklad 207

(4*R*,*S**R*/*S**S*,*S**S*) N-(6-Fenylhexyl)-(4-(3,4-dimetoxyfenyl-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl) acetamid

Zlúčenina sa pripravila podľa všeobecného postupu prípravy, uvedeného v príkladoch 202 a 203. Získala so vo forme bielej tuhej látky s teplotou topenia 126 až 128 °C. Výťažok produktu bol 26 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,35 až 1,59 (8H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,59 (2H, t, $J = 7,0$ Hz, CH_2Ph), 2,78 (1H, dd, $J = 15,0, 5,0$ Hz, H_{3b}), 3,28 (2H, m, NH-CH_2), 3,47 (1H, dd, $J = 15,0, 2,0$ Hz, H_{3a}), 3,87, 4,20 (2H, dd, $J = 17,0, 17,0$ Hz, N-CH_2), 3,93 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 4,51 (1H, m, H_4), 6,73 (1H, s, NH), 6,98 až 7,28 (8H, m, Ar-H , SO-Ph-(OMe)_2).

Príklad 208

N-(6-Fenylhexyl)-(4-(4-chlórfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl) acetamid

Zlúčenina sa pripravila z 4-(4-chlórfenyl)azetidin-2-ónu (H.Gu et al., J. Org. chem., 55, 5655 (1990)) spôsobom, ktorý sa všeobecne uvádza v príklade 201. Zlúčenina sa pripravila vo forme bielej tuhej látky s teplotou topenia 52 až 54 °C s výťažkom 80 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,33 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$), 1,48 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PhCl}$), 1,63 (2H, m, NCH_2CH_2), 2,60 (2H, t, $J = 7,4$ Hz, CH_2PhCl), 2,88 (1H, dd, $J = 2,3, 15,3$ Hz, H_{3a}), 3,21 (2H, m, NHCH_2), 3,43 (1H, dd, $J = 5,0, 15,3$ Hz, H_{3b}), 3,73, 4,00 (každý 1H, d, $J = 16,6$ Hz, NCH_2), 5,12 (1H, dd, $J = 2,3, 5,0$ Hz, H_4), 7,15 až 7,39 ($\text{Ph-H} + \text{ClPh-H}$).

Príklad 209

4-(Fenyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón

K chladenému roztoku (vodný kúpeľ so studenou vodou) 4-fenylazetidin-2-ónu (Iwata-Reuyl et al., J. Nat. Prod. 56(8), 1373 (1993)) (1,9 g, 11 mmolov), bromidu tetra-n-butylamónia (0,4 g, 1,1 mmolu) a 1-bróm-4-fenylbutan-2-ónu (Tetrahedron, 26, 5611 (1970)) (2,7 g, 11,8 mmolov) v suchom tetrahydrofuráne (75 ml) sa pridal čerstvo rozotretý hydro-

xid draselný (1,8 g, 31 mmolov). Zmes sa intenzívne miešala po dobu 2 hodín pri teplote okolia. Potom sa pridala voda, produkt sa extrahoval do octanu etylnatého, sušil (MgSO_4) a odparil do olejovitého zvyšku. Spracovaním s éterom/petroléterol (teplota varu 40 až 60 °C) sa získal produkt vo forme bielej kryštalickej látky (1,8 g, 51 % teoretického výťažku) s teplotou topenia 62 až 64 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,63 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CO} + \text{CH}_2\text{Ph}$), 2,85 (3H, m, $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{H}_{3a}$), 3,44 (1H, dd, $J = 5,0, 15,1$ Hz, H_{3b}), 3,73, 4,27 (každý 1H, d, $J = 18,5$ Hz, NCH_2), 5,21 (1H, dd, $J = 2,3, 4,9$ Hz, H_4), 6,97 až 7,40 (10H, m, Ph-H).

Stanovené zloženie: 70,0 % C, 5,9 % H, 4,4 % N,
 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ vyžaduje: 70,1 % C, 5,9 % H, 4,3 % N.

Nasledujúce zlúčeniny (príklady 210 až 215 sa pripravili podľa všeobecného spôsobu prípravy, uvedeného v príklade 209. Uvedené (R)- a (S)- 4-fenyltioazetidínóny v príkladoch 210 a 211 sa pripravili spôsobom opísaným v Basak A., Synth. Commun. 23, 1985 (1993).

Príklad 210

(S)-4-(Fenyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidín-2-ón

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 54 %.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,63 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CO} + \text{CH}_2\text{Ph}$), 2,85 (3H, m, $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{H}_{3a}$), 3,44 (1H, dd, $J = 5,0, 15,1$ Hz, H_{3b}), 3,73, 4,27 (každý 1H, d, $J = 18,5$ Hz, NCH_2), 5,21

(1H, dd, $J = 2,3, 4,9$ Hz, H_4), 6,97 až 7,40 (10H, m, Ph-H).

Stanovené zloženie: 69,9 % C, 6,0 % H, 4,4 % N,
 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ vyžaduje: 70,1 % C, 5,9 % H, 4,3 % N.
 $[\alpha]_D = + 92,7^\circ$ (c 0,49, chloroform, 25 °C).

Príklad 211

(R)-4-(Fenyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidín-2-ón

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 63 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,63 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CO} + \text{CH}_2\text{Ph}$), 2,85 (3H, m, $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{H}_{3a}$), 3,44 (1H, dd, $J = 5,0, 15,1$ Hz, H_{3b}), 3,73,

4,27 (každý 1H, d, J = 18,5 Hz, NCH₂), 5,21 (1H, dd, J = 2,3, 4,9 Hz, H₄), 6,97 až 7,40 (10H, m, Ph-H).

Stanovené zloženie: 69,3 % C, 5,9 % H, 4,4 % N,
C₁₉H₁₉NO₂S.0,2H₂O vyžaduje: 69,4 % C, 5,9 % H, 4,3 % N.
[α]_D = - 88,7° (c 0,47, chloroform, 25 °C).

Príklad 212

4-(2-Metoxyfenyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

a) 4-(2-Metoxyfenyltio)azetidin-2-ón

Zlúčenina sa pripravila z 2-metoxytiofenolu spôsobom, všeobecne opísaným v príklade 205a. Produktom bola biela kryštalická látka s teplotou topenia 103 až 105 °C. Výťažok produktu bol 81 % teoretického výťažku.

¹H NMR δ (CDCl₃): 2,95 (1H, m, H_{3a}), 3,39, (1H, m, H_{3b}), 3,90 (1H, s, CH₃OPh), 4,98 (1H, dd, J = 2,4, 5,0 Hz, H₄), 6,33 (1H, s, NH), 6,96 (2H, m, 3,5-(2-CH₃OPh)-H), 7,39 (2H, m, 4,6-(2-CH₃OPh)-H).

b) 4-(2-Metoxyfenyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Bezfarebná olejovitá látka, výťažok 76 % teoretického výťažku.

¹H NMR δ (CDCl₃): 2,59 (2H, m, CH₂CO), 2,81 (2H, m, CH₂Ph), 2,93 (1H, dd, J = 1,7, 14,9 Hz, H_{3a}), 3,36 (1H, dd, J = 5,0, 15,1 Hz, H_{3b}), 3,77, 4,22 (každý 1H, d, J = 18,6 Hz, NCH₂), 3,86 (3H, s, OCH₃), 5,27 (1H, dd, J = 2,3, 4,9 Hz, H₄), 6,90 (2H, m, 3,5-(2-CH₃OPh)-H), 7,12 až 7,39 (7H, m, 4,6-(2-CH₃OPh)-H + Ph-H).

Stanovené zloženie: 67,6 % C, 6,0 % H, 3,9 % N,
C₂₀H₂₁NO₃S vyžaduje: 67,6 % C, 6,0 % H, 3,9 % N.

Príklad 213

4-(3,4-Dimetoxyfenyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Bezfarebná olejovitá látka. Výťažok 77 % teoretického výťažku.

¹H NMR δ (CDCl₃): 2,63 až 2,70 (2H, m, CH₂Ph), 2,77 až 2,90 (3H, m, COCH₂, H_{3a}), 3,38 (1 H, dd, J = 15,03, 4,96 Hz,

H_{3b}), 3,77 a 4,26 (1H každý, d, $J = 18,41$ Hz, CH_2), 3,86 a 3,87 (3H každý, s, OCH_3), 5,11 (1H, dd, $J = 4,94, 2,29$ Hz, H_4), 6,79 (1H, d, $J = 8,26$, Ph-H), 6,90 až 6,98 (2H, m, Ph-H), 7,12 až 7,32 (5H, m, Ph-H).

Príklad 214

4-(3-Metoxyfenyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

a) 4-(3-metoxyfenyltio)azetidin-2-ón

Zlúčenina sa pripravila všeobecne spôsobom, uvedeným v Príklade 205a. Získaný produkt bola biela kryštalická látka s teplotou topenia 55 až 56 °C. Výťažok produktu bol 86 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 2,90 (1H, m, H_{3a}), 3,38 (1H, m, H_{3b}), 3,80 (3H, s, OCH_3), 5,02 (1H, dd, $J = 4,94, 2,33$ Hz, H_4), 6,64 (1H, široký singlet, N-H), 6,85 až 6,90 (1H, m, Ph-H), 6,96 až 7,03 (2H, m, Ph-H), 7,23 až 7,30 (1H, m, Ph-H).

b) 4-(3-Metoxyfenyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Žltá olejovitá látka, výťažok produktu bol 86 %.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 2,50 až 2,97 (5H, m, CH_2CH_2 , H_{3a}), 3,45 (1H, dd, $J = 15,0, 4,97$ Hz, H_{3b}), 3,73, 4,27 (1H každý, d, $J = 18,55$ Hz, N- CH_2), 3,78 (3H, s, OCH_3), 5,24 (1H, dd, $J = 4,97, 2,34$ Hz, H_4), 6,84 (1H, m, Ph-H), 6,91 až 6,96 (2H, m, Ph-H), 7,12 až 7,31 (6H, m, Ph-H).

Príklad 215

4-(4-Metoxyfenyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Biela kryštalická látka, teplota topenia produktu bola 57 až 58 °C, výťažok 80 %.

Stanovené zloženie: 67,4 % C, 6,0 % H, 4,1 % N,
 $C_{20}H_{21}NO_3S$ vyžaduje: 67,8 % C, 6,0 % H, 3,9 % N.

Príklad 216

(4R,SR/4S,SS) 4-(Fenylsulfinyl)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Roztok 4-fenyltio-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ónu (2,3 g, 7 mmolov) v dichlórmétáne (80 ml) sa ochladil na

- 50 až - 60 °C a po kvapkách, v priebehu 40 minút sa za miešania pridával roztok m-chlórperoxybenzoovej kyseliny (1,5 g, 9 mmolov) v dichlórmetáne (60 ml). Po ďalších 2 hodinách sa pri teplote - 50 až - 60 °C pridal ďalší podiel kyseliny m-chlórperoxybenzoovej (61 mg, 0,35 mmolov) a v miešaní sa pokračovalo 30 minút. Reakčná zmes sa potom pretrepala so zmesou nasýteného vodného roztoku siričitanu sodného a nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organická vrstva sa oddelila, sušila (MgSO_4) a odparila. Kryštalizáciou z éteru a potom z dichlórmetánu/éteru sa získal produkt vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 125 až 126 °C. Výťažok produktu bol 27 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,78 (2H, m, CH_2CO), 2,87 (1H, dd, $J = 4,7, 15,0$ Hz, H_{3a}), 2,94 (2H, m, CHPh), 3,42 (1H, dd, $J = 2,0, 15,0$ Hz, H_{3b}), 3,85, 4,46 (každý 1H, d, $J = 18,9$ Hz, CH_2N), 4,73 (1H, dd, $J = 2,1, 4,7$ Hz, H_4), 7,17 až 7,35 (5H, m, Ph-H), 7,55 (5H, s, SOPh-H).

Stanovené zloženie: 66,7 % C, 5,7 % H, 4,2 % N,
 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ vyžaduje: 66,8 % C, 5,6 % H, 4,1 % N.

Príklad 217

(4*R*,*SS*/4*S*,*SR*)-4-(Fenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidín-2-ón

Spojené filtráty z príkladu 216 sa odparili a odparok sa čistil rýchlou chromatografiou (oxid kremičitý, octan etylnatý/petroléter). Produkt po kryštalizácii z éteru tvoril bielu kryštalickú látku s teplotou topenia 111 až 113 °C. Výťažok produktu bol 16 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,38 až 2,62 (2H, m, CH_2CO), 2,81 (2H, m, CHPh), 3,13 až 3,30 (2H, m, $\text{H}_{3a} + \text{H}_{3b}$), 3,73, 4,30 (každý 1H, d, $J = 18,8$ Hz, CH_2N), 4,80 (1H, dd, $J = 2,8, 4,8$ Hz, H_4), 7,11 až 7,33 (5H, m, Ph-H), 7,50 až 7,65 (5H, m, SOPh-H).

Stanovené zloženie: 66,4 % C, 5,6 % H, 4,3 % N,
 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ vyžaduje: 66,8 % C, 5,6 % H, 4,1 % N.

Nasledujúce zlúčeniny (príklady 218 až 226) sa pripravili spôsobom, všeobecne opísaným v Príkladoch 216 a 217.

Príklad 218

(4*R*,*SR*)-4-(Fenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidín-2-ón

Zlúčenina tvorí bielu kryštalickú látku s teplotou topenia 123 až 124 °C. Výťažok produktu bol 26 % teoretického výťažku z Príkladu 211.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,78 (2H, m, CH_2CO), 2,87 (1H, dd, $J = 4,7, 15,0$ Hz, H_{3a}), 2,94 (2H, m, CH_2Ph), 3,42 (1H, dd, $J = 2,0, 15,0$ Hz, H_{3b}), 3,85, 4,46 (každý 1H, d, $J = 18,9$ Hz, CH_2N), 4,73 (1H, dd, $J = 2,1, 4,7$ Hz, H_4), 7,17 až 7,35 (5H, m, Ph-H), 7,55 (5H, s, SOPh-H).

Stanovené zloženie: 66,3 % C, 5,6 % H, 4,4 % N,
 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S} \cdot 0,15\text{H}_2\text{O}$ vyžaduje: 66,3 % C, 5,7 % H, 4,1 % N.
 $[\alpha]_D = -309,69^\circ$ ($c = 0,42$, chloroform, pri 25°C).

Príklad 219

(4*R*,*SS*)-4-(Fenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidín-2-ón

Biela kryštalická látka, teplota topenia 49 až 51 °C, Výťažok 6 % z Príkladu 211.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,38 až 2,62 (2H, m, CH_2CO), 2,81 (2H, m, CH_2Ph), 3,13 až 3,30 (2H, m, $\text{H}_{3a} + \text{H}_{3b}$), 3,73, 4,30 (každý 1H, d, $J = 18,8$ Hz, CH_2N), 4,80 (1H, dd, $J = 2,8, 4,8$ Hz, H_4), 7,11 až 7,33 (5H, m, Ph-H), 7,50 až 7,65 (5H, m, SOPh-H).

Stanovené zloženie: 66,3 % C, 5,7 % H, 4,5 % N,
 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S} \cdot 0,15\text{CH}_3\text{CN}$ vyžaduje: 66,7 % C, 5,6 % H, 4,6 % N.
 $[\alpha]_D = +161,8^\circ$ ($c = 0,1$, chloroform, pri 25°C).

Príklad 220

(4*R*,*SR/4S*,*SS*) 4-(2-Metoxyfenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidín-2-ón

Biela kryštalická látka, teplota topenia produktu 129 až 131 °C, výťažok 12 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,79 (3H, m, H_{3a} + CH_2CO), 2,96 (2H, m, CH_2Ph), 3,35 (1H, dd, $J = 1,6, 14,9$ Hz, H_{3b}), 3,87 (3H, s, OCH_3), 3,93, 4,50 (každý 1H, d, $J = 18,9$ Hz,

NCH_2), 5,13 (1H, dd, $J = 2,1, 4,7$ Hz, H_4), 6,93 (1H, d, 3-(2- CH_3OPh)- H), 7,16 až 7,34 (6H, Ph-H + 5-(2- CH_3OPh)- H), 7,49 (1H, m, 4-(2- CH_3OPh)- H), 7,67 (1H, dd, 6-(2- CH_3OPh)- H).

Stanovené zloženie: 64,0 % C, 5,8 % H, 3,9 % N,
 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ vyžaduje: 64,0 % C, 5,8 % H, 3,7 % N.

Príklad 221

(4*R*,*SS*/4*S*,*SR*)-4-(2-Metoxyfenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón

Biela kryštalická látka, teplota topenia 85 až 87 °C, výťažok 31 % teoretického výťažku.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,20, 2,44 (2H, m, CH_2CO), 2,67 (2H, m, CH_2Ph), 3,26 až 3,45 (2H, m, H_{3a} + H_{3b}), 3,39, 4,22 (každý 1H, d, $J = 19,1$ Hz, NCH_2), 3,85 (3H, s, OCH_3), 5,36 (1H, dd, $J = 2,5, 4,9$ Hz, H_4), 6,83 (1H, d, 3-(2- CH_3OPh)- H), 7,08 až 7,32 (6H, m, 5-(2- CH_3OPh)- H + Ph-H), 7,46 (1H, m, 4-(2- CH_3OPh)- H), 7,76 (1H, dd, 6-(2- CH_3OPh)- H).

Stanovené zloženie: 64,2 % C, 5,7 % H, 3,7 % N,
 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ vyžaduje: 64,7 % C, 5,7 % H, 3,8 % N.

Príklad 222

(4*R*,*SS*/4*S*,*SR*)-4-(3,4-Dimetoxyfenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón

Biela kryštalická látka, teplota topenia produktu 110 až 112 °C, výťažok 11 %.

Stanovené zloženie: 62,6 % C, 5,8 % H, 3,7 % N,
 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$ vyžaduje: 62,8 % C, 5,8 % H, 3,5 % N.

Príklad 223

(4*R*,*SR*/4*S*,*SS*) 4-(3-Metoxyfenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón

Biela kryštalická látka, teplota topenia produktu 94 až 95 °C, výťažok 15 %.

Stanovené zloženie: 64,4 % C, 5,7 % H, 3,9 % N,
 $C_{20}H_{21}NO_4S$ vyžaduje: 64,7 % C, 5,7 % H, 3,8 % N.

Príklad 224

(4*R*,*SS*/*4S*,*SR*)-4-(3-Metoxyfenylsulfinyl)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Biela kryštalická látka, teplota topenia produktu 88 až 90 °C, výťažok 4 %.

Stanovené zloženie: 64,4 % C, 5,7 % H, 3,9 % N,
 $C_{20}H_{21}NO_4S$ vyžaduje: 64,7 % C, 5,7 % H, 3,8 % N.

Príklad 225

(4*R*,*SR*/*4S*,*SS*) 4-(4-Metoxyfenylsulfinyl)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Biela kryštalická látka, teplota topenia produktu 154 až 155 °C, výťažok 42 %.

Stanovené zloženie: 64,6 % C, 5,8 % H, 3,9 % N,
 $C_{20}H_{21}NO_4S$ vyžaduje: 64,7 % C, 5,7 % H, 3,8 % N.

Príklad 226

(4*R*,*SS*/*4S*,*SR*) 4-(4-Metoxyfenylsulfinyl)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Biela kryštalická látka, teplota topenia produktu 67 až 69 °C, výťažok 13,5 %.

Stanovené zloženie: 64,6 % C, 5,8 % H, 3,9 % N,
 $C_{20}H_{21}NO_4S$ vyžaduje: 64,7 % C, 5,7 % H, 3,8 % N.

Príklad 227

(4-Fenylsulfonyl)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

K chladenému roztoku 4-(fenyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ónu (0,5 g, 1,54 mmolov) v dichlórmetáne (20 ml) sa za miešania po kvapkách pridal roztok m-chlórperoxybenzoovej kyseliny (0,66 g, 3,84 mmolu) v dichlórmetáne (25 ml). Potom sa chladiaci kúpeľ odložil a na ukončenie reakcie sa pridal ďalší podiel kyseliny m-chlórperoxybenzoovej (0,13 g, 0,75 mmolu). Po 30 minútach sa zmes pretrepala so zmesou nasýteného vodného roztoku si-

ričitanu sodného a nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva sa oddelila, sušila (MgSO_4) a odparila za vzniku olejovitého zvyšku. Zvyšok sa kryštalizoval z prostredia petroléteru. Rekryštalizáciou z prostredia dichlórmétanu/éteru sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielej tuhej látky s výťažkom 0,45 g (82 % teoretického výťažku). Teplota topenia produktu bola 110 až 111 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,68 (2H, m, CH_2CO), 2,89 2H, t, CH_2Ph), 3,06 (1H, dd, $J = 1,9, 15,3$ Hz, H_{3a}), 3,35 (1H, dd, $J = 5,2, 15,1$ Hz, H_{3b}), 3,94, 4,41 (každý 1H, d, $J = 18,8$ Hz, CH_2N), 5,02 dd, $J = 2,2, 5,2$ Hz, H_4), 7,15 až 7,34 5H, m, Ph-H), 7,59 až 7,89 (5H, m, $\text{SO}_2\text{Ph-H}$).

Stanovené zloženie: 63,4 % C, 5,4 % H, 4,2 % N,
 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ vyžaduje: 63,9 % C, 5,4 % H, 3,9 % N.

Príklad 228

4-(2-Metoxyfenylsulfonyl)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón

Zlúčenina sa pripravila všeobecne spôsobom opísaným v príklade 227 a získala sa vo forme bielej kryštalickej látky s teplotou topenia 122 až 123 °C s 70 %-ným výťažkom.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,44 (2H, m, CH_2CO), 2,57 (2H, m, CH_2Ph), 3,37 (2H, m, $\text{H}_{3a} + \text{H}_{3b}$), 3,67, 4,36 (každý 1H, d, $J = 19,0$ Hz, NCH_2), 3,93 (3H, s, OCH_3), 5,49 1H, dd, $J = 2,7, 4,7$ Hz, H_4), 6,99 (1H, d, 3-(2- CH_3OPh)-H), 7,11 až 7,33 (6H, m, 5-(2- CH_3OPh)-H + Ph-H), 7,63 (1H, m, 4-(2- CH_3OPh)-H), 7,93 (1H, dd, 6-(2- CH_3OPh)-H).

Stanovené zloženie: 61,8 % C, 5,5 % H, 3,7 % N,
 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$ vyžaduje: 62,0 % C, 5,5 % H, 3,6 % N.

Príklad 229

N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metylfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl acetamid

a) 6-(3-Chlórfenyl)hexin-1-ol

Zmes 3-chlórfenyljódbenzénu (14,3 g, 60 mmolov), tetrakis (trifenylfosfín)u paládia (2,1 g, 1,8 mmolu) a 5-hexin

-1-olu (5,9 g, 60 mmolov) v trietylamíne (120 ml) sa miešala po dobu 3 hodín a rozdelila medzi vodu a éter. Éterová vrstva sa odložila a vodná vrstva sa extrahovala éterom. Spojené éterové extrakty sa premyli 1 M roztokom kyseliny chlorovodíkovej a sušili (Na_2SO_4). Éter sa odparil a odparok sa čistil rýchlou chromatografiou na oxide kremičitom za použitia dichlórmetánu ako eluačného činidla. Odparením príslušných podielov sa získal výsledný alkohol vo forme olejovitej látky (11,5 g, 92 % teoretického výťažku).

b) 1-(Ftalimido)-6-(3-chlórfenyl)hex-1-ín

Roztok 6-(3-chlórfenyl)hexin-1-olu (11,5 g, 55 mmolov), trifenylfosfínu (14,5 g, 55 mmolov) a ftalimidu (8,1 g, 55 mmolov) v suchom THF (110 ml) sa nechala niekoľko minút reagovať s roztokom dietylazodikarboxylátu (9,6 g, 55 mmolov) v THF (20 ml). Po 16 hodinách sa vo vákuu odstránili prchavé podiely a zvyšok sa zmiešal s éterom. Vyzrážaný podiel sa odstránil, filtrát sa odparil a odparok sa čistil rýchlou chromatografiou na oxide kremičitom za použitia dichlórmetánu ako eluačného činidla. Odparením príslušných podielov sa získal produkt vo forme tuhej látky (16,5 g, 89 % teoretického výťažku).

c) 6-(3-Chlórfenyl)hexylamín

Suspenzia 1-(ftalimido)-6-(3-chlórfenyl)hex-1-ínu (10 g, 30 mmolov) v metanole (100 ml) sa zmiešala s oxidom platiny (250 mg) a zmes sa hydrogenovala pri 0,35 MPa (50 psi) po dobu 72 hodín. Potom sa postupne pridávali ďalšie podiely katalyzátora až sa dosiahol teoretický obsah vodíka, zmes sa potom sfiltrovala, filtrát sa odparil do hnedého olejovitého zvyšku (9,5 g, 96 % teoretického výťažku). Zvyšok sa rozpustil v etanole (100 ml) a zahrieval sa s hydrátom hydrazínu (2,8 g, 56 mmolov) pri teplote refluxu po dobu 16 hodín. Zmes sa potom ochladila na 5 °C a vylúčený tuhý podiel sa odfiltroval. Odparením filtrátu sa získala olejovitá látka, ktorá sa rozpustila v éteri, premyla vodou, sušila (Na_2SO_4) a odparila. Získal sa hnedý olejovitý zvyšok (5,8 g, 98 % teoretického výťažku).

d) N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-1-brómacetamid

Roztok 6-(3-chlórfenyl)hexylamínu (20 g) a Hunigovej bázy (12,15 g) v suchom dichlórmétáne (250 ml) sa za chladenia na 0 až 5 °C zmiešal s brómacetylbromidom (19,0 g) v dichlórmétáne (50 ml). Po reakcii a chromatografii sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielej tuhej látky (20,4 g, 65 % teoretického výťažku). Teplota topenia produktu bola 63 až 65 °C.

e) 4-Metylfenyltio-2-oxo-azetidin-1-ón

4-metylfenyltio-2-oxo-azetidin-1-ón sa pripravil z 4-metylfenyltiolu a 4-acetoxiazetidinónu za prítomnosti etoxidu sodíka v etanole a izoloval sa vo forme tuhej látky krémového sfarbenia vo výťažku 4,3 % teoretického výťažku. Teplota topenia produktu bola 105 až 107 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 2,35 (3H, s, CH_3), 2,85, 3,32 (každý 1H, dd, 2,5, 15 Hz, H_{3a}), 3,34, 3,40 (1H, dd, $J = 5,15$ Hz, H_{3b}), 4,93 (1H, m, H_4), 5,03 (1H, m, H_4), 6,41 (1H, široký s, NH), 7,14 (2H, d, $J = 10$ Hz, Ph-H), 7,36 (2H, d, $J = 10$ Hz, Ph-H).

f) N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metylfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl acetamid

4-Metylfenyltio-2-oxo-azetidin-1-ón (2,5 g) sa nechal reagovať s N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-1-brómacetamidom (4,3 g) v suchom THF (100 ml) za prítomnosti 18-crown-6 éteru (≈ 5 mg) a bromidu tetra-n-butylamónia (1,44 g), čím sa po chromatografovaní získal N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metylfenyltio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (2,35 g, 43 % teoretického výťažku) vo forme bezfarebných prizmatických mikrokrokryštálov teplotou topenia 63 až 65 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 1,28 až 1,34 (2H, m, CH_2), 1,45 až 1,60 (4H, m, $(\text{CH}_2)_2$), 2,6 (2H, t, $J = 7,75$ Hz, CH_2), 2,89, 2,90 (každý 1H, dd, $J = 2,5, 15$ Hz, H_{3a}), 2,85 (2H, q, $J = 7,5$ Hz, NHCH_2), 3,34, 3,40 (1H, dd, $J = 5,15$ Hz, H_{3b}), 3,80, 3,96 (každý 1H, dd, $J = 19,00$ Hz, NCH_2), 5,03 (1H, m, H_4), 6,14 (1H, široká s, NH), 7,06 až 7,32 (8H, m, Ph-H).

Príklad 230

(R,R/S,S)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metylfenyl)sulfinyl-2-oxo-azetidin-1-ylacetamid

Reakciou N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metylfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl acetamidu s mCPBA obdobne ako v príklade 202 sa po kryštalizácii zo zmesi diastereoizomérov získa v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielych prizmatických kryštálikov s teplotou topenia 133 až 134 °C s výťažkom 32 % teoretického výťažku, $\tau_{\text{C=O}}$ 1 790 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 62,3 % C, 6,2 % H, 6,0 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje: 62,5 % C, 6,3 % H, 6,1 % N.

Príklad 231

(R,S/S,R)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metylfenyl)-sulfinyl-2-oxo-azetidin-1-ylacetamid

Odparením matečnej kvapaliny z kryštalizácie produktu v Príklade 230 sa získa v nadpise uvedená zlúčenina vo forme voskovitej tuhej látky s neurčenou teplotou topenia vo výťažku 11 %; $\tau_{\text{C=O}}$ 1 791, 1 690 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 60,2 % C, 6,0 % H, 5,8 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ vyžaduje: 60,5 % C, 6,5 % H, 5,9 % N.

Príklad 232

N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metylfenyl)sulfonyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Reakciou N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metylfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl acetamidu s mCPBA (2 ekvivalenty) obdobným spôsobom, ako sa uvádza v príklade 204 sa pripravila v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bielych prizmatických mikrokryštálikov s teplotou topenia 132 až 133 °C vo výťažku 71 % teoretického výťažku; $\tau_{\text{C=O}}$ 1 794, 1 690 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 60,1 % C, 6,1 % H, 5,9 % N,
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ vyžaduje: 60,4 % C, 6,1 % H, 5,9 % N.

Príklad 233

(+/-)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-fenyltio-2-oxoazetidin-1-yl acetamid hydrát

Reakciou kyseeliny (4-fenyltio-2-oxo)azetidin-1-yl oc - tovej s 6-(4-chlórfenyl)hexylamínom v podmienkách opísaných v príklade 201 sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebných kryštálov s teplotou topenia 57 až 59 °C s výťažkom 96 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 61,3 % C, 6,3 % H, 6,5 % N,
 $C_{23}H_{27}ClN_2O_2S \cdot H_2O$ vyžaduje: 61,5 % C, 6,3 % H, 6,5 % N.

Hore opísaná racemická zlúčenina (Príklad 233) sa delila vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou s chirálnym nosičom, čím sa získali konštitutívne enantioméry (Príklady 234 a 235).

Príklad 234

(-)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-fenyltio-2-oxoazetidin-1-yl acetamid hydrát

Bezfarebná olejovitá látka, $[\alpha]_D^{20} = -59,9^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 0,2$ % hmotnosť/objem).

Príklad 235

(+)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-fenyltio-2-oxoazetidin-1-yl acetamid hydrát

Bezfarebná olejovitá látka, $[\alpha]_D^{20} = +56,0^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 0,3$ % hmotnosť/objem).

Reakciou (+/-)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenyltio-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu s mCPBA spôsobom, opísaným v príkladoch 202 a 203 sa získajú nasledujúce sulfoxidy (príklady 236 a 237).

Príklad 236

(R,R/S,S)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl acetamid

Bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 110 až 111 °C. Výťažok produktu 23 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 61,7 % C, 6,1 % H, 6,3 % N,
 $C_{23}H_{27}ClN_2O_3S$ vyžaduje: 61,8 % C, 6,1 % H, 6,3 % N.

Príklad 237

(R,S/S,R)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Bezfarebné kryštály, teplota topenia produktu 85 až 88 °C. Výťažok 30 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 61,97 % C, 6,1 % H, 6,3 % N,
C₂₃H₂₇ClN₂O₃S vyžaduje: 61,8 % C, 6,1 % H, 6,3 % N.

(R,R/S,S)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (Príklad 236) sa oddelil vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou s chirálnym nosičom, čím sa získali konštitutívne enantioméry (Príklady 238 a 239).

Príklad 238

(-)-(R,R alebo S,S)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Bezfarebná tuhá látka. Teplota topenia produktu 115 až 118 °C. $[\alpha]_D^{20} = -238,6^\circ$ (CHCl₃, c = 0,04 % hmotnosť / objem).

Príklad 239

(+)-(R,R alebo S,S)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Bezfarebná tuhá látka. Teplota topenia produktu 116 až 118,5 °C. $[\alpha]_D^{20} = +251,5^\circ$ (CHCl₃, c = 0,03 % hmotnosť / objem).

(R,S/S,R)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (príklad 237) sa delil vysokúčinnou kvapalinovou chromatografiou s chirálnym nosičom, čím sa získali konštitutívne enantioméry (príklady 240 a 241).

Príklad 240

(+)-(R,S alebo S,R)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Bezfarebná tuhá látka. Teplota topenia produktu 115 až 116,5 °C. $[\alpha]_D^{20} = +188,6^\circ$ (CHCl₃, c = 0,04 % hmotnosť /

objem).

Príklad 241

(-)-(R,R alebo S,S)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Bezfarebná tuhá látka. Teplota topenia produktu 113 až 115 °C. $[\alpha]_D^{20} = + 188,6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,04$ % hmotnosť / objem).

Príklad 242

N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Reakciou (R,R/S,S)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu s mCPBA v dichlórmetáne sa získa v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebných kryštálov s teplotou topenia 144-146 °C, výťažok 92 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie:	59,6 % C, 5,9 % H, 6,1 % N,
$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ vyžaduje:	59,7 % C, 5,9 % H, 6,1 % N.

(+/-)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (Príklad 242) sa delil vysokúčinnou kvapalinovou chromatografiou s chirálnym nosičom, čím sa získali konštitutívne enantioméry (príklady 243 a 244).

Príklad 243

(-)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Bezfarebná tuhá látka. Teplota topenia produktu 106 až 109 °C. $[\alpha]_D^{20} = - 67,7^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,07$ % hmotnosť/objem).

Príklad 244

(+)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Bezfarebná tuhá látka. Teplota topenia produktu 110 až 111 °C. $[\alpha]_D^{20} = + 69,1^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,08$ % hmotnosť/objem).

Príklad 245

N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxyfenyltio-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

V nadpise uvedená zlúčenina sa pripravila spôsobmi opísanými v príklade 201 a izolovala sa vo forme bezfarebných kryštálov s teplotou topenia 84 až 86 °C, výťažok 94 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 62,4 % C, 6,3 % H, 6,1 % N,
C₂₄H₂₉ClN₂O₄S vyžaduje: 62,5 % C, 6,3 % H, 6,1 % N.

Reakciou N-[5-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxyfenyltio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu s mCPBA, obdobne ako sa opisuje v príkladoch 202 a 203, sa získajú ďalej uvedené sulfoxidové diastereoizoméry (Príklady 246 a 247).

Príklad 246

(R,R/S,S)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxyfenylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Bezfarebné kryštály, teplota topenia produktu 114 až 116 °C. Výťažok 39 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 60,1 % C, 6,0 % H, 6,0 % N,
C₂₄H₂₉ClN₂O₄S vyžaduje: 60,4 % C, 6,1 % H, 5,9 % N.

Príklad 247

(R,S/S,R)-N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxyfenylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Bezfarebné kryštály, teplota topenia produktu 74 až 77 °C. Výťažok 24 %.

Stanovené zloženie: 60,5 % C, 6,0 % H, 5,9 % N,
C₂₄H₂₉ClN₂O₄S vyžaduje: 60,4 % C, 6,1 % H, 5,9 % N.

Príklad 248

N-[6-(4-Chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxyfenylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid

Reakciou (R,R/S,S)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxyfenylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamidu s mCPBA sa získa v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebných

kryštálov s teplotou topenia 105 až 107 °C. Výťažok 91 % teoretického výťažku.

Stanovené zloženie: 58,6 % C, 5,9 % H, 5,8 % N,
C₂₄H₂₉ClN₂O₅S vyžaduje: 58,5 % C, 5,9 % H, 5,7 % N.

Príklad 249

N-Benzyl-[4-(4-metoxyfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl]-acetamid

Reakciou kyseliny (4-(4-metoxyfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl)-octovej s benzylamínom v podmienkách, opísaných v príklade 86 sa získa v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebného oleja s výťažkom 74 %.

¹H NMR δ (CDCl₃): 2,80, 2,86 (1H, dd, J = 2,3, 15,2 Hz, H₃), 3,29, 3,35 (1H, dd, J = 5, 15,2 Hz, H₃), 3,79 (3H, s, OCH₃), 3,85, 4,05 (každý 1H, d, J = 16,7 Hz, NCH₂), 4,43 (2H, d, J = 5,7 Hz, NHCH₂), 4,97 (1H, m, H₄), 6,5 (1H, m, NH), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz, 4-OCH₃Ph-H), 7,24-7,35 (7H, m, Ph-H, 4-OCH₃Ph-H); τ_{C=O} 1 775 cm⁻¹.

Stanovené zloženie: 64,0 % C, 5,8 % H, 8,1 % N,
C₁₉H₂₀N₂O₃S vyžaduje: 64,0 % C, 5,7 % H, 7,9 % N.

Reakciou N-benzyl-[4-(4-metoxyfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl]acetamidu s mCPBA a následnou rekryštalizáciou, obdobne ako sa opisuje v Príkladoch 2 a 3, sa získajú zlúčeniny, opísané v príkladoch 250 a 251.

Príklad 250

N-Benzyl-[4-(4-metoxyfenylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid (diastereoizomér 1)

Bezfarebná tuhá látka, teplota topenia produktu 165 °C. Výťažok 24 %.

¹H NMR δ (CDCl₃): 2,75, 2,81 (1H, dd, J = 4,7, 15 Hz, H₃), 3,41, 3,47 (1H, dd, J = 2,2, 15 Hz, H₃), 3,86 (3H, s, OCH₃), 3,99, 4,16 (každý 1H, d, J = 17,2 Hz, NCH₂), 4,47 (2H, m, NHCH₂), 4,55 (1H, m, H₄), 7,05 (2H, m, 4-OCH₃Ph-H), 7,1 (1H, m, NH), 7,33 (5H, m, Ph-H), 7,47 (2H, m, 4-OCH₃Ph-H); τ_{C=O} 1 791 cm⁻¹.

Stanovené zloženie: 61,3 % C, 5,4 % H, 7,5 % N,

$C_{19}H_{20}N_2O_4S$ vyžaduje: 61,3 % C, 5,4 % H, 7,5 % N.

Príklad 251

N-Benzyl-[4-(4-metoxyfenylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid (diastereoizomér 2)

Produktom bola penová látka, výťažok 21 %.

^1H NMR δ ($CDCl_3$): 3,23 (2H, m, 2x H_3), 3,35, 3,89 (každý 1H, d, $J = 16,9$ Hz, NCH_2), 3,83 (3H, s, OCH_3), 4,39, 4,57 (2H, 2xd z d, $J = 6,15$ Hz, $NHCH_2$), 4,65 (1H, m, H_4), 6,90 (2H, m, 4- OCH_3Ph-H), 7,26 až 7,50 (7H, m, Ph-H, 4- OCH_3Ph-H), 7,60 (1H, m, NH), $\tau_{C=O}$ 1 790 cm^{-1} .

Stanovené zloženie: 60,9 % C, 5,5 % H, 7,4 % N,

$C_{19}H_{20}N_2O_4S$ vyžaduje: 61,3 % C, 5,4 % H, 7,5 % N.

Príklad 301

Metyl-(4-(4-metoxybenzyltio)-2-oxoazetidin-1-yl)acetát

Reakciou 4-(4-metoxybenzyltio)-azetidin-2-ónu (7 g) s metylbromacetátom (5,3 g) v podmienkach, ako sú opísané v Príklade 29a sa získa v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebnej tuhej látky. teplota topenia produktu 45 až 46 °C. Výťažok 5,9 g (64 % teoretického výťažku).

Príklad 302

Metyl-(4-metoxyfenyltio-1-oxoazetidin-1-yl)acetát

K roztoku 4-(4-metoxyfenyltio)azetidin-2-ónu (H. Gu et al., J. Org. Chem., 55, 5655 (1990)) (11,6g, 55 mmolov), metylbromacetátu (9,2 g, 60 mmolov) a bromidu tetrabutylamónia (1,8 g, 0,56 mmolu) v suchom THF (300 ml) sa pridal rozpráškovaný hydroxid draselný (3,4 g, 60 mmolov). Zmes sa miešala po dobu 2 hodín pri teplote miestnosti a potom sa pridala voda (100 ml). Roztok sa extrahoval octanom etylnatým (3x 150 ml dávky) a spojené extrakty sa sušili ($MgSO_4$) a odparili. Odparok sa čistil rýchlou chromatografiou na silikagéli za použitia octanu etylnatého/hexánu (1:1 až 2:1) ako eluačného činidla, čím sa získal produkt vo forme tuhej látky s teplotou topenia 101 až 103 °C. Výťažok produktu bol 58 % teoretického výťažku.

^1H NMR (CDCl_3): 2,80 (1H, dd, $J = 2,2, 15$ Hz, H_{3a}), 3,34 (1H, dd, $J = 5,15$ Hz, H_{3b}), 3,72 (3H, s, OCH_3), 3,77, 4,29 (každý 1H, d, $J = 18,00$ Hz, NCH_2), 3,80 (3H, s, SCH_3), 5,07 (1H, m, H_4), 6,87 (2H, d, $J = 10$ Hz, 2,6-Ph-H), 7,35 (2H, d, $J = 10$ Hz, 3,5-Ph-H).

Príklad 303

Metyl-(4-fenyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetát

Reakciou 4-fenyltioazetidin-2-ónu (Iwata-Reuyl et al., J. Nat. Prod., 56(8), 1373 (1993)), (8 g) s metylbrómoacetátom (7,5 g) v podmienkách opísaných v Príklade 1b sa získala v nadpise uvedená zlúčenina ako bezfarebná olejovitá látka (6 g, 53 %-ný výťažok).

^1H NMR (CDCl_3): 2,87 (1H, dd, H_3), 3,42 (1H, dd, H_{3a}), 3,70 (3H, s, H_{3b}), 3,75, 4,29 (každý 1H, d, NCH_2), 5,22 (1H, dd, H_4), 7,26 až 7,46 (5H, m, Ph-H).

Príklad 304

Metyl[(3*S*,4*R*)-4-benzyltio-3-chlór-2-oxoazetidin-1-yl]-acetát

a) Metylester (6*S*)-1-oxo-chlórpenicilánovej kyseliny

Roztok metylesteru kyseliny (6*S*)-1-oxochlórpenicilánovej (13,34 g, 0,0534 molu) (Tetrahedron Lett. No.11, str. 1205 až 1210, 1966) v dichlórmetáne (200 ml) sa ochladil na - 70 a nechal sa reagovať s roztokom 3-chlórperoxybenzoovej kyseliny (16,76 g, 0,0534 molu) v dichlórmetáne (400 ml) po dobu 1 hodiny. teplota sa udržiavala na - 70 °C. Potom sa chladiaci kúpeľ odložil a reakčná zmes sa miešala 1,5 hodiny. Do reakčnej zmesi sa pridal roztok kyseliny 3-chlórperoxybenzoovej (0,5 g) v dichlórmetáne (100 ml) a zmes sa miešala 30 minút. Reakčná zmes sa potom postupne premyla 10 %-ným vodným roztokom siričitanu sodného, nasýteným roztokom NaHCO_3 , vodou. Potom sa sušila (MgSO_4) a odparila. Čistením rýchlou chromatografiou (oxid kremičitý, petroléter-octan etylnatý) sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebnej olejovitej látky v množstve 14,1 g (99 %-ný výťažok).

b) Metyl 2-[(3*S*,4*R*)-4-acetyltio-3-chlór-2-oxoazetidin-1-yl]-3-metylbut-2-enoát

Zmes metylesteru kyseliny (6*S*)-1-oxochlórpenicilánovej (13,94 g, 0,0625 molu), anhydridu kyseliny octovej (24,7 ml, 0,2618 molu) a triizopropylfosfitu (14,25 g, 0,0578 molu) v benzéne (150 ml) sa miešala pri teplote refluxu po dobu 21 hodín. Potom sa rozpúšťadla odparili a odparok sa ešte dvakrát odparil s xylénom. Oranžový olej sa zriedil octanom etylnatým (150 ml) a nechal sa reagovať s trietylamiénom (0,53 g, 0,00524 molu) za miešania po dobu 1 hodiny. Reakčná zmes sa potom postupne premyla 5 %-ným vodným roztokom kyseliny citrónovej, roztokom soli, 5 %-ným roztokom NaHCO₃, roztokom soli, sušila (MgSO₄) a odparila, čím vznikol hnedý olejovitý odparok. Oddestilovaním prchavých nečistôt a chromatografovaním (oxid kremičitý, dichlórmetán) a následným vyzrážaním z petroléteru sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme tuhej látky krémovej farby. Výťažok bol 6,7 g (44 % teoretického výťažku), teplota topenia 62 až 63 °C.

c) Metyl[(3*S*,4*R*)-4-acetyltio-3-chlór-2-oxoazetidin-1-yl]-acetát

Roztokom metyl-2-[(3*S*,4*R*)-4-acetyltio-3-chlór-2-oxoazetidin-1-yl]-3-metylbut-2-enoátu (7,6 g, 0,026 molu) v octane etylnatom (300 ml) pri - 65 až - 70 °C sa prebublával ozónovaný kyslík až sa dosiahlo trvalé modré sfarbenie. Nadbytok ozónu sa odstránil následným prebublávaním kyslíkom, potom sa po kvapkách pridával trimetylfosfit (30,7 ml, 0,26 molu). Po 15 minútach sa roztok nechal zahriať na teplotu miestnosti a miešal sa 19 hodín. Rozpúšťadla sa potom odstránili odparením, odparok sa znova dvakrát odparil s toluénom, potom sa rozpustil v octane etylnatom (175 ml) a intenzívne sa miešal spolu s roztokom *p*-toluénsulfónovej kyseliny (1,14 g) vo vode (60 ml). Po zriedení vodou sa oddelila organická vrstva a vodná vrstva sa ďalej extrahovala octanom etylnatým. Spojené organické extrakty sa postupne premyli nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a roztokom

soli, sušili (MgSO_4) a odparili. Čistením rýchlou chromatografiou (oxid kremičitý, petroléter-octan etylnatý) sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebnej tuhej látky s výťažkom 3,69 g (56 % teoretického výťažku). Teplota topenia produktu bola 82 až 83 °C.

d) [(3*S*,4*R*)-3-Chlór-1-(metoxykarbonylmetyl)-2-oxoazetidin-4-tiolát striebra

Roztok metyl[(3*S*,4*R*)-4-acetyltio-3-chlór-2-oxoazetidin-1-yl]acetátu (3,64 g, 0,0145 molu) v metanole (125 ml) sa za miešania v tlmenom svetle pridal do roztoku dusičnanu strieborného (3,2 g, 0,0188 molu) v metanole (55 ml). Potom sa za chladenia ľadom pridal trietylamín (2,6 ml, 0,0187 molu) a reakčná zmes sa potom miešala 1 hodinu pri 5 až 10 °C a následne 40 minút pri teplote miestnosti. Zmes sa filtrovala, tuhý podiel sa premyl metanolom (2x) a hexánom, čím sa získala v nadpise uvedená zlúčenina v množstve 4,19 g (92 % teoretického výťažku).

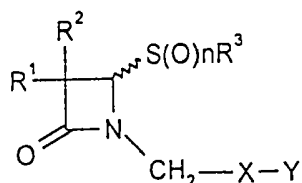
e) Metyl[(3*S*,4*R*)-4-benzyltio-3-chlór-2-oxoazetidin-1-yl]acetát

Roztok [(3*S*,4*R*)-3-chlór-1-(metoxykarbonylmetyl)-2-oxoazetidin-4-tiolátu striebra (4,12 g, 0,013 molu) v acetonitrile (125 ml) sa nechal reagovať s benzylbromidom (2,3 ml, 0,0193 molu) v ochrannej atmosfére dusíka a zmes sa v tme miešala po dobu 18 hodín. Potom sa zmes filtrovala a filtrát sa odparil. Čistením rýchlou chromatografiou (oxid kremičitý, petroléter-octan etylnatý) sa získala v nadpise uvedená zlúčenina vo forme bezfarebnej tuhej látky v množstve 2,93 g (75 % teoretického výťažku), ktorá mala teplotu topenia 77 až 79 °C.

^1H NMR δ (CDCl_3): 3,57, 4,0 (každý 1H, d, $J = 18$ Hz, NCH_2), 3,72 (3H, s, H_3), 3,82 (2H, s, SCH_2), 4,62 (1H, $J = 1,7$ Hz, H_4), 4,87 (1H, d, $J = 1,7$ Hz, H_3), 7,3 (5H, m, Ph-H).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina, všeobecného vzorca (I):



v ktorom:

R^1 a R^2 môžu byť rovnaké alebo rozdielne a každé je vybrané zo skupiny vodík, halogén alebo $\text{C}_{(1-8)}$ alkyl;

R^3 je aryl alebo $\text{arylC}_{(1-4)}$ alkyl, ktorý môže byť voliteľne substituovaný;

X je priama väzba; skupina X $(\text{CH}_2)_m$, v ktorej X je CO, CONR^5 , COO, CONR^5CO , alebo CONHO, v ktorých R^5 je vodík alebo $\text{C}_{(1-6)}$ alkyl a m je 0, alebo celé číslo od 1 do 12; alebo $\text{C}_{(1-12)}$ alkylénový reťazec, voliteľne prerušený s X ;

Y je voliteľne substituovaná arylová skupina; a

n je 0, 1 alebo 2.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorej R^1 a R^2 je každé vodík.

3. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo 2, v ktorej R^3 je $\text{arylC}_{(1-3)}$ alkyl.

4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v ktorej, v R^3 , arylová skupina je voliteľne substituovaný fenyl.

5. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v ktorej, v R^3 , arylová skupina je voliteľne substituovaný benzyl.

6. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5,

v ktorej R^3 je 4-karboxybenzyl alebo jeho zodpovedajúci $C_{(1-6)}$ alkylový alebo $C_{(2-6)}$ alkenylový ester.

7. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, v ktorej n je 1.

8. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, v ktorej $S(O)_n R^3$ je 4-karboxybenzylsulfinyl alebo jeho zodpovedajúci $C_{(1-6)}$ alkylový alebo $C_{(2-6)}$ alkenylový ester.

9. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, v ktorej X je $CO(CH_2)_m$, $CONH(CH_2)_m$, $CONHCO(CH_2)_m$, $CONHO(CH_2)_m$ a $C_{(2-12)}$ alkylén.

10. Zlúčenina podľa nároku 9, v ktorej X je $CONH(CH_2)_6$.

11. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10, v ktorej Y je benzénový kruh, voliteľne substituovaný až tromi ďalšími substituentami.

12. Zlúčenina podľa nároku 11, v ktorej Y je fenyl, voliteľne substituovaný halogénom.

13. Zlúčenina podľa nároku 12, v ktorej Y je 4-chlór- alebo 4-fluór- fenyl.

14. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 13, v ktorej vzájomné konfigurácie na C-4 a SO zoskupení sú R,S a S,R .

15. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 14, v ktorej absolútne konfigurácie na C-4 a SO zoskupení sú R alebo S .

16. Zlúčenina so vzorcom (I) podľa nároku 1 vybraná z:
4-(benzyltio)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidín-2-ón;

(4*R*, *SR*/4*S*, *SS*) 4-(benzylsulfinyl)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)-
azetidin-2-ón;

(4*R*, *SS*/4*S*, *SS*) 4-(benzylsulfinyl)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)-
azetidin-2-ón;

4-(benzylsulfonyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

4-(benzyltio)-1-(2-fenyl-2-oxoetyl)azetidin-2-ón;

(4*RSR*/4*S*, *SS*) 4-(benzylsulfinyl)-1-(2-fenyl-2-oxoetyl)-
azetidin-2-ón;

(4*R*, *SS*/4*S*, *SR*) 4-(benzylsulfinyl)-1-(2-fenyl-2-oxoetyl)-
azetidin-2-ón;

4-(benzyltio)-1-(9-fenyl-2-oxononyl)-azetidin-2-ón;

(4*R*, *SR*/4*S*, *SS*) 4-(benzylsulfinyl)-1-(9-fenyl-2-oxononyl)-
azetidin-2-ón;

(4*R*, *SS*/4*S*, *SR*) 4-(benzylsulfinyl)-1-(9-fenyl-2-oxononyl)-
azetidin-2-ón;

4-(2-metoxibenzyltio)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-
azetidin-2-ón;

(4*R*, *SR*/4*S*, *SS*) 4-(2-metoxibenzylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-
2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4*R*, *SS*/4*S*, *SR*) 4-(2-metoxibenzylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-
2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

4-(4-fluórbenzyltio)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4*R*, *SR*/4*S*, *SS*) 4-(4-fluórbenzylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-
2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4R,SS/4S,SR) 4-(4-fluór-benzylsulfinyl)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

4-(4-metoxibenzyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4R,SR/4S,SS) 4-(4-metoxibenzylsulfinyl)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4R,SS/4S,SR) 4-(4-metoxibenzylsulfinyl)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

4-(fenetyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4R,SR/4S,SS) 4-(fenetylsulfinyl)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4R,SS/4S,SR) 4-(fenetylsulfinyl)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

4-(3-fenylpropyltio)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4R,SR/4S,SS) 4-(3-fenylpropylsulfinyl)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4R,SS/4S,SR) 4-(3-fenylpropylsulfinyl)-N-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

trans 3-metyl-4-(benzyltio)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4R,SR/4S,SS) *trans* 3-metyl-4-(benzylsulfinyl)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4R,SS/4S,SR) *trans* 3-metyl-4-(benzylsulfinyl)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

N-(6-fenylhexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)-
acetamid;

(4*R*, *SR*/*4S*, *SS*) N-(6-fenylhexyl)-(4-benzylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*, *SS*/*4S*, *SR*) N-(6-fenylhexyl)-(4-benzylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-benzyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*, *SR*/*4S*, *SS*) N-benzyl-(4-benzylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*, *SS*/*4S*, *SR*) N-benzyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-
-yl)acetamid;

N-(4-fenylbutyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*, *SR*/*4S*, *SS*) N-(4-fenylbutyl)-(4-benzylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*, *SS*/*4S*, *SR*) N-(4-fenylbutyl)-4-(benzylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(9-fenylnonyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*, *SR*/*4S*, *SS*) N-(9-fenylnonyl)-(4-benzylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*, *SR*/*4S*, *SS*) N-(9-fenylnonyl)-(4-benzylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-metyl-N-(6-fenylhexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)-
acetamid;

(4*R*,*SR*/4*S*,*SS*) N-metyl-N-(6-fenylhexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*,*SS*/4*S*,*SR*) N-metyl-N-(6-fenylhexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-[6-(3,5-di-terc-butyl-4-hydroxyfenyl)hexyl]-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*,*SS*/4*S*,*SR*) N-[6-(3,5-di-terc-butyl-4-hydroxyfenyl)hexyl]-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-6-(4-metoxifyfenyl)hexyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*,*SR*/4*S*,*SS*) N-6-(4-metoxifyfenyl)hexyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*,*SS*/4*S*,*SR*) N-6-(4-metoxifyfenyl)hexyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid;

(4*R*,*SR*/4*S*,*SS*) N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*,*SS*/4*S*,*SR*) N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-(3,5-dichlórfenyl)hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*,*SR*/4*S*,*SS*) N-(6-(3,5-dichlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*, *SS*/4*S*, *SR*) N-(6-(3,5-dichlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfiny-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-(3-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid;

(4*R*, *SR*/4*S*, *SS*) N-(6-(3-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfiny-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*, *SS*/4*S*, *SR*) N-(6-(3-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfiny-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-6-(4-hydroxyfenyl)hexyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid;

(4*R*, *SR*/4*S*, *SS*) a (4*R*, *SS*/4*S*, *SR*) N-6-(4-hydroxyfenyl)hexyl-(4-benzylsulfiny-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-fenylhexyl)-(4-(4-etoxykarbonyl)benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*, *SS*/4*S*, *SR*) N-(6-fenylhexyl)-(4-(4-etoxykarbonyl)-benzylsulfiny-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-fenylhexyl)-(4-(4-etoxykarbonyl)benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*, *SS*/4*S*, *SR*) N-(6-fenylhexyl)-(4-(4-etoxykarbonyl)-benzylsulfiny-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(4-chlórbenzyltio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(4*R*, *SR*/4*S*, *SS*) N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(4-chlórbenzylsulfiny)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(4R,SS/4S,SR) N-(6-fenylhex-1-yl)-4-(4-chlórobenzyl-sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

trans N-(6-fenylhexyl)-(4-benzyltio-3-metyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

trans N-(6-fenylhexyl)-(4-benzylsulfinyl-3-metyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-fenylhexyl)-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid;

N-(6-(3,5-dichlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-(3-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

4-(benzyltio)-1-(3-fenylpropyl)-azetidin-2-ón;

(4R,SR/4S,SS) 4-benzylsulfinyl-1-(3-fenylpropyl)-azetidin-2-ón;

(4R,SS/4S,SR) 4-benzylsulfinyl-1-(3-fenylpropyl)-azetidin-2-ón;

4-benzyltio-1-(2-fenetyl)-azetidin-2-ón;

(4R,SR/4S,SS) 4-benzylsulfinyl-1-(2-fenetyl)-azetidin-2-ón;

(4R,SS/4S,SR) 4-benzylsulfinyl-1-(2-fenetyl)-azetidin-2-ón;

4-(benzyltio)-1-(4-fenylbutyl)-azetidin-2-ón;

(4R,SR/4S,SS) 4-benzylsulfinyl-1-(4-fenylbutyl)-azetidin-2-ón;

p-metoxybenzyl[(3*S*,4*R*)-4-benzyltio-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl]acetát;

(3*S*,4*R*)-*N*-(6-fenylhexyl)-1-(4-benzyltio-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(3*S*,4*R*,*SR*)-*N*-(6-fenylhexyl)-4-benzylsulfinyl-3-bróm-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(3*S*,4*R*,*SS*)-*N*-(6-fenylhexyl)-4-benzylsulfinyl-3-bróm-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(4*R*,*SS*/4*S*,*SR*)-*N*-(6-fenylhexyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(3*S*,4*R*)-*N*-(6-fenylhexyl)-1-(4-benzyltio-3-bróm-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*,*SS*)-*N*-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-[6-(4-fluórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxybenzyltio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-(6-(2,4-difluórfenyl)hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxybenzyltio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-(6-(3,4-difluórfenyl)hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(7-fenylhept-1-yl)-4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-(6-[4-chlórfenyl]hex-1-yl)-(4-metoxycarbonylbenzyltio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-(5-fenylpentyl)-4-benzyltio-2-oxoazetidiny-1-ylacetamid;

N-(6-(4-brómfenyl)hexyl)-4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl-acetamid;

N-(6-(4-fluórfenyl)hexyl)-4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl-acetamid;

N-[5-(4-chlórfenyl)pentyl]-4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl-acetamid;

N-[6-(2-chlórfenyl)hexyl]-4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl-acetamid;

N-(6-[4-chlórfenyl]hex-1-yl)-(4-alyloxykarbonylbenzyltio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-[6-(4-metylfenyl)-hexyl]-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid;

6-fenylhexyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetát;

6-(4-chlórfenyl)hexyl-[4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl]-acetát;

1-(9-fenylnonyl)-4-benzyltio-2-oxoazetidín;

N-[6-(4-fluórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxibenzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 1);

N-[6-(4-fluórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxibenzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-(2,4-difluórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 1);

N-(6-(2,4-difluórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl)-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxybenzylsulfinyl)-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 1);

N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxybenzyl-
sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;
(diastereoizomér 2);

N-(6-(3,4-difluórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl)-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 1);

N-(6-3,4-difluórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl)-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-(7-fenylhept-1-yl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-
1-yl)acetamid (diastereoizomér 1);

N-(7-fenylhept-1-yl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-
1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-[4-chlórfenyl]hex-1-yl)-(4-metoxycarbonylbenzyl-
sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 1);

N-(6-[4-chlórfenyl]hex-1-yl)-(4-metoxycarbonylbenzyl-
sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-fenylhex-1-yl)-(4-etoxykarbonylbenzylsulfinyl)-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 1);

N-(6-[4-chlórfenyl]hex-1-yl)-(4-alyloxykarbonylbenzyl-
sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-(5-fenylpentyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidinyl-1-yl
acetamid;

N-(5-(4-chlórfenyl)pentyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 1);

N-(5-(4-chlórfenyl)pentyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 2);

N-[5-(2-chlórfenyl)hexyl]-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 1);

N-[5-(2-chlórfenyl)hexyl]-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-(6-(4-brómfenyl)hexyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 1);

N-(6-(4-brómfenyl)hexyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-(4-fluórfenyl)hexyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 1);

N-(6-(4-fluórfenyl)hexyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 2);

6-fenylhexyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetát (2:1, diastereoizomér 2 : diastereoizomér 1);

6-(4-chlórfenyl)hexyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetát;

1-(9-fenylnonyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin (diastereoizomér 1);

1-(9-fenylnonyl)-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin (75 %-ný diastereoizomér 2);

N-[6-(4-metylfenyl)-hexyl]-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid;

N-[6-(4-metylfenyl)-hexyl]-[4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid;

N-(6-(4-chlórfenyl)hex-1-yl)-((4-karboxybenzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-[6-(4-fluórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxibenzylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-(6-(2,4-difluórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxibenzyl-sulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-(6-(3,4-difluórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(7-fenylhept-1-yl)-4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-(4-(4-karboxybenzylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-[5-(4-chlórfenyl)pentyl]-4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-[5-(2-chlórfenyl)hexyl]-4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-(6-(4-fluórfenyl)hexyl)-4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

6-fenylhexyl-[4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl]acetát;

6-(4-chlórfenyl)hexyl-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetát;

1-(9-fenylnonyl)-4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidín;

N-[6-(4-metylfenyl)-hexyl]-[4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid;

N-(6-fenylhexanoyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidinyl)acetamid;

N-(6-fenylhexanoyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidinyl)-acetamid;

N-(5-fenylpentyloxy)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid;

N-(5-fenylpentyloxy)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid (diastereoizomér 1);

N-(5-fenylpentyloxy)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid (diastereoizomér 2);

R-N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

S-N-(6-{4-chlórfenyl}hexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

4*R*, *SR*-N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzysulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

4*S*, *SS*-N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzysulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

4*R*, *SS*-N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

4*R*-N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

4*S*-N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

4*R*-(6-fenylhexyl)-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

4*R*,*SR*-N-(6-fenylhexyl)-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-4-(4-alyloxykarbonylbenzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-4-(4-alyloxykarbonylbenzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 1);

N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-4-(4-alyloxykarbonylbenzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-4-(4-karboxybenzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-4-(4-izopropyloxykarbonylbenzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-4-(4-propyloxykarbonylbenzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-[6-(4-fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-etyloxykarbonylbenzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)]acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-[4-fluórfenyl]hex-1-yl)-4-karboxybenzyltio-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-(6-[4-fluórfenyl]hex-1-yl)-(4-metylkarboxybenzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-[6-(4-fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-metyloxykarbonyl-benzyl)sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid; (diastereoizomér 2);

N-(6-{4-chlórfenyl}hexyl)-4-(4-izopropyloxykarbonylbenzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-{4-chlórfenyl}hexyl)-4-(4-propyloxykarbonylbenzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-{4-chlórfenyl}hexyl)-4-(4-etyloxykarbonylbenzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-[6-(4-fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-(alyloxykarbonylmetyl)benzyl)tio-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid;

N-[6-(4-fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-(alyloxykarbonylmetyl)-benzyl)sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid
(diastereoizomér 1);

N-[6-(4-fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-(alyloxykarbonylmetyl)-benzyl)sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid
(diastereoizomér 2);

N-[6-(4-fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-(karboxymetyl)benzyl)tio-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid;

N-[6-(4-fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-(karboxymetyl)benzyl)sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid
(diastereoizomér 1);

N-[6-(4-fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-(karboxymetyl)benzyl)sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid
(diastereoizomér 2);

N-2,4-dichlórbenzyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid;

N-2,4-dichlórbenzyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 1);

N-2,4-dichlórbenzyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-2,4-dichlórbenzyl-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid;

N-3,4-dichlórbenzyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid;

N-3,4-dichlórbenzyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid (diastereoizomér 1);

N-3,4-dichlórbenzyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid (diastereoizomér 2);

N-3,4-dichlórbenzyl-(4-benzylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-yl)-acetamid;

(3S,4R)-N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-(3-chlór-4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(SR,3S,4R)-N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-(3-chlór-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(SS,3S,4R)-N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-(3-chlór-4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-(4-fluórfenyl)hexyl)-(3S,4R)-4-benzyltio-3-((R)-hydroxyetyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-(6-(4-fluórfenyl)hexyl)-(3S,4R)-4-benzylsulfinyl-3-((R)-hydroxyetyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-fenylhexyl)-(4-(4-metoxifenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl)-

acetamid;

(4*R*,*SR*/*4S*,*SS*) *N*-(6-fenylhexyl)-(4-(4-metoxifenyl)sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*,*SS*/*4S*,*SR*) *N*-(6-fenylhexyl)-(4-(4-metoxifenyl)sulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-fenylhexyl)-(4-(4-metoxifenyl)sulfonyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-fenylhexyl)-(4-(3,4-dimetoxifenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*,*SS*/*S*,*SR*) *N*-(6-fenylhexyl)-(4-(3,4-dimetoxifenylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*,*SR*/*4S*,*SS*) *N*-(6-fenylhexyl)-(4-(3,4-dimetoxifenylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-fenylhexyl)-(4-(4-chlórfenyltio)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

4-(fenyltio)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(*S*)-4-(fenyltio)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón;

(*R*)-4-(fenyltio)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón;

4-(2-metoxifenyltio)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

4-(3,4-dimetoxypfenyltio)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

4-(3-metoxifenyltio)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón;

4-(4-metoxifenyltio)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4*R*, *SR*/*4S*, *SS*) 4-(fenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-
azetidin-2-ón;

(4*R*, *SS*/*4S*; *SR*) -4-(fenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-
azetidin-2-ón;

(4*R*, *SR*) -4-(fenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-
azetidin-2-ón;

(4*R*, *SS*) -4-(fenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-
azetidin-2-ón;

(4*R*, *SR*/*4S*, *SS*) 4-(2-metoxifenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-
2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4*R*, *SS*/*4S*, *SR*) -4-(2-metoxifenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-
2-oxobutyl)azetidin-2-ón;

(4*R*, *SS*/*4S*, *SR*) -4-(3,4-dimetoxifenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-
2-oxobutyl)azetidin-2-ón;

(4*R*, *SR*/*4S*, *SS*) 4-(3-metoxifenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-
2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4*R*, *SS*/*4S*, *SR*) -4-(3-metoxifenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-
2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4*R*, *SR*/*4S*, *SS*) 4-(4-metoxifenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-
2-oxobutyl)azetidin-2-ón;

(4*R*, *SS*/*4S*, *SR*) -4-(4-metoxifenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-
2-oxobutyl)azetidin-2-ón;

4-(fenylsulfonyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón;

4-(2-metoxifenylsulfonyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-
azetidin-2-ón;

N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metylfenyltio)-
2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(R,R/S,S)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metylfenyl)-
sulfinyl-2-oxoazetidiny-1-ylacetamid;

(R,S/S,R)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metylfenyl)-
sulfinyl-2-oxoazetidiny-1-ylacetamid;

N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metylfenyl)sulfonyl-
2-oxoazetidin-1-yl acetamid;

N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenyltio-2-oxoazetidin-
1-ylacetamid hydrát;

(-)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenyltio-2-oxoazetidin-
1-ylacetamid hydrát;

(+)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenyltio-2-oxoazetidin-
1-ylacetamid hydrát;

(R,R/S,S)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(R,S/S,R)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(-)-(R,R alebo S,S)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenyl-
sulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+)-(R,S alebo S,R)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenyl-
sulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+)-(R,S alebo S,R)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenyl-
sulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(-)-(R,R alebo S,S)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenyl-

sulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(-)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfonyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxifynyltio)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(*R,R/S,S*)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxifynylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(*R,S/S,R*)-N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxifynylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxifynylsulfonyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-benzyl-[4-(4-metoxifynyltio)-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid;

N-benzyl-[4-(4-metoxifynylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid (diastereoizomér 1);

N-benzyl-[4-(4-metoxifynylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid (diastereoizomér 2);

17. Zlúčenina vzorca (I) podľa nároku 1, vybraná z:
(4*R*,SS/4*S*,*SR*)-N-(6-fenylhexyl)-(4-(4-metoxifynylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*,SS/4*S*,*SR*)-N-(6-fenylhexyl)-(4-(3,4-dimetoxifynylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*, *SR/4S*, *SS*)-*N*-(6-fenylhexyl)-(4-(3,4-dimetoxyfenylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*, *SS/4S*, *SR*)-4-(fenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4*R*, *SS*)-4-(fenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4*R*, *SS/4S*, *SR*)-4-(3,4-dimetoxyfenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)azetidin-2-ón;

(4*R*, *SS/4S*, *SR*)-4-(3-metoxyfenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(4*R*, *SS/4S*, *SR*)-4-(4-metoxyfenylsulfinyl)-*N*-(4-fenyl-2-oxobutyl)-azetidin-2-ón;

(*R*, *S/S*, *R*)-*N*-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metylfenyl)sulfinyl-2-oxoazetidinyl-1-ylacetamid;

(*R*, *S/S*, *R*)-*N*-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(+)-(*R*, *S* alebo *S*, *R*)-*N*-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(-)-(*R*, *R* alebo *S*, *S*)-*N*-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-fenylsulfinyl-2-oxoazetidin-1-ylacetamid; a

(*R*, *S/S*, *R*)-*N*-[6-(4-chlórfenyl)hexyl]-4-(4-metoxyfenylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid.

18. Zlúčenina vzorca (I) podľa nároku 1, vybraná z:
N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-4-(4-alyloxykarbonylbenzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-4-(4-karboxybenzylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-4-(4-izopropoxykarbonyl-benzyl-
sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-4-(4-propyloxykarbonylbenzyl-
sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-[4-(4-etyloxykarbonyl-benzyl)-
sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-[4-fluórfenyl]hex-1-yl)-4-karboxybenzyltio)-
2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-(6-{4-fluórfenyl}hexyl)-[4-(4-metyloxykarbonyl-benzyl)-
sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-{4-chlórfenyl}hexyl)-4-(4-izopropoxykarbonyl-benzyl-
sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-{4-chlórfenyl}hexyl)-4-(4-propyloxykarbonylbenzyl-
sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-{4-chlórfenyl}hexyl)-4-(4-etyloxykarbonylbenzyl-
sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (diastereoizomér 2);

N-[6-(4-fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-(alyloxykarbonyl-metyl)-
benzyl)sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid
(diastereoizomér 2);

N-[6-(4-fluórfenyl)hexyl]-[4-(4-(karboxymetyl)benzyl)-
sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl]acetamid (diastereoizomér 2);

(4R,SS/4S,SR) 4-(benzylsulfinyl)-1-(4-fenyl-2-oxobutyl)-
azetidin-2-ón;

(4R,SS/4S,SR) 4-(benzylsulfinyl)-1-(9-fenyl-2-oxononyl)-
azetidin-2-ón;

(4R,SS/4S,SR) N-(6-fenylhexyl)-(4-benzylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4R,SS/4S,SR) N-benzyl-(4-benzylsulfinyl-2-oxoazetidin-
1-yl)acetamid;

(4R,SS/4S,SR) N-(9-fenylnonyl)-(4-benzylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4R,SS/4S,SR) N-[6-(3,5-di-terc-butyl-4-hydroxyfenyl)-
hexyl]-(4-benzyl-sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4R,SR/4S,SS) N-6-(4-metoxifyenyl)hexyl-(4-benzylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4R,SS/4S,SR) N-6-(4-metoxifyenyl)hexyl-(4-benzylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4R,SS/4S,SR) N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4R,SS) N-(6-(4-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4R,SS/4S,SR) N-(6-(3,5-dichlórfenyl)hexyl)-(4-benzyl-
sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4R,SS/4S,SR) N-(6-(3-chlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfinyl-
2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4R,SS/4S,SR) N-(6-fenylhexyl)-(4-(4-etoxykarbonyl)benzyl-
sulfinyl-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

N-(6-(3,5-dichlórfenyl)hexyl)-(4-benzylsulfonyl-

2-oxoazetidin-1-yl)acetamid;

(4*R*,*SS*/*4S*,*SR*) 4-benzylsulfinyl-1-(2-fenetyl)azetidin-2-ón;

(4*R*,*SS*/*4S*,*SR*) N-(6-fenylhexyl)-4-benzylsulfinyl-3-bróm-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

(3*S*,4*R*,*SR*)-N-(6-fenylhexyl)-4-benzylsulfinyl-3-bróm-2-oxoazetidin-1-ylacetamid;

N-(6-[4-chlórfenyl]hex-1-yl)-(4-karboxylbenzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-[4-chlórfenyl]hex-1-yl)-(4-metoxo-karbonylbenzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 2);

N-(6-[4-chlórofenyl]hex-1-yl)-(4-alyloxykarbonylbenzylsulfinyl)-2-oxoazetidin-1-ylacetamid (diastereoizomér 2);

a

metyl[(3*S*,4*R*)-4-benzyltio-3-chlór-2-oxoxazetidin-1-yl)-acetát.

19. Farmaceutická kompozícia obsahujúca zlúčeninu vzorca (I) podľa nároku 1 a farmaceuticky prípustný nosič.

20. Zlúčenina vzorca (I) na použitie v terapii.

21. Použitie zlúčeniny vzorca (I) podľa nároku 1, pri výrobe liečiva na liečbu aterosklerózy.

22. Použitie zlúčeniny vzorca (I) podľa nároku 1 pri výrobe liečiva na liečbu cukrovky, hypertenzie, angíny pectoris, po-ischémických stavov, reperfúzie, reumatoidnej artritídy, porážky, infarktu myokardu, reperfúzneho poškodenia, nákaz, akútnych a chronických zápalov, zápalových stavov mozgu ako je Alzheimerova choroba, neuropsychických porúch ako je schizofrénia a psoriázy.

23. Spôsob liečby chorobných stavov spojených s aktivitou enzýmu Lp-PLA2, ktorý zahŕňa liečbu pacienta, ktorý liečbu potrebuje, terapeuticky účinným množstvom inhibítora uvedeného enzýmu.

24. Spôsob podľa nároku 23, pri ktorom je chorobný stav spojený so zvýšeným pôsobením monocytov, makrofágov alebo lymfocytov.

25. Spôsob podľa nároku 23, pri ktorom je chorobný stav spojený s tvorbou lyzofosfatidylcholínu a oxidovaných voľných mastných kyselín.

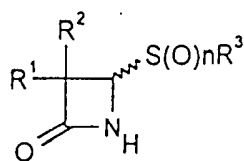
26. Spôsob podľa nároku 23, pri ktorom je chorobný stav spojený s lipidovou peroxidáciou v spojení s aktivitou Lp PLA2.

27. Spôsob podľa nároku 23, pri ktorom je chorobný stav spojený s endoteliálnou dysfunkciou.

28. Zlúčenina, ktorá má vzorec (I) podľa nároku 1, v kombinácii s ďalšou terapeuticky účinnou látkou, vybranou z anti-hyperlipidemických, anti-aterosklerotických, anti-diabetických, anti-anginálnych, protizápalových a anti-hypertenzných látok, na použitie v terapii.

29. Spôsob prípravy zlúčeniny, ktorá má vzorec (I) ako je určená v nároku 1, ktorý zahŕňa:

i) reakciu azetidónu so vzorcom (II):



(II)

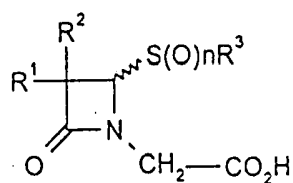
v ktorom:

n , R^1 , R^2 a R^3 sú určené hore;
s alkylačným činidlom so vzorcom (III):



v ktorom Z je vymeniteľná skupina a X a Y sú určené hore;
v alkylačných podmienkach;

ii) keď X znamená skupinu $CONR^5(CH_2)_m$ alebo $CONHO(CH_2)_m$, spôsob prípravy zahŕňa reakciu kyseliny so vzorcom (IV):



(IV)

v ktorom:
 n , R^1 , R^2 a R^3 sú určené hore;
s aminorom, ktorý má vzorec (V):

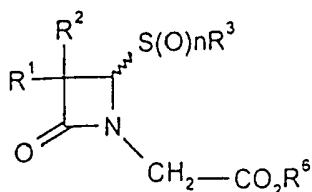


alebo hydroxylaminom so vzorcom (VI):



v ktorom Y a m sú definované vyššie,
za podmienok vhodných na tvorbu amidovej alebo hydroxamátovej väzby;

iii) keď X znamená skupinu $COO(CH_2)_m$, uvedený spôsob zahŕňa preesterifikáciu iného esteru, ktorý má vzorec (VII):



(VII)

v ktorom:

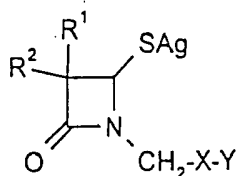
R^6 je (C_{1-6}) alkyl;

n , R^1 , R^2 a R^3 sú určené hore;

za použitia podmienok vhodných na preesterifikáciu;

iv) keď X znamená skupinu $COO(CH_2)_m$, uvedený spôsob zahŕňa reakciu zlúčeniny so vzorcom (IV) ako bola určená hore, s alkoholom $Y(CH_2)_mOH$ alebo jeho aktivovaným derivátom v podmienkách vhodných na tvorbu esteru; alebo zahŕňa

v) reakciu zlúčeniny so vzorcom (VIII):



(VIII)

v ktorom R^1 , R^2 a R^3 sú určené hore;

s alkylačným činidlom, ktoré má vzorec (IX):



(IX)

v ktorom R^3 a Z sú určené hore;

v podmienkách vhodných na alkyláciu.

30. Zlúčenina, ktorá má vzorec (VII), podľa nároku 29.

31. Zlúčenina, ktorá má vzorec (VII), podľa nároku 29, na použitie v terapii.

32. Zlúčenina, ktorá má vzorec (VII), podľa nároku 29, vybraná z:

metyl-(4-benzyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetát,

metyl-(4-(4-metoxybenzyltio)-2-oxoazetidin-1-yl)acetát,

metyl-(4-metoxyfenyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetát a

metyl-(4-fenyltio-2-oxoazetidin-1-yl)acetát.